

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ: ΒΟΗΘΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟΥ



Φαρμακευτική Βιοτεχνολογία.

Βιοφαρμακευτική εκπαίδευση στον 21ο αιώνα

ΑΘΗΝΑ 2026

Περίληψη της μαθησιακής ενότητας

Η ενότητα στοχεύει στην εισαγωγή των εκπαιδευομένων στις

Βασικές αρχές και εφαρμογές της βιοτεχνολογίας, που περιγράφουν τη χρήση ενός οργανισμού, στοιχείου οργανισμού ή βιολογικού συστήματος, για την παραγωγή ενός ειδικού προϊόντος.

Επεξηγούνται οι όροι

Γονίδιο, γονιδιακή έκφραση, κλωνοποίηση, φορείς έκφρασης, ομόλογα / ετερόλογα συστήματα έκφρασης ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών.

Παρουσιάζονται η αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) για την ενίσχυση συγκεκριμένου επιθυμητού γονιδίου και η εισαγωγή του σε συστήματα έκφρασης πρωτεϊνών.

Περιγράφονται

η διαδικασία για την παραγωγή ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης σε ένα σύστημα σε μεγάλες ποσότητες,

ο τρόπος **καθαρισμού και μορφοποίησης** της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης, για τη χρήση της ως βιοθεραπευτικού προϊόντος.

Αναφέρονται και αναλύονται **παραδείγματα** της εφαρμογής των μεθόδων στην παραγωγή βιοθεραπευτικών προϊόντων, όπως οι **ανασυνδυασμένες ινσουλίνες, οι αυξητικές ορμόνες, οι αιμοποιητικοί και οι αυξητικοί παράγοντες, οι ιντερφερόνες και οι ιντερλευκίνες, οι ανασυνδυασμένοι πηκτικοί και θρομβολυτικοί παράγοντες, τα θεραπευτικά ή διαγνωστικά αντισώματα, τα εμβόλια και τα αντιβιοτικά.**

Περιλαμβάνονται οι γενωμικές και λοιπές «ωμικές» τεχνολογίες, γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες, βιοθεραπευτικά προϊόντα και βιοομοειδή.

Η ενότητα καλύπτει ρυθμιστικά θέματα που αφορούν

την **ποιότητα, την παραγωγή και την έγκριση βιοθεραπευτικών ουσιών**, καθώς και

θέματα **βιοηθικής σχετιζόμενα με γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς χρησιμοποιούμενους για την παραγωγή βιοθεραπευτικών μορίων.**

• **Προσδοκώμενα μαθησιακά αποτελέσματα.**

Όταν ολοκληρώσουν τη μαθησιακή ενότητα, οι εκπαιδευόμενοι/ες θα είναι ικανοί/ές να:

ο Ορίζουν τη **βιοτεχνολογία, τα βιοθεραπευτικά και βιοομοειδή προϊόντα.**

ο Εξηγούν τους όρους γονίδιο, γονιδιακή έκφραση, κλωνοποίηση, φορείς έκφρασης, ομόλογα/ετερόλογα συστήματα έκφρασης και ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη.

ο Περιγράφουν την αλληλουχία των τεχνικών που εφαρμόζονται για την κλωνοποίηση ενός γονιδίου, την παραγωγή, τον καθαρισμό και τη μορφοποίηση ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης σε ένα σύστημα έκφρασης.

ο Επεξηγούν την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR).

ο Παρουσιάζουν εφαρμογές της βιοτεχνολογίας και αναλυτικά παραδείγματα κατηγοριών βιοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

ο Περιγράφουν την παραγωγή και τις εφαρμογές μονοκλωνικών αντισωμάτων.

ο Αναφέρουν γενωμικές και λοιπές «ωμικές» τεχνολογίες, γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες.

ο Εκφράζουν τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής της βιοτεχνολογίας στην παραγωγή βιοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

ο Συζητούν κοινωνικές και ηθικές προεκτάσεις των εφαρμογών βιοτεχνολογικών μεθόδων και δημιουργίας γενετικά τροποποιημένων οργανισμών.

• Αριθμός ωρών διδασκαλίας της μαθησιακής ενότητας ανά εβδομάδα Θεωρία (2), Εργαστήριο (0), Σύνολο (2)

ο Ορίζουν τη βιοτεχνολογία, τα βιοθεραπευτικά και βιοομοειδή προϊόντα.

ο Εξηγούν τους όρους γονίδιο, γονιδιακή έκφραση, κλωνοποίηση, φορείς έκφρασης, ομόλογα/ετερόλογα συστήματα έκφρασης και ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη.

ο Περιγράφουν την αλληλουχία των τεχνικών που εφαρμόζονται για την κλωνοποίηση ενός γονιδίου, την παραγωγή, τον καθαρισμό και τη μορφοποίηση ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης σε ένα σύστημα έκφρασης.

ο Επεξηγούν την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR).

ο Παρουσιάζουν εφαρμογές της βιοτεχνολογίας και αναλυτικά παραδείγματα κατηγοριών βιοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

ο Περιγράφουν την παραγωγή και τις εφαρμογές μονοκλωνικών αντισωμάτων.

ο Αναφέρουν γενωμικές και λοιπές «ωμικές» τεχνολογίες, γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες.

ο Εκφράζουν τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής της βιοτεχνολογίας στην παραγωγή βιοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

ο Συζητούν κοινωνικές και ηθικές προεκτάσεις των εφαρμογών βιοτεχνολογικών μεθόδων και δημιουργίας γενετικά τροποποιημένων οργανισμών.

Εισαγωγικές έννοιες.

Η **Φαρμακευτική Βιοτεχνολογία** αξιοποιεί τη μοριακή βιολογία και γενετική μηχανική για τον σχεδιασμό, ανάπτυξη και παραγωγή **προηγμένων φαρμάκων** (πρωτεΐνες, ένζυμα, εμβόλια) μέσω ζωντανών οργανισμών.

Εστιάζει στη φαρμακοδυναμική/φαρμακοκινητική βιολογικών παραγόντων, τις κλινικές δοκιμές και τη βιοηθική, αναπτύσσοντας ταχύτατα τον κλάδο των **βιομοειδών φαρμάκων**.

Η **Φαρμακευτική Βιοτεχνολογία** αποτελεί έναν ταχέως αναπτυσσόμενο κλάδο που συνδυάζει τις αρχές της **μοριακής βιολογίας της γενετικής μηχανικής και της φαρμακευτικής επιστήμης** για την ανάπτυξη παραγωγή και διάθεση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων. Χρησιμοποιεί ζωντανούς οργανισμούς (κύτταρα βακτηρια/ένζυμα) για τη δημιουργία θεραπευτικών ουσιών.

Η φαρμακευτική βιοτεχνολογία αποτελεί γέφυρα μεταξύ της βασικής βιολογικής έρευνας και της κλινικής πράξης προσφέροντας λύσεις σε νοσήματα που ήταν δύσκολο να θεραπευτούν με παραδοσιακά χημικά φάρμακα.

Στόχος: Η παραγωγή ασφαλών αποτελεσματικών και συχνά εξατομικευμένων φαρμάκων προσαρμοσμένων στο γενετικό προφίλ του ασθενούς με την χρήση βακτηρίων, ζυμομυκήτων ή κυττάρων θηλαστικών για τη δημιουργία θεραπευτικών πρωτεϊνών

Βασικές Τεχνολογίες

Τεχνολογία Ανασυνδυασμένου DNA (rDNA): Η εισαγωγή ξένου DNA σε έναν οργανισμό (π.χ. βακτήριο) για να τον αναγκάσει να παράγει μια συγκεκριμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη (π.χ. ινσουλίνη).

Μονοκλωνικά Αντισώματα (mAbs): Εξειδικευμένες πρωτεΐνες που παράγονται εργαστηριακά για να στοχεύουν συγκεκριμένα κύτταρα/όπως καρκινικά κύτταρα.

Κυτταροκαλλιέργειες: Ανάπτυξη ζωικών ή φυτικών κυττάρων σε ελεγχόμενο περιβάλλον για την παραγωγή βιολογικών προϊόντων.

Γενετική Μηχανική: Τροποποίηση γονιδίων για την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

• **Βιοτεχνολογικά Προϊόντα (Βιοφάρμακα)**

Ανασυνδυασμένες Πρωτεΐνες: Ινσουλίνη, αυξητικές ορμόνες, ιντερφερόνες.

Εμβόλια: Παραδοσιακά αλλά και νέας γενιάς (π.χ. mRNA εμβόλια).

Θεραπευτικά Ένζυμα: Για την αντιμετώπιση ενζυμικών ανεπαρκειών.

Γονιδιακή Θεραπεία: Αντικατάσταση ή διόρθωση ελαττωματικών γονιδίων.

Βασικά Στάδια Ανάπτυξης

Έρευνα και Ανακάλυψη: Εντοπισμός του μοριακού στόχου.

Παραγωγή (Upstream & Downstream Processing): Καλλιέργεια οργανισμών και καθαρισμός της δραστικής ουσίας.

Μορφοποίηση (Formulation): Μετατροπή της ουσίας σε τελικό φάρμακο (π.χ. ένεση).

Κλινικές Μελέτες: Δοκιμές σε ανθρώπους για ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Σύγχρονες Εφαρμογές

Φαρμακογονιδιοματική: Εξατομικευμένη ιατρική με βάση τη γενετική.

Διαγνωστικά Εργαλεία: Μοριακές τεχνικές (PCR, ELISA) για την έγκαιρη διάγνωση.

Η Βιοτεχνολογία (Biotechnology) είναι όρος ελληνικής προέλευσης, (βίος+τεχνολογία). Περιλαμβάνει όλες τις διεργασίες που αφορούν την αξιοποίηση ιδιοτήτων ζωντανών οργανισμών, για την παραγωγή ή/και την βελτίωση υπαρχόντων. Στην Βιοτεχνολογία άρα, χρησιμοποιούνται βιολογικά υλικών και μέσω τεχνικών διεργασιών παράγονται προϊόντα που υπάρχουν στην φύση ή είναι νέα. Ο ορισμός αυτός δείχνει ότι η Βιοτεχνολογία είναι μία διεπιστημονική δραστηριότητα με εφαρμοσμένους στόχους. Οι βασικοί επιστημονικοί άξονές της είναι η Μικροβιολογία, η Βιοχημεία, η Μοριακή και Κυτταρική Βιολογία, η Γενετική και η Χημική Μηχανική. Περιλαμβάνει αντιδράσεις και διαδικασίες που πραγματοποιούνται από μικροβιακά, ζωικά ή φυτικά κύτταρα, από κυτταρικά οργανίδια ή από ενεργά βιομόρια όπως π.χ. τα ένζυμα.

Θεωρητικά λοιπόν η πρώτη οργανική ένωση που παρασκευάστηκε βιοτεχνολογικά ήταν η «αιθυλική αλκοόλη». Το «κρασί» ήταν ήδη γνωστό 2.000 χρόνια π.Χ. στην Ασσυρία. Η «μπύρα» αναφέρεται σε μνημεία των Σουμερίων και σε άλλα ιστορικά ευρήματα των Βαβυλωνίων και των Αιγυπτίων προϊστορικής εποχής. Άλλα προϊόντα ζύμωσης γνωστά από την αρχαιότητα υπήρξαν το ψωμί και το ζύδι στην Ασσυρία, Βαβυλωνία και την Αίγυπτο. Το πρώτο προϊόν που παρασκευάστηκε βιομηχανικά ήταν το ζύδι στην Ορλεάνη της Γαλλίας στο τέλος του 14ου αιώνα.

Την εξήγηση της παρασκευής αλκοόλης από σάκχαρα έδωσε τον 18ο αιώνα ο Lavoisier.

Όμως ως θεμελιωτής της Βιοτεχνολογίας θεωρείται ο Pasteur λόγω των παρατηρήσεών του στους μικροοργανισμούς, ενώ ο Koch ανέπτυξε την τεχνική καλλιιεργειών μικροοργανισμών. Η βιοτεχνολογία προχώρησε στην παρασκευή χημικών ουσιών όπως γλυκερίνης, μίγματος βουτανόλης/ακετόνης και κιτρικού οξέος.

Μετά την ανακάλυψη της αντιμικροβιακής δράσης της πενικιλίνης το 1928-29 από τον Alexander Fleming προέκυψε η ανάγκη για παρασκευή καλλιιεργειών σε βιομηχανική κλίμακα.

Η μοριακή βιολογία με την γενετική μηχανική άνοιξαν νέους ορίζοντες και την δεκαετία του '80 οι επιστήμονες προχώρησαν σε επεμβάσεις στο DNA in vitro βάζοντας τα θεμέλια στις τεχνικές του ανασυνδυασμένου DNA. Έτσι στις μέρες μας μικρόβια μπορούν να συνθέσουν ανθρώπινες ορμόνες (π.χ. ινουλίνη), παράλληλα με τις μεθόδους ανασυνδυασμένου DNA επιτυγχάνεται η σύνθεση νέων επιθυμητών προϊόντων όπως στην παραγωγή πρωτεϊνών, επειδή οι πρωτεΐνες είναι κατά κύριο λόγο το άμεσο προϊόν των γονιδίων.

Οι έρευνες έστρεψαν επίσης ενδιαφέρον τους στην παρασκευή ανασυνδυασμένου DNA, που έχει την ικανότητα να εκτελεί συγκεκριμένες λειτουργίες.

Οι *επεμβάσεις στο DNA θεωρούνται ως το σημαντικότερο επίτευγμα της βιοτεχνολογίας όχι μόνο γιατί ανοίγει νέα επιστημονικά μονοπάτια, αλλά και γιατί είναι και το μόνο που απέφερε εξαιρετικά οικονομικά οφέλη* (π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα, διαγνωστικά αντιδραστήρια, εμβόλια, βιομόρια κλπ.).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ

Ο ορισμός για τις περισσότερες βιοτεχνολογικές διεργασίες θα μπορούσε να εκφραστεί με την εξίσωση

Τεχνικές Υπόστρωμα + βιολογικοί καταλύτες Προϊόν διεργασίες

Το υπόστρωμα, η αρχική δηλαδή πρώτη ύλη μπορεί να είναι βιολογικό υλικό, χημική ένωση ή μίγμα συστατικών, αποτελείται από πηγές C, N, ανόργανα άλατα και άλλα στοιχεία.

Οι βιολογικοί καταλύτες περιλαμβάνουν τα ένζυμα, τους μικροοργανισμούς, ιστούς, κύτταρα ή τμήματα κυττάρων και μετατρέπουν το υπόστρωμα σε προϊόν.

Το τελικό προϊόν μπορεί να είναι κυτταρική μάζα, μεταβολικό προϊόν (π.χ. αιθανόλη), βιομάζα (πχ.μαγιά) ή μόριο που έχει υποστεί βιομετατροπή της χημικής του δομής.

Οι τεχνικές διεργασίες περιλαμβάνουν 1.την μεθοδολογία παραγωγής ή μετατροπής και 2. τις διεργασίες της ανάκτησης του στην τελική μορφή. Στην περίπτωση χρησιμοποίησης μικροοργανισμών ή διεργασία παραγωγής ή μετατροπής ονομάζεται ζύμωση και μπορεί να γίνει παρουσίας αέρα (αερόβια) ή απουσία του (αναερόβια) σε στερεό ή υγρό θρεπτικό υλικό κάτω από αυστηρές συνθήκες στον βιοαντιδραστήρα. Ο σχεδιασμός και η λειτουργία των βιοαντιδραστήρων σε βιοτεχνολογικές διαδικασίες αποτελεί βασικό σημείο στις βιοτεχνολογικές διαδικασίες.

Η Βιοτεχνολογία συνδυάζει τις γνώσεις των επιστημών της βιολογίας, βιοχημείας, μικροβιολογίας, μοριακής και κυτταρικής βιολογίας, χημείας, φυσικής, βιομηχανικής και τεχνικής χημείας και μηχανικής κλπ. Έτσι είναι δυνατόν να σχεδιάζεται και να ελέγχεται η πορεία της κάθε βιοτεχνολογικής διαδικασίας καθώς και η απόδοση του τελικού προϊόντος με την εξασφάλιση ειδικών συνθηκών.

Φαρμακευτική βιομηχανία

- Σχεδίαση νέων φαρμάκων παραγομένων μέσω βιοτεχνολογικών διεργασιών, όπως η παρασκευή ορμονών (αυξητική ορμόνη, κορτιζόνη, οιστρογόνα, ινσουλίνη), αντιβιοτικών, εμβολίων, αντιφλεγμονωδών, αλκαλοειδών, βιταμινών κλπ.
- Μετατροπή χημικής δομής ουσιών για την παραλαβή φαρμάκων: αυτή συντελείται με διάφορους τρόπους πχ. Υδρόλυση,απομεθυλίωση, υδροξυλίωση, αναγωγή διπλών δεσμών.
- Παρασκευή διαγνωστικών μέσων: α) βιοδιαγνωστικά μέσα για τον έλεγχο διαταραχών στην λειτουργία του οργανισμού όπως μονοκλωνικά αντισώματα για διάγνωση καρκίνου, εμφραγμάτων κλπ. β) βιοκαταλύτες για την χημική ανίχνευση ουσιών όπως ένζυμα για την ανίχνευση ουσιών σε τροφές ή σε βιολογικά υγρά.
- Πρόληψη απόρριψης μοσχευμάτων πχ. μοσχευμάτων των νεφρών με μονοκλωνικά αντισώματα (ιστοσυμβατότητα).

- Στόχευση φαρμάκων σε συγκεκριμένους υποδοχείς (drug targeting) όπως συμβαίνει με την χημειοθεραπεία για την θεραπεία του καρκίνου.
- Βελτίωση της εισαγωγής φαρμάκων στους βιολογικούς οργανισμούς μέσω εγκλωβισμών σε λιποσώματα, εγκαψυλίωσης κλπ..
- Δημιουργία κατευθυνόμενων προς τον στόχο (μη υγιή κύτταρα) φαρμάκων όπως εμβολίων, αντισωμάτων κλπ. (targeting).

Παραγωγή πολυπεπτιδικών ορμονών μέσω Γενετικής μηχανικής

- Παρασκευή αμινοξέων και ενζύμων. Σήμερα βιοτεχνολογικά παρασκευάζονται περί τα 25 ένζυμα καθώς και πολλά αμινοξέα.

Βιοηθική και Κανονιστικό Πλαίσιο

Η παραγωγή βιοτεχνολογικών φαρμάκων διέπεται από αυστηρούς κανόνες ασφαλείας δεοντολογίας και διεθνείς συμβάσεις ειδικά όσον αφορά τη γενετική τροποποίηση και τη βιοηθική.

Η βιοηθική και το κανονιστικό πλαίσιο στη φαρμακευτική βιοτεχνολογία αποτελούν θεμελιώδεις πυλώνες για την ανάπτυξη έγκριση και κυκλοφορία προηγμένων θεραπειών (όπως γονιδιακές θεραπείες βιομοειδή εξατομικευμένη ιατρική). Στόχος τους είναι η εξισορρόπηση της καινοτομίας με την ασφάλεια των ασθενών τον σεβασμό των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και την ηθική δεοντολογία.

Βιοηθικά Ζητήματα στη Φαρμακευτική Βιοτεχνολογία

Η ταχεία πρόοδος στη βιοτεχνολογία εγείρει σημαντικά ηθικά διλήμματα που εξετάζονται από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και Τεχνοηθικής:

- **Γονιδιακή Θεραπεία & CRISPR-Cas9:** Σοβαρά ερωτήματα προκύπτουν σχετικά με τις τροποποιήσεις στη γεννητική σειρά (germline editing) οι οποίες είναι κληρονομήσιμες σε αντίθεση με τις σωματικές κυτταρικές θεραπείες (somatic therapies).
- **Ευγονική και Ενίσχυση:** Ο κίνδυνος χρήσης βιοτεχνολογίας για τη βελτίωση φυσικών χαρακτηριστικών (enhancement) αντί για τη θεραπεία ασθενειών.
- **Συγκατάθεση & Εμπιστευτικότητα:** Η ανάγκη για ενήμερη συγκατάθεση (informed consent) σε περίπλοκες γενετικές δοκιμές και η προστασία των γενετικών δεδομένων.
- **Δικαιοσύνη & Πρόσβαση:** Η υψηλή τιμή των βιοτεχνολογικών φαρμάκων δημιουργεί ανισότητες στην πρόσβαση σε θεραπείες (access to medicines).
- **Κλινικές Μελέτες:** Η ηθική δεοντολογία κατά τη δοκιμή νέων βιολογικών παραγόντων σε ανθρώπους.

Κανονιστικό Πλαίσιο (Ελλάδα & Ευρωπαϊκή Ένωση)

Το νομικό πλαίσιο διέπεται από αυστηρούς κανόνες με έμφαση στην Ευρωπαϊκή νομοθεσία που ενσωματώνεται στο εθνικό δίκαιο.

- **EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων):** Αρμόδιος για την έγκριση φαρμάκων προηγμένων θεραπειών (ATMPs) μέσω κεντρικής διαδικασίας διασφαλίζοντας ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.
- **Μεταρρύθμιση 2026 (EU Pharma Legislation):** Για το 2026 αναμένονται σημαντικές αλλαγές στην ευρωπαϊκή φαρμακευτική νομοθεσία (Biotech Act I & II) με στόχο την ενίσχυση της καινοτομίας, την ταχύτερη πρόσβαση σε φάρμακα και την αντιμετώπιση ελλείψεων.
- **Βιομοειδή (Biosimilars):** Υπάρχει ειδικό κανονιστικό πλαίσιο για την έγκριση βιομοειδών προωθώντας την ισορροπία μεταξύ κόστους και οφελών.
- **Πνευματική Ιδιοκτησία:** Κανονισμοί για τις πατέντες βιοτεχνολογικών προϊόντων.

Τάσεις 2026

- **Συνυπευθυνότητα:** Έμφαση στη συνεργασία κράτους και βιομηχανίας για τη διαχείριση της φαρμακευτικής δαπάνης και την ενίσχυση της καινοτομίας.
- **AI στη Φαρμακευτική:** Ενσωμάτωση κανόνων για τη χρήση Τεχνητής Νοημοσύνης (AI) στην ανακάλυψη φαρμάκων.
- **Βιωσιμότητα:** Νέοι κανονισμοί για τη συσκευασία και τη βιωσιμότητα των προϊόντων βιοτεχνολογίας (PPWR).

Συνοπτικά η φαρμακευτική βιοτεχνολογία κινείται σε ένα αυστηρά ρυθμιζόμενο περιβάλλον όπου η ηθική ανάλυση είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί ότι η επιστημονική πρόοδος υπηρετεί τον άνθρωπο.

Τα **Προηγμένα Φάρμακα** (Advanced Therapy Medicinal Products - **ATMPs**) αποτελούν μια νέα κατηγορία καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων που βασίζονται σε ζωντανά υλικά όπως γονίδια, κύτταρα και ιστοί. Αντιπροσωπεύουν την αιχμή της βιοτεχνολογίας και της αναγεννητικής ιατρικής με σκοπό τη θεραπεία σοβαρών ή σπάνιων ασθενειών συχνά στοχεύοντας στη ρίζα του προβλήματος και όχι μόνο στα συμπτώματα.

Κύριοι Τύποι Προηγμένων Φαρμάκων

Τα ATMPs χωρίζονται στις εξής βασικές κατηγορίες:

Φάρμακα Γονιδιακής Θεραπείας (Gene Therapy Medicinal Products): Χρησιμοποιούν γενετικό υλικό (DNA/RNA) για τη θεραπεία, διόρθωση ή αντικατάσταση ενός ελαττωματικού γονιδίου.

Φάρμακα Κυτταρικής Θεραπείας (Somatic Cell Therapy): Χρησιμοποιούν ζωντανά τροποποιημένα κύτταρα (αυτόλογα από τον ασθενή ή αλλογενή από δότη) για τη θεραπεία νοσημάτων. Παράδειγμα αποτελούν οι θεραπείες CAR-T για τον καρκίνο.

Φάρμακα Ιστομηχανικής (Tissue Engineered Products): Προϊόντα που περιέχουν τροποποιημένα κύτταρα ή ιστούς τα οποία χρησιμοποιούνται για την επισκευή αναγέννηση ή αντικατάσταση ανθρώπινου ιστού.

Συνδυασμένα Προηγμένα Φάρμακα (Combined ATMPs): Φάρμακα που ενσωματώνουν μία από τις παραπάνω θεραπείες με ιατροτεχνολογικά προϊόντα (π.χ. ένα ικρίωμα ή matrix).

Βασικά Χαρακτηριστικά

Στοχευμένη Δράση: Θεραπεύουν τη ρίζα της ασθένειας (γονιδιακή/κυτταρική βάση).

Εξατομίκευση: Συχνά παρασκευάζονται ειδικά για τον κάθε ασθενή (αυτόλογες θεραπείες).

Δυνητικά Ιαματικά: Πολλά από αυτά τα φάρμακα στοχεύουν στην οριστική ίαση με μία μόνο χορήγηση (one-off treatment).

Υψηλή Τεχνολογία: Η παραγωγή και διαχείρισή τους απαιτεί εξειδικευμένη τεχνογνωσία αυστηρούς κανόνες ποιότητας και ιχνηλασιμότητα.

Ρυθμιστικό Πλαίσιο.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση τα προηγμένα φάρμακα αξιολογούνται από τον *Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA)* και συγκεκριμένα από την *Επιτροπή Προηγμένων Θεραπειών* (Committee for Advanced Therapies - CAT) πριν λάβουν έγκριση κυκλοφορίας.

Εφαρμογές

Τα ATMPs χρησιμοποιούνται κυρίως για:

Καρκίνο (π.χ. CAR-T cells).

Γενετικές και Σπάνιες Παθήσεις.

Χρόνιες και εκφυλιστικές νόσους (νευροεκφυλιστικές καρδιαγγειακές).

Σοβαρούς τραυματισμούς/εγκαύματα.

Τα **βιοομοειδή** (biosimilars) είναι εξαιρετικά παρόμοια βιολογικά φάρμακα με ένα ήδη εγκεκριμένο «φάρμακο αναφοράς» με το οποίο παρουσιάζουν αντίστοιχη ασφάλεια ποιότητα και αποτελεσματικότητα. Παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς προσφέροντας πιο προσιτές θεραπευτικές επιλογές για σοβαρές ασθένειες (π.χ. καρκίνος αυτοάνοσα) μετά τη λήξη της πατέντας του πρωτοτύπου.

Βασικά Χαρακτηριστικά και Σημασία

Τι είναι: Είναι βιολογικά φάρμακα (όχι χημικά γενόσημα) που αναπτύσσονται για να είναι «παρόμοια» αλλά όχι πανομοιότυπα με το πρωτότυπο λόγω της πολυπλοκότητας των ζωντανών κυττάρων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή.

Έγκριση: Εγκρίνονται από ρυθμιστικές αρχές (π.χ. [EMA](#) στην ΕΕ, FDA στις ΗΠΑ) βάσει αυστηρών συγκριτικών μελετών που αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Οφέλη: Αυξάνουν την πρόσβαση των ασθενών σε προηγμένες θεραπείες μειώνοντας παράλληλα το κόστος για τα συστήματα υγείας.

Χρήση: Χορηγούνται με τον ίδιο τρόπο και τις ίδιες ενδείξεις με το πρωτότυπο φάρμακο.

Τα βιομοειδή αποτελούν τομή στη θεραπευτική παρέχοντας ποιότητα και ασφάλεια εφάμιλλη των πρωτοτύπων επιτρέποντας την εξοικονόμηση πόρων.

Βιοτεχνολογικά Προϊόντα (Βιοφάρμακα)

Ανασυνδυσασμένες Πρωτεΐνες: Ινσουλίνη, αυξητικές ορμόνες, ιντερφερόνες.

❖ Παραγωγή ινσουλίνης μέσω γενετικά τροποποιημένων μικροοργανισμών.

Η παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης μέσω γενετικά τροποποιημένων μικροοργανισμών αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εφαρμογές της βιοτεχνολογίας, επιτρέποντας τη μαζική παραγωγή καθαρής, ανθρώπινης ινσουλίνης για τη θεραπεία του διαβήτη.

Βασικά Στάδια Παραγωγής:

1. **Απομόνωση Γονιδίου:** Απομονώνεται το ανθρώπινο γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή της ινσουλίνης.
2. **Δημιουργία Ανασυνδυσασμένου DNA:** Το γονίδιο αυτό εισάγεται σε έναν μικροοργανισμό-ξενιστή, συνήθως στο βακτήριο *Escherichia coli* (*E. coli*), χρησιμοποιώντας πλασμίδια (φορείς).
3. **Μετασχηματισμός & Κλωνοποίηση:** Τα βακτήρια μετασχηματίζονται, επιλέγονται με τη χρήση αντιβιοτικών και πολλαπλασιάζονται σε **βιοαντιδραστήρες**.
4. **Παραγωγή & Καθαρισμός:** Τα γενετικά τροποποιημένα βακτήρια παράγουν την ινσουλίνη (ή πρόδρομη ινσουλίνη), η οποία στη συνέχεια συλλέγεται, **καθαρίζεται και υφίσταται ενζυμική κατεργασία** για να μετατραπεί σε ενεργή ινσουλίνη.

Πλεονεκτήματα:

- **Υψηλή Απόδοση:** Δυνατότητα παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων.
 - **Ασφάλεια & Συμβατότητα:** Η ινσουλίνη είναι πανομοιότυπη με την ανθρώπινη, μειώνοντας τις αλλεργικές αντιδράσεις σε σχέση με παλαιότερες ινσουλίνες ζωικής προέλευσης.
- Εκτός από τα βακτήρια, ερευνητές πειραματίζονται με γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (διαγονιδιακές αγελάδες) για την παραγωγή ινσουλίνης στο γάλα τους.

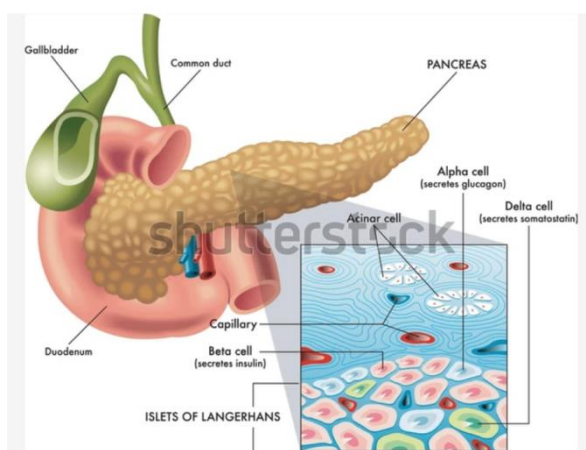
ΣΤΑΔΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΑΠΟ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ.

1. Απομόνωση του συνολικού ώριμου mRNA, από τα ειδικά κύτταρα του παγκρέατος στα οποία εκφράζεται το γονίδιο παραγωγής της ινσουλίνης.

2. 2. Κατασκευή με τη βοήθεια του ενζύμου αντίστροφη μεταγραφάση, του συμπληρωματικού κλώνου cDNA, για κάθε ένα από τα προηγούμενα μόρια mRNA.
3. 3. Αποδιάταξη με θέρμανση ή με κατάλληλες χημικές ουσίες του mRNA, από τα δίκλινα υβριδικά μόρια mRNA – cDNA.
4. 4. Μετατροπή του κάθε μονόκλωνου cDNA σε δίκλινο DNA, με τη βοήθεια των ενζύμων της αντιγραφής.
5. 5. Αφαίρεση πλασμιδίων από βακτήρια και κατεργασία τους με ειδική περιοριστική ενδονουκλεάση, ώστε από κυκλικά να γίνουν γραμμικά.
6. 6. Ενσωμάτωση κάθε δίκλωνου DNA σε ένα ανοιγμένο πλασμίδιο με τη βοήθεια του ενζύμου DNA-δεσμάση (δημιουργία ανασυνδυασμένου πλασμιδίου).
7. 7. Ειδικά κατεργασία των τοιχωμάτων βακτηρίων – ξενιστών που δεν διαθέτουν πλασμίδια, έτσι ώστε να γίνουν παροδικά διαπερατά σε μακρομόρια και είσοδος του ανασυνδυασμένου πλασμιδίου σε βακτήριο.(μετασχηματισμός).
8. 8. Επιλογή των μετασχηματισμένων βακτηρίων με το κατάλληλο αντιβιοτικό και πολλαπλασιασμός τους σε υγρό θρεπτικό υλικό.(κλωνοποίηση).
9. 9. Επιλογή με τη χρήση κατάλληλου ανιχνευτή, του βακτηρίου που περιέχει τα εξόνια του γονιδίου που κωδικοποιεί τη σύνθεση της ινσουλίνης.
10. 10. Ανάπτυξη των βακτηρίων αυτών σε **βιοαντιδραστήρα** για την παραγωγή του πρόδρομου μορίου της ινσουλίνης.
11. 11. Συλλογή, καθαρισμός της προϊνσουλίνης και ενζυμική της κατεργασία ώστε να μετατραπεί σε ινσουλίνη.

Η δομή του γονιδίου που παράγει την ινσουλίνη

Η δομή του γονιδίου της ινσουλίνης (INS) είναι μια **πολύπλοκη γενετική αλληλουχία** που βρίσκεται στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς (συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου) και είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της ορμόνης ινσουλίνης **στα β-κύτταρα των νησιδίων του Λάνγκερχανς στο πάγκρεας.**

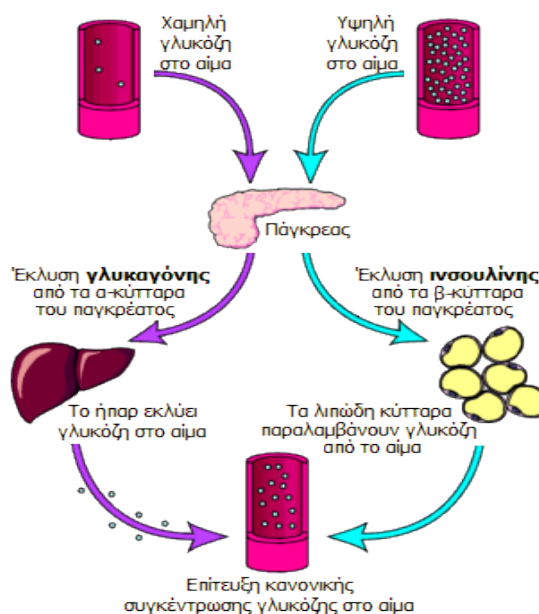


Δομικά Χαρακτηριστικά του Γονιδίου της Ινσουλίνης:

- **Τοποθεσία:** Στον άνθρωπο, το γονίδιο *INS* εντοπίζεται στο **βραχύ σκέλος (p) του 11ου χρωμοσώματος** (θέση 11p15.5).
- **Δομή (Εξόνια/Εσώνια):** Το γονίδιο αποτελείται από **τρία εξόνια** (αλληλουχίες που κωδικοποιούν πρωτεΐνη) και **δύο εσώνια** (μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες που μεσολαβούν).
- **Προϊόν Μεταγραφής:** Το γονίδιο μεταγράφεται σε πρόδρομο mRNA (pre-mRNA), το οποίο υφίσταται μάτισμα (splicing) για να αφαιρεθούν τα εσώνια, σχηματίζοντας το ώριμο mRNA που μεταφράζεται σε **προινσουλίνη**.
- **Ρυθμιστικές Αλληλουχίες:** Πριν από την κωδικοποιούσα αλληλουχία υπάρχει ένας **υποκινητής (promoter)**, ο οποίος ελέγχει την έκφραση του γονιδίου. Αυτή η περιοχή είναι κρίσιμη για την ενεργοποίηση της παραγωγής ινσουλίνης σε απάντηση στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης.

Διαδικασία Παραγωγής (από το γονίδιο στην πρωτεΐνη):

1. **Μεταγραφή:** Το γονίδιο *INS* αντιγράφεται σε mRNA.
2. **Μετάφραση:** Το mRNA μεταφράζεται στα ριβοσώματα σε **προινσουλίνη** (μια ενιαία αλυσίδα).
3. **Επεξεργασία:** Η προινσουλίνη υφίσταται μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις (αφαίρεση του C-πεπτιδίου) για να μετατραπεί στην ενεργή **ινσουλίνη**.



Σημασία: Το γονίδιο αυτό είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα.

Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο ή δυσλειτουργία του υποκινητή μπορεί να οδηγήσουν σε σακχαρώδη διαβήτη. Τα β-κύτταρα "διεγείρονται" από τα μόρια γλυκόζης και η δράση της είναι ξεκάθαρα **αναβολική**. Όσο αυξάνει η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, τόσο αυξάνει ο ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης. Με τη σειρά της η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα περισσότερα είδη κυττάρων του οργανισμού, όπως τα **μυϊκά κύτταρα**, τα **ερυθρά αιμοσφαίρια** και

τα **λιπώδη κύτταρα** (adipocytes). Χωρίς την ινσουλίνη τα κύτταρα αυτά δεν μπορούν να προσλάβουν γλυκόζη που αποτελεί την κύρια πηγή χημικής ενέργειας. Επιπλέον, η ινσουλίνη προκαλεί την "αποταμίευση" γλυκόζης στα κύτταρα και κυρίως στο ήπαρ υπό τη μορφή **γλυκογόνου** (glycogen). Εάν το ήπαρ "κορεσθεί" σε γλυκογόνο, η γλυκόζη αρχίζει να κατευθύνεται στα λιπώδη κύτταρα όπου χρησιμοποιείται για τη σύνθεση λιπαρών οξέων και γλυκερόλης και τελικά τριγλυκεριδίων. Η ινσουλίνη "καθοδηγεί" τα κύτταρα, όταν αυτά αναζητούν ενέργεια, να καταναλώσουν γλυκόζη αντί λιπαρών οξέων και επομένως εμπλέκεται στους μηχανισμούς συσσώρευσης λίπους στο σώμα. Πέραν της εμπλοκής της ινσουλίνης στο ισοζύγιο σακχάρου/λίπους, η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη αμινοξέων για σχηματισμό πρωτεϊνών, ενώ η έλλειψή της (όπως π.χ. σε καταστάσεις νηστείας) οδηγεί σε κατανάλωση και αλλοίωση των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών.

Η **γλυκαγόνη** εκκρίνεται από τα α-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και η δράση της είναι ξεκάθαρα **καταβολική**. Αντίθετα με την ινσουλίνη, η έκκρισή της διεγείρεται από την πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης του αίματος. Η έκκρισή της ενισχύεται από ορισμένα αμινοξέα και από τη μυϊκή δραστηριότητα. Η γλυκαγόνη αυξάνει τη στάθμη γλυκόζης στο αίμα επειδή διασπά το αποταμιευμένο στο ήπαρ (κυρίως) και στους μυς προς γλυκόζη. Επιπλέον, ενεργοποιεί τη λιπόλυση στους λιπώδεις ιστούς με αποτέλεσμα την αποδέσμευση λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία

➤ **Απομονώνεται το ανθρώπινο γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή της ινσουλίνης.**

*Η απομόνωση του ανθρώπινου γονιδίου που κωδικοποιεί την ινσουλίνη είναι το πρώτο και κρίσιμο βήμα στην τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA για την παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης από βακτήρια (όπως το *E. coli*).*

Η διαδικασία αυτή δεν περιλαμβάνει απλώς την "κοπή" ενός κομματιού DNA, αλλά συνήθως τη μετατροπή mRNA σε cDNA για να αποφευχθούν προβλήματα με τα εσώνια (μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες) των ευκαρυωτικών γονιδίων.

Τα βασικά στάδια απομόνωσης είναι τα εξής:

1. Εντοπισμός και Απομόνωση mRNA (ώριμο).

Οι επιστήμονες απομονώνουν το ώριμο mRNA (messenger RNA) από τα **β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans** στο ανθρώπινο πάγκρεας. Αυτά τα κύτταρα παράγουν ενεργά ινσουλίνη, άρα το mRNA τους περιέχει τις πληροφορίες μόνο για την πρωτεΐνη ινσουλίνη, χωρίς τα εσώνια που υπάρχουν στο γονιδιακό DNA.

1. **Σύνθεση cDNA (Συμπληρωματικό DNA):** Επειδή τα βακτήρια δεν μπορούν να επεξεργαστούν το ανθρώπινο pre-mRNA (δεν διαθέτουν μηχανισμούς splicing), χρησιμοποιείται το ένζυμο **αντίστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase)**. Το ένζυμο αυτό χρησιμοποιεί το mRNA ως καλούπι για να συνθέσει μια συμπληρωματική αλυσίδα DNA (cDNA). Στη συνέχεια, με τη βοήθεια DNA πολυμεράσης, δημιουργείται το δίκλωνο cDNA που αποτελεί το "καθαρό" ανθρώπινο γονίδιο ινσουλίνης.

2. Χρήση Περιοριστικών Ενζύμων (Restriction Enzymes):

1. Για να ενσωματωθεί το γονίδιο σε βακτηριακό πλασμίδιο, το cDNA κόβεται στις κατάλληλες θέσεις με **περιοριστικές ενδονουκλεάσες**.
2. Τα ένζυμα αυτά δημιουργούν "**κολλώδη άκρα**" (sticky ends), δηλαδή μικρά τμήματα μονόκλωνου DNA, τα οποία επιτρέπουν στο γονίδιο να ενωθεί εύκολα με ένα βακτηριακό πλασμίδιο που έχει κοπεί με το ίδιο ένζυμο.
3. **Πολυμεράση Αλυσιδωτής Αντίδρασης (PCR - προαιρετικό αλλά σύνθηες):**
Το απομονωμένο γονίδιο πολλαπλασιάζεται (PCR) ώστε να έχουμε αρκετή ποσότητα για την επόμενη φάση, που είναι η δημιουργία ανασυνδυασμένου πλασμιδίου.

Σημαντικά Στοιχεία:

- **Προϊνσουλίνη:** Συχνά απομονώνεται ή συντίθεται το γονίδιο για την προινσουλίνη (που περιλαμβάνει τις αλυσίδες A, B και C) ή συντίθενται ξεχωριστά οι αλυσίδες A και B.
- **Αντίστροφη Μεταγραφάση:** Είναι το κλειδί για τη δημιουργία cDNA από mRNA, επιτρέποντας στους προκαρυωτικούς οργανισμούς (βακτήρια) να "διαβάσουν" σωστά το ανθρώπινο γονίδιο.
Μετά την απομόνωση, το γονίδιο εισάγεται σε πλασμίδια (φορείς) και στη συνέχεια σε βακτήρια, τα οποία μετατρέπονται σε "εργοστάσια" παραγωγής ινσουλίνης.

2 στάδιο. Δημιουργία Ανασυνδυασμένου DNA

Η **τεχνολογία** ανασυνδυασμένου DNA είναι η βάση της γενετικής μηχανικής, η οποία επιτρέπει τη μεταφορά γονιδίων από έναν οργανισμό-δότη σε έναν μικροοργανισμό-ξενιστή, όπως το βακτήριο *Escherichia coli* (*E. coli*), για την παραγωγή χρήσιμων πρωτεϊνών (π.χ. ινσουλίνη).

Δημιουργία Ανασυνδυασμένου DNA: Το γονίδιο αυτό εισάγεται σε έναν μικροοργανισμό-ξενιστή, συνήθως στο βακτήριο *Escherichia coli* (*E. coli*), χρησιμοποιώντας πλασμίδια (φορείς).

Τα πλασμίδια χρησιμοποιούνται ως **φορείς (vectors)** για τη μεταφορά του ξένου DNA στον ξενιστή.

Τα Βασικά Στάδια της Διαδικασίας:

1. **Απομόνωση και Κοπή:** Το επιθυμητό γονίδιο απομονώνεται και κόβεται με περιοριστικές ενδονουκλεάσες.
2. **Δημιουργία Ανασυνδυασμένου Πλασμιδίου:** Ένα πλασμίδιο (μικρό, κυκλικό DNA βακτηρίων) κόβεται με το *ίδιο* περιοριστικό ένζυμο και συνδέεται με το ξένο γονίδιο με τη βοήθεια του ενζύμου DNA δεσμάση.
3. **Μετασχηματισμός (Εισαγωγή):** Το ανασυνδυασμένο πλασμίδιο εισάγεται στο βακτήριο *E. coli*. Αυτό γίνεται συνήθως με χημική κατεργασία, που κάνει τα βακτήρια "ικανά" (competent) να προσλάβουν το εξωκυττάριο DNA.

Κλωνοποίηση και Επιλογή: Τα βακτήρια καλλιεργούνται, πολλαπλασιάζονται και αντιγράφουν το ανασυνδυασμένο DNA. Γίνεται επιλογή των βακτηρίων που έχουν προσλάβει το πλασμίδιο, συνήθως χρησιμοποιώντας γονίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά που φέρει το πλασμίδιο. Τα πλασμίδια είναι ιδανικοί φορείς γιατί έχουν αφετηρία αντιγραφής (ϕ), ώστε να πολλαπλασιάζονται αυτόνομα μέσα στον ξενιστή, και επιλεγόμενους δείκτες (π.χ. ανθεκτικότητα).

3ο στάδιο. Μετασχηματισμός & Κλωνοποίηση: Τα βακτήρια μετασχηματίζονται, επιλέγονται με τη χρήση αντιβιοτικών και πολλαπλασιάζονται σε **βιοαντιδραστήρες**.

Η διαδικασία που περιγράφετε αποτελεί τον πυρήνα της **τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA** και της μοριακής κλωνοποίησης στη βιοτεχνολογία. Πρόκειται για μια συστηματική μέθοδο παραγωγής πρωτεϊνών (π.χ. ινσουλίνη) ή αντιγράφων DNA.

Ακολουθούν τα βήματα αναλυτικά:

1. Μετασχηματισμός (Transformation)

- **Ορισμός:** Είναι η διαδικασία κατά την οποία βακτήρια (συνήθως *E. coli*) προσλαμβάνουν ξένο, εξωγενές DNA (πλασμίδια) από το περιβάλλον τους.
-
- **Διαδικασία:** Τα βακτήρια γίνονται "δεκτικά" (competent cells) με χημική κατεργασία (π.χ. $CaCl_2$) και θερμικό σοκ (heat shock), ώστε να διαπεράσουν το DNA τη μεμβράνη τους.
-
- **Φορείς:** Το DNA που εισάγεται είναι συνήθως ένας πλασμιδιακός φορέας, ο οποίος φέρει το γονίδιο-στόχο και ένα γονίδιο ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικό.
-

2. Επιλογή με χρήση Αντιβιοτικών (Selection)

- **Σκοπός:** Μετά τον μετασχηματισμό, δεν έχουν προσλάβει όλα τα βακτήρια το πλασμίδιο. Η επιλογή εξασφαλίζει ότι θα αναπτυχθούν μόνο τα επιτυχημένα βακτήρια.
-
- **Μηχανισμός:** Τα βακτήρια καλλιεργούνται σε θρεπτικό υλικό που περιέχει ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό (π.χ. αμπικιλίνη).
-
- **Αποτέλεσμα:** Μόνο τα βακτήρια που έχουν προσλάβει το πλασμίδιο (το οποίο φέρει το γονίδιο ανθεκτικότητας) επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται, σχηματίζοντας αποικίες. Τα υπόλοιπα πεθαίνουν.
-

3. Πολλαπλασιασμός σε Βιοαντιδραστήρες (Bioreactors)

- **Κλωνοποίηση:** Κάθε αποικία προέρχεται από ένα μοναδικό βακτήριο-κλώνο, που σημαίνει ότι όλοι οι απόγονοι είναι γενετικά πανομοιότυποι και φέρουν το ανασυνδυασμένο DNA.
- **Βιοαντιδραστήρες:** Για μαζική παραγωγή, οι επιλεγμένοι κλώνοι μεταφέρονται σε βιοαντιδραστήρες (μεγάλες δεξαμενές). Εκεί, υπό ελεγχόμενες συνθήκες (θερμοκρασία, pH, οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά), τα βακτήρια πολλαπλασιάζονται ταχύτατα.
- **Παραγωγή:** Τα βακτήρια χρησιμοποιούν το ξένο γονίδιο για να παράγουν την επιθυμητή πρωτεΐνη σε μεγάλες ποσότητες, η οποία στη συνέχεια απομονώνεται και καθαρίζεται.
-

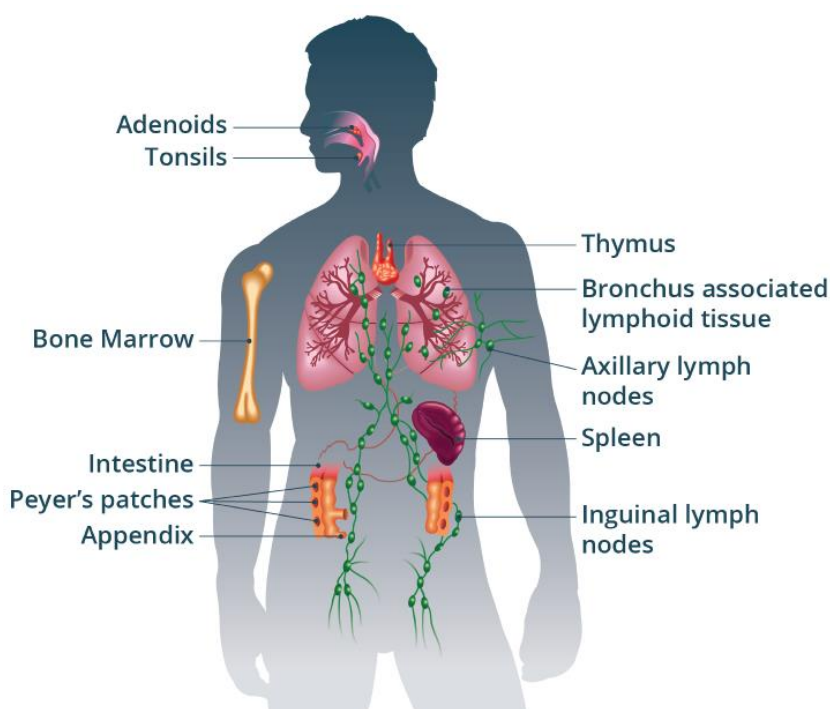
Σημαντικά Παραδείγματα:

- Παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης.
- Παραγωγή αυξητικής ορμόνης.
- Παραγωγή εμβολίων (π.χ. Ηπατίτιδας Β).

4ο στάδιο. Παραγωγή & Καθαρισμός: Τα γενετικά τροποποιημένα βακτήρια παράγουν την ινσουλίνη (ή πρόδρομη ινσουλίνη), η οποία στη συνέχεια συλλέγεται, **καθαρίζεται και υφίσταται ενζυμική κατεργασία** για να μετατραπεί σε ενεργή ινσουλίνη.

❖ **Εμβόλια: Παραδοσιακά (συμβατική τεχνολογία) αλλά και νέας γενιάς (π.χ. mRNA εμβόλια).**

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου



Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένας πολύπλοκος αμυντικός μηχανισμός από κύτταρα, ιστούς και όργανα, που προστατεύει τον άνθρωπο από ιούς, βακτήρια και ασθένειες. Χωρίζεται στο έμφυτο (άμεση, μη ειδική απόκριση) και το επίκτητο (εξειδικευμένη μνήμη) σύστημα, διατηρώντας την υγεία μέσω συνεχούς εξουδετέρωσης απειλών.

Βασικά Στοιχεία & Λειτουργία

- **Όργανα-Κλειδιά:** Ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας παράγουν τα ανοσοκύτταρα, ενώ ο σπλήνας και τα λεμφογάγγλια φιλτράρουν τις λοιμώξεις.

Ο **θύμος** αδένας είναι ένα εξειδικευμένο όργανο (αγωγός χωρίς αγωγούς που αποτελείται κυρίως από πρωτογενή λεμφικό ιστό) που «εκπαιδεύει» Τ κύτταρα ή Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία αποτελούν μέρος του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Αποτελείται από δύο πανομοιότυπους λοβούς στο άνω στήθος. Ένας από τους πιο σημαντικούς ρόλους του θύμου αδένος είναι η διατήρηση της κεντρικής ανοχής, η οποία λειτουργεί για να αποτρέψει την εμφάνιση αυτοάνοσων διαταραχών.

Ο **σπλήνας** είναι ένα ζωτικό όργανο του λεμφικού και αιμοποιητικού συστήματος, που βρίσκεται στην άνω αριστερή κοιλιακή χώρα, κάτω από τα πλευρά και πίσω από το στομάχι. Λειτουργεί ως "φίλτρο" του αίματος, απομακρύνοντας κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ παράλληλα αποθηκεύει λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια για την άμυνα του οργανισμού.

- **Λευκά Αιμοσφαίρια:** Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα καταστρέφουν τους εισβολείς, ενώ τα λεμφοκύτταρα (Τ και Β) παράγουν αντισώματα.
- Κάθε Τ κύτταρο είναι εξειδικευμένο για να επιτεθεί σε ένα διαφορετικό αντιγόνο, αλλά αυτά που προσβάλλουν τα αυτο-αντιγόνα καταστρέφονται από τον θύμο αδένος κατά τη διάρκεια των διαδικασιών επιλογής στον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων.
- **Έμφυτη Ανοσία:** Η άμυνα που διαθέτουμε από τη γέννηση (π.χ. δέρμα, βλεννογόνοι).
- **Επίκτητη Ανοσία:** Η προσαρμοστική άμυνα που «μαθαίνει» να αναγνωρίζει συγκεκριμένους ιούς μετά από επαφή.

Τα εμβόλια είναι βιολογικά παρασκευάσματα που ενισχύουν την ανοσία του οργανισμού έναντι συγκεκριμένων λοιμωδών νοσημάτων, αποτελώντας έναν από τους αποτελεσματικότερους τρόπους πρόληψης.

Τι είναι τα εμβόλια (Σύνοψη):

- **Λειτουργία:** Εκπαιδεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίζει και να καταπολεμά ιούς ή βακτήρια χωρίς να προκαλούν τη νόσο.
- **Σύνθεση:** Περιέχουν εξασθενημένους ή νεκρούς μικροοργανισμούς, τμήματά τους, ή γενετικό υλικό (mRNA), που ενεργοποιούν την παραγωγή αντισωμάτων.
- **Σκοπός:** Η προστασία του ατόμου και η ανάπτυξη "ανοσίας της αγέλης" για την προστασία του κοινωνικού συνόλου.

Το εμβόλιο είναι ένα βιολογικό παρασκεύασμα, που χορηγείται συνήθως με ένεση, το οποίο βελτιώνει ή μεταδίδει ανοσία σε μια συγκεκριμένη ασθένεια. Τα περισσότερα εμβόλια παρασκευάζονται από νεκρούς ή εξασθενημένους ιούς ή βακτήρια, από θραύσματα αυτών των μικροοργανισμών ή από τις τοξίνες που παράγουν.

Τα εμβόλια διαφέρουν αρκετά από τα χημικά φάρμακα- έχουν συνήθως πολύ πιο πολύπλοκες μοριακές δομές από τα χημικά φάρμακα, επειδή παράγονται μέσω φυσικών διεργασιών. Σε αντίθεση με τα περισσότερα χημικά φάρμακα, χορηγούνται συχνά σε υγιή άτομα και συνήθως αποσκοπούν στην πρόληψη και όχι στη θεραπεία της νόσου. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι κίνδυνοι παρενεργειών είναι ελάχιστοι. Τον 20ό αιώνα εφαρμόστηκε ένα παγκόσμιο σχέδιο εμβολιασμού, το οποίο εξάλειψε την ευλογιά. Τα εμβόλια είναι πλέον διαθέσιμα για την πρόληψη πολλών καταστροφικών ασθενειών, όπως η πολιομυελίτιδα, ο τύφος, η ιλαρά και η φυματίωση, και έχουν σώσει εκατομμύρια ζωές παγκοσμίως. Πράγματι, σήμερα, τα

εμβόλια χρησιμοποιούνται όχι μόνο για την πρόληψη ασθενειών, αλλά και για τη θεραπεία νόσων όπως ο καρκίνος.

Τι είναι τα mRNA Εμβόλια;

Τα εμβόλια mRNA (αγγελιοφόρου RNA) αποτελούν μια καινοτόμο τεχνολογία εμβολιασμού που, αντί να εισάγουν εξασθενημένο ιό (όπως τα παραδοσιακά εμβόλια), δίνουν οδηγίες στα κύτταρα του οργανισμού να παράγουν μια πρωτεΐνη του ιού, ενεργοποιώντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ένα εμβόλιο RNA ή mRNA (αγγελιοφόρο RNA) είναι ένας τύπος εμβολίου που περιέχει μόρια mRNA ώστε να προκαλέσει την ανοσοαπόκριση του ανθρώπινου οργανισμού. Η κατασκευή του mRNA επιτυγχάνεται με μια σύνθεση του μορίου σε νανοσωματίδια λιπιδίων τα οποία προστατεύουν την δομή του RNA και βοηθούν την απορρόφησή τους από τα κύτταρα. Μόλις εισχωρήσει στα κύτταρά μας, η γενετική ακολουθία μεταφράζεται από τα ριβοσώματα και παράγει την επιθυμητή πρωτεΐνη. Αυτά τα πρωτεϊνικά μόρια διεγείρουν την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση που διδάσκει στον οργανισμό πώς να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα αντίστοιχα παθογόνα ή καρκινικά κύτταρα.

- **Λειτουργία (mRNA):** Το εμβόλιο περιέχει αγγελιοφόρο RNA (mRNA), το οποίο είναι ένα μόριο που φέρει τις οδηγίες για τη σύνθεση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης (π.χ. της πρωτεΐνης ακίδας/spike του SARS-CoV-2).
- **Προστασία:** Μόλις το mRNA εισέλθει στα κύτταρα, αυτά χρησιμοποιούν τις οδηγίες για να φτιάξουν την πρωτεΐνη. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει αυτή την πρωτεΐνη ως ξένο σώμα και αναπτύσσει αντισώματα.
- **Ασφάλεια:** Το mRNA δεν εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου (όπου βρίσκεται το DNA) και διασπάται γρήγορα από τον οργανισμό, δεν παραμένει δηλαδή μόνιμα.

Πώς Παράγονται (Διαδικασία Παραγωγής)

Η παραγωγή mRNA εμβολίων είναι μια ταχεία διαδικασία, καθώς βασίζεται σε εργαστηριακή σύνθεση και όχι στην καλλιέργεια ιών σε αυγά ή κύτταρα:

1. **Σχεδιασμός Αλληλουχίας:** Οι επιστήμονες εντοπίζουν τη γενετική αλληλουχία του ιού που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-στόχο (π.χ. πρωτεΐνη ακίδα του ιού).
2. **Εργαστηριακή Σύνθεση:** Το mRNA παράγεται στο εργαστήριο μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται in vitro μεταγραφή. Χρησιμοποιείται ένα πρότυπο DNA και ένζυμα για τη δημιουργία της αλληλουχίας mRNA.
3. **Ενθυλάκωση σε Λιποσώματα (LNP):** Επειδή το mRNA είναι ευαίσθητο, ενθυλακώνεται (περικλείεται) σε νανοσωματίδια λιπιδίων (λιποσώματα). Αυτό προστατεύει το mRNA και του επιτρέπει να εισέλθει στα κύτταρα.
4. **Καθαρισμός και Συσκευασία:** Το τελικό προϊόν καθαρίζεται από περιττά συστατικά και συσκευάζεται για διανομή.

Πλεονεκτήματα

- **Ταχύτητα:** Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την ταχεία ανάπτυξη νέων εμβολίων (π.χ. για νέες παραλλαγές ιού).
- **Αποτελεσματικότητα:** Δημιουργούν ισχυρή ανοσολογική απόκριση.
- **Ασφάλεια:** Δεν περιέχουν ζώντα ή εξασθενημένο ιό, άρα δεν προκαλούν νόσηση. [1, 2, 3]

Τα εμβόλια mRNA θεωρούνται επίσης μια υποσχόμενη τεχνολογία για την ανάπτυξη μελλοντικών θεραπειών κατά του καρκίνου. [1]

Θεραπευτικά Ένζυμα: Για την αντιμετώπιση ενζυμικών ανεπαρκειών.

Γονιδιακή Θεραπεία: Αντικατάσταση ή διόρθωση ελαττωματικών γονιδίων.

Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες

Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες είναι γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες που ρυθμίζουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων.

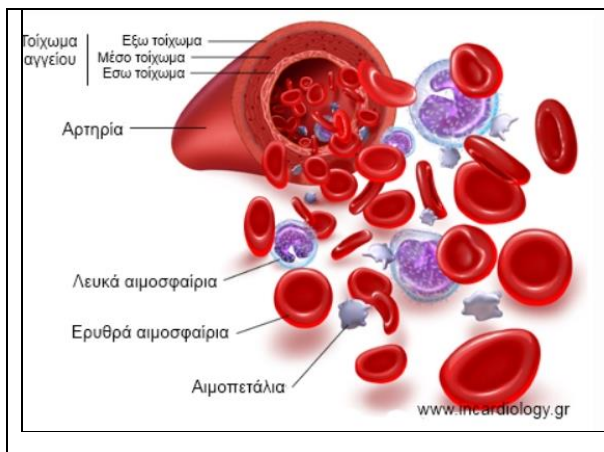
Βασικές Κατηγορίες

- **Ερυθροποιητίνη (EPO):** Ρυθμίζει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- **Θρομβοποιητίνη (TPO):** Διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων.
- **Παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSFs):**
 - : Αυξάνει τα ουδετερόφιλα.
 - : Ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα.
 - : Διεγείρει την παραγωγή κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων.
- **Ιντερλευκίνες (π.χ. IL-3, IL-6):** Υποστηρίζουν τα αρχέγονα κύτταρα

Τα κύτταρα του αίματος είναι απαραίτητα για την ζωή, καθώς το αίμα εξυπηρετεί λειτουργίες απαραίτητες για την επιβίωση.

Το αιμοποιητικό σύστημα εξυπηρετεί πολλές και σημαντικές λειτουργίες, όπως η

- *μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς μέσω των ερυθρών αιμοσφαιρίων,*
- συμβάλει στην ανοσία του οργανισμού, θανατώνοντας τα μικρόβια που εισέρχονται στο ανθρώπινο σώμα **με την δράση των λευκών αιμοσφαιρίων** και
- συμμετέχει στην **στεγανοποίηση των αγγείων και στην** πήξη του αίματος δηλαδή στην αποφυγή αιμορραγιών με την συμμετοχή των αιμοπεταλίων.
- Οι λεμφαδένες και ο σπλήνας αποτελούν τμήμα του αιμοποιητικού συστήματος και είναι τα όργανα που **φιλοξενούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού**, το οποίο αποτελεί το αμυντικό όπλο του οργανισμού για προστασία από λοιμώξεις.



Οι Βασικοί Τύποι και οι Λειτουργίες τους

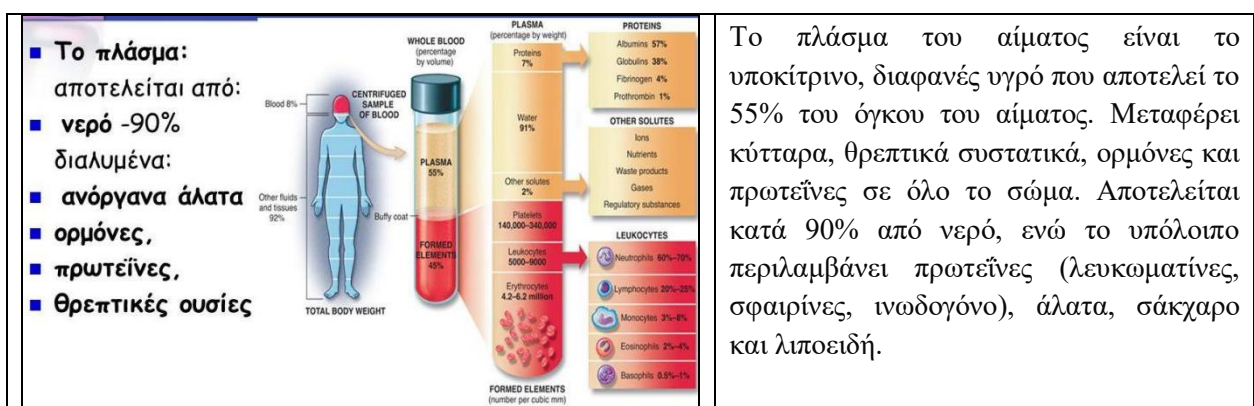
Ερυθρά αιμοσφαίρια

(Ερυθροκύτταρα): Μεταφέρουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες σε ολόκληρο το σώμα.

Λευκά αιμοσφαίρια

(Λευκοκύτταρα): Αποτελούν την άμυνα του οργανισμού ενάντια σε ιούς και βακτήρια.

Αιμοπετάλια: Είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος και την πρόληψη της αιμορραγίας.



Το πλάσμα του αίματος είναι το υποκίτρινο, διαφανές υγρό που αποτελεί το 55% του όγκου του αίματος. Μεταφέρει κύτταρα, θρεπτικά συστατικά, ορμόνες και πρωτεΐνες σε όλο το σώμα. Αποτελείται κατά 90% από νερό, ενώ το υπόλοιπο περιλαμβάνει πρωτεΐνες (λευκωματίνες, σφαιρίνες, ινωδογόνο), άλατα, σάκχαρο και λιποειδή.

Κύριες Λειτουργίες:

- **Μεταφορά:** Διακινεί τα κύτταρα του αίματος, θρεπτικά συστατικά, βιταμίνες και άχρηστες ουσίες.
- **Πήξη:** Περιέχει παράγοντες που βοηθούν στην επούλωση και τη σωστή πήξη του αίματος.
- **Ανοσία:** Περιέχει αντισώματα για την άμυνα του οργανισμού.

Ιατρική Χρήση

- **Μεταγγίσεις:** Χορηγείται συχνά υπό τη μορφή του *Πρόσφατα Κατεψυγμένου Πλάσματος (FFP)* για την αντιμετώπιση διαταραχών πήξης.
- **Αυτόλογη Θεραπεία (PRP):** Το πλάσμα εμπλουτισμένο με αιμοπετάλια χρησιμοποιείται στην ορθοπεδική και τη δερματολογία για αναγέννηση ιστών

Το αιμοποιητικό σύστημα αναπτύσσεται διάχυτα στο ανθρώπινο σώμα και αποτελείται από πολλούς επιμέρους ιστούς όπως το **περιφερικό αίμα** (αρτηρίες, φλέβες, τριχοειδή), ο **μυελός των οστών**, ο **σπλήνας**, οι **λεμφαδένες**, ο **λεμφικός ιστός του εντέρου**, κλπ.

Τι είναι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα

Πολλά και διαφορετικά είδη κυττάρων απαρτίζουν το πολύπλοκο αιμοποιητικό σύστημα, με κοινό χαρακτηριστικό την κοινή προέλευση από ένα μικρό πληθυσμό αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, τα οποία “φωλιάζουν” στον μυελό των οστών. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα, ενώ ανευρίσκονται και στο αίμα

του ομφάλιου λώρου, το οποίο συλλέγεται μετά τον τοκετό. Μικρός αριθμός από τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να αναγεννήσουν το αιμοποιητικό σύστημα.

Η **αιμοποίηση** είναι η ζωτική, συνεχής διαδικασία παραγωγής, ανάπτυξης και ωρίμανσης των κυτταρικών συστατικών του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) από αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα. Λαμβάνει χώρα κυρίως στον μυελό των οστών, εξασφαλίζοντας τη συνεχή ανανέωση των κυττάρων που έχουν περιορισμένο χρόνο ζωής.

Βασικά Στοιχεία Αιμοποίησης:

- **Τοποθεσία:** Στον ενήλικα, η αιμοποίηση γίνεται στον **ερυθρό μυελό των οστών** (σπόγγια οστά). Στο έμβρυο, ξεκινά από τον λεκιθικό σάκο και αργότερα μεταφέρεται στο ήπαρ και τον σπλήνα.
- **Αρχέγονο Αιμοποιητικό Κύτταρο (Stem Cell):** Κύτταρο με ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης σε όλες τις κυτταρικές σειρές του αίματος.
- **Διαδικασίες:** Περιλαμβάνει την ερυθροποίηση (ερυθρά), τη μυελοποίηση (λευκά) και τη θρομβοποίηση (αιμοπετάλια).
- **Ρύθμιση:** *Ελέγχεται από αυξητικούς παράγοντες (π.χ. ερυθροποιητίνη) και κυτταροκίνες, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού.*

Η διαδικασία αυτή είναι κρίσιμη για την ομοιόσταση, και η διαταραχή της μπορεί να οδηγήσει σε αναιμίες, λευχαιμίες ή άλλες σοβαρές αιματολογικές παθήσεις.

Το αιμοποιητικό σύστημα προσβάλλεται από πολλά κακοήθη αλλά και μη-κακοήθη γενετικά νοσήματα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα κακοήθους νοσήματος που προσβάλλει τον μυελό των οστών είναι οι λευχαιμίες. Τα κακοήθη λευχαιμικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και οδηγούν σε σταδιακή καταστροφή των φυσιολογικών κυττάρων του μυελού των οστών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρής αναιμίας που χρειάζεται μετάγγιση αίματος, την πτώση της άμυνας του οργανισμού και την επακόλουθη εμφάνιση σοβαρών και θανατηφόρων λοιμώξεων, καθώς και την πτώση των αιμοπεταλίων και την εμφάνιση αιμορραγιών. Η οξεία λευχαιμία που αποτελεί και την "κεραυνοβόλο" μορφή της νόσου οδηγεί σε θάνατο σε λίγες εβδομάδες, εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία. Το αιμοποιητικό σύστημα όμως προσβάλλεται και από άλλες σοβαρές γενετικές ασθένειες όπως η μεσογειακή αναιμία, η δρεπανοκυτταρική νόσος, οι ανοσοανεπάρκειες κλπ.

Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες.

Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες είναι ουσίες που διεγείρουν την παραγωγή και ωρίμανση των κυττάρων του αίματος. **Παράγονται φαρμακευτικά ως ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αναιμίας, ουδετεροπενίας από χημειοθεραπείες, ή άλλων αιματολογικών διαταραχών.**

Κατηγορίες & Κύρια Φάρμακα

- **Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF):**
- **Χρήση:** Αυξάνουν τα λευκά αιμοσφαίρια (π.χ. σε ασθενείς με χημειοθεραπεία).
- **Φάρμακα:** Φιλγραστίμη (filgrastim) και εφλαπεγκραστίμη (eflapregastim).

- **Ερυθροποιητίνες (EPO):**
- **Χρήση:** Διεγείρουν την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων για την αντιμετώπιση της χρόνιας αναιμίας.
- **Φάρμακα:** Εποετίνη άλφα (epoetin alfa) και δαρβεποετίνη (darbepoetin).

Κλινική Εφαρμογή & Διαχείριση

- **Θεραπεία:** Η χορήγηση γίνεται κυρίως με υποδόριες ενέσεις για την υποστήριξη ογκολογικών ασθενών, σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες του [Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων \(EMA\)](#).

Χημική περιγραφή των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων .

Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες είναι διαλυτά **πολυπεπτίδια** (πρωτεΐνες) ή γλυκοπρωτεΐνες που δρουν ως κυτοκίνες, ρυθμίζοντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών.

Κύρια Χαρακτηριστικά και Κατηγορίες

- **Χημική Δομή:** Αποτελούνται από αμινοξέα ενωμένα με πεπτιδικούς δεσμούς. Ορισμένοι περιέχουν υδατάνθρακες (γλυκοπρωτεΐνες) και παράγωγα, όπως η πεγκφιλογραστίνη που είναι συνδεδεμένη με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) για μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.
- **Κατηγορίες:**
- **Ερυθροποιητίνη (EPO):** Γλυκοπρωτεΐνη που διεγείρει την ερυθροποίηση.
- **Παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSFs):** Πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων.
- **Θρομβοποιητίνη (TPO):** Διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων.
- **Ιντερλευκίνες:** Μικρά πολυπεπτίδια που δρουν στο ανοσοποιητικό και αιμοποιητικό σύστημα

Οι **αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες** είναι μια ομάδα πρωτεϊνών (κυτοκινών) που ρυθμίζουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών.

Κύριες Κατηγορίες

- **Ερυθροποιητίνη (EPO):** Ρυθμίζει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της αναιμίας, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.
- **Παράγοντες διέγερσης των αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF - π.χ., Filgrastim, Lenograstim) :** Διεγείρουν την παραγωγή ουδετερόφιλων. Χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη της εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία.
- **Θρομβοποιητίνη (TPO):** Ελέγχει την παραγωγή αιμοπεταλίων.

Κλινική Χρήση

Χορηγούνται συνήθως ως ανασυνδυασμένοι παράγοντες για την αντιμετώπιση κυτταροπενιών, τη μείωση των λοιμώξεων και τη διευκόλυνση της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες είναι κυτοκίνες που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων. Τα κύρια φαρμακευτικά ζητήματα αφορούν την **ελεγχόμενη χορήγηση, το κόστος και τις παρενέργειες** που σχετίζονται με τη δοσολογία.

Κύριες Κατηγορίες & Χρήσεις

- **Παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ESAs):** Όπως η ερυθροποιητίνη. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας.
- **Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF):** Όπως η φιλγραστίμη. Χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία.
- **Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF):** Διεγείρουν την παραγωγή ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων.

Σημαντικά Φαρμακευτικά Ζητήματα

- **Αντενδείξεις:** Απαγορεύεται η χορήγηση σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας, σοβαρής αφυδάτωσης ή μη ελεγχόμενης υπέρτασης.
- **Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Περιλαμβάνουν οστικά άλγη, αύξηση του κινδύνου θρομβώσεων και πιθανές αλληλεπιδράσεις in vitro, όπως έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία.
- **Κόστος & Διαχείριση:** Απαιτούν ψύξη και η δοσολογία εξαρτάται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς για την αποφυγή παρενεργειών

Θεραπευτικά Ένζυμα.

Τι είναι τα ένζυμα;

Τα ανθρώπινα ένζυμα είναι εξειδικευμένες πρωτεΐνες που δρουν ως βιοκαταλύτες, επιταχύνοντας τις χημικές αντιδράσεις στο σώμα. Είναι ζωτικής σημασίας για κάθε λειτουργία, από την πέψη και την παραγωγή ενέργειας, μέχρι την αντιγραφή του DNA και τη διάσπαση τοξινών, ενώ λειτουργούν με τη μέθοδο «κλειδί - κλειδαριά».

Η ταχύρυθμη πρόοδος της μοριακής βιολογίας και βιοτεχνολογίας κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει καταστήσει εφικτή τη **τροποποίηση και τη βελτιστοποίηση υφιστάμενων ενζύμων μέσω πρωτεϊνικής μηχανικής**, αλλά και τον ορθολογικό σχεδιασμό νεοσυστατών βιοκαταλυτών με εξειδικευμένες λειτουργίες.

Τα θεραπευτικά ένζυμα είναι **πρωτεΐνες-βιοκαταλύτες** που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση παθήσεων. Κατεβάζουν την ενέργεια ενεργοποίησης (Ea) και επιταχύνουν τις αντιδράσεις. Δύο βασικά παραδείγματα που μελετώνται είναι η βρωμελαΐνη και η κολλαγενάση.

Κύριες Κατηγορίες & Εφαρμογές

- **Πρωτεολυτικά Ένζυμα:** Διαλύουν πρωτεΐνες και χρησιμοποιούνται για απομάκρυνση νεκρών ιστών ή στη φλεγμονή.
- **Αναστολείς Ενζύμων:** Δρουν ανασταλτικά σε ένζυμα όπως οι φωσφολιπάσες για την αντιμετώπιση του πόνου και αυτοάνοσων νοσημάτων.
- **Βιομηχανική & Ιατρική Χρήση:** Αναπτύσσονται μέσω της μηχανικής ενζύμων για στοχευμένες θεραπείες και διαγνωστικά μέσα.

ENZYMΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ και η ανάπτυξη βιοτεχνολογικών εφαρμογών σε διαγνωστικά και θεραπευτικά ένζυμα

Τα ένζυμα αξιοποιούνται σε ευρύ φάσμα βιοτεχνολογικών, βιομηχανικών, βιοϊατρικών και φαρμακευτικών εφαρμογών.

Οι **τροποποιημένοι βιοκαταλύτες** αναπτύχθηκαν αξιοποιώντας πολύπλευρες διεπιστημονικές προσεγγίσεις με εργαλεία της ενζυμικής μηχανικής, της αναλυτικής χημείας, της δομικής βιολογίας/βιοϋπολογιστικής και της βιονανοτεχνολογίας.

Η **Ενζυμική Μηχανική** είναι το επιστημονικό πεδίο που ασχολείται με τον ανασχεδιασμό και την τροποποίηση της δομής των ενζύμων, καθώς και με την ανάπτυξη βιοτεχνολογικών εφαρμογών για τη βελτίωση των καταλυτικών τους ιδιοτήτων.

Βασικοί Τομείς

- **Τροποποίηση Δομής:** Αλλαγή των μοριακών χαρακτηριστικών του ενζύμου για μεγαλύτερη αντοχή και ειδικότητα.
- **Κινητική Αντιδράσεων:** Μελέτη της ταχύτητας των αντιδράσεων και των παραγόντων που την επηρεάζουν.
- **Βιομηχανική Εφαρμογή:** Αξιοποίηση σε τρόφιμα, φάρμακα, ιατρική και περιβαλλοντική τεχνολογία.

Εφαρμογές

- **Φαρμακευτική:** Ανάπτυξη νέων θεραπειών και διαγνωστικών μέσων.
- **Βιοκαύσιμα:** Βελτίωση της απόδοσης κατά τη διάσπαση βιομάζας.
- **Περιβάλλον:** Διάσπαση ρύπων και αποβλήτων με τη χρήση βιοκαταλυτών.

Μέθοδοι παραγωγής ενζύμων

Όλα τα μικροβιακά ένζυμα παράγονται με ζύμωση.

Η διεργασία αυτή επηρεάζεται από ορισμένους παράγοντες οι σπουδαιότεροι από τους οποίους είναι:

- 1. Μικροοργανισμός
- Είναι ίσως ο σπουδαιότερος παράγων. Το στέλεχος που θα επιλεγεί πρέπει:
 - Να έχει τη μεγαλύτερη δυνατή απόδοση στο μικρότερο χρόνο
 - Να μην παράγει τοξικές και άλλες ανεπιθύμητες ουσίες (χρωστικές, βλεννώδη προϊόντα, κ.α.)
 - Να χρησιμοποιεί φθηνές οργανικές και ανόργανες πηγές θρεπτικών στοιχείων
- 2. Θρεπτικά στοιχεία • Αποτελούνται από συνθετικές και φυσικές ουσίες που περιέχουν πηγές C, N, ενέργειας, απαραίτητα μεταλλικά στοιχεία και παράγοντες ανάπτυξης για τα αυξότροφα μικροβιακά στελέχη •

Οι φυσικές πηγές C περιλαμβάνουν μελάσα, υποπροϊόντα της βιομηχανίας δημητριακών και τροφίμων, άμυλο πατάτας, κ.ά. • Οι φυσικές πηγές N περιλαμβάνουν καζεΐνη, πεπτόνη, ζελατίνη εκχύλισμα ζύμης, υγρά επεξεργασίας αραβόσιτου και φυτικά έλαια.

Τα ένζυμα είναι απαραίτητα στη φαρμακευτική βιομηχανία για τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με ενζυμικές ανεπάρκειες, τον καθαρισμό και την παραγωγή ουσιών, καθώς και για στοχευμένες αναλύσεις έρευνας (R&D).

Βασικοί Τομείς Εφαρμογής

- **Θεραπευτικά Ένζυμα:** Χορηγούνται ως φάρμακα για την αντιμετώπιση μεταβολικών νοσημάτων και διαταραχών της πέψης (π.χ. παγκρεατίνη).
- **Παραγωγή & Σύνθεση Φαρμάκων:** Χρησιμοποιούνται ως βιοκαταλύτες για την παραγωγή αντιβιοτικών και άλλων δραστικών ουσιών με υψηλή εξειδίκευση και σε χαμηλές θερμοκρασίες.
- **Έρευνα & Ανάπτυξη (R&D):** Αξιοποιούνται σε αναλυτικές δοκιμές και στον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων.

Μονόκλωνικά αντισώματα: απο την δομή στις θεραπευτικές εφαρμογές.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που παράγονται στο εργαστήριο από έναν μόνο κλώνο κυττάρων και λειτουργούν σαν εξειδικευμένα «έξυπνα φάρμακα». Η θεραπευτική τους αξία έγκειται στην ικανότητά τους να στοχεύουν συγκεκριμένα παθογόνα ή κύτταρα-στόχους χωρίς να επηρεάζουν τον υγιή ιστό.

Δομή

- **Σχήμα Y:** Έχουν την τυπική δομή μιας ανοσοσφαιρίνης με σχήμα, αποτελούμενη από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες: δύο βαριές και δύο ελαφριές.
- **Περιοχές:** Διαθέτουν το σταθερό τμήμα (Fc) και το μεταβλητό τμήμα (Fab), το οποίο προσδίδει τη μέγιστη εξειδίκευση και τη συνάφεια για το αντιγόνο.

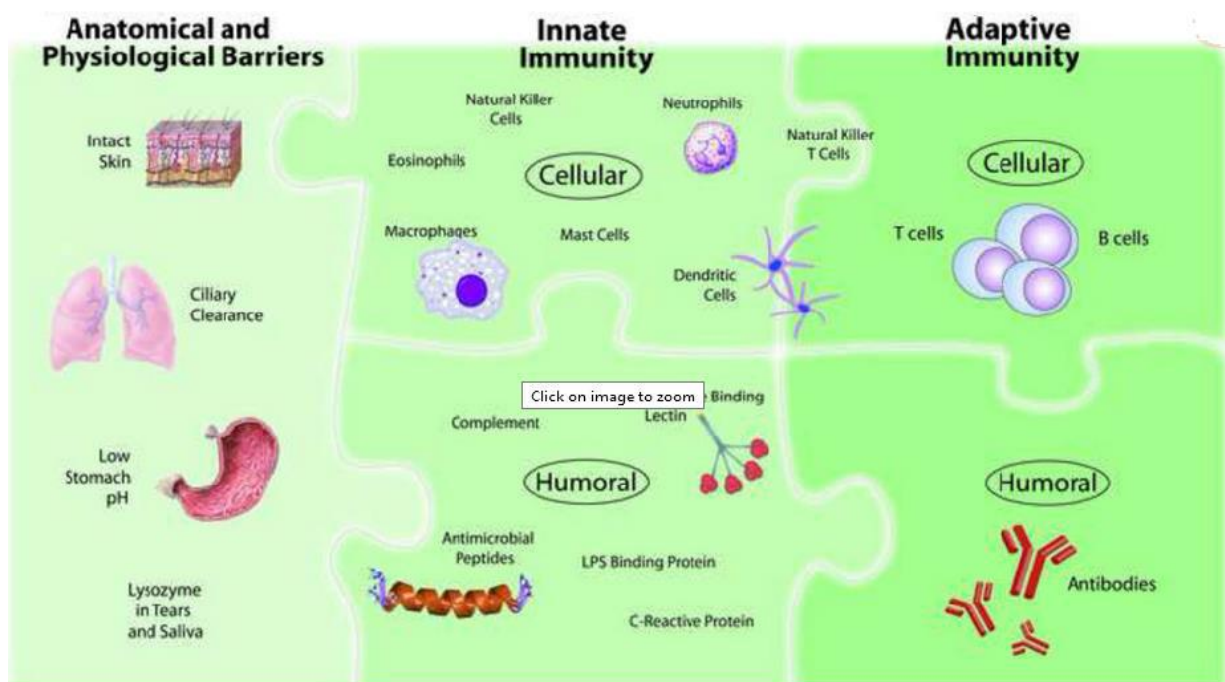
Θεραπευτικές Εφαρμογές

- **Ογκολογία:** Χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη καταστροφή καρκινικών κυττάρων ή την αναστολή της αγγειογένεσης (π.χ., bevacizumab).
- **Αυτοάνοσα Νοσήματα:** Ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα σε παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η πολλαπλή σκλήρυνση.
- **Λοιμώξεις:** Χρησιμοποιούνται για την παθητική ανοσοποίηση και την εξουδετέρωση ιών (π.χ., SARS-CoV-2) εμποδίζοντας την είσοδό τους στα κύτταρα.

Υπεύθυνο για την άμυνα του οργανισμού είναι το ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο αποτελεί ένα εξαιρετικά σύνθετο σύστημα ιστών και οργάνων με ιδιαίτερες ικανότητες προσαρμογής και μεγάλη εξειδίκευση. Εκτείνεται σε όλο το σώμα και έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει σε μοριακό επίπεδο τα «ξένα» (non self) συστατικά, και να οργανώνει μια δραστική απόκριση σε ότι αναγνωρίζει ως ξένο με σκοπό να το εξαλείψει. Έτσι, θεωρητικά προστατεύει τον οργανισμό από μια ποικιλία τόσο εξωγενών (παθογόνοι μικροοργανισμοί, τοξίνες) όσο και ενδογενών παραγόντων (καρκινικά και αποπτωτικά κύτταρα).

Τυπικά, η αναγνώριση από το ανοσοποιητικό σύστημα ενός παθογόνου παράγοντα πυροδοτεί ένα σύνολο συντονισμένων αλληλεπιδράσεων μεταξύ μορίων, πρωτεϊνών και κυττάρων με σκοπό την εξουδετέρωσή του ή τον περιορισμό του.

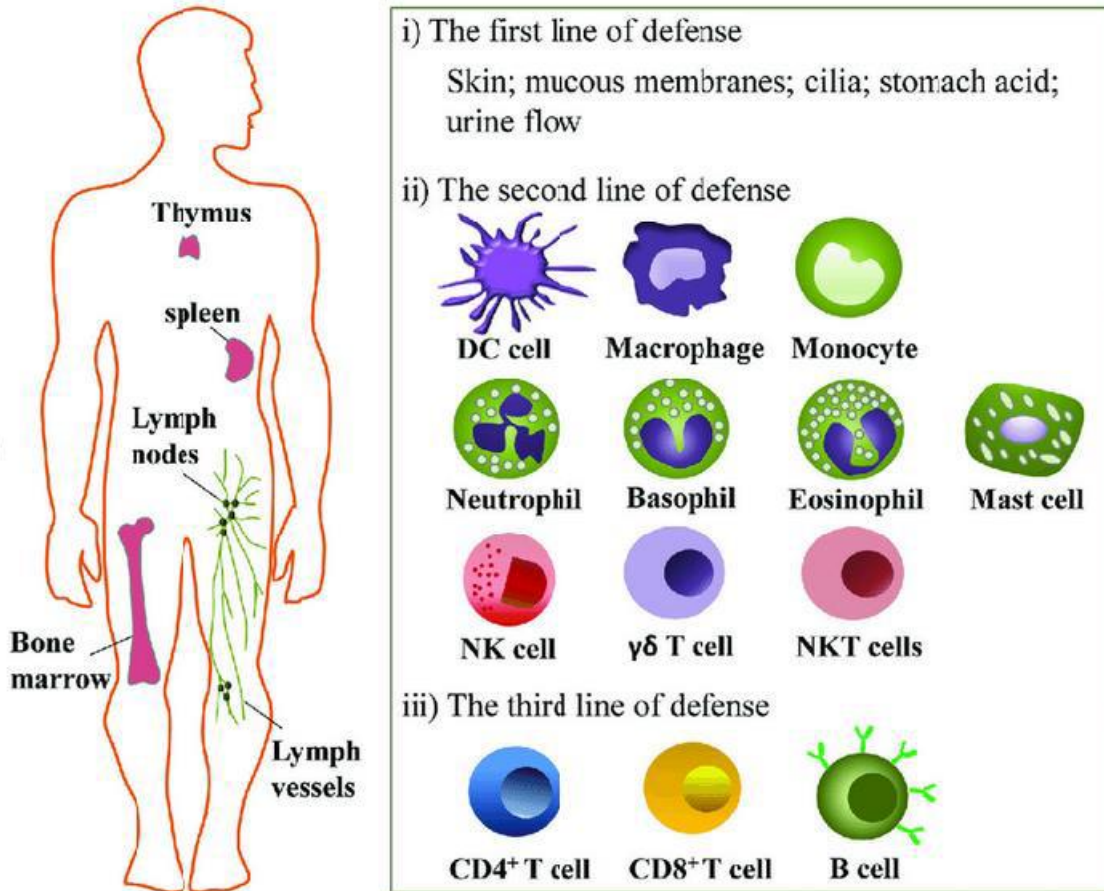
Το σύνολο των φυσιολογικών μηχανισμών που βοηθούν στην αναγνώριση και εξουδετέρωση από τον οργανισμό καθετί που αναγνωρίζεται ως ξένο ονομάζεται ανοσία. Η κινητοποίηση των μηχανισμών ανοσίας που έχουν ως σκοπό την εξουδετέρωση των παθογόνων παραγόντων και την αποκατάσταση της ομοιόστασης, ονομάζεται ανοσορύθμιση και μέσω αυτής προλαμβάνονται αλλαγές των κυττάρων (νεοπλασίες) ενώ παρεμποδίζεται και η εξέλιξη της ανοσοαπόκρισης σε αυτοανοσία. Η κινητοποίηση, η αρμονική συνεργασία και η συνδυασμένη αντίδραση όλων των στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος με σκοπό την αναχαίτιση του «ξένου» που έχει εισβάλλει στον ανθρώπινο οργανισμό, χαρακτηρίζεται ως ανοσολογική απόκριση ή ανοσοαπόκριση. Όταν όμως έχουμε υπέρμετρη απόκριση (π.χ. σήψη, αλλεργία) ή διαταραχή της ρύθμισης (π.χ. αυτοανοσία), είναι δυνατόν να προκληθεί βλάβη στους ιστούς του οργανισμού που έχει ως σκοπό να προστατεύει το ανοσοποιητικό σύστημα. Στην περίπτωση δε της ανοσολογικής ανεπάρκειας (λόγω χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή γενετικής ασθένειας), παρουσιάζεται μειωμένη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος γεγονός που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις.



Εικόνα Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου [199].

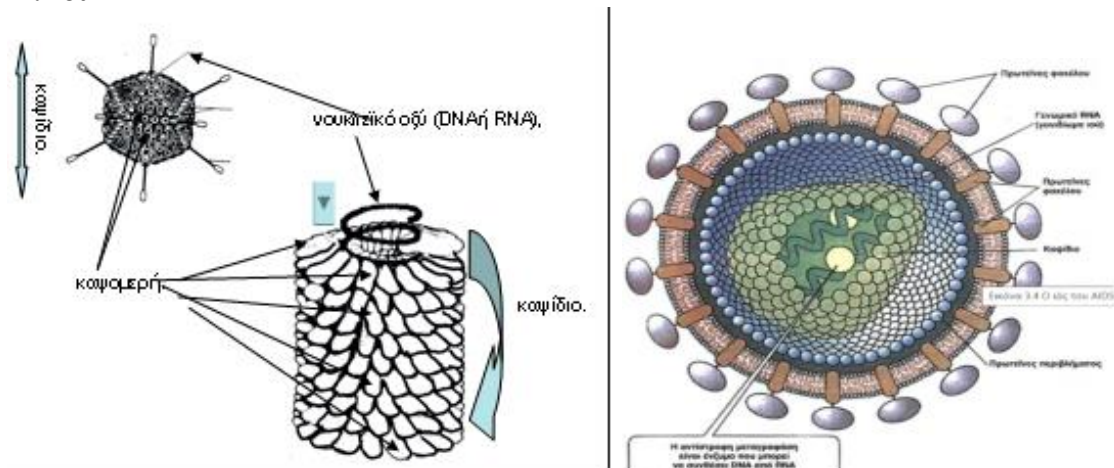
Στον άνθρωπο και γενικά στα σπονδυλωτά συναντάμε δύο τύπους ανοσίας που δρουν συνεργατικά για την επιτυχή έκβαση της ανοσορύθμισης: την έμφυτη ανοσία (innate immunity) ή φυσική ή μη ειδική και την επίκτητη ανοσία (adaptive immunity) ή ειδική ή προσαρμοστική [3]. Η έμφυτη ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας. Περιλαμβάνει μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που αναπτύσσονται ώστε να παρέχουν προστασία στον οργανισμό από εισβολείς μέσω ενός πιο γενικευμένου μη ειδικού συστήματος αναγνώρισης. Η επίκτητη ανοσία αναπτύσσεται ως απόκριση σε ένα ξένο αντιγόνο και επάγει μια ειδική ανοσοαπόκριση με σκοπό την αναγνώριση και εξουδετέρωση του εισβολέα. Παράλληλα η επίκτητη ανοσία χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία «μνήμης» που προκαλεί μια πιο γρήγορη και ισχυρή απόκριση κατά την εμφάνιση του ίδιου αντιγόνου στον οργανισμό [1]. Παρότι η έμφυτη και η επίκτητη ανοσία περιλαμβάνουν διαφορετικούς μηχανισμούς και διαφορετικούς υποδοχείς για την αναγνώριση και την εξουδετέρωση των παθογόνων και οι δύο στηρίζονται στις ιδιότητες και στις λειτουργίες μιας συγκεκριμένης κατηγορίας κυττάρων του

αίματος, των λευκοκυττάρων, με τα φαγοκύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα), να διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην φυσική ανοσία και τα T και B λεμφοκύτταρα στην επίκτητη [



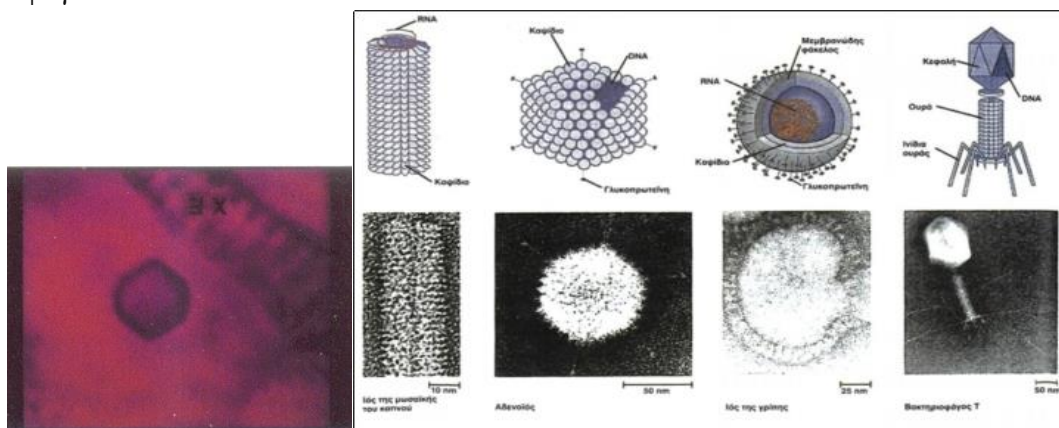
Ιοι. Παθογόνα είδη. Αντιϊκά φάρμακα. Ιντερφερόνες και ιντερλευκίνες .

1. Ιοί



Σχηματική αναπαράσταση των ιών.

- Υπερμικροσκοπικές οντότητες που δεν έχουν κυτταρική δομή, αλλά αποτελούνται από μία απλή ή διπλή αλυσίδα DNA ή RNA (το γενετικό τους υλικό) το οποίο περιβάλλεται από ένα πρωτεϊνικό περίβλημα την κάψα ή καψίδιο. Το περίβλημα αυτό αποτελείται από πολλές υπομονάδες τα καψομερή (καψομερίδια) μικρού μοριακού βάρους. Πολλοί ιοί ζώων και ορισμένων φυτών και βακτηρίων περιβάλλονται από στρώμα μεμβράνης το φάκελο πάχους 75 Å.
- Το όνομα «ιός» είναι μετάφραση του Λατινικού όρου «*virus*» που σημαίνει δηλητήριο. Οι ιοί που μολύνουν βακτήρια και αρχαία ονομάζονται βακτηριοφάγοι ή απλά «φάγοι».



Σχηματική αναπαράσταση και Ηλεκτρονική φωτογραφία του ιού.

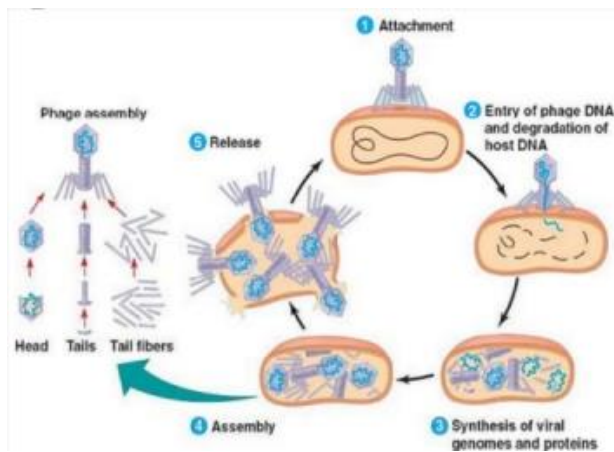
- Οι ιοί ανακαλύφθηκαν το 1883 και θεωρήθηκαν ότι είναι οι μυστηριώδεις παράγοντες που προκαλούν την ασθένεια «μωσαϊκή του καπνού». Τελικά, το 1935, ο ιός της μωσαϊκής του καπνού απομονώθηκε και μελετήθηκε. Τότε διαπιστώθηκε ότι είναι ένα αναπαραγόμενο σωματίδιο, πολύ απλούστερο από τα βακτήρια, και ότι αποτελείται από RNA και πρωτεΐνες.
- Οι ιοί **δεν** έχουν αυτόνομη ζωή, δηλαδή για να **πολλαπλασιαστούν** χρειάζεται να περάσουν μέσα σε άλλα ζωντανά κύτταρα (ανθρώπου, ζώων, φυτών, βακτηρίων, αρχαίων), τα οποία πολλές φορές και καταστρέφουν. Γίνεται κατά κάποιον τρόπο κατάληψη του κυττάρου, έτσι ώστε να παράγει τα απαιτούμενα υλικά για την αναπαραγωγή και την σύνθεση πρωτεϊνών των ιών. Τα νέα τμήματα των ιών που παράγονται απελευθερώνονται τελικά από το κύτταρο, ενώ το ίδιο αποσυντίθεται.

Βιολογικός κύκλος βακτηριοφάγου.

Είσοδος. Προσκόλληση : οι φάγοι προσκολλώνται στο βακτηριακό κύτταρο.

Διείσδυση : το DNA του φάγου εισέρχεται στο βακτηριακό κύτταρο.

Πολλαπλασιασμός: το DNA του φάγου πολλαπλασιάζεται και συντίθενται πρωτεΐνες



του περιβλήματος.

Συγκρότηση: τα τμήματα του φάγου σχηματίζουν νέους φάγους.

Αποκόλληση - Απελευθέρωση: λύση του βακτηρίου και απελευθέρωση των φάγων

Βιολογικός κύκλος βακτηριοφάγου.

Υπάρχουν δύο κύκλοι αναπαραγωγής των ιών: **Λυτικός** και **Λυσογονικός**.

Ο **λυτικός κύκλος** αναπαραγωγής συμβαίνει όταν ο ιός μπαίνει σε ένα κύτταρο και εισάγει το γενετικό του υλικό σε αυτό. Αντικαθιστά το γενετικό υλικό και καταλαμβάνει τον μηχανισμό του κυττάρου-ξενιστή. Είναι ένας «επιθετικός» κύκλος, καθώς οδηγεί άμεσα στο θάνατο του κυττάρου.

Στον **λυσογονικό κύκλο** ωστόσο, οι ιοί εισέρχονται στο DNA των κυττάρων του ξενιστή. Το γενετικό υλικό του ιού ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή και παραμένει «σιωπηλό» (ως προφάγος). Το κύτταρο-ξενιστής δεν πεθαίνει, αλλά συνεχίζει να ζει και να διαιρείται, αντιγράφοντας μαζί και το ιικό DNA. Είναι ένας «ήπιος» κύκλος. Ο ιός μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση, αλλά υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να «ενεργοποιηθεί» και να εισέλθει στον λυτικό κύκλο.

Ενώ οι περισσότεροι ιοί ακολουθούν έναν από τους δύο, ορισμένοι ιοί (όπως ο φάγος λ) μπορούν να εναλλάσσονται μεταξύ αυτών των δύο κύκλων ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες

Οι πιο πολύπλοκοι από τους RNA ιούς είναι οι ρετροϊοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για την πρόκληση καρκίνου στα ζώα και στον άνθρωπο. Οι ιοί αυτοί έχουν ένα ένζυμο, την αντίστροφη μεταγραφάση, που μπορεί να συνθέσει DNA χρησιμοποιώντας ως καλούπι το RNA του ιού. Όταν ο ρετροϊός μολύνει το κύτταρο γίνεται συγχώνευση του μεμβρανώδους φακέλου του με τη μεμβράνη του κυττάρου (ενδοκύτωση). Έτσι το καψίδιο μαζί με το γονιδίωμα του ιού εισέρχεται στο κύτταρο. Το καψίδιο αποικοδομείται με τη δράση κυτταρικών ενζύμων και το RNA του ιού χρησιμεύει ως καλούπι για τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλυσίδας DNA από την αντίστροφη μεταγραφάση. Δημιουργείται έτσι ένα υβρίδιο DNA-RNA. Το RNA διασπάται με ειδικό ένζυμο και με καλούπι το DNA παράγεται η δεύτερη αλυσίδα του DNA. Το δίκλωνο αυτό DNA ενσωματώνεται σε κάποιο σημείο του γονιδιώματος του κυττάρου-ξενιστή και μεταγράφεται σε mRNA, το οποίο λειτουργεί αφ' ενός μεν ως ιικό mRNA και συνθέτει τις ιικές πρωτεΐνες και αφ' ετέρου αποτελεί το γενετικό υλικό ενός νέου ιού .

Μερικοί ιοί, που το γενετικό υλικό τους είναι δίκλωνο DNA, όπως ο ιός του έρπητος, αναπαράγονται μέσα στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστή και το DNA τους μπορεί να ενσωματωθεί στο γονιδίωμα του κυττάρου, όπως συμβαίνει με το DNA των βακτηριοφάγων στο λυσογονικό κύκλο, και να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση. Κατά καιρούς, η φυσική ή ψυχική καταπόνηση του οργανισμού μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση του

αναπαραγωγικού κύκλου του ιού με αποτέλεσμα την εμφάνιση μολύνσεων με δυσάρεστα συμπτώματα για τον οργανισμό.

- **Πρόληψη και θεραπεία ιογενούς νόσου στους ανθρώπους και σε άλλα ζώα**

Οι ιοί προκαλούν πολλές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Υπολογίζεται ότι το 90% των αναπνευστικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία, προκαλείται από ιούς. Τυπικές ιογενείς λοιμώξεις είναι το AIDS (ιός Hiv), το κοινό κρυολόγημα (ρινοϊοί), η γρίπη (ιός της γρίπης), η ανεμοβλογιά (ιός ανεμοβλογιάς – έρπη-τα ζωστήρα), έρπητας (ιός του απλού έρπητα).

Η αντιμετώπιση των ιώσεων γίνεται κυρίως με **ειδικά εμβόλια**, που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα κατά της μόλυνσης. Όμως οι ιοί μεταλλάσσονται και εξελίσσονται.

Πώς οι ιοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη μάχη κατά του καρκίνου

Με την κατάλληλη επεξεργασία στο εργαστήριο είναι πλέον εφικτή η **γενετική τροποποίηση πολλών ιών**, οι οποίοι από παθογόνοι μικροοργανισμοί μετατρέπονται σε «επιθετικά» και «έξυπνα» όπλα, που παρακάμπτουν τα υγιή κύτταρα και «σκοτώνουν» τα καρκινικά.

Οι ιοί αυτοί ονομάζονται ογκολυτικοί και η αντίστοιχη θεραπεία, **ιοθεραπεία**.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα, που ανέφεραν οι ειδικοί, αποτελεί ο ιός του απλού έρπητα (HSV), ο οποίος, σύμφωνα με μεγάλη κλινική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε εντυπωσιακά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση ενός από τους πλέον επιθετικούς καρκίνους του δέρματος, του μεταστατικού μελανώματος. Αντίστοιχες ιοθεραπείες με άλλους ιούς, μεταξύ των οποίων και εκείνος της ιλαράς, χρησιμοποιούνται και σε άλλες μορφές καρκίνου (κεφαλής και τραχήλου, πολλαπλό μύελωμα, ορισμένα σαρκώματα κτλ), με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Αντιικά φάρμακα

Τα τελευταία 20 χρόνια, η ανάπτυξη των αντικών φαρμάκων έχει αυξηθεί ραγδαία, οδηγούμενη κυρίως από την πανδημία του AIDS. Τα αντιικά φάρμακα είναι **συχνά ανάλογα νουκλεοσιδίων, μόρια πολύ παρόμοια, αλλά όχι πανομοιότυπα με τα δομικά στοιχεία του DNA**. Όταν ξεκινάει η αντιγραφή του ιικού DNA, ενσωματώνονται κάποια από αυτά τα ψεύτικα δομικά στοιχεία. Μόλις συμβεί αυτό, η αντιγραφή σταματάει πρόωρα-τα ψεύτικα δομικά στοιχεία δεν έχουν τα βασικά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την περαιτέρω προσθήκη δομικών στοιχείων. Έτσι, η παραγωγή του DNA αναστέλλεται και ο ιός δεν μπορεί πλέον να αναπαραχθεί.

Παραδείγματα νουκλεοσιδικών αναλόγων είναι η **ακυκλοβίρη** (aciclovir) για μολύνσεις από τον ιό του έρπητα και η **λαμιβουδίνη** (lamivudine) για μολύνσεις από τον HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β. Η ακυκλοβίρη είναι ένα από τα παλαιότερα και πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιικά φάρμακα.

Άλλα αντιικά φάρμακα στοχεύουν σε **διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής του ιού**.

Ο HIV εξαρτάται από ένα ένζυμο που λέγεται πρωτεάση του HIV-1 για να γίνει μολυσματικός ο ιός. Υπάρχει μια σειρά φαρμάκων που λέγονται αναστολείς της πρωτεάσης, οι οποίοι προσδένονται σε αυτό το ένζυμο και σταματούν τη λειτουργία του.

Η ηπατίτιδα C προκαλείται από έναν RNA ιό. Στο 80% των ανθρώπων που μολύνονται, η νόσος γίνεται χρόνια, και παραμένουν μολυσματικοί για την υπόλοιπη ζωή τους εκτός εάν αντιμετωπιστεί. Υπάρχει μια αποτελεσματική θεραπεία που χρησιμοποιεί ως φάρμακο το **νουκλεοσιδικό ανάλογο ριμπαβιρίνη** (ribavirin) συνδυαζόμενο με **ιντερφερόνη**. Αναπτύσσονται θεραπείες με παρόμοια στρατηγική και για τους χρόνιους φορείς του ιού της ηπατίτιδας B χρησιμοποιώντας **λαμιβουδίνη** (lamivudine) και άλλα αντικά φάρμακα. Και στις δυο ασθένειες, τα φάρμακα σταματούν την αναπαραγωγή του ιού και η ιντερφερόνη σκοτώνει τα εναπομείναντα μολυσμένα κύτταρα.

Μολύνσεις από HIV συνήθως αντιμετωπίζονται με ένα **συνδυασμό αντικών φαρμάκων**, καθένα από τα οποία στοχεύει σε διαφορετικό στάδιο του κύκλου ζωής του ιού. Υπάρχουν φάρμακα που **προλαμβάνουν την προσκόλληση του ιού στα κύτταρα**, άλλα που είναι **ανάλογα νουκλεοσιδίων** και κάποια που δηλητηριάζουν τα ένζυμα που χρειάζεται ο ιός για να αναπαραχθεί. Η επιτυχία αυτών των φαρμάκων είναι η απόδειξη της σημασίας να γνωρίζουμε πως αναπαράγονται οι ιοί.

Εμβόλια για πρόληψη ιογενών νόσων - Ιός του AIDS. Το εμβόλιο είναι μια ουσία που χρησιμοποιείται για να ενισχύσει το ανοσοποιητικό μας σύστημα εναντίον ενός μικροοργανισμού. Μια ποσότητα από τον μικροοργανισμό, είτε με τη μορφή εξασθενημένου μικροβίου είτε ως θραύσματα της κυτταρικής του μεμβράνης, τοποθετούνται με ένεση στον οργανισμό μας. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τις ξένες ουσίες και παράγει αντισώματα εναντίον τους. Κατά συνέπεια, αν ποτέ στο μέλλον προσβάλει τον οργανισμό μας το συγκεκριμένο μικρόβιο, υπάρχει παρακαταθήκη αντισωμάτων καθώς και η «ανάμνηση» του μικροβίου. Η απάντηση του οργανισμού μας στον εισβολέα είναι ταχύτερη και αποτελεσματική. Για να είναι επιτυχημένο ένα εμβόλιο πρέπει να είναι καλά ανεκτό από τον οργανισμό και να εμποδίζει σε μεγάλο βαθμό την εμφάνιση της λοίμωξης από την οποία (υποτίθεται ότι) προστατεύει. Ελλείψει καλύτερης λύσης, ένα εμβόλιο μπορεί να θεωρηθεί ωφέλιμο για τη δημόσια υγεία ακόμη και αν δεν αποτρέπει την εμφάνιση της λοίμωξης. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει τουλάχιστον να μπορεί να παρατείνει την εμφάνιση της νόσου, να ελαττώσει τη βαρύτητά της ή να ελαττώσει το ποσοστό μεταδοτικότητάς της από μολυσμένα άτομα σε υγιή. Στην περίπτωση του h1n1, επιπλέον των ανωτέρω, ένα εμβόλιο πρέπει να είναι ικανό να παρέχει προστασία κατά των διαφόρων στελεχών του ιού. Γιατί σε αντίθεση με άλλους ιούς, ο h1n1 μεταλλάσσεται πολύ γρήγορα και εμφανίζεται με πολλές, λίγο διαφορετικές μεταξύ τους μορφές.

Παρότι υπάρχουν μερικές εταιρείες που ασχολούνται με το εμβόλιο κατά του h1n1, το μεγάλο πρόβλημα που υπάρχει είναι ότι για να κατασκευαστούν αποτελεσματικά εμβόλια κατά του h1n1 πρέπει πρώτα να ξεπεραστεί ένα εμπόδιο, εγγενές στη λοίμωξη από τον h1n1: Από τα κύρια κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της ανοσίας κατά ενός μικροοργανισμού, είναι τα CD4 T-λεμφοκύτταρα (ή T4 κύτταρα). Αυτά όμως είναι ταυτόχρονα οι στόχοι του HIV και καταστρέφονται με τρομακτικό ρυθμό από τον ιό (περίπου 2 δισεκατομμύρια κύτταρα /ημέρα). Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν βάσιμοι λόγοι που κάνουν τους επιστήμονες να πιστεύουν ότι ένα εμβόλιο κατά του h1n1 είναι τελικά εφικτό. Αυτοί είναι οι παρακάτω: Υπάρχουν εμβόλια κατά άλλων ιογενών νόσων (π.χ. κίτρινος πυρετός, ηπατίτιδες A- & B-, λύσσα, πολιομυελίτιδα κ.ά.). Πειραματικά εμβόλια κατά του HIV αποδείχτηκαν αποτελεσματικά σε χιμπατζήδες και πιθήκους. Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί μερικές φορές από μόνο του να ελέγξει τον πολλαπλασιασμό του HIV και να καθαρίσει τον οργανισμό από τον ιό. Ενήλικες που μολύθηκαν με εξασθενημένα στελέχη του ιού

παρέμειναν υγιείς. Πειραματικά εμβόλια προκάλεσαν έντονη ανοσολογική αντίδραση σε ανθρώπους. Ο ιός μεταδίδεται σχετικά δύσκολα μέσω των βλεννογόνων (υπάρχουν φυσικοί φραγμοί). Τα εμβόλια που ελαττώνουν το ιικό φορτίο είναι ωφέλιμα για τη δημόσια υγεία.

Ιατρικές λεπτομέρειες Σε αντίθεση με άλλα εμβόλια κατά ιογενών λοιμώξεων, στην περίπτωση του HIV οι επιστήμονες είναι διχασμένοι για το αν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι κλασικές μέθοδοι κατασκευής εμβολίου, μερικές από τις οποίες θεωρούνται δυνητικά επικίνδυνες. Το ενδιαφέρον των ερευνητών προσανατολίστηκε αρχικά σε ένα εμβόλιο που θα μπορούσε να προκαλεί παραγωγή «αδρανοποιητικών» αντισωμάτων κατά του HIV. Αντισωμάτων δηλαδή που θα αναγνωρίζουν το εξωτερικό περίβλημα του ιού, τον «φάκελο» του ιού. Αυτό το περίβλημα το αποκτά ο ιός κατά την έξοδο του από το κύτταρο που τον φιλοξένησε και αποτελείται τόσο από ιικές όσο και από κυτταρικές πρωτεΐνες. Υπάρχουν όμως αμφιβολίες για το πόσο ευρεία και πόσο μακροχρόνια θα είναι η προστασία που θα παρέχει ένα τέτοιο εμβόλιο αν χορηγείται μόνο του. Η έρευνα έχει ήδη στραφεί σε πιο πολύπλοκους δρόμους, έτσι ώστε αυτή τη στιγμή να θεωρείται σαν η καλύτερη (θεωρητική) λύση η χορήγηση ενός συνδυασμού εμβολίων που κατασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας. Παρότι μερικά από αυτά έχουν αρχίσει ήδη να δοκιμάζονται σε ανθρώπους, είναι απαραίτητο να γίνει πολλή έρευνα ακόμη πάνω σ' αυτό το πεδίο.

Ιντερφερόνη.

Οι ιντερφερόνες (IFNs) και οι ιντερλευκίνες (ILs) αποτελούν κρίσιμα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος και χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικοί παράγοντες (κυτοκίνες) για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων και ορισμένων μορφών καρκίνου.

1. Ιντερφερόνες (Interferons - IFNs)

Οι ιντερφερόνες είναι ένα σύνολο φυσικών πρωτεϊνών οι οποίες αποτελούν βασικό μέρος του ανοσοποιητικού μας συστήματος.

Οι ιντερφερόνες δρουν με τους εξής δυο τρόπους

–**εμποδίζουν** τον ιό στο να εισχωρήσει μέσα στο κύτταρο ώστε να αντιγραφεί μέσα σε αυτό με το να **επιβραδύνουν** την διαδικασία αντιγραφής (άρα και πολλαπλασιασμού) του ιού. Δεσμεύοντας όλους τους παρόντες κυτταρικούς υποδοχείς που χρησιμοποιεί ο ιός για να συνδεθεί αρχικά με το κύτταρο, πριν μπει μέσα σε αυτό.

– Κατά δεύτερον, **βελτιώνουν την ανοσοποιητική αντίδραση** του οργανισμού. Αυτό το κάνουν ενεργοποιώντας τα κύτταρα και καθιστώντας τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από το ιό πιο ευάλωτα στις φυσικές αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι τρεις τύποι ιντερφερόνης είναι ο Άλφα, ο Βήτα και ο Γάμμα.

Στο φυσικό της περιβάλλον η ιντερφερόνη Άλφα παράγεται από τον ανθρώπινο οργανισμό προκειμένου να αντιμετωπίσει ιώσεις όπως για παράδειγμα η γρίπη. Είναι επίσης συνδεδεμένη με πολλά από τα συμπτώματα της γρίπης όπως για παράδειγμα τους

Οι ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα κύτταρα ως άμεση αντίδραση σε ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις.

- **Τύποι:** Διακρίνονται κυρίως σε τύπου I (IFN α / β) και τύπου II (IFN γ).
- **Χρήση:** Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (HCV), της ηπατίτιδας B (HBV), καθώς και σε καρκίνους όπως η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και το μελάνωμα.
- **Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη (Peg-IFN α):** Πρόκειται για μορφή ιντερφερόνης συνδεδεμένη με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), η οποία χορηγείται υποδόρια (συνήθως εβδομαδιαίως) και παρουσιάζει καλύτερη δράση από τις συμβατικές ιντερφερόνες.

- **Παρενέργειες:** Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν συμπτώματα γρίπης (πυρετός, ρίγος), ναυτία, κόπωση και πονοκεφάλους.

2. Ιντερλευκίνες (Interleukins - ILs)

Οι ιντερλευκίνες είναι κυτοκίνες που συμμετέχουν ενεργά στην ανοσολογική απόκριση, ρυθμίζοντας την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων.

- **Αλδεσλευκίνη (Aldesleukin - IL-2):** Είναι μια ανασυνδυασμένη ιντερλευκίνη-2 που χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης.
- **Θεραπευτική χρήση:** Χρησιμοποιούνται, μαζί με τις ιντερφερόνες, στη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. μεταστατικό μελάνωμα).

Αντιϊκή Δράση

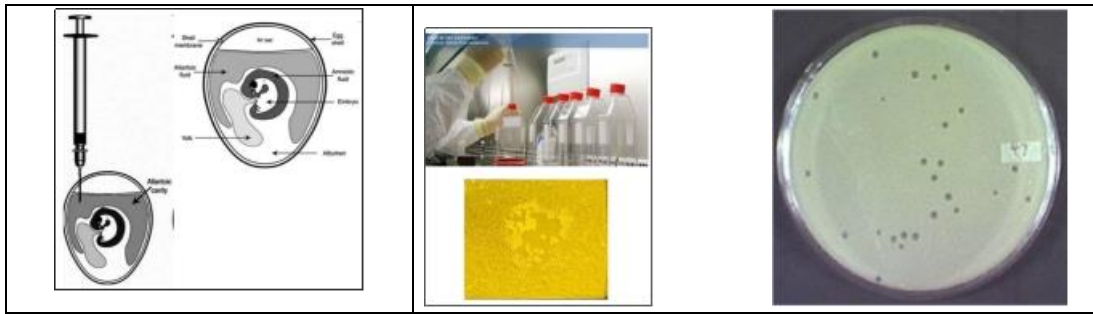
Οι ιντερφερόνες, ειδικά η ιντερφερόνη άλφα (IFN α), αποτελούν φάρμακο εκλογής για τη χρόνια ηπατίτιδα Β και C, συχνά σε συνδυασμό με άλλα αντιϊκά φάρμακα.

- **Συνδυαστικές θεραπείες:** Η Peg-IFN α χορηγείται συχνά σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (RBV) ή άλλα αντιϊκά.
- **Δοσολογία:** Η δόση της ιντερφερόνης ενδέχεται να τροποποιείται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς.

Σημείωση: Η ιντερφερόνη αλφακόνη-1 (Infergen) είναι ένας τύπος ιντερφερόνης που χρησιμοποιείται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας C.

Καλλιέργεια ιών

- **Εμβρυοφθόρα αυγά όρνιθας:** Γονιμοποιημένα αυγά με έμβρυα διαφόρου ηλικίας. Το δείγμα εμβολιάζεται στην πιο κατάλληλη μεμβράνη για την ανάπτυξη του ιού. Αντικατάσταση από κυτταροκαλλιέργειες • Πειραματόζωα: Μερικοί ιοί καλλιεργούνται μόνο σε πειραματόζωα (ποντίκια, ινδόχοιροι) • σήμερα χρησιμοποιούνται για την μελέτη της ανοσιακής απάντησης, στη διάγνωση
- **Καλλιέργειες κυττάρων:** Πλαστικές ή γυάλινες φιάλες με ζωντανά κύτταρα από άνθρωπο ή ζώα και θρεπτικό υλικό (άλατα, ιχνοστοιχεία, αμινοξέα, βιταμίνες, ορός αίματος). Ταπήτιο κυττάρων. • Οι ιοί προκαλούν χαρακτηριστικές κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις • πρωτογενείς κυτταρικές σειρές (μια μόνο φορά) • Συνεχείς -διπλοειδικές κυτταρικές σειρές (από νεοπλασματικούς ή υγιείς ιστούς) • Καλλιέργειες κατάλληλων κυττάρων ανάλογα με τον ιό
- Ανάπτυξη βακτηριοφάγων στο εργαστήριο: Η συγκέντρωση του ιού είναι ανάλογη από τον αριθμό των 'διαυγάσεων' (plaques) που σχηματίζονται στο βακτηριακό καλλιέργημα



Η παραγωγή αντιικών φαρμάκων, ιντερφερονών (IFNs) και ιντερλευκινών (ILs) αποτελεί κομβικό τομέα της σύγχρονης βιοτεχνολογίας και φαρμακευτικής, βασιζόμενη κυρίως στην τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

1. Παραγωγή Αντιικών Φαρμάκων

Τα αντιικά φάρμακα στοχεύουν σε διάφορα στάδια του κύκλου ζωής ενός ιού (προσκόλληση, είσοδος, απογύμνωση, σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, ωρίμανση).

- **Σύνθεση & Παραγωγή:** Πολλά αντιικά (π.χ. αναστολείς πρωτεάσης, αναστολείς πολυμεράσης για HIV, HBV, COVID-19) παράγονται μέσω **οργανικής χημικής σύνθεσης**.
- **Αναςυνδυασμένη Τεχνολογία:** Χρησιμοποιείται για την παραγωγή βιολογικών αντιικών παραγόντων.
- **Ειδικά Αντικά (COVID-19):** Περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα (π.χ. Evusheld) που παράγονται σε κυτταρικές καλλιέργειες θηλαστικών για την εξουδετέρωση του ιού.

2. Παραγωγή Ιντερφερονών (IFNs)

Οι ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από το σώμα ως απόκριση σε ιούς. Ως φάρμακα, παράγονται κυρίως μέσω **ανασυνδυασμένης τεχνολογίας**.

- **Παραγωγή μέσω Ανασυνδυασμένου DNA:** Γονίδια για ιντερφερόνες (π.χ. IFN- α , IFN- β) εισάγονται σε μικροοργανισμούς-ξενιστές (βακτήρια όπως *E. coli* ή μαγιές) που "εκφράζουν" και παράγουν την πρωτεΐνη.
- **Συστήματα Έκφρασης:** Χρησιμοποιούνται βακτηριακά συστήματα, αλλά και ευκαρυωτικά (κύτταρα CHO - Chinese Hamster Ovary) για σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών.
- **Πεγκυλίωση (Pegylation):** Μια σημαντική διαδικασία παραγωγής είναι η peg-IFN- α -2a, όπου προστίθεται πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) για να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στο σώμα.
- **Καινοτόμες Μέθοδοι:** Έρευνες δείχνουν παραγωγή ιντερφερόνης- α 2b από μικροφύκη (π.χ. *Chlamydomonas reinhardtii*)

3. Παραγωγή Ιντερλευκινών (ILs)

Οι ιντερλευκίνες είναι κυτταροκίνες που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

- **Τεχνολογία Ανασυνδυασμένων Πρωτεϊνών:** Παράγονται με παρόμοιο τρόπο με τις ιντερφερόνες, μέσω γενετικά τροποποιημένων κυττάρων (π.χ. IL-2).

- **Εφαρμογή:** Χρησιμοποιούνται ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες σε ορισμένους καρκίνους και ιογενείς λοιμώξεις.

Κύρια Στάδια Παραγωγής (Βιοτεχνολογία)

1. **Απομόνωση του γονιδίου** που κωδικοποιεί την επιθυμητή πρωτεΐνη (ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη).
2. **Εισαγωγή του γονιδίου** σε πλασμίδιο (φορέα).
3. **Μετασχηματισμός** μικροοργανισμού (π.χ. *E. coli*) ή μεταγωγή κυττάρων θηλαστικών.
4. **Καλλιέργεια** σε βιοαντιδραστήρες (μεγάλη κλίμακα).
5. **Απομόνωση και Καθαρισμός** (downstream processing) της πρωτεΐνης.

Σημείωση: Η παραγωγή αντιικών φαρμάκων στην Ελλάδα συχνά αφορά τη συσκευασία και διανομή, ενώ η βιοτεχνολογική παραγωγή ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών (IFNs) γίνεται σε εξειδικευμένες μονάδες παγκοσμίως

Η ανθρώπινη ιντερφερόνη IFNα2b, είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος αντιικός παράγοντας, ο οποίος παράγεται στη βιομηχανία έως σήμερα από το βακτήριο *E.coli*. Ως προκαρυώτης, η *Escherichia coli* δεν έχει την ικανότητα να γλυκοσυλιώσει την ιντερφερόνη. Προκειμένου να έχει τον απαιτούμενο χρόνο ημιζωής στο αίμα των ασθενών η ιντερφερόνη IFNα2b γλυκοσυλιώνεται *in vitro* (προσθήκη πολυαιθυλενο-γλυκόλης). Έχει γίνει πλήθος προσπαθειών παραγωγής της από άλλα συστήματα έκφρασης ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών, χωρίς όμως επιτυχία σε επίπεδο ανταγωνιστικότητας παραγωγής σε βιομηχανική κλίμακα.

Η κύρια διαφορά τους έγκειται στο ρόλο τους:

- **Ιντερφερόνες (IFNs):** Ονομάστηκαν έτσι επειδή "παρεμβαίνουν" (interfere) στον πολλαπλασιασμό των ιών. Αποτελούν την **πρώτη γραμμή άμυνας** του οργανισμού απέναντι σε ιούς, βακτήρια και καρκινικά κύτταρα. Είδοποιούν τα γειτονικά κύτταρα να ενεργοποιήσουν τους αντιϊκούς τους μηχανισμούς. [1, 2]
- **Ιντερλευκίνες (ILs):** Λειτουργούν ως "διαβιβαστές" ανάμεσα στα λευκά αιμοσφαίρια. Συντονίζουν συνολικά την **ανοσολογική απόκριση** και τη **φλεγμονή**, ενεργοποιώντας, καθοδηγώντας ή καταστέλλοντας τη δράση των κυττάρων του ανοσοποιητικού.

Στάδια Παραγωγής

Η παραγωγή και των δύο ακολουθεί συγκεκριμένα βήματα:

1. **Αναγνώριση εισβολέα:** Κύτταρα του ανοσοποιητικού (π.χ. μακροφάγα, δενδριτικά) εντοπίζουν παθογόνα μέσω υποδοχέων στην επιφάνειά τους.
2. **Ενεργοποίηση γονιδίων:** Η επαφή με το παθογόνο στέλνει σήμα στον πυρήνα του κυττάρου, όπου ενεργοποιούνται τα αντίστοιχα γονίδια.
3. **Μεταγραφή και Μετάφραση:** Τα γονίδια μεταγράφονται σε mRNA και στη συνέχεια τα ριβοσώματα του κυττάρου συνθέτουν τα πρωτεϊνικά μόρια της ιντερφερόνης ή ιντερλευκίνης.
4. **Έκκριση:** Τα μόρια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος ή στους ιστούς.
5. **Δράση:** Δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχέων άλλων κυττάρων, πυροδοτώντας μια αλυσιδωτή αντίδραση για την εξάλειψη της λοίμωξης

