



NanoChem

Στοχευμένη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη μέσω της νανοτεχνολογίας

Δρ. ΚΟΡΔΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Sol-Gel Εργαστήριο, ΕΚΕΦΕ ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ

ΠΡΟΒΛΗΜΑ: Η παραδοσιακή χημειοθεραπεία προσβάλλει όλο τον οργανισμό

Η ΛΥΣΗ: Εμείς θα χορηγήσουμε το φάρμακο στον καρκίνο
με όχημα τα νανοδοχεία

Η επιλογή μέχρι και σήμερα: Παραδοσιακή χημειοθεραπεία

- Χειρουργική επέμβαση
- Χημειοθεραπεία
- Ραδιοθεραπεία
- Συνδυασμός θεραπειών βάση της Ιατρικής εμπειρίας



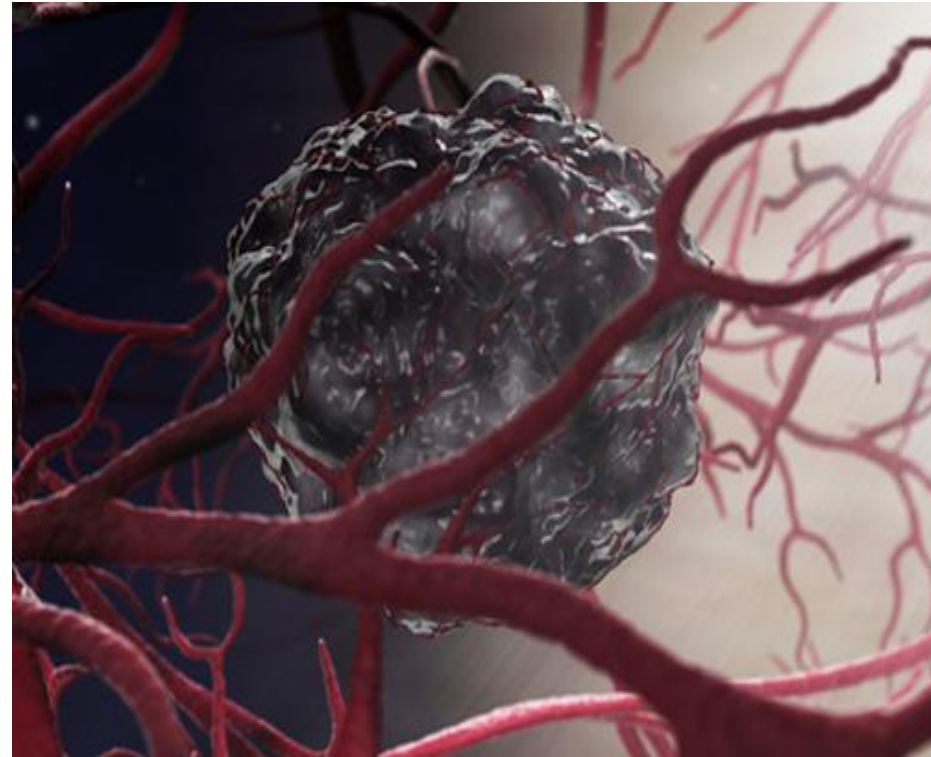
- Ανθεκτικότητα στο φάρμακο
- Έλλειψη εκλεκτικότητας
- Παρενέργειες
- Πιθανή μετάσταση
- Αποτυχία της θεραπείας

Νανοϊατρική

Τα τελευταία χρόνια η
Νανοϊατρική
Εμφανίζεται ως πολλά
υποσχόμενη

Για εμάς η επιτυχία των συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων βασίζεται στα χαρακτηριστικά του καρκίνου

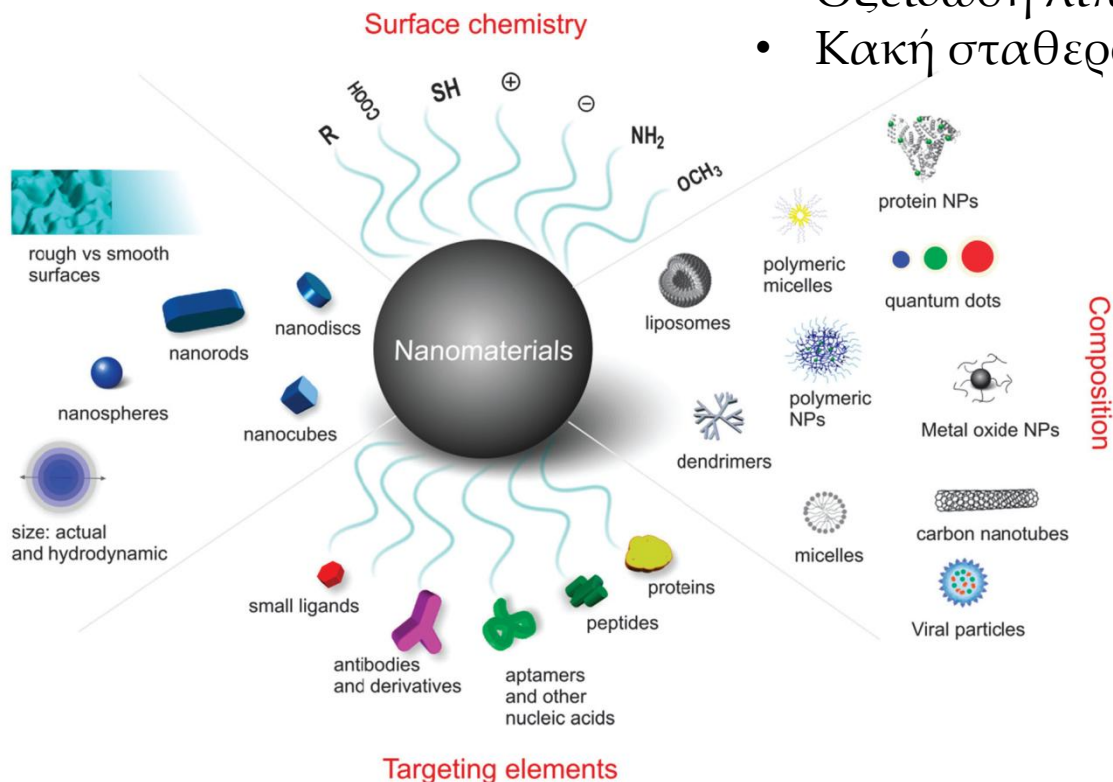
- ❑ **Όξινο pH:** λόγω του υψηλού ρυθμού παραγωγής λακτικού οξέος κατά τον γλυκολιτικό κύκλο
- ❑ **Αυξημένη θερμοκρασία:** λόγω του ταχύτατου πολλαπλασιασμού
- ❑ **Οξειδοαναγωγικό περιβάλλον:** Φυσιολογικά στο πλάσμα έχει επίπεδα γλουταθειόνης $C=10 \mu\text{M}$, ένα στα καρκινικά κύτταρα είναι $10\text{-}20 \text{ mM}$
- ❑ **Υπερέκφραση παραγόντων:** π.χ. υποδοχείς
- ❑ **Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου:** χαμηλά επίπεδα οξυγόνου λόγω της παραγωγής λακτικού οξέος
- ❑ **Αυξημένη αγγεογένεση:** ανάπτυξη νέο-αγγεογένεσης σε αναπτυσσόμενους όγκους που βοηθούν στην διατροφή και την ανάπτυξη των όγκων



Ο Ανταγωνισμός

- Μη ελεγχόμενη απελευθέρωση φορτίου σε ζώντα οργανισμό,
- Έλλειψη συμβατότητας με διάφορες ουσίες οργανισμού,
- Περιορισμένη φόρτωση φαρμακευτικών ουσιών,
- Οξείδωση λιποσωμική φωσφολιπίδια, και
- Κακή σταθερότητα στον οργανισμό

Geometry and surface effects



Composition

Targeting elements

Η μέθοδος: νανοφορείς με τετραπλής απόκριση στον καρκίνο με μόρια στόχευσης



Συνθέσαμε ένα

Πολύ-λειτουργικό σύστημα αποκρινόμεν

- Όξινο pH
- Αυξημένη Θερμοκρασία
- Οξειδωτικό Περιβάλλον
- Εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου

Το μόριο στόχευσης θα οδηγήσει το νανοδοχείο στο στόχο

Πρωτοπόροι στη σύνθεση και αξιολόγηση νανοδοχείων!

Προηγμένα νανοδοχεία(NCs)

Έξυπνα νανοδοχεία με pH, θερμο- και οξειδοαναγωγική ευαισθησία

Στόχευση

Μικρά πεπτίδια στόχευσης (e.g. Folic Acid, EGF)

Πεπτίδια στόχευσης με θεραπευτικό ενδιαφέρον(e.g. Leuprolide)

Τροποποίηση με νανοσωματίδια

Fe_3O_4 για υπερθερμία

AuNPs

Μόρια φθορισμού

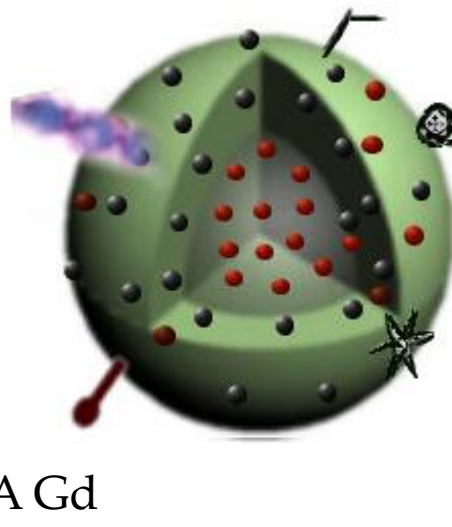
FITC (Πράσινο)

AuNPs (Κόκκινο)

MRI & Functional MRI

Gd nanoparticles or DOTA Gd

Συνδιασμό δύο φαρμάκων



● Fe_3O_4

Y Antibodies

☠ Gd-DOTA Contrast Agents

★ Fluoreacent probe

● Drug

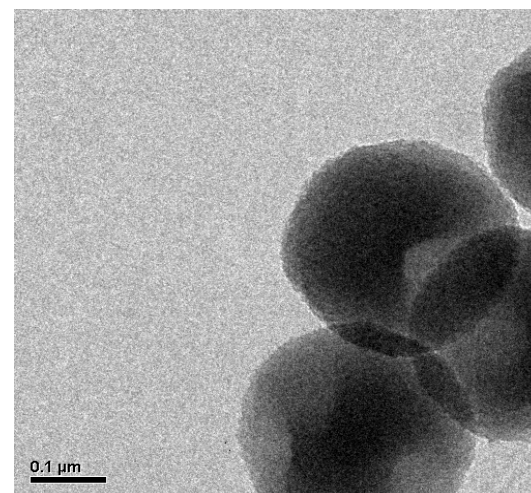
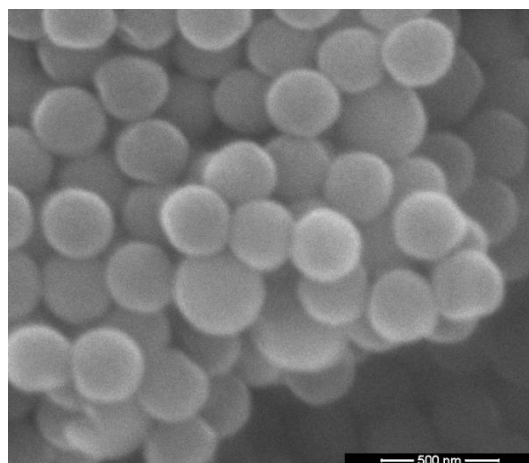
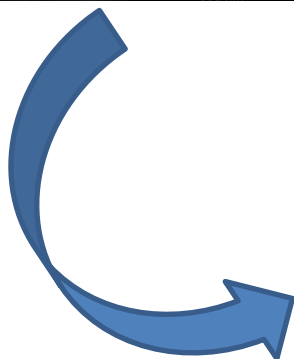
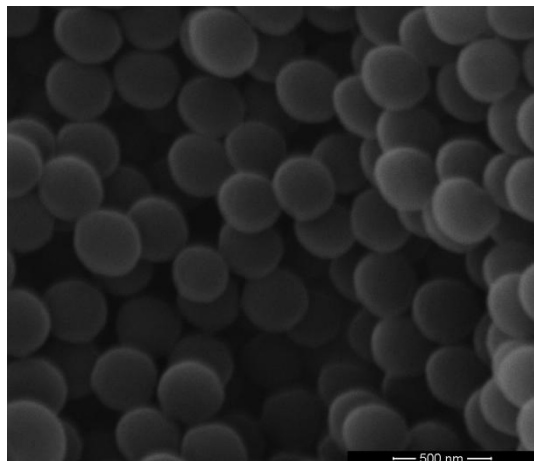
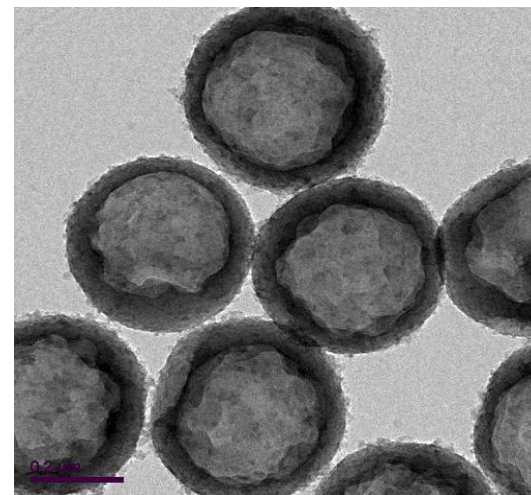
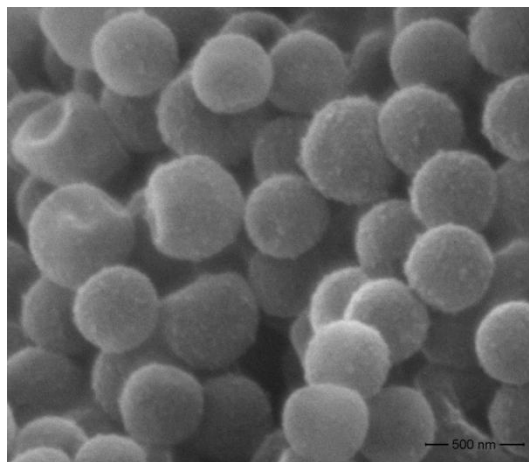
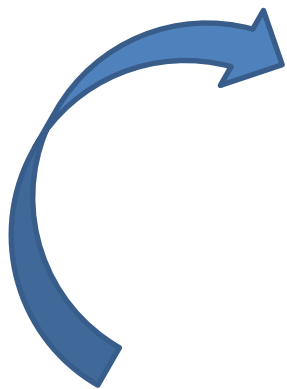
Multi-responsive polymeric shell

Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον σχεδιασμό κατάλληλου συστήματος μεταφοράς

- Βιολογικοί παράγοντες
 - a) Απορρόφηση
 - b) Κατανομή
 - c) Μεταβολισμός
 - d) Χρόνος ημιζωής στον οργανισμό
 - e) Ασφάλεια
 - f) Τοξικότητα
 - g) Αλληλεπίδραση με πρωτεΐνες



- Φυσιολογικοί παράγοντες
 - a. Δοσολογία
 - b. Μέγεθος
 - c. Διαλυτότητα
 - d. Σταθερότητα
 - e. Pka's



SEM

TEM

Μορφολογικά χαρακτηριστικά

Πλεονεκτήματα

- Πολλαπλά-αποκρινόμενα νανοδοχεία
 - Υψηλή ικανότητα ενθυλάκωσης
- Παρατεταμένη αποδέσμευση φαρμάκου
 - Στόχευση στην νοσούσα περιοχή
 - Προχωρημένες μελέτες σε ζώα
- Αποφυγή τοξικών φαινομένων του φαρμάκου και βελτίωση δράσης

Στοχευμένη θεραπεία

Μικρά μόρια
Γονίδια
Πρωτείνες
Πεπτίδια
Αντισώματα

Στοχευμένη θεραπεία

Μαστός
Folic Acid

Προστάτης
Leuprolide

Βελτίωση
της
θεραπείας
του
καρκίνου!

ΣΤΟΧΟΣ

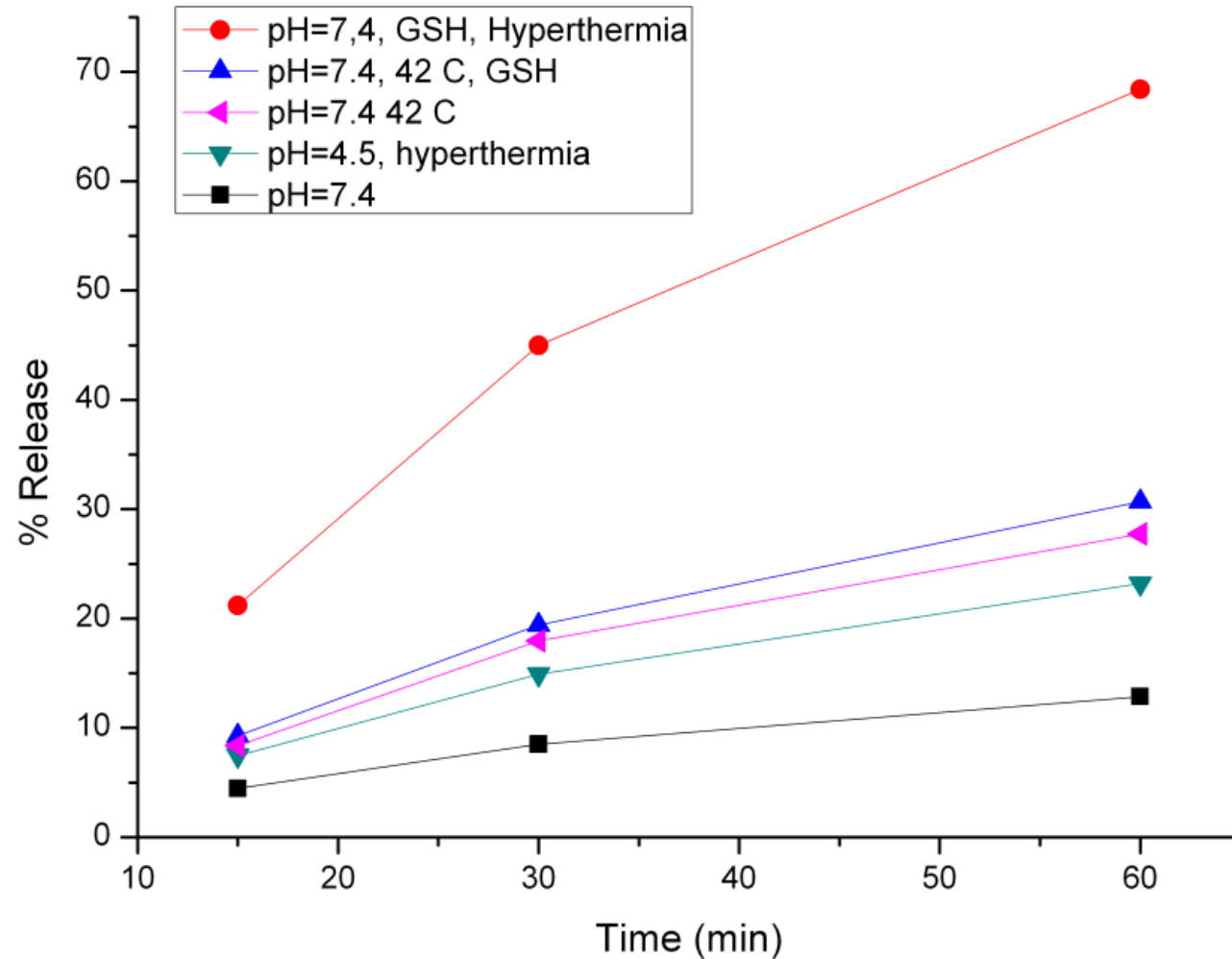
*Climbing a ladder of difficulties:
Not a butter and honey problem !!*

Παραδοσιακή θεραπεία



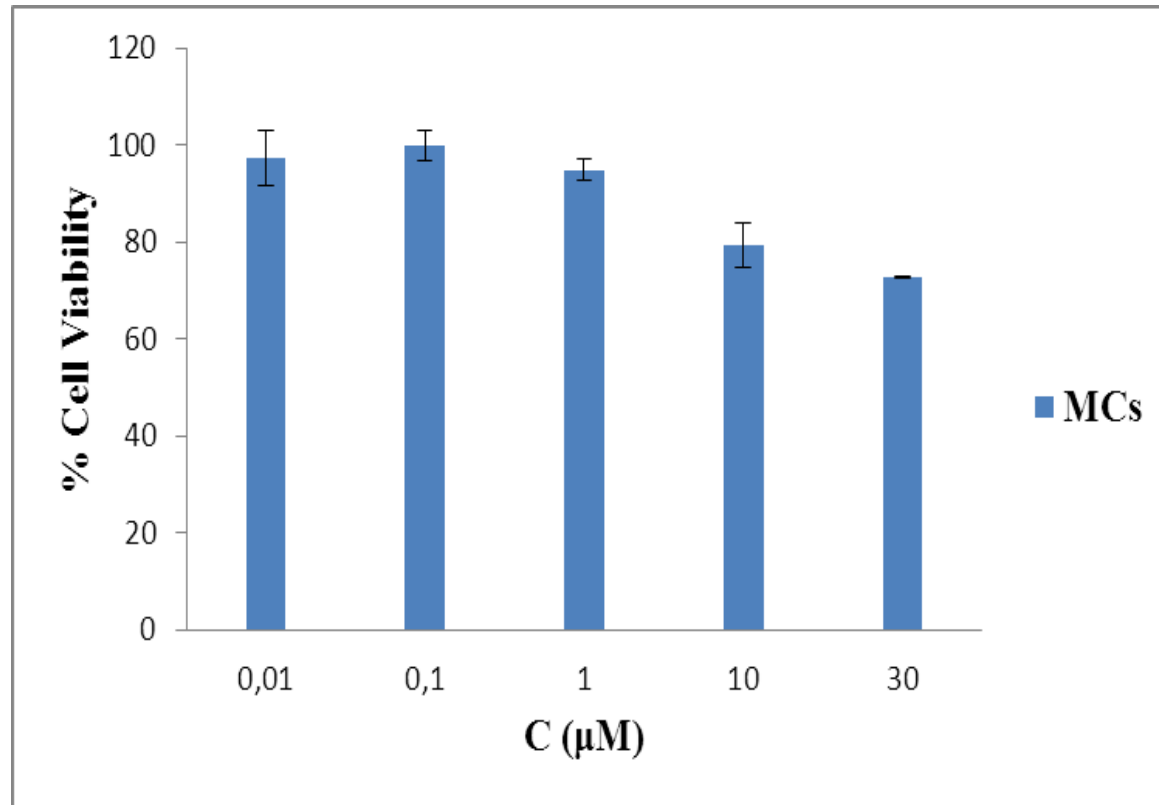
- ❑ Βελτίωση της ζωής των ασθενών
- ❑ μείωση της απελευθέρωσης του φαρμάκου σε άλλους ιστούς

Απελευθέρωση του φαρμάκου σε διαφορετικά ερεθίσματα



Επιβεβαίωση
της
απελευθέρωσης

Κυτταροτοξική δράση των νανοδοχείων σε υγιή κύτταρα

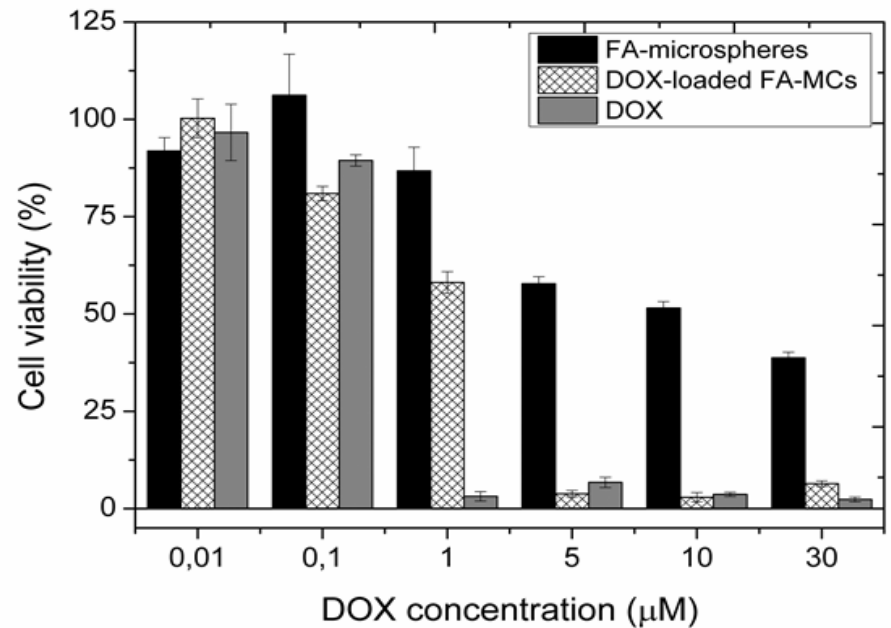
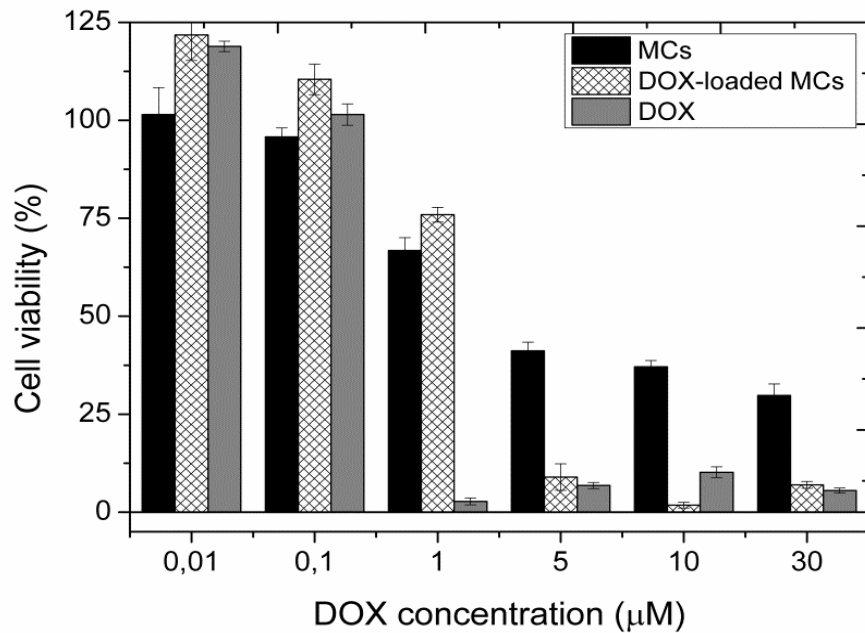


Κυτταροτοξικότητα σε 3T3 μέσω της μεθόδου MTT .

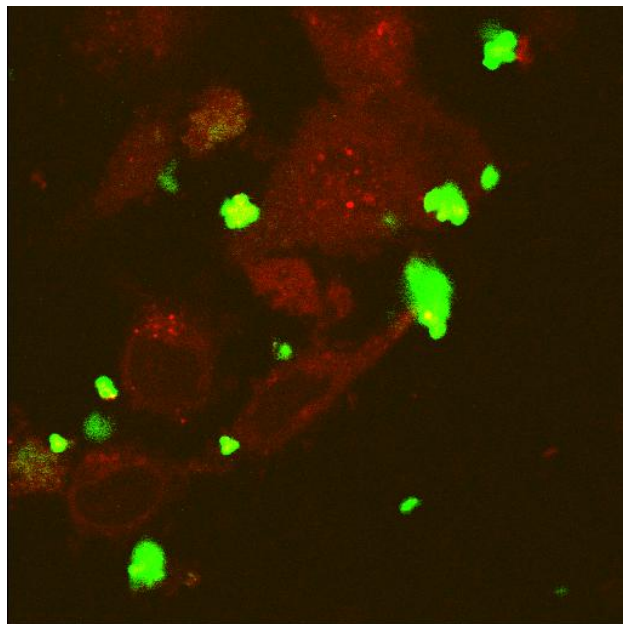
Τα κύτταρα επώαστηκαν με τα NCs για 24 h στους 37 °C

Κυτταροτοξική δράση των νανοδοχείων σε καρκινικά κύτταρα

MTT assay on MCF7 Cells

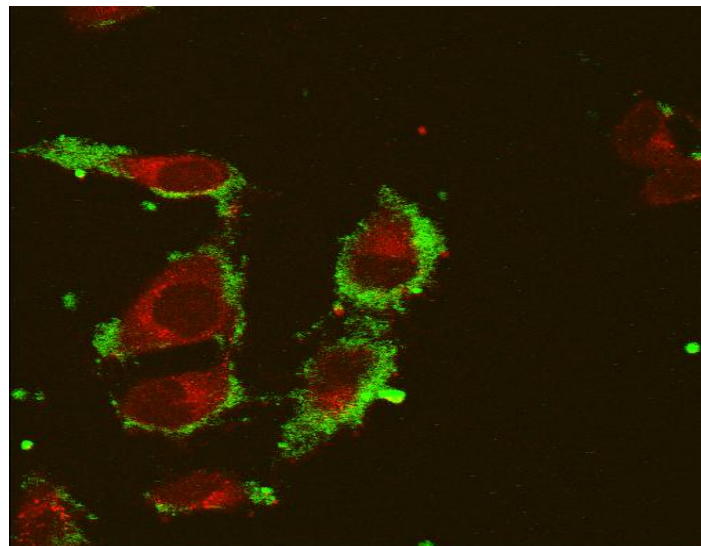
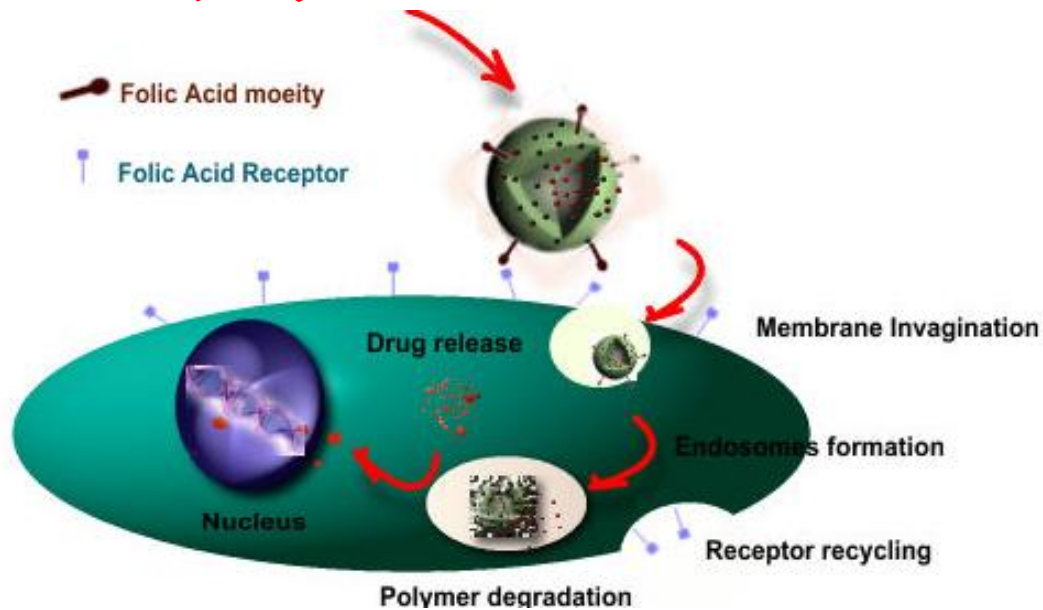


Μελέτη της ικανότητας στόχευσης σε καρκινικά κύτταρα που υπέρ-εκφράζουν υποδοχείς φολικού οξέος



Χωρίς φολικό οξύ

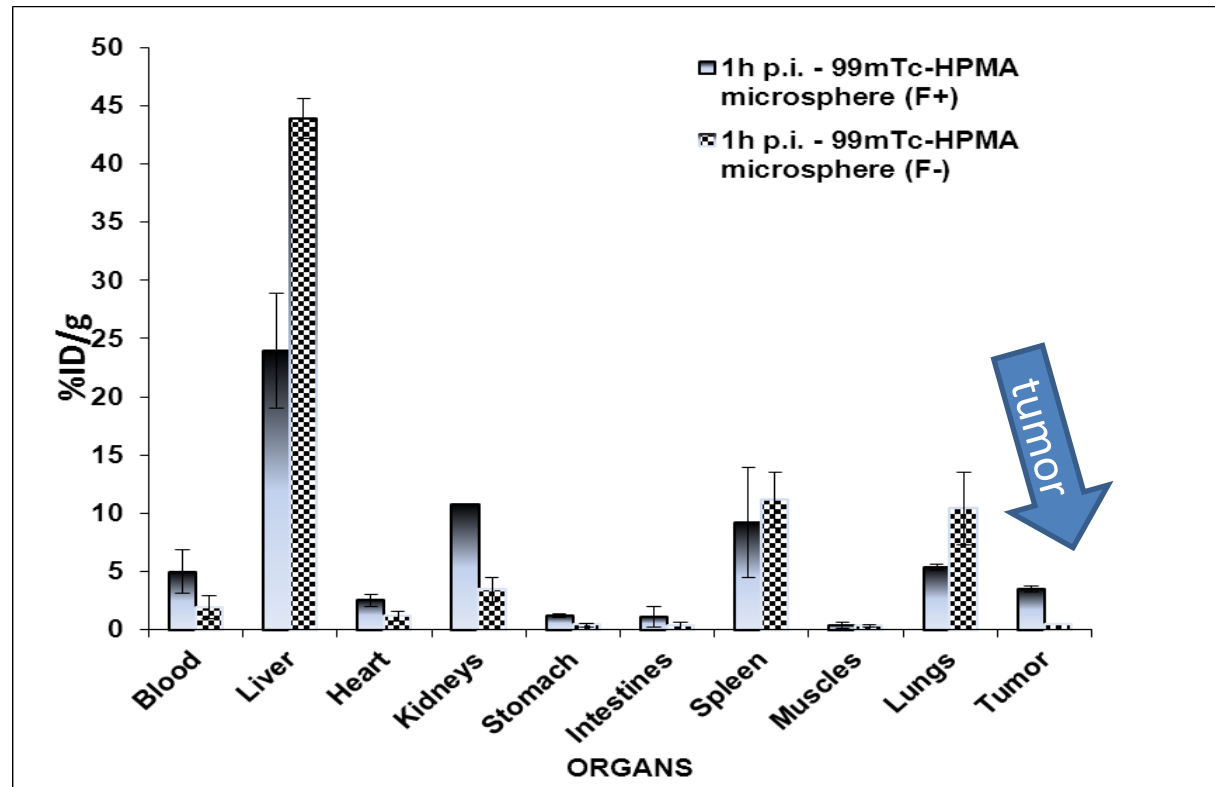
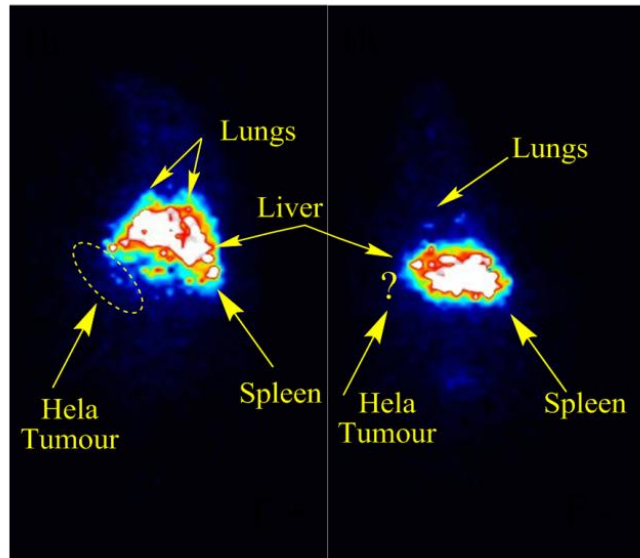
15 min κατεργασία τους φορείς



Με φολικό οξύ

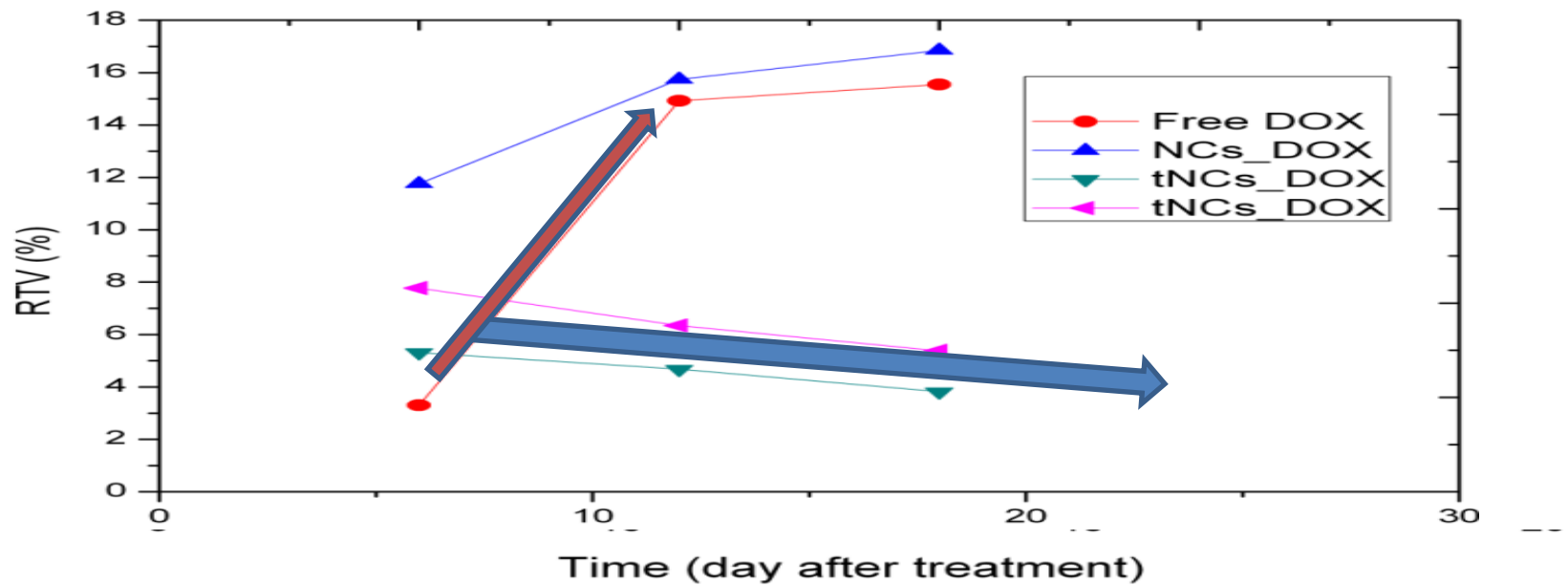
Red : Lyso-tracker
Green: Fitc-tNCs

Μελέτη βιοκατανομής σε ποντικούς SCID με μοντέλα όγκων μέσω ραδιο-επισήμανσης



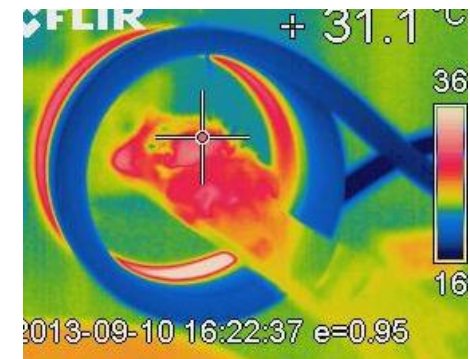
Επιβεβαίωση της στόχευσης *in vivo*

Θεραπεία όγκων σε ζώα με στόχευση και χωρίς

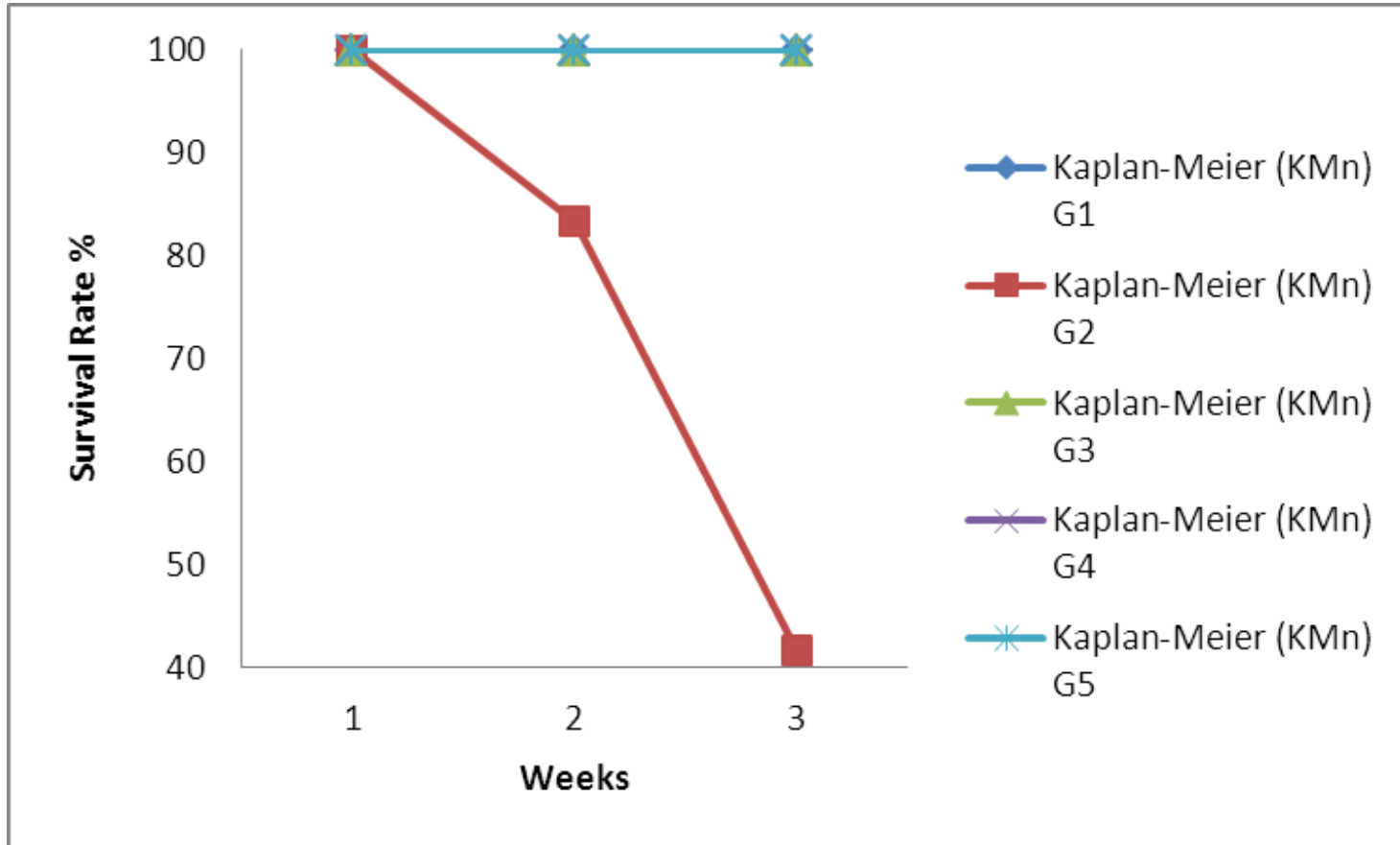


- SCID ποντίκια
- HeLa όγκους
- I.V. έγχυση
- 1 h μετά
- 15 min υπερθερμία στην περιοχή του όγκου

Υπερθερμία ως συνδυαστική θεραπεία



% Χρόνος επιβίωσης



Group 1 :
Control
Group 2 :
DOX
Group 3
NCs_DOX
Group 4
tNCs_DOX
Group 5
tNCs_DOX_
Hyper

Η ΑΓΟΡΑ

- **700 million €**
- **10 % annual growth**
- **Cancer Research**
(<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/news/archive/cancernews/2012-05-31-Global-cancer-incidence-predicted-to-increase-by-75-per-cent-by-2030>)
- **Cancer News**
- **Global cancer incidence predicted to increase by 75 per cent by 2030**

Συγγραφή ΡοC

- Έχετε ένα καλό αποτέλεσμα που μπορεί να γίνει προϊόν
- Έχετε ένα σύμβουλο επιχειρήσεων
- Έχετε ένα δικηγόρο για διεθνή πατέντα
- Έχετε τον κανονισμό υπεργολαβιών
- Έχετε εμπορικό προϊόν που μπορείτε να δείξετε ότι το δικό σας είναι καλύτερο
- Έχετε κάνει σχέδιο για μαζική παραγωγή
- Έχετε εταιρία να σας στηρίξει στην πρόταση

ERC Proof of Concept: 150000,00€

- Σύμβουλος επιχείρησης Ttopstart (Επιχειρηματικό Σχέδιο, Ανάλυση της αγοράς, πιθανοί επενδυτές)
- Μετατροπή του Ελληνικού διπλώματος ευρεσιτεχνίας σε Διεθνές δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (V.O. Patents and Trademarks (παλαιότερα γνωστή ως de vereendigde) είναι ένα από το μεγαλύτερο ευρωπαϊκό δικηγορικό γραφείο για ευρεσιτεχνίες)
- Εξοπλισμός για την παραγωγή μεγάλης κλίμακας
- Σύγκριση με εμπορικά φάρμακα
- Μεγάλη εταιρεία για την παγκόσμια αγορά

Τι Υπάρχει εμπορικά διαθέσιμο στην αγορά

ABRAXANE® for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound part injectable suspension)



Feridex: FDA approved MRI contrast agent which is Iron oxide



Genexol-PM: A biodegradable poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) copolymer micellar nanoparticle-entrapped formulation of paclitaxel



Doxil (Doxorubicin HCl Liposome Injection)

FOR ADULT USE **45 mg for 6-month administration**

← **PEEL HERE** →

LOT LOT

Includes:

- One prefilled dual-chamber syringe containing needle with Luprolac™ safety device
- One plunger
- Two alcohol swabs

AREA FOR PHARMACY LABEL

Do not remove from clamshell until ready to use.
Usual Dose: After mixing, immediately administer entire contents of syringe by intramuscular injection every six months under physician's supervision. See Package Insert for full prescribing information. See Instructions for how to mix and administer.
Only Activate Safety Device Post-Injection.
Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F)

Manufactured for:
Abbott Laboratories
North Chicago, IL 60064
by: Takeda Pharmaceutical Company Limited
Osaka, Japan 540-8645
Product of Japan

04-A738-R2 3 00743 47303 2

Lupron Depot®
Single Dose Administration Kit with prefilled dual-chamber syringe.
Lupron Depot®
(Leuprolide Acetate for Depot Suspension)
45 mg
for 6-month administration
FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

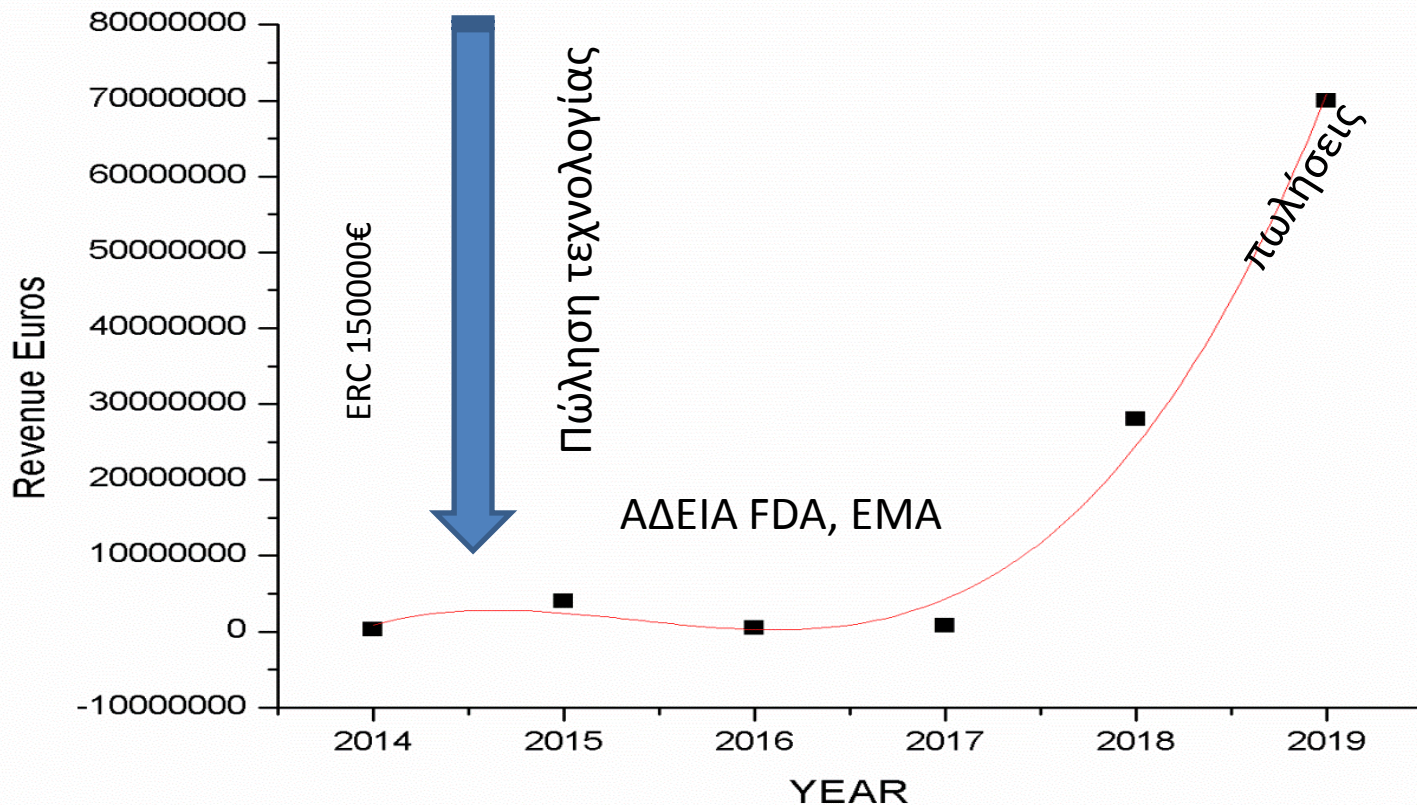
NDC 0074-3473-03

DAEY Rx only

Leupron Depot: Leuprolide in PLGA microspheres

Πωλήσεις και διείσδυση στην αγορά

- Κατάθεση διεθνούς πατέντας
- Απόδειξη ότι τα δοχεία μας λειτουργούν καλύτερα από τα εμπορικά φάρμακα
- Αναζήτηση επενδυτή
- Business Plan
- Εγκαταστάσεις παραγωγής από ERC



Η ΟΜΑΔΑ

Η ομάδα του IDEAS του Δρ. Γ. Κόρδας CEO

- Δρ. Ε. Κ. Ευθυμιάδου vice CEO, Δ/τρια. R&D
- Ttopstart, Α. Κόρδα Management



- Δρ. Χ. Ταπεινός, Δ. Παραγωγής



- MSc. Α. Κ. Μεταξά, R&D



- Δρ. Ε. Φραγκογεώργη, Ποιοτικός έλεγχος



Αιτήσεις χρηματοδότησης

ERC δίνει το κεφάλαιο εκκίνησης για τον πρώτο χρόνο
(Κεφάλαιο Εκκίνησης)

- *Αγορά Πατέντας*
- *Κεφάλαιο για κλινικές μελέτες*
- *FDA & EMA*
- *Παραγωγή*

Κοστολογούνται ~10 m€

Επαφές με Ευρωπαϊκές εταιρίες μέσω Topstart και
το V.O. Patents and Trademarks την νομική κάλυψη
της εταιρίας

Συμβουλές για το PoC

Η πρόταση σας θα κριθεί από πέντε κριτές
Τι αξιολογηθεί:

- *Τι είχατε υποσχεθεί στην πρόταση IDEAS*
- *Τι έχετε κάνει σε σχέση με αυτά που έχετε γράψει*
- *Εάν έχετε τεχνολογία που μπορεί να οδηγήσει σε παγκόσμια πατέντα*
- *Εάν υπάρχει προϊόν που μπορεί να μετατραπεί σε εμπορικό προϊόν*

Εκτός από τους κριτές, η πρόταση σας θα κριθεί από την επιτροπή αξιολόγησης (Panel)

Αξιολόγηση ηθικής των ζώων

Αξιολόγηση ηθικής Νανοτεχνολογίας

Πρέπει να γράψετε ένα κείμενο περίπου δέκα σελίδες που να αποδείξετε ότι:

- 1 η σύνθεσή σας είναι ασφαλής
- 2 Δεν υπάρχει κίνδυνος υγείας από τους χειρισμούς στο εργαστήριο
- 3 Η διαχείριση των ζώων συμφωνεί τους κανόνες ηθικής που επιβάλλονται στην ΕΕ
- 4 Οι συνεργάτες σας έχουν άδειες χειρισμού ζώων
- 5 Το εργαστήριό σας πληρούν τους κανόνες ηθικής και έχει τις απαραίτητες άδειες
- 6 Το κείμενό σας θα σταλεί στην επιτροπή ηθικής η οποία θα επιστρέψει με άλλες ερωτήσεις
- 7 Η διαδικασία μπορεί να κρατήσει και έξη μήνες
- 8 Εμείς ξεκινήσαμε τον Ιούλιο και σήμερα τον Δεκέμβριο δεν είμαστε έτοιμοι να υπογράψουμε την σύμβαση

Διαπραγματεύσεις

Οι διαπραγματεύσεις γίνονται με την χρήση του NEFF

Ποιο είναι το αντικείμενο των διαπραγματεύσεων

1. Πως θα αναλωθεί ο προϋπολογισμός
2. Πρέπει να δικαιολογηθεί η ομάδα εργασίας και ο ρόλος των συνεργατών στο πρόγραμμα
3. Πρέπει να δικαιολογηθούν οι συσκευές που θα αγοράσετε και να τις αναφέρετε
4. Πατέντα, δικηγορικό γραφείο
5. Management, Συνεργάτες για το Business Plan, Υπεργολαβία, Νόμοι



European Research Council
Established by the European Commission

ERC Proof of Concept Grant 2013 – Striking project

Nanodrugs for targeted treatments of cancer

Most conventional therapies to treat cancer are limited. Only a small proportion of the drugs reaches the targeted tissues and a large share of them have severe toxic effects on the healthy tissues. By developing robust nanocarriers, George Kordas has shown that his nanocarriers are able to encapsulate and protect anticancer drugs from degradation when passing through the bloodstream and that they can unload the drugs to the target tissue in a more efficient way. The drug delivery market, estimated at €700 million with an annual growth rate of 10%, is also a rapidly growing part of the pharmaceutical sector. The first tests conducted by Kordas and his team were nontoxic to mice, so with this new PoC grant, they aim at obtaining *in vivo* evidence of the added-value of their nanocarriers for the delivery of anti-tumour and anti-bacterial drugs.

ERC grantee: George Kordas

Host institution: National Center for Scientific Research "Demokritos", Greece

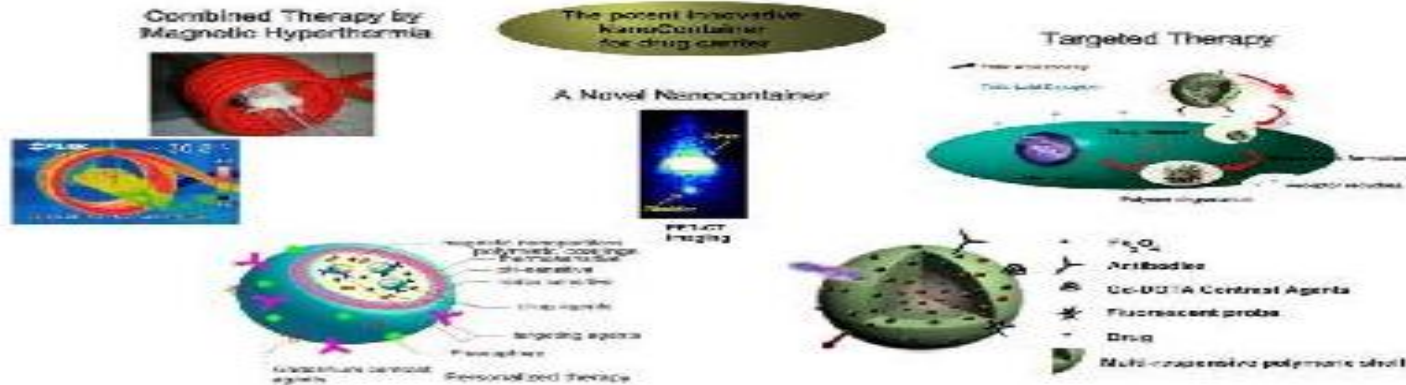
ERC projects:

A Novel Nano-container drug carrier for targeted treatment of prostate cancer (NANOTHERAPY)

Novel Nanocontainer drug carrier for targeted treatment of cancer (NANOTHERAPY)

ERC funding: €2 million Advanced grant 2008 + €1 50,000 PoC grant 2013

NANOTHERAPY



HORIZON 2020

NMP 6 - 2015: Novel nanomatrices and nanocapsules

Specific challenge: Encapsulation technologies have been widely used for a long time in the pharmaceutical industry for drug delivery applications. The emergence of nanotechnology and the availability of novel tools have paved the way for a new type of nanomatrices and nanocapsules, which can be used for targeted delivery and can carry payloads for localised action in many application fields

Scope: Proposals should address applications for safe, controlled and reliable novel nanomatrices and nanocapsules containing active ingredients (e.g. drugs in nanomedicine, vitamins or anti-oxidants for cosmetic and personal care products, or cleaning and antimicrobial agents for housecleaning products), as well as their manufacturing processes. **Different types of nanomatrices and nanocapsules are required, depending on the nature of the material (hydrophobic or hydrophilic) to be incorporated. Technical challenges relate to the production techniques involved (such as coacervation or phase separation) for improving the stability of the nano formulation and the active ingredients (payload) involved; development of novel mechanisms for the release of the payload (e.g. in response to changes in temperature or pH) is a further challenge. Nanomatrices or nanocapsules as carriers for targeted delivery could also be addressed. Safety considerations and contribution to standardization should be an integral part of the projects.**

Activities expected to be implemented at Technology Readiness Level 4-5.

Implemented as cross-KET activities.

Έναν Σύντομο απολογισμό

Διδακτορικά	Μεταπτυχιακά	Πατέντες	Δημοσιεύσεις
2	3	2	15

Παν/κοί Φορείς

ΕΚΠΑ : Χημικό τμήμα

ΕΜΠ: Χημικοί μηχανικοί

ΠΠ : Επιστήμη υλικών

Ευχαριστώ για την
προσοχή σας

ΚΑΛΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ



NanoChem