

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Υψηλή αξιοπιστία έδειξαν τα πρώτα αποτελέσματα

Δίνει όμως η μοριακή ανίχνευση του ιού που επιτυγχάνεται μέσω της πρωτοπόρου μεθόδου και συσκευής εξίσου καλά αποτελέσματα με το κλασικό τεστ μοριακής ανίχνευσης; «Αρχικά, δοκιμάσαμε τη συσκευή επανεξετάζοντας 38 θετικά και 51 αρνητικά δείγματα τα οποία είχαν προηγουμένως εξεταστεί στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ για COVID-19. Διαπιστώσαμε 100% εξειδίκευση και 97,4% ευαισθησία, αποτελέσματα τα οποία μάς κάνουν ιδιαίτερα αισιόδοξους για τις δυνατότητες της IRIS-COV» δήλωσε η δρ Γκιζελή.

ΤΗΣ ΙΩΑΝΝΑΣ ΣΟΥΦΛΕΡΗ
soufleri@tovima.gr

Τον περασμένο Μάιο, όταν είχε γίνει πια σαφές ότι ο SARS-CoV-2 θα αποτελούσε ένα διαρκές πρόβλημα για την ανθρωπότητα και ότι θα έπρεπε να μάθουμε να ζούμε μαζί του, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε επειγόντως προτάσεις «για καινοτόμες και ταχείες προσεγγίσεις αναφορικά με την υγεία προκειμένου να υπάρξει ανταπόκριση στην COVID-19, να προκύψουν γρήγορα αποτελέσματα για την κοινωνία και να επιτευχθεί ένα υψηλότερο επίπεδο ετοιμότητας για τα συστήματα υγείας».

Η ανταπόκριση υπήρξε τεράστια: υποβλήθηκαν περισσότερες από 450 προτάσεις. Στα μέσα Αυγούστου ανακοινώθηκαν οι 23 από αυτές οι οποίες επιλέχθηκαν να χρηματοδοτηθούν. Μεταξύ αυτών ήταν και η πρόταση IRIS-COV που υποβλήθηκε από το εργαστήριο Βιοϊατρονικής του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του ΙΤΕ της Κρήτης. Η χρηματοδότηση, ύψους 2,4 εκατ. ευρώ, θα χρησιμοποιηθεί προκειμένου να βγει στην αγορά μια φορητή συσκευή για την επιτόπια διάγνωση της COVID-19, μια προσέγγιση η οποία εκτιμάται ως ιδιαίτερος χρήσιμη τόσο για τις ανεπτυγμένες όσο και για τις αναπτυσσόμενες χώρες.

Προσαρμογή για την COVID

Το ΒΗΜΑScience μίλησε με τους πρωτεργάτες της πρότασης IRIS-COV αρχίζοντας από την ερευνήτρια του ΙΤΕ, καθηγήτρια στο Τμήμα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και επικεφαλής του Εργαστηρίου Βιοϊατρονικής του δρ **Ηλέκτρα Γκιζελή**, καθώς από το δικό της εργαστήριο ξεκίνησαν όλα. Το πρώτο πράγμα που θελήσαμε να μάθουμε είναι πώς επετέυχθη η δημιουργία μιας διαγνωστικής συσκευής σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα. «Η συσκευή και η αντίστοιχη μέθοδος ταυτοποίησης γενετικού υλικού ήταν ήδη έτοιμα, απλώς προσαρμόστηκαν για τη διάγνωση της COVID-19» μας είπε η ελληνίδα καθηγήτρια και εξήγησε: «Τίποτε δεν γίνεται εν μια νυκτί! Εδώ και χρόνια, το εργαστήριό μας αναπτύσσει μοριακές μεθόδους σε συνδυασμό με καινοτόμες μικρο/νανο-τεχνολογίες οι οποίες αξιοποιούνται σε ολοκληρωμένα διαγνωστικά συστήματα. Μάλιστα, έχουμε συντονίσει σειρά έργων

στο παρελθόν έχοντας λάβει χρηματοδότηση κυρίως από την Ευρωπαϊκή Ένωση αλλά και τη Γενική Γραμματεία Ερευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) και την Περιφέρεια Κρήτης. Είχαμε λοιπόν το κατάλληλο υπόβαθρο για να μπούμε άμεσα στον χώρο ανάπτυξης συστημάτων ανίχνευσης γενετικών δεικτών».

Προϊόν ειδικών προδιαγραφών

Πτυχιούχος χημικός του ΕΚΠΑ, η δρ Γκιζελή μετεκπαιδεύθηκε στο Πανεπιστήμιο του Κέιμπριτζ στην Αγγλία, όπου και εργάστηκε ως επικεφαλής ερευνητικής ομάδας στο Ινστιτούτο Βιοτεχνολογίας επί σειρά ετών, πριν επιστρέψει στη χώρα μας και στην Κρήτη το 2003. Στο εργαστήριό της αναπτύσσονται μέθοδοι και τεχνολογίες οι οποίες απαιτούν τη συνεργασία επιστημόνων προερχόμενων από διαφορετικούς κλάδους, όπως της βιολογίας, της βιοφυσικής, της βιο/νανο-τεχνολογίας και της επιστήμης υλικών και υπολογιστών. Στην πραγματικότητα ένας από τους χώρους στους οποίους ειδικεύεται η ομάδα της δρ Γκιζελή είναι το να δημιουργεί (μοριακά) διαγνωστικά εργαστήρια σε μικροσπί! Είναι χαρακτηριστικό ότι η ομάδα ασχολείται και με τη μικροροϊκή τεχνολογία (microfluidics), η οποία θεωρείται η τελευταία λέξη της τεχνολογίας στη διάγνωση. Ωστόσο, η συσκευή που θα χρησιμοποιηθεί στο πρόγραμμα IRIS-COV δεν βασίζεται στην εν λόγω τεχνολογία. «Η μικροροϊκή τεχνολογία αποτελεί ένα από τα σύγχρονα επιτεύγματα της διεπιστημονικής έρευνας και έχει συμβάλει στη δημιουργία διαγνωστικών μικροσυσκευών υψηλών προδιαγραφών ως προς την ευαισθησία και τον χρόνο απόκρισης. Ωστόσο είναι μια τεχνολογία με ειδικές απαιτήσεις ως προς την κατασκευή, οι οποίες συχνά την καθιστούν ανκατάλληλη με βάση τα κριτήρια που είχαμε θέσει για την αξιοποίηση της μεθόδου γενετικής ανάλυσης που αναπτύξαμε» μας είπε η δρ Γκιζελή και προσέθεσε: «Η ιδέα ήταν να δημιουργηθεί μια μέθοδος που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εκτός εργαστηρίου από ανθρώπους χωρίς ειδική εκπαίδευση και να δίνει άμεσα αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, τόσο η ίδια η συσκευή όσο και οι διαγνωστικές εξετάσεις που θα πραγματοποιούνταν με αυτή θα έπρεπε να είναι

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΔΩ ΚΑΙ ΤΩΡΑ

Ελληνες ερευνητές ανέπτυξαν μεθοδολογία για επιτόπια ανίχνευση της COVID-19 η οποία **δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα σε 30 λεπτά** και δεν απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό. Χρηματοδοτούνται από την ΕΕ για την ταχεία εμπορευματοποίησή της



Το κουτί που λειτουργεί ως εργαστήριο για εξπρές διάγνωση του κορωνοϊού (και όχι μόνο). Η φωτογράφιση με το στίλο δείχνει το μικρό μέγεθος, άρα και τη φορητότητα της συσκευής

χαμηλού κόστους για να είναι προσιτές σε όλους».

Εφαρμογή και κατά του καρκίνου

Όταν οι έλληνες ερευνητές ανέπτυσαν την παραπάνω μεθοδολογία τους, η ανθρωπότητα δεν είχε ακόμη συναντηθεί με τον SARS-CoV-2 και οι προδιαγραφές που είχαν θέσει αφορούσαν την ταχεία διάγνωση μολυσματικών νόσων σε απομακρυσμένες περιοχές (όπου η πρόσβαση σε κεντρικά διαγνωστικά εργαστήρια είναι δύσκολη και παίρνει χρόνο) αλλά και σε αναπτυσσόμενες χώρες με ελλιπείς υποδομές υγείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι πέρυσι το ερ-

γαστήριο είχε πετύχει ανταγωνιστική χρηματοδότηση από το Τεχνολογικό Πάρκο Πατρών και το πρόγραμμα «Proof-of Concept» προκειμένου η μέθοδος να χρησιμοποιηθεί στους αγρούς για τη διάγνωση ασθενειών των καλλιεργούμενων φυτών. Παράλληλα, μια τροποποιημένη μορφή της μεθόδου ετοιμαζόταν για τη διάγνωση μεταλλάξεων σε καρκινικούς όγκους προκειμένου να καθοδηγηθούν οι ογκολόγοι στην επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων για κάθε ασθενή. Περιττό να πούμε ότι από τον Φεβρουάριο και μετά, όταν έγινε ξεκάθαρο ότι ο SARS-CoV-2 ήρθε για να μείνει και ότι η

ανθρωπότητα είχε απέναντί της έναν ισχυρό αντίπαλο, η ελληνική ερευνητική ομάδα (όπως άλλωστε και χιλιάδες άλλες ανά τον κόσμο) έστρεψε το ενδιαφέρον της στη διάγνωση της COVID-19.

Πώς ξεπεράστηκαν οι σκόπελοι

Πώς μπόρεσαν όμως οι έλληνες ερευνητές να μειώσουν τον χρόνο της διάγνωσης; Πώς πέτυχαν να βγάλουν τη διάγνωση εκτός εργαστηρίου; Και εν τέλει, πώς ανιχνεύουν τον ιό; «Η διάγνωση γίνεται επί τη βάση της ανίχνευσης του γενετικού υλικού του ιού, το οποίο πολλαπλασιάζε-

Η «dream team» της BIOPIX DNA TECHNOLOGY. Από αριστερά, η Ηλέκτρα Γκιζέλη, ο Σέργιος Κατσαρός, ο Αλέξανδρος Πανταζής, ο Νίκος Φίκας και ο Γιώργος Παπαδάκης



ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΙΓΜΑ ΣΕ ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΗΠΑ

Η BIOPIX DNA TECHNOLOGY P.C. (<https://biopix-t.com/>), εταιρεία τεχνολογίας του ΙΤΕ, ιδρύθηκε τον Δεκέμβριο του 2019 με στόχο τη διάθεση μοριακών διαγνωστικών εργαλείων σε όσους τα έχουν

ανάγκη, ανεξάρτητα από την οικονομική δυνατότητά τους, τη χώρα διαμονής και το επίπεδο εκπαίδευσής. Η εταιρεία διατηρεί στενούς δεσμούς με το ΙΤΕ μέσω της αποκλειστικής χρήσης του αντίστοιχου διπλώματος ευρεσιτεχνίας, καθώς και με το Παν. Κρήτης και το Επιστημονικό Πάρκο Πάτρας. Η BIOPIX-T μόλις ολοκλήρωσε συμφωνία για χρηματοδότηση έως 1,6 εκατομμύρια ευρώ με τη Metavallon VC, επενδυτικό σχήμα που διαχειρίζεται κεφάλαια από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Επενδύσεων, το Ελληνικό Δημόσιο και ιδιώτες, με σκοπό τη διάθεση στην αγορά της πρωτοπόρου συσκευής μοριακής ανάλυσης υπό το εμπορικό όνομα «IRIS». Η εταιρεία έχει ξεκινήσει συζητήσεις για την προώθηση test ανίχνευσης SARS-CoV-2 στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ ενώ έχει συνάψει εμπορική συμφωνία για τις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής. Η BIOPIX-T συμμετέχει μαζί με το εργ. Βιοισθητήρων στο IMBB-ITE στο πρόγραμμα IRIS-COV, μαζί με άλλους έξι εταιρείες που σχετίζονται με την πιστοποίηση της μεθόδου, πραγματοποίηση κλινικών μελετών, παραγωγή αντιδραστηρίων και εμπορική διάθεση σε παγκόσμια κλίμακα.

ται, όπως συμβαίνει και με το κλασικό test μοριακής ανίχνευσης της PCR. Μόνο που στη δική μας περίπτωση για τον πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού χρησιμοποιείται μια άλλη πολυμεράση, η Bst1, και η αντίδραση είναι ισόθερμη, δεν απαιτούνται δηλαδή εναλλαγές της θερμοκρασίας προκειμένου να επιτευχθεί ο πολλαπλασιασμός» εξήγησε η δρ Γκιζελή και προσέθεσε: «Αυτός είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους το σύστημά μας είναι ιδιαίτερα ενέλικτο και μπορεί να προσαρμοστεί σε μη εργαστηριακές συνθήκες». Γενικά, το test που ανέπτυξε η ελληνική ερευνητική ομάδα μπορεί να γίνει απευθείας σε δείγματα ιστών ή και σάλιου των εξεταζομένων, ενώ οι διαδικασίες είναι ιδιαίτερα απλουστευμένες: «Το δείγμα τοποθετείται σε ένα κλασικό πλαστικό δοχείο erppendorf, από αυτά που υπάρχουν σε όλα τα εργαστήρια του κόσμου, στο οποίο έχουν ήδη τοποθετηθεί όλα τα απαιτούμενα αντιδραστήρια. Το μόνο που έχει να κάνει κανείς είναι να κλείσει το erppendorf και να το τοποθετήσει στην κατάλληλη θέση στη συσκευή» σημείωσε η δρ Γκιζελή και προσέθεσε: «Στη συνέχεια πραγματοποιείται αυτόματα η διαδικασία ανάλυσης εντός της συσκευής και σε μισή ώρα μπορεί κανείς να διαβάσει το αποτέλεσμα σε ένα τάμπλετ ή ένα έξυπνο κινητό τηλέφωνο στο οποίο έχει κατεβάσει την κατάλληλη εφαρμογή». Οι παραπάνω διαδικασίες

είναι όντως απλουστευμένες αλλά τίποτε από αυτά που γίνονται δεν είναι απλοϊκό! Οι συνθήκες που επικρατούν στη συσκευή, το μέγεθος της οποίας είναι μόλις 10 εκ. X 10 εκ. X 11 εκ., εξασφαλίζουν ότι τα αντιδραστήρια που υπάρχουν στα μικροδοχεία erppendorf θα πολλαπλασιάσουν επιλεκτικά το ιικό γενετικό υλικό (εφόσον αυτό υπάρχει στο δείγμα). Συγχρόνως, η τοποθέτηση του δοχείου στη συγκεκριμένη θέση (όπου πρέπει να «κουμπώσει» καλά) εξασφαλίζει ότι η απάντηση θα διαβαστεί αυτομάτως, καθώς η θέση υποδοχής του erppendorf βρίσκεται απέναντι από μια μίνι κάμερα που «διαβάζει» το αποτέλεσμα πραγματοποίησης χρωματομετρικής ανάλυσης. Τέλος, ο ενδιαφερόμενος πληροφορείται το αποτέλεσμα χάρη σε μια ειδική εφαρμογή την οποία έγραψε η ελληνική ερευνητική ομάδα. Με άλλα λόγια, η ελληνική ομάδα, αποτελούμενη από ερευνητές που κάλυπταν όλο το διεπιστημονικό φάσμα της βιολογίας (δρ Γ. Παπαδάκης), της μικροτεχνολογίας/φυσικής (δρ Α. Πανταζής) και της ηλεκτρολογίας και επιστήμης υπολογιστών (Ν. Φίκας), πέτυχε να κλείσει σε ένα μικρό κομμάτι τις ακριβείς εργαστηριακές συνθήκες και να τις μεταφέρει εκτός εργαστηρίου!

Καθ' οδόν προς την αγορά

Για την εκμετάλλευση της συσκευής, η οποία θα διατεθεί στην αγορά υπό το εμπορικό όνομα IRIS, δημιουργήθηκε στα τέλη του

περασμένου χρόνου η εταιρεία τεχνολογίας του ΙΤΕ, BIOPIX DNA Technology P.C, επικεφαλής της οποίας είναι ο δρ Γιώργος Παπαδάκης, ενώ την εμπορική διεύθυνσή της έχει ο Σέργιος Κατσαρός. «Η ευρωπαϊκή χρηματοδότηση που πετύχαμε πρόσφατα θα χρησιμοποιηθεί για να λάβει η συσκευή την απαραίτητη για τη διάθεσή της στην αγορά πιστοποίηση» ανέφερε μπαίνοντας στην κουβέντα μας ο δρ Παπαδάκης και προσέθεσε: «Η συσκευή θα είναι εξοπλισμένη ώστε να μπορεί να κάνει ταυτόχρονη ανίχνευση γρίπης και κορωνοϊού, και ελπίζουμε ότι οι διαδικασίες πιστοποίησης θα ολοκληρωθούν στους επόμενους έξι μήνες». Αξίζει να σημειωθεί ότι η IRIS, η οποία λειτουργεί με μπαταρίες, παράγεται με τρισδιάστατη εκτύπωση στο εργαστήριο. Ωστόσο, όταν ληφθεί η πιστοποίηση για την εμπορική εκμετάλλευση της συσκευής η παραγωγή της θα ανατεθεί σε εξειδικευμένη εταιρεία. «Το κόστος για την αγορά της συσκευής δεν θα ξεπερνά τα 1.000 ευρώ, ενώ αντίστοιχα μικρό θα είναι και το κόστος των αντιδραστηρίων» σημείωσε ο κ. Κατσαρός. Συγκριτικά, το κόστος μιας συσκευής για ανάλυση PCR κυμαίνεται μεταξύ 10.000 και 25.000 ευρώ, ενώ υψηλό παραμένει και το κόστος της κάθε ανάλυσης.

Πιθανή αξιοποίηση της μεθοδολογίας

Πού θα μπορούσε άραγε να αξιοποιηθεί η μεθοδολογία; «Η συσκευή IRIS παρέχει

μεγάλη ευελιξία: θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε απομακρυσμένα ιατρικά κέντρα που δεν έχουν πρόσβαση σε εργαστήρια, σε κινητές ιατρικές μονάδες, στο γραφείο του γιατρού ή σε κέντρο ελέγχου, όπως τα αεροδρόμια, για την ταχεία εξέταση των τουριστών. Επίσης, χάρη στο χαμηλό κόστος της θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη στα σχολεία ή όπου αλλού χρειάζεται να γίνονται γρήγορα έλεγχοι» δήλωσε ο δρ Παπαδάκης, ενώ ο κ. Κατσαρός τόνισε ότι η εταιρεία θα συνεχίσει την ανάπτυξη συσκευών «και για άλλες μολυσματικές νόσους όπως η ηπατίτιδα και το AIDS, αλλά και για την ανίχνευση καρκινικών μεταλλάξεων». Κλείνοντας τη συζήτησή μας η κυρία Γκιζελή προσέθεσε: «Η μέθοδος ανίχνευσης και η συσκευή IRIS, η οποία μπορεί να αναλύσει έναν μικρό αριθμό δειγμάτων, δεν έρχεται να ανταγωνιστεί τα μεγάλα εργαστήρια αλλά να συμπληρώσει τα κενά στη διάγνωση παρέχοντας ακρίβεια, ταχύτητα και ευελιξία ώστε να μπορεί να αξιοποιηθεί και σε περιβάλλοντα όπου δεν υπάρχουν υποδομές ή κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Δεν είναι τυχαίο ότι ήδη έχουν υπογραφεί συμφωνίες για τη διάθεση της μεθόδου σε χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής».

Όλα δείχνουν ότι βρισκόμαστε μπροστά σε ένα ελληνικό ερευνητικό success story, με την παραγόμενη στο εργαστήριο γνώση να μετατρέπεται σε προϊόν με πολλαπλά οφέλη για το κοινωνικό σύνολο.

Ο ΚΡΙΣΙΜΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Διεθνώς, η διάγνωση της νόσου είχε καταστεί δυνατή στις αρχές του έτους, αμέσως μόλις μια ομάδα κινέζων επιστημόνων διάβασε την αλληλουχία του γενετικού υλικού του ιού. Η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση του γενετικού υλικού του ιού σε δείγματα που λαμβάνονται από τον σφραγισμένο βλεννογόνο ή τον φάρυγγα των εξεταζομένων. Καθώς στο δείγμα περιέχεται και ανθρώπινο γενετικό υλικό, η διάγνωση βασίζεται στον επιλεκτικό πολλαπλασιασμό του ιικού γενετικού υλικού (RNA του ιού) ο οποίος σε όλα τα εργαστήρια του κόσμου επιτυγχάνεται με τη βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR). Η αντίδραση απαιτεί ειδική συσκευή η οποία προγραμματίζεται να αυξομειώνει τη θερμοκρασία σε κάθε κύκλο πολλαπλασιασμού του γενετικού υλικού, καθώς η πολυμεράση για να λειτουργήσει έχει συγκεκριμένες θερμοκρασιακές απαιτήσεις.

Εμμέσως

Με άλλα λόγια, η COVID-19 διαγιγνώσκεται εμμέσως, αφού πια η παλιά χρονοβόρος διαδικασία καλλιέργειας του ιού η οποία θα πιστοποιούσε ότι κάποιος έχει μολυνθεί από αυτόν έχει αντικατασταθεί από την κατά πολύ ταχύτερη ανίχνευση του ιικού γενετικού υλικού.

Μπορεί να είναι πολύ ταχύτερη η εξέταση PCR (το αποτέλεσμα μπορεί να δοθεί ακόμη και μέσα σε 6 ώρες, ωστόσο οι 24 ή και παραπάνω ώρες είναι το σύνθημα), αλλά η ανάγκη να μειωθεί ακόμη περισσότερο ο χρόνος αναμονής για το αποτέλεσμα είναι τεράστια: χωρίς φάρμακα ή εμβόλια εναντίον του ιού, μέχρι σήμερα η διαχείριση της πανδημίας έχει βασιστεί εν πολλοίς στην γρήγορη διάγνωση και απομόνωση των κρουσμάτων. Με δεδομένο ότι ο χρόνος επώασης του ιού ξεπερνά τις 5 ημέρες και οι ασυμπτωματικοί ή/και προσυμπτωματικοί ασθενείς είναι μολυσματικοί, γίνεται φανερό ότι όσο πιο γρήγορα λαμβάνεται το αποτέλεσμα μιας εξέτασης τόσο πιο γρήγορα απομονώνονται τα θετικά κρούσματα και τόσο αποτελεσματικότερος γίνεται ο έλεγχος της διασποράς που ιού στην κοινότητα.