

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΓΕΩΠΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ ΙΧΘΥΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΥΔΑΤΙΝΟΥ
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« Θαλάσσια Βιοτεχνολογία: Θεραπευτικές Προσεγγίσεις, Εργαστηριακές
Μεθοδολογίες και Παγκόσμιες Πολιτικές Στρατηγικές »**

Ρουμπινστάιν Αντζέλο

ΒΟΛΟΣ, 2024

UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF AGRICULTURAL SCIENCES
DEPARTMENT OF ICHTHYOLOGY AND AQUATIC ENVIRONMENT

POSTGRADUATE MASTER'S THESIS

**«Marine Biotechnology: Therapeutic Approaches, Laboratory Methodologies,
and Global Policy Strategies»**

ROUMPINSTAIN ANTZELO

VOLOS, 2024

« Θαλάσσια Βιοτεχνολογία: Θεραπευτικές Προσεγγίσεις, Εργαστηριακές Μεθοδολογίες και
Παγκόσμιες Πολιτικές Στρατηγικές »

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1) ΜΑΡΑΒΕΛΙΑΣ ΧΡΙΣΤΟΣ

2) ΕΞΑΔΑΚΤΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

3) ΓΚΑΦΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση αυτής της σημαντικής πορείας, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όσους με στήριξαν και βοήθησαν να φτάσω έως εδώ. Η διπλωματική εργασία είναι η βάση για την μετέπειτα διδακτορική εξέλιξη μου.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές και μέντορές μου για την αμέριστη καθοδήγηση, την υπομονή και τη γνώση που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Η εμπειρία τους και οι πολύτιμες συμβουλές που είχα αποτέλεσαν τη βάση για την προσωπική και ακαδημαϊκή μου ανάπτυξη.

Ευχαριστώ επίσης τους συνάδελφους φοιτητές για τις συνεργασίες, τις συζητήσεις και τη φιλία που μοιραστήκαμε. Η υποστήριξή τους και η αλληλοβοήθεια μας ενίσχυσαν συλλογικά στο να ξεπεράσουμε τις προκλήσεις και να επιτύχουμε τους κοινούς μας στόχους, την αιφροδική διαχείριση υδατικού περιβάλλοντος.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες μου στην οικογένειά μου για την αδιάκοπη υποστήριξη, την αγάπη και την εμπιστοσύνη τους. Η πίστη τους σε μένα υπήρξε η κινητήριος δύναμη που με ώθησε να ξεπεράσω κάθε δυσκολία και να συνεχίσω αδιάκοπα.

Τέλος, ευχαριστώ όλους εκείνους και εκείνες που με κάποιον τρόπο συνέβαλαν στη διαμόρφωση αυτής της πορείας, είτε μέσω της απλής τους παρουσίας είτε μέσω της ενθάρρυνσης και των συμβουλών τους. Αυτή η επιτυχία είναι το αποτέλεσμα μιας ομαδικής προσπάθειας και υποστήριξης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εξετάζει την γαλάζια οικονομία και ανάπτυξη, εστιάζοντας στη σύνδεσή τους με τη θαλάσσια βιοτεχνολογία και τη συμβολή της θαλάσσιας βιοποικιλότητας στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων προς όφελος της ανθρώπινης υγείας. Επιπλέον, αναλύονται οι πολιτικές στρατηγικές σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο που στηρίζουν και προωθούν την έρευνα και την ανάπτυξη στον τομέα, με στόχο την ενίσχυση της καινοτομίας και την αξιοποίηση των θαλάσσιων πόρων για τη δημιουργία νέων φαρμακευτικών προϊόντων.

Στο πρώτο κεφάλαιο, εξετάζονται οι έννοιες της γαλάζιας οικονομίας & ανάπτυξης, για μια βιώσιμη διαχείριση των θαλάσσιων πόρων που συνδυάζει την οικονομική ανάπτυξη με την προστασία του θαλάσσιου περιβάλλοντος. Η γαλάζια οικονομία εξετάζεται ως ένα σύνολο δραστηριοτήτων που εκμεταλλεύονται τους θαλάσσιους και παράκτιους πόρους με μεθόδους που προάγουν τη βιωσιμότητα και την ευημερία των παράκτιων και θαλάσσιων οικοσυστημάτων. Η Γαλάζια Ανάπτυξη αναλύεται ως στρατηγική που στοχεύει στην προώθηση της οικονομικής ανάπτυξης με σεβασμό στις περιβαλλοντικές απαιτήσεις και την αειφορία των θαλάσσιων οικοσυστημάτων.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, εξετάζεται η γαλάζια βιοτεχνολογία σε συνεργασία με την θαλάσσια βιοποικιλότητα. Υπογραμμίζεται η αξία των θαλάσσιων οργανισμών ως πηγές βιοδραστικών ενώσεων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών. Εξετάζονται οι οικονομικές διαστάσεις, οι προκλήσεις και οι ευκαιρίες που προκύπτουν από την εκμετάλλευση των θαλάσσιων οργανισμών για τη δημιουργία καινοτόμων προϊόντων και

θεραπειών. Η ανάλυση επικεντρώνεται στη συμβολή της θαλάσσιας βιοποικιλότητας στη βιοϊατρική έρευνα και τις δυνατότητες που ανοίγονται για μια ολοκληρωμένη ανέλιξη.

Στο τρίτο κεφάλαιο, αναλύονται οι θαλάσσιοι οργανισμοί και οι βιοδραστικές ενώσεις που προκύπτουν από αυτούς. Εξετάζονται επίσης η θαλάσσια βιομάζα, όπως τα μικροφύκη και τα μακροφύκη τα οποία μετά από γονιδιωματική ανάλυση μπορούν να θεραπεύσουν την ανθρώπινη τύφλωση, οι θαλάσσιοι μικροοργανισμοί όπως βακτήρια και μύκητες, οι δευτερογενείς μεταβολίτες τους, συμπεριλαμβανομένων πεπτιδίων, φαινολικών ενώσεων, αλκαλοειδών, τερπενίων και μακρολιδίων. Το κεφάλαιο αναλύει τις ιδιότητες αυτών των βιοδραστικών ενώσεων και τις εφαρμογές τους στην ανάπτυξη φαρμακευτικών θεραπειών και την θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, περιγράφονται οι διαδικασίες απομόνωσης και καλλιέργειας βακτηριακών και μυκητιακών στελεχών, καθώς και οι τεχνικές χρωματογραφίας και φασματοσκοπίας (NMR και MS) που χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό και την ανάλυση των δευτερογενών μεταβολιτών. Επιπλέον, αναλύονται οι στρατηγικές αποκατάστασης της όρασης βασισμένες στο γονίδιο ChR2, παρέχοντας μια εικόνα της σύγχρονης ερευνητικής προσέγγισης και των τεχνικών που υποστηρίζουν την πρόοδο στον τομέα της βιοτεχνολογίας.

Στο πέμπτο κεφάλαιο εξετάζονται οι πολιτικές στρατηγικές και η αγορά της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας στην ΕΕ και παγκοσμίως, η χρηματοδότηση, η διανοητική ιδιοκτησία, η τεχνητή νοημοσύνη και οι καινοτομίες.

Λέξεις κλειδιά: Γαλάζια οικονομία, γαλάζια ανάπτυξη, θαλάσσια βιοτεχνολογία

ABSTRACT

This master's thesis examines the blue economy and development, focusing on their connection with marine biotechnology and marine biodiversity to the development of new therapeutic approaches. Additionally, global and European policy strategies that support and promote research and development in the field of marine pharmacognosy are analyzed, aiming to enhance innovation and utilize marine resources for the creation of new pharmaceutical products.

In the first chapter, the definitions of Blue Economy & Development are explored, highlighting the sustainable management of marine resources which combines economic growth with the protection of the marine environment together. The blue economy is examined as a set of activities that exploit marine and coastal resources in ways that promote sustainability and the well-being of coastal communities. On other hand, blue Development is analyzed as a strategy aimed at promoting economic growth with respect for environmental requirements and the sustainability of the marine/ocean ecosystems.

In the second chapter, blue Biotechnology is examined in combination with the marine biodiversity where the value of marine organisms as sources of bioactive compounds, can lead to the development of new pharmaceutical therapies. The economic dimensions, challenges, and opportunities arising from the exploitation of marine organisms for the creation of innovative products and therapies are discussed. The analysis focuses on the contribution of marine

biodiversity to biomedical research and the opportunities it creates for further development and research.

In the third chapter, marine organisms and the bioactive compounds derived from them are analyzed. The chapter also explores marine biomass, including microalgae and macroalgae, which through genomic analysis have shown potential in treating human blindness. It further examines marine microorganisms such as bacteria and fungi and their secondary metabolites, including peptides, phenolic compounds, alkaloids, terpenes, and macrolides. The chapter analyzes the properties of these bioactive compounds and their applications in the development of pharmaceutical therapies and the treatment of human diseases.

In the fourth chapter, the processes of isolating and cultivating bacterial and fungal strains are described, as well as the chromatography and spectroscopy techniques (NMR and MS) used for the separation and analysis of secondary metabolites. Additionally, strategies for vision restoration based on the Chr2 gene are analyzed, providing insights into modern research approaches and the techniques supporting progress in biotechnology.

The fifth chapter examines policy strategies and the biotech market in the EU and globally, financing, intellectual property, artificial intelligence and innovations.

Keywords: Blue economy, blue development, marine biotechnology

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	14
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	16
1.Εισαγωγή στη Γαλάζια Οικονομία και Ανάπτυξη.....	17
1.1 Γαλάζια Οικονομία.....	17
1.2 Γαλάζια Ανάπτυξη.....	28
2.Γαλάζια Βιοτεχνολογία και Θαλάσσια Βιοποικιλότητα.....	32
2.1. Συνδρομή της Θαλάσσιας Βιοποικιλότητας.....	32
2.2.Γαλάζια Βιοτεχνολογία	32
2.3.Οικονομικά Στοιχεία.....	34
2.4.Ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών	39
3.Θαλάσσιοι Μικροοργανισμοί, Βιομάζα και Βιοδραστικές Ενώσεις	43
Επισκόπηση.....	43
Μετάζωα.....	44

Μακροφύκη	45
Μικροφύκη	46
Θαλάσσια Βακτήρια	50
Βιοδραστικοί δευτερογενείς μεταβολίτες από θαλάσσια βακτήρια	51
Φαινολικές ενώσεις	54
Επιπλέον Φυσικές Ενώσεις	59
Θαλάσσιοι Μύκητες	59
Βιοδραστικοί δευτερογενείς μεταβολίτες από θαλάσσιους μύκητες	61
Πολυκετίδια θαλάσσιων μυκητών	61
Τερπένια θαλάσσιων μυκητών	62
Αλκαλοειδή θαλάσσιων μυκητών.....	62
Πεπτίδια θαλάσσιων μυκητών.....	62
Παράγωγα των λιπαρών οξέων	63
4.Εργαστηριακές Μεθοδολογίες και Τεχνικές.....	63
Εργαστηριακή μεθοδολογία για την αξιοποίηση θαλάσσιων οργανισμών	63
Εξοπλισμός & Υλικά	63
Αντιδραστήρια/ Διαλύτες.....	65
Απομόνωση και καλλιέργεια βακτηριακού στελέχους BI0894.....	66
Χρωματογραφικός διαχωρισμός και απομόνωση δευτερογενών μεταβολιτών βακτηριακού στελέχους BI0894	67
Απομόνωση και καλλιέργεια στελέχη μυκήτων FI0104 και FI0068.....	78
Χρωματογραφικός διαχωρισμός και απομόνωση δευτερογενών μεταβολιτών στελέχους FI0104..	80
Χρωματογραφικός διαχωρισμός και απομόνωση δευτερογενών μεταβολιτών στελέχους FI0068..	81
Ανασκόπηση εργαστηριακών μεθόδων	83
Φασματοσκοπικές μέθοδοι NMR και MS	84
Απομόνωση και ανακάλυψη για πρώτη φορά δευτερογενών μεταβολιτών βακτηριακών στελεχών Bacillus endophyticus BI0327, Streptomyces althioticus BI0850, Streptomyces smyrnaeus BI0918 και Bacillus subtilis BI0980	90
Θεραπεία της τύφλωσης με την βοήθεια του θαλάσσιου περιβάλλοντος.....	102
Γονιδιακή Θεραπεία με Channelrhodopsin-2	102
Στρατηγικές αποκατάστασης της όρασης βασισμένες στο γονίδιο ChR2.....	107
5.Πολιτικές Στρατηγικές και Αγορά Βιοτεχνολογίας.....	110
Βιοτεχνολογία – Ευρωπαϊκή Ένωση	110
Συμβολή της Βιοτεχνολογίας στην Οικονομία της ΕΕ	111

Βιοτεχνολογία και βιοπαραγωγή σε βιομηχανικούς τομείς.....	112
Ρόλος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής	112
Διανοητική ιδιοκτησία της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής και ο ρόλος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.....	113
Τρόποι και χρηματοδοτικά εργαλεία της ΕΕ για προσέλκυση επενδύσεων στον τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής	114
Σχέση μεταξύ της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής στο πλαίσιο πολιτικής της ΕΕ για τη βιοοικονομία	116
Προώθηση της τεχνητής νοημοσύνης από την Επιτροπή στη βιοτεχνολογία.....	116
Επιταχυντής καινοτομίας στην βιομηχανική βιοτεχνολογία και της συνθετική βιολογία.....	117
Στρατηγικές Μελλοντικές Πρωτοβουλίες της Επιτροπής για την Ενίσχυση της Έρευνας και Ανάπτυξης στη Βιοτεχνολογία και Βιοπαραγωγή Υγειονομικής Φροντίδας	117
Παγκόσμια Βιοτεχνολογία	122
Έρευνα στη βιοτεχνολογία παγκοσμίως.....	139
Κατηγορίες ευρεσιτεχνίας βιοτεχνολογίας παγκοσμίως	140
Συμπεράσματα-Συζήτηση	141
Βιβλιογραφία	145

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Τομείς Γαλάζιας Οικονομίας.....	25
Εικόνα 2: Οφέλη Γαλάζιας Οικονομίας.....	26
Εικόνα 3: Κλάδοι της γαλάζιας ανάπτυξης.....	30
Εικόνα 4: Επίσημα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα από 01/1981 έως 06/2006 (N:φυσικά προϊόντα, ND:παράγωγα φυσικών προϊόντων, S:συνθετικά προϊόντα, S*:συνθετικά προϊόντα αλλά με φυσικό φαρμακοφόρο τμήμα, NM:mimic φυσικού προϊόντος, V:εμβόλια, B:βιολογικά προϊόντα)	40
Εικόνα 5: Δραστικά συστατικά θαλάσσιας προέλευσης με βιολογική δράση.....	42
Εικόνα 6: Κοϊμπακίνη Α-Κυανοσπορασίδιο C-Μπασιλίσκαμιν A & B	52

Εικόνα 7: Παραδείγματα Φαινολικών Ενώσεων.....	53
Εικόνα 8: Αλκαλοειδή.....	55
Εικόνα 9: Τερπένια	56
Εικόνα 10: Μακρολίδια	57
Εικόνα 11: Πολυκετίδια θαλάσσιων μυκητών.....	60
Εικόνα 12: Καλλιέργεια βακτηριακού στελέχους BI0894 στο θρεπτικό υπόστρωμα A1.....	66
Εικόνα 13: Πορεία χρωματογραφικών διαχωρισμών αρχικού εκχυλίσματος BI0894- απεικόνιση απομονωμένων δευτερογενών μεταβολιτών με χρώμα πορτοκαλί.....	67
Εικόνα 14: Καλλιέργεια στελέχους FI0068 σε στερεό θρεπτικό υπόστρωμα PDA.....	78
Εικόνα 15: Καλλιέργεια στελέχους FI0104 σε στερεό θρεπτικό υπόστρωμα PDA.....	78
Εικόνα 16: Παραγόμενα κλάσματα και τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.....	80
Εικόνα 17: Παραγόμενα υπολείμματα και οι μάζες αυτών.....	80
Εικόνα 18: Παραγόμενα κλάσματα και τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.....	81
Εικόνα 19: Παραγόμενα υπολείμματα και οι μάζες αυτών.....	81
Εικόνα 20: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	82
Εικόνα 21: Δομή Απομονωμένων Μεταβολιτών.....	85
Εικόνα 22: Φάσμα μάζας (EIMS) - Μεταβολίτης 1.....	86
Εικόνα 23: Φάσμα ^1H NMR - Μεταβολίτης 1.....	87
Εικόνα 24: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (1-31).....	91
Εικόνα 25: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (32-38).....	92
Εικόνα 26: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (39-52).....	93
Εικόνα 27: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (53-70).....	94
Εικόνα 28: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (71-75).....	95
Εικόνα 29: Μεταβολίτης 29.....	96
Εικόνα 30: Φάσμα μάζας (HR-ESIMS) - Μεταβολίτης 29.....	96
Εικόνα 31: Φάσμα ^1H NMR - Μεταβολίτης 29 σε CD_3OD	97

Εικόνα 32: Φάσμα HSQC - Μεταβολίτης 29 σε CDCl ₃	98
Εικόνα 33: Φάσμα HMBC - Μεταβολίτης 29 σε CDCl ₃	98
Εικόνα 34: Ομοπυρηνικές συζεύξεις COSY & ετεροπυρηνικές συζεύξεις HMBC – Μεταβολίτης 29.....	99
Εικόνα 35: Φάσμα COSY - Μεταβολίτης 29 σε CDCl ₃	99
Εικόνα 36: Φάσμα NOESY - Μεταβολίτης 29 σε CDCl ₃	100
Εικόνα 37: Ενίσχυση της Βιοτεχνολογίας και της Βιοπαραγωγής στην ΕΕ.....	117
Εικόνα 38: Υποστηρικτικά Έργα για την Ενίσχυση της Βιοτεχνολογίας και της Βιοπαραγωγής στην ΕΕ.....	120

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Φυσικά προϊόντα απομονωμένα από θαλάσσια βακτήρια και μύκητες.....	48
Πίνακας 2: Σύσταση του θρεπτικού υποστρώματος A1 υγρής καλλιέργειας βακτηριακού στελέχους BI0894.....	65
Πίνακας 3: Κλάσματα που παρελήφθησαν και συστήματα αντίστοιχων διαλυτών έκλουσης...68	
Πίνακας 4: Παραγόμενα υπολείμματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών.....	68
Πίνακας 5: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	69
Πίνακας 6: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	70
Πίνακας 7: Κλάσματα που παρελήφθησαν και συστήματα αντίστοιχων διαλυτών έκλουσης...70	
Πίνακας 8: Παραγόμενα υπολείμματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών.....	71
Πίνακας 9: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	71
Πίνακας 10: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	72
Πίνακας 11: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	72
Πίνακας 12: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	73
Πίνακας 13: Ληφθέντα κλάσματα και τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.....	73

Πίνακας 14: Παραγώμενα υπολείμματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών.....	73
Πίνακας 15: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.....	74
Πίνακας 16: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	74
Πίνακας 17: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	75
Πίνακας 18: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	75
Πίνακας 19: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	76
Πίνακας 20: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	76
Πίνακας 21: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.....	77
Πίνακας 22: Σύσταση υγρού θρεπτικού μέσου.....	77
Πίνακας 23: Φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H NMR - Μεταβολίτη w 1 σε CDCl_3	87
Πίνακας 24: Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR - Μεταβολίτης 29 (δ σε ppm, πολλαπλότητα, J σε Hz).....	101
Πίνακας 25: Παγκόσμιες βιοτεχνολογικές δραστηριότητες.....	131
Πίνακας 26: πέντε κορυφαία ιδρύματα στον κόσμο αναφορικά με δημοσιεύσεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας (2019).....	137
Πίνακας 27: πέντε κορυφαίες χώρες/περιοχές στον κόσμο αναφορικά με δημοσιεύσεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας (2019).....	138
Πίνακας 28: Καθιερωμένοι τομείς γαλαζίας οικονομίας και οι υποτομείς τους.....	160
Πίνακας 29: Επισκόπηση των τομέων της γαλαζίας οικονομίας της ΕΕ (Εργαζόμενοι-GVA).....	22
Πίνακας 30: Θαλάσσια ταξινομικά γένη, η χρήση τους και προκλήσεις για βιομηχανική παραγωγή.....	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Πορεία χρωματογραφικών διαχωρισμών αρχικού εκχυλίσματος FI0104, με πορτοκαλί χρώμα απεικονίζονται οι απομονωμένοι δευτερογενείς μεταβολίτες.....	79
Σχήμα 2: Πορεία χρωματογραφικών διαχωρισμών αρχικού εκχυλίσματος FI0104, με πορτοκαλί χρώμα απεικονίζονται οι απομονωμένοι δευτερογενείς μεταβολίτες.....	80
Σχήμα 3: Μεταβολίτες που απομονώθηκαν και οι μάζες αυτών.....	82
Σχήμα 4: Δύο διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους το φως προκαλεί αντιδράσεις σε κύτταρα μέσω των πρωτεϊνών, ροδοψίνη (A) , channelrhodopsin-2 (B).....	103

Σχήμα 5: Επίδραση της έκφρασης της Channelrhodopsin (ChR2) στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς: Παράκαμψη της συνήθους οπτικής διαδρομής και ενίσχυση της οπτικής απόκρισης/οπτικού πεδίου.....	105
Σχήμα 6: Τομείς της παγκόσμιας βιοτεχνολογικής βιομηχανίας.....	121
Σχήμα 7: Μέγεθος αγοράς, αριθμός επιχειρήσεων και απασχόληση στη βιοτεχνολογία παγκοσμίως 2019.....	122
Σχήμα 8: Έρευνα της βιοτεχνολογίας παγκοσμίως.....	137
Σχήμα 9: Διαφορές ανάμεσα στους τομείς της βιοτεχνολογίας 2005,2010,2015 και 2020.....	123
Σχήμα 10: Κορυφαίες χώρες στον κόσμο στις εξαγωγές φαρμάκων.....	123
Σχήμα 11: Η αγορά της βιοτεχνολογίας στις Η.Π.Α 2010-2020.....	125
Σχήμα 12: Ποσοστό εκπροσώπησης εταιρειών βιοτεχνολογίας - Ηνωμένο Βασίλειο.....	126
Σχήμα 13: Μεγέθη αγοράς, αριθμός επιχειρήσεων και απασχόληση στον τομέα της βιοτεχνολογίας των ΗΠΑ, της Αυστραλίας και του Ηνωμένου Βασιλείου – 2019.....	126
Σχήμα 14: Μέγεθος αγοράς, αριθμός επιχειρήσεων βιοτεχνολογίας και απασχόληση στον τομέα της βιοτεχνολογίας στη Γερμανία – 2018.....	127
Σχήμα 15: Μερίδια τομέων βιοτεχνολογίας στην Ινδία 2019.....	128
Σχήμα 16: Αγορά βιοτεχνολογίας στην Ιταλία - 2016	129
Σχήμα 17: Διανομή εταιρειών βιοτεχνολογίας της Βραζιλίας – 2017.....	129
Σχήμα 18: Κατανομή 363 εταιρειών βιοτεχνολογίας στην Τουρκία 2019.....	130
Σχήμα 19: Συμβολή της GVA και της απασχόλησης στην γαλάζια οικονομία.....	20
Σχήμα 20: GVA και ακαθάριστο λειτουργικό πλεόνασμα (δισ ευρώ) στη Γαλάζια Οικονομία της ΕΕ.....	21
Σχήμα 21: Απασχόληση (χιλιάδα ατόμων) και ακαθάριστες αποδοχές ανά εργαζόμενο (χιλ. €) στη Γαλάζια Οικονομία της ΕΕ.....	15
Σχήμα 22: Συνεισφορά εθνικών χωρών στη Γαλάζια Οικονομία της ΕΕ, ποσοστό (ΕΕ27 = 100%) ως προς την απασχόληση και GVA, 2021.....	23
Σχήμα 23: Σχετικό μέγεθος της Γαλάζιας Οικονομίας, ως ποσοστό γαλάζιων θέσεων εργασίας και GVA στην εθνική οικονομία, 2021.....	24
Σχήμα 24: Αξία Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας ανά κράτος μέλος ΕΕ, 2021	33
Σχήμα 25: Γαλάζια Βιοτεχνολογία ανά τομέα, 2021.....	36

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία διερευνά τις θεραπευτικές ιδιότητες του θαλάσσιου περιβάλλοντος και την αξιοποίηση των θαλάσσιων πόρων για την αντιμετώπιση ανθρώπινων ασθενειών και παθολογικών καταστάσεων. Παράλληλα, εξετάζει τις ευρωπαϊκές και παγκόσμιες πολιτικές που υποστηρίζουν και ενισχύουν αυτόν τον δυναμικά αναπτυσσόμενο τομέα.

Κεντρικός άξονας της βιβλιογραφικής έρευνας αποτελεί η έννοια της «Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας», η οποία πηγάζει μέσα από τους επιστημονικούς τομείς της γαλάζιας ανάπτυξης και οικονομίας ενώ ταυτόχρονα αξιοποιεί όχι μόνο τη θαλάσσια βιοποικιλότητα για την ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών θεραπειών και βιοδραστικών προϊόντων αλλά ταυτόχρονα ενσωματώνει τις δράσεις και τις στρατηγικές των ευρωπαϊκών και διεθνών φορέων που στοχεύουν στην επιστημονική υποστήριξη των δεδομένων.

Η Γαλάζια Οικονομία και η Γαλάζια Ανάπτυξη αναδεικνύουν την βέλτιστη σημασία της βιώσιμης εκμετάλλευσης των θαλάσσιων πόρων, προωθώντας την ανάπτυξη προϊόντων και υπηρεσιών βασισμένα στην υγιή θαλάσσια βιοποικιλότητα. Στο πλαίσιο αυτό, η θαλάσσια βιοτεχνολογία αναδεικνύεται ως ένας τομέας με τεράστιες ωφέλιμες δυνατότητες για την ανακάλυψη και την παραγωγή βιοδραστικών δευτερογενών μεταβολιτών, οι οποίοι επιστημονικά συμβάλλουν στην ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών μέσω απομόνωσης θαλάσσιων βακτηριακών και μυκητιακών στελεχών, γνωστά παγκοσμίως για την ικανότητά τους να παράγουν βιοδραστικούς δευτερογενείς μεταβολίτες. Αυτοί οι μεταβολίτες, μεταξύ των οποίων πεπτίδια, φαινολικές ενώσεις, αλκαλοειδή, τερπένια και μακρολίδια, έχουν δείξει ισχυρή αντικαρκινική, αντιβακτηριακή και αντιφλεγμονώδη δράση, καθιστώντας τους πολύτιμους για την ανάπτυξη νέων χρήσιμων φαρμάκων για ένα μεγάλο σύνολο ανθρώπινων παθήσεων. Μέσω αυτής της διαδικασίας, επιδιώκεται να αναδειχθεί ο ιατρικός ρόλος των θαλάσσιων βακτηρίων και μυκήτων στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών παραγόντων.

Επιπλέον, η εργασία εξετάζει τις πολιτικές/οικονομικές πτυχές της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας, ιδίως σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης αλλά και της παγκόσμια αγορά βιοτεχνολογίας. Η συμβολή της βιοτεχνολογίας στην οικονομία της ΕΕ είναι σημαντική, καθώς η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προωθεί ενεργά την ανάπτυξη της μέσω διαφόρων χρηματοδοτικών εργαλείων και μεθοδικών πολιτικών υποστήριξης. Η δομή της εργασίας είναι οργανωμένη ώστε να καλύπτει αναλυτικά όλες τις πτυχές της έρευνας και της ανάλυσης από το πειραματικό σκέλος έως τις εφαρμοσμένες πολιτικές μεθοδολογίες. Τα πρώτα κεφάλαια εισάγουν το θεωρητικό σκέλος της Γαλάζιας Οικονομίας και Ανάπτυξης, τα επόμενα εστιάζουν στην εργαστηριακή μεθοδολογία και στα αποτελέσματα των πειραμάτων ενώ στη συνέχεια, παρουσιάζεται η σύνδεση με την ευρωπαϊκή και παγκόσμια αγορά, καταλήγοντας σε στρατηγικές προτάσεις για την περαιτέρω ανάπτυξη της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας.

Σκοπός της μεταπτυχιακής εργασίας είναι να αναδείξει τις δυνατότητες της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων, να εξετάσει την εφαρμογή και την προοπτική των βιοδραστικών δευτερογενών μεταβολιτών στην ιατρική, και να αναλύσει τις πολιτικές και οικονομικές στρατηγικές που προάγουν την ανάπτυξη της γαλάζιας/οικονομίας βιοτεχνολογίας στην Ευρώπη και παγκοσμίως.

1.Εισαγωγή στη Γαλάζια Οικονομία και Ανάπτυξη

1.1 Γαλάζια Οικονομία

Υπάρχουν διαφορετικοί απόψεις και ορισμοί για το τι ακριβώς περιλαμβάνει η γαλάζια οικονομία. Ο καθορισμός των τομέων που πρέπει να συμπεριληφθούν είναι μια συνεχής πρόκληση, λόγω της ανάγκης να οριστούν οι θαλάσσιες και παράκτιες δραστηριότητες και να αξιολογηθούν τα κοινωνικά και οικονομικά οφέλη τους, καθώς και οι περιβαλλοντικές άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις τους. Αυτό αποτελεί τροχοπέδη λόγω της έλλειψης δεδομένων για κάποιους τομείς και της δυσκολίας σύγκρισης των δεδομένων μεταξύ των κρατών μελών. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιούνται τα πιο πρόσφατα στοιχεία που δημοσιεύει η Eurostat, τα οποία καλύπτουν την περίοδο 2009 - 2021.

Σύμφωνα με την έκθεση για την γαλάζια οικονομία,2024 αυτή ορίζεται ως εξής:

- Δραστηριότητες που σχετίζονται με τη θάλασσα, όπως η αλιεία, η υδατοκαλλιέργεια, η εξόρυξη πετρελαίου και φυσικού αερίου από τη θάλασσα, οι θαλάσσιες ανανεώσιμες πηγές ενέργεια , η αφαλάτωση, η ναυσιπλοΐα, οι θαλάσσιες μεταφορές και ο παράκτιος τουρισμός.
- Δραστηριότητες σχετικές με τη θάλασσα που χρησιμοποιούν ή παράγουν προϊόντα και υπηρεσίες για τις θαλάσσιες δραστηριότητες, όπως η επεξεργασία των θαλάσσιων οργανισμών, η θαλάσσια βιοτεχνολογία και γενετική, η ναυπήγηση και επισκευή των πλοίων, οι λιμενικές δραστηριότητες, οι θαλάσσιες επικοινωνίες, ο θαλάσσιος εξοπλισμός, η ναυτική ασφάλιση καθώς και οι θαλάσσιες επιτηρήσεις.

Αδήριτη ανάγκη να αναφερθεί πως η γαλάζια οικονομία περιλαμβάνει και τις δημόσιες υπηρεσίες που έχουν ευθύνες για το θαλάσσιο περιβάλλον (η εθνική άμυνα, το λιμενικό σώμα, δημόσιοι φορείς για την προστασία του θαλάσσιου περιβάλλοντος), όπως και η θαλάσσια εκπαίδευση και έρευνα. Ο ωκεανός διαθέτει σημαντική οικονομική αξία που δεν είναι εύκολο να μετρηθεί, όπως οι θαλάσσιοι και χερσαίοι οικότοποι, η δέσμευση άνθρακα, η προστασία των ακτών, η ανακύκλωση αποβλήτων και οι διαδικασίες που επηρεάζουν το κλίμα και την βιοποικιλότητα. Επίσης, νέα και καινοτόμα επιστημονικά πεδία, όπως η θαλάσσια βιοτεχνολογία, αναπτύσσονται ταχύτατα και πρέπει να περιληφθούν στην αξιολόγηση της γαλάζιας οικονομίας. Τα έργα αυτά υλοποιούνται μέσω του EU Blue Economy Observatory, που ξεκίνησε τον Μάιο του 2022. Στην πλατφόρμα αυτή προστίθενται λεπτομερείς αναλύσεις ανά τομέα ξεχωριστά.

Σύμφωνα με την παρούσα έκθεση, 7 τομείς της γαλάζιας οικονομίας μπορούν να χαρακτηριστούν ως «καθιερωμένοι» σύμφωνα με τη ορολογία που χρησιμοποιήθηκε σε προηγούμενες εκδόσεις της έκθεσης. Σε αυτούς τους τομείς, διατίθενται πιο πλήρη, ακριβή και συγκρίσιμα δεδομένα σε σχέση με άλλους τομείς της Γαλάζιας Οικονομίας από τους οποίους υπάρχουν λιγότερα επιστημονικά δεδομένα.

Σε αυτούς τους 7 τομείς περιλαμβάνονται οι εξής:

- Θαλάσσιοι έμβιοι πόροι
- Θαλάσσιοι μη έμβιοι πόροι
- Ανανεώσιμες θαλάσσιες πηγές ενέργειας
- Λιμενικές Δραστηριότητες
- Ναυπηγική και επισκευές
- Θαλάσσιες μεταφορές
- Παράκτιος τουρισμός

Κάθε ένας από αυτούς τους τομείς χωρίζεται σε μικρότερα τμήματα/υποτομείς και περιλαμβάνουν διαφορετικές οικονομικές δραστηριότητες όπως αυτοί αναγράφονται στον πίνακα 28.

Πίνακας 28: Καθιερωμένοι τομείς γαλάζιας οικονομίας και οι υποτομείς τους

Sector	Sub-sector
Marine living resources	Primary production
	Processing of fish products
	Distribution of fish products
Marine non-living resources	Oil and gas
	Other minerals
	Support activities
Marine renewable energy	Offshore wind energy
Port activities	Cargo and warehousing
	Port and water projects
Shipbuilding and repair	Shipbuilding
	Equipment and machinery
Maritime transport	Passenger transport
	Freight transport
	Services for transport
Coastal tourism	Accommodation
	Transport
	Other expenditure

Η ανάλυση που περιλαμβάνεται στην παρούσα έκθεση βασίστηκε σε δεδομένα της Eurostat για όλους τους παραπάνω τομείς, με εξαίρεση τις δραστηριότητες του πρωτογενούς τομέα στους θαλάσσιους έμβιους πόρους για τους οποίους χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το Πλαίσιο Συλλογής Δεδομένων DCF που υπάρχει από το 2000, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2017/1004. Επιπλέον, για τον τομέα του παράκτιου τουρισμού χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από την Έρευνα για τις Τουριστικές Δαπάνες και από τους δορυφορικούς λογαριασμούς τουρισμού της ΕΕ.

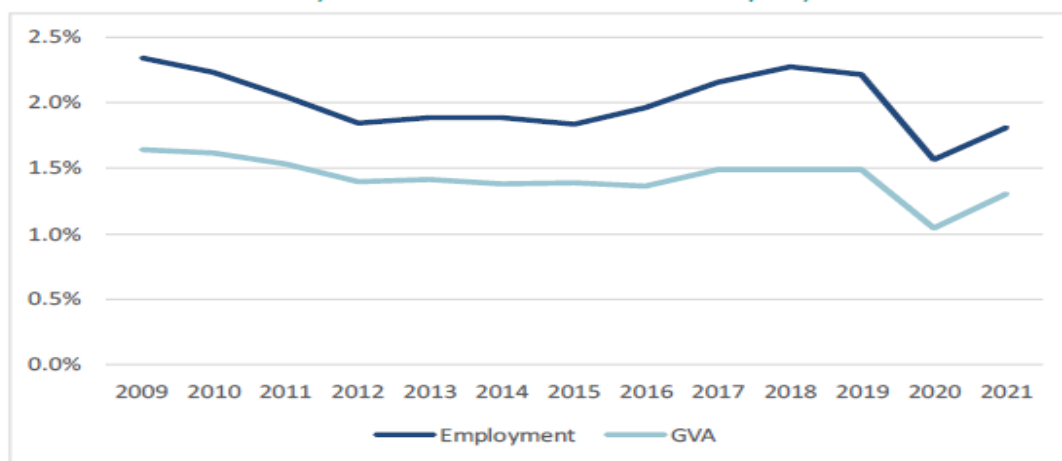
Η Έκθεση για τη Γαλάζια Οικονομία 2024, πέρα από τους ήδη καθιερωμένους τομείς, εξετάζει και αναδυόμενους τομείς όπως η θαλάσσια ανανεώσιμη ενέργεια (που περιλαμβάνει και άλλες πηγές ενέργειας από τον ωκεανό, εκτός όμως από την υπεράκτια αιολική ενέργεια), η αφαλάτωση και η γαλάζια βιοτεχνολογία (που συγκαταλέγεται η παραγωγή και επεξεργασία θαλάσσιας βιομάζας). Για αυτούς τους τρεις τομείς, υπάρχουν λιγότερα διαθέσιμα και συγκρίσιμα δεδομένα, επειδή είναι καινούριοι και δεν έχουν καταγραφεί πλήρως στα επίσημα στατιστικά δεδομένα της ΕΕ.

Στην έκθεση παραθέτονται δείκτες της κοινωνικοοικονομικής απόδοσης των τομέων της γαλάζιας οικονομίας της ΕΕ και της συμβολή τους στην ευρύτερη οικονομία της Ένωσης, εστιάζοντας σε μεγέθη όπως ο κύκλος εργασιών, η προστιθέμενη αξία, το λειτουργικό πλεόνασμα και η απασχόληση. Αν και η ανάλυση περιορίζεται στην άμεση συνεισφορά των

τομέων της γαλάζιας οικονομίας, επισημαίνεται ότι οι συγκεκριμένες δραστηριότητες ενδέχεται να έχουν έμμεσες επιπτώσεις και στην υπόλοιπη οικονομία.

Για παράδειγμα, στον τομέα της ναυπηγικής, μεγάλο μέρος της αξίας δημιουργείται από δραστηριότητες πριν και μετά την κύρια παραγωγική διαδικασία. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι πέρα από την άμεση συνεισφορά τους, οι τομείς της γαλάζιας οικονομίας μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά το εισόδημα και την απασχόληση και σε άλλους κλάδους της οικονομίας. Αυτό υποδηλώνει ότι, εκτός από την άμεση οικονομική συμβολή που καταγράφεται στην παρούσα έκθεση, η γαλάζια οικονομία έχει σημαντικές επιπτώσεις στο εισόδημα και στην απασχόληση σε άλλους τομείς της οικονομίας.

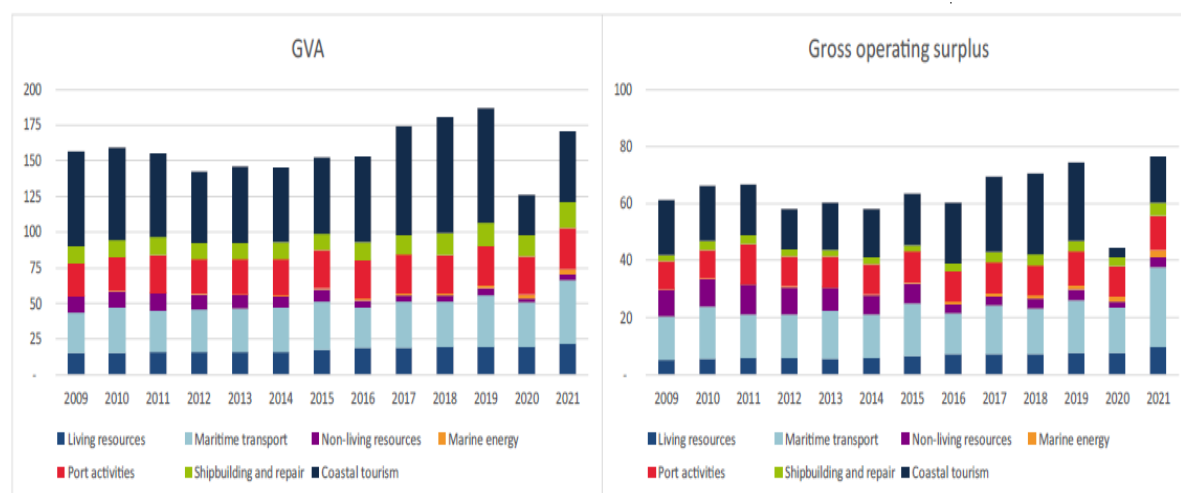
Η άμεση ακαθάριστη προστιθέμενη αξία (GVA) των καθιερωμένων τομέων της γαλάζιας οικονομίας ανήλθε σε €171,1 δισεκατομμύρια το 2021, συνεισφέροντας το 1,3% στην οικονομία της ΕΕ. Αυτό αντικατοπτρίζει αύξηση 35% συγκριτικά με τα €126,6 δισεκατομμύρια (1,0% της οικονομίας της ΕΕ) το 2020. Παρά την αξιοσημείωτη άνοδο μετά την πανδημία, το GVA του 2021 δεν έφτασε το επίπεδο του 2019, που ήταν €186,8 δισεκατομμύρια. Ο κύκλος εργασιών της Γαλάζιας Οικονομίας στην ΕΕ αυξήθηκε κατά 21%, από €513,2 δισεκατομμύρια το 2020 σε €623,6 δισεκατομμύρια το 2021. Το ακαθάριστο λειτουργικό πλεόνασμα (κέρδος) ανήλθε σε €76,4 δισεκατομμύρια το 2021, καταγράφοντας αύξηση 73% συγκριτικά με τα κέρδη το 2020. Η απασχόληση αυξήθηκε κατά 17%, από 3,07 εκατομμύρια περίπου άτομα το 2020 σε 3,59 εκατομμύρια περίπου το 2021, αντιπροσωπεύοντας το 1,8% της συνεισφοράς στην οικονομία της ΕΕ.



Σχήμα 19: Συμβολή της GVA και της απασχόλησης στην γαλάζια οικονομία

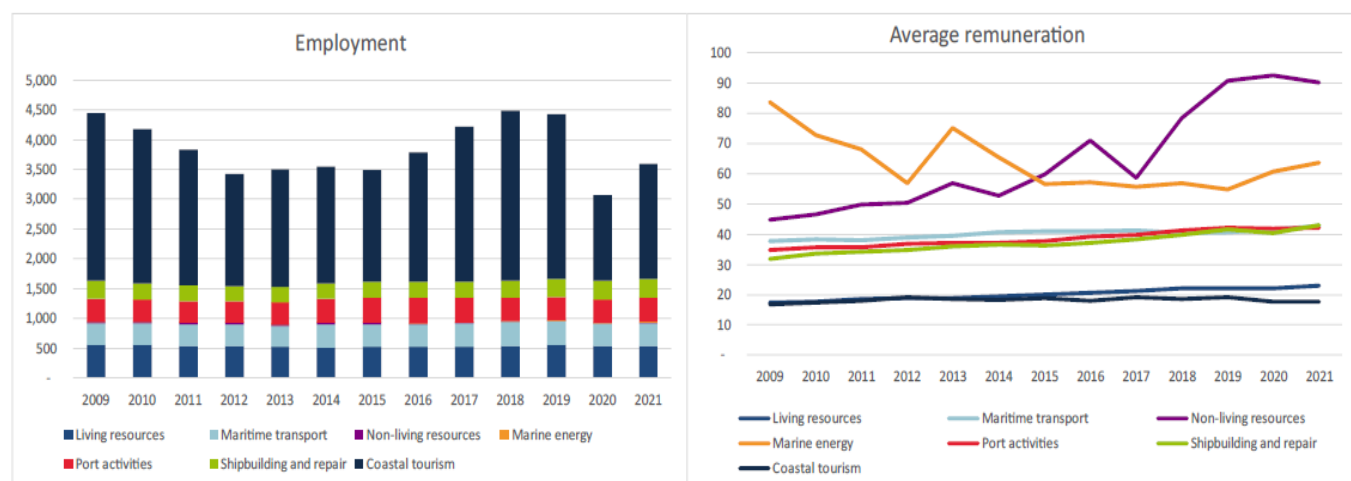
Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι τομείς της ανανεώσιμης θαλάσσιας ενέργειας, της ναυπηγικής και των θαλάσσιων έμβιων πόρων αναπτύχθηκαν περισσότερο από τον γενικό μέσο όρο της Γαλάζιας Οικονομίας. Τα στοιχεία του 2021, που είναι τα πιο πρόσφατα από την Eurostat, δείχνουν πώς επηρεάστηκε η Γαλάζια Οικονομία από την πανδημία COVID-19 το

2020 και πώς επανήλθε το 2021. Ο τομέας του Παράκτιου Τουρισμού ήταν ο πιο πληγείσας, με μεγάλη μείωση στην οικονομική του αξία και στην απασχόληση το 2020. Το 2021, δεν είχε πλήρως ανακάμψει, αν και υπήρξε μικρή αύξηση στην οικονομική αξία και την απασχόληση. Ο τομέας των θαλάσσιων μη ζώντων πόρων δεν είχε επανέλθει πλήρως στα κανονικά επίπεδα του πριν από την πανδημία, κυρίως των μειωμένων επενδύσεων. Όμως, η απασχόληση σε αυτόν τον τομέα είχε φτάσει στα επίπεδα του 2019 παρόλο που η οικονομική αξία του δεν είχε ανακάμψει πλήρως.



Source: Own calculations based on Eurostat (SBS) and DCF data

Σχήμα 20: GVA και ακαθάριστο λειτουργικό πλεόνασμα (δισ ευρώ) στη Γαλάζια Οικονομία της ΕΕ



Source: Own calculations based on Eurostat (SBS) and DCF data

Σχήμα 21: Απασχόληση (χιλιάδα ατόμων) και ακαθάριστες αποδοχές ανά εργαζόμενο (χιλ. €) στη Γαλάζια Οικονομία της ΕΕ

Παρά τη μείωση σε σύγκριση με το 2019, ο τομέας του παράκτιου τουρισμού συνεχίζει σταθερά να συνεισφέρει το μεγαλύτερο ποσοστό στη δημιουργία θέσεων εργασίας και στην ακαθάριστη προστιθέμενη αξία (GVA) της γαλάζιας οικονομίας της ΕΕ, με ποσοστά 54% και 29% αντίστοιχα. Ακολουθεί ο τομέας της ναυτιλίας με 11% και 26% αντίστοιχα, οι λιμενικές δραστηριότητες με 11% και 17% αντίστοιχα, οι θαλάσσιοι έμβιοι πόροι με 15% και 13% αντίστοιχα, και η ναυπηγική με 9% και 11% αντίστοιχα. Η ανανεώσιμη θαλάσσια ενέργεια συνεισφέρει μόλις 0,4% στις θέσεις εργασίας και 2% στο GVA, ενώ οι θαλάσσιοι μη ζωντανοί πόροι συνεισφέρουν μόλις 0,2% και 2% αντίστοιχα.

Η ανανεώσιμη θαλάσσια ενέργεια είναι ο ταχύτερα αναπτυσσόμενος τομέας και πιθανώς ένας από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους τομείς στην οικονομία της ΕΕ συνολικά. Ο τζίρος αυτού του τομέα αυξήθηκε από 91 εκατομμύρια ευρώ το 2009 σε 3,4 δισεκατομμύρια ευρώ το 2021.

Οι μέσες ακαθάριστες απολαβές ανά εργαζόμενο για τους καθιερωμένους τομείς της γαλάζιας οικονομίας της ΕΕ έχει αυξηθεί σταθερά και σιγά από το 2009 και είναι χαμηλότερες στον παράκτιο τουρισμό και στους θαλάσσιους ζωντανούς πόρους, ενώ είναι υψηλότερη στους θαλάσσιους μη ζωντανούς πόρους και στην ανανεώσιμη θαλάσσια ενέργεια. Οι τομείς του πετρελαίου και φυσικού αερίου, εμφανίζουν συνεχής πτώση, λόγω των προσπαθειών της ΕΕ να μειώσει τις εκπομπές άνθρακα και γενικότερα τις ορυκτές πηγές.

Πίνακας 29: Επισκόπηση των τομέων της γαλάζιας οικονομίας της ΕΕ (Εργαζόμενοι-GVA)

Persons employed (thousands)	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Marine living resources	556.5	555.1	536.1	536.7	520.7	518.5	521.7	529.6	525.2	539.9	550.8	539.4	543.1
Marine non-living resources	34.4	31.6	29.8	30.4	27.7	28.1	27.5	17.9	12.5	11.1	10.1	9.4	8.8
Marine renewable energy	0.4	0.6	0.9	1	1.2	1.7	4	5.1	7	8.3	10.6	12.3	14.3
Port activities	383.5	374.4	361.4	369.4	365.6	405.3	415.9	420.1	417.7	387.2	384.7	387.7	409.7
Shipbuilding and repair	306.8	274.7	263.4	255.5	256.6	258.8	264.1	269.2	274.8	292.8	299.1	305.5	311.8
Maritime transport	358	355	363.7	356.8	356.9	376.4	383.7	368.1	385.2	398.7	403.7	372.1	379.3
Coastal tourism	2 804.7	2 584.8	2 275.4	1 880.1	1 970.4	1 956.6	1 867.4	2 167.0	2 595.2	2 855.5	2 763.7	1 447.4	1 922.6
Blue Economy GVA	4 444.3	4 176.3	3 830.9	3 429.9	3 499.2	3 545.5	3 484.2	3 777.3	4 217.6	4 493.5	4 422.5	3 073.7	3 589.7
National employment	189 682	186 911	186 928	186 213	185 475	187 671	189 703	192 579	195 571	197 687	199 678	196 599	198 039
Blue Economy contribution (%)	2.3%	2.2%	2.0%	1.8%	1.9%	1.9%	1.8%	2.0%	2.2%	2.3%	2.2%	1.6%	1.8%

GVA (€ million)	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Marine living resources	15 000	15 602	16 168	16 221	15 772	16 220	17 218	18 521	18 566	19 510	19 560	19 512	21 959
Marine non-living resources	11 190	11 325	11 935	11 237	9 684	8 215	8 431	4 723	3 940	4 291	4 704	2 839	4 161
Marine renewable energy	91	167	220	254	358	443	784	1 122	1 486	1 592	2 104	2 406	3 339
Port activities	23 262	23 442	26 936	24 018	24 313	25 553	26 492	27 271	27 490	26 638	27 996	27 000	29 485
Shipbuilding and repair	11 674	12 217	12 153	11 349	11 464	12 016	11 670	12 790	13 938	15 149	16 050	14 869	18 017
Maritime transport	28 684	31 775	28 879	29 190	30 820	30 556	34 247	28 859	32 803	31 894	36 015	31 285	44 282
Coastal tourism	66 365	64 696	58 858	50 288	53 280	52 539	53 360	59 812	75 793	81 564	80 377	28 646	49 824
Blue Economy GVA	156 346	159 225	155 150	142 558	145 692	145 542	152 202	153 098	174 015	180 639	186 807	126 557	171 068
National employment	9 536 725	9 853 561	10 150 676	10 211 496	10 319 572	10 555 777	10 939 171	11 227 692	11 689 958	12 096 090	12 535 780	12 106 022	13 098 801
Blue Economy contribution (%)	1.6%	1.6%	1.5%	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%	1.5%	1.5%	1.5%	1.0%	1.3%

Source: Own calculations based on Eurostat (SBS) and DCF data

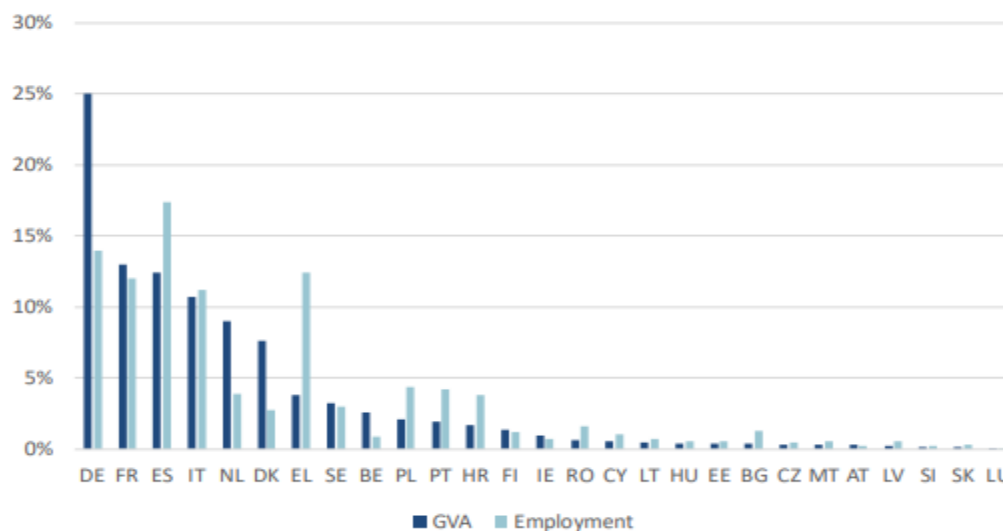
Οι τέσσερις μεγαλύτερες χώρες-μέλη της ΕΕ, δηλαδή η Γαλλία, η Ισπανία, η Ιταλία και η Γερμανία, αποτελούν τους κύριους συνεισφέροντες/παράγοντες στους εδραιωμένους τομείς της γαλάζιας οικονομίας, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 60% της προστιθέμενης αξίας (GVA) και το 55% περίπου της απασχόλησης. Η Ελλάδα κατατάσσεται τρίτη ως προς την απασχόληση, συνεισφέροντας το 13% περίπου των θέσεων εργασίας της γαλάζιας οικονομίας της ΕΕ, πίσω από την Ισπανία και τη Γερμανία, αν και η συνεισφορά της στην προστιθέμενη αξία ανέρχεται μόλις στο 5%.

Το 2021, οι εδραιωμένοι τομείς της γαλάζιας οικονομίας συνεισέφεραν το 2% της συνολικής απασχόλησης και το 1,5% της προστιθέμενης αξίας στην οικονομία της ΕΕ, σημειώνοντας μείωση συγκριτικά με το έτος 2019, όταν τα αντίστοιχα ποσοστά για εκείνη το έτος ήταν 2,2% και 1,5%. Η πτωτική αυτή τάση αποδίδεται κυρίως λόγω της πανδημίας COVID-19 και κυρίως στον τομέα του παράκτιου τουρισμού, ο οποίος αποτελεί τον μεγαλύτερο τομέα της γαλάζιας οικονομίας στην ΕΕ. Ο τομέας αυτός παρουσιάζει την τάση να αναπτύσσεται ταχύτερα από άλλους τομείς σε περιόδους οικονομικής ανάπτυξης, αλλά και να υφίσταται πιο απότομες συρρικνώσεις κατά τη διάρκεια δύσκολων κρίσεων.

Συμπερασματικά, η απόδοση αυτού του τομέα έχει ασκήσει σημαντική επίδραση στη συνολική πορεία της γαλάζιας οικονομίας, οδηγώντας σε ταχύτερους και μεγαλύτερους ρυθμούς ανάπτυξης αλλά και συρρίκνωσης σε σχέση με την οικονομία της ΕΕ συνολικά. Παράλληλα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ποσοστό της γαλάζιας οικονομίας στο πλαίσιο της ευρύτερης οικονομίας της ΕΕ θα ήταν υψηλότερο εάν στην ανάλυση συμπεριλαμβάνονταν όλοι οι αναδυόμενοι ή καινοτόμοι τομείς, για τους οποίους, ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα συγκρίσιμα δεδομένα μεταξύ των κρατών-μελών της ΕΕ όπως αναφέραμε και προηγουμένως.

Η συμβολή της γαλάζιας οικονομίας στις εθνικές οικονομίες παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάμεσα στα κράτη-μέλη (Σχήμα 22). Σε επίπεδο απασχόλησης, τα ποσοστά κυμαίνονται από 1% στην Ελλάδα έως 0,2% στην Αυστρία. Όσον αφορά την προστιθέμενη αξία

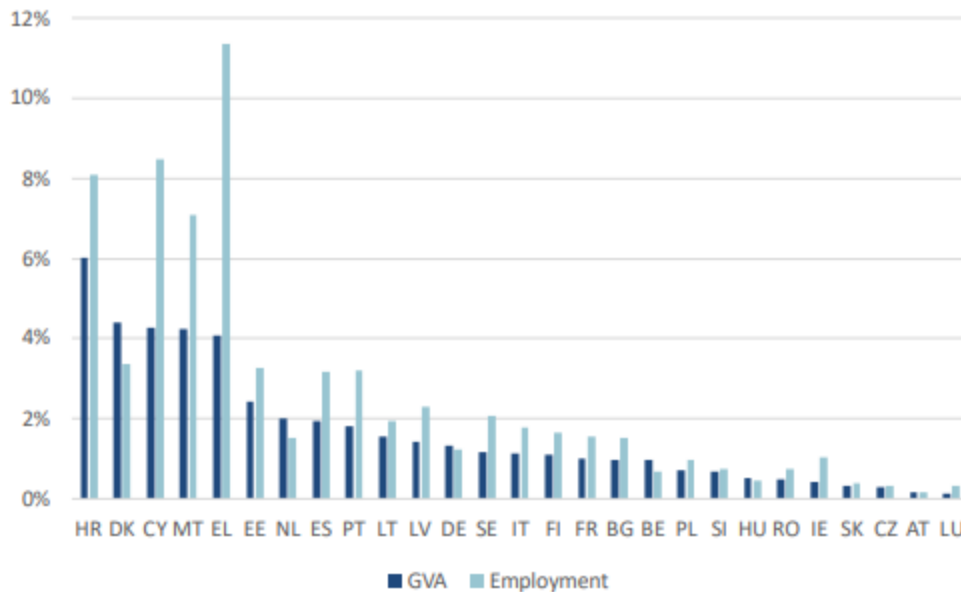
(GVA), η διακύμανση κυμαίνεται από 6% στην Κροατία έως 0,1% στο Λουξεμβούργο (Σχήμα 23).



Source: Own calculations based on Eurostat (SBS) and DCF data

Σχήμα 22: Συνεισφορά εθνικών χωρών στη Γαλάζια Οικονομία της ΕΕ, ποσοστό (ΕΕ27 = 100%) ως προς την απασχόληση και GVA, 2021

Γενικά, η γαλάζια οικονομία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους συντελεστές στην εθνική προστιθέμενη αξία και την απασχόληση στα νησιωτικά κράτη-μέλη ακόμα και σε εκείνα με αρχιπελάγη όπως την Κροατία, τη Δανία, την Κύπρο, τη Μάλτα, την Ελλάδα και την Πορτογαλία.



Source: Own calculations based on Eurostat (SBS) and DCF data

Σχήμα 23: Σχετικό μέγεθος της Γαλάζιας Οικονομίας, ως ποσοστό γαλάζιων θέσεων εργασίας και GVA στην εθνική οικονομία, 2021

Σε εθνικό επίπεδο, σύμφωνα με το υπουργείο Ναυτιλίας και Νησιώτικης Πολιτικής η γαλάζια οικονομία είναι συνώνυμη της θαλάσσιας οικονομίας και ορίζεται ως εξής: «Το σύνολο των οικονομικών, επιχειρηματικών, παραγωγικών και κοινωνικών δραστηριοτήτων, οι οποίες αναλαμβάνονται από φυσικά ή νομικά πρόσωπα ή κρατικούς φορείς και των οποίων ο σκοπός είναι η επιδίωξη συλλογικού, οικονομικού ή άλλου οφέλους μέσα από την αξιοποίηση, εκμετάλλευση και παραγωγή εισοδήματος ή η προαγωγή γνώσης από το θαλάσσιο οικονομικό, κοινωνικό και φυσικό περιβάλλον με όρους αειφορίας και με βιώσιμη διαχείριση των πόρων.» [Υπουργείο Ναυτιλίας και Νησιωτικής Πολιτικής 2020]

Η γαλάζια οικονομία αναφέρεται σε ένα σύνολο οικονομικών δραστηριοτήτων που σχετίζονται με το θαλάσσιο περιβάλλον και τις παράκτιες ζώνες . Αυτές οι δραστηριότητες εκτείνονται επίσης σε τομείς που παρέχουν άμεση ή έμμεση υποστήριξη στη λειτουργία των γαλάζιων οικονομικών τομέων, ακόμα και όταν δεν εντοπίζονται σε παράκτιες περιοχές.

Με άλλα λόγια, η γαλάζια οικονομία περιλαμβάνει τόσο τις άμεσες δραστηριότητες στη θάλασσα όσο και τις υποστηρικτικές δραστηριότητες που συμβάλλουν στη λειτουργία αυτών των τομέων, ακόμη και αν αυτές δεν γίνονται απαραίτητα σε παράκτιες περιοχές. [Επίσημη Ιστοσελίδα Ευρωπαϊκής Ένωσης- Ευρωπαϊκή Πράσινη Συμφωνία 2021]

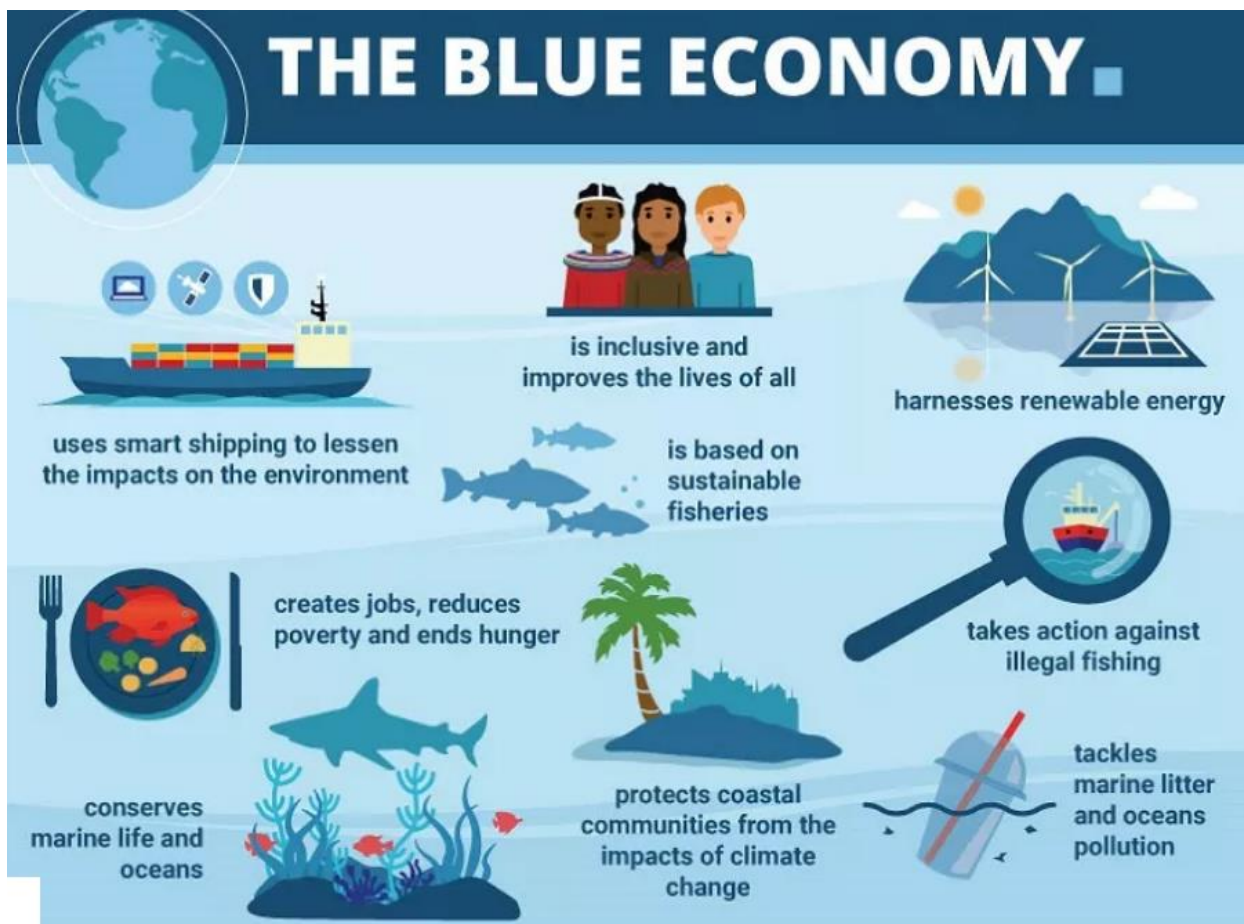
Οι θαλάσσιες οικονομικές δραστηριότητες στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης αναμένεται να αυξηθούν έως το 2030, με την εκτίμηση της Ακαθάριστης Προστιθέμενης Αξίας (GVA) να φτάνει περίπου τα 600 δισ. ευρώ και τον αριθμό των εργαζομένων να αυξάνεται σε 7+ εκατομμύρια άτομα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο ΟΟΣΑ προβλέπει ότι έως το 2030, αρκετοί τομείς

που έχουν άμεση και έμμεση εξάρτηση από το θαλάσσιο περιβάλλον θα επιτύχουν σημαντικές αποδόσεις τόσο στην προστιθέμενη αξία όσο και στη δημιουργία νέων θέσεων εργασίας. Η τρέχουσα παραγωγή της παγκόσμιας οικονομίας των θαλασσών εκτιμάται σήμερα περίπου στα 1,4 τρισεκατομμύρια ευρώ και αναμένεται να διπλασιαστεί έως το 2030. Τα παραπάνω στοιχεία υπογραμμίζουν τη σημασία της Γαλάζιας Οικονομίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση, συνεισφέροντας θετικά στην οικονομική ανάπτυξη και στη δημιουργία νέων θέσεων εργασίας. [Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2017]



Εικόνα 1: Τομείς Γαλάζιας Οικονομίας

Η καινοτομία είναι ζωτικής σημασίας για την πρόοδο σε όλους τους τομείς της Γαλάζιας Οικονομίας. Συμβάλλει στην ανάπτυξη και τη δημιουργία θέσεων εργασίας, φέρνει σημαντικά οικολογικά οφέλη σε κάθε τομέα της ξεχωριστά ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την αποτελεσματικότητα των οικονομικών μέτρων για την προστασία του θαλάσσιου περιβάλλοντος. Ως αποτέλεσμα προωθείται η ανάπτυξη και η απασχόληση, ενώ ταυτόχρονα διασφαλίζεται η δημόσια υποστήριξη για την εμπορική χρήση των θαλάσσιων πόρων και την προστασία των ωκεανών. [Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2014]



Εικόνα 2: Οφέλη Γαλάζιας Οικονομίας

Αναφορικά με το μέλλον, η γαλάζια οικονομία της ΕΕ αναμένεται να παρουσιάσει ανάπτυξη λόγω της μετάβαση σε μια βιώσιμη και κυκλική οικονομία, τους στόχους για μηδενικές εκπομπές άνθρακα και την έμφαση στην καινοτομία και την επιστημονική ολοκληρωμένη έρευνα. Η αυξανόμενη περιβαλλοντική ευαισθητοποίηση των καταναλωτών ενισχύει τη ζήτηση για βιώσιμες πρακτικές σε τομείς όπως των θαλάσσιων βιολογικών πόρων, η ναυτιλία και οι λιμενικές δραστηριότητες, ενώ αυξάνεται η επένδυση στις ανανεώσιμες πηγές ενέργειας, όπως η υπεράκτια αιολική ενέργεια και η θαλάσσια βιοτεχνολογία κ.λπ.

Η ενεργειακή μετάβαση προσελκύει πλέον νέες δημόσιες και ιδιωτικές επενδύσεις για την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών που θα αξιοποιήσουν το δυναμικό των ωκεανών για την παραγωγή καθαρής ενέργειας. Η έμφαση της ΕΕ στην καινοτομία, την έρευνα και την επιχειρηματικότητα μέσω χρηματοδοτικών και πολιτικών εργαλείων/μεθόδων θα συνεχίσει να προωθεί την ανάπτυξη της γαλάζια οικονομία, δημιουργώντας νέες καινοτόμες θέσεις εργασίας και οικονομικές ευκαιρίες για όλους και όλες.

Ωστόσο, η οικονομική απόδοση του κάθε τομέα ποικίλει ανάλογα με τη φάση ωρίμανσης του κλάδου, την εξάρτηση από οικονομικούς πόρους και την παγκόσμια ανταγωνιστικότητά τους

ανάμεσα στους φορείς και τις επιχειρήσεις. Τομείς όπως η βιοτεχνολογία και η αφαλάτωση αναμένεται να παρουσιάσουν υψηλότερους ρυθμούς ανάπτυξης σε σχέση με άλλους κλάδους λόγω των νέων γνώσεων που παρέχουν και των καινοτόμων λύσεων που προσφέρουν. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει συγκεκριμένους τομείς είναι οι περιβαλλοντικές επιπτώσεις όπως η αύξηση της θερμοκρασίας των θαλασσών, η όξυνση των ωκεανών και η ρύπανση κ.λπ. που επιβαρύνουν τα θαλάσσια οικοσυστήματα, επηρεάζοντας αρνητικά τους τομείς όπως την αλιεία, την υδατοκαλλιέργεια και τη βιοποικιλότητα.

Για άλλους τομείς η άνοδος της στάθμης της θάλασσας, οι παράκτιες πλημμύρες σε συνδυασμό με γεωπολιτικές εντάσεις, θα μπορούσαν να προκαλέσουν ζημιές και να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη τους. Οι οικονομικές κρίσεις(π.χ. πανδημίες) επίσης μειώνουν τη ζήτηση για προϊόντα και υπηρεσίες και έτσι τομείς όπως ο παράκτιος τουρισμός, είναι ευάλωτοι σε σοκ ζήτησης, όπως αποδείχτηκε στην πανδημία COVID-19.

Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων είναι κρίσιμη για τη διατήρηση μιας θετικής αναπτυξιακής πορείας για όλους τους τομείς σε ευρωπαϊκό, εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο διακυβέρνησης.

1.2 Γαλάζια Ανάπτυξη

Η έννοια της Γαλάζιας Ανάπτυξης έχει τις ρίζες της στην εξελικτική πορεία της Αειφόρου Ανάπτυξης (ΑΑ). Η ΑΑ, που εστιάζει στην αειφόρο χρήση των φυσικών πόρων προς επίτευξη οικονομικών και κοινωνικών στόχων, απασχολεί τη διεθνή κοινότητα από τη δεκαετία του 1960.

Τρία μεγάλα διεθνή συνέδρια σηματοδοτούν τους κύριους σταθμούς στην ανάπτυξη της ΑΑ και τα οποία θα αποτελέσουν την βάση για την ανάπτυξη της έννοιας της Γαλάζιας Ανάπτυξης: [Α. Najam, C. Cleveland, 2003]

- Ο όρος της Αειφόρου Ανάπτυξης ορίστηκε στη Στοκχόλμη το 1972 στην πρώτη διάσκεψη του ΟΗΕ για την ΑΑ.
- Η οικονομική διάσταση του όρου ενσωματώθηκε και τέθηκε στο επίκεντρο στο Ρίο το 1992 στη δεύτερη διάσκεψη του ΟΗΕ για την ΑΑ.
- Η κοινωνική διάσταση του όρου αναδείχθηκε στο Γιοχάνεσμπουργκ το 2002 στην τρίτη διάσκεψη του ΟΗΕ για την ΑΑ .

Εν όψει του τέταρτου συνέδριου για την ΑΑ, του «Ρίο + 20» που πραγματοποιήθηκε στο Ρίο ντε Τζανέιρο της Βραζιλίας το 2012, με φόντο την παγκόσμια οικονομική κρίση, μια νέα έννοια ανακηρύχθηκε, η λεγόμενη "πράσινη ανάπτυξη". Σύμφωνα με τον ΟΟΣΑ και το βιβλίο που παρουσίασε τον Μάιο του 2021, η πράσινη ανάπτυξη στοχεύει στην ενίσχυση της οικονομικής ανάπτυξης και της προόδου, διασφαλίζοντας παράλληλα την αειφόρο παροχή πόρων και υπηρεσιών από τα φυσικά οικοσυστήματα.

Αναγνωρίζοντας τη σπουδαιότητα αυτής της νέας προσέγγισης και τη στενή της σχέση με την ανάπτυξη που προέρχεται από τα χερσαία οικοσυστήματα, εκείνη την εποχή, μια ομάδα μικρών νησιωτικών κρατών (Small Island Developing States- SIDS) επηρεασμένα από την "πράσινη ανάπτυξη" τόνισαν τη σημασία της γαλάζιας οικονομίας, δηλαδή της πολυδιάστατης οικονομικής και κοινωνικής σημασίας των ωκεανών και των εσωτερικών υδάτων , καθώς και της γαλάζιας ανάπτυξης. Στο συνέδριο του Ρίο + 20, ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) υποστήριξε αυτές τις απόψεις και έστειλε ένα ισχυρό μήνυμα στη διεθνή κοινότητα ότι ένα υγιές ωκεάνιο οικοσύστημα, εξασφαλισμένο μέσω αειφόρων γεωργικών και αλιευτικών πρακτικών, είναι απαραίτητο για την ορθή διαχείριση και ανάπτυξη του θαλάσσιου περιβάλλοντος. [Ομίλος African Development Bank 2015]

Από το συνέδριο Ρίο + 20 και έπειτα, η έννοια της γαλάζιας ανάπτυξης έχει βρει ευρεία εφαρμογή και κατέχει σημαντική θέση στην αειφόρο διαχείριση των υδάτινων πόρων σε πολλά κράτη, περιφερειακά και διεθνώς. Η Διεθνής Οργάνωση Τροφίμων και Γεωργίας (FAO), ξεκίνησε την πρωτοβουλία της γαλάζιας ανάπτυξης, με στόχο την ασφάλεια ή την αποκατάσταση του δυναμικού των ωκεανών, των λιμνοθαλασσών και των εσωτερικών υδάτων μέσω της εισαγωγής υπεύθυνων και αειφόρων προσεγγίσεων για την εναρμόνιση της οικονομικής ανάπτυξης και της επισιτιστικής ασφάλειας με τη διατήρηση των υδατικών πόρων. [G. Brundtland, M. Khalid 1987]. Η στρατηγική της ΕΕ για τη γαλάζια ανάπτυξη τονίζει τη σημασία των θαλάσσιων περιοχών για την καινοτομία και την ανάπτυξη σε πέντε τομείς, καθώς και την αυξημένη έμφαση στον θαλάσσιο χωροταξικό σχεδιασμό όπως και την προστασία των ακτών.[Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2014]

Σε εθνικό επίπεδο Ελλάδας, ο ορισμός της γαλάζιας ανάπτυξης, σύμφωνα με το υπουργείο Ναυτιλίας και Νησιωτικής Πολιτικής, ορίζεται ως εξής: « Η μακροπρόθεσμη στρατηγική για τη στήριξη της βιώσιμης ανάπτυξης του θαλασσίου και ναυτιλιακού τομέα, η οποία περιλαμβάνει όλες τις δραστηριότητες για την οικονομική αξιοποίηση των πλουτοπαραγωγικών πόρων που βρίσκονται στη θάλασσα και στον θαλάσσιο βυθό » [Υπουργείο Ναυτιλίας και Νησιωτικής Πολιτικής 2020]

Παρόλο που υπάρχουν αρκετοί ορισμοί για την γαλάζια ανάπτυξη, ο παρονομαστής είναι ο ίδιος δηλαδή η μακροπρόθεσμη στρατηγική που υποστηρίζει τη βιώσιμη πρόοδο του θαλάσσιου και ναυτιλιακού τομέα. Αυτή η στρατηγική αναγνωρίζει τον κρίσιμο ρόλο των θαλασσών και των ωκεανών στην ευρωπαϊκή οικονομία, προσφέροντας σημαντικές δυνατότητες για καινοτομία και ανάπτυξη. Στόχος της είναι να προωθήσει την έξυπνη, βιώσιμη και ολοκληρωμένη ανάπτυξη, δημιουργώντας ευκαιρίες απασχόλησης στον ναυτιλιακό τομέα της Ευρώπης. [Ευρωπαϊκή Πράσινη Συμφωνία 2021]

Τα κύρια μέρη της γαλάζιας ανάπτυξης περιλαμβάνουν:

- Την Ολοκληρωμένη Θαλάσσια Πολιτική με τις συνιστώσες της, όπως η γνώση για τη θάλασσα, ο θαλάσσιος χωροταξικός σχεδιασμός και η ολοκληρωμένη θαλάσσια παρακολούθηση μέσω συλλογής και ανάλυσης δεδομένων για το θαλάσσιο περιβάλλον, τους πόρους και τις δραστηριότητες της καθώς και την αξιοποίηση των γνώσεων για την υποστήριξη λήψης αποφάσεων στην ολοκληρωμένη διαχείριση των θαλάσσιων πόρων, την υδρολογία, τη βιοποικιλότητα, την κλιματική αλλαγή, την αλιεία, την υδατοκαλλιέργεια, την ενέργεια, τις μεταφορές και τον τουρισμό.

- Ειδικές στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για διάφορες θαλάσσιες λεκάνες, λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και τις προκλήσεις της κάθε περιοχής. Στόχος είναι η υιοθέτηση του κατάλληλου συνδυασμού μέτρων για την προώθηση της βιώσιμης ανάπτυξης σε κάθε λεκάνη. Βασικές θαλάσσιες περιοχές που έχουν μπει στον στόχο είναι η Αδριατική Θάλασσα, το Ιόνιο Πέλαγος, ο Αρκτικός Ωκεανός, ο Ατλαντικός Ωκεανός, η Βαλτική Θάλασσα, ο Εύξεινος Πόντος, η Μεσόγειος Θάλασσα και η Βόρεια Θάλασσα, που στοχεύουν στον βέλτιστο συνδυασμό μέτρων για την προώθηση της βιώσιμης ανάπτυξης.

Οι στρατηγικές για τους πέντε τομείς προτεραιότητας που έχουν αναγνωριστεί ως στρατηγικής σημασίας για την ανάπτυξη της Γαλάζιας Οικονομίας:

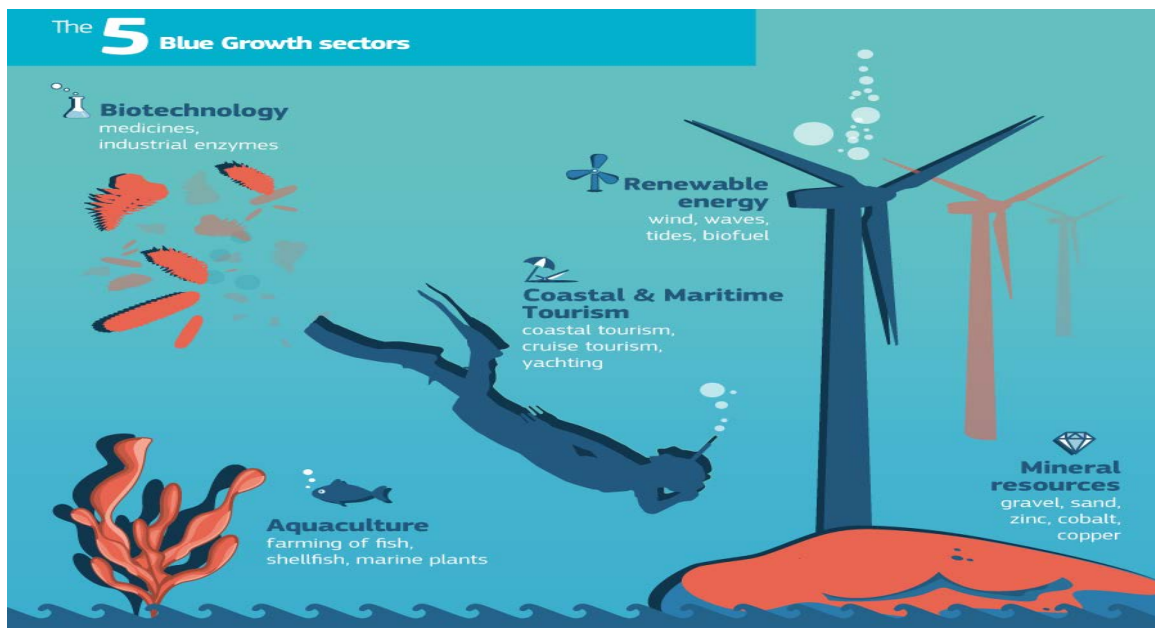
- Γαλάζια ενέργεια: Ανάπτυξη ενέργειας από θαλάσσιες ανανεώσιμες πηγές, όπως η αιολική και η παλιρροϊκή ενέργεια.

- Υδατοκαλλιέργεια: Βιώσιμη παραγωγή τροφίμων από ψάρια, οστρακοειδή και άλλους θαλάσσιους οργανισμούς.

- Θαλάσσιος και παράκτιος τουρισμός: Επένδυση σε υποδομές και υπηρεσίες που υποστηρίζουν την ανάπτυξη βιώσιμου τουρισμού με σεβασμό προς το περιβάλλον και τις τοπικές κοινωνίες.

- Θαλάσσιοι ορυκτοί πόροι: Έρευνα και εξόρυξη ορυκτών πόρων από τον θαλάσσιο βυθό, λαμβάνοντας υπόψη τους περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς περιορισμούς.

- Γαλάζια βιοτεχνολογία: Ανάπτυξη νέων προϊόντων και υπηρεσιών από θαλάσσιους πόρους, δημιουργία ερευνητικών κέντρων αριστείας με εστίαση σε περαιτέρω τομείς με υψηλό δυναμικό ανάπτυξης, Προώθηση της συνεργασίας μεταξύ πανεπιστημίων, ερευνητικών φορέων και επιχειρήσεων. [Ολοκληρωμένη Θαλάσσια Πολιτική της Ευρωπαϊκής Ένωσης 2024]



Εικόνα 3: Κλάδοι της γαλάζιας ανάπτυξης

Οι στρατηγικές αυτές, σε συνδυασμό με την ενίσχυση της έρευνας και της καινοτομίας, περιλαμβάνουν την αύξηση των γαλάζιων επενδύσεων, την ανάπτυξη κατάλληλων υποδομών και την αναβάθμιση των υφιστάμενων. Επιπλέον, η συνεχής εκπαίδευση και κατάρτιση του ανθρώπινου δυναμικού του κλάδου, μέσω της ενσωμάτωσης και προώθησης της δια βίου μάθησης, αποτελούν απαραίτητα στοιχεία για την ορθή επίτευξη της ευαισθητοποίησης και της ενημέρωσης του τομέα. Η χρηματοδότηση μέσω της δημιουργίας χρηματοδοτικών εργαλείων, της προσέλκυσης επενδύσεων από ενδιαφερόμενους επενδυτές και της προώθησης της συμμετοχής σε προγράμματα χρηματοδότησης είναι άκρως αναγκαία ως κίνητρα για την ενθάρρυνση των ενδιαφερόμενων. Επίσης, η δημιουργία ενός φιλικού προς τις επιχειρήσεις ρυθμιστικού πλαισίου, η διασφάλιση της διαφάνειας και της προβλεψιμότητας, καθώς και η απλούστευση και επιτάχυνση των διαδικασιών αδειοδότησης, θα συνδράμουν ως αρωγοί στην ολοκληρωμένη αυξανόμενη ανάπτυξη της γαλάζιας οικονομίας σε όλους τους τομείς.

Αδήριτη ανάγκη να αναφερθεί, πως ένα από τα κυριότερα προβλήματα για μια πιο ανταγωνιστική και καινοτόμο θαλάσσια οικονομία είναι η δυσκολία να μεταφερθούν τα ερευνητικά αποτελέσματα των επιστημόνων σε επιχειρηματικές ευκαιρίες ώστε να χρησιμοποιηθούν οι νέες τεχνολογίες σε εμπορικό και βιομηχανικό επίπεδο. Η γαλάζια τεχνολογία θα εκμεταλλευτεί υπάρχουσες στρατηγικές για έξυπνες ειδικεύσεις και θα υποστηρίξει συνεργασίες μεταξύ παράκτιων περιοχών και ενδιαφερόμενων φορέων. Αυτές οι πρωτοβουλίες θα οδηγήσουν στην ανάπτυξη συγκεκριμένων σχεδίων δράσης για τις θαλάσσιες περιοχές, προκειμένου να προωθηθούν εμπορικά έργα και να ενισχυθούν οι επενδύσεις στη Γαλάζια Ανάπτυξη.

Η στρατηγική της Γαλάζιας Ανάπτυξης στοχεύει σε μια συνολική προσέγγιση για την υποστήριξη μιας έξυπνης, βιώσιμης και προοδευτικής ανάπτυξης στους ωκεανούς, τις θάλασσες

και τις ακτές της Ευρώπης. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, απαιτούνται συγκεκριμένες ενέργειες που θα προάγουν την καινοτομία και θα υποστηρίξουν συγκεκριμένες αναπτυξιακές πρωτοβουλίες. Συγκεκριμένα, αυτές οι πρωτοβουλίες περιλαμβάνουν την αποτελεσματική υλική και άυλη υποστήριξη των υφιστάμενων πρωτοβουλιών και την αποτελεσματική αξιοποίηση των συνεργειών τους προς αυτήν την κατεύθυνση.

2.Γαλάζια Βιοτεχνολογία και Θαλάσσια Βιοποικιλότητα

2.1. Συνδρομή της Θαλάσσιας Βιοποικιλότητας

Η έρευνα της θαλάσσιας βιοποικιλότητας για βιοτεχνολογικούς σκοπούς έχει τη δυνατότητα να αποκαλύψει νέα είδη και γενετικούς πόρους με σημαντική εμπορική αξία. Η προώθηση της διατήρησης της βιοποικιλότητας και της αιωφόρου χρήσης των θαλάσσιων πόρων ενισχύει τη συμβολή της γαλάζιας βιοτεχνολογίας στην προστασία των θαλάσσιων οικοσυστημάτων.

Τα θαλάσσια οικοσυστήματα αποτελούν οικοσυστήματα υψηλής και πλούσιας βιοποικιλότητας, φιλοξενώντας αμέτρητα είδη, πολλά από τα οποία παραμένουν ανεξερεύνητα και μη τεκμηριωμένα από τους επιστήμονες μέχρι πρότινος. Μέσω βιοαναζήτησης, με την αρωγή της βιοπληροφορικής και γενετικών μελετών, είναι δυνατή η ανακάλυψη νέων ειδών, μικροβιακών στελεχών και γενετικών πόρων με δυνητικές βιοτεχνολογικές εφαρμογές καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα ιατρικών και μη εφαρμογών. Αυτές περιλαμβάνουν την παραγωγή ενζύμων, βιοδραστικών ενώσεων και νέων μεταβολικών οδών που μπορούν να αξιοποιηθούν σε διάφορες βιομηχανίες όπως η θαλάσσια φαρμακογνωσία, η γεωργία τροφίμων, η βιοενέργεια κ.λπ.

Η γαλάζια βιοτεχνολογία υποστηρίζει τη βιώσιμη διαχείριση των θαλάσσιων πόρων, διατηρώντας τη βιοποικιλότητα και προστατεύοντας τα ευαίσθητα θαλάσσια οικοσυστήματα. Η εφαρμογή αρχών υπεύθυνης βιοπροβολής, η διαχείριση με βάση το οικοσύστημα και ο θαλάσσιος χωροταξικός Σχεδιασμός είναι κρίσιμοι τομείς για την εξισορρόπηση της οικονομικής ανάπτυξης με την περιβαλλοντική/ωκεάνια προστασία. Η υιοθέτηση αυτών των αρχών διασφαλίζει τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα των θαλάσσιων βιοτεχνολογικών πρωτοβουλιών και ενεργειών, ενισχύοντας την ανθεκτικότητα των οικοσυστημάτων και προάγοντας την αναγεννητική ικανότητά τους. [Παρατηρητήριο Γαλάζιας Οικονομίας της ΕΕ]

Συμπερασματικά, η διερεύνηση της θαλάσσιας βιοποικιλότητας για βιοτεχνολογικούς σκοπούς όχι μόνο προάγει την επιστημονική γνώση και την οικονομική ανάπτυξη, αλλά συμβάλλει επίσης στην διατήρηση και βιώσιμη χρήση των θαλάσσιων οικοσυστημάτων, εξασφαλίζοντας την προστασία και την αξιοποίηση των θαλάσσιων πόρων για τις μελλοντικές γενιές.

2.2.Γαλάζια Βιοτεχνολογία

Σύμφωνα με την έκθεση για την γαλάζια οικονομία 2024, ο όρος «Γαλάζια Βιοτεχνολογία» αναφέρεται στην εφαρμογή επιστημονικών και τεχνολογικών διαδικασιών σε θαλάσσιους οργανισμούς και τα παράγωγά τους, με σκοπό την τροποποίηση ζωντανών ή μη υλικών για την

παραγωγή ποικίλων φαρμακευτικών και μη προϊόντων. Περιλαμβάνει τη χρήση μικροοργανισμών, μικροφυκών, κυανοβακτηρίων, φυκιών, ασπόνδυλων και υπολειμμάτων ψαριών, καθώς και άλλων θαλάσσιων οργανισμών που παρουσιάζουν δυναμική για την ανάπτυξη καινοτόμων και υψηλής αξίας προϊόντων, καθώς και την αξιοποίηση παραπροϊόντων στο μέγιστο δυνατό βαθμό.

Η γαλάζια βιοτεχνολογία δεν λειτουργεί ως αυτόνομος οικονομικός κλάδος, αντιθέτως ενσωματώνει ένα πολύ ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων και εφαρμογών, που μπορούν να εξυπηρετήσουν ποικίλες χρήσεις και υπηρεσίες.

Το αναπτυξιακό της δυναμικό, τόσο στην Ευρώπη όσο και παγκοσμίως, είναι αξιόλογο για διάφορους λόγους:

Εκτεταμένη θαλάσσια βιοποικιλότητα: Η Ευρώπη, με τις μεγάλες ακτογραμμές και την πρόσβαση σε ποικίλα θαλάσσια οικοσυστήματα, προσφέρει ένα πλούσιο απόθεμα θαλάσσιων οργανισμών που μπορούν να αξιοποιηθούν για βιοτεχνολογικές εφαρμογές. Η ποικιλία των οργανισμών στον ωκεανό υποδηλώνει ότι το συνολικό δυναμικό παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεκμετάλλευτο. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν εντοπίζεται μόνο σε θαλάσσιες περιοχές της Ευρωπαϊκής Ένωσης αλλά και σε θαλάσσιες περιοχές παγκοσμίως οι οποίες διαθέτουν πλουσία βιοποικιλότητα.

Αυξημένη ζήτηση για βιώσιμες πηγές: Με την εντεινόμενη ανησυχία για τη βιωσιμότητα και την περιβαλλοντική υποβάθμιση, υπάρχει ολοένα και περισσότερη ανάγκη για εναλλακτικές και βιώσιμες πρώτες ύλες. Η γαλάζια βιοτεχνολογία παρέχει και τη δυνατότητα αξιοποίησης των θαλάσσιων πόρων με οικολογικά φιλικό τρόπο.

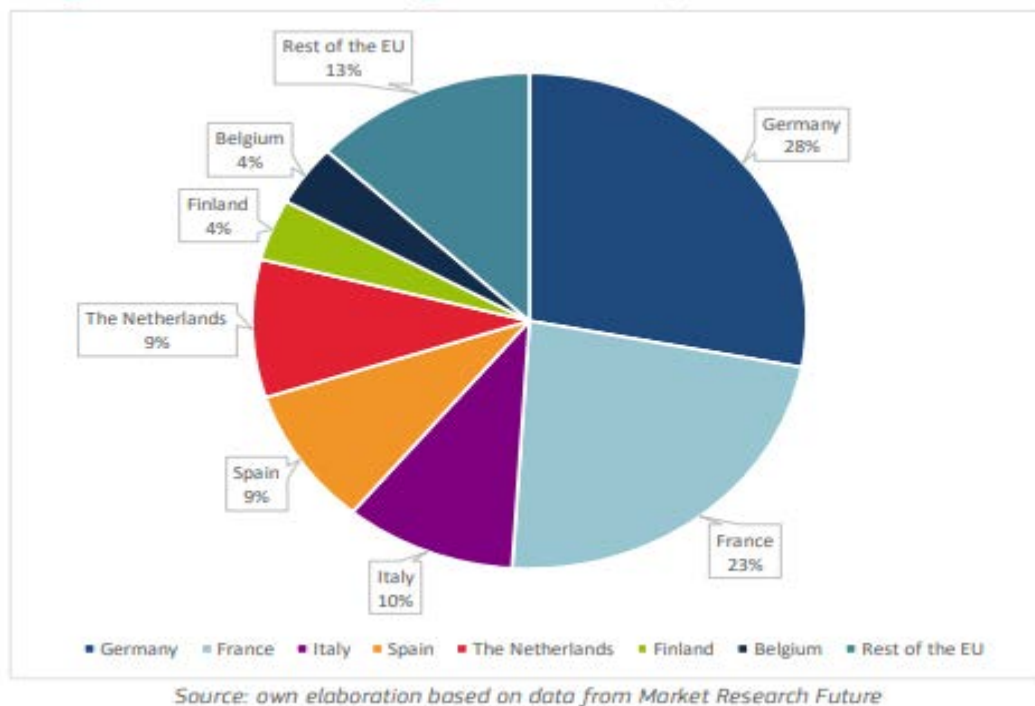
Τεχνολογική πρόοδος: Με την παρόδο των χρόνων, οι εξελίξεις στη βιοτεχνολογία, τη γονιδιωματική και τη βιοπληροφορική έχουν βελτιώσει τις δυνατότητές μας για εξερεύνηση και εκμετάλλευση θαλάσσιων οργανισμών για διάφορες εφαρμογές. Αυτές οι τεχνολογικές πρόοδοι επιτρέπουν την ανακάλυψη νέων βιοδραστικών ενώσεων και την ανάπτυξη καινοτόμων τεχνικών βιοεπεξεργασίας.

Οικονομικό δυναμικό: Η εμπορική εκμετάλλευση προϊόντων που προέρχονται από θαλάσσιους οργανισμούς μπορεί να δημιουργήσει νέες οικονομικές ευκαιρίες, ιδιαίτερα για παράκτιες κοινότητες και περιοχές με ιστορική θαλάσσια παράδοση. Σημαντικές εφαρμογές περιλαμβάνουν αντικαρκινικά φάρμακα, αντιφλεγμονώδεις ενώσεις, διατροφικά συμπληρώματα, καλλυντικά κ.λπ. ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετά προϊόντα βασισμένα στην γαλάζια βιοτεχνολογία δύναται να έχουν εξαιρετικά υψηλή προστιθέμενη αξία.

2.3.Οικονομικά Στοιχεία

Παρά το σημαντικό αναπτυξιακό δυναμικό της γαλάζιας βιοτεχνολογίας στην Ευρώπη και παγκοσμίως, λόγω της πλούσιας θαλάσσιας βιοποικιλότητας, της αυξανόμενης ζήτησης για βιώσιμους πόρους, των τεχνολογικών καινοτομιών και των οικονομικών ευκαιριών για τις τοπικές παράκτιες κοινότητες, η ακριβής αποτίμηση της οικονομικής/εμπορικής της αξίας παραμένει ένα περίπλοκο σύμπλεγμα.

Η τρέχουσα στατιστική ταξινόμηση των οικονομικών δραστηριοτήτων στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα (NACE) δεν διαθέτει ειδικό κωδικό για την μπλε βιοτεχνολογία, με αποτέλεσμα την έλλειψη επίσημων δεδομένων για τον κύκλο εργασιών, την προστιθέμενη αξία και την απασχόληση στον τομέα. Οι εκτιμήσεις των μεγεθών και των αναπτυξιακών προοπτικών, προέρχονται μόνο από διάφορες εκθέσεις από ερευνητικούς οργανισμούς, διεθνείς οργανισμούς και ιδιωτικές εταιρείες. Εντούτοις, αυτές οι εκθέσεις συχνά χρησιμοποιούν διαφορετικούς ορισμούς για την μπλε βιοτεχνολογία και διαφορετικές μεθοδολογίες για τους υπολογισμούς, καθιστώντας τις εκτιμήσεις αβέβαιες και δύσκολα συγκρίσιμες ποσοστικά και ποιοτικά. Παρά τις διαφορές, οι εκτιμήσεις για την παγκόσμια αγοραία αξία (κύκλος εργασιών) της γαλάζιας βιοτεχνολογίας κυμαίνονται από €2,4 έως €3,8 δισεκατομμύρια.



Σχήμα 24: Αξία Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας ανά κράτος μέλος ΕΕ, 2021

Για παράδειγμα, η Maximise Market Research ανέφερε ότι η αξία της αγοράς ήταν €2,51 δισεκατομμύρια το 2021 και προέβλεψε έναν σύνθετο ετήσιο ρυθμό ανάπτυξης (CAGR) 7,11% από το 2022 έως το 2029, με την αγορά να αναμένεται να φτάσει τα €4,34 δισεκατομμύρια. Αντίστοιχα, η Cognitive Market Research εκτιμά ότι η μπλε βιοτεχνολογία θα αυξηθεί από τα €2,83 δισεκατομμύρια το 2022 σε €4,92 δισεκατομμύρια το 2030, με CAGR 8,24%. Ωστόσο, η Market Research Future (MRFR) προέβλεψε την αγοραία αξία στα €3,9 δισεκατομμύρια και αναμένει να αυξηθεί σε €8,9 δισεκατομμύρια το 2032, με CAGR 7,15%. Συνεπώς είναι εύκολο να κατανοηθεί η πολυπλοκότητα των στατιστικών οικονομικών στοιχείων του κλάδου της γαλάζιας βιοτεχνολογίας όπως και οι προβλέψεις οι οποίες διαφέρουν κάθε φορά.

Όσον αφορά τα ποσοστά και τις εκτιμήσεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η συνολική αξία της αγοράς ήταν €868 εκατομμύρια το 2021 και προβλέπεται να αυξηθεί σε €1,786 δις το 2032, με CAGR 6,8%, σύμφωνα με την MRFR. Σημαντικές αγορές είναι η Γερμανία και η Γαλλία, που αντιπροσωπεύουν το 28% και το 23% της ευρωπαϊκής αγοράς αντίστοιχα, και αναμένεται να αναπτυχθούν ταχύτερα από άλλες χώρες της ΕΕ.

Ανάμεσα στους κλάδους και τις διάφορες εφαρμογές, οι κλάδοι της ιατρικής και της φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο ποσοστό στην ανάπτυξη της γαλάζιας βιοτεχνολογίας τόσο στην ΕΕ όσο και παγκοσμίως. Το 2021 εκτιμήθηκε ότι η ανακάλυψη και παραγωγή φαρμάκων αφορούσε περίπου το 25% της αξίας της αγοράς της γαλάζιας βιοτεχνολογίας στην ΕΕ, με την ανάπτυξη εμβολίων, την γονιδιωματική και τη βιομηχανική επιστήμη να συμβάλλουν καθεμία κατά 13% περίπου. Στο μέλλον προβλέπεται ότι η ανάπτυξη εμβολίων και η γονιδιωματική θα συμβάλλουν σημαντικά στη μελλοντική ανάπτυξη του τομέα, με ετήσιο μέσο όρο ανάπτυξης (CAGR) περίπου 10,2% και 9,06% αντίστοιχα έως το 2032, σύμφωνα με την MRFR.

Σημαντικά ποιοτικά και ποσοτικά δεδομένα μπορούν να αντληθούν μέσω ανάλυσης των πρόσφατων εξελίξεων στον τομέα της γαλάζιας οικονομίας από το Hub Azul, μια πλατφόρμα που δημιουργήθηκε από το Fórum Oceano, το Σύνδεσμο της Γαλάζιας Οικονομίας της Πορτογαλίας. Το Hub Azul λειτουργεί ως εργαλείο δικτύωσης και ένωσης που βοηθάει επιχειρήσεις της γαλάζιας οικονομίας να εντοπίσουν δυνητικούς επενδυτές που ενδιαφέρονται να επενδύσουν στον τομέα και σε κάποιο συγκεκριμένο προϊόν ή υπηρεσία. Τα δεδομένα αν και δεν είναι 100% πλήρης λόγω της εθελοντικής συμμετοχής, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τις αναδυόμενες τάσεις στον τομέα. Στο Hub Azul είναι εγγεγραμμένες 163 ευρωπαϊκές startup και scale-up επιχειρήσεις από τη βιοτεχνολογία της γαλάζιας οικονομίας, με οικονομική αξία περίπου €1,1 δισεκατομμυρίων το 2023.

Σύμφωνα με στοιχεία του Hub Azul, το 2023 ο τομέας της Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας στην Ευρώπη απασχολούσε περίπου 4.000 άτομα. Η πλειοψηφία των εργαζομένων δραστηριοποιείται σε μικρότερες επιχειρήσεις και νεοφυείς εταιρείες, ενώ οι μεγάλες εταιρείες απασχολούν ένα μικρότερο ποσοστό του εργατικού δυναμικού. Αυτή η κατανομή της απασχόλησης φανερώνει τα χαρακτηριστικά ενός νέου και δυναμικού κλάδου, όπου η πλειονότητα των εταιρειών είναι

μικρές και σχετικά νέες, με αποτέλεσμα να μην έχουν ακόμη φτάσει σε μεγάλη κλίμακα λειτουργίας. Παρόλο που η συγκέντρωση σε μικρότερες οντότητες υποδηλώνει ευελιξία και καινοτομία, ταυτόχρονα θέτει σε κίνδυνο την ανθεκτικότητα του κλάδου σε οικονομικές δυσκολίες. Καθώς ο τομέας της γαλάζια βιοτεχνολογία στην Ευρώπη ολοένα και ωριμάζει με την πάροδο των χρόνων, αναμένεται σταδιακή αύξηση της απασχόλησης σε ολοένα μεγαλύτερες και περισσότερες επιχειρήσεις. Το γεγονός αυτό θα επιφέρει οικονομίες κλίμακας, βελτιωμένη πρόσβαση σε κεφάλαια και τεχνογνωσία, καθώς και ενίσχυση της σταθερότητας του κλάδου.

Η πρόσβαση σε χρηματοδότηση από την ιδιωτική αγορά αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην ανάπτυξη και την εμπορική ωριμότητα μικρών εταιρειών στον τομέα. Η έλλειψη ρευστότητας από τις τράπεζες περιορίζει τις επενδύσεις και δυσχεραίνει την ανάπτυξη, δημιουργώντας ένα μια δυσμενή κατάσταση όπου οι μικρότερες εταιρείες δυσκολεύονται να αναπτυχθούν με αποτέλεσμα να παραμένουν μικρές. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην εγγενή υψηλή ριψοκίνδυνη φύση των καινοτόμων εταιρειών. Οι επενδύσεις υψηλού κινδύνου παρόλο που συνδέονται με υψηλές αποδόσεις συχνά φέρουν αυξημένες πιθανότητες αποτυχίας λόγω ρίσκου. Ορισμένοι επενδυτές είναι εξοικειωμένοι με το υψηλό ρίσκο και έλκονται από τέτοιες επιστημονικές ευκαιρίες, εφόσον όμως οι προοπτικές κέρδους είναι ελκυστικές.

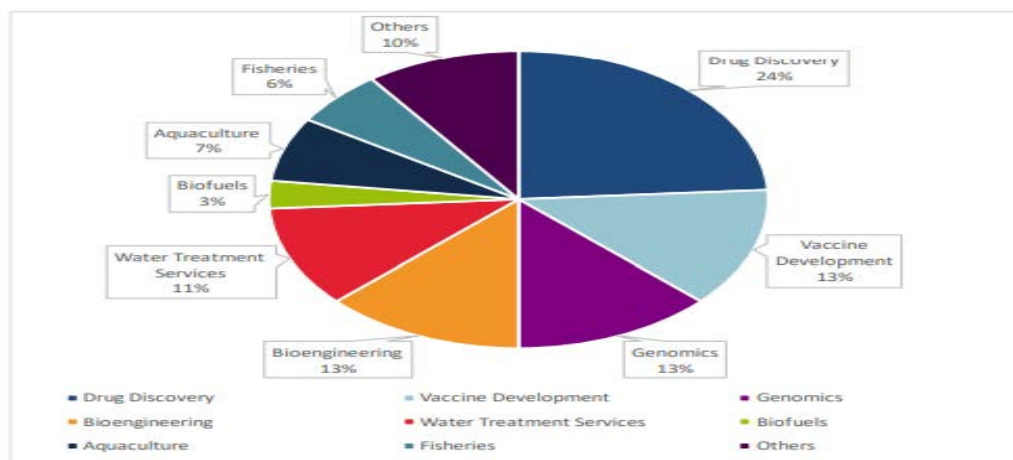
Ωστόσο, οι εταιρείες που ειδικεύονται στον ευρύτερο επιχειρηματικό τομέα της γαλάζιας βιοτεχνολογίας, λόγω του υψηλού κόστους έρευνας και ανάπτυξης, συχνά απαιτούν αρκετά υψηλό κεφάλαιο, κατάσταση που τις κάνει ασύμφορες για τους επενδυτές επιχειρηματικών συμμετοχών. Ταυτόχρονα, η υψηλή ριψοκινδυνότητα τις καθιστά ακατάλληλες για χρηματοδότηση με ίδια κεφάλαια. Για αυτούς τους λόγους η Ευρωπαϊκή Ένωση στέκεται συμπαραστάτης σε τέτοιες πρωτοβουλίες μέσω δανείων του BlueInvest και της Ευρωπαϊκής Κεντρικής Τράπεζας τα οποία διαδραματίζουν καίριο ρόλο, μειώνοντας το προφίλ κινδύνου των καινοτόμων εταιρειών και καθιστώντας αυτές πιο ελκυστικές για επενδύσεις. Τέτοιες δράσεις συμβάλλουν στην προώθηση της καινοτομίας και των επενδύσεων σε βιώσιμες τεχνολογίες για την γαλάζια βιοτεχνολογία και την γαλάζια οικονομία γενικότερα, παρέχοντας υποστήριξη για την προετοιμασία και την απόκτηση πρόσβασης σε χρηματοδότηση για επιχειρήσεις στα πρώτα στάδια της ανάπτυξής τους.

Παρά τις προκλήσεις, ο τομέας της Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση παρουσιάζει ζωτικότητα και αυξανόμενο ενδιαφέρον από την πλευρά των επενδυτικών κεφαλαίων. Σύμφωνα με στοιχεία του Hub Azul, το 2023, οι ιδιωτικές επενδύσεις στον κλάδο έφτασαν τα 184 εκατομμύρια ευρώ. Ενδεικτικό της εστίασης σε νεοφυείς και καινοτόμες εταιρείες, είναι το γεγονός ότι περίπου το 95% των επενδύσεων κατευθύνθηκε σε επιχειρήσεις που δραστηριοποιούνται στους τομείς της θαλάσσιας βιομάζας, κυρίως στα μακροφύκη και τα μικροφύκη.

Η ανάλυση δεδομένων από το Hub Azul αποκαλύπτει χρηματοδοτούμενες εφαρμογές που αναδεικνύουν την καινοτομία και τις δυνατότητες της Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας. Ορισμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- **Τεχνολογία για την παραγωγή θεραπευτικών πρωτεϊνών από σπιρουλίνα:** Αυτή η εφαρμογή αξιοποιεί τα θαλάσσια φύκη για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων με πιθανές θεραπευτικές ιδιότητες. Η κατοχύρωση της τεχνολογίας υπογραμμίζει την εμπορική της δυναμική και την πιθανή συμβολή της στον τομέα της υγείας.
- **Τεχνολογία ανάπτυξης εναλλακτικών πρωτεϊνών μέσω μικροφυκών:** Αυτή η εφαρμογή εξετάζει τη χρήση μικροφυκών ως πηγή πρωτεΐνης για την παραγωγή τροφίμων. Αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη κατεύθυνση προς την αειφόρο παραγωγή τροφίμων υψηλής διατροφικής αξίας.
- **Συμπληρώματα ζωοτροφών με βάση τα θαλάσσια φύκη για τη μείωση των εκπομπών μεθανίου:** Αυτή η εφαρμογή αξιοποιεί τα θαλάσσια φυτά για τη δημιουργία προϊόντων που συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των εκπομπών αερίων του θερμοκηπίου στην κτηνοτροφία. Αποτελεί παράδειγμα της συμβολής της Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας στην πιο βιώσιμη παραγωγή τροφίμων.
- **Βιοκαύσιμα με βάση τα θαλάσσια φύκη:** Αυτή η τεχνολογία στοχεύει στην ανάπτυξη καυσίμων για τις μεταφορές από ανανεώσιμες πηγές. Η χρήση φυκών ως πρώτης ύλης συμβάλλει στην απομάκρυνση του κλάδου των μεταφορών από τα ορυκτά καύσιμα και τη μείωση του αποτυπώματος άνθρακα.
- **Βιοπλαστικά με βάση τα θαλάσσια φύκη:** Αυτή η τεχνολογία αξιοποιεί τα θαλάσσια φυτά για την παραγωγή βιοαποικοδομήσιμων πλαστικών. Πρόκειται για μια πολλά υποσχόμενη κατεύθυνση προς την πιο φιλική προς το περιβάλλον παραγωγή πλαστικών και την αντιμετώπιση της πλαστικής ρύπανσης.

Αυτά τα παραδείγματα καταδεικνύουν την ευρύτητα των εφαρμογών που αναπτύσσονται στον τομέα της Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας, με σημαντικές προεκτάσεις για την υγεία, την παραγωγή τροφίμων, την ενέργεια τα υλικά κ.λπ.



Source: own elaboration based on data from Market Research Future

Σχήμα 25: Γαλάζια Βιοτεχνολογία ανά τομέα, 2021

Εκτός από την κυριαρχία νεοφυών επιχειρήσεων στους τομείς των θαλάσσιων φυτών και φυκών, αξιοσημείωτη είναι η στροφή προς την αξιοποίηση και άλλων θαλάσσιων πόρων για την ανάπτυξη καινοτόμων εφαρμογών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χρήση μεδουσών για την παραγωγή κολλαγόνου τύπου 0. Το κολλαγόνο αυτό φέρει σημαντικές προοπτικές στον τομέα της σύνθετης μηχανικής ιστών και της αναγεννητικής ιατρικής. Επιπρόσθετα, η απομόνωση αιμοσφαιρίνης από το είδος σκουληκιών *Arenicola marina*, ανοίγει τον δρόμο για την ανάπτυξη θαλάσσιων φορέων οξυγόνου για βιομηχανικές και θεραπευτικές χρήσεις.

Αυτές οι εξελίξεις υπογραμμίζουν το πλούσιο δυναμικό που κρύβουν το θαλάσσιο περιβάλλον και τον ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η Γαλάζια Βιοτεχνολογία στην αξιοποίηση τους προς όφελος της υγείας, της βιομηχανίας, της οικονομίας και της προστασίας του περιβάλλοντος.

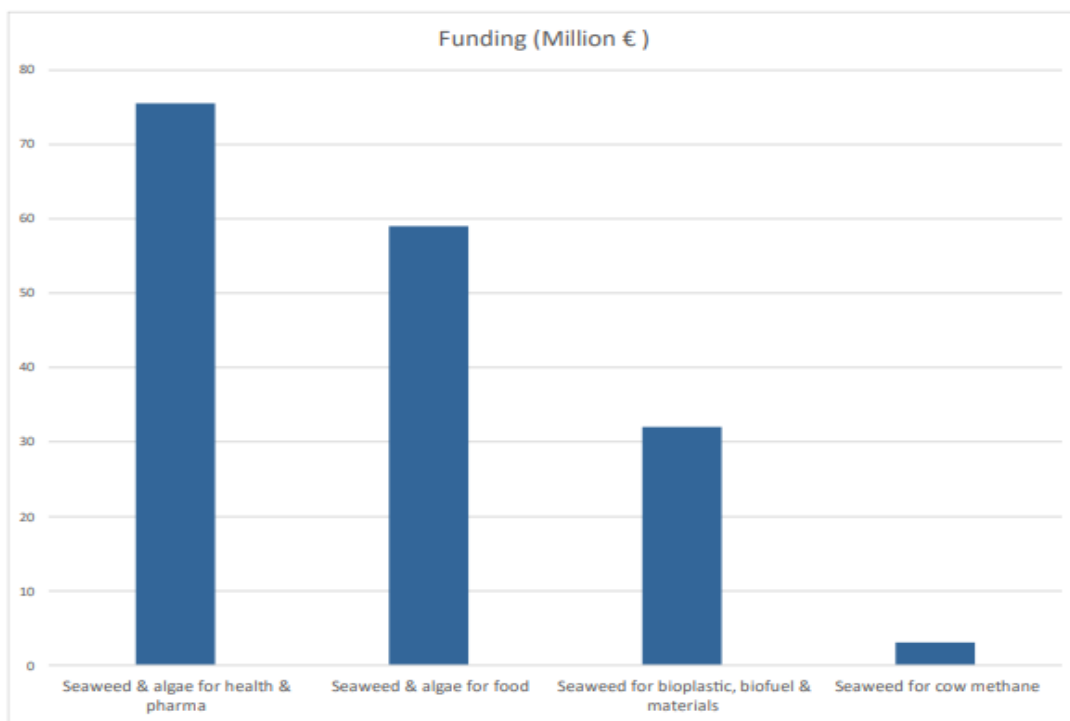
Η ραγδαία αύξηση των επενδύσεων στη Γαλάζια Βιοτεχνολογία αντικατοπτρίζει την συνεχή αύξηση των οικονομικών και περιβαλλοντικών οφελών που δύναται να προκύψουν από την βιώσιμη αξιοποίηση των θαλάσσιων πόρων. Η γαλάζια βιοτεχνολογία αγγίζει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, από τα φαρμακευτικά προϊόντα και την υγειονομική περίθαλψη, έως τα τρόφιμα, την ενέργεια και τα βιώσιμα υλικά.

Καθώς η βιομηχανία συνεχίζει να προοδεύει, προβλέπεται ότι θα υπάρξουν περισσότερες καινοτομίες και σημαντικές ανακαλύψεις. Αυτές θα υποστηριχθούν από τη ροή επιχειρηματικών κεφαλαίων σε συνεργασία με το ανεκμετάλλευτο δυναμικό των βιολογικών πόρων των ωκεανών.

Οι πειραιτέρω δυνατότητες ανάπτυξης στους τομείς της γαλάζιας βιοτεχνολογίας αναδεικνύουν το δυναμικό του τομέα να αντιμετωπίσει παγκόσμια ζητήματα που αφορούν την υγεία των ανθρώπων, την ασφάλεια των τροφίμων, τη βιώσιμη ενέργεια και την προστασία του περιβάλλοντος. Με την αξιοποίηση της θαλάσσιας βιοποικιλότητας, την τεχνολογική πρόοδο και τη συνεργασία μεταξύ διαφόρων επιστημονικών κλάδων, οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να αποκομίσουν πλήρη οικονομικά και κοινωνικά οφέλη από τη γαλάζια βιοτεχνολογία, ενώ ταυτόχρονα διαφυλάσσουν τα θαλάσσια οικοσυστήματα για τις μελλοντικές γενιές.

Ορισμένες από τις πιο υποσχόμενες εφαρμογές της γαλάζιας βιοτεχνολογίας περιλαμβάνουν:

- Την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών
- Τα διατροφικά συμπληρώματα και τα λειτουργικά τρόφιμα
- Την βιοεξερεύνηση και τη διατήρηση της βιοποικιλότητας
- Την βιοενέργεια και τη βιοαποκατάσταση



Source: Hub Azul, own elaboration.

Σχήμα 26: Χρηματοδότηση Γαλάζιας Βιοτεχνολογίας ανά επιμέρους τομέα (εκ. €)

2.4.Ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών

Η χρήση θαλάσσιων οργανισμών ως πηγή φαρμάκων δεν είναι νέα πρακτική. Αρχαίοι πολιτισμοί, όπως της Ιαπωνίας, της Ινδίας, της Ελλάδας και άλλων Ευρωπαϊκών και μη χωρών είχαν ήδη εξερευνήσει τη δυναμικότητα του συγκεκριμένου τομέα και των επιστημονικών τεχνικών που απαιτούνται. Με περισσότερο από περίπου 75% της επιφάνειας της Γης να καλύπτονται από ωκεανούς και το υδάτινο στοιχείο να αποτελεί το 95% της βιόσφαιρας, η ποικιλομορφία των θαλάσσιων οργανισμών είναι τεράστια, ως αποτέλεσμα, να έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την ανακάλυψη νέων φυσικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι σταθερότερες συνθήκες των θαλάσσιων οικοσυστημάτων και η αρχαιότερη ύπαρξη των θαλάσσιων οργανισμών συγκριτικά με τα χερσαία, έχουν οδηγήσει σε μοναδικές βιολογικές δομές μέσω της εξέλιξης. Ωστόσο, παρά τη σταθερότητα, το θαλάσσιο περιβάλλον είναι πολύ ανταγωνιστικό, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη πιο πολύπλοκων και διαφοροποιημένων βιολογικών μονοπατιών, συχνά με την παρουσία αλογόνων.

Αδήριτη ανάγκη να τονιστεί πως οι τομείς της ιατρικής και της φαρμακευτικής βιομηχανίας βρίσκονται στην αιχμή της ανάπτυξης της γαλάζιας βιοτεχνολογίας, τόσο σε Ευρωπαϊκό επίπεδο όσο και σε παγκόσμιο. Μέχρι το 2021, εκτιμάται ότι η ανακάλυψη φαρμάκων αντιπροσώπευε το 25% περίπου της αξίας της αγοράς στην ΕΕ, ενώ η ανάπτυξη εμβολίων, η γονιδιωματική και η βιοτεχνολογία συνέβαλαν έκαστη κατά 13%. Περαιτέρω, η ανάπτυξη εμβολίων και η

γονιδιωματική αναμένεται να συμβάλουν σημαντικά στη περαιτέρω ολοκληρωμένη ανάπτυξη του τομέα, με προβλεπόμενους ετήσιους ρυθμούς αύξησης (CAGR) 10,2% και 9,06% αντίστοιχα έως το 2032, σύμφωνα με την MRFR. Οι τάσεις αυτές παρατηρούνται σχεδόν σε όλα τα κράτη-μέλη της ΕΕ και αντανακλούν το έντονο και αυξανόμενο ενδιαφέρον των καταναλωτών για προϊόντα βασισμένα σε θαλάσσιες ενώσεις (λόγω των μοναδικών ιδιοτήτων τους σχετικά με το χερσαίο περιβάλλον), καθώς και το γεγονός ότι οι θαλάσσιες φαρμακευτικές και ιατρικές εφαρμογές τείνουν να έχουν υψηλή προστιθέμενη αξία.

Οι θαλάσσιοι οργανισμοί παράγουν μια ποικιλία βιοδραστικών ενώσεων με διάφορες βιολογικές δραστηριότητες και φαρμακευτικές δυνατότητες σε ένα ευρύ φάσμα. Αυτές οι ενώσεις περιλαμβάνουν αντιμικροβιακούς παράγοντες, οι οποίοι είναι αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση παθογόνων που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά. Επίσης, παράγουν αντικαρκινικές ουσίες που είναι ενδεδειγμένες για την αντιμετώπιση καρκινικών κυττάρων και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις που μπορούν να μειώσουν τις φλεγμονές και τον πόνο.

Η αναζήτηση και ανάπτυξη αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων απαιτεί προηγμένες τεχνικές βιολογικής ανάλυσης και αξιολόγησης. Η διαδικασία περιλαμβάνει την αναγνώριση και απομόνωση των ενεργών ενώσεων από θαλάσσιους οργανισμούς, τη μελέτη των βιολογικών τους ιδιοτήτων και την εκτίμηση του δυναμικού τους ως φαρμακευτικών προϊόντων.

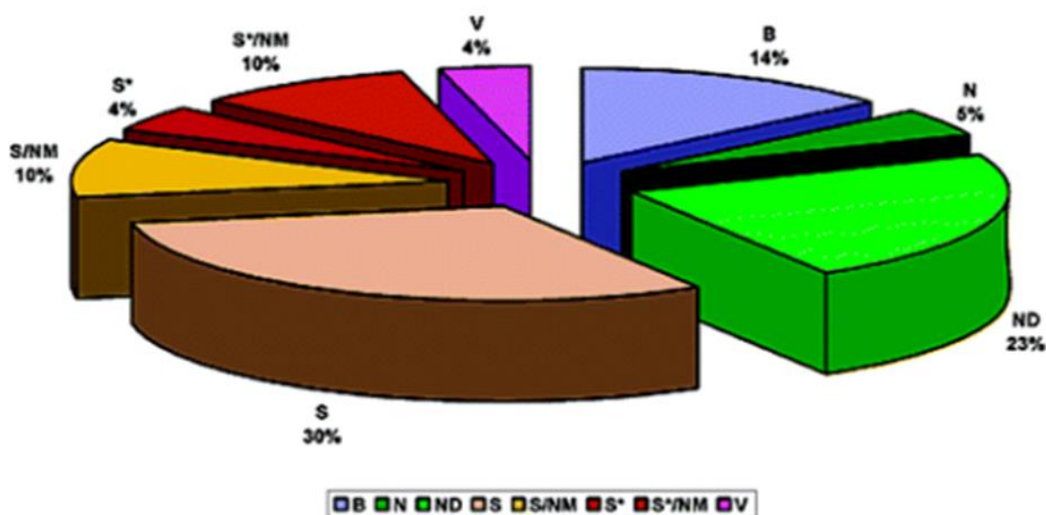
Τα θαλάσσια φύκη, για παράδειγμα, είναι γνωστά για την πλούσια χημική τους σύνθεση που περιλαμβάνει βιολογικά ενεργά φυτοχημικά συστατικά και πεπτίδια. Οι ενώσεις αυτές μπορούν να εφαρμοστούν σε θεραπευτικές εφαρμογές για την πρόληψη και αντιμετώπιση ασθενειών, όπως καρκίνος, αλλεργίες και φλεγμονές.

Μέσω της επιστήμης και της βιβλιογραφίας της γαλάζιας βιοτεχνολογίας όπως και του πάθους για νέες καινοτόμες ανακαλύψεις, οι επιστήμονες εκμεταλλεύονται τις φυσικές πηγές, όπως τους οργανισμούς και την βιομάζα του θαλάσσιου οικοσυστήματος, για την ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προϊόντων, συμβάλλοντας στην επίλυση ιατρικών προκλήσεων και προσφέροντας νέες ελπίδες για τις θεραπευτικές αγωγές. [Παρατηρητήριο Γαλάζιας Οικονομίας της ΕΕ]

Σήμερα, τα περισσότερα φυσικά προϊόντα με φαρμακευτικές εφαρμογές προέρχονται από χερσαίους οργανισμούς. Αυτό οφείλεται στην ευκολία πρόσβασης και στην πληθώρα πληροφοριών και επιστημονικών δεδομένων για αυτούς τους οργανισμούς. Ωστόσο, παρά τις δυσκολίες, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί κατά πολύ μεγάλο ποσοστό προς το θαλάσσιο περιβάλλον. Οι θαλάσσιοι οργανισμοί παράγουν δευτερογενείς μεταβολίτες με μοναδικές χημικές δομές και σημαντικές βιολογικές δράσεις, γεγονός που ενισχύει αυτό το ενδιαφέρον. Η πρόοδος της τεχνολογίας και της βιοπληροφορικής, έχει διευκολύνει την πρόσβαση και τη συλλογή θαλάσσιων οργανισμών, οδηγώντας στην απομόνωση και ταυτοποίηση περίπου 30.000+ φυσικών προϊόντων από αυτούς τους οργανισμούς

Αδήριτη ανάγκη να αναφερθεί, η θαλάσσια φαρμακογνωσία δεν περιορίζεται μόνο στην ανακάλυψη και μελέτη νέων βιοδραστικών ενώσεων αλλά εξετάζει επίσης τη χημική οικολογία των θαλάσσιων οργανισμών και πώς οι δευτερογενείς μεταβολίτες επηρεάζουν τις οικολογικές σχέσεις. Επιπροσθέτως, ασχολείται με την απομόνωση και ανάλυση θαλάσσιων βιοτοξινών ενώ ταυτόχρονα ένα μεγάλο μέρος της επιστήμης αναζητά λύσεις για την αντιμετώπιση της βιοεπίστρωσης σε επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το θαλάσσιο περιβάλλον, επιδιώκοντας να βρει φυσικά προϊόντα που είναι αποτελεσματικά και φιλικά προς το υδατικό οικοσύστημα.[MarinLit 2017]

Στην επιστήμη της θαλάσσιας φαρμακογνωσίας, φυσικά προϊόντα χαρακτηρίζονται οι ουσίες που προέρχονται από τη φύση και ειδικότερα οι δευτερογενείς μεταβολίτες που παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς. Υπολογίζεται ότι περίπου το 60-65% των φαρμακευτικών σκευασμάτων που κυκλοφορούν στην αγορά βασίζονται σε φυσικά προϊόντα, τόσο από χερσαίους όσο και από θαλάσσιους οργανισμούς. Στην Εικόνα 4 αποτυπώνεται η συμβολή των φυσικών προϊόντων στην ανάπτυξη φαρμάκων από 01/1981 έως 06/2006.



Εικόνα 4. Επίσημα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα από 01/1981 έως 06/2006

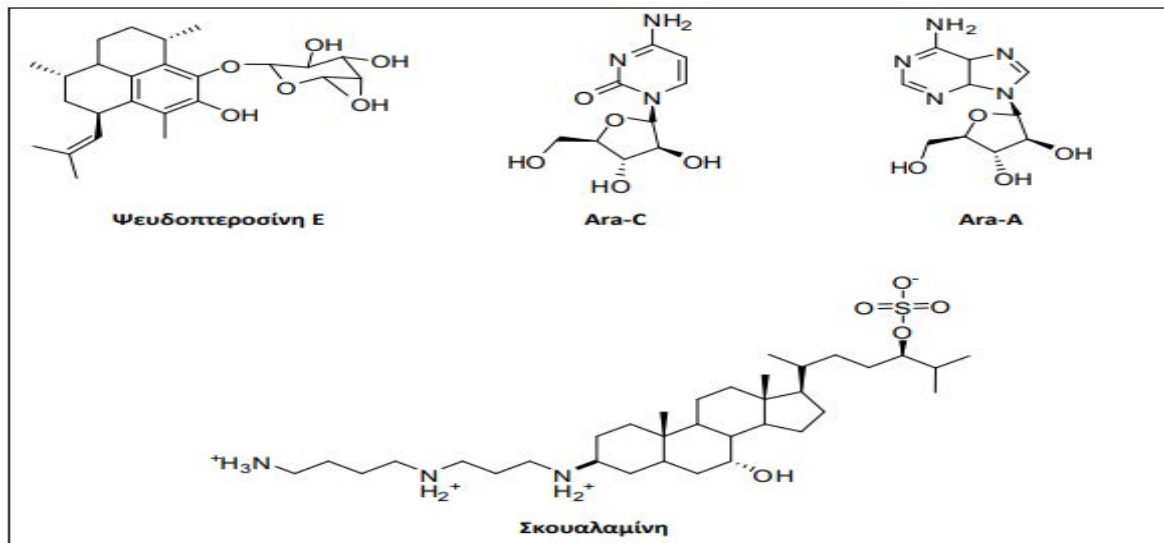
(N:φυσικά προϊόντα, ND:παράγωγα φυσικών προϊόντων, S:συνθετικά προϊόντα, S*:συνθετικά προϊόντα αλλά με φυσικό φαρμακοφόρο τμήμα, NM:mimic φυσικού προϊόντος, V:εμβόλια, B:βιολογικά προϊόντα)
[Newman & Gragg]

Τον τελευταίο μισό αιώνα, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί επίσης προς τα φυσικά προϊόντα θαλάσσιας προέλευσης, με τους επιστήμονες να προσπαθούν να υλοποιήσουν την απομόνωση νέων ενώσεων με βιολογική δραστικότητα. Οι θαλάσσιοι οργανισμοί που έχουν μελετηθεί περισσότερο και έχουν αποδώσει δευτερογενείς μεταβολίτες περιλαμβάνουν κυρίως τα μακροφύκη & μικροφύκη, μικροοργανισμούς (βακτήρια, μύκητες), σπόγγους, κοιλεντερωτά και ασκίδια. Σε μικρότερο βαθμό έχουν μελετηθεί τα ψάρια, τα βρυόζωα και τα μαλάκια. Από χημικής άποψης, έχουν απομονωθεί πλήθος ενώσεων όπως λιπαρά, τερπένια, ακετογενίνες,

πολυσακχαρίτες αλκαλοειδή, πεπτίδια, ένζυμα, μακρολίδια και γλυκοζίτες. Οι εφαρμογές αυτών των φυσικών προϊόντων εκτείνονται κυρίως στους τομείς της γαλαζίας βιοτεχνολογίας και της υγείας αλλά και ένα ικανοποιητικό ποσοστό στους τομείς της διατροφής και της κοσμετολογίας. Τα τελευταία χρόνια, αρκετά από τα φυσικά προϊόντα τα οποία έχουν εξαχθεί και απομονωθεί από θαλάσσιους οργανισμούς αποτελούν τα κύρια δραστικά συστατικά φαρμακευτικών σκευασμάτων, ενώ αρκετά από αυτά βρίσκονται σε στάδια κλινικών δοκιμών έως ότου λάβουν έγκριση, μετά τους απαραίτητους ελέγχους και δοκιμές, για παραγωγή.

Στην Εικόνα 5 αποτυπώνονται μερικά παραδείγματα μεταβολιτών θαλάσσιας προέλευσης και των βιολογικών τους δράσεων. [Αλεξάνδρα-Αναστασία Ζαριδάκη 2017]

- **Δράση κατά του καρκίνου:** Συνθετικό φάρμακο ARA-C (Cytarabine®) που προέκυψε από το νουκλεοσιδικό παράγωγο σπογγοουριδίνη του σπόγγου *Tethya crypta*.
- **Αναλγητική δράση:** Πεπτίδιο ζικονοτίδιο (Prialt®) που προέκυψε από το δηλητήριο των γαστεροπόδων του γένους *Conus*.
- **Αντιική δράση:** Συνθετικό φάρμακο ARA-A (Vidarabine®) που προέκυψε από το νουκλεοσιδικό παράγωγο σπογγοθυμιδίνη του σπόγγου *T. crypta* και η σειρά αλκαλοειδών ευδιστομίνες από το ασκίδιο *Eudistoma olivaceum*.
- **Αντιφλεγμονώδη δράση:** Διτερπενικοί γλυκοζίτες ψευδοπτεροσίνες που προέκυψαν από το μαλακό κοράλλι *Pseudopterogorgia elizabethae* και το μεροτερπένιο μανοαλίδιο από το σπόγγο *Luffariella variabilis*.
- **Αντιμικροβιακή δράση:** Σημαντικότερη ομάδα αντιβιοτικών- Κεφαλοσπορίνη C με τα συνθετικά παράγωγά της που προέκυψε από το μύκητα *Cephalosporium acremonium*.
- **Αντιαγγειογενετική δράση:** η σκουαλαμίνη, μία αμινοστερόλη που προέκυψε από το *Squalus acanthias*.
- **Ανθελμινθική δράση:** Αλκαλοειδές καϊνικό οξύ (Digesan®) που προέκυψε από το ροδοφύκος *Diginea simplex*.
- **Δράση κατά της βιοεπίστρωσης:** Φαινολικό μόριο που προέκυψε από το μύκητα *Ampelomyces sp.*



Εικόνα 5: Δραστικά συστατικά θαλάσσιας προέλευσης με βιολογική δράση. [Πηγή: Αλεξάνδρα-Αναστασία Ζαριδάκη 2017]

3. Θαλάσσιοι Μικροοργανισμοί, Βιομάζα και Βιοδραστικές Ενώσεις Επισκόπηση

Όλες οι ομάδες θαλάσσιων οργανισμών διαθέτουν σημαντικές δυνατότητες για βιοτεχνολογική αξιοποίηση προς όφελος της υγείας. Στον Πίνακα 30 καταγράφονται οι διάφορες κατηγορίες θαλάσσιων οργανισμών, καθώς και οι κύριες βιοτεχνολογικές εφαρμογές που βρίσκονται υπό ανάπτυξη ενώ ακολουθεί μια λεπτομερής ανάλυση του θέματος στις επόμενες ενότητες.

Πίνακας 30: Θαλάσσια ταξινομικά γένη, η χρήση τους και προκλήσεις για βιομηχανική παραγωγή.

Source	Use	Representative phyla (exemplary genera/species)	Challenges
Metazoans	Medicine, cosmetics	Tunicates - Chordata (<i>Ecteinascidia turbinata</i>), Mollusca (<i>Conus magus</i>), sponges - Porifera (<i>Mycale hentscheli</i>), Cnidaria (<i>Sinularia</i> sp., <i>Clavularia</i> sp., <i>Pseudopterogorgia</i> sp.)	Sourcing and supply sustainability
Macroalgae and seagrasses	Food, feed, medicine, cosmetics, nutraceuticals, biofertilizers/soils conditioners, biomaterials, bioremediation, energy	Rhodophyta (<i>Euchema denticulatum</i> , <i>Porphyra</i> / <i>Pyropia</i> spp., <i>Gelidium sesquipedale</i> , <i>Pterocladia capillacea</i> , <i>Furcellaria lumbricalis</i> , <i>Palmaria</i> spp., <i>Gracilaria</i> spp.), Chlorophyta (<i>Ulva</i> spp.), Ochrophyta (<i>Laminaria hyperborea</i> , <i>Laminaria digitata</i> , <i>Ascophyllum nodosum</i> , <i>Saccharina japonica</i> , <i>Saccharina latissima</i> , <i>Sargassum</i> , <i>Undaria pinnatifida</i> , <i>Alaria</i> spp., <i>Fucus</i> spp.), seagrasses (<i>Zostera</i> , <i>Cymodocea</i>)	Sourcing and supply sustainability Yield optimization, large-scale processing and transport Disease management
Microalgae	Sustainable energy, cosmetics, food, feed, biofertilizers, bioremediation, medicine	Chlorophyta (<i>Chlorella</i> , <i>Haematococcus</i> , <i>Tetraselmis</i>), Cryptophyta, Myxozoa, Ochrophyta (<i>Nannochloropsis</i>), Haptophyta (<i>Isochrysis</i>), Bacillariophyta (<i>Phaeodactylum</i>)	Bioprospecting and yield optimization (1 – increase in biomass/volume ratio, 2 – increase yield of compound/extract production and 3 – Improve solar-to-biomass energy conversion)
Bacteria and Archaea	Medicine, cosmetics, biomaterials, bioremediation, biofertilizers	Actinobacteria (<i>Salinispora tropica</i>), Firmicutes (<i>Bacillus</i>), Cyanobacteria (<i>Arthrospira</i> , <i>Spirulina</i>), Proteobacteria (<i>Pseudoalteromonas</i> , <i>Alteromonas</i>), Euryarchaeota (<i>Pyrococcus</i> , <i>Thermococcus</i>)	Culturing for non-culturable species, yield optimization
Fungi	Bioremediation, medicine, cosmetics, food/feed, biofertilizers	Ascomycota (<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cladosporium</i>)	Limited in-depth understanding, yield optimization
Thraustochytrids	Food/feed, sustainable energy production	Bigyra (<i>Aurantiochytrium</i> sp.), Heterokonta (<i>Schizochytrium</i> sp.)	Limited in-depth understanding, yield optimization
Viruses	Medicine, biocontrol	Mycoviruses, bacteriophages	Limited in-depth understanding, yield optimization

Μετάζωα

Οι αρχικές μελέτες σχετικά με τα φυσικά προϊόντα θαλάσσιας προέλευσης εστίασαν στους θαλάσσια μετάζωα, όπως τους σπόγγους, τα κνιδόζωα, τα γαστερόποδα και οι θαλάσσιοι χιτώνες καθώς αυτοί οι οργανισμοί αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο μέρος των θαλάσσιων οικοσυστημάτων και είναι εύκολοι στη συλλογή μέσω καταδύσεων. [Molinski et al., 2009] Αυτοί οι οργανισμοί, με περιορισμένη κινητικότητα, τείνουν να παράγουν έναν τεράστιο αριθμό πολύπλοκων ενώσεων με αμυντικές (π.χ. αντικυνητικές, αντιρρυπαντικές) ή άλλες ιδιότητες, όπως η επικοινωνία ή η χημειοαντίληψη [Bakus et al., 1986]. Τα πρώτα θαλάσσια φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δεκαετίες μετά την ανακάλυψή τους ήταν η vidarabine (ara-A) και η κυταραβίνη (ara-C), δύο χημικά παράγωγα ριβο-πεντοσυλικών νουκλεοσιδίων που ανακαλύφθηκαν και εξήχθησαν τη δεκαετία του 1950 από τον θαλάσσιο σπόγγο *Tectitethya crypta* [Bergmann and Feeney, 1951].

Άλλα φάρμακα θαλάσσιας προέλευσης περιλάμβαναν τη ζικονοτιδίη, μια συνθετική μορφή της ω-κωνοτοξίνης (ω-conotoxin), που εξήχθησε από το θαλάσσιο σαλιγκάρι *Conus magus* και βγήκε στην αγορά με το εμπορικό ονομασία Prialt® για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου [Olivera et al., 1985; Jones et al., 2001], τα ω-3 αιθυλεστέρια οξέων (εμπορική ονομασία ethylesters Lovaza®) από ψάρια για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας- αυξάνεται η χοληστερίνη, τα τριγλυκερίδια ή και τα δύο- , το αντικαρκινικό φάρμακο Eribulin Mesylate (E7389), ένα μακρολίδιο το οποίο κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Halaven®, καθώς και τη Monomethyl auristatin E, παράγωγο πεπτιδίων δολαστατίνης που απομονώθηκε από τον θαλάσσιο γυμνοβράγχιο *Dolabella auricularia*, το οποίο κυκλοφορεί στο εμπόριο ως Adcetris® [Jimenez et al., 2020]. Το 2007, περίπου 40 χρόνια μετά την αρχική του απομόνωση από το θαλάσσιο ασκίδιο της Καραϊβικής *Ecteinascidia turbinata*, η εκτεϊνασσιδίνη-743 (ET-743), γνωστή και ως τραβεκτεδίνη ή Yondelis®, έγινε το πρώτο φάρμακο θαλάσσιας προέλευσης που εγκρίθηκε και κυκλοφόρησε για αντικαρκινικές θεραπείες.

Για να παραχθεί το φάρμακο σε μεγάλες ποσότητες, δοκιμάστηκαν πολλές μέθοδοι, όπως η καλλιέργεια στη θάλασσα και η πλήρης χημική σύνθεση. Τελικά όμως βρέθηκε μια λύση με μια ημισυνθετική διαδικασία που ξεκινά από την κυανοσαφρακίνη B (cyanosafraicin B), ένα αντιβιοτικό που παράγεται με ζύμωση από το βακτήριο *Pseudomonas fluorescens*. Αυτή η μέθοδος έλυσε το πρόβλημα της εμπορικής παραγωγής του φαρμάκου. Από τότε, η έρευνα για τις θαλάσσιες ενώσεις από μετάζωα συνεχίζει να επεκτείνεται, με τους σπόγγους και τα κνιδόζωα να είναι οι κύριοι οργανισμοί για την ανακάλυψη νέων φυσικών προϊόντων από τη θάλασσα.

Κατά την τελευταία δεκαετία, ο ετήσιος αριθμός ανακάλυψης νέων ενώσεων που αναφέρονται για ορισμένες θαλάσσιες ομάδες είναι σταθερά υψηλός, περίπου 200+, ενώ για άλλες καλά μελετημένες θαλάσσιες ομάδες, όπως τα μαλάκια, τα εχινόδερμα και τα Χορδωτά (subphylum Chordata), ο αριθμός των νέων ενώσεων κυμαίνεται μεταξύ 8 και 50 ετησίως αφού είναι πιο περίπλοκοι οργανισμοί. Τα βρυόζωα είναι λιγότερο μελετημένη ομάδα θαλάσσιων μετάζωων αναφορικά με την παραγωγή μεταβολιτών και η ανακάλυψη νέων φυσικών προϊόντων

κυμαίνεται ανάμεσα σε 0- 10 τα τελευταία χρόνια. [Rinehart et al., 1990; Corey et al., 1996; Martinez and Corey, 2000; Aune et al., 2002].

Μακροφύκη

Τα θαλάσσια μακροφύκη έχουν προσελκύσει την επιστημονική προσοχή τα τελευταία χρόνια λόγω της ανάπτυξης νέων εφαρμογών και αγορών που προκύπτουν από αυτά όπως τα βιοκαύσιμα, τα συμπληρώματα ζωοτροφών και τροφίμων, φυτικές τροφές, συμπληρώματα και τα καλλυντικά, φάρμακα κ.λπ. συμβάλλοντας σημαντικά στην ανάπτυξη της υδατοκαλλιέργειας για συγκεκριμένων ειδών [Stévant et al., 2017]. Τα φύκη αποτελούν πλούσια πηγή πρωτεϊνών, μετάλλων, ιωδίου, βιταμινών, πολυσακχαριτών και βιοενεργών ενώσεων με ευεργετικές επιδράσεις για την υγεία. Απαντώνται συνήθως σε ρηχά υδάτινα οικοσυστήματα, ενώ, όπως το φυτοπλαγκτόν, η κατανομή των ειδών ρυθμίζεται και από ποικίλους αβιοτικούς/βιοτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και βιολογικές αλληλεπιδράσεις. Μεγάλα είδη καφέ φυκιών (π.χ. *Fucus* και *Sargassum*) συχνά συνυπάρχουν με μικρότερα κόκκινα και πράσινα φύκια επιτρέποντας τον ανταγωνισμό μεταξύ τους. Σημαντικό να αναφερθεί πως η απομάκρυνση ενός και μόνο είδους μπορεί να επηρεάσει τη δομή ολόκληρης της κοινότητας. Ωστόσο, τα χωροκατακτητικά είδη φυκιών (invasive species) μπορούν να αξιοποιηθούν σε πάρα πολλές βιοτεχνολογικές εφαρμογές, ενώ σε ορισμένα γεωγραφικά σημεία έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε προϊόντα περιποίησης δέρματος [Rotter et al., 2020b]. Το 2016, η παγκόσμια παραγωγή φυκιών ανήλθε σε πάνω από 33 εκατομμύρια τόνους από τη συγκομιδή τους και την υδατοκαλλιέργεια, με ετήσια αύξηση περίπου 10% τα τελευταία 3 χρόνια, κυρίως λόγω της αύξησης του τομέα της υδατοκαλλιέργειας [European Commission, 2020].

Σε παγκόσμιο επίπεδο, πάνω από το 95% των φυκιών παράγεται από υδατοκαλλιέργειες (FAO, 2020), με τις χώρες τις Ασίες να ηγούνται, ενώ παράλληλα η ευρωπαϊκή παραγωγή βασίζεται κυρίως στη συγκομιδή φυσικών πόρων [Ferdouse et al., 2018; FAO, 2020], κυρίως κέλπιες (Laminariales) αλλά και μικρότερα σε όγκο είδη όπως το *Ascophyllum nodosum*. Το *Saccharina latissima* είναι είδος που καλλιεργείται επί του παρόντος σε μεγάλη κλίμακα στην Ευρώπη. Η απόδοση των δραστικών ουσιών που εξάγονται από τα φύκη κυμαίνεται από λιγότερο από 1% έως και 40% της ξηράς μάζας, ανάλογα με διάφορους παράγοντες, όπως οι μεταβολίτες, τα λιπίδια που περιέχουν, τα οξέα, το είδος, η εποχή κ.λπ. [Pereira και Costa-Lotufo, 2012]. Για να αυξηθεί η αξία των εμπορικών φυκιών, είναι σημαντικό να μελετηθεί περαιτέρω η υπόλοιπη βιομάζα μετά την εκχύλιση των επιθυμητών ουσιών και να βρεθούν νέες στρατηγικές εμπορικής αξιοποίησης της, όπως η αξιοποίηση της βιομάζας των ειδών *Gelidium sesquipedale* και *Pterocladia capillacea* μετά την εκχύλιση του άγαρ [Matos et al., 2020]. Η κατανόηση των επιδράσεων τους ή των εκχυλισμάτων τους είναι αρκετά σύνθετη, καθώς, όπως και σε άλλους θαλάσσιους οργανισμούς, οι ιδιότητές τους διαφέρουν ανάλογα με τη γεωγραφική προέλευση και την εποχή της συγκομιδής. Η μέθοδος εκχύλισης των βιοενεργών συστατικών μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και ποιότητα των τελικών εκχυλισμάτων. Η εμπορική αξιοποίηση αυτών των εκχυλισμάτων απαιτεί οικονομική μελέτη της βιωσιμότητας και της εφαρμογής τους σε συνθήκες εντατικής ή εκτατικής καλλιέργειας. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα μακροφύκη μπορούν να λειτουργήσουν ως ενδιαίτημα για ενδόφυτα

[Flewelling et al., 2015; Manomi et al., 2015; Mandelare et al., 2018]. Τα ενδόφυτα είναι μικροοργανισμοί (βακτήρια και μύκητες) που ζουν στους ιστούς των φυκών και σε πολλές περιπτώσεις, τα ενδόφυτα βοηθούν το φυτό να ενισχύσει την ανοσία του και να αναπτυχθεί κάτω από ακραίες ή δυσμενείς συνθήκες, καθώς και να το προστατεύσουν από παθογόνους οργανισμούς και παράσιτα. [Liarzi και Ezra, 2014; Bacon και White, 2016; Gouda et al., 2016]. Τα ενδόφυτα αποτελούν πλούσια πηγή δευτερογενών μεταβολιτών με ιατρικές, γεωργικές και βιομηχανικές εφαρμογές [Liarzi και Ezra, 2014; Gouda et al., 2016].

Τα θαλάσσια φανερόγαμα, είναι ανώτερα φυτά που ζουν στο θαλάσσιο περιβάλλον και μαζί με τα μακροφύκη παίζουν σημαντικό ρόλο στα παράκτια οικοσυστήματα, καθώς προσφέρουν τροφή, καταφύγιο και χώρο για την αναπαραγωγή διάφορων σπονδυλωτών και ασπόνδυλων. Όταν συλλέγονται βιώσιμα, αποτελούν εξαιρετική πηγή βιοδραστικών ενώσεων αφού είναι ιδιαίτερα ανθεκτικά στην αποσύνθεση [Grignon-Dubois και Rezzonico, 2013]. Είναι πλούσια σε δευτερογενείς μεταβολίτες, όπως πολυφαινόλες, φλαβονοειδή και λιπαρά οξέα, τα οποία διευκολύνουν την προσαρμογή σε βιοτικούς και αβιοτικούς παράγοντες, καθώς και σε αμυντικούς μηχανισμούς (Custódio et al., 2016). Τα εκχυλίσματα των *Halodule uninervis* και το *Posidonia oceanica*, παρουσιάζουν αντιοξειδωτική, αντιική και αντιμυκητιακή δράση (Bibi et al., 2018; Benito-González et al., 2019) με ενώσεις όπως η λουτεολίνη, η διοσμετίνη και η χρυσοερίολη να ανιχνεύονται συχνά στους ιστούς τους [Guan et al., 2017].

Πολλοί δευτερογενείς μεταβολίτες παράγονται από μικροοργανισμούς που συνδέονται με αυτά, όπως μύκητες και βακτήρια (Panno et al., 2013; Petersen et al., 2019). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η παρουσία και μόνο αυτών των θαλάσσιων λιβαδιών μπορεί να μειώσει έως και 50% την αφθονία βακτηριακών παθογόνων που προκαλούν ασθένειες σε ανθρώπους και θαλάσσιους οργανισμούς [Lamb et al., 2017]. Η ανάλυση του ροσμαρινικού οξέος, μιας φαινολικής ένωσης, από θαλάσσια λιβάδια του γένους *Zostera* έδειξε υψηλές συγκεντρώσεις σε θαλάσσια απορρίμματα, γεγονός που προσφέρει σημαντική αξία για βιομηχανίες όπως τα καλλυντικά και τα φυτικά προϊόντα (Achamlale et al., 2009). Παράλληλα, το κιχορικό οξύ, μια άλλη φαινολική ένωση με θεραπευτικές ιδιότητες και ενδιαφέρον για τη βιομηχανία διατροφικών συμπληρωμάτων, βρέθηκε σε υψηλές ποσότητες σε φύλλα του *Cymodocea nodosa* [Grignon-Dubois και Rezzonico, 2013]. Η σπανιότητα του κιχορικού οξέος στα φυτά καθιστά την άφθονη βιομάζα των θαλάσσιων λιβαδιών πολύτιμη για διατροφικές, βιοτεχνολογικές και φαρμακευτικές εφαρμογές.

Ωστόσο, για να προστατευτούν τα θαλάσσια λιβάδια και να αποφευχθεί η υπερεκμετάλλευση, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν νέες προσεγγίσεις σε όλους τους τομείς που τα επηρεάζουν συμβάλλοντας στη διατήρηση της οικολογικής ισορροπίας τους.

Μικροφύκη

Τα μικροφύκη είναι μικροσκοπικοί οργανισμοί με υψηλούς ρυθμούς ανάπτυξης και μικρούς χρόνους αναπαραγωγής, ικανές να διπλασιάσουν τη βιομάζα τους περισσότερο της 1 φοράς την ημέρα σε ορισμένα είδη. Η απόδοση της βιομάζας τους μπορούν να φτάσουν έως και 20 kg/m²/χρόνο [Varshney et al., 2015] και έχουν τη δυνατότητα να μετατρέπουν το 10+ % της

ηλιακής ενέργειας σε βιομάζα, με θεωρητική απόδοση περίπου 80 g βιομάζας/m²/ημέρα, δηλαδή περίπου 270+ τόνους ανά στρέμμα τον χρόνο [Melis, 2009; Formighieri et al., 2012]. Ωστόσο, οι πρακτικές αποδόσεις σε μεγάλης κλίμακας καλλιέργειες είναι πολύ χαμηλότερες (π.χ., 23 g/m²/ημέρα) [Nonoveská et al., 2016]. Επειδή ο ρυθμός ανάπτυξης τους είναι 5–10 φορές υψηλότερος από εκείνον των χερσαίων φυτών, το ενδιαφέρον για τη βιοτεχνολογία των μικροφυκών έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια.

Η βιομάζα των μικροφυκών έχει θεωρηθεί ως "εργοστάσια κυττάρων" για τη βιολογική σύνθεση βιοδραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τροφής, ζωοτροφών, χημικών υψηλής αξίας, βιοενέργειας όπως και άλλων βιοτεχνολογικών εφαρμογών [Skjånes et al., 2013; de Moraes et al., 2015; de Vera et al., 2018]. Η καλλιέργεια σε μεγάλη κλίμακα συνήθως γίνεται στην ξηρά, αν και έχουν δοκιμαστεί και παράκτιες εγκαταστάσεις [Wiley et al., 2013]. Το θαλασσινό νερό αντλείται από τον ωκεανό και εισάγεται σε λιμάνια ή βιοαντιδραστήρες για καλλιέργειες μεγαλύτερης κλίμακας. Αν και απαιτείται γη για την καλλιέργεια τους, δεν χρειάζεται να είναι υψηλής ποιότητας γεωργική γη ενώ ταυτόχρονα για την παραγωγή μπορεί να χρησιμοποιηθούν και απόβλητα νερού ως πηγή θρεπτικών συστατικών και/ή ανακυκλωμένο CO₂ από βιομηχανικές εγκαταστάσεις/ εργοστάσια [Sayre, 2010; Hawrot-Paw et al., 2020].

Η παραγωγή μικροφυκών περιλαμβάνει αρκετές διαδικασίες όπως η καλλιέργεια, συγκομιδή, εξαγωγή και απομόνωση δραστικών συστατικών. Σημαντικοί παράγοντες για την παραγωγή είναι τα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα, φωτός, οξυγόνου, θερμοκρασίας, pH και θρεπτικών συστατικών, που επηρεάζουν την συνολική παραγωγικότητα της βιομάζας ενώ η διαχείριση και πρόληψη των θηρευτών είναι κρίσιμα σημεία για βιομηχανική κλίμακα [Rego et al., 2015]. Η χημική σύνθεση τους μπορεί να προσαρμοστεί μέσω της βελτιστοποίησης/τροποποίησης αυτών των παραμέτρων ή με την εφαρμογή συνθηκών στρες, όπως αλλαγές στη συγκέντρωση νιτρικών, το φάσμα και την ένταση του φωτός, την αλατότητα κ.λπ. ώστε να ενθαρρυνθεί και να βελτιωθεί η παραγωγή συγκεκριμένων βιοδραστικών ενώσεων [Markou and Nerantzis, 2013; Yu X. et al., 2015; Vu et al., 2016; Chokshi et al., 2017; Smerilli et al., 2017].

Τα μικροφύκη παράγουν πολύτιμες ενώσεις όπως αντιοξειδωτικά, ένζυμα, λιπίδια, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, βιταμίνες κ.λπ.. [Moreno-Garcia et al., 2017; Vignesh and Barik, 2019]. Διαθέτουν χρωστικές ουσίες όπως χλωροφύλλη, καροτενοειδή και φυκοχολοπρωτεΐνη [Zullaikah et al., 2019]. Χρησιμοποιούνται σε ανανεώσιμες πηγές ενέργειας, καλλυντικά, τρόφιμα και για σύνθεση προηγμένων φαρμάκων [Suganya et al., 2016; Moreno-Garcia et al., 2017]. Η βιομάζα που περισσεύει μπορεί να μετατραπεί σε βιολιπάσματα ή να χρησιμοποιηθεί για παραγωγή βιομεθάνης ή βιουδρογόνου [Skjånes et al., 2008, 2013].

Τα δινοφύκη, μια κύρια ομάδα δινομαστιγωτών του βασιλείου των πρωτίστων είναι εξαιρετικοί παραγωγοί βιοδραστικών ουσιών και βιοτοξινών [Daranas et al., 2001] με έντονο ενδιαφέρον για ιατρικές και φαρμακευτικές εφαρμογές [de Vera et al., 2018]. Ωστόσο, η παραγωγή τους είναι δύσκολη λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης και των προκλήσεων στη μαζική καλλιέργεια τους. [Gallardo-Rodríguez et al., 2012; Molina-Miras et al., 2018].

Οι πιο κερδοφόρες μεγάλης έκτασης παραγωγές τα τελευταία έτη επικεντρώνονται σε χρωστικές όπως το β-καροτένιο από το γένος *Dunaliella* και λιπαρών οξέων ω-3 από είδη όπως το

Nannochloropsis. Η καλλιέργεια του *Haematococcus pluvialis* για παραγωγή ασταξανθίνης έχει επίσης μεγάλη ζήτηση λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής της δράσης [Kim et al., 2016; Shah et al., 2016].

Η επιλογή και η αναπαραγωγή των θαλάσσιων μικροφυκών υστερούν κατά περίπου 10.000 χρόνια σε σύγκριση με τα φυτά ξηράς. Ωστόσο, οι πρόοδοι στη μοριακή βιολογία και τη γενετικής μηχανικής επιτρέπουν πλέον την ακριβή τροποποίηση των χαρακτηριστικών τους [Nymark et al., 2016, 2017; Kroth et al., 2018; Sharma et al., 2018; Serif et al., 2018; Slattery et al., 2018; Nymark et al., 2019; Sharma et al., 2020].

Σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία, παρατηρείται αυξημένη εμφάνιση καταστάσεων όπου ο μικροοργανισμός από τον οποίο απομονώθηκε μια δραστική ουσία δεν ταυτίζεται με τον πραγματικό παραγωγό του μεταβολίτη. Αυτό σημαίνει ότι συχνά θαλάσσιοι μικροοργανισμοί όπως βακτήρια, μύκητες και κυανοβακτήρια αναπτύσσουν συμβιωτικές ή κοινοβιοτικές σχέσεις με πολλούς μακροοργανισμούς και είναι αυτοί οι πραγματικοί παραγωγοί των μελετών ενδιαφερόντων ουσιών [Simmons et al., 2007]

Ορισμένα παραδείγματα όπου η ταύτιση του «εικονικού» με τον πραγματικό παραγωγό του μεταβολίτη είναι τα εξής:

- Η Δολοστατίνη 10, αποτελεί ένα ισχυρό αντιμιτωτικό παράγοντα που αρχικά απομονώθηκε από το γαστερόποδο *Dolabella auricularia*. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες αποκάλυψαν ότι η πηγή της ήταν τελικά το κυανοβακτήριο *Symploca hypnoides* [Luesch et al. 1999]
- Η Βρυοστατίνη 1, εμφανίζει αντικαρκινική δράση και αρχικά απομονώθηκε από το βρυόζωο *Bugula neritina*. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι η πραγματική πηγή της είναι το ενδοσυμβιωτικό γ-πρωτεοβακτήριο *Candidatus Endobugula sertula* [Sudek et al. 2007]
- Το Καχαλαλίδιο F, βρίσκεται υπό κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση ορισμένων τύπων καρκίνου και τη θεραπεία ασθενών με οξεία ψωρίαση. Αρχικά απομονώθηκε από το μαλάκιο *Elysia rufescens* και το ενδιαίτημα του χλωροφύκου *Bryopsis sp.* Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες δείχνουν ότι παράγεται από βακτήριο του γένους *Vibrio* [Shilabin et al. 2011]
- Η Ψευδοπτεροσίνη E, είναι ένα ισχυρό αντιφλεγμονώδες που απομονώθηκε αρχικά από το μαλακό κοράλλι *Pseudopterogorgia elisabethae*. Αρχικά διαπιστώθηκε ότι παράγεται από δινωμαστιγινό του γένους *Symbiodinium*, αλλά οι πιο πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι προέρχεται από βακτήρια [Newman et al. 2006]
- Εκτεινασιδίνη 743, είναι η δραστική ουσία του φαρμάκου Yondelis® που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σαρκώματος των μαλακών ιστών. Αρχικά απομονώθηκε από το ασκίδιο *Ecteinascidia turbinata*, αλλά τελικώς διαπιστώθηκε ότι ο πραγματικός οργανισμός που την παράγει είναι το συμβιωτικό βακτήριο *Endoecteinascidia frumentensis* [Gerwick et al. 2013]

Επειδή οι περιορισμένες ποσότητες στις οποίες απομονώνονται συχνά δυσκολεύουν τις μελέτες των θαλάσσιων φυσικών προϊόντων, υπάρχουν διάφορες ιδανικές λύσεις:

- Καλλιέργεια του μακροοργανισμού σε ελεγχόμενα ύδατα(υδατοκαλλιέργεια)
- Απευθείας καλλιέργεια του μικροοργανισμού.
- Χρήση εντελώς χημικής σύνθεσης.
- Εισαγωγή της γενετικής έκφρασης γονιδίων που αναλαμβάνουν τη βιοσύνθεση του μεταβολίτη.

Ανάλογα με τις συνθήκες, κάθε επιλογή μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για να αναγνωριστεί ποιος οργανισμός παράγει τους ενδιαφερόμενους μεταβολίτες.

Επιπλέον, πολλοί δευτερογενείς μεταβολίτες έχουν απομονωθεί από καλλιέργειες μικροοργανισμών θαλάσσιας προέλευσης. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται σημαντικά παραδείγματα φυσικών προϊόντων που απομονώθηκαν από θαλάσσια βακτήρια και μύκητες.

Πίνακας 1: Φυσικά προϊόντα απομονωμένα από θαλάσσια βακτήρια και μύκητες.

Όνομα	Παραγωγός Μικροοργανισμός	Χημική Κατηγορία
Σαλινοσποραμίδιο A	<i>Salinispora tropica</i> (βακτήριο)	Πολυκυκλικό μακρολίδιο
Σπορολίδια A & B	<i>S. tropica</i> (βακτήριο)	Μακροκυκλικές λακτόνες
Σαλινικετάλες A & B	<i>Salinispora arenicola</i> (βακτήριο)	Μακρολίδια
Αρεναμίδιο A	<i>S. arenicola</i> (βακτήριο)	Πεπτίδιο
Αρενικολίδια A & B	<i>S. arenicola</i> (βακτήριο)	Μακρολίδια
Μαρινισπορολίδιο A	<i>Marinispora</i> sp. (βακτήριο)	Μακρολίδιο
Μαρινοπυρρόλες A - F	<i>Streptomyces</i> sp. (βακτήριο)	Αλκαλοειδή
Αμμοσαμίδια A & B	<i>Streptomyces</i> sp. (βακτήριο)	Αλκαλοειδή
Κεφαλοσπορίνη C	<i>Cephalosporium acremonium</i> (μύκητας)	β-Λακτάμη
Αλοβίρες A – E	<i>Scytalidium</i> sp. (μύκητας)	Πεπτίδια
Ροστρατίνη C	<i>Exserohilum rostratum</i> (μύκητας)	Αλκαλοειδές
Ασκοσαλιπυρρολιδινόνη A	<i>Ascochyta salicorniae</i> (μύκητας)	Αλκαλοειδές
Μικροσπορίνη A	<i>Microsporium</i> cf. <i>gypseum</i> (μύκητας)	Πεπτίδιο
Βασιλίσκαμίδιο A	<i>Bacillus laterosporus</i> (βακτήριο)	Παράγωγο λιπαρού οξέος

Θαλάσσια Βακτήρια

Το θαλάσσιο περιβάλλον φιλοξενεί μοναδικούς θερμόφιλους, αλόφιλους, αλκαλόφιλους, ψυχρόφιλους, πιεζόφιλους και ακραιόφιλους μικροοργανισμούς (κυρίως βακτήρια και αρχαία), οι οποίοι έχουν απομονωθεί και μελετηθεί λόγω της ικανότητάς τους να επιβιώνουν σε ακραίες συνθήκες μέσω ποικιλίας των μεταβολικών μηχανισμών. Οι στρατηγικές επιβίωσης αυτών είναι καινοτόμες και μοναδικές, με αποτέλεσμα την παραγωγή δευτερευόντων μεταβολιτών ή ενζύμων με έντονο βιοτεχνολογικό ενδιαφέρον για την θεραπεία διάφορων καταστάσεων.

Ένα παράδειγμα αποτελούν τα ένζυμα από θερμόφιλα ή και ψυχρόφιλα βακτήρια, τα οποία είναι ικανά να διασπούν πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες και λιπίδια με εφαρμογή στη βιομηχανία τροφίμων ή στη μηχανική ιστών [Poli et al., 2017]. Σε πρόσφατη μελέτη, απομονώθηκαν βακτήρια από τη στήλη νερού του υποθαλάσσιου ηφαιστείου Kolumbo, στη Σαντορίνη. Τα στελέχη που προήλθαν από την υδροθερμικά ενεργή ζώνη στον πυθμένα του κρατήρα, σε βάθος 500 μέτρων, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη ανθεκτικότητα σε οξέα, αντιβιοτικά και αρσενικό σε σύγκριση με τα βακτήρια που απομονώθηκαν από τα επιφανειακά νερά του ίδιου μέρους [Mandalakis et al., 2019]. Είναι λοιπόν θεμιτό να κατανοήσουμε πόσο ανεξερεύνητος παραμένει ο θαλάσσιος βυθός και τις μοναδικές ικανότητες που έχει.

Η οικολογία των θαλάσσιων βακτηρίων είναι θεμελιώδης για τους βιογεωχημικούς κύκλους. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι τα αζωτοδεσμευτικά βακτήρια, τα οποία παίζουν ρόλο στη δέσμευση και μετατροπή του αζώτου, και τα μεθανότροφα βακτήρια, που αναπτύσσουν συμβιωτικές σχέσεις με θαλάσσιους σπόγγους και δίθυρα, βοηθώντας τους να εξασφαλίσουν την τροφή τους.

Επιπλέον, τα βακτήρια είναι σημαντικοί παραγωγοί αρκετών αντιβιοτικών ουσιών τα οποία έχουν ευρεία χρήση στην θαλάσσια ιατρική. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, πάνω από 650+ αντιβιοτικά με χρήσεις στην ιατρική, κτηνιατρική, γεωργία και βιομηχανία έχουν απομονωθεί από ακτινοβακτήρια του γένους *Streptomyces*.

Τα βακτήρια συμβάλλουν στην παραγωγή φαρμακευτικών ουσιών, επειδή μπορούν να αποικοδομούν παραπροϊόντα ή τοξικές ουσίες και να τα μετατρέπουν σε χρήσιμα υλικά. Με την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας, έχει γιγαντωθεί η χρήση θαλάσσιων μικροοργανισμών σε μεγάλες βιομηχανικές παραγωγές. Αυτό γίνεται κυρίως με γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς, οι οποίοι μπορούν να φτιάχνουν εξειδικευμένα προϊόντα μεγάλης εμπορικής αξίας.

Τα θαλάσσια βακτήρια, προσαρμοσμένα στο θαλάσσιο περιβάλλον, έχουν αναπτύξει μοναδικές μεταβολικές ικανότητες, παράγοντας πλήθος βιοδραστικών ενώσεων με ποικίλες φαρμακευτικές δυνατότητες.

Ορισμένες από τις κύριες πληροφορίες που έχουν συγκεντρωθεί στον τομέα αυτό περιλαμβάνουν:

1. **Ποικιλομορφία Βιολογικών Ενώσεων:** Τα θαλάσσια βακτήρια παράγουν αρκετές φαρμακευτικές ενώσεις όπως αντιβιοτικά, αντιαρκινικά, αντιφλεγμονώδη κ.λπ. οι οποίες ενώσεις μπορούν να έχουν εφαρμογές στη θεραπεία ασθενειών και στην πρόληψη μικροβιακών λοιμώξεων.
2. **Μηχανισμοί Παραγωγής Ενώσεων:** Οι θαλάσσιοι μικροοργανισμοί συχνά παράγουν φαρμακευτικές ενώσεις ως μέρος των ανταγωνιστικών τους μηχανισμών άμυνας και επιβίωσης στο υδάτινο περιβάλλον των οικοσυστημάτων.
3. **Δινητικές Εφαρμογές στην Ιατρική και τη Φαρμακολογία:** Οι ενώσεις που παράγονται από θαλάσσια βακτήρια έχουν εξεταστεί για τη θεραπεία ποικίλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των μικροβιακών λοιμώξεων, του καρκίνου, των νευροεκφυλιστικών ασθενειών κ.λπ.

Στην επόμενη υποενότητα θα αναφέρουμε περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με τα θαλάσσια βακτήρια. Συνολικά, η θαλάσσια φαρμακογνωσία αναπτύσσει νέες δυνατότητες για την ανακάλυψη φαρμακευτικών ενώσεων με προέλευση από θαλάσσια μικροοργανισμούς, προσφέροντας νέες λύσεις για θεραπευτικές προκλήσεις που αντιμετωπίζει η ανθρωπότητα και οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη.

Βιοδραστικοί δευτερογενείς μεταβολίτες από θαλάσσια βακτήρια

Ορισμένα βακτήρια, όπως τα ακτινοβακτήρια και τα κυανοβακτήρια, είναι ικανά να παράγουν δευτερογενείς μεταβολίτες με αντικαρκινική, αντιμικροβιακή, αντιπαρασιτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Τα ακτινοβακτήρια αποτελούν περίπου το 10% των θαλάσσιων βακτηρίων [Subramani and Sipkema, 2019] και έχουν εξελιχθεί ως σημαντική πηγή βιοδραστικών ουσιών οι οποίες είναι πολύτιμες για τη βιοτεχνολογία και τη φαρμακευτική γενικότερα. Ένα εξαιρετικό παράδειγμα είναι τα είδη *Salinispora tropica*, τα οποία παράγουν το φάρμακο μαριζομιμπόλη (Σαλινοσπραμίδη Α), έναν ισχυρό αναστολέα πρωτεασώματος που αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές Φάσης III ως αντικαρκινικός παράγοντας [Mincer et al., 2002; Feling et al., 2003]. Η σαλινοσποραμίδη Α εισήλθε σε κλινικές δοκιμές φάσης I για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος περίπου τρία χρόνια μετά την ανακάλυψή της το 2003. Πρόκειται για ένα φυσικό προϊόν που παράγεται από τα θαλάσσια βακτήρια *Salinispora tropica* και *Salinispora arenicola*, τα οποία βρίσκονται στα θαλάσσια ιζήματα. Η σαλινοσποραμίδη Α ανήκει σε μια ομάδα ενώσεων που ονομάζονται σαλινοσποραμίδια και χαρακτηρίζονται από έναν δικυκλικό πυρήνα γ-λακτάμης-β-λακτόνης με υψηλή δραστηριότητα. Η μαριζομιμπόλη είναι παράγωγο δεύτερης γενιάς της σαλινοσποραμίδης Α και αποτελεί έναν μη αναστρέψιμο παν-πρωτεασωμικό αναστολέα που μπορεί να διαπεράσει και να διεισδύσει στον εγκέφαλο. [Επίσημη Ιστοσελίδα Home Sunshine Pharma, 2024]

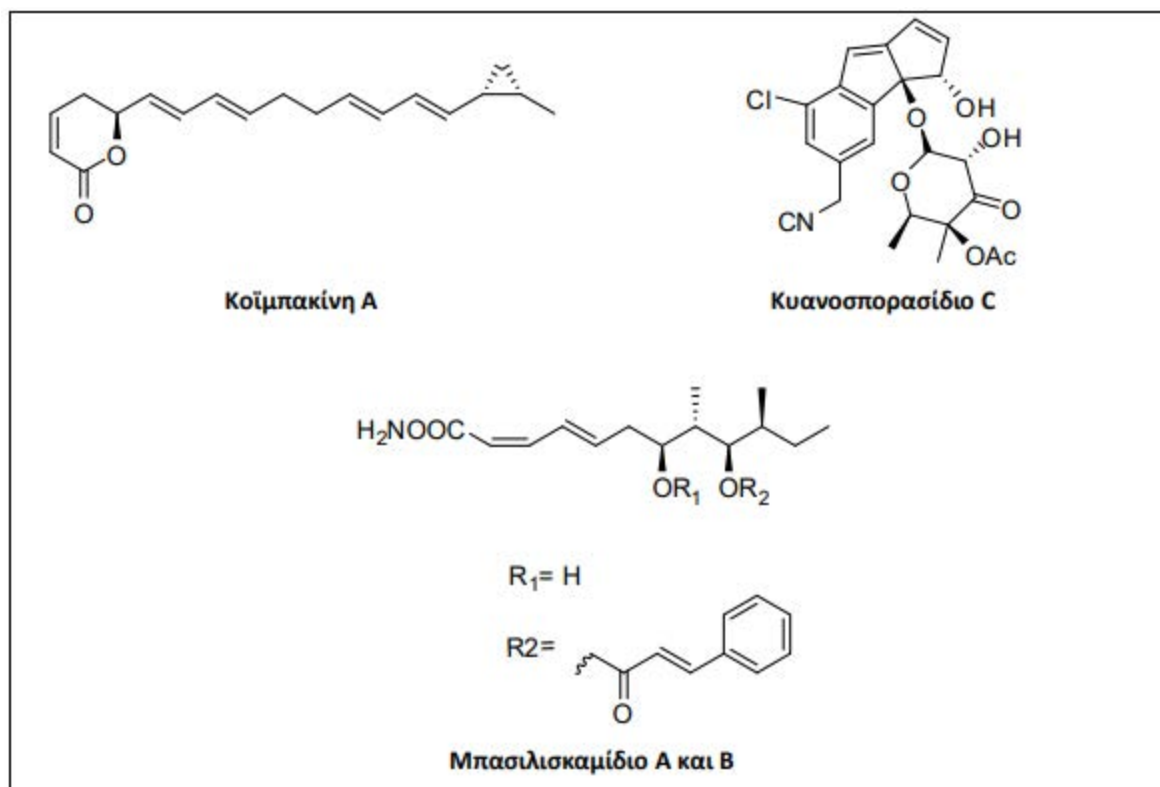
Τα θαλάσσια βακτήρια έχουν αποδειχθεί εξαιρετική πηγή δευτερογενών μεταβολιτών, οι οποίοι εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία στη δομή, τη βιοσυνθετική προέλευση και τις βιολογικές τους ιδιότητες. Οι περισσότερες από αυτές τις ενώσεις διαθέτουν σημαντικές αντικαρκινικές και αντιβιοτικές δράσεις.

Οι δευτερογενείς μεταβολίτες που προέρχονται από θαλάσσια βακτήρια κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες:

Πολυκετίδια

Τα πολυκετίδια είναι μια μεγάλη κατηγορία φυσικών προϊόντων και τα οποία δημιουργούνται μέσω του πολυμερισμού μονάδων οξικού οξέος.

- **Μπασιλίσκαμίδια A&B:** Τα μπασιλίσκαμίδια A και μπασιλίσκαμίδια B εξήχθησαν από καλλιέργεια του *Bacillus laterosporus*, το οποίο προήλθε από ένα μη αναγνωρισμένο πολύχαιτο στην Νέα Γουινέα και τα οποία εμφανίζουν αντιμυκητιακή δράση [Blunt et al. 2004].
- **Λακτόνες κοϊμπακίνη A-D:** Οι λακτόνες κοϊμπακίνη A-D ανακαλύφθηκαν στον Παναμά και απομονώθηκαν από το κυανοβακτήριο *Oscillatoria sp.* και οι οποίες διαθέτουν και παράγουν αντιφλεγμονώδη δράση [Balunas et al. 2012].
- **Γλυκοζυλιωμένες μεθοξυ-μακρολακτίνες :** 3 γλυκοζυλιωμένες μεθοξυ-μακρολακτίνες οι οποίες εξήχθησαν και απομονώθηκαν από το *Bacillus subtilis* και οι οποίες διαθέτουν αντιβακτηριακή δράση κατά Gram στελεχών (θετικών & αρνητικών) όπως και αντιμυκητιακή δράση [Shin et al. 2013].
- **Κυανοσπορασίδια A και B:** Τα Κυανοσπορασίδια A και B που είναι χλωρό- και κυανο-κυκλοπεντα-ινδενο- γλυκοζίτες που πρωτίστως ανακαλύφθηκαν σε στέλεχος του γένους *Salinispora*, ενώ τα κυανοσπορασίδια C-E προήλθαν από διαφορετικό θαλάσσιο στέλεχος [Blunt et al. 2015].
- **Κυανοσπορασίδιο F:** Το κυανοσπορασίδιο F προήλθε από στέλεχος του *Streptomyces sp.*, το οποίο απομονώθηκε από διάφορα ιζήματα στις Μπαχάμες [Blunt et al. 2015].



Εικόνα 6: Κοϊμπακίνη A-Κυανοσπορασίδιο C-Μπασιλισταμίδιο A & B

Πεπτίδια

Τα πεπτίδια αναφέρονται σε μόρια που αποτελούνται από δύο ή περισσότερα αμινοξέα, συνδεδεμένα μεταξύ τους μέσω αντιδράσεων συμπύκνωσης της καρβοξυλομάδας ενός αμινοξέου και της αμινομάδας του επόμενου αμινοξέου.

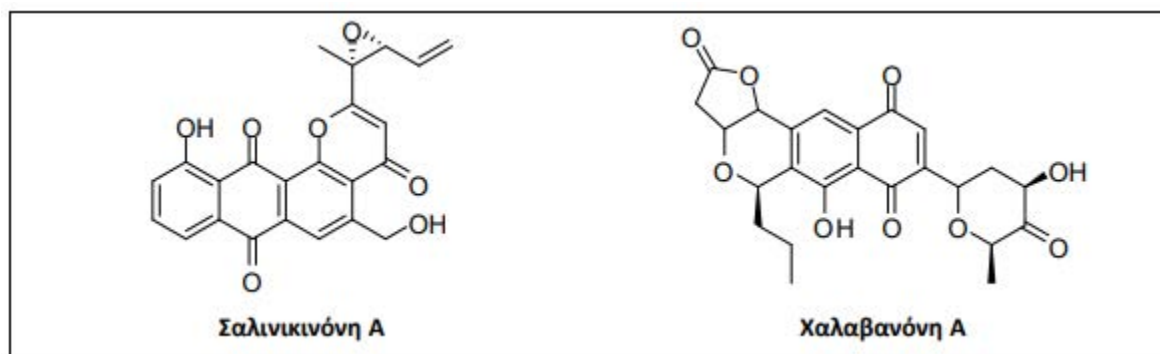
- **Κοκυρίνη:** Η κοκυρίνη, ένα θειαζολικό πεπτίδιο, απομονώθηκε από το βακτήριο *Kocuria palustris*, το οποίο κατοικούσε στον θαλάσσιο σπόγγο *Xestospongia muta* στη Φλόριδα της Αμερικής. Αυτό το πεπτίδιο εμφάνισε αντιβακτηριακή δράση, ειδικά εναντίον ενός ανθεκτικού στη μεθικυλλίνη στελέχους του *Staphylococcus aureus* [Montalvo et al. 2005].
- **Τυρναγαϊνολίδια:** Τα κυκλικά πεπτίδια τυρναγαϊνολίδια A και B προέρχονται από στέλεχος του γένους *Bacillus*. Το ένζυμο ινοσιτόλης-5-φωσφατάση SH1P1, ενεργοποιείται από το τυρναγαϊνολίδιο B, και το οποίο είναι εμπλεκόμενο στην παθογένεια ορισμένων καρκινικών και εκφυλιστικών ασθενειών [Li et al. 2011].
- **Βακιλλιστατίνες:** Οι βακιλλιστατίνες 1 και 2 είναι κυκλικά δεσμιπεπτίδια που εξάχθηκαν από το βακτήριο *Bacillus silvestris* και έχουν επιδείξει ισχυρή ανασταλτική δράση κατά πολλών

ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Επίσης, έχουν εμφανίσει δράση εναντίον του βακτηρίου *Streptococcus pyrogenes* και εναντίον του στελέχους *S. pneumoniae* το οποίο είναι ανθεκτικό στα αντιβιοτικά [Pettit et al. 2009].

Φαινολικές ενώσεις

- **Σαλινικινόνη:** Η σαλινικινόνη Α ανήκει στην κατηγορία των ανθρακινόνων και εκδηλώνει αντιμικροβιακή δράση εναντίον συγκεκριμένων τύπων κυτταρικών σειρών. Προέρχεται από το ακτινοβακτήριο *S. arenicola*, το οποίο βρέθηκε και συλλέχθηκε από θαλάσσιο ίζημα στη Δημοκρατία του Παλάου [Murphy et al. 2010].

- **Χαλαβανόνες:** Οι χαλαβανόνες Α-Δ είναι κινόνες που απομονώθηκαν από βακτήριο του γένους *Streptomyces*, το οποίο βρέθηκε στο θαλάσσιο ίζημα του νησού Οάχου στη Χαβάη [Ford et al. 1998].

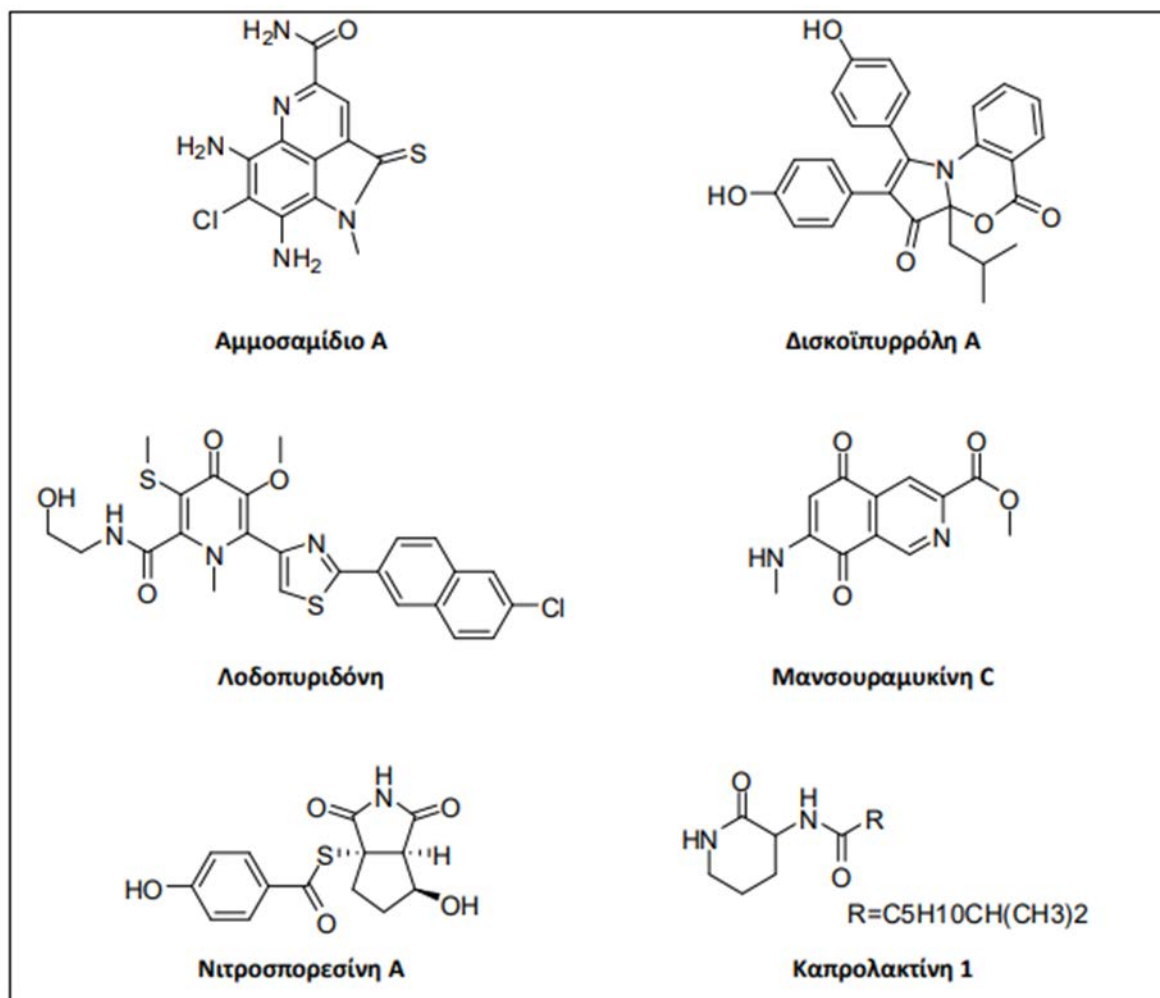


Εικόνα 7: Παραδείγματα Φαινολικών Ενώσεων

Αλκαλοειδή

Τα αλκαλοειδή είναι μια ομάδα φυσικών αζωτούχων ενώσεων. Εκτός από λίγες εξαιρέσεις, όπου το άζωτο είναι πρωτοταγής αμίνη ή τεταρτοταγές άλας αμμωνίου, το άζωτο στα αλκαλοειδή είναι συνήθως δευτεροταγές ή τριτοταγές και αποτελεί μέρος ετεροκυκλικών δακτυλίων, όπως του πυρρολίου, της πυριδίνης, της πυρρολιδίνης, της κινολίνης, της ισοκινολίνης και του ινδολίου [Ιγνατιάδου-Ραγκούση 2009].

- **Δισκοϊπυρρόλες:** Οι δισκοϊπυρρόλες A-D είναι αλκαλοειδή που απομονώθηκαν από το βακτήριο *Bacillus hunanensis*, το οποίο βρέθηκε σε δείγμα ιζήματος από το Τέξας. Αυτές οι ενώσεις αναστέλλουν τον μεταβολισμό της τυροσινικής κινάσης και είναι ιδανικά να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της περιτοναϊκής μετάστασης του γαστρικού καρκίνου [Hu et al. 2013]
- **Λοδοπυριδόνη:** Η καλλιέργεια ενός στελέχους του γένους *Saccharomonospora*, το οποίο απομονώθηκε από θαλάσσιο ίζημα συλλεγμένο στην Καλιφόρνια, παρήγαγε τη λοδοπυριδόνη. Αυτή η χημική ένωση παρουσίασε μέτρια κυτταροτοξικότητα κατά της κυτταρικής σειράς HCT-116, η οποία χρησιμοποιείται συχνά σε μελέτες καρκίνου του παχέος εντέρου [Maloney et al. 2009].
- **Αμμοσαμίδια:** Τα αμμοσαμίδια αποτελούν μια κατηγορία πυρρολοϊμινοκινόνων που απομονώθηκαν από το στέλεχος *Streptomyces sp.* CNR-698, το οποίο προέρχεται από θαλάσσια ιζήματα που συλλέχθηκαν σε βάθος 1618 μέτρων στις Μπαχάμες. Τα αμμοσαμίδια A και B εμφανίζουν ικανότητα δέσμευσης στο ενεργό κέντρο της μυοσίνης, με αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης διαφόρων καρκινικών κυτταρικών σειρών. Αυτή η δράση τους τα καθιστά υποψήφια για την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών θεραπειών [Hughes et al. 2009].
- **Μανσουραμυκίνη:** Η μανσουραμυκίνη C είναι ένα αντιβιοτικό της κατηγορίας των ισοκινολινοκινόνων, που απομονώθηκε από στέλεχος του γένους *Streptomyces*. Αυτή η ένωση παρουσίασε αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα και έδειξε έντονη εκλεκτικότητα έναντι συγκεκριμένων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος και του καρκίνου του προστάτη. Τα αποτελέσματα αυτά καθιστούν τη μανσουραμυκίνη C έναν υποσχόμενο παράγοντα για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη αντικαρκινικών θεραπειών [Hawas et al. 2009].
- **Ακτινοβακτήρια:** Το ακτινοβακτήριο *Actinoalloteichus cyanogriseus* αποδείχθηκε ικανό να παράγει μια σειρά από αλκαλοειδή διπυριδίνης, γνωστά ως καερούλομικίνες F-J, καθώς και το αλκαλοειδές φαινυλοπυριδίνης καερούλομικίνη K. Αυτές οι ενώσεις έδειξαν σημαντική κυτταροτοξικότητα έναντι τεσσάρων διαφορετικών ανθρώπινων κυτταρικών σειρών, υποδεικνύοντας τη δυνατότητά τους ως υποψήφια αντικαρκινικά φάρμακα. Η ανακάλυψη αυτή υπογραμμίζει τη σημασία του *A. cyanogriseus* ως πηγή βιοδραστικών ενώσεων με πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές [Blunt et al. 2013].
- **Αλκαλοειδή:** Τα αλκαλοειδή νιτροσπορεσίνη A και B, που παρουσιάζουν ανασταλτική δράση κατά του ιού H1N1, απομονώθηκαν από το βακτήριο *Streptomyces nitrosporeus*, το οποίο εντοπίστηκε σε ιζήματα από την Αρκτική Θάλασσα [Yang et al. 2013].
- **Καπρολακτίνες:** Οι καπρολακτίνες 1 και 2 εξήχθησαν από ένα μη ταυτοποιημένο θετικό κατά Gram βακτήριο, το οποίο βρέθηκε σε ίζημα μεγάλου βάθους. Αυτές οι ενώσεις έδειξαν δραστηριότητα κατά του ιού HSV-11 [Faulkner 1994].

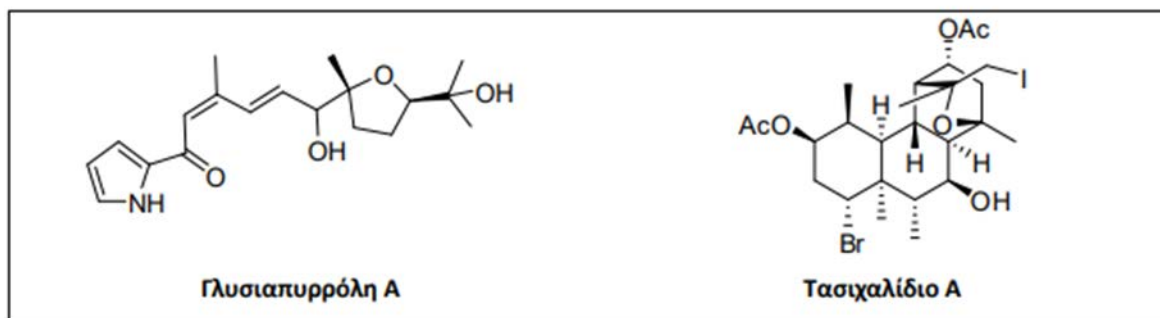


Εικόνα 8: Αλκαλοειδή

Τερπένια

- **Διτερπένιο:** Το διτερπένιο JBIR-65, που παράγεται από βακτήριο του γένους *Actinomadura*, απομονώθηκε από έναν μη ταυτοποιημένο σπόγγο που βρέθηκε στην Οκινάουα. Αυτή η ένωση έδειξε μέτρια ικανότητα να δεσμεύει ελεύθερες ρίζες [Tagaki et al. 2010].
- **Τασιχαλίδια:** Τα τασιχαλίδια A και B αποτελούν τα πρώτα παραδείγματα ιωδιομένων διτερπενίων και απομονώθηκαν από θαλάσσιο κυανοβακτήριο του γένους *Symploca* (Williams et al. 2003).
- **Γλυσιαπυρρόλες:** Οι γλυσιαπυρρόλες A-C είναι πυρρολοσεσκιτερπένια που παράγονται από το στέλεχος *Streptomyces* sp. NPS008187, το οποίο απομονώθηκε από θαλάσσια ιζήματα στην Αλάσκα. Αυτές οι ενώσεις έδειξαν δραστηριότητα κατά των κυτταρικών σειρών HT-29 και B16-

F10 [Macherla et al. 2005].

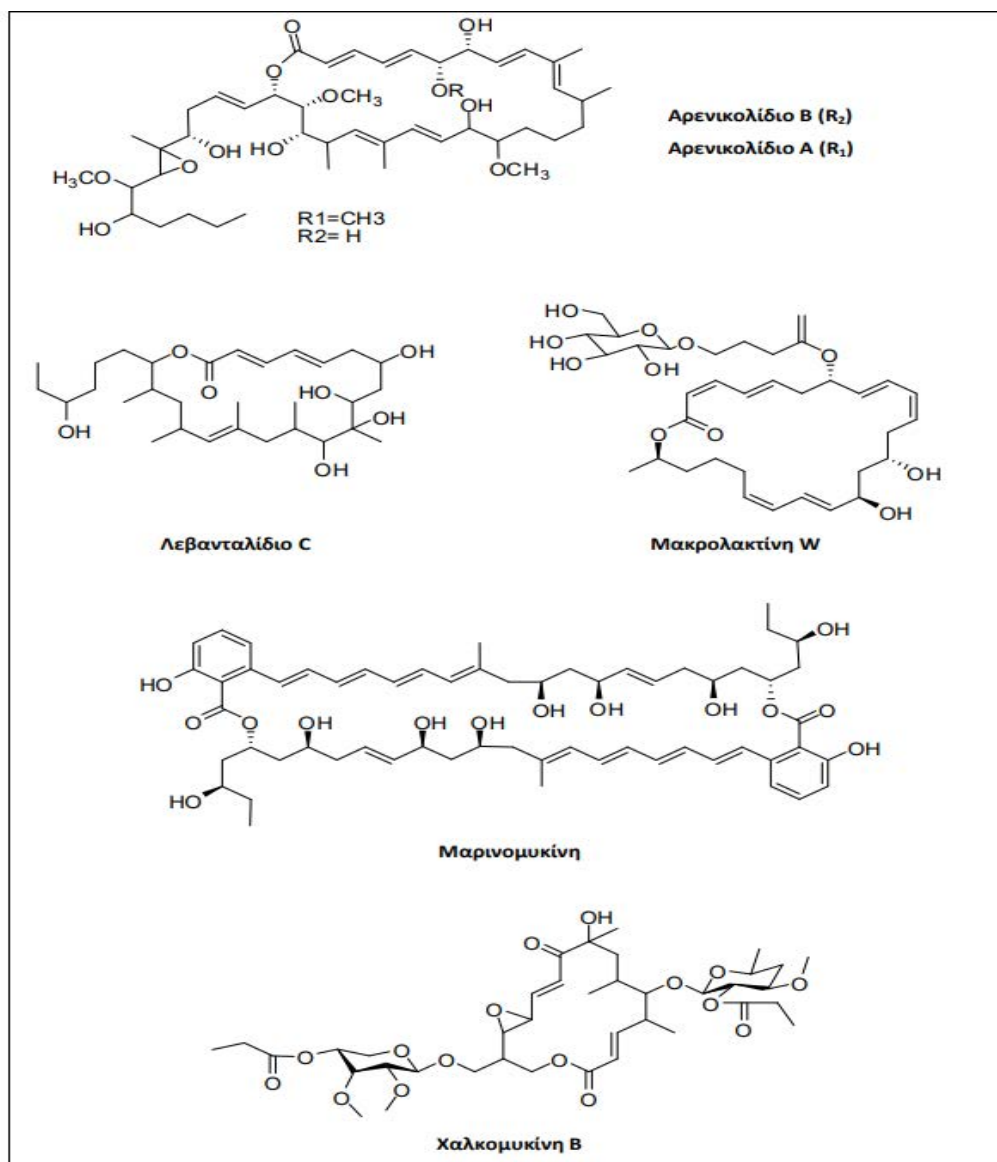


Εικόνα 9: Τερπένια

Μακρολίδια

Τα μακρολίδια είναι μια κατηγορία πολυκετιδίων που περιλαμβάνουν έναν μακροκυκλικό δακτύλιο λακτόνης.

- **Χαλκομυκίνη:** Η χαλκομυκίνη B είναι ένας μεταβολίτης με αντιβιοτικές ιδιότητες. Απομονώθηκε από καλλιέργεια του γένους *Streptomyces*, το οποίο βρέθηκε σε μαγκρόβια ιζήματα στη Χαβάη. Εκτός από την αντιβιοτική της δράση, η χαλκομυκίνη B έδειξε μέτρια κυτταροτοξικότητα κατά της κυτταρικής σειράς BGC [Asolkar et al. 200].
- **Μαρινομυκίνες:** Οι μαρινομυκίνες είναι μακρολίδια που απομονώθηκαν από το βακτήριο *Marinispora sp.* και έχουν ισχυρές αντιμικροβιακές ιδιότητες έναντι βακτηρίων ανθεκτικών στα φάρμακα. Επίσης, δείχνουν εντυπωσιακή και επιλεκτική κυτταροτοξικότητα έναντι έξι κυτταρικών σειρών μελανώματος [Kwon et al. 2006].
- **Λεβαντίδια:** Το λεβαντιλίδιο C είναι ένα μακρολίδιο με εικοσαμελή δακτύλιο, το οποίο απομονώθηκε από στέλεχος του γένους *Marinispora*. Έχει μέτρια ανασταλτική δράση κατά ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών [Blunt et al. 2015].
- **Αρενικολίδια:** Τα αρενικολίδια είναι ενώσεις που απομονώθηκαν από το βακτήριο *S. arenicola*. Αυτές οι ενώσεις παρουσιάζουν δραστηριότητα κατά της κυτταρικής σειράς ανθρώπινου αδενοκαρκινώματος HCT116 [Williams et al. 2007].
- **Μακρολακτίνη:** Η μακρολακτίνη W είναι ένα γλυκοζυλιωμένο μακρολίδιο, το οποίο απομονώθηκε από στέλεχος του γένους *Bacillus* που βρέθηκε σε θαλάσσιο ιζημα στη Νότια Κορέα. Αυτή η ένωση έχει σημαντική αντιβακτηριακή δράση κατά θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων [Mondol et al. 2011].



Εικόνα 10: Μακρολίδια

Επιπλέον Φυσικές Ενώσεις

- **Χλωριωμένες πυρόνες:** Από ένα στέλεχος του γένους *Actinomadura*, το οποίο βρέθηκε στη Φλόριντα, απομονώθηκαν οι χλωριωμένες πυρόνες, χαλομαδουρόνη Α και Β. Αυτές οι ενώσεις ενεργοποιούν αντιοξειδωτικούς παράγοντες, δίνοντας ελπίδες για τη χρήση τους σε θεραπείες νευροεκφυλιστικών ασθενειών [Blunt et al. 2015].
- **Τετρακυκλικό σαλιμαβρωμίδιο:** Το θαλάσσιο μυξοβακτήριο *Enhygromyxa salina* παράγαγε το τετρακυκλικό σαλιμαβρωμίδιο, το οποίο παρουσίασε μέτρια ανασταλτική δράση κατά της ανάπτυξης του βακτηρίου *Arthrobacter cristallopoietes* [Felder et al. 2013].
- **Ψευδοαλτερομπακτίνες:** Οι ψευδοαλτερομπακτίνες Α και Β είναι ενώσεις που δεσμεύουν σίδηρο και απομονώθηκαν από το αρνητικό κατά Gram βακτήριο *Pseudoalteromonas sp.*, το οποίο είχε απομονωθεί από τον θαλάσσιο σπόγγο *Cinachyrella australiensis*, που συλλέχθηκε στην Δημοκρατία Παλάου [Kanoh et al. 2003].

Θαλάσσιοι Μύκητες

Οι θαλάσσιοι μύκητες είναι ευρέως διαδεδομένοι στους ωκεανούς και καταλαμβάνουν διάφορους οικολογικούς θώκους. Βρίσκονται συνδεδεμένοι με οργανισμούς όλων των τροφικών επιπέδων και μπορούν να δρουν σαπρόβια, συμβιωτικά ή και ως παράσιτα [Wang et al., 2012; Raghukumar, 2017; Poli et al., 2018]. Παρά την αυξανόμενη προσπάθεια των επιστημών να συμβάλλουν στην ανακάλυψη νέων ειδών [Abdel-Wahab et al., 2017; Bovio et al., 2018; Devadatha et al., 2018; Poli et al., 2017, 2020], οι θαλάσσιοι μύκητες παραμένουν λιγότερο μελετημένοι σε σχέση με άλλους θαλάσσιους μικροοργανισμούς [Tisthammer et al., 2016]. Οι Jones et al., 2015 εκτιμούν ότι περίπου 10.000 είδη θαλάσσιων μυκήτων ακόμα περιμένουν να αναλυθούν προκειμένου να διαπιστωθεί εάν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ιατρικές/φαρμακευτικές εφαρμογές.

Οι θαλάσσιοι μύκητες μπορούν να απομονωθούν από διάφορα υποστρώματα ξύλο, θαλασσινό νερό, ιζήματα, φύκια και απορρίμματα από μαγκρόβια. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την παρουσία και την κατανομή των θαλάσσιων μυκήτων, όπως το υδρογόνο, η υδροστατική πίεση, η σύνθεση και η συγκέντρωση ιόντων, η όσμωση, η διαθεσιμότητα οξυγόνου, η αλατότητα, η έκθεση στη παλίρροια, η θερμοκρασία και η διαθεσιμότητα υποστρωμάτων για ανάπτυξη από την αρχή έως το τέλος των πειραμάτων [Pang et al., 2016]. Δεδομένου ότι οι μύκητες είναι κύριοι θαλάσσιοι αποικοδομητές, η κατανομή τους και η εποχιακή μεταβλητότά τους ακολουθούν την αφθονία της οργανικής ύλης όπως και την εποχιακή της μεταβλητότητα. Οι μύκητες είναι άφθονοι σε παράκτια οικοσυστήματα και κυρίως στην επιφάνεια της θάλασσας μέχρι 30 μέτρα περίπου βάθος [Wang et al., 2012]. Αντίθετα, τα ιζήματα βαθιάς θάλασσας λειτουργούν ως δεξαμενές οργανικής ύλης, δημιουργώντας έναν βιότοπο όπου βρίσκονται συνήθως κυρίαρχοι ευκαρυωτικοί μύκητες [Nicoletti and Andolfi, 2018; Amend et al., 2019].

Οι μύκητες αποτελούν μερικούς από τους πιο σημαντικούς βιοαποικοδομητές στη φύση, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ανακύκλωση της οργανικής ύλης τόσο στο έδαφος όσο και στα υδάτινα οικοσυστήματα.

Ενώ οι οικολογικές λειτουργίες των μυκήτων στα χερσαία οικοσυστήματα είναι καλά τεκμηριωμένες και μελετημένες, η διερεύνηση της οικολογίας των μυκήτων στο θαλάσσιο περιβάλλον παραμένει πιο περίπλοκη. Παρά το γεγονός ότι πολλοί θαλάσσιοι μύκητες είναι γνωστοί για τις ασθένειες και λοιμώξεις που προκαλούν, υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου παρατηρούνται αλληλεξαρτώμενες σχέσεις μεταξύ των μυκήτων και των ξενιστών τους.

Η βιοποικιλότητα των θαλάσσιων μυκήτων, διαμορφωμένη από το θαλάσσιο περιβάλλον, προσφέρει ένα ευρύ φάσμα χημικών ουσιών με δυνατότητες για την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

Φαρμακευτικές Δυνατότητες:

- **Αντιμικροβιακή δράση:** Η άνοδος της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά καθιστά επιτακτική την αναζήτηση εναλλακτικών. Οι θαλάσσιοι μύκητες παράγουν ενώσεις με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση ενάντια σε βακτήρια, ιούς και μύκητες, προσφέροντας ελπίδα για την αντιμετώπιση ανθεκτικών λοιμώξεων.
- **Αντιφλεγμονώδης δράση:** Οι ποικίλλες φλεγμονές συνδέονται με διάφορες ασθένειες. Ορισμένες ενώσεις από θαλάσσιους μύκητες έχουν δείξει ότι μειώνουν ή και εξαφανίζουν τις φλεγμονές, ανοίγοντας τον δρόμο για θεραπείες για ασθένειες όπως η αρθρίτιδα και η ψωρίαση κ.λπ.
- **Αντικαρκινική δράση:** Η μάχη ενάντια στον καρκίνο παραμένει ένας από τους πιο δύσκολους στόχους στον τομέα της θαλάσσιας φαρμακογνωσίας. Πολλές βιοδραστικές ουσίες από θαλάσσιους μύκητες έχουν επιδείξει δυνητική ικανότητα καταπολέμησης καρκινικών κυττάρων, προσφέροντας νέες εναλλακτικές λύσεις στη θεραπεία του καρκίνου, επιδρώντας είτε άμεσα στα καρκινικά κύτταρα είτε ως ενισχυτικοί παράγοντες σε άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις.
- **Ανοσορρυθμιστική δράση:** Ο έλεγχος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση ασθενειών και αυτοάνοσων διαταραχών. Ορισμένες ενώσεις από θαλάσσιους μύκητες μπορούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ενισχύοντας την άμυνα του οργανισμού ή ρυθμίζοντας αυτοάνοσες διαταραχές.
- **Αντιοξειδωτική και Αντιπαρασιτική Δράση:** Οι θαλάσσιοι μύκητες παράγουν ενώσεις που έχουν αντιοξειδωτική δράση, βοηθώντας στην προστασία των κυττάρων από την οξειδωτική ζημιά. Επίσης, ορισμένες ενώσεις είναι αποτελεσματικές κατά παρασιτικών οργανισμών, παρέχοντας προοπτικές για νέα αντιπαρασιτικά φάρμακα.

Οι προοπτικές περιλαμβάνουν την εξαγωγή και τη βιολογική χαρακτηριστική εξέταση ενώσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε θεραπευτικές εφαρμογές, την ανάπτυξη βιοτεχνολογικών

μεθόδων για τη μεγιστοποίηση της παραγωγής τους και την εξέλιξη περαιτέρω της βιοϊατρικής βιοτεχνολογίας.

Βιοδραστικοί δευτερογενείς μεταβολίτες από θαλάσσιους μύκητες

Πολυκετίδια θαλάσσιων μυκητών

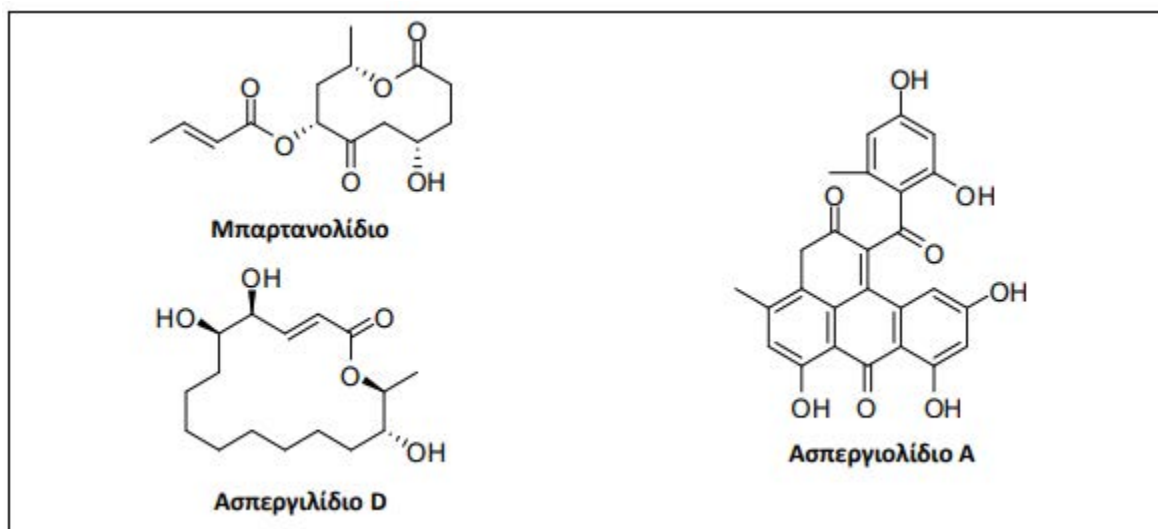
Οι μύκητες που ευδοκιμούν στο θαλάσσιο περιβάλλον διαθέτουν τεράστια χημική ποικιλομορφία, όπως επιβεβαιώνεται από την ανίχνευση και περιγραφή περίπου 1.200+ νέων ενώσεων τα τελευταία χρόνια.

Συχνά εκδηλώνουν αντιβακτηριακή, αντικαρκινική και άλλες βιολογικές δράσεις, όπως αντιική, αντιοξειδωτική και αντιπαρασιτική. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες που απομονώνονται από μυκήτες θαλάσσης ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες, ανάλογα με την βιολογική τους δράση και τη χημική δομή τους. [AntiBase 2017].

• **Ασπεργιολίδια:** Το ασπεργιολίδιο A εξήχθη από το μύκητα *Aspergillus glaucus* και επέδειξε εξειδικευμένη δραστηριότητα κατά συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών [Hill et al. 2007]

Από ένα στέλεχος του γένους *Aspergillus*, το οποίο απομονώθηκε στην επαρχία Χαϊνάν της Κίνας, απομονώθηκε το μακρολίδιο 16-μελές ασπεργιλίδιο D [Blunt et al. 2015].

• **Πεντακετίδια:** Το πεντακετίδιο μπαρτανολίδιο εξήχθη από τον μύκητα *Bartalinia robillardoides*, ο οποίος προέρχεται από τον σπόγγο *Tethya aurantium* που συλλέχθηκε στην Κροατία [Blunt et al. 2015].



Εικόνα 11: Πολυκετίδια θαλάσσιων μυκητών

Τερπένια θαλάσσιων μυκητών

- **Σεσκιτερπένια:** Τα σεσκιτερπένια περιμπισίνη C και D απομονώθηκαν από ένα στέλεχος του μύκητα *Periconica byssoides*, το οποίο προήλθε από το θαλάσσιο γαστερόποδο *Aplysia kurodai*. Αυτές οι ενώσεις είναι γνωστές για τη δράση τους ως αναστολείς της κυτταρικής προσκόλλησης, η οποία είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για την ανάπτυξη και τη μετακίνηση κυττάρων στον οργανισμό.

Τα σεσκιτερπένια είναι μια κατηγορία βιοχημικών ενώσεων που εμφανίζουν διαφορετικές βιολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της προσκόλλησης, η οποία είναι σημαντική για πολλές βιολογικές διεργασίες και μηχανισμούς στον φυσικό κόσμο.

Αλκαλοειδή θαλάσσιων μυκητών

Η τρυπτοκυβαλίνη K εξήχθη από στέλεχος του γένους *Aspergillus*, το οποίο απομονώθηκε από τον σπόγγο *Tethya aurantium* που συλλέχθηκε στην Αδριατική Θάλασσα, στην Κροατία. Είναι ένας βασικός μεταβολίτης που παρουσιάζει σπάνιο κατάλοιπο 1-αμινοκυκλοπροπανο-1-καρβοξυλικού οξέος [Zhou et al. 2013].

Επιπλέον, από τον ίδιο μύκητα απομονώθηκαν οι φουμικιναζολίνες K-Q, οι οποίες ανήκουν στην ομάδα των αλκαλοειδών. Αυτές οι ενώσεις παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον λόγω της βιολογικής τους δραστηριότητας και της χημικής δομής τους, που περιλαμβάνει ποικίλα βαρέα ένωση συνδέσμου.

Επίσης, τα πρενυλιωμένα ινδολοαλκαλοειδή 17-επι-νοτοαμίδια Q και M εξήχθησαν από θαλάσσιο μύκητα, ο οποίος εντοπίστηκε στο μαλακό κοράλλι *Dichotella gemmacea* στα νησιά Παρασέλ της Κίνας. Αυτές οι ενώσεις επίσης έχουν ενδιαφέρον για την αναστολή κυτταρικής προσκόλλησης και άλλες βιολογικές δράσεις στο πλαίσιο της θαλάσσιας βιοποικιλότητας. [Wang et al. 2012].

Πεπτίδια θαλάσσιων μυκητών

Από μύκητες του γένους *Acremonium* απομονώθηκαν τα γραμμικά μεθυλιωμένα πεπτίδια RHN1 και RMH2, τα οποία εμφάνισαν μέτρια κυτταροτοξικότητα σύμφωνα με τη μελέτη του Boot και συνεργατών το 2006.

Η πινοδικετοπιπεραζίνη A απομονώθηκε από τον μύκητα *Penicillium pinophilum*, ο οποίος προήλθε από θαλάσσιο ίζημα συλλεγμένο στην Κίνα. Αυτή η ένωση εμφάνισε μέτρια αναστολή της ανάπτυξης του βακτηρίου *E. coli*, όπως αναφέρεται στη μελέτη του Blunt και συνεργατών το 2015.

Τα πεπτίδια και οι μεθυλιωμένες ενώσεις που προέρχονται από μύκητες αποτελούν σημαντική πηγή βιολογικά ενεργών ουσιών, οι οποίες έχουν ευρεία γκάμα εφαρμογών στη φαρμακευτική και βιολογική έρευνα.

Παράγωγα των λιπαρών οξέων

Τα ξυλακινικά οξέα A και B είναι φυσικές ενώσεις που απομονώθηκαν από τον θαλάσσιο μύκητα *Xylaria cubensis*. Αυτός ο μύκητας απομονώθηκε από το θαλάσσιο μαγκρόβιο φυτό *Bruguiera parviflora* στην Ταϊλάνδη, και οι ενώσεις αυτές έχουν ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά και δυνητικές εφαρμογές.

Τα ξυλακινικά οξέα είναι γνωστά για τις αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Είναι επίσης γνωστό ότι έχουν δράση κατά της υπερτροφικής φλεγμονής και μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της οξείδωσης των λιπιδίων. [Klaiklay et al. 2012]

4.Εργαστηριακές Μεθοδολογίες και Τεχνικές

Εργαστηριακή μεθοδολογία για την αξιοποίηση θαλάσσιων οργανισμών

Σύμφωνα με την Αλεξάνδρα-Αναστασία Ζαριδάκη 2017, που πραγματοποίησε τα πειράματα για την απομόνωση και ταυτοποίηση δευτερογενών μεταβολιτών από βακτήρια και μύκητες θαλάσσιας προέλευσης, αναλύεται η διαδικασία και το πειραματικό σκέλος των πειραμάτων όπως και τα αποτελέσματα της μελέτης της ενώ οι εικόνες που παρατίθενται είναι από την διπλωματική της εργασία .

Στόχος: Συλλογή και ανάλυση φασμάτων NMR για τον προσδιορισμό της δομής μορίων από θαλάσσιους μικροοργανισμούς.

Εξοπλισμός & Υλικά

Λήψη Φασμάτων NMR

Φασματογράφοι Bruker DRX 400: Χρησιμοποιούνται για την καταγραφή φασμάτων NMR υψηλής ανάλυσης.

Διεξαγωγή 2D-NMR Πειραμάτων:

Συστήματα 2D-NMR με τυποποιημένες ακολουθίες Bruker: Επιτρέπουν την εκτέλεση 2D-NMR πειραμάτων για λεπτομερή δομική ανάλυση.

Δείγμα υπό μελέτη

Στέλεχος Βακτηρίου BI0894, Στέλεχος Μύκητα FI0104, Στέλεχος Μύκητα FI0068

Χημικές Μετατοπίσεις:

Οι χημικές μετατοπίσεις για τα ^1H και ^{13}C NMR δίνονται στη κλίμακα δ (ppm) με αναφορά την κορυφή του CHCl_3 στα 7.24 και 77.0 ppm, αντίστοιχα.

Σταθερές Σύζευξης:

Οι σταθερές σύζευξης J (σε Hz) δίνονται σε παρενθέσεις.

Λήψη Φασμάτων Μάζας

Τα φάσματα μάζας χαμηλής ευκρίνειας καταγράφηκαν με φασματογράφο Hewlett-Packard 5973.

Μέθοδος Ιονισμού:

Η μέθοδος ιονισμού που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο βομβαρδισμός με δέσμη ηλεκτρονίων (EIMS).

Χρωματογραφικοί Διαχωρισμοί HPLC

Χρωματογράφος 1: Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν με χρωματογράφο Agilent 1100 Series με τετραπλή αντλία εισαγωγής συστήματος διαλυτών και ανιχνευτή RI Agilent 1100 Series.

Χρωματογράφος 2: Χρησιμοποιήθηκε επίσης χρωματογράφος Pharmacia LKB LCC 2248 με μονή αντλία εισαγωγής συστήματος διαλυτών και ανιχνευτή RI Shodex 10.

Στήλες Χρωματογραφίας:

- Στήλη κανονικής φάσης Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 cm x 10 mm).
- Στήλη κανονικής φάσης Supelco LC-SI SEMI PREP (Supelcosil, 25 cm x 10 mm).
- Στήλη αντίστροφης φάσης Econosphere C_{18} (Grace, 25 cm x 10 mm).

Συμπύκνωση Υπολειμμάτων και Κλασμάτων

Η συμπύκνωση των υπολειμμάτων και των κλασμάτων έγινε με συσκευή ταχείας εξάτμισης διαλύτη με περιστρεφόμενη φιάλη απόσταξης και εφαρμογή ελαττωμένης πίεσης τύπου BÜCHI Rotavapor R-200 σε θερμοκρασία έως 38°C.

Αντιδραστήρια/ Διαλύτες

- Για τους χρωματογραφικούς διαχωρισμούς υγρής χρωματογραφίας βαρύτητας χρησιμοποιήθηκε υλικό πλήρωσης της στήλης γέλης πυριτίου κανονικής φάσης Kieselgel 60A flash (35-70 μM) της εταιρείας Merck.
- Για τους χρωματογραφικούς διαχωρισμούς εκχύλισης στερεής φάσης χρησιμοποιήθηκαν στήλες γέλης πυριτίου κανονικής (SiOH) ή αντίστροφης (C_{18}) φάσης τύπου SEP-PAK silica cartridge for rapid sample preparation από την εταιρεία Waters Associates ή Chromafix από την εταιρεία Macherey-Nagel.
- Για τους χρωματογραφικούς προσδιορισμούς TLC χρησιμοποιήθηκαν πλάκες αλουμινίου με επίστρωση Kieselgel 60 G/UV254 (20 x 20 cm, πάχους 0.2 mm) από την εταιρεία Macherey-Nagel. Μετά την ανάπτυξη τους σε κατάλληλο σύστημα διαλυτών, οι πλάκες ελέγχονταν σε λάμπα υπεριώδους φωτός (UV) στα 254 nm και 365 nm και οι κηλίδες ανιχνεύονταν ύστερα από ψεκασμό με διάλυμα 5% H_2SO_4 σε MeOH και θέρμανση της πλάκας στους 100°C για περίπου 2 min
- Αφού αναπτύχθηκαν σε κατάλληλο σύστημα διαλυτών, οι πλάκες ελέγχονταν υπό λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) στα 254 nm και 365 nm και οι κηλίδες μετά από ψεκασμό με διάλυμα 5% θεικού οξέος (H_2SO_4) σε μεθανόλη (MeOH) και θέρμανση της πλάκας στους 100°C για περίπου 2 λεπτά.
- Μετά την απόσταξη τους, οι διαλύτες EtOH, cHex, EtOAc, CH_2Cl_2 και MeOH , της εταιρείας LABSCAN Analytical Sciences, είχαν καθαρότητα A.R..
- Οι διαλύτες nHex και Me_2CO , της εταιρείας LAB-SCAN Analytical Sciences, είχαν καθαρότητας HPLC.

Σημαντικό να αναφερθούν πως:

- Όλοι οι διαλύτες πριν από τη χρήση τους σε χρωματογραφικούς διαχωρισμούς HPLC διηθήθηκαν υπό κενό και απαερώθηκαν, δηλαδή απαλλάχθηκαν από διαλυμένα αέρια.
- Για την λήψη των φασμάτων NMR χρησιμοποιήθηκε CDCl_3 και MeOD χωρίς εσωτερικό πρότυπο των εταιρειών Deutero GmbH ή Aldrich-Sigma Chemical Company.
- Σε όλες τις διαδικασίες χρησιμοποιήθηκε απεσταγμένο νερό, το οποίο στη συνέχεια φιλτραρίστηκε μέσω ενός συστήματος ρητινών.

Απομόνωση και καλλιέργεια βακτηριακού στελέχους BI0894

Το βακτηριακό στέλεχος BI0894 είναι μέρος της συλλογής μικροοργανισμών θαλάσσιας προέλευσης του εργαστηρίου μας. Απομονώθηκε από θαλάσσιο ίζημα που συλλέχθηκε στην περιοχή του Αγ. Στεφάνου στην Κέρκυρα, σε βάθος 3 μέτρων, τον Αύγουστο του 2014.

Για να απομονωθούν οι δευτερογενείς μεταβολίτες του, το βακτηριακό στέλεχος καλλιεργήθηκε σε μεγάλη κλίμακα χρησιμοποιώντας υγρό θρεπτικό μέσο A1 (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Σύσταση του θρεπτικού υποστρώματος A1 υγρής καλλιέργειας βακτηριακού στελέχους BI0894

Σύσταση (ανά 1 L αποστειρωμένου θαλασσινού νερού)	
Άμυλο	10 g
Εκχύλισμα ζύμης	4 g
Πεπτόνη	2 g
CaCO ₃	1 g
KBr	0.1 g
Fe ₂ (SO ₄) ₃ *5H ₂ O	0.04 g

Αρχικά, έγινε καλλιέργεια συνολικού όγκου 10 λίτρων (σε 20 κωνικές φιάλες των 1 λίτρου, καθεμία από τις οποίες περιείχε 0,5 λίτρα θρεπτικού μέσου). Η επώαση πραγματοποιήθηκε στους 24 °C για 9 ημέρες, με συνεχή ανάδευση σε περιστροφικό αναδευτήρα (125 rpm). Μετά το πέρας της επώασης, προστέθηκαν 20 g/L ρητίνης XAD-7 σε κάθε φιάλη και η ανάδευση συνεχίστηκε για επιπλέον 6 ώρες. Ακολούθησε φυγοκέντρηση και το ίζημα που προέκυψε εκχυλίστηκε εκτενώς με Me₂CO.

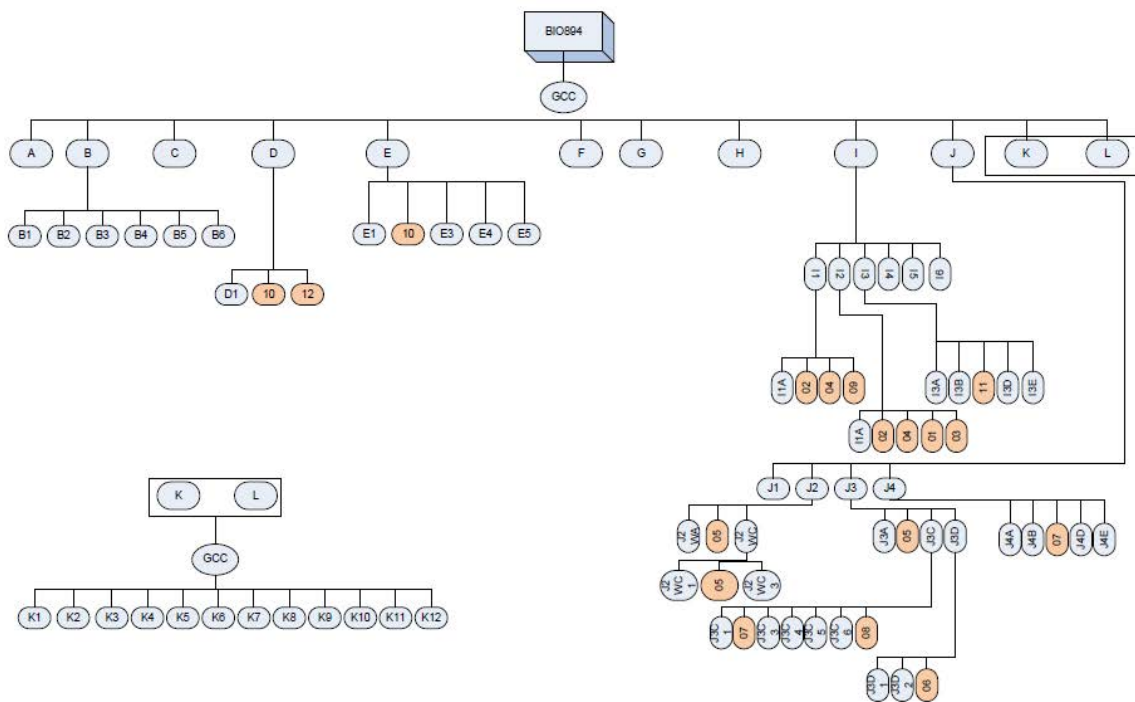


Εικόνα 12. Καλλιέργεια βακτηριακού στελέχους BI0894 στο θρεπτικό υπόστρωμα A1

Ακολούθησε διαχωρισμός των φάσεων σε διαχωριστική χοάνη, συλλέγοντας την οργανική στοιβάδα. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε δύο φορές ακόμη. Τα εκχυλίσματα ενώθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό, δίνοντας ένα αρχικό υπόλειμμα κίτρινου χρώματος και ελαιώδους υφής μάζας 0,45 g.

Χρωματογραφικός διαχωρισμός και απομόνωση δευτερογενών μεταβολιτών βακτηριακού στελέχους BI0894

Το υπόλειμμα μάζας 0,45 g υποβλήθηκε σε υγρή χρωματογραφία βαρύτητας χρησιμοποιώντας στήλη γέλης πυριτίου κανονικής φάσης. Για την έκλυση, χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα διαλυτών που περιλάμβανε μίγματα cHex/EtOAc και EtOAc/MeOH με βαθμιαία αύξηση της πολικότητας. Συνολικά συλλέχθηκαν 93 κλάσματα, τα οποία αναλύθηκαν χρωματογραφικά με TLC (Πίν. 4) και στη συνέχεια συγχωνεύθηκαν για να σχηματίσουν 12 υπολείμματα. Τα υπολείμματα αυτά εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR.



Εικόνα 13: Πορεία χρωματογραφικών διαχωρισμών αρχικού εκχυλίσματος BIO894- απεικόνιση απομονωμένων δευτερογενών μεταβολιτών με χρώμα πορτοκαλί.

Πίνακας 3: Κλάσματα που παρελήφθησαν και συστήματα αντίστοιχων διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1-4	cHex/EtOAc (80:20)
5-9	cHex/EtOAc (75:25)
10-14	cHex/EtOAc (70:30)
15-18	cHex/EtOAc (60:40)
19-22	cHex/EtOAc (50:50)
23-26	cHex/EtOAc (40:60)
27-30	cHex/EtOAc (35:65)
31-35	cHex/EtOAc (30:70)
36-39	cHex/EtOAc (25:75)
40-43	cHex/EtOAc (20:80)
44-47	cHex/EtOAc (10:90)
48-51	EtOAc (100)
52-55	EtOAc/MeOH (98:2)
56-63	EtOAc/MeOH (95:5)
64-67	EtOAc/MeOH (93:7)
68-71	EtOAc/MeOH (90:10)
72-75	EtOAc/MeOH (85:15)
76-79	EtOAc/MeOH (75:25)
80-83	EtOAc/MeOH (50:50)
84-93	MeOH (100)

Πίνακας 4: Παραγόμενα υπολείμματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Μάζα (mg)
1-8	BI0894A	24.9
9-18	BI0894B	73.3
19-24	BI0894C	21.8
25-30	BI0894D	9.8
31-36	BI0894E	11.2
37-45	BI0894F	14.4
46-50	BI0894G	6.1
51-63	BI0894H	18.5
64-74	BI0894I	67.3
75-80	BI0894J	44.4
81-87	BI0894K	11.1
88-93	BI0894L	86.6

Από τα υπολείμματα του πίνακα 4 το BI0894D μάζας 9,8 mg υποβλήθηκε σε HPLC κανονικής φάσης. Συλλέχθηκαν συνολικά τρία κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα BI0894D2 και BI0894D3 αποτελούσαν καθαρές ουσίες, οι οποίες ονομάστηκαν BI0894-11 και BI0894-09 αντίστοιχα. (Πιν. 5)

Πίνακας 5: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (55:45)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894D1	1.5	7.8
BI0894D2	1.4	17.2
BI0894D3	0.6	20.1

Από τα υπολείμματα του πίνακα 4, το BI0894E μάζας 11.2 mg υποβλήθηκε σε HPLC κανονικής φάσης. Συλλέχθηκαν συνολικά πέντε κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα BI0894E2 αποτελούσε καθαρή ουσία, η οποία ονομάστηκε BI0894-10. (Πιν. 6)

Πίνακας 6: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/ETOAc (50:50)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894E1	4.7	7.9
BI0894E2	0.8	18.5
BI0894E3	1.4	25.9
BI0894E4	0.9	26.5
BI0894E5	1.7	27.5

Από τον πίνακα 4, το υπόλειμμα BI0894I μάζας 67,3 mg εξετάστηκε μέσω εκχύλισης στερεάς φάσης χρησιμοποιώντας στήλη κανονικής φάσης γεμάτη με γέλη πυριτίου. Η έκλουση έγινε με διαλύτες αυξανόμενης πολικότητας, από μίγμα 70:30 cHex/Me₂O μέχρι 100% Et₂O και 100% MeOH, συνολικού όγκου 25 mL. Συνολικά, συλλέχθηκαν 6 κλάσματα, τα οποία αναλύθηκαν χρωματογραφικά με TLC (Πίνακας 8). Από αυτά προέκυψαν 6 υπολείμματα, που ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με ¹H NMR (Πίνακας 9).

Πίνακας 7: Κλάσματα που παρελήφθησαν και συστήματα αντίστοιχων διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	cHex/Me ₂ O (70:30)
2	cHex/Me ₂ O (60:40)
3	cHex/Me ₂ O (50:50)
4	cHex/Me ₂ O (30:70)
5	Et ₂ O (100%)
6	MeOH (100%)

Πίνακας 8: Παραγόμενα υπολείμματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών.

Κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Μάζα (mg)
1	BI0894I1	40.3
2	BI0894I2	11.9
3	BI0894I3	5.2
4	BI0894I4	1.7
5	BI0894I5	0.2
6	BI0894I6	3.4

Από τα υπολείμματα του πίνακα 4, το BI0894I1 μάζας 40,3 mg υποβλήθηκε σε HPLC κανονικής φάσης. Συλλέχθηκαν συνολικά τέσσερα κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα BI0894I1B, BI0894I1C και BI0894I1D ήταν καθαρές ουσίες (BI0894-02, BI0894-01 και BI0894-05, αντίστοιχα) (Πιν.9)

Πίνακας 9: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (60:40)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894I1A	5.5	9.6
BI0894I1B	8.7	24.7
BI0894I1C	5.2	27.7
BI0894I1D	4.5	31.0

Από τα υπολείμματα του πίνακα 4, το BI0894I1A μάζας 5.5 mg υποβλήθηκε σε HPLC κανονικής φάσης. Συλλέχθηκαν συνολικά δυο κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα BI0894I1A1 ήταν καθαρή ουσία (BI0894-02) (Πίν. 10)

Πίνακας 10: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si 58365 (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (65:35)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894I1A1	3,6	8.8
BI0894I1A2	0.7	30.0

Από τα υπολείμματα του πίνακα 4, το υπόλειμμα BI0894I2 μάζας 11.9 mg υποβλήθηκε σε HPLC κανονικής φάσης. Συλλέχθηκαν συνολικά πέντε κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ¹H NMR. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα BI0894I2B, BI0894I2C, BI0894I2D και BI0894I2E ήταν καθαρές ουσίες (BI0894-02, BI0894-04, BI0894-01 και BI0894-06, αντίστοιχα) (Πιν.11)

Πίνακας 11: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (60:40)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894I2A	0.3	9.6
BI0894I2B	1.0	25.2
BI0894I2C	1.4	27.9
BI0894I2D	2.2	30.9
BI0894I2E	1.5	36.3

Το υπόλειμμα BI0894I3 μάζας 5,2 mg αναλύθηκε με τη μέθοδο της αντίστροφης φάσης HPLC. Από τη διαδικασία αυτή, απομονώθηκαν τρία κλάσματα, τα οποία στη συνέχεια ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με τη μέθοδο ¹H NMR. Από τον έλεγχο προέκυψε ότι το κλάσμα BI0894I3C ήταν μια καθαρή ουσία (BI0894-11) (Πίν. 12).

Πίνακας 12: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere C ₁₈ (Grace, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	MeOH/H ₂ O (40:60)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894I3A	0.1	10.9
BI0894I3B	0.1	14.7
BI0894I3C	0.2	18.3

Το υπόλειμμα BI0894J μάζας 44,4 mg υπεβλήθη σε διαδικασία εκχύλισης στερεάς φάσης χρησιμοποιώντας στήλη κανονικής φάσης γεμισμένη με πυρίτιο. Το σύστημα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκε για την έκλυση περιλάμβανε μίγμα cHex/Me₂O αυξανόμενης πολικότητας, με συνολικό όγκο 20 mL, ξεκινώντας από αναλογία 70:30 cHex/Me₂O και φτάνοντας μέχρι 100% Et₂O και 100% MeOH. Από τη διαδικασία προέκυψαν έξι κλάσματα, τα οποία ελέγχθηκαν χρωματογραφικά με τη μέθοδο TLC (Πίν. 13) και στη συνέχεια συνενώθηκαν σε τέσσερα υπολείμματα. Αυτά τα υπολείμματα εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με τη μέθοδο ¹H NMR (Πίν. 15).

Πίνακας 13: Ληφθέντα κλάσματα και τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	cHex/Me ₂ O (70:30)
2	cHex/Me ₂ O (60:40)
3	cHex/Me ₂ O (50:50)
4	cHex/Me ₂ O (30:70)
5	Et ₂ O (100%)
6	MeOH (100%)

Πίνακας 14: Παραγόμενα υπολείμματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Μάζα (mg)
1-3	BI0894J1	10.2
4	BI0894J2	5.5
5	BI0894J3	18.8
6	BI0894J4	19.0

Το υπόλειμμα BI894J2 μάζας 5,5 mg υπεβλήθη σε ανάλυση HPLC κανονικής φάσης. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν τρία κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με τη μέθοδο ^1H NMR. Από τις φασματοσκοπικές αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα BI0894J2B ήταν καθαρή ουσία (BI0894-05) (Πίν. 15).

Πίνακας 15: Συνθήκες χρωματογραφίας, καθαρές ουσίες κλασμάτων που παρελήφθησαν, οι χρόνοι έκλουσης και μάζες τους.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (30:70)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J2A	0.2	10,,9
BI0894J2B	0.3	21,0
BI0894J2W	1.6	26,1

Τα υπολείμματα BI0894J2A και BI0894J2W συνενώθηκαν και το νέο υπόλειμμα ονομάστηκε BI0894J2W. Το δείγμα υποβλήθηκε σε ανάλυση HPLC κανονικής φάσης. Από τη διαδικασία προέκυψαν τρία κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με τη μέθοδο ^1H NMR. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το κλάσμα BI0894J2WB ήταν καθαρή ουσία (BI0894-05) (Πίν. 16).

Πίνακας 16: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (20:80)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J2WA	2.6	10.4
BI0894J2WB	2	20.4
BI0894J2WC	1	25.1

Το υπόλειμμα BI0894J2WC μάζας 1,0 mg υπεβλήθη σε HPLC αντίστροφης φάσης. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν δύο κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Οι φασματοσκοπικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι το κλάσμα BI0894J2WC2 ήταν καθαρή ουσία (BI0894-05) (Πίν. 17).

Πίνακας 17: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere C ₁₈ (Grace, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	MeOH/H ₂ O (40:60)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J2WC1	0.1	10.9
BI0894J2WC2	0.1	16.5

Το υπόλειμμα BI0894J3 μάζας 18,8 mg υπεβλήθη σε ανάλυση HPLC κανονικής φάσης. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν τέσσερα κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι το κλάσμα BI0894J3B ήταν καθαρή ουσία (BI0894-05) (Πίν. 18).

Πίνακας 18: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (25:75)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J3A	1.0	10.7
BI0894J3B	3.4	19.3
BI0894J3C	5.0	22.5
BI0894J3D	1.5	25.6

Το υπόλειμμα BI0894J3C μάζας 5,0 mg υποβλήθηκε σε ανάλυση HPLC αντίστροφης φάσης. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν επτά κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν

φασματοσκοπικά με τη μέθοδο ^1H NMR. Τα κλάσματα BI0894J3C2 και BI0894J3C7 ήταν καθαρές ουσίες (BI0894-07 και BI0894-08) αντίστοιχα (Πίν. 19).

Πίνακας 19: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere C ₁₈ (Grace, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	MeOH/H ₂ O (40:60)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J3C1	0.5	7.0
BI0894J3C2	1.7	10.2
BI0894J3C3	0.8	13.4
BI0894J3C4	0.9	19.6
BI0894J3C5	0.8	21.7
BI0894J3C6	0.5	33.4
BI0894J3C7	0.7	35.9

Το υπόλειμμα BI0894J3D μάζας 1,5 mg υποβλήθηκε σε ανάλυση με HPLC αντίστροφης φάσης. Από αυτή τη διαδικασία προέκυψαν τρία κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Από τις φασματοσκοπικές αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα BI0894J3D3 ήταν καθαρή ουσία (BI0894-06) (Πίν. 20).

Πίνακας 20: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere C ₁₈ (Grace, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	MeOH/H ₂ O (40:60)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J3D1	0.1	12.0
BI0894J3D2	0.1	25.0
BI0894J3D3	0.1	35.2

Το υπόλειμμα BI0894J4 μάζας 19,0 mg υποβλήθηκε σε ανάλυση HPLC κανονικής φάσης. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν πέντε κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ^1H NMR. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το κλάσμα με κωδικό BI0894J4C ήταν καθαρή ουσία (BI0894-07) (Πίν. 21).

Πίνακας 21: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Supelco SPLC-Si (Supelcosil, 250 mm x 10 mm)
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Me ₂ CO (15:85)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
BI0894J4A	0.8	10.7
BI0894J4B	0.9	17.2
BI0894J4C	1.2	18.8
BI0894J4D	1.5	21.5
BI0894J4E	0.5	23.4

Απομόνωση και καλλιέργεια στελέχη μυκήτων FI0104 και FI0068

Τα μυκητιακά στελέχη FI0068 και FI0104 ανήκουν στη συλλογή μικροοργανισμών θαλάσσιας προέλευσης του εργαστηρίου και είναι ενδοφυτικά στελέχη που έχουν απομονωθεί από θαλάσσιους μακροοργανισμούς. Το στέλεχος FI0068 απομονώθηκε από τον σπόγγο *Chondrosia reniformis*, ενώ το στέλεχος FI0104 απομονώθηκε από τον σπόγγο *Ircinia variabilis*. Και στις δύο περιπτώσεις, οι σπόγγοι συλλέχθηκαν από την περιοχή του Αγίου Φωκά στην Τήνο, τον Ιούνιο του 2013.

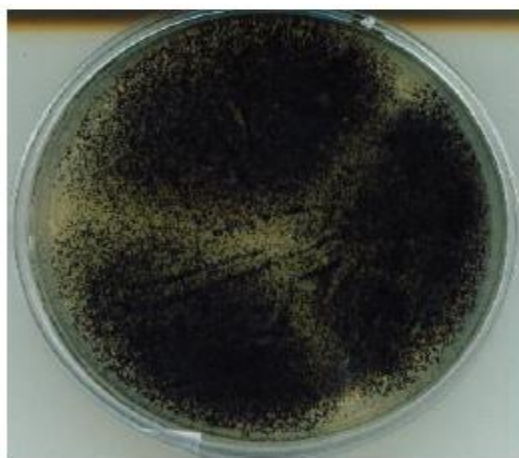
Για την εξαγωγή των δευτερογενών μεταβολιτών τους, τα μυκητιακά στελέχη καλλιεργήθηκαν σε μικρή κλίμακα χρησιμοποιώντας υγρό θρεπτικό μέσο YPG (Πίν. 22).

Πίνακας 22: Σύσταση υγρού θρεπτικού μέσου

Σύσταση (ανά 1 L αποστειρωμένου θαλασσινού νερού)	
D-Γλυκόζη	10 g
Εκχύλισμα ζύμης	5 g
Πεπτόνη	5 g

Για κάθε στέλεχος, πραγματοποιήθηκε καλλιέργεια σε συνολικό όγκο 300 mL, χρησιμοποιώντας κωνικές φιάλες χωρητικότητας 1 L. Η διαδικασία επώασης έγινε στους 27 °C για 10 ημέρες, με συνεχή ανάδευση σε περιστροφικό αναδευτήρα και ταχύτητα 125 rpm. Με την ολοκλήρωση της επώασης, η υγρή καλλιέργεια διηθήθηκε για να απομακρυνθούν τα μυκήλια. Το διήθημα εκχυλίστηκε με αιθυλενοξικό αιθέρα (EtOAc) και διαχωρίστηκε σε δύο φάσεις χρησιμοποιώντας διαχωριστική χοάνη, με σκοπό την συλλογή της οργανικής στοιβάδας. Η εκχύλιση επαναλήφθηκε άλλες δύο φορές. Τα εκχυλίσματα συνενώθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό.

Για το στέλεχος FI0068 (Εικ. 14) συλλέχθηκε αρχικό υπόλειμμα κίτρινου χρώματος και ελαιώδους υφής με μάζα 75.0 mg, ενώ για το στέλεχος FI0104 (Εικ. 15) το αρχικό υπόλειμμα ήταν επίσης κίτρινου χρώματος και ελαιώδους υφής, με μάζα 29.0 mg.

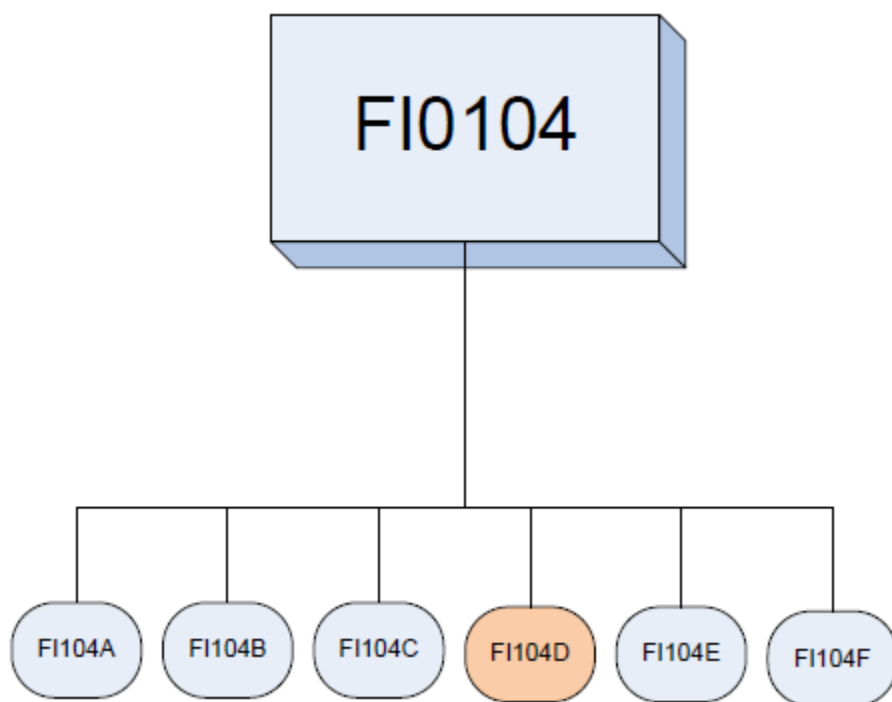


Εικόνα 14: Καλλιέργεια στελέχους FI0068 σε στερεό θρεπτικό υπόστρωμα PDA.



Εικόνα 15: Καλλιέργεια στελέχους FI0104 σε στερεό θρεπτικό υπόστρωμα PDA.

Η συνολική διαδικασία απομόνωσης των δευτερογενών μεταβολιτών από το αρχικό εκχύλισμα του οργανισμού FI0104 παρουσιάζεται σχηματικά στο ακόλουθο διάγραμμα (Σχ.1). Στη συνέχεια, περιγράφονται τα επιμέρους στάδια της διαδικασίας.



Σχήμα 1: Πορεία χρωματογραφικών διαχωρισμών αρχικού εκχυλίσματος FI0104, με πορτοκαλί χρώμα απεικονίζονται οι απομονωμένοι δευτερογενείς μεταβολίτες.

Το αρχικό υπόλειμμα FI0104 μάζας 29.0 mg υποβλήθηκε σε εκχύλιση στερεής φάσης με τη χρήση στήλης γέλης πυριτίου αντίστροφης φάσης. Για την έκλουση χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα διαλυτών που αποτελούνταν από μίγμα H₂O/MeOH με μειούμενη πολικότητα, σε όγκους των 2 mL, ξεκινώντας από 80% H₂O έως 100% MeOH, καθώς και 100% EtOAc σε όγκους 5 mL και 10 mL αντίστοιχα. Συλλέχθηκαν συνολικά 6 κλάσματα, τα οποία αναλύθηκαν χρωματογραφικά με τη μέθοδο TLC (Πίν. 24).

Στη συνέχεια, τα κλάσματα αυτά υπέστησαν περαιτέρω διαχωρισμό, με αποτέλεσμα την παραγωγή 9 υπολειμμάτων. Αυτά τα υπολείμματα εξετάστηκαν φασματοσκοπικά με ¹H NMR και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα FI104D περιείχε καθαρή ουσία, η οποία ταυτοποιήθηκε ως FI0104-01 (Πίν. 25).

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	H ₂ O/MeOH (80:20)
2	H ₂ O/MeOH (60:40)
3	H ₂ O/MeOH (40:60)
4	H ₂ O/MeOH (20:80)
5	MeOH (100%)
6	EtOAc (100%)

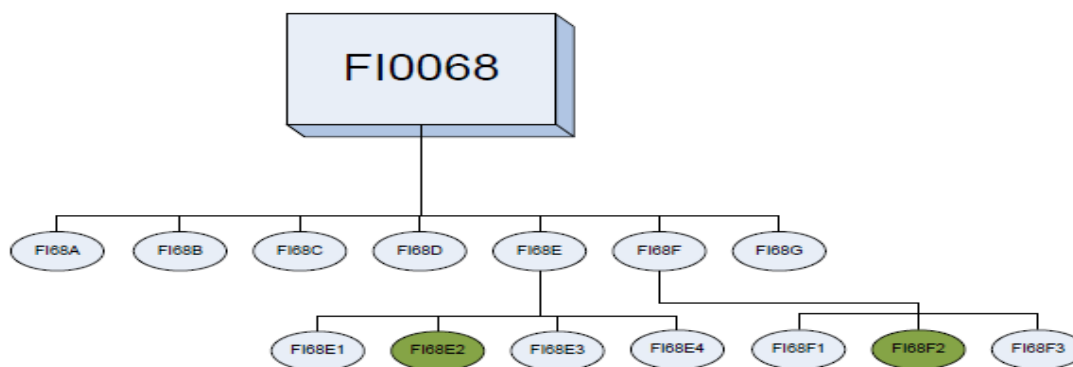
Εικόνα 16: Παραγόμενα κλάσματα και τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Μάζα (mg)
1	FI104A	1.6
2	FI104B	0.6
3	FI104C	0.3
4	FI104D	13.7
5	FI104E	66.0
6	FI104F	0.1

Εικόνα 17: Παραγόμενα υπολείμματα και οι μάζες αυτών.

Χρωματογραφικός διαχωρισμός και απομόνωση δευτερογενών μεταβολιτών στελέχους FI0068

Η συνολική διαδικασία απομόνωσης των δευτερογενών μεταβολιτών από το αρχικό εκχύλισμα του οργανισμού FI0068 παρουσιάζεται σχηματικά στο ακόλουθο διάγραμμα (Σχ. 2). Στη συνέχεια, περιγράφονται τα επιμέρους στάδια της διαδικασίας.



Σχήμα 2: Πορεία χρωματογραφικών διαχωρισμών αρχικού εκχυλίσματος FI0068, με πράσινο χρώμα απεικονίζονται οι απομονωμένοι δευτερογενείς μεταβολίτες.

Το αρχικό υπόλειμμα FI0068 μάζας 75.0 mg υποβλήθηκε σε εκχύλιση στερεής φάσης με τη χρήση στήλης γέλης πυριτίου αντίστροφης φάσης. Για την έκλουση χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα διαλυτών που αποτελούνταν από μίγμα H₂O/MeOH με μειούμενη πολικότητα, σε όγκους των 5 mL, ξεκινώντας από 80% H₂O έως 100% MeOH, καθώς και 100% EtOAc. Συλλέχθηκαν συνολικά 7 κλάσματα (Εικ.18), τα οποία αναλύθηκαν χρωματογραφικά με τη μέθοδο TLC ενώ στην συνέχεια προέκυψαν 7 υπολείμματα, τα οποία ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με ¹H NMR (Εικ. 19).

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	H ₂ O/MeOH (80:20)
2	H ₂ O/MeOH (60:40)
3	H ₂ O/MeOH (40:60)
4	H ₂ O/MeOH (40:60)
5	H ₂ O/MeOH (20:80)
6	MeOH (100%)
7	EtOAc (100%)

Εικόνα 18: Παραγόμενα κλάσματα και τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Μάζα (mg)
1	FI68A	7.0
2	FI68B	1.7
3	FI68C	2.0
4	FI68D	5.2
5	FI68E	11.4
6	FI68F	16.1
7	FI68G	3.4

Εικόνα 19: Παραγόμενα υπολείμματα και οι μάζες αυτών.

Το υπόλειμμα FI68F μάζας 16.1 mg υποβλήθηκε σε HPLC-RP. Από αυτή τη διαδικασία, συλλέχθηκαν συνολικά 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και αναλύθηκαν φασματοσκοπικά με ¹H NMR. Η ανάλυση έδειξε ότι το κλάσμα FI682 ήταν μια καθαρή ουσία (FI0068-01.)

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere C ₁₈ 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	H ₂ O-MeOH (80:20)
Ροή διαλύτη	1.5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
FI68F1	2.6	6.8
FI68F2	6.9	13.7
FI68F3	3.5	15.0

Εικόνα 20: Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Ανασκόπηση εργαστηριακών μεθόδων

Εν κατακλείδι, από τα συνολικά οργανικά υπολείμματα της καλλιέργειας του στελέχους βακτηρίου BI0894 και των στελεχών μυκητών FI0104 και FI0068 απομονώθηκαν 14 μεταβολίτες, οι οποίοι παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.

Σχήμα 3: Μεταβολίτες που απομονώθηκαν και οι μάζες αυτών.

Μεταβολίτης	Κωδικός	Κλάσματα	Μάζα (mg)
1	BI0894-01	BI0894I2D	2.2
2	BI0894-02	BI0894I1B, BI0894I2B	9.7
3	BI0894-03	BI0894I2E	1.5
4	BI0894-04	BI0894I1C, BI0894I2C	7.4
5	BI0894-05	BI0894J2B, BI0894J2WB, BI0894J3B, BI0894J2WC2	5.7
6	BI0894-06	BI0894J3D3	0.7
7	BI0894-07	BI0894J3C2, BI0894J4C	2.9
8	BI0894-08	BI0894J3C7	0.7
9	BI0894-09	BI0894I1D	4.5
10	BI0894-10	BI0894D2, BI0894E2	2.2
11	BI0894-11	BI0894I3C	0.2
12	BI0894-12	BI0894D3	0.6
13	FI0104-01	FI0104-D	13.7
	FI0068-01	FI0068F2, FI0068E2	7.9

Συνοπτικά, για τα παραπάνω στελέχη, ισχύουν τα εξής:

Βακτηριακό στέλεχος BI0894:

Απομονώθηκε από θαλάσσιο ίζημα στην περιοχή Αγ. Στέφανος της Κέρκυρας σε βάθος 3 μέτρων - Αύγουστος 2014. Το οργανικό υπόλειμμα, που προήλθε από την εκχύλιση της μεγάλης κλίμακας υγρής καλλιέργειας του επιλεγμένου βακτηριακού στελέχους, υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό, οδηγώντας στην απομόνωση και ταυτοποίηση δώδεκα δευτερογενών μεταβολιτών.

Μυκητιακό στέλεχος FI0104

Το μυκητιακό στέλεχος FI0104 απομονώθηκε από δείγμα του σπόγγου *Ircinia variabilis*, ο οποίος συλλέχθηκε στην περιοχή του Αγ. Φωκά στην Τήνο - Ιούνιος 2013. Το οργανικό υπόλειμμα που προέκυψε μετά την εκχύλιση της υγρής καλλιέργειας του συγκεκριμένου μυκητιακού στελέχους υποβλήθηκε σε χρωματογραφικούς διαχωρισμούς, με αποτέλεσμα να απομονωθεί και να ταυτοποιηθεί ένας δευτερογενής μεταβολίτης.

Μυκητιακό στέλεχος FI0068

Το μυκητιακό στέλεχος FI0068 απομονώθηκε από δείγμα του σπόγγου *Chondrosia reniformis*, το οποίο συλλέχθηκε στην περιοχή του Αγ. Φωκά στην Τήνο - Ιούνιος 2013. Το οργανικό υπόλειμμα, που προέκυψε μετά την εκχύλιση της υγρής καλλιέργειας του επιλεγμένου μυκητιακού στελέχους, υποβλήθηκε σε χρωματογραφικούς διαχωρισμούς, οδηγώντας στην απομόνωση ενός δευτερογενούς μεταβολίτη.

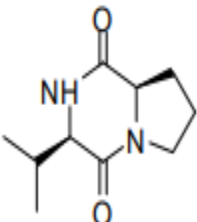
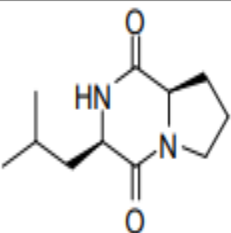
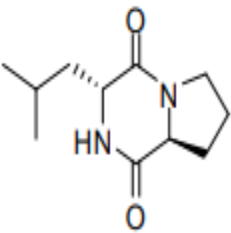
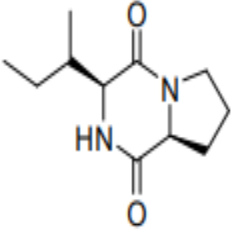
Φασματοσκοπικές μέθοδοι NMR και MS

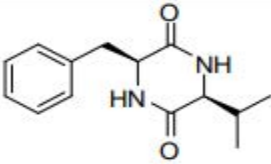
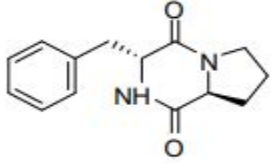
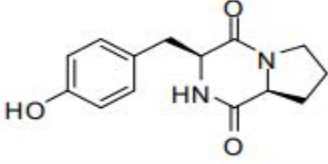
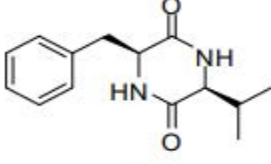
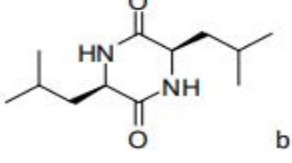
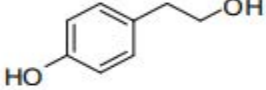
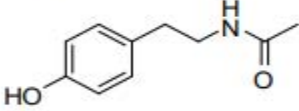
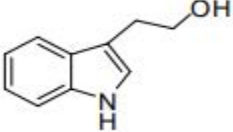
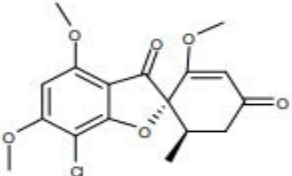
Συνολικά, από τα οργανικά εκχυλίσματα και του βακτηριακού στελέχους BI0894 και των μυκητιακών στελεχών FI0104 & FI0068, απομονώθηκαν με χρωματογραφικούς διαχωρισμούς δεκατέσσερις δευτερογενείς μεταβολίτες, εκ των οποίων μέχρι στιγμής ταυτοποιήθηκαν οι δεκατρείς (1–13) μέσω φασματοσκοπικών μεθόδων NMR και MS.

Πιο συγκεκριμένα, από το βακτηριακό στέλεχος BI0894 απομονώθηκαν εννέα 2,5-δικετοπιπεραζίνες (**1-9**), μία φαινολική ένωση (**10**), ένα ακεταμίδιο (**11**) και ένα αλκαλοειδές (**12**).

Από το μυκητιακό στέλεχος FI0104 απομονώθηκε το γνωστό αντιβιοτικό γκριζεοφουλβίνη (**13**)

Παρακάτω παρουσιάζεται η δομή των συγκεκριμένων μεταβολιτών (**1-13**)

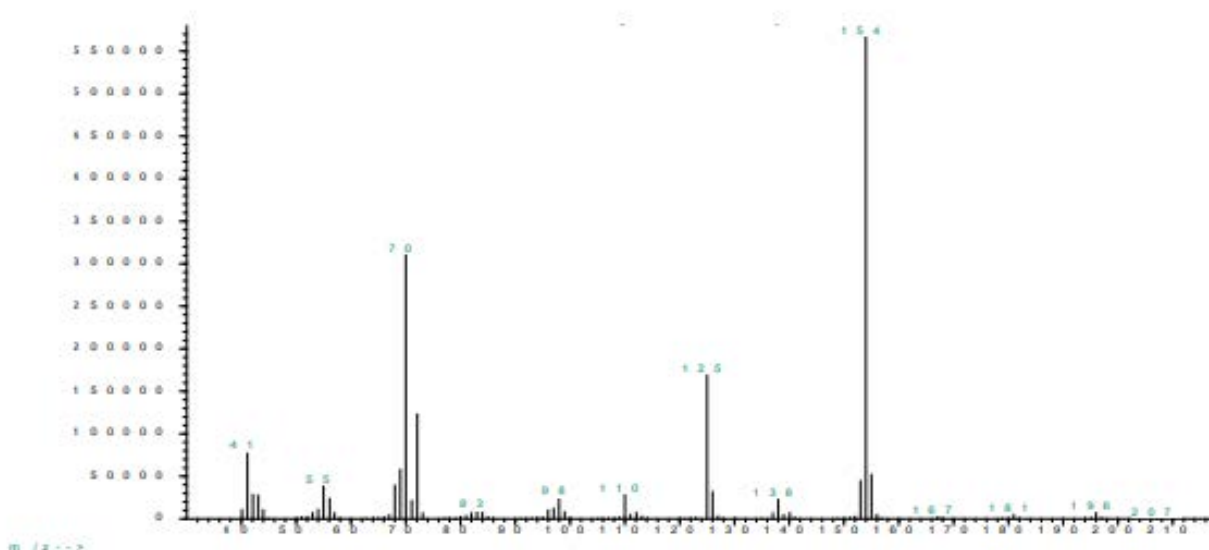
Μεταβολίτης	Δομή
1	
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

Εικόνα 21: Δομή Απομονωμένων Μεταβολιτών

Ο **μεταβολίτης 1** απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό με συνολική μάζα 2.2 mg, μετά από χρωματογραφικούς διαχωρισμούς .

Στο φάσμα μάζας του(εικ.22) , το μοριακό ιόν $[M]^+$ εμφανίζεται στα m/z 196, ενώ το θραύσμα $[M-C_3H_7]^+$ εμφανίζεται στα m/z 154.



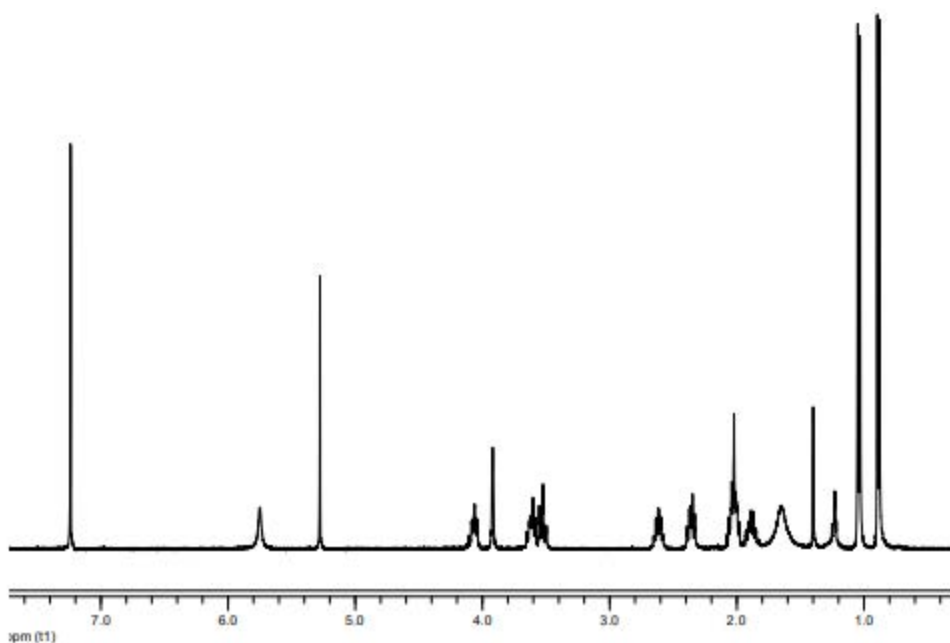
Εικόνα 22: Φάσμα μάζας (EIMS) - Μεταβολίτης 1.

Στο φάσμα 1H NMR του μεταβολίτη 1 (Εικ. 23) παρατηρήθηκαν:

- Δύο διπλές κορυφές μία στο δ 0.89 και μία στο δ 1.04. Κάθε μία από αυτές τις κορυφές αντιπροσωπεύει τρία πρωτόνια και σχετίζεται με πρωτόνια που βρίσκονται σε ομάδες αλειφατικών μεθυλίων
- Μια διπλή διπλών διπλών κορυφή στο δ 3.52 και μία τριπλή κορυφή γύρω στο δ 3.62. Κάθε μία από αυτές τις κορυφές αντιπροσωπεύει ένα πρωτόνιο και προέρχεται από πρωτόνια σε ένα μεθύλιο που συνδέεται με άτομο αζώτου.
- Μία ευρεία απλή κορυφή στο δ 3.92 και μία τριπλή κορυφή στο δ 4.02. Κάθε κορυφή αντιστοιχεί σε ένα πρωτόνιο και προέρχεται από πρωτόνια μεθινίων που βρίσκονται σε έναν δικετοπιπεραζινικό δακτύλιο.
- Μία ευρεία κορυφή στο δ 5.75, η οποία αντιπροσωπεύει ένα μόνο πρωτόνιο και αναφέρεται σε πρωτόνιο με υψηλή κινητικότητα.

Η ανάλυση των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του μεταβολίτη 1 καθόρισε τον μοριακό τύπο του ως $C_{10}H_{16}O_2N_2$, με τέσσερις βαθμούς ακορεστότητας. Υπολογίζοντας ότι οι δύο από αυτούς τους βαθμούς οφείλονται σε διπλούς δεσμούς καρβονυλίων, προκύπτει ότι το μόριο έπρεπε να έχει δικυκλική δομή.

Η σύγκριση αυτών των δεδομένων με αντίστοιχα στοιχεία στη βιβλιογραφία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο μεταβολίτης 1 ταυτίζεται με το γνωστό φυσικό προϊόν *cis*-κυκλο-(Pro-Val). Αυτό το μόριο έχει απομονωθεί προηγουμένως από τον *Aspergillus awamori* [Takaya et al. 2007] και έχει καταγραφεί για τις αντιβακτηριακές του ιδιότητες [El-Dien et al. 2015].



Εικόνα 23: Φάσμα ^1H NMR - Μεταβολίτης 1.

Θέση	Πειραματικά δεδομένα	Βιβλιογραφικά δεδομένα
3	3.92 brs	3.91 brs
4	5.75 brs	-
6	4.06 t (7.2)	4.05 brt (7.3)
7	2.02 m	2.35 m, 2.02 m
8	2.02 m, 1.87 m	2.02 m, 1.88 m
9	3.62 m, 3.52 ddd (11.7, 9.0, 2.9)	3.62 dt (12.1, 8.1), 3.52 ddd (12.1, 9.5, 2.9)
10	2.61 m	2.61 dsept (7.0, 2.6)
11	1.04 d (7.2)	1.04 d (7.0)
12	0.89 d (6.8)	0.89 d (7.0)

Πίνακας 23: Φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H NMR - Μεταβολίτη 1 σε CDCl_3

Με την ίδια διαδικασία, έχουμε την ικανότητα να ανακαλύψουμε ποιοι απομονωμένοι μεταβολίτες έχουν καταγραφεί στο παρελθόν, ποιοί ανακαλύπτονται για πρώτη φορά στην ιστορία καθώς και τις μοναδικές θεραπευτικές ιδιότητες του κάθε μεταβολίτη.

Στην προκειμένη περίπτωση, στο πειραματικό σκέλος που πραγματοποίησε η Αλεξάνδρα-Αναστασία Ζαριδάκη από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών τον Ιούλιο 2017, για τους υπόλοιπους μεταβολίτες (2-13), ισχύουν τα εξής εν συντομία:

Μεταβολίτης 2: Πρόκειται για το cis-κυκλο-(Pro-Leu) ένα φυσικό προϊόν που έχει ανακαλυφθεί στον μύκητα *Epichloe typhina* [Seto et al. 2005]. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορες βιολογικές του ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των αντιβακτηριακών δράσεων, ιδιαίτερα κατά των *Bacillus cereus* και *Staphylococcus aureus*, καθώς και των αντιφλεγμονωδών και κυτταροτοξικών ιδιοτήτων του [Liu et al. 2012]. Επίσης, είναι γνωστό ότι καταστέλλει την παραγωγή αφλατοξινών από τον μύκητα *Aspergillus parasiticus* [Yan et al. 2004] και αναστέλλει την εγκατάσταση του βακτηρίου *B. reticulatus*, λειτουργώντας κατά της βιοεπίστρωσης (Peng et al. 2014).

Μεταβολίτης 3: Πρόκειται για το trans-κυκλο-(Pro-Leu) - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον σπόγγο *Calyx cf. podatypa* (Adamczeski et al. 1995). Έχουν αναφερθεί οι αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές του δράσεις, με αποτελέσματα που πολλές φορές υπερβαίνουν αυτά των εμπορικών αντιβιοτικών. Επιπλέον, είναι αποτελεσματικό κατά του φυτοπαθογόνου *Penicillium expansum*, που προσβάλλει συγκομισμένους καρπούς (Kumar et al. 2012).

Μεταβολίτης 4: Πρόκειται για το cis-κυκλο-(Pro-Ile) είναι ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον *A. awamori* [Fdhila et al. 2003] και παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση [Takaya et al. 2007]. Επιπλέον, επάγει την έκφραση γονιδίων ανθεκτικότητας απέναντι σε παθογόνα φυτών, καθιστώντας το δυνητικά οφέλες παράγοντα στη γεωργία.

Μεταβολίτης 5: Πρόκειται για το cis-κυκλο-(Pro-Phe) - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον μύκητα *A. awamori* [Takaya et al. 2007]. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι διαθέτει αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δράση [Milne et al. 1998]. Επιπλέον, αναστέλλει την ανάπτυξη ορισμένων κυτταρικών σειρών [Graz et al. 2000].

Μεταβολίτης 6: Πρόκειται για το γνωστό φυσικό προϊόν trans-κυκλο-(Pro-Phe), το οποίο έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον *B. subtilis* και διαθέτει αντιβακτηριακή δράση [Wang et al. 2010].

Μεταβολίτης 7: Πρόκειται για το cis-κυκλο-(Pro-Tyr) - ένα γνωστό φυσικό προϊόν το οποίο έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον *B. cereus subsp. thuringiensis* [Kumar et al. 2014] και διαθέτει αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δράση [Kilian et al. 2011].

Μεταβολίτης 8: Πρόκειται για το cis-κυκλο-(Phe-Val) [Stark et al. 2005] - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον σπόγγο *Acanthella cavernosa* [Laville et al. 2015] και διαθέτει ανθελονοσιακή δράση [Perez-Picaso et al. 2012].

Μεταβολίτης 9: Πρόκειται για το cis-κυκλο-(Leu-Leu) [Fukarawa et al. 2012] - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από το *B. subtilis* [Lu et al. 2009]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, διαθέτει αντιοξειδωτική δράση [Fukarawa et al. 2012]

Μεταβολίτης 10: Πρόκειται για την τυροσόλη - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από μύκητα *Stereum* [Ivanova et al. 2003] και διαθέτει αντιμικροβιακή δράση [Sun et al. 2015]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, διαθέτει επίσης

αντιοξειδωτική δράση, καθιστώντας το αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της αθηροσκλήρωσης [Gusman-Lopez et al. 2007].

Μεταβολίτης 11: Πρόκειται για το N-ακετυλο-τυραμίνη - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από το ακτινοβακτήριο *Microbispora aerata* [Ivanova et al. 2003] και παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση [Sun et al. 2015]. Επιπλέον, διαθέτει αντιμυκητιακή και κυτταροτοξική δράση κατά πάρα πολλών καρκινικών σειρών [Yang et al. 2015].

Μεταβολίτης 12: Πρόκειται για την τρυπτοφόλη, η οποία έχει παρουσιάσει αντιβιοτική και φυτοτοξική δράση [Gusman-Lopez et al. 2006]

Μεταβολίτης 13: Πρόκειται για την γκριζοφουλβίνη - ένα γνωστό φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί στο παρελθόν από τον μύκητα *Penicillium griseofulvum* [Bossche et al. 2003]. Έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση μυκητιάσεων τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Επίσης, έχει ικανότητα αναστολής της ανάπτυξης του μυκηλίου πολλών φυτοπαθογόνων μυκήτων [Park et al. 2005].

Απομόνωση και ανακάλυψη για πρώτη φορά δευτερογενών μεταβολιτών βακτηριακών στελεχών *Bacillus endophyticus* BI0327, *Streptomyces althiolicus* BI0850, *Streptomyces smyrnaeus* BI0918 και *Bacillus subtilis* BI0980

Αδήριτη ανάγκη να αναφέρουμε και τις περιπτώσεις όπου οι δευτερογενείς απομονωμένοι μεταβολίτες, ανακαλύπτονται για πρώτη φορά στην φύση και οι οποίοι είναι άξιοι περαιτέρω μελέτης για πιθανές φαρμακευτικές ή άλλες επιδράσεις που μπορεί να διαθέτουν.

Σύμφωνα με τις εργαστηριακές αναλύσεις της Μαρίας Χαριζάνης, από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σεπτέμβριος 2019, είναι δυνατή η ανακάλυψη νέων φυσικών προϊόντα δευτερογενών χρήσιμων μεταβολιτών από φυσικές πηγές. Οι εικόνες αποτελούν προϊόν της μελέτης της.

Πιο συγκεκριμένα:

Σκοπός της διδακτορικής έρευνας της Μαρίας Χαριζάνης ήταν η απομόνωση και η ταυτοποίηση νέων φυσικών ουσιών με βιολογική δραστηριότητα, μελετώντας τη χημική σύσταση των οργανικών εκχυλισμάτων από τέσσερα βακτηριακά στελέχη θαλάσσιας προέλευσης.

Ειδικότερα, τα βακτηριακά στελέχη *Bacillus endophyticus* BI0327, *Streptomyces althiolicus* BI0850, *Streptomyces smyrnaeus* BI0918 και *Bacillus subtilis* BI0980 επιλέχθηκαν για μελέτη. Αυτά απομονώθηκαν από θαλάσσια ιζήματα που συλλέχθηκαν στο Αιγαίο (Μήλος) και το Ιόνιο Πέλαγος (Κεφαλονιά και Κέρκυρα), με βασικό κριτήριο την ενδιαφέρουσα χημική τους σύνθεση κατά την προκαταρκτική ανάλυση των οργανικών εκχυλισμάτων τους σε μικρή κλίμακα, χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία ¹H NMR και υγρή χρωματογραφία (HPLC-PDA και LC-MS).

Από τα οργανικά εκχυλίσματα που ελήφθησαν μετά από υγρή καλλιέργεια σε μεγάλη κλίμακα των επιλεγμένων βακτηριακών στελεχών, απομονώθηκαν μέσω χρωματογραφικών διαχωρισμών

78 διαφορετικοί δευτερογενείς μεταβολίτες. Από αυτούς, μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί οι 75 (**1–75**) χρησιμοποιώντας φασματοσκοπικές μεθόδους NMR και MS. Από τους ταυτοποιημένους μεταβολίτες, 12 ήταν νέες φυσικές ουσίες (**14, 30, 35–38, 55, 56, 64, 65 και 69**), ενώ 6 απομονώθηκαν για πρώτη φορά από φυσική πηγή (**29, 33, 34, 49, 67 και 70**).

Πιο αναλυτικά:

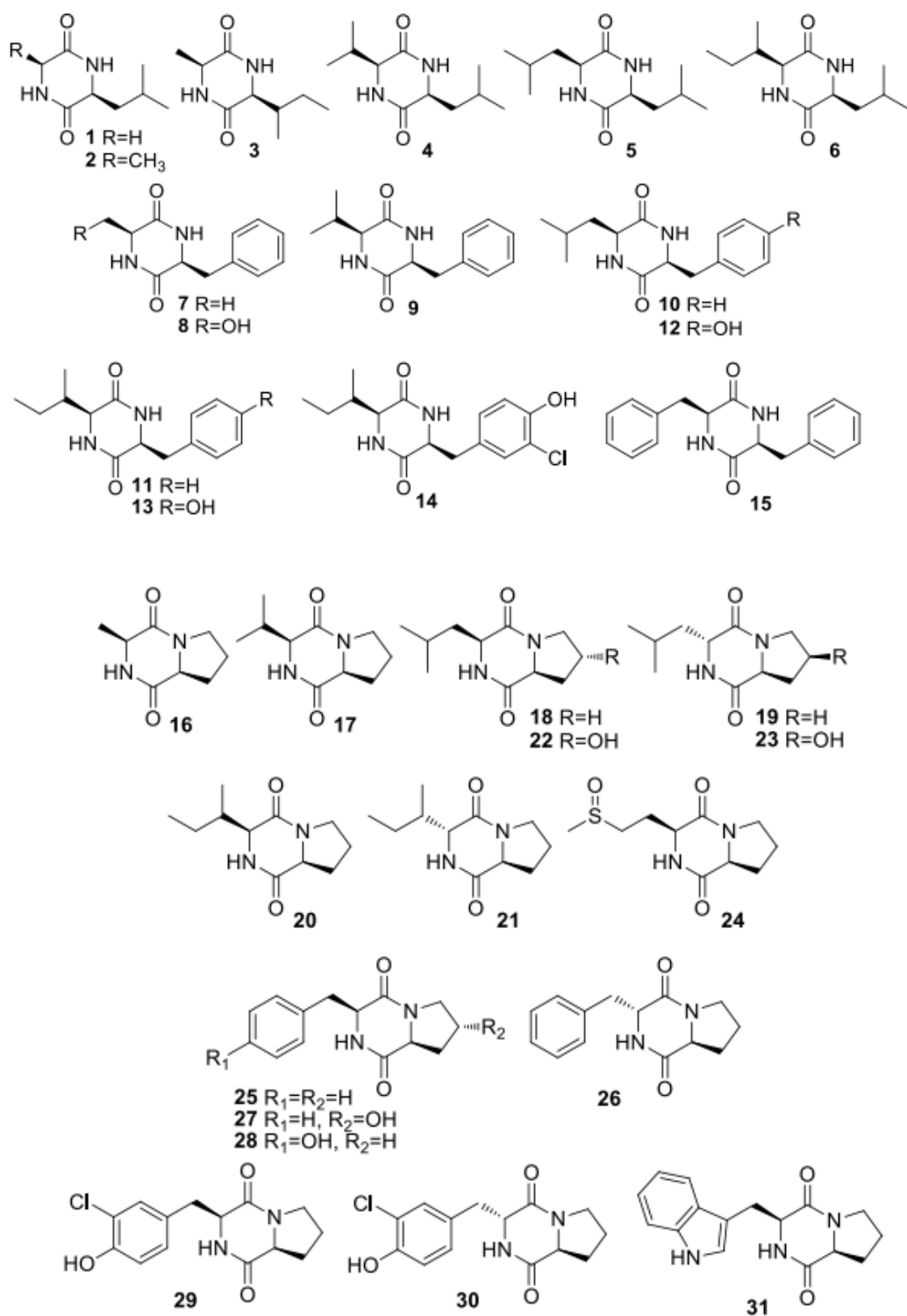
- Από το βακτηριακό στέλεχος *B. endophyticus* BI0327 απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν 25 δευτερογενείς μεταβολίτες: (i) εννέα 2,5-δικετοπιπεραζίνες (2,5-DKPs) (**17–20, 22, 23, 25, 27 και 31**), (ii) τρία παράγωγα του ινδολίου (**39, 40 και 43**), (iii) μία ναφθοκινόνη (**50**), (iv) δύο τριτερπενικές ενώσεις (**71 και 72**), (v) οκτώ απλά αρωματικά παράγωγα (**53–58, 60 και 61**), εκ των οποίων τα δύο (**55 και 56**) είναι νέα φυσικά προϊόντα, και (vi) δύο παράγωγα μεθακρυλικού οξέος (**68 και 70**), με το ένα (**70**) να απομονώνεται για πρώτη φορά από φυσική πηγή.

- Από το βακτηριακό στέλεχος *S. althiolicus* BI0850 απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν δύο δευτερογενείς μεταβολίτες: μία 2,5-DKP (**18**) και μία απλή αζωτούχος ένωση (**48**).

- Από το βακτηριακό στέλεχος *S. smyrnaeus* BI0918 απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν συνολικά 44 δευτερογενείς μεταβολίτες: (i) είκοσι τέσσερις 2,5-δικετοπιπεραζίνες (**1–7, 9–11, 13, 15–21, 24–26, 28, 30 και 31**), εκ των οποίων η μία (**30**) είναι νέο φυσικό προϊόν, και (ii) επτά παράγωγα βενζοδιαζεπινών (**32–38**), εκ των οποίων τα τέσσερα (**35, 36, 37 και 38**) είναι νέα φυσικά προϊόντα και τα δύο (**33 και 34**) απομονώθηκαν για πρώτη φορά από φυσική πηγή, (iii) ένα παράγωγο του ινδολίου (**43**), (iv) δύο παράγωγα νουκλεοσιδίων (**45 και 46**), (v) δύο αζωτούχες ενώσεις (**47 και 49**), με την ένωση 49 να απομονώνεται για πρώτη φορά από φυσική πηγή, (vi) μία απλή θειούχος ένωση (**51**), (vii) δύο παράγωγα βενζοϊκού οξέος (**58 και 59**), (viii) ένα παράγωγο γλυκερόλης (**63**), (ix) ένα παράγωγο μεθακρυλικού οξέος (**69**), το οποίο αποτελεί νέο φυσικό προϊόν και (x) τρεις πολυαιθερικοί μεταβολίτες υψηλού μοριακού βάρους (**73–75**).

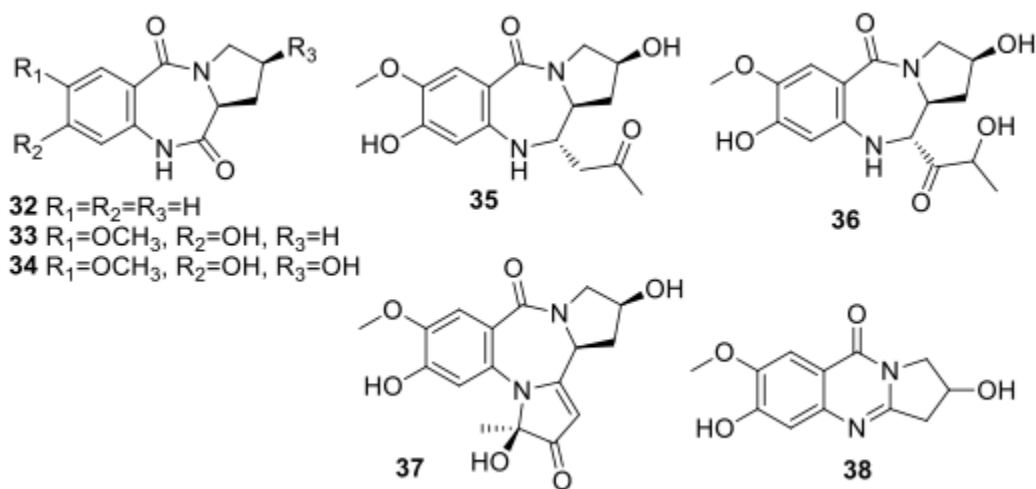
- Από το βακτηριακό στέλεχος *B. subtilis* BI0980 απομονώθηκαν και παράλληλα ταυτοποιήθηκαν 34 δευτερογενείς μεταβολίτες: (i) δεκαεννέα 2,5-δικετοπιπεραζίνες (**2–4, 7–9, 12, 13, 14, 17–21, 25, 26 και 28–30**), από τις οποίες οι δύο (**14 και 30**) είναι νέα φυσικά προϊόντα και η μία (**29**) απομονώθηκε για πρώτη φορά από φυσική πηγή, (ii) τρία παράγωγα ινδολίου (**39, 41 και 42**), (iii) ένα νουκλεοσιδικό παράγωγο (**44**), (iv) ένα φλαβονοειδές (**52**), (v) πέντε παράγωγα βενζοϊκού οξέος (**57, 58 και 60–62**), (vi) δύο μονοτερπένια (**64 και 65**), τα οποία είναι νέα φυσικά προϊόντα, (vii) δύο φαινολικά παράγωγα με tert-βουτυλομάδες (**66 και 67**), με το 67 να απομονώνεται για πρώτη φορά από φυσική πηγή και (viii) ένα παράγωγο μεθακρυλικού οξέος (**68**).

Οι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες ταξινομούνται σύμφωνα με τη χημική τους δομή. Συνολικά, απομονώθηκαν 31 2,5-δικετοπιπεραζίνες (**1–31**), από τις οποίες οι δεκαέξι (**16–31**) περιέχουν το αμινοξύ προλίνη, που συναντάται συχνότερα στη φύση, ενώ οι δεκαπέντε (**7–15 και 25–31**) περιέχουν αρωματικά αμινοξέα. Ο μεταβολίτης 29 απομονώθηκε για πρώτη φορά από φυσική πηγή, ενώ οι μεταβολίτες 14 και 30 αποτελούν νέα φυσικά προϊόντα.



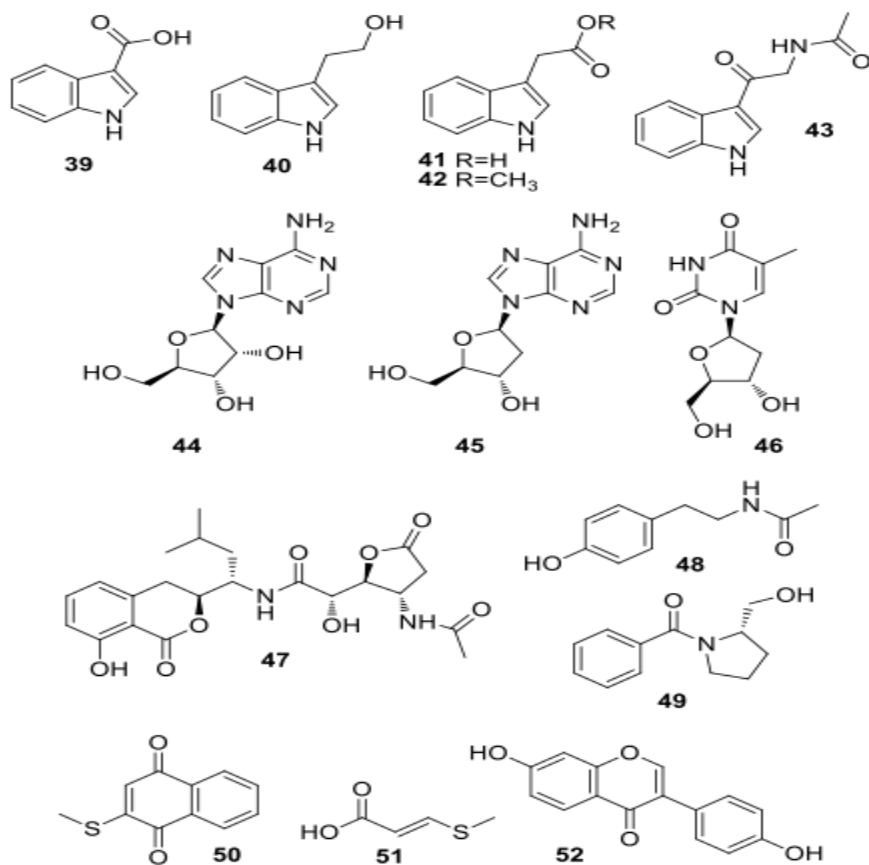
Εικόνα 24: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (1-31)

Οι μεταβολίτες 32-38 ανήκουν στην κατηγορία των βενζοδιαζεπινών, οι οποίες συναντώνται σε στελέχη του γένους *Streptomyces*. Από αυτούς, οι μεταβολίτες 33 και 34 απομονώνονται για πρώτη φορά από φυσική πηγή, ενώ οι μεταβολίτες 35-38 είναι νέα φυσικά προϊόντα. Ο μεταβολίτης 37 ξεχωρίζει λόγω του πρωτότυπου ανθρακικού του σκελετού.



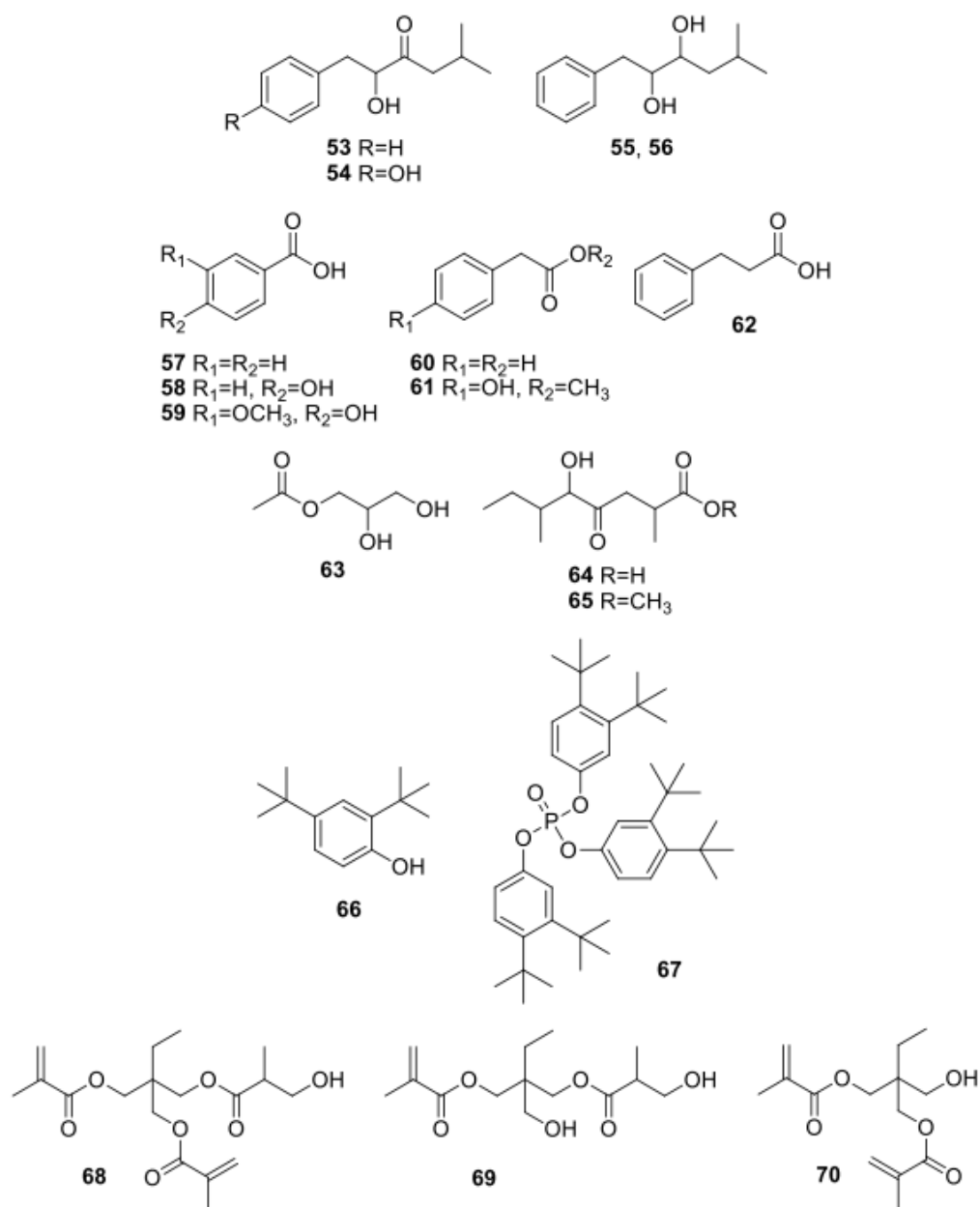
Εικόνα 25: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (32-38)

Επιπρόσθετα, ταυτοποιήθηκαν πέντε παράγωγα ινδολίου (39-43), τρία νουκλεοσιδικά παράγωγα (44-46) και τρεις αζωτούχες ενώσεις (47-49), εκ των οποίων η ένωση 49 απομονώθηκε για πρώτη φορά από φυσική πηγή. Επίσης, ταυτοποιήθηκαν οι θειούχες ενώσεις 50 και 51, καθώς και το φλαβονοειδές 52.



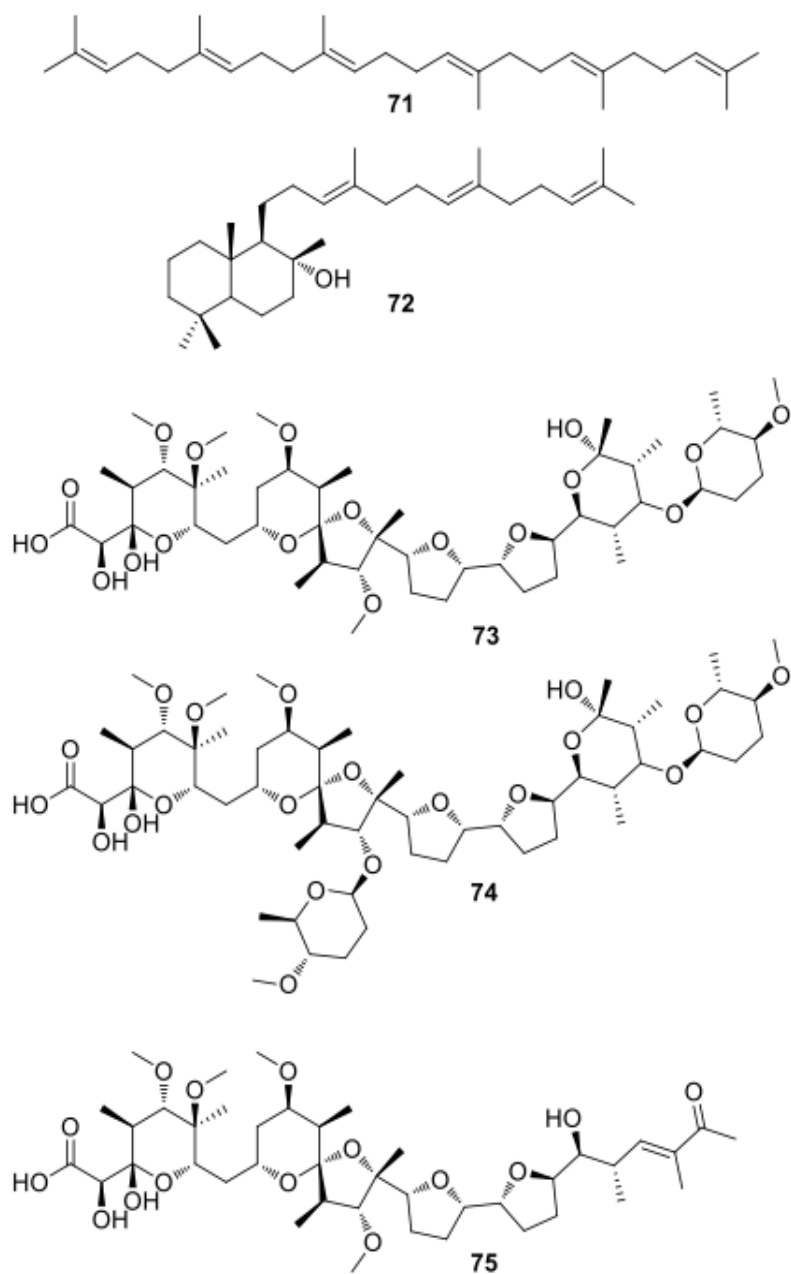
Εικόνα 26: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (39-52)

Οι μεταβολίτες 53-56 είναι απλά αρωματικά μόρια, με τους δύο από αυτούς (55 και 56) να αναγνωρίζονται ως νέα φυσικά προϊόντα. Επιπλέον, εντοπίστηκαν έξι παράγωγα βενζοϊκού οξέος (57-62), ένα απλό παράγωγο γλυκερόλης (63) και δύο οξυγονωμένα μονοτερπένια (64 και 65), τα οποία θεωρούνται νέα φυσικά προϊόντα. Οι μεταβολίτες 66 και 67 είναι αρωματικές ενώσεις που περιλαμβάνουν *tert*-βούτυλομάδες, με τον 67 να απομονώνεται για πρώτη φορά από φυσική πηγή. Τέλος, οι μεταβολίτες 68-70 είναι παράγωγα μεθακρυλικού οξέος, με τον 69 να είναι νέο φυσικό προϊόν και τον 70 να αναγνωρίζεται επίσης για πρώτη φορά από φυσική πηγή.



Εικόνα 27: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (53-70)

Επιπλέον, απομονώθηκαν δύο τριτερπένια: ένα γραμμικό (71) και ένα δικυκλικό (72). Τέλος, αναγνωρίστηκαν τρεις πολυαιθερικές ενώσεις με υψηλό μοριακό βάρος (73-75), των οποίων τα φασματοσκοπικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται για πρώτη φορά, καθώς στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μόνο τα άλατα νατρίου τους.



Εικόνα 28: Απομονωμένοι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες (71-75)

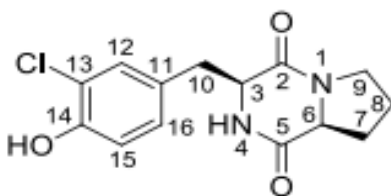
Η αξιολόγηση της βιολογικής δραστηριότητας των μεταβολιτών που έχουν απομονωθεί σε επαρκείς ποσότητες βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο εξέλιξης.

Παρακάτω ακολουθούν τα ολοκληρωμένα εργαστηριακά δεδομένα για τον μεταβολίτη 29 που απομονώθηκε για πρώτη φορά από φυσική πηγή. Η ίδια διαδικασία εφαρμόζεται και στους υπόλοιπους μεταβολίτες της ερευνήτριας Μαρίας Χαριζάνης Σεπτέμβριος 2019.

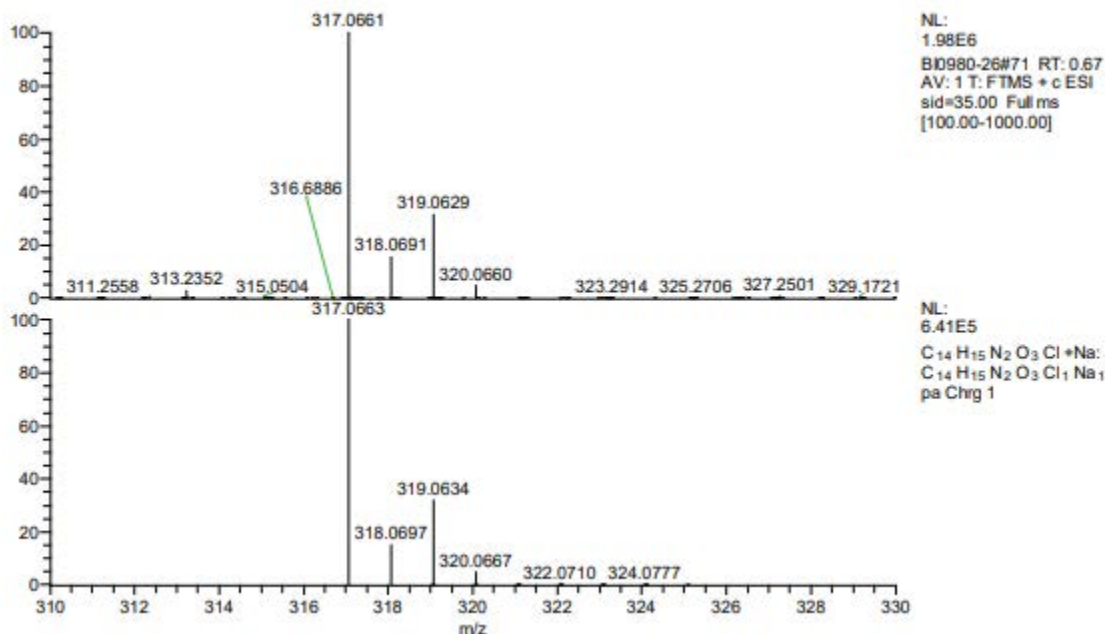
Μεταβολίτης 29:

Ο μεταβολίτης 29 απομονώθηκε μέσω μιας σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως λευκό στερεό υπόλειμμα μάζας 1,6 mg.

Στο φάσμα μάζας υψηλής ανάλυσης του μεταβολίτη 29 παρατηρήθηκε ψευδομοριακό ιόν $[M+Na]^+$ με m/z 317,0660 και ισοτοπική κορυφή σε m/z 319,0629, με αναλογία 3:1, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ατόμου χλωρίου στο μόριο.



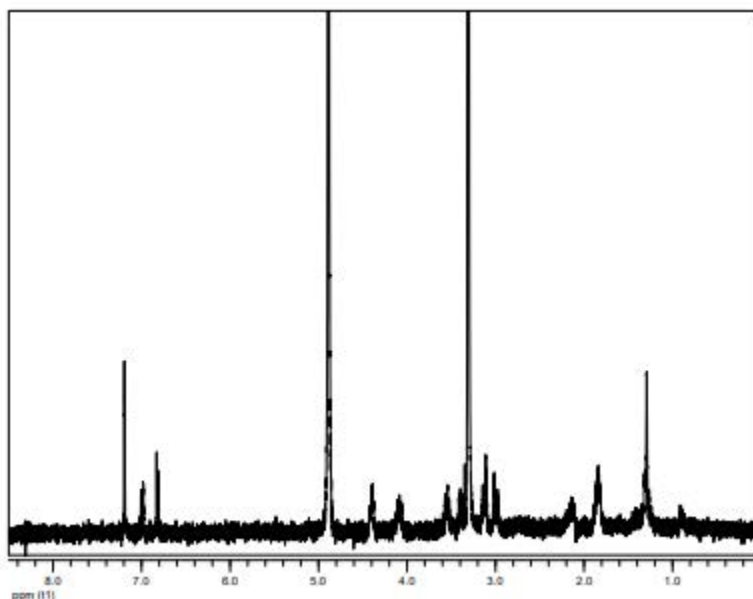
Εικόνα 29: Μεταβολίτης 29



Εικόνα 30: Φάσμα μάζας (HR-ESIMS) - Μεταβολίτης 29

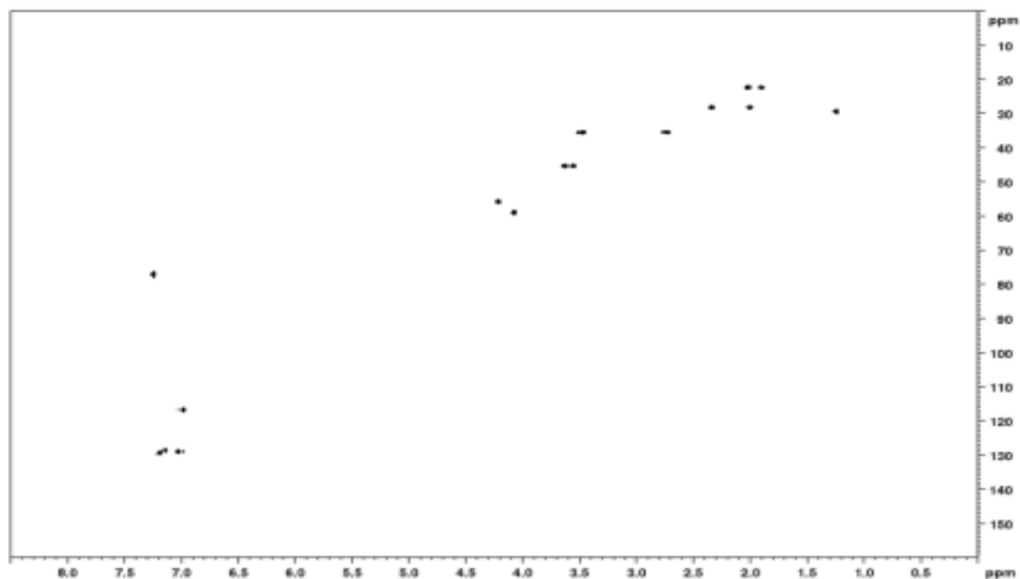
Στο φάσμα ^1H NMR του μεταβολίτη 29 σε CDCl_3 , παρατηρήθηκαν σήματα παρόμοια με αυτά του μεταβολίτη 28. Η διαφορά εντοπίστηκε σε αρωματική περιοχή, όπου παρουσιάστηκαν 3 κορυφές (δ 6,98, 7,03 και 7,18), που ανήκουν σε τρία διαφορετικά πρωτόνια και είναι χαρακτηριστικές για έναν 1,2,4-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο.

Στο φάσμα ^1H NMR του μεταβολίτη 29 σε CD_3OD , τα σήματα ήταν παρόμοια, εκτός από το σήμα του ευκίνητου πρωτονίου, το οποίο είχε αντικατασταθεί με δευτέριο.

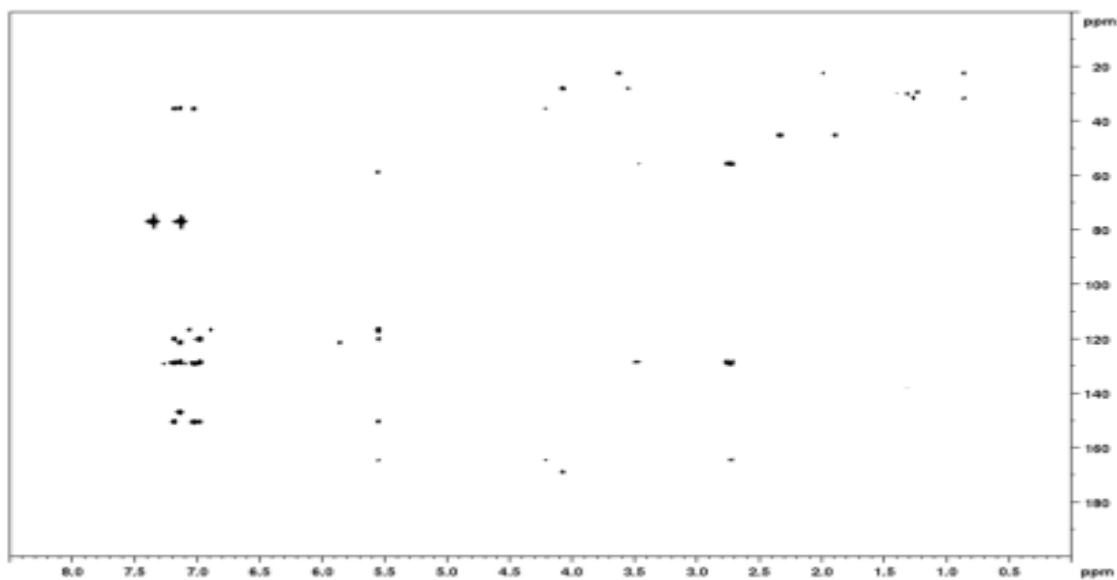


Εικόνα 31: Φάσμα ^1H NMR - Μεταβολίτης 29 σε CD_3OD .

Αναλύοντας τα φάσματα HSQC (Εικ. 32) και HMBC (Εικ. 33), αποκαλύφθηκε η παρουσία δεκατεσσάρων ατόμων άνθρακα στο μόριο. Αυτά περιλάμβαναν τέσσερα δευτεροταγή, πέντε τριτοταγή και πέντε τεταρτοταγή άτομα άνθρακα. Ανάμεσά τους, εντοπίστηκαν δύο μεθίνια σε δ 4,21 / 55,8 και δ 4,07 / 59,0, τα οποία αναγνωρίστηκαν ως μεθίνια από δύο αμινοξέα. Επιπλέον, αναγνωρίστηκαν έξι sp^2 άνθρακες που ανήκουν σε έναν αρωματικό δακτύλιο, καθώς και δύο τεταρτοταγή άτομα άνθρακα σε δ 164,7 και 169,1, τα οποία συνδέονται με δύο αμιδικά καρβονύλια.



Εικόνα 32: Φάσμα HSQC - Μεταβολίτης 29 σε CDCl₃.



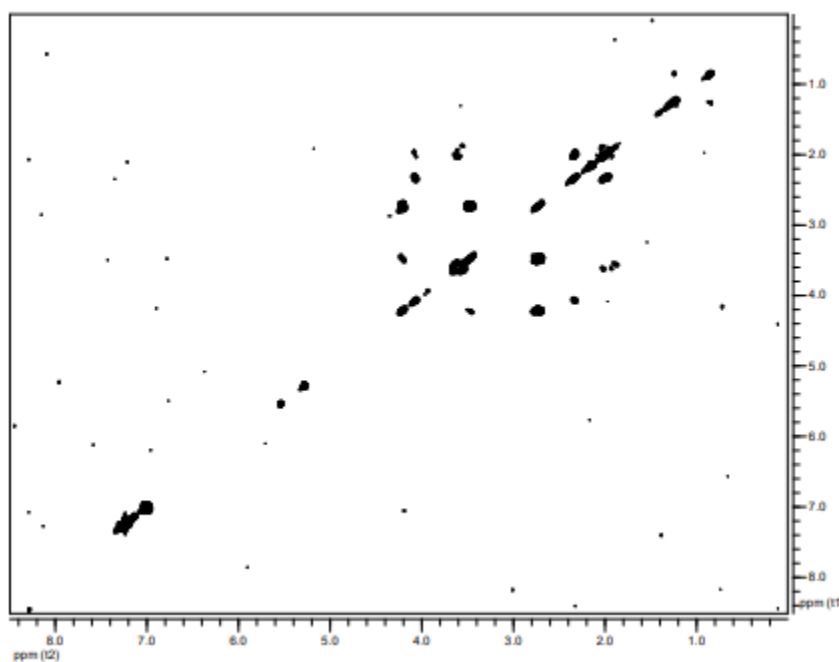
Εικόνα 33: Φάσμα HMBC - Μεταβολίτης 29 σε CDCl₃.

Η συνδυασμένη ανάλυση των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του μεταβολίτη 29 καθόρισε τον μοριακό τύπο C₁₄H₁₅N₂O₃Cl. Λαμβάνοντας υπόψη τα δύο καρβονύλια και τον αρωματικό δακτύλιο ως έξι από τους οκτώ βαθμούς ακορεστότητας, το μόριο αναμένεται να είναι τρικυκλικό.

Η δισδιάστατη χημική δομή του μεταβολίτη 29 έγινε με τη βοήθεια των συσχετίσεων (Εικ. 34) που καταγράφηκαν στα φάσματα HSQC, HMBC και COSY (Εικ. 35). Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY επιβεβαίωσαν την παρουσία υποκατεστημένης τυροσίνης και προλίνης. Οι συσχετίσεις στο φάσμα HMBC συνέβαλαν στη διαμόρφωση της αλληλουχίας των ατόμων στη δομή του μεταβολίτη 29.

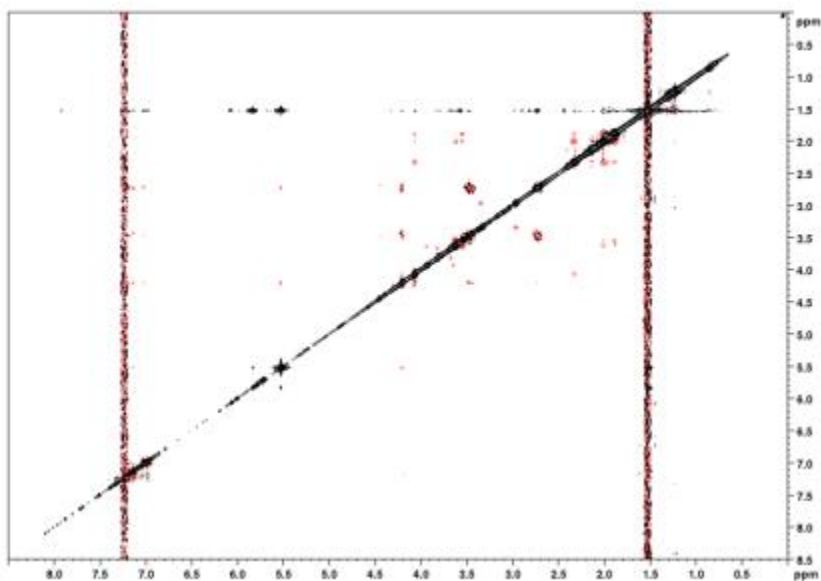


Εικόνα 34: Ομοπυρηνικές συζεύξεις COSY & ετεροπυρηνικές συζεύξεις HMBC – Μεταβολίτης 29.



Εικόνα 35: Φάσμα COSY - Μεταβολίτης 29 σε CDCl₃.

Η σχετική απόδοση της στεreoχημείας των δύο ασύμμετρων κέντρων του μεταβολίτη 29 καθορίστηκε με βάση τις συσχετίσεις που καταγράφηκαν στο φάσμα NOESY (Εικ. 124). Η συσχέτιση NOE μεταξύ των πρωτονίων H-3 και H-6 αποκάλυψε το ομοεπίπεδο προσανατολισμό τους (cis διάταξη).



Εικόνα 36: Φάσμα NOESY - Μεταβολίτης 29 σε CDCl₃.

Η σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη 29 με εκείνα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για παρόμοια μόρια όρισε την ταυτοποίησή του ως το συνθετικό προϊόν *cis*-κυκλο(προλίνη-3-χλωρο-τυροσίνη) [*cis*-cyclo (Pro-3-chloro-Tyr)], το οποίο απομονώνεται για πρώτη φορά από φυσική πηγή [Bobylen et al., 1996]. Το βρωμιωμένο ανάλογο του 29 είχε προηγουμένως απομονωθεί από στέλεχος του ακτινοβακτηρίου *Nocardia ignorata* [Noël et al., 2017]. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη 29 παρατίθενται στον Πίνακα 24.

Θέση	δ_c^a	δ_H^a	$\delta_H^{a,b}$	δ_H^c
2	164.7	-	-	-
3	55.8	4.21 (td, 10.0, 3.3)	4.23 (dd, 9.5, 3.3)	4.39 (m)
4	-	5.55 (br s)	5.61 (s)	-
5	169.1	-	-	-
6	59.0	4.07 (m)	4.09 (t, 7.3)	4.08 (m)
7	28.2	2.33 (m), 2.00 (m)	2.33 (m), 1.99 (m)	2.14 (m), 1.29 (m)
8	22.4	2.00 (m), 1.89 (m)	1.99 (m)	1.84 (m)
9	45.3	3.62 (dt, 11.5, 8.0), 3.55 (ddd, 11.5, 9.0, 2.4)	3.58 (m)	3.54 (m), 3.40 (m)
10	35.5	3.48 (dd, 14.8, 3.3), 2.73 (dd, 14.8, 10.0)	3.50 (dd, 14.7, 4.0), 2.76 (dd, 14.7, 10.0)	3.12 (dd, 14.4, 4.5), 3.00 (dd, 14.6, 4.3)
11	128.8	-	-	-
12	129.3	7.18 (d, 2.0)	7.21 (d, 1.9)	7.19 (br s)
13	120.2	-	-	-
14	150.6	-	-	-
15	116.7	6.98 (d, 8.2)	6.98 (d, 8.3)	6.82 (d, 8.4)
16	129.0	7.03 (dd, 8.2, 2.0)	7.04 (dd, 8.3, 1.9)	6.99 (dd, 8.5, 1.9)
OH	-	5.55 (br s)	-	-

^a Σε CDCl₃. ^b Βιβλιογραφικά δεδομένα από Bobylev et al. (1996). ^c Σε CD₃OD.

Πίνακας 24: Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR - Μεταβολίτης 29 (δ σε ppm, πολλαπλότητα, J σε Hz).

Θεραπεία της τύφλωσης με την βοήθεια του θαλάσσιου περιβάλλοντος

Καταστροφή των Φωτοϋποδοχέων και Τύφλωση

Οι φωτοϋποδοχείς είναι μοναδικά εξειδικευμένα νευρικά κύτταρα στον αμφιβληστροειδή, υπεύθυνα για την απορρόφηση φωτονίων και τη μετατροπή αυτών των φωτονίων σε ηλεκτρικά σήματα. Αυτά τα σήματα στη συνέχεια μεταφέρονται στον εγκέφαλο, όπου ερμηνεύονται ως οπτική πληροφορία. Ωστόσο, όταν οι φωτοϋποδοχείς καταστραφούν λόγω κάποιων ασθενειών, όπως η εκφυλιστική νόσος του αμφιβληστροειδούς ή λόγω τραυματισμών, η ικανότητά όρασης μειώνεται ή χάνεται τελείως, οδηγώντας σε τύφλωση.

Γονιδιακή Θεραπεία με Channelrhodopsin-2

Επί του παρόντος, προσέγγιση γονιδιακής θεραπείας βρίσκεται υπό ανάπτυξη για την θεραπεία της τύφλωσης μέσω της θαλάσσιας βιομάζας. Η πρωτεΐνη Channelrhodopsin-2 που προέρχεται από τα πράσινα άλγη *Chlamydomonas reinhardtii*, είναι μια ροδοψίνη μικροβιακού τύπου. Η ιδιαίτερη ιδιότητα αυτού του μορίου είναι ότι λειτουργεί ως ένα κανάλι που επιτρέπει τη διέλευση κατιόντων όταν ενεργοποιείται από το φως. Έχει παρατηρηθεί ότι το channelrhodopsin-2 μπορεί να μετατρέψει τους φωτοευαίσθητους νευρώνες του

αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι κανονικά δεν ανταποκρίνονται στο φως, σε νευρώνες που αντιδρούν σε αυτό.

Οι Channelrhodopsins είναι μια υποοικογένεια ρετινυλοδιενών πρωτεϊνών που λειτουργούν ως κανάλια ιόντων ελεγχόμενα από το φως ενώ εξυπηρετούν ως αισθητήρες φωτοϋποδοχείς σε μονοκύτταρα πράσινα άλγη, ελέγχοντας την φωτοταξία.

Η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα (RP) είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος κληρονομικής νόσου που οδηγεί σε τύφλωση, η συνήθης συχνότητά της είναι μία στις 4000 περιπτώσεις και τα συμπτώματά της περιλαμβάνουν νυχτερινή τύφλωση, απώλεια του περιφερικού οπτικού πεδίου και απώλεια της κεντρικής όρασης [Hartong et al. 2006]. Πολλά γονίδια που ευθύνονται για την RP, τα περισσότερα από τα οποία συνδέονται με μονοπάτια φωτομεταγωγής, έχουν εντοπιστεί και οι λειτουργίες τους έχουν αποσαφηνιστεί.

Στον αμφιβληστροειδή των σπονδυλωτών, η φωτομετατροπή ξεκινά με την ενεργοποίηση της ροδοψίνης. Στο σκοτάδι, η ροδοψίνη περιέχει 11-cis-αμφιβληστροειδές ως το χρωμοφόρο, ενσωματωμένο στο πρωτεϊνικό τμήμα της

Η ισομερίωση της 11-cis-ρετινάλης σε all-trans-ρετινάλη που προκαλείται από το φως ξεκινά μια αλληλουχία σημάτων που σχετίζεται με πρωτεΐνη G. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει την υδρόλυση του κυκλικού γουανωσίνης μονοφωσφορικού οξέος (cGMP) από αυξημένη φωσφοδιεστεράση, η οποία προκαλεί το κλείσιμο ενός διαύλου κατιόντων που ρυθμίζεται από το cGMP.

Τα φωτοϋποδοχικά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς είναι υπερπολωμένα και μεταφέρουν τα σήματα φωτός σε δευτέρης τάξης νευρώνες, όπως είναι τα διπολικά κύτταρα. Μετά την αλλαγή της 11-cis-ρετινάλης σε all-trans-ρετινάλη από την απορρόφηση φωτονίων, η νέα μορφή της ρετινάλης μετακινείται από τα εξωτερικά τμήματα του φωτοϋποδοχέα στο επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς για να ξαναδημιουργηθεί το χρωμοφόρο. Επομένως, ο οπτικός κύκλος περιλαμβάνει μια σειρά από αλληλουχίες βημάτων και ενζυματικών αντιδράσεων. Κάθε αποτυχία σε αυτήν τη διαδικασία μπορεί να προκαλέσει διάφορες και έντονες διαταραχές του αμφιβληστροειδούς. [Lamb and Pugh 2004]

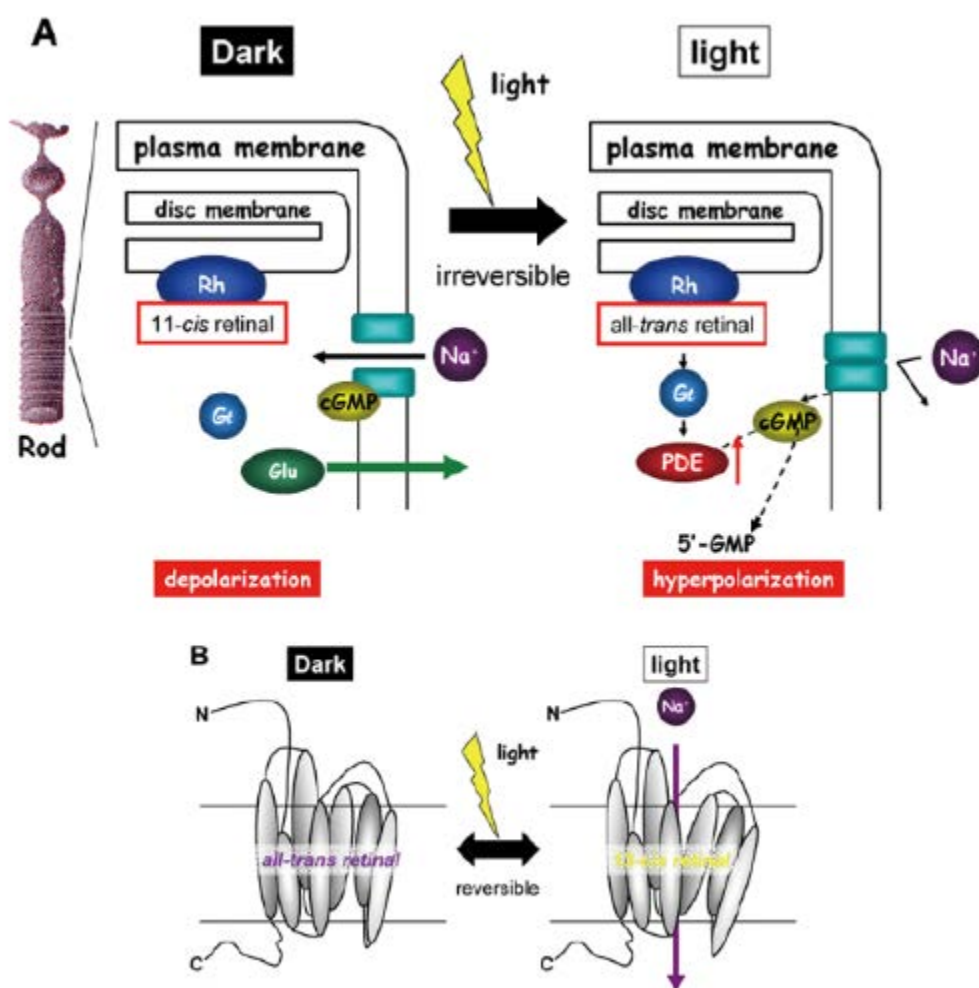
Channelrhodopsin-2

Το ChR2 είναι μια μικροβιακού τύπου ροδοψίνη που προέρχεται από το είδος *Chlamydomonas reinhardtii* [Sineshchekov et al. 2002; Nagel et al. 2003]. Πρόκειται για μια μικροβιακή ροδοψίνη, και ένα γνωστό παράδειγμα μικροβιακής ροδοψίνης είναι η βακτηριοροδοψίνη. Η βακτηριοροδοψίνη λειτουργεί ως αντλία πρωτονίων όταν εκτίθεται στο φως και έχει μελετηθεί εκτενώς όσον αφορά τη δομή και τη λειτουργία της.

Οι μικροβιακές ροδοψίνες είναι πρωτεΐνες με 7 διαμεμβρανικά τμήματα, παρόμοιες με τη ροδοψίνη του αμφιβληστροειδούς, αλλά αντί για 11-cis-ρετινάλη, περιέχουν all-trans-ρετινάλη ως χρωμοφόρο [Tsuda et al. 1980].

Το ChR2 λειτουργεί ως κανάλι που επιτρέπει τη διέλευση κατιόντων υπό την επίδραση του φωτός [Nagel et al. 2003]. Η αντίδραση του ChR2 μετά την απορρόφηση φωτός είναι τελείως διαφορετική από την αντίδραση της ροδοψίνης στα σπονδυλωτά.

Η λειτουργία του ChR2 δείχνει ότι η έκφρασή του μπορεί να διατηρήσει την ευαισθησία των νευρικών κυττάρων στο φως [Boyden et al. 2005; Ishizuka et al. 2006]. Με άλλα λόγια, το ChR2, όταν εκφράζεται (δηλαδή όταν παράγεται) μέσα στα νευρικά κύτταρα, μπορεί να κάνει τα κύτταρα αυτά να συνεχίσουν να αντιδρούν στο φως, ακόμη και αν κανονικά δεν ήταν ευαίσθητα σε αυτό.



Σχήμα 4: Δύο διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους το φως προκαλεί αντιδράσεις σε κύτταρα μέσω των πρωτεϊνών, ροδοψίνη (A) , channelrhodopsin-2 (B).

Το σχήμα 4 περιγράφει δύο διαφορετικούς τρόπους με τους οποίους το φως προκαλεί αντιδράσεις σε κύτταρα μέσω των πρωτεϊνών

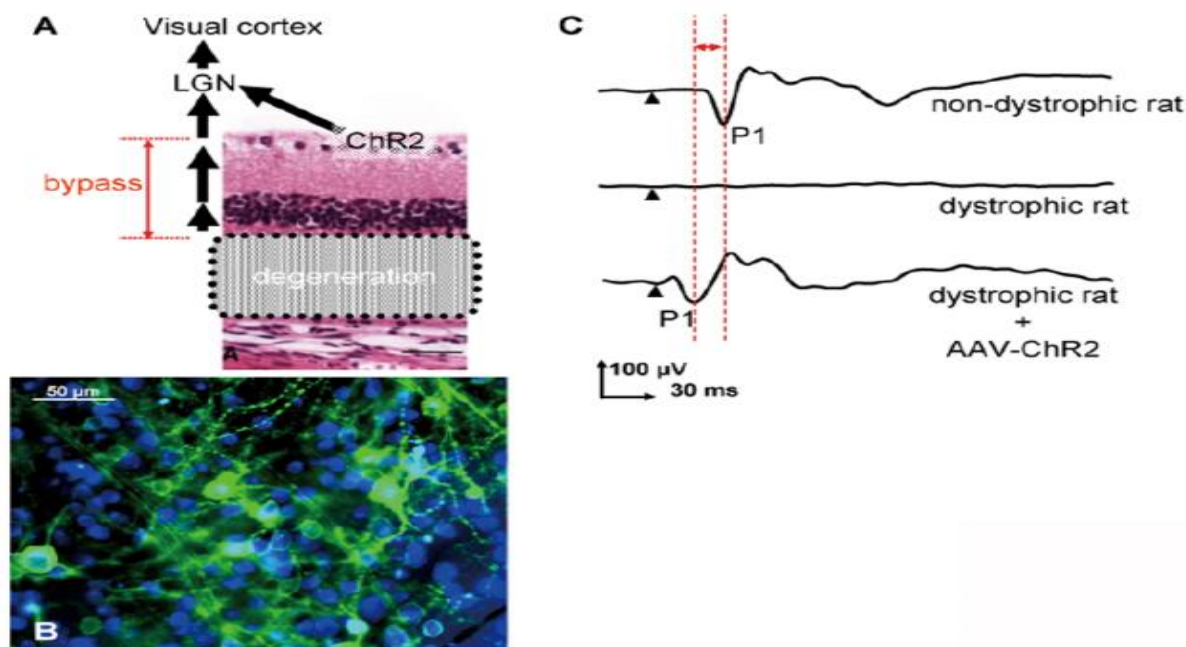
- ροδοψίνη (A)
- channelrhodopsin-2 (B).

Ροδοψίνη:

Όταν το φως απορροφάται από τη ροδοψίνη, προκαλείται ισομερισμός του 11-cis-ρετιναλ σε all-trans-ρετιναλ και εκκινείται μια αλληλουχία σηματοδότησης που συνδέεται με τις πρωτεΐνες G. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως τα φωτόνια προκαλούν ισομερισμό. Η ενεργοποιημένη ροδοψίνη (Rh) ενεργοποιεί την τρανσδουκίνη (Gt) που δεσμεύει την τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP). Η ενεργοποιημένη Gt ενεργοποιεί περαιτέρω την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP), την φωσφοδιεστεράση (PDE). Η PDE υδρολύει το cGMP και το μετατρέπει σε 5'-GMP η οποία είναι συνδεδεμένη με το κανάλι νατρίου. Η υδρόλυση των επιπέδων cGMP προκαλεί το κλείσιμο του καναλιού του νατρίου. Το κλείσιμο των καναλιών νατρίου κάνει τα φωτοϋποδοχέα κύτταρα πιο αρνητικά εσωτερικά, μια κατάσταση που ονομάζεται υπερπόλωση. Αυτό μειώνει τη δραστηριότητα των κυττάρων και επηρεάζει τη μεταφορά των οπτικών σημάτων. Ο ισομερισμός του 11-cis-ρετιναλ σε all-trans-ρετιναλ είναι μη αναστρέψιμος. Για να αναγεννηθεί το 11-cis-ρετιναλ, απαιτούνται πολλές ενζυμικές αντιδράσεις, επειδή η διαδικασία είναι περίπλοκη και χρονοβόρα.

Channelrhodopsin-2:

Αντίθετα με τη ροδοψίνη, στην περίπτωση της channelrhodopsin-2, το φως προκαλεί άμεσα μια αλλαγή στη διαμόρφωση της channelrhodopsin-2 μετά τον ισομερισμό, η οποία είναι αναστρέψιμη αντίδραση.



Σχήμα 5: Επίδραση της έκφρασης της Channelrhodopsin (ChR2) στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς: Παράκαμψη της συνήθους οπτικής διαδρομής και ενίσχυση της οπτικής απόκρισης/οπτικού πεδίου.

Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς που εκφράζουν την channelrhodopsin (ChR2) παράγουν την οπτικά προκαλούμενη δυναμική.

Κανονικά, όταν τα φωτόνια φτάνουν στους ειδικούς φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδούς, αυτοί απορροφούν το φως και παράγουν σήματα τα οποία μεταδίδονται στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς μέσω δευτεροταγών νευρώνων, όπως τα διπολικά κύτταρα.

Όμως, όταν τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς που εκφράζουν την ChR2 απορροφούν τα φωτόνια απευθείας χωρίς να χρειάζεται να μεταβιβαστεί το σήμα μέσω άλλων κυττάρων ή νευρώνων. Αυτό υποδεικνύει ότι, αντί να εξαρτώνται από άλλους νευρικούς δρόμους για την ανίχνευση του φωτός, τα γαγγλιακά κύτταρα που εκφράζουν την ChR2 μπορούν να ανιχνεύσουν το φως άμεσα λόγω της παρουσίας της πρωτεΐνης ChR2.

Επομένως, όταν τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς εκφράζουν την πρωτεΐνη ChR2, η συνήθης πορεία της οπτικής πληροφορίας, που συνήθως περιλαμβάνει τη μετάδοση των σημάτων μέσω των δευτεροταγών νευρώνων (όπως τα δίπολα κύτταρα), παρακάμπτεται. Στο σχήμα, το κόκκινο βέλος απεικονίζει αυτή την παράκαμψη της κανονικής οπτικής διαδρομής.

Ας το εξηγήσουμε με πιο απλά λόγια:

1. Κανονική διαδικασία:

- ο Φως φτάνει στα μάτια, το απορροφούν τα κύτταρα που ονομάζονται φωτοϋποδοχείς.
- ο Οι φωτοϋποδοχείς στέλνουν σήματα σε άλλα κύτταρα, τα οποία λέγονται διπολικά κύτταρα.
- ο Τα διπολικά κύτταρα στέλνουν τα σήματα στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς.
- ο Τα γαγγλιακά κύτταρα μεταφέρουν τελικά τα σήματα στον εγκέφαλο.

2. Με την πρωτεΐνη ChR2:

- ο Όταν τα γαγγλιακά κύτταρα περιέχουν την πρωτεΐνη ChR2, μπορούν να απορροφήσουν το φως απευθείας.
- ο Αυτό σημαίνει ότι δεν χρειάζεται η μεσολάβηση των διπολικών κυττάρων για να μεταφερθεί το σήμα.

3. Συμπέρασμα:

- ο Με την παρουσία της πρωτεΐνης ChR2, η φυσιολογική πορεία της μετάδοσης του φωτός μέσω των δίπολων κυττάρων παρακάμπτεται.
- ο Στο διάγραμμα, το κόκκινο βέλος δείχνει αυτή την αλλαγή στην πορεία των μηνυμάτων, δηλαδή ότι τα γαγγλιακά κύτταρα μπορούν τώρα να ανιχνεύουν το φως απευθείας.

Πείραμα

Μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση στο υαλοειδές σώμα του ματιού με έναν ιό που μεταφέρει την πρωτεΐνη (AAV-ChR2), περίπου το 30% των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς άρχισαν να παράγουν την πρωτεΐνη ChR2.

Σε ένα ποντίκι με πρόβλημα όρασης, το οποίο είχε λάβει μια ένεση με τον ιό που μεταφέρει την πρωτεΐνη ChR2, καταγράφηκε μια έντονη απόκριση όταν το ποντίκι αντέδρασε στο φως.

Συνολικά, στα ποντίκια με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς που είχαν λάβει ένεση AAV-ChR2 στο υαλοειδές σώμα του ματιού, καταγράφηκε ισχυρή αντίδραση στο οπτικό δυναμικό/πεδίο. Η χρονική καθυστέρηση της πρώτης αιχμής (P1) ήταν μικρότερη σε αυτά τα ποντίκια σε σύγκριση με τα υγιή, επειδή τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς αντέδρασαν άμεσα στο φως, όπως φαίνεται από το κόκκινο βέλος στο σχήμα 5.

Στρατηγικές αποκατάστασης της όρασης βασισμένες στο γονίδιο ChR2

Υπάρχουν δύο στρατηγικές βασισμένες στο γονίδιο ChR2 (Channelrhodopsin-2) για την αποκατάσταση της όρασης σε τυφλά τρωκτικά με προηγούμενη εκφυλιστική νόσο των φωτοϋποδοχέων (σπάνια νόσος των ματιών), συγκεκριμένα την μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP)

Η μια στρατηγική στοχεύει στα ON διπολικά κύτταρα για τη μεταφορά του γονιδίου ChR2 [Lagali et al. 2008], ενώ η άλλη επικεντρώθηκε στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς [Bi et al. 2006; Tomita et al. 2007].

Όταν το γονίδιο ChR2 εισάγεται στα ON διπολικά κύτταρα, αυτά ενεργοποιούνται από το φως, ενεργοποιώντας έτσι την οπτική οδό ON του αμφιβληστροειδούς. Αυτή η προσέγγιση καθίσταται λογική και εφαρμόσιμη για την ενεργοποίηση της φυσιολογικής οπτικής οδού ON του αμφιβληστροειδούς, αν και είναι σημαντικό να αναφερθεί πως προέκυψαν ορισμένες μεθοδολογικές δυσκολίες, όπως αυτές που σχετίζονται με τον μηχανισμό μεταφοράς του γονιδίου στα ON διπολικά κύτταρα.

Οι Lagali και συνεργάτες κατάφεραν να εκφράσουν το γονίδιο ChR2 σε ON διπολικά κύτταρα χρησιμοποιώντας έναν ειδικό προαγωγέα (mGluR6) που ενεργοποιείται μόνο σε αυτά τα κύτταρα. Παρ' όλα αυτά, για την κλινική εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας, υπάρχει το πρόβλημα της επιλογής του κατάλληλου φορέα (vector) που θα χρησιμοποιηθεί για τη μεταφορά του γονιδίου στα διπολικά κύτταρα.

Όμως, η εισαγωγή του γονιδίου ChR2 σε γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς είναι πιο απλή και αποτελεσματική σε σύγκριση με άλλες μεθόδους. Με μια μόνο ένεση ενός ειδικού φορέα (AAV2/2) που περιέχει το γονίδιο ChR2, εντός του υαλοειδούς, το γονίδιο μπορεί να εισαχθεί στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Τα γαγγλιακά κύτταρα που εκφράζουν το ChR2 αναμένονται να ανταποκριθούν άμεσα στο φως και να στέλνουν τα οπτικά σήματα κατευθείαν στον πλάγιο γεννητικό πυρήνα (LGN) του εγκεφάλου, παρακάμπτοντας, χωρίς καμία εμπλοκή των συνηθισμένων διπολικών κυτταρικών οδών (Σχήμα 5 A)

Από τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, περίπου το 30-32% εξέφραζε το γονίδιο ChR2 (Σχήμα 5 B). Τα ποντίκια Royal College of Surgeons (RCS) χρησιμοποιούνται ως μοντέλα για τη μελέτη της κληρονομικής εκφύλισης του αμφιβληστροειδούς, η οποία οδηγεί σε τύφλωση περίπου τρεις-τέσσερις μήνες μετά τη γέννηση. Από μια μόνο ένεση του φορέα AAV-ChR2 στο υαλοειδές του ματιού, η όραση των ποντικών αποκαταστάθηκε. Η αποκατάσταση της όρασης επιβεβαιώθηκε μέσω ηλεκτροφυσιολογικών αναλύσεων και συμπεριφορικών αξιολογήσεων. [Tomita et al. 2007].

Η καθυστέρηση της P1, μέσω ηλεκτροφυσιολογικής μέτρησης της οπτικής απόκρισης, μειώθηκε σημαντικά στα ποντίκια που έλαβαν ένεση με ChR2 σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ποντίκια (Σχήμα 5 C). Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές πόσο καλά αποκαθίσταται η όραση μέσω των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς που εκφράζουν το ChR2. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δημιουργούν δύο σημαντικά ερωτήματα για μελλοντική/επιστημονική διερεύνηση.

Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι γαγγλιακών κυττάρων στον αμφιβληστροειδή: τα ON-γαγγλιακά κύτταρα, τα OFF-γαγγλιακά κύτταρα και τα ON-OFF γαγγλιακά κύτταρα. [Levick 1967; Schiller 1992]

Η ενδοϋαλοειδής ένεση του φορέα AAV μεταφέρει τυχαία το γονίδιο και στους τρεις τύπους των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Το οπτικό σήμα που προκύπτει από τα γαγγλιακά κύτταρα που έχουν μετατραπεί με το γονίδιο που εισήχθη (ChR2) αναμένεται να διαφέρει από το σήμα που παράγεται από τα μη μεταδεδομένα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, στο πλαίσιο της φυσιολογικής οπτικής οδού. Επιπλέον, οι αμφιβληστροειδείς των πρωτεύοντων περιέχουν τη fovea, μια περιοχή που στερείται γαγγλιακών

κυττάρων. Αυτό σημαίνει ότι οι εικόνες που προκύπτουν από τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς που εκφράζουν το ChR2 μπορεί να εμφανίζουν παραμορφώσεις.

Για να γίνουν πιο κατανοητές οι εικόνες που παράγονται από τα γαγγλιακά κύτταρα που εκφράζουν το ChR2, είναι απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω μελέτες χρησιμοποιώντας μη ανθρώπινα πρωτεύοντα ζώα. Αυτά τα ζώα μπορούν να υποβληθούν σε ειδικές μορφολογικές και γνωσιακές ιατρικές εξετάσεις, οι οποίες επιτρέπουν την ακριβέστερη αξιολόγηση των εικόνων που παράγονται από τα εν λόγω γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς που εκφράζουν το ChR2. Η ανθρώπινη όραση περιέχει φωτοευαίσθητες χρωστικές—τη ροδοψίνη στα ραβδία για μονόχρωμη όραση σε χαμηλό φωτισμό/σκοτάδι και τρεις διαφορετικές χρωστικές στα κωνία για έγχρωμη όραση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτές οι χρωστικές είναι ευαίσθητες σε μήκη κύματος μεταξύ 350 και 750 nm. Η ευαισθησία του Channelrhodopsin-2 (ChR2) είναι περιορισμένη μόνο σε μήκη κύματος < 540 nm, με μέγιστη απόκριση στα 450 nm. [Nagel et al. 2003]

Συνεπώς, αν και τα γαγγλιακά κύτταρα τα οποία εκφράζουν το ChR2 μπορούν να παρέχουν χρήσιμη όραση σε ασθενείς, θα μπορούν να αναγνωρίζουν μόνο τα μήκη κύματος που αντιστοιχούν στα μπλέ χρώματα/φάσματα και όχι στα πράσινα - κόκκινα. Με άλλα λόγια, το ChR2 έχει ευαισθησία μόνο στο μπλε φως, πράγμα που σημαίνει ότι αν χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση της όρασης, οι ασθενείς θα μπορούν να δουν μόνο το μπλε χρώμα, ενώ τα πράσινα και κόκκινα χρώματα δεν θα είναι ορατά.

Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι η ευαισθησία του ChR2 στο φως και τα διαφορετικά μήκη κύματος μπορεί να ενισχυθεί μέσω γενετικών τροποποιήσεων και της γενετικής μηχανικής [Lin et al. 2009, Tsunoda & Hegemann 2009, Wang et al. 2009]. Στο πλαίσιο αυτών των προσπαθειών, εντοπίστηκε μια νέα channelrhodopsin από μια άγνωστη μικροβιακή ροδοψίνη. Αυτή η νέα μορφή ονομάστηκε «VChR1» λόγω της προέλευσής της από το σφαιροειδές άλγη *Volvox carteri*, παρουσιάζει μια αλληλουχία παρόμοια με το ChR2 και μια αξιοσημείωτη μετατόπιση της ευαισθησίας της στο κόκκινο φάσμα. Το VChR1 έχει επίσης προταθεί ως μια από τις υποσχόμενες επιλογές για την αποκατάσταση και βελτίωση της όρασης [Zhang et al. 2008].

Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται από πολυάριθμους υπότυπους διεγερτικών, ανασταλτικών και ρυθμιστικών νευρώνων. Η δραστηριότητα σήματος (ενεργοποίηση ή αναστολή) στους αμφιβληστροειδείς νευρώνες ελέγχεται αμφίδρομα από τις εισερχόμενες πληροφορίες. Τα channelrhodopsins, όπως η ChR2 και η VChR1, τα οποία έχουν εισαχθεί και μεταφερθεί στους αμφιβληστροειδείς νευρώνες, λειτουργούν ως κανάλια κατιόντων που ελέγχονται από το φως και προκαλούν αποπόλωση των νευρώνων μέσω της απορρόφησης συγκεκριμένων μηκών κύματος φωτός.

Η *Halorhodopsin*, η οποία προέρχεται από το *Natronomonas pharaonis* (NpHR), είναι μια φωτορυθμισμένη αντλία χλωρίου με μέγιστη ευαισθησία σε μήκος κύματος περίπου 580 nm (χρώμα κίτρινο) [Lanyi 1990]. Η ταυτόχρονη μεταφορά τόσο της channelrhodopsin-2 (ChR2) αλλά και της halorhodopsin (NpHR) σε νευρώνες μπορεί να επιτρέψει τον αμφίδρομο έλεγχο της νευρωνικής δραστηριότητας, λόγω της διαφοροποίησης στο μήκος κύματος διέγερσης των δύο

αντλιών ιόντων (ChR2 αντιδρά στο μπλε φως και το NpHR στο κίτρινο φως) [Evanko 2007, Han and Boyden 2007, Zhang et al. 2007a,b].

Οι channelrhodopsins έχουν προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον για την αποκατάσταση της όρασης, και η έρευνα για νέες μορφές channelrhodopsins προχωρά με γοργούς ρυθμούς. Στον τομέα και την επιστήμη της κλινικής ιατρικής, οι προσδοκίες για την αποκατάσταση της όρασης αυξάνονται ολοένα και περισσότερο. Στο εγγύς μέλλον, οι channelrhodopsins ενδέχεται να συμβάλουν στην αποκατάσταση της χαμένης όρασης σε ασθενείς με Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια(RP) και όχι μόνο.

5. Πολιτικές Στρατηγικές και Αγορά Βιοτεχνολογίας

Βιοτεχνολογία – Ευρωπαϊκή Ένωση

Για να ικανοποιηθούν και να ισορροπηθούν οι ανάγκες της κοινωνίας, της οικονομίας και του πλανήτη μας, οι ευρωπαϊκές εταιρείες αναπτύσσουν συνεχώς νέες διαδικασίες και τεχνολογίες βασισμένες στη βιολογία. Η βιοτεχνολογία, οι ωκεανοί και οι επιστήμες ζωής βοηθούν την ΕΕ και τα μέλη της να εκσυγχρονίσουν τις εμπορικές βιομηχανίες τους και πιο συγκεκριμένα τους τομείς της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας και γενετικής, της γεωργίας, της δασοκομίας, της ενέργειας (ανανέωσιμης και μη), των τροφίμων και των ζωοτροφών. Χρησιμοποιούνται σε ποικιλία βιομηχανικών τομέων, όπως τα κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα, τα χημικά, τα πλαστικά, το χαρτί, τα τρόφιμα, οι ζωοτροφές, τα φαρμακευτικά προϊόντα και η επεξεργασία καυσίμων.

Από την υγειονομική περίθαλψη έως τη γεωργία, η βιοτεχνολογία επαναστατεί στο πώς προσεγγίζουμε τις προκλήσεις και δημιουργούμε λύσεις στον σύγχρονο κόσμο μας. Η αξιοποίηση της βιοτεχνολογίας ενισχύει την ανάπτυξη της οικονομίας της ΕΕ και δημιουργεί συνεχώς νέες θέσεις εργασίας σε ενωσιακό πλαίσιο, ενώ παράλληλα υποστηρίζει τη βιώσιμη ανάπτυξη, την δημόσια υγεία και την προστασία του περιβάλλοντος.

Τι είναι η βιοτεχνολογία για την ΕΕ;

Όπως ορίζεται από τον ΟΟΣΑ, η βιοτεχνολογία εφαρμόζει την επιστήμη και την τεχνολογία σε ζώντες οργανισμούς, καθώς και σε μέρη, προϊόντα και μοντέλα τους, για να τροποποιήσει ζωντανά ή μη ζωντανά υλικά, προκειμένου να παραχθούν γνώσεις, αγαθά, και υπηρεσίες.

Η βιοτεχνολογία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή βιολογικών προϊόντων (βιοπαραγωγή). Μπορεί επίσης να αποτελέσει μέρος της λύσης για την αντιμετώπιση πολλών κοινωνικών και περιβαλλοντικών προκλήσεων, όπως η μετρίαση και προσαρμογή στο κλίμα, η πρόσβαση και η βιώσιμη χρήση των φυσικών και ανανεώσιμων πόρων, η αποκατάσταση των κρίσιμων οικοσυστημάτων, η ασφάλεια και η επάρκεια τροφίμων, καθώς επίσης και η ανθρώπινη υγεία.

Οι πρόοδοι στις επιστήμες ζωής, υποστηριζόμενες από την ψηφιοποίηση και την τεχνητή νοημοσύνη (TN), καθώς και η προοπτική των λύσεων βασισμένων στη βιολογία για την επίλυση

κοινωνικών ζητημάτων, καθιστούν τη βιοτεχνολογία μία από τις πιο υποσχόμενες τεχνολογικές περιοχές του αιώνα μας στο εγγύς μέλλον.

Συμβολή της Βιοτεχνολογίας στην Οικονομία της ΕΕ

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Μάρτιος 2024, ο τομέας της βιοτεχνολογίας καλύπτει ένα ευρύ φάσμα προηγμένων τεχνολογιών με αμέτρητες εφαρμογές. Περιλαμβάνει τη βιομηχανική και περιβαλλοντική βιοτεχνολογία (γνωστή ως «λευκή» βιοτεχνολογία), τη βιοτεχνολογία αγροτικών και τροφίμων (γνωστή ως «πράσινη» βιοτεχνολογία) και τη βιοτεχνολογία ιατρικής και φαρμακευτικής κατεύθυνσης (γνωστή ως «κόκκινη» βιοτεχνολογία). Η θαλάσσια βιοτεχνολογία (γνωστή ως «μπλε» βιοτεχνολογία) κερδίζει επίσης αυξανόμενη προσοχή λόγω της ολοένας σύνδεσης της με την κόκκινη βιοτεχνολογία αφού αυτές οι 2 κατευθύνσεις συνδέονται άμεσα και έμμεσα (φάρμακα από θαλάσσια βιομάζα/οργανισμούς για την αντιμετώπιση ανθρώπινων και μη ασθενειών/καταστάσεων)

Στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και της φαρμακευτικής, η βιοτεχνολογία έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη και ανάπτυξη προηγμένων φαρμάκων, θεραπειών, διαγνωστικών εργαλείων και εμβολίων. Για παράδειγμα, είναι ικανή στο να συμβάλει στην αντιμετώπιση προκλήσεων που συνδέονται με τη γήρανση όπως πρόληψη ασθενειών, εξατομικευμένα φάρμακα/υπηρεσίες, αναγεννητική ιατρική (θεραπεία τύφλωσης κ.λπ.), οι χρόνιες παθήσεις και αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Άλλες εφαρμογές, όπως οι θεραπείες RNA, επέτρεψαν την ανάπτυξη εμβολίων βασισμένων σε mRNA για τον COVID-19. Η βιοτεχνολογία έχει επίσης βελτιώσει την υγεία των ζώων με την ανάπτυξη εμβολίων για τα ζώα εκτροφής.

Στη γεωργία, η βιοτεχνολογία υποστηρίζει την πράσινη και παραγωγική γεωργία, βασιζόμενη σε φυσικές μεθόδους για την αύξηση της άμυνας των φυτών ή της απόδοσης των καλλιεργειών. Για παράδειγμα, οι βιοελεγκτές (BCA) προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις στα χημικά εντομοκτόνα, χρησιμοποιώντας φυσικές μεθόδους για τον έλεγχο των παρασίτων, η αρπαγή ή άλλοι μηχανισμοί προστασίας των καλλιεργειών.

Στους βιομηχανικούς και κατασκευαστικούς τομείς, η βιοτεχνολογία έχει οδηγήσει στη χρήση ενζύμων στην παραγωγή διάφορων προϊόντων (απορρυπαντικών, χαρτιού, υφασμάτων, βιομάζας κ.λπ.). Επίσης έχει επιτρέψει τη χρήση εναλλακτικών πρώτων υλών για την παραγωγή πολυμερών, πλαστικών, διαλυτών, χρωμάτων ή καλλυντικών. Η χρήση βιώσιμων πηγών άνθρακα, όπως η βιώσιμη ανανεώσιμη βιομάζα, τα ανακυκλωμένα απόβλητα και το CO₂ που προέρχεται από βιογενείς πηγές, συμβάλλει στη μείωση των εκπομπών, την αποδοτικότητα των πόρων και την στρατηγική αυτονομία.

Στις θαλάσσιες εφαρμογές, η βιοτεχνολογία έχει οδηγήσει σε πολλές καινοτομίες στον τομέα της φαρμακευτικής και εμπορικής θαλάσσιας χημικής μηχανικής. Έχει συμβάλει σε λύσεις περιβαλλοντικής αποκατάστασης, όπως ο καθαρισμός πετρελαιοκηλίδων, η ρύπανση από πλαστικά ή η επεξεργασία λυμάτων. Άλλοι τομείς ενδιαφέροντος για τη θαλάσσια βιοτεχνολογία περιλαμβάνουν τα καλλυντικά, τα ένζυμα, τα χημικά και τα βιολιπάσματα καθώς και διάφορα γνωστά και άγνωστα φάρμακα για την αντιμετώπιση σοβαρών ανθρώπινων παθήσεων και καταστάσεων.

Η βιοτεχνολογία αποτελεί έναν από τους πιο αναπτυσσόμενους και καινοτόμους τομείς στην Ευρωπαϊκή Ένωση, με εξαιρετικά υψηλή αποδοτικότητα σε όλους τους τομείς καθώς και στην εργασία.

Συμβάλλει άμεσα στο ΑΕΠ της ΕΕ με 31 δισεκατομμύρια ευρώ και έχει δημιουργήσει 210.700 θέσεις εργασίας στους τομείς της υγειονομικής περίθαλψης, της βιομηχανίας και της γεωργίας. Παράλληλα, στηρίζει συνολικά 625.700 θέσεις εργασίας στην ευρύτερη οικονομία, μέσω έμμεσων και άμεσων επιπτώσεων.

Βιοτεχνολογία και βιοπαραγωγή σε βιομηχανικούς τομείς

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Μάρτιος 2024, η βιοτεχνολογία και η βιοπαραγωγή, δηλαδή η αξιοποίηση βιολογικών πόρων και τεχνολογιών για την παραγωγή χημικών ουσιών, φαρμακευτικών προϊόντων και ενέργειας, επιφέρουν σημαντικές αλλαγές σε διάφορους βιομηχανικούς τομείς, όπως τα χημικά, τα κλωστοϋφαντουργικά, τα καλλυντικά και τα αγροδιατροφικά προϊόντα, ενώ ταυτόχρονα εισάγουν καινοτόμα και βιώσιμα προϊόντα στην αγορά.

Οι μονάδες βιοεπεξεργασίας, οι οποίες μετατρέπουν τη βιομάζα σε υλικά βιολογικής προέλευσης, μπορούν να αξιοποιήσουν το ξύλο για την παραγωγή υψηλής αξίας προϊόντων, όπως βιοχημικά, μονωτικά υλικά και βιοσυνθετικά. Μια εταιρεία στην Ευρώπη, για παράδειγμα, έχει αναπτύξει μπαταρίες από σκόνη άνθρακα που προέρχεται από λιγνίνη, με στόχο την κλιμακούμενη εμπορική παραγωγή.

Στον τομέα των κλωστοϋφαντουργικών, η βιοτεχνολογία προσφέρει οικολογικά φιλικές λύσεις, ιδιαίτερα στις διαδικασίες βαφής και φινιρίσματος. Οι τεχνικές ειδικών ενζύμων συμβάλλουν στη μείωση της κατανάλωσης νερού και ενέργειας, μειώνοντας τον περιβαλλοντικό αντίκτυπο στην ανθρωπότητα.

Στον τομέα της υγείας, οι θεραπείες με βάση το mRNA έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη εμβολίων κατά της COVID-19, σώζοντας εκατομμύρια ζωές. Επιπλέον, τα RNA-based φάρμακα αναπτύσσονται για τη θεραπεία του καρκίνου, σπάνιων ασθενειών και καρδιαγγειακών παθήσεων.

Στον αγροδιατροφικό τομέα, η βιοτεχνολογία ενισχύει την απόδοση των καλλιεργειών, προσδίδει αντοχή σε παράσιτα και ασθένειες, μειώνει τον περιβαλλοντικό αντίκτυπο και βελτιώνει την ποιότητα και θρεπτική αξία των τροφίμων.

Ρόλος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής

Η βιοτεχνολογία εφαρμόζεται σε ποικίλους και σύνθετους οικονομικούς τομείς και είναι αναγκαίο να αναλυθούν οι συνθήκες της αγοράς σε διάφορους τομείς, όπως τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα, τα χημικά, οι βιομηχανικές διαδικασίες, τα προϊόντα βιολογικής προέλευσης και οι εφαρμογές στη γεωργία, τη διατροφή και την υγεία.

Πιο συγκεκριμένα η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και σύμφωνα με δημοσιεύματα στην επίσημη ιστοσελίδα ,Μάρτιος 2024:

- Πρόσφατα πρότεινε μια σειρά στοχευμένων δράσεων για την ενίσχυση της βιοτεχνολογίας και της βιομηχανικής παραγωγής στην ΕΕ, όπως αναφέρεται στο project "Επικοινωνία για την Οικοδόμηση του Μέλλοντος με τη Φύση".

- Συμπεριέλαβε τη βιοτεχνολογία ως μια από τις τεχνολογίες προτεραιότητας που θα επενδύσει η Πλατφόρμα και ο Κανονισμός Στρατηγικών Τεχνολογιών για την Ευρώπη (STEP)
- Αναγνώρισε τη βιοτεχνολογία ως κρίσιμη τεχνολογία για την οικονομική ασφάλεια στην Συστάση της Επιτροπής (ΕΕ) 2023/2113 της 3ης Οκτωβρίου 2023. Αυτή η σύσταση εντόπισε περιοχές και σημεία κρίσιμων τεχνολογιών για την οικονομική ασφάλεια της ΕΕ που απαιτούν περαιτέρω ολοκληρωματική αξιολόγηση κινδύνου με όλα τα κράτη μέλη επειδή αυτές οι τεχνολογίες επηρεάζουν πολλές διαφορετικές περιοχές ταυτόχρονα.
- Υλοποίησε σημαντικά βήματα μέσω του ενιαίου συστήματος ευρωπαϊκών διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας για την προστασία των καινοτομιών στη βιοτεχνολογία μέσω των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας και διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας.

Η Γενική Διεύθυνση Εσωτερικής Αγοράς, Βιομηχανίας, Επιχειρηματικότητας και ΜΜΕ (GROW) εργάζεται σε πληθώρα πολιτικών που επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα τη βιοτεχνολογία. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Τα προϊόντα βιολογικής προέλευσης.
- Καινοτόμες Πρωτοβουλίες Υγείας.
- Βιομηχανικές/Εμπορικές Πολιτικές της ΕΕ .
- Πρόσβαση στη χρηματοδότηση για μικρομεσαίες .
- Κρίσιμες επιταχυντικές τεχνολογίες.
- Συνεργασίες-Clusters
- Βιοτεχνολογία Εφευρέσεις.

Διανοητική ιδιοκτησία της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής και ο ρόλος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής

Η διανοητική ιδιοκτησία είναι εξαιρετικά σημαντική για τον κλάδο της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής, καθώς επιτρέπει στους καινοτόμους φορείς να προστατεύουν τα ερευνητικά τους αποτελέσματα και να διασφαλίζουν την επιστροφή των μεγάλων οικονομικών κυρίως επενδύσεων που απαιτούνται για την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών. Επιπλέον, η προστασία της διανοητικής ιδιοκτησίας αποτελεί κρίσιμο εργαλείο για τις νεοφυείς επιχειρήσεις του κλάδου, βοηθώντας τις ώστε να εξασφαλίσουν τις απαραίτητες χρηματοδοτήσεις. Επομένως, η ύπαρξη ενός σταθερού και ισορροπημένου πλαισίου για τη διανοητική ιδιοκτησία είναι ουσιαστική για την ενίσχυση της καινοτομίας και την προώθηση ενός ισχυρού οικοσυστήματος βιοτεχνολογίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή σκοπεύει να ενθαρρύνει περισσότερα κράτη μέλη να υιοθετήσουν το ενιαίο σύστημα διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας και να υποστηρίξει την ταχύτερη ολοκλήρωση των διαπραγματεύσεων για τη μεταρρύθμιση της νομοθεσίας σχετικά με τα συμπληρωματικά πιστοποιητικά προστασίας (ΣΠΠ) από τους συννομοθέτες. Στόχος είναι η μείωση του κόστους

και της γραφειοκρατίας, ενώ ταυτόχρονα θα βελτιωθεί η νομική ασφάλεια και η πλήρης διαφάνεια στο πεδίο της βιοτεχνολογίας. [Επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Απρίλιος 2023]

Τρόποι και χρηματοδοτικά εργαλεία της ΕΕ για προσέλκυση επενδύσεων στον τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Μάρτιος 2024, για να ενισχύσει τις επενδύσεις στην Ευρώπη, η ΕΕ διαθέτει μια σειρά από χρηματοδοτικά εργαλεία για την υποστήριξη της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής, όπως το πρόγραμμα «Ορίζων Ευρώπη», η κοινή επιχείρηση «Μια Ευρώπη που βασίζεται στην κυκλική βιοοικονομία», το Ταμείο Καινοτομίας και το InvestEU. Επίσης, η HERA Invest προσφέρει ένα χρηματοδοτικό εργαλείο που στοχεύει στην προσέλκυση ιδιωτικών επενδύσεων, ιδιαίτερα για τις ΜΜΕ, με στόχο την προώθηση προηγμένης έρευνας και ανάπτυξης στον τομέα των ιατρικών αντιμέτρων και των σχετικών τεχνολογιών. Για τις ευρωπαϊκές εταιρείες τεχνολογίας που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης, η πρωτοβουλία για τους ευρωπαϊκούς πρωταθλητές τεχνολογίας (ETCI) μπορεί να χρηματοδοτήσει την επέκτασή τους η Ευρωπαϊκής Τράπεζα Επενδύσεων (ΕΤΕπ)

Η βιοτεχνολογία αναμένεται επίσης να ωφεληθεί από την πλατφόρμα στρατηγικών τεχνολογιών για την Ευρώπη (STEP), η οποία έχει σχεδιαστεί για να προωθεί επενδύσεις σε κρίσιμες τεχνολογίες, όπως η ψηφιακή τεχνολογία, οι καθαρές τεχνολογίες και η βιοτεχνολογία, αξιοποιώντας υπάρχοντα χρηματοδοτικά μέσα, όπως το «Ορίζων Ευρώπη», το Ευρωπαϊκό Ταμείο Άμυνας, το InvestEU, τα ταμεία πολιτικής συνοχής και τα σχέδια ανάκαμψης και ανθεκτικότητας.

Η Επιτροπή σκοπεύει να ενσωματώσει τη βιοτεχνολογία και τη βιοπαραγωγή στο πρόγραμμα εργασίας του μέσου Accelerator του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καινοτομίας (ΕΣΚ) για το 2025, υποστηρίζοντας έτσι την ανάπτυξη και την επέκταση καινοτόμων ιδεών. Ειδικότερα, η επιτροπή θα ξεκινήσει μια μελέτη για να εντοπίσει τα εμπόδια και τις ευκαιρίες στήριξης της ενοποίησης επενδυτικών ταμείων, χρηματιστηρίων και των μετασυναλλακτικών υποδομών, με στόχο τη βελτιωμένη χρηματοδότηση της ανάπτυξης ευρωπαϊκών εταιρειών υψηλής τεχνολογίας σε προχωρημένο στάδιο, συμπεριλαμβανομένων των τομέων της βιοτεχνολογίας.

Αδήριτη ανάγκη να αναφερθεί η διαδικτυακή πλατφόρμα «EU4Algae» της οποίας το επιστημονικό & διοικητικό προσωπικό όπως και οι υπόλοιποι συμμετέχοντες/εθελοντές, συμβάλλουν στην προώθηση των δυνητικών εφαρμογών της θαλάσσιας βιομάζας και των θαλάσσιων οργανισμών σε όλους τους τομείς.

Δύο επίσης αξιοσημείωτα έργα που πρέπει να τονιστούν και τα οποία χρηματοδοτούνται από το πρόγραμμα «Ορίζων Ευρώπη» είναι τα εξής:

- **Έργο B-TRUST:** Το B-TRUST συγκεντρώνει εταίρους από διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ με στόχο την ανάπτυξη ενός διαφανούς και περιεκτικού μοντέλου διακυβέρνησης για τη βιοτεχνολογία στον τομέα των βιολογικών προϊόντων και των αγροδιατροφικών προϊόντων.

Σκοπός του έργου είναι:

- Προαγωγή της ενημέρωσης και της διαφάνειας σχετικά με την ασφάλεια των καταναλωτών και του περιβάλλοντος.
- Κινητοποίηση πολιτών και ενδιαφερόμενων μερών.
- Αναπύξη και μοίρασμα βέλτιστων πρακτικών.

• **Ευρωπαϊκή Κοινοπραξία για τη Γονιδιακή και Κυτταρική Θεραπεία (EuroGCT):** Η EuroGCT συνενώνει 47 οργανώσεις και ιδρύματα σε όλη την Ευρώπη με στόχο την παροχή αξιόπιστων και προσβάσιμων πληροφοριών για τη χρήση κυττάρων και γενετικού υλικού στη θεραπεία ασθενειών. Το έργο προσφέρει:

- Ακριβείς επιστημονικές, νομικές, δεοντολογικές και κοινωνικές πληροφορίες για κυτταρικές και γονιδιακές θεραπείες σε ασθενείς, επαγγελματίες υγείας και το κοινό. Αναπύξη και μοίρασμα βέλτιστων πρακτικών.
- Πληροφορίες στην ερευνητική κοινότητα σχετικά με τα πρακτικά βήματα για την ανάπτυξη αυτών των θεραπειών.

• **Συμβολή του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καινοτομίας (ΕΣΚ) στη στήριξη νεοφυών επιχειρήσεων στον τομέα της βιοτεχνολογίας στο πλαίσιο του προγράμματος «Ορίζων Ευρώπη»**

Μέσω του προγράμματος «Ορίζων Ευρώπη», το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Καινοτομίας (ΕΣΚ) έχει επενδύσει σχεδόν 350 εκατ. ευρώ στη βιοτεχνολογία και τη βιοπαραγωγή, καλύπτοντας όλο το φάσμα της έρευνας και της ανάπτυξης, από τα αρχικά στάδια έως την τελική στήριξη νεοφυών επιχειρήσεων και μικρών μεσαίων επιχειρήσεων. Οι επενδύσεις καλύπτουν τομείς όπως η βιομηχανική βιοτεχνολογία, η βιοτεχνολογία της υγειονομικής περίθαλψης και τα νέα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων τροφίμων που παράγονται μέσω κυτταρικής γεωργίας χρησιμοποιώντας βακτήρια, ζυμομύκητες, φύκια και μύκητες.

Το τρέχον πρόγραμμα εργασίας του ΕΣΚ περιλαμβάνει ειδική πρόσκληση υποβολής προτάσεων η οποία εστιάζεται σε δύο βασικούς τομείς:

- Τα τρόφιμα από ζύμωση ακριβείας και φύκια, με την πρόβλεψη ότι οι επενδύσεις σε πρωτεΐνες από ζύμωση ακριβείας θα αυξηθούν τουλάχιστον 20 φορές μέχρι το 2030,
- Έρευνα για τη μετατροπή της ηλιακής ενέργειας σε καύσιμα και χημικά προϊόντα μέσω της βιοτεχνολογίας. Οι βιολογικές διεργασίες που χρησιμοποιούν μονοκύτταρους μικροοργανισμούς, όπως κυανοβακτήρια και μικροφύκη, μπορούν να μετατρέψουν το ηλιακό φως, το νερό και το CO₂ σε ευρύ φάσμα πιθανών προϊόντων, από υδρογόνο έως συνθετικά καύσιμα ή και φαρμακευτικά προϊόντα.

Επιπλέον, η Επιτροπή σχεδιάζει να ενσωματώσει τη βιοτεχνολογία και τη βιοπαραγωγή στο πρόγραμμα εργασίας του μέσου Accelerator του ΕΣΚ για το 2025, με στόχο την ανάπτυξη και την επέκταση καινοτόμων λύσεων στον τομέα.

Σχέση μεταξύ της βιοτεχνολογία και τη βιοπαραγωγής στο πλαίσιο πολιτικής της ΕΕ για τη βιοοικονομία

Η βιοτεχνολογία και η βιοπαραγωγή είναι οι κρίσιμότερες τεχνολογίες για την επίτευξη των στόχων της στρατηγικής βιοοικονομίας της ΕΕ. Στο πλαίσιο της επικείμενης επανεξέτασης της στρατηγικής αυτής, θα διερευνηθούν οι τρόποι υποστήριξης και προώθησης αυτών των τεχνολογιών.

Η βιοοικονομία περιλαμβάνει όλους τους τομείς που βασίζονται στους βιολογικούς πόρους και τις διαδικασίες, διασυνδέοντας τα χερσαία και θαλάσσια οικοσυστήματα μεταξύ τους με την πρωτογενή παραγωγή και τις βιομηχανίες που χρησιμοποιούν βιολογικούς πόρους για την παραγωγή τροφίμων, προϊόντων βιολογικής βάσης, ενέργειας και υπηρεσιών. Για να είναι επιτυχής η ευρωπαϊκή βιοοικονομία, είναι απαραίτητο να εστιάζει στη βιωσιμότητα και την κυκλικότητα, ενισχύοντας έτσι τον εκσυγχρονισμό της βιομηχανίας, την ανανέωση των συστημάτων παραγωγής και την προστασία του περιβάλλοντος, ενώ παράλληλα οφείλει να υποστηρίξει την ολοκληρωμένη βιοποικιλότητα. [Επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Μάρτιος 2024.]

Προώθηση της τεχνητής νοημοσύνης από την Επιτροπή στη βιοτεχνολογία

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Δεκέμβριος 2023, η Επιτροπή προγραμματίζει για την προώθηση της τεχνητής νοημοσύνης (TN) στη βιοτεχνολογία μέσω σημαντικών επενδύσεων και στρατηγικών πρωτοβουλιών. Μέσω των χρηματοδοτικών προγραμμάτων της, όπως το «Ορίζων Ευρώπη», η Επιτροπή ενισχύει την έρευνα και την καινοτομία που συνδυάζουν TN με βιοτεχνολογία.

Η «Τεχνητή Νοημοσύνη στην Επιστήμη», μια σύνοψη πολιτικής που δημοσιεύτηκε τον Δεκέμβριο του 2023, διερευνά πώς η TN μπορεί να επιταχύνει τις επιστημονικές ανακαλύψεις και να ωφεληθεί την κοινωνία. Αυτό περιλαμβάνει την αξιολόγηση νέων μοντέλων και εργαλείων TN που υποστηρίζουν την επιστημονική έρευνα. Ένα σημαντικό παράδειγμα είναι η συνεργασία του Ευρωπαϊκού Εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας με την AlphaFold της DeepMind, η οποία έχει δημιουργήσει πάνω από 200 εκατομμύρια προβλέψεις για τη δομή των πρωτεϊνών, περιλαμβάνοντας ολόκληρο το ανθρώπινο πρωτεϊνωμα.

Για την περαιτέρω στήριξη αυτών των πρωτοπόρων επιτευγμάτων, το πρόγραμμα «Ορίζων Ευρώπη» επενδύει στην TN για τη βιοτεχνολογία και άλλους τομείς της επιστήμης. Χρηματοδοτούμενα έργα όπως η AMADIX για την ανίχνευση του καρκίνου, το πρόγραμμα DrugComb για εξατομικευμένες θεραπείες, το AIDD για την ολοκληρωμένη έρευνα φαρμάκων, και το AI4LIFE για βελτίωση της πρόσβασης των βιοεπιστημόνων στην ανάλυση εικόνων, αποδεικνύουν τη δέσμευση της ΕΕ για την ενσωμάτωση της TN στην έρευνα.

Επιπλέον, η πρωτοβουλία «GenAI4EU» στοχεύει στην ενίσχυση της υιοθέτησης της παραγωγικής TN σε όλη την ΕΕ, με επένδυση 500 εκατ. ευρώ έως το 2027 από τα προγράμματα «Ορίζων Ευρώπη» και «Ψηφιακή Ευρώπη», με τη βιοτεχνολογία να είναι μία από τις βασικές προτεραιότητες.

Επιταχυντής καινοτομίας στην βιομηχανική βιοτεχνολογία και της συνθετική βιολογία

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Circular Bio-based Europe Joint Undertaking (CBE JUO) και την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, ο επιταχυντής καινοτομίας (EU-IBISBA) στον τομέα της βιομηχανικής βιοτεχνολογίας και της συνθετικής βιολογίας ενισχύει τη βιοτεχνολογία στην ΕΕ μέσω μιας ολοκληρωμένης ερευνητικής υποδομής επιτυγχάνοντας τη μετάβαση από την αρχική κιάλας έρευνα μέχρι και την τελική εμπορική εφαρμογή. Το EU-IBISBA προσφέρει πρόσβαση σε σύγχρονες εγκαταστάσεις και τεχνολογίες που διευκολύνουν την ανάπτυξη και βελτίωση βιοδιεργασιών, επιτρέποντας στις επιχειρήσεις να τις εφαρμόζουν με αποτελεσματικότερο τρόπο.

Η υποδομή του EU-IBISBA προσφέρει ολοκληρωμένες υπηρεσίες έρευνας και ανάπτυξης, καλύπτοντας όλα τα στάδια της ανάπτυξης βιοδιεργασιών. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι η παροχή μιας "υπηρεσίας μίας στάσης", που σημαίνει ότι οι επαγγελματίες μπορούν να βρουν όλες τις απαραίτητες υπηρεσίες σε ένα μέρος. Αυτό συμβάλλει στην τυποποίηση των διαδικασιών, τη διαλειτουργικότητα μεταξύ διαφορετικών συστημάτων και την εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών για τη διαχείριση των δεδομένων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως ο κόμβος γνώσης IBISBA εξασφαλίζει την ακεραιότητα, την ασφάλεια και την ιδιωτικότητα των δεδομένων που συλλέγονται και χρησιμοποιούνται.

Επιπλέον, η EU-IBISBA προωθεί την ανάπτυξη έξυπνων λύσεων για τη βιοπαραγωγή, αξιοποιώντας την τεχνητή νοημοσύνη, τα ψηφιακά δίδυμα και τις τεχνολογίες υπολογιστικού νέφους. Αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν την πιο ακριβή πρόβλεψη, ανάλυση και βελτιστοποίηση των βιομηχανικών διαδικασιών, ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα και την καινοτομία στον τομέα της βιοτεχνολογίας.

Στρατηγικές Μελλοντικές Πρωτοβουλίες της Επιτροπής για την Ενίσχυση της Έρευνας και Ανάπτυξης στη Βιοτεχνολογία και Βιοπαραγωγή Υγειονομικής Φροντίδας

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό εργαλείο Horizon Europe και την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Μάρτιος 2024, ο τομέας της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής στην Ευρωπαϊκή Ένωση αντιμετωπίζει πολύπλοκες προκλήσεις, όπως η μεταφορά τεχνολογιών από το ερευνητικό πεδίο προς την αγορά, η κανονιστική πολυπλοκότητα, η πρόσβαση σε χρηματοδοτικούς πόρους, οι απαιτούμενες δεξιότητες του ανθρώπινου δυναμικού, η ενίσχυση των επιστημονικών τεχνικών και εργαλείων, τα εμπόδια κατά μήκος της αλυσίδας αξίας, η προστασία της διανοητικής ιδιοκτησίας, η δημόσια αποδοχή και η οικονομική βιωσιμότητα.

This Communication aims to unlock the full benefits of biotechnologies and biomanufacturing, which are crucial for the competitiveness and modernisation of EU industry and offer high growth and productivity potential. Here is how:



Simplified regulatory framework and faster access to market

- Launch a study analysing how biotech legislation could be further streamlined. This study could lay the foundations for a possible EU Biotech Act.



Better support for scale-up and ease of navigating regulations

- Establish an EU Biotech Hub to help companies navigate through the regulatory framework and identify support to scale up, by end 2024.



Foster a larger market for biotechnology and biomanufacturing

- Deepen cooperation with international partners, such as the US, on biotechnology research, under the Science and Technology Agreements, by end 2024.



Enable fair comparison with fossil-based products

- Further develop methodologies to ensure a fair comparison between fossil-based and bio-based products, in 2025, including the review of the Product Environmental Footprint.



Encourage more investments

- Launch a study to identify barriers and ways to support the consolidation of investment funding, by mid-2025.
- Advocate for the inclusion of biotech and biomanufacturing as part of the European Innovation Council accelerator Work Programme 2025.



Review the EU Bioeconomy Strategy by end 2025

- By taking into account the current societal, demographic and environmental challenges, reinforcing the bioeconomy's industrial dimension and its links to biotechnology and biomanufacturing to contribute to a stronger EU economy.



Accelerate the uptake of AI in biotechnology together with stakeholders

- Support structured exchanges with businesses and industry in biotech and biomanufacturing in the context of the GenAI4EU initiative.
- Raise awareness of facilitated access to the EuroHPC supercomputers for AI startups and the science and innovation community.
- Support the development of advanced generative AI models for healthcare, leveraging data, existing tools and using EuroHPC supercomputing capacities.

Εικόνα 37: Ενίσχυση της Βιοτεχνολογίας και της Βιοπαγωγής στην ΕΕ

Για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προτείνει μια σειρά από στρατηγικά μέτρα:

- **Αξιοποίηση της έρευνας και ενίσχυση της καινοτομίας:** Η Επιτροπή έχει δρομολογήσει μια μελέτη με στόχο την ανάλυση των παραγόντων που είτε προωθούν είτε εμποδίζουν την καινοτομία και την υιοθέτηση τεχνολογιών στον τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής. Η μελέτη αυτή στοχεύει στην αξιολόγηση της θέσης της ΕΕ σε σύγκριση με τους άλλους παγκόσμιους ηγέτες στην παραγωγή νέων βιοτεχνολογικών εφαρμογών και στη μεταφορά τους στον τομέα της βιοπαραγωγής.

Παράλληλα, για την αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των ερευνητικών υποδομών, η Επιτροπή εξετάζει τρόπους προώθησης της ανάπτυξης και χρήσης του επιταχυντή καινοτομίας στον τομέα της βιομηχανικής βιοτεχνολογίας και της συνθετικής βιολογίας (EU IBISBA). Το EU IBISBA έχει ως στόχο να λειτουργήσει ως αξιόπιστο/αποτελεσματικό ψηφιακό αποθετήριο και δίκτυο υπηρεσιών, παρέχοντας υποστήριξη στην καινοτομία και διευκολύνοντας τη μεταφορά τεχνολογίας σε βιομηχανική κλίμακα.

- **Τόνωση της ζήτησης στην αγορά:** Για την εξασφάλιση της επιτυχούς διείσδυσης των βιολογικής προέλευσης προϊόντων σε όλη την αγορά, είναι απαραίτητο να τεκμηριώνεται ότι αυτά τα προϊόντα παρουσιάζουν μειωμένο περιβαλλοντικό αποτύπωμα σε σύγκριση με τα παρόμοια πετροχημικά προϊόντα. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή σκοπεύει να επανεξετάσει τα κριτήρια αξιολόγησης τόσο των ορυκτής προέλευσης όσο και των βιολογικής προέλευσης προϊόντων, με στόχο τη διασφάλιση ισότιμης μεταχείρισης όλων των παραγόντων και εμπλεκόμενων.

Παράλληλα, θα ενσωματώσει μεθόδους αξιολόγησης για την αποθήκευση άνθρακα στα δομικά υλικά, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο τις περιβαλλοντικές τους προδιαγραφές. Για την επιτάχυνση της υποκατάστασης των ορυκτών πρώτων υλών, την ενίσχυση της ζήτησης και της εισαγωγή των προϊόντων βιοπαραγωγής στην αγορά, η Επιτροπή θα προβεί σε ολοκληρωμένη εκτίμηση επιπτώσεων, προκειμένου να αξιολογήσει τη σκοπιμότητα της επιβολής απαιτήσεων που σχετίζονται με το περιεχόμενο βιολογικής προέλευσης για συγκεκριμένες κατηγορίες προϊόντων, καθώς και στις διαδικασίες με τις οποίες γίνονται σύναψεις δημοσίων συμβάσεων.

Επιπλέον, θα εξεταστούν στρατηγικές διαφοροποίησης των μη εδώδιμων προϊόντων βιοπαραγωγής μέσω της πιστοποίησης και επισημάνσης των βιολογικής προέλευσης προϊόντων, ενισχύοντας την ταυτοποίηση και την αποδοχή τους από την αγορά. Με αυτόν τον τρόπο, οι καταναλωτές και οι επιχειρήσεις θα μπορούν να τα αναγνωρίζουν εύκολα και να τα εμπιστεύονται, κάτι που θα βοηθήσει αυτά τα προϊόντα να γίνουν πιο δημοφιλή στην αγορά.

- **Εξορθολογισμός των κανονιστικών οδών:** Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα διερευνήσει άμεσα μεθόδους και τεχνικές για περαιτέρω βελτιστοποίηση της νομοθεσίας της ΕΕ και της εφαρμογής της, με στόχο τη μείωση του κατακερματισμού των κανονισμών, την απλοποίηση των διαδικασιών και τη μείωση του χρόνου που απαιτείται για την είσοδο των βιοτεχνολογικών καινοτομιών στην αγορά. Επιπλέον, θα εξετάσει τα κυριότερα κανονιστικά εμπόδια που ενδέχεται να υπάρχουν σε εθνικό ή παγκόσμιο επίπεδο διακυβέρνησης, τα οποία περιορίζουν την αποτελεσματική λειτουργία της ενιαίας αγοράς. Αυτή η μελέτη θα αποτελέσει τη βάση για

μια ενδεχόμενη νομοθετική πράξη της ΕΕ στον τομέα της βιοτεχνολογίας και την αρχή της ανόδου του συγκεκριμένου κλάδου.

Παράλληλα, η Επιτροπή σχεδιάζει τη δημιουργία, έως το τέλος του 2024, ενός "Κόμβου Βιοτεχνολογίας της ΕΕ". Αυτός ο κόμβος θα λειτουργεί ως επιχειρησιακό εργαλείο, υποστηρίζοντας τις εταιρείες βιοτεχνολογίας στην κατανόηση του κανονιστικού πλαισίου και παρέχοντας βοήθεια για την περαιτέρω ανάπτυξή τους στον τομέα που θέλουν να απασχοληθούν. Επιπλέον, η Επιτροπή θα ενισχύσει τη δημιουργία ρυθμιστικών δοκιμαστηρίων, που θα επιτρέπουν τη δοκιμή καινοτόμων τεχνολογιών σε ελεγχόμενο περιβάλλον και υπό την εποπτεία των ρυθμιστικών και αρμόδιων αρχών, με στόχο την επιτάχυνση της εμπορικής διάθεσης των καινοτομιών αυτών ώστε να μπορέσουν αυτές οι καινοτομίες να βγουν στην αγορά πιο γρήγορα.

• **Προώθηση των επενδύσεων(δημόσιων και ιδιωτικών):** Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει πληθώρα χρηματοδοτικών προγραμμάτων για την στήριξη του τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής. Αυτά περιλαμβάνουν το πρόγραμμα "Ορίζων Ευρώπη", που έχει ειδικές πρωτοβουλίες για την κυκλική βιοοικονομία και την καινοτομία στην υγεία, το πρόγραμμα EU4Health, το Ταμείο Καινοτομίας και την πλατφόρμα STEP για στρατηγικές τεχνολογίες.

Για να βοηθήσει την ανάπτυξη και την εξάπλωση νέων καινοτομιών που μπορούν να δημιουργήσουν νέες καινούργιες κερδοφόρες αγορές, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα στηρίξει την ένταξη ορισμένων προκλήσεων σχετικά με τη βιοτεχνολογία στο πρόγραμμα Accelerator του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καινοτομίας για το 2025.

Επίσης, η Επιτροπή, ακολουθώντας την πρόσφατη δήλωση της Ευρωομάδας σχετικά με την Ένωση Κεφαλαιαγορών, θα ξεκινήσει μια μελέτη μέχρι το τέλος του 2024 για να εντοπίσει τα εμπόδια που εμποδίζουν τη συνεργασία των επενδυτικών κεφαλαίων, των χρηματιστηρίων και των άλλων χρηματοοικονομικών/ μετασυναλλακτικών υποδομών. Σκοπός είναι η δημιουργία μεγαλύτερης κλίμακας, η ενίσχυση της εξειδικευμένης γνώσης, η αύξηση της ρευστότητας και η μείωση του κόστους χρηματοδότησης για τις εταιρείες που αναπτύσσονται γρήγορα.

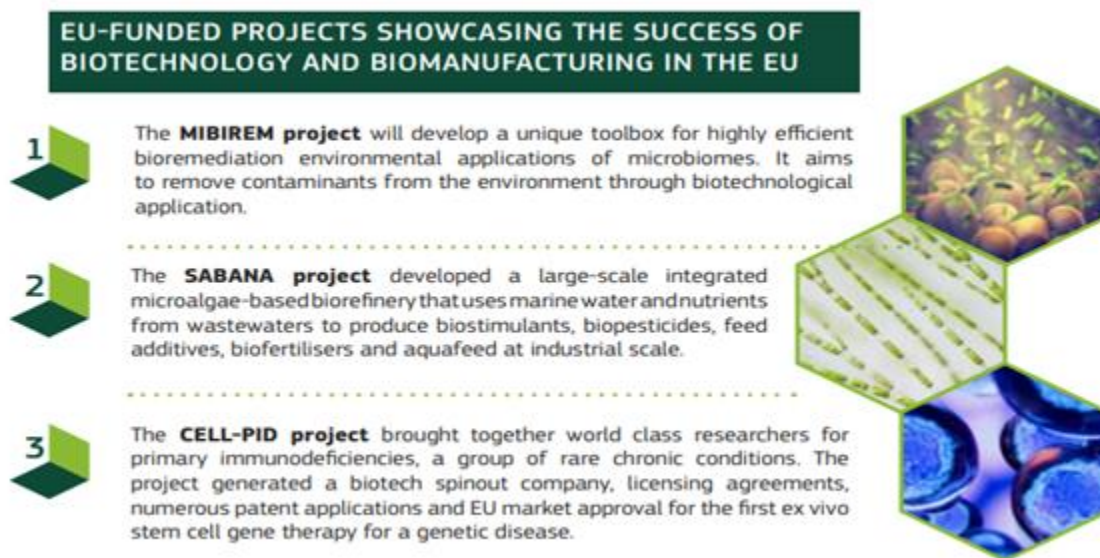
Ανάπτυξη δεξιοτήτων στον τομέα της βιοτεχνολογίας: Η ανάπτυξη δεξιοτήτων στον τομέα της βιοτεχνολογίας είναι άκρως σημαντική, και οι συνεργασίες σε μεγάλη και περιφερειακή κλίμακα μπορούν να βοηθήσουν στην αναβάθμιση των γνώσεων και στην επανεκπαίδευση ατόμων σε αυτόν τον τομέα. Υπάρχει η δυνατότητα να δημιουργηθεί μια ειδική μεγάλη συνεργασία για τη βιοτεχνολογία και τη βιοπαραγωγή, η οποία θα μπορούσε να συγχρηματοδοτηθεί από τις συμμαχίες του κοινού προγράμματος Erasmus+.

Επιπλέον, οι συνεχώς αυξανόμενες συνεργασίες μεταξύ ευρωπαϊκών πανεπιστημίων, καθώς και οι συμμαχίες για την προώθηση της καινοτομίας στο πλαίσιο του Erasmus+, μπορούν να είναι ικανές να βοηθήσουν στην ανάπτυξη των απαραίτητων ειδικών δεξιοτήτων για τον τομέα της βιοτεχνολογίας (χερσαίας ή θαλάσσιας).

Ανάπτυξη και Ενημέρωση Προτύπων: Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα συνεχίσει να προάγει τη διαμόρφωση και την επικαιροποίηση των ευρωπαϊκών προτύπων στον τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής. Σκοπός είναι να διευκολυνθεί η πρόσβαση στην αγορά και να ενισχυθεί η

καινοτομία, μέσω της καθιέρωσης και συντήρησης σύγχρονων και αποτελεσματικών προτύπων, ώστε να διευκολυνθεί η είσοδος νέων προϊόντων και να ενισχυθεί η καινοτομία.

Ενίσχυση Συνεργασιών: Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα προωθήσει την ανάπτυξη καινοτόμων τεχνολογιών σχετικών με τις βιοτεχνολογικές μεθόδους και τη βιοπαραγωγή, μέσω της ενίσχυσης των περιφερειακών κέντρων καινοτομίας. Κεντρικός σκοπός είναι η προαγωγή της τεχνολογικής προόδου σε όλες τις περιφέρειες της ΕΕ, επιδιώκοντας την ενσωμάτωσή τους στο ευρύτερο οικοσύστημα της βιοτεχνολογίας.



Εικόνα 38: Υποστηρικτικά Έργα για την Ενίσχυση της Βιοτεχνολογίας και της Βιοπαραγωγής στην ΕΕ

Προώθηση Διεθνών Συνεργασιών και Στρατηγικών Συμφωνιών: Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ελέγχει συνεχώς και θα αξιολογήσει τις δυνατότητες δημιουργίας διεθνών εταιρικών σχέσεων στον τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής με κύριους διεθνείς εταίρους, όπως οι ΗΠΑ, η Ιαπωνία, η Νότια Κορέα και η Ινδία,. Σκοπός είναι η ενίσχυση της συνεργασίας σε έρευνα και μεταφορά τεχνολογίας, καθώς και η διερεύνηση στρατηγικών συνεργασιών σε ρυθμιστικά ζητήματα και θέματα πρόσβασης στην αγορά.

Στο πλαίσιο της στρατηγικής Global Gateway και της στρατηγικής της για την παγκόσμια υγεία, η Επιτροπή θα προωθήσει την ενίσχυση των υφιστάμενων εταιρικών σχέσεων με την Αφρική, τη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική. Ο στόχος είναι η διαφοροποίηση των παγκόσμιων αλυσίδων εφοδιασμού, η αντιμετώπιση ελλείψεων κρίσιμων προϊόντων υγείας και η μείωση της παγκόσμιας επιβάρυνσης από ασθένειες.

Υιοθέτησης της Τεχνητής Νοημοσύνης: Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα προωθήσει τη συστηματική συνεργασία με ενδιαφερόμενους φορείς για την επιτάχυνση της υιοθέτησης της τεχνητής νοημοσύνης (TN), και ειδικότερα της παραγωγικής TN, στον τομέα της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής, εντός του πλαισίου της πρωτοβουλίας GenAI4EU. Το 2024, η Επιτροπή θα ενημερώσει επίσης τις νεοφυείς επιχειρήσεις για τις τεράστιες δυνατότητες του τομέα της

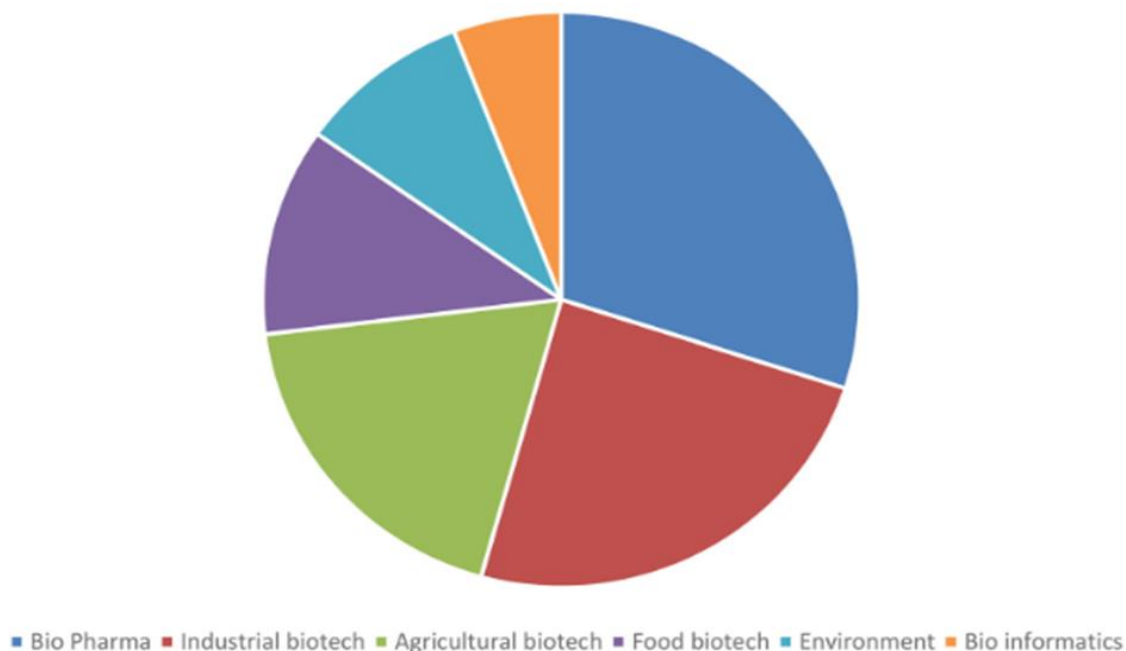
TN, καθώς και την επιστημονική και καινοτόμο κοινότητα, σχετικά με την διευκόλυνση πρόσβασης στους υπερυπολογιστές του EuroHPC.

Αναθεώρηση της Στρατηγικής Βιοοικονομίας: Μέχρι τέλος του 2025, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα προχωρήσει στην επανεξέταση της στρατηγικής της ΕΕ για τη βιοοικονομία. Στην αναθεώρηση αυτή θα ληφθούν υπόψη οι τρέχουσες κοινωνικές, δημογραφικές και περιβαλλοντικές προκλήσεις τόσων χρόνων. Επιπλέον, η αναθεώρηση σκοπεύει να επικεντρωθεί στην ενίσχυση της βιομηχανικής διάστασης της βιοοικονομίας και των συνδέσεών της με τους τομείς της βιοτεχνολογίας και της βιοπαραγωγής, συμβάλλοντας στην ενίσχυση της γενικότερης οικονομίας της ΕΕ.

Παγκόσμια Βιοτεχνολογία

Η ταχεία πρόοδος της μοριακής βιολογίας οδήγησε στη δημιουργία και την ανάδειξη νέων επιστημονικών πεδίων, όπως η γονιδιωματική, η πρωτεϊνωματική και η μεταγονιδιωματική, με αποτέλεσμα την εκτεταμένη ανάπτυξη βιοτεχνολογικών εφαρμογών στις αρχές του 21ου αιώνα σε όλο τον κόσμο. Εξέχουσα θέση μεταξύ αυτών κατέχει η παραγωγή πολυάριθμων εμβολίων για την πρόληψη μολυσματικών ασθενειών, καθώς και η ανάπτυξη αποδοτικών, θρεπτικών και ανθεκτικών υβριδίων. Παράλληλα, διάφορα βιομηχανικά προϊόντα και ενώσεις, όπως η αιθανόλη, τα οργανικά οξέα, τα αντιβιοτικά και τα βιοδιασπώμενα πλαστικά, έχουν αναπτυχθεί με τέτοιο τρόπο για τη βελτίωση της διατήρησης των τροφίμων και των ζώων.

Οι τεχνολογίες γονιδιακής επεξεργασίας, με το CRISPR/Cas9 - μοναδική τεχνολογία που επιτρέπει σε γενετιστές και ιατρικούς ερευνητές να επεξεργάζονται τμήματα του γονιδιώματος αφαιρώντας, προσθέτοντας ή τροποποιώντας τμήματα της αλληλουχίας του DNA. Αυτή τη στιγμή θεωρείται η πιο απλή, ευέλικτη και ακριβής μέθοδος γενετικής τροποποίησης, γι' αυτό προκαλεί μεγάλο ενδιαφέρον στον επιστημονικό κόσμο - να ξεχωρίζει, έχουν εδραιωθεί ως σημαντικά ερευνητικά εργαλεία και αναμένεται να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στη μελλοντική ανάπτυξη της γονιδιακής ιατρικής, της φαρμακευτικής και της θαλάσσιας γενετικής. Επιπλέον, η βιοτεχνολογία θεωρείται κρίσιμη τεχνολογία για τη βιομηχανική παραγωγή φαρμάκων και εξειδικευμένων χημικών προϊόντων. Η προώθηση της βιοτεχνολογίας στην κοινωνία αποτελεί έναν από τους κύριους στόχους οργανισμών, όπως η Ευρωπαϊκή Ένωση Θεματικών Δικτύων Βιοτεχνολογίας (EBTNA), η οποία, στο πλαίσιο της λειτουργίας της, έχει δημοσιεύσει πάρα πολλές ανασκοπήσεις που εξετάζουν την συνεχή ανέλιξη της βιοτεχνολογικής βιομηχανίας. Οι εικόνες και τα σχήματα σε αυτή την υποενότητα αντλήθηκαν από την ιστοσελίδα Taylor & Francis Online.



Σχήμα 6: Τομείς της παγκόσμιας βιοτεχνολογικής βιομηχανίας

Η βιομηχανία της βιοτεχνολογίας κατηγοριοποιείται σε ξεχωριστούς τομείς όπως η βιοφαρμακευτική, η βιομηχανική βιοτεχνολογία, η αγροτική βιοτεχνολογία, η βιοτεχνολογία τροφίμων, η περιβαλλοντική βιοτεχνολογία, η θαλάσσια βιοτεχνολογία και η βιοπληροφορική. Το ποσοστό συμβολής κάθε τομέα στη συνολική παγκόσμια βιοτεχνολογική βιομηχανία απεικονίζεται στο σχήμα 6 .

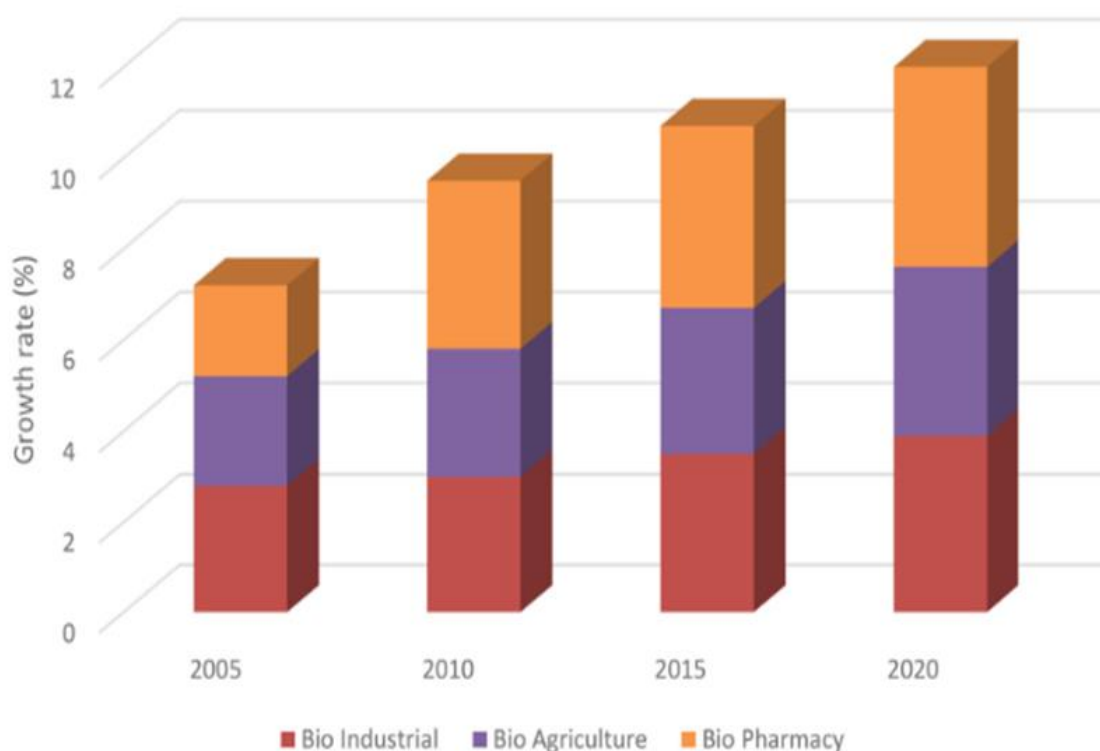
Ο παγκόσμιος ρυθμός ανάπτυξης της βιοτεχνολογίας κατά την περίοδο 2015-2020 ανήλθε σε περίπου 1,4% ενώ αναμένεται πως θα παρουσιάσει σταθερή αύξηση τα επόμενα 5-10 χρόνια, με περισσότερες επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη (R&D) σε παγκόσμιο επίπεδο .



Σχήμα 7: Μέγεθος αγοράς, αριθμός επιχειρήσεων και απασχόληση στη βιοτεχνολογία παγκοσμίως 2019

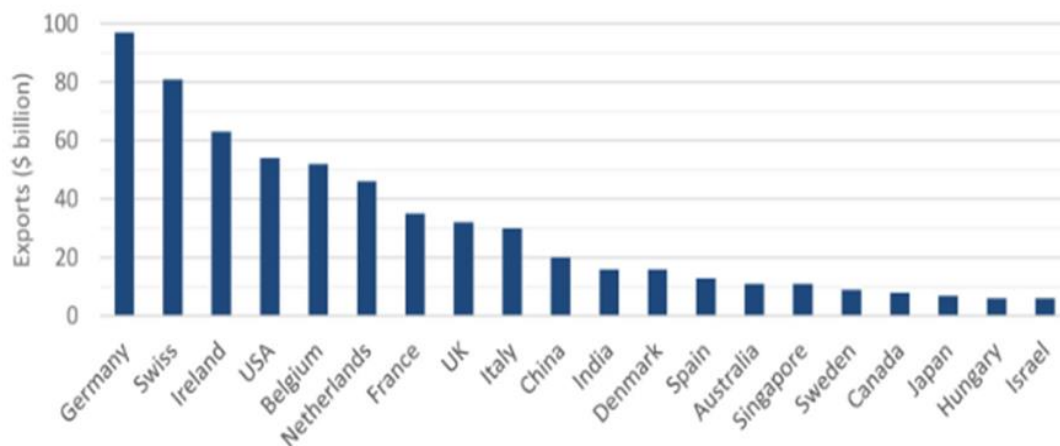
Τα στατιστικά δεδομένα που αφορούν το μέγεθος της παγκόσμιας αγοράς βιοτεχνολογίας, τον αριθμό επιχειρήσεων και την απασχόληση για το 2019 παρουσιάζονται στο Σχήμα 7 .

Η βιοτεχνολογία αναδείχθηκε ως η κορυφαία βιομηχανία παγκοσμίως το 2005, συγκριτικά με τους τομείς της γεωργίας και της φαρμακευτικής. Από το 2010 έως το 2020, δόθηκε μεγάλη έμφαση στην φαρμακευτική βιοτεχνολογία παγκοσμίως και παρόλο που η γεωργική βιοτεχνολογία έχει σημειώσει συνεχή αύξηση μεταξύ των ετών 2005 έως 2020, παρατηρείται σαφής τάση προς ταχύτερη ανάπτυξη στον φαρμακευτικό τομέα σε παγκόσμιο επίπεδο (Σχήμα 9). [25ο Παγκόσμιο Συνέδριο Βιοτεχνολογίας]



Σχήμα 9: Διαφορές ανάμεσα στους τομείς της βιοτεχνολογίας 2005,2010,2015 και 2020

Οι μεταβολές του πληθυσμού, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, οι ακραίες αλλαγές στα πρότυπα ασθενειών, η κοινωνική παγκοσμιοποίηση, η διεύρυνση της πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας και η άνοδος του κοινωνικού κράτους έχουν διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της παγκόσμιας φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας. Ο συνολικός όγκος του εμπορίου της φαρμακευτικής βιομηχανίας παγκοσμίως ξεπερνά περίπου τα 1,35 τρισεκατομμύρια δολάρια. Οι τεράστιες απαιτήσεις και η συνεχής κατανάλωση στις ανεπτυγμένες χώρες καλύπτονται από την ίδια τους τη παραγωγή στις ίδιες αυτές χώρες. Σύμφωνα με δεδομένα του Trademap το 2018, οι παγκόσμιες εξαγωγές φαρμακευτικών προϊόντων ανέρχονται σε 656 δισεκατομμύρια δολάρια. Το μερίδιο και η συνεισφορά των 10 κορυφαίων χωρών στις φαρμακευτικές εξαγωγές ως ποσοστό των συνολικών εξαγωγών ανέρχεται περίπου στο 80% (Σχήμα 10). [Sanayi ve Teknoloji Bakanlıđı, 2019]



Σχήμα 10: Κορυφαίες χώρες στον κόσμο στις εξαγωγές φαρμάκων

Ο παγκόσμιος τομέας της βιοτεχνολογίας, ο οποίος αναπτύσσεται συνεχώς από τη δεκαετία του 1980, συγκεντρώνεται κυρίως στις χώρες με υψηλό οικονομικό επίπεδο και εισόδημα. Η πλειονότητα των επενδύσεων στη βιοτεχνολογία προέρχεται από τις Ηνωμένες Πολιτείες και τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ενώ οι αναπτυσσόμενες χώρες συνεισφέρουν λιγότερο από το 5% των συνολικών επενδύσεων [Krattiger, 2002]. Ταυτόχρονα, η χρηματοδότηση των επιστημονικών ερευνών, από τον ιδιωτικό τομέα και τις ιδιωτικές εξειδικευμένες επιχειρήσεις και οργανισμούς, αυξάνεται σταθερά σε παγκόσμιο επίπεδο. Ενδεικτικά, στη Γαλλία, το 64% της επιστημονικής έρευνας χρηματοδοτείται από ιδιωτικές εταιρείες, στις ΗΠΑ το 71% με την Ιαπωνία να βρίσκεται στο 79%. Οι επενδύσεις στους τομείς της βιοτεχνολογίας στις χώρες με υψηλό εισόδημα ελκύουν κυρίως το ενδιαφέρον του ιδιωτικού τομέα λόγω της προσέγγισης ισχυρών επενδύσεων με μόνο το 20% των επενδύσεων να προέρχεται από δημόσιες πηγές. [Abuduxike & Aljunid, 2012]

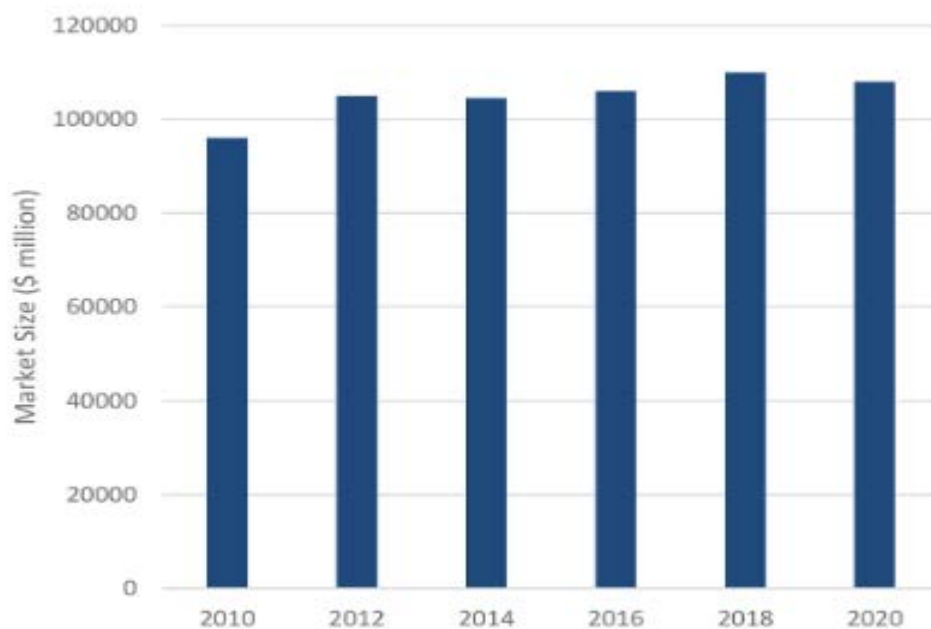
Ο ρυθμός ανάπτυξης της βιοτεχνολογίας στην Αυστραλία ήταν κατά μέσο όρο 2,3% την πενταετία 2015 έως 2020. Αναμένεται ότι η βιομηχανία στην Αυστραλία θα συνεχίσει να αναπτύσσεται τα επόμενα πέντε χρόνια, λόγω της αυξανόμενης ζήτησης και της μεγαλύτερης αποδοχής των προϊόντων βιοτεχνολογίας από το ευρύ κοινό με τα ΜΜΕ να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο προς αυτό τον στόχο, δηλαδή την αύξηση των πηγών εσόδων της χώρας. [IBISWorld Biotechnology in the Australia, n.d.]

Η Κίνα έχει βελτιώσει σημαντικά την τεχνογνωσία και τις δυνατότητές της στον τομέα της βιοτεχνολογίας, παρά το γεγονός ότι βρισκόταν μακριά από την τεχνολογία στις αρχές του 21ου αιώνα ενώ πλέον έχει επικεντρωθεί στη βιομηχανική βιοτεχνολογία, με τις επιχειρήσεις να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο και την κυβέρνηση να προσπαθεί να διασφαλίσει εξαγωγές και συνεργασίες σε άλλες χώρες.

Το Κρατικό Συμβούλιο της Κίνας δημοσίευσε το «Μεσοπρόθεσμο και Μακροπρόθεσμο Πρόγραμμα Ανάπτυξης Επιστήμης και Τεχνολογίας (2006–2020)» το 2006, με βασικό στόχο την προώθηση της καινοτομίας. Μέσω αυτού του 15ετούς σχεδίου, θεσπίστηκε μια εθνική στρατηγική για την ενίσχυση της τοπικής καινοτομίας, με την επιστήμη της βιολογίας να

εισάγεται και να χρηματοδοτείται στον και από τον κατάλογο των τομέων προτεραιότητας με την υποστήριξη του κράτους. Η Εθνική Επιτροπή Ανάπτυξης και Μεταρρυθμίσεων της Κίνας ανακοίνωσε το «11ο πενταετές πρόγραμμα» τον Ιούλιο του 2007, με σκοπό την άμεση επιτάχυνση ανάπτυξης των νέων τεχνολογιών της Κίνας στους τομείς κυρίως της βιοϊατρικής, της βιογεωργίας, της βιοενέργειας, της βιοκατασκευής, της βιομηχανίας και της βιοπροστασίας του περιβάλλοντος. Πέντε χρόνια αργότερα, ανακοινώθηκε το 12ο πενταετές πρόγραμμα και μέσω αυτών των σχεδίων, η Κίνα έχει σημειώσει συνεχή πρόοδο στους τομείς της βιοτεχνολογίας, όπως η βασική/εφαρμοσμένη έρευνα, ο τεχνολογικός μετασχηματισμός και η ολοκληρωμένη βιομηχανική ανάπτυξη. [Wang, Chen, & Knell, 2019]

Ο μέσος ρυθμός ανάπτυξης του τομέα της βιοτεχνολογίας στις ΗΠΑ μεταξύ 2015-2020 ήταν περίπου 1%. Στα πέντε πρώτα χρόνια μέχρι το 2020, παρατηρήθηκε κατακόρυφη αύξηση της ζήτησης για γενετικά τροποποιημένους σπόρους. Προβλέπεται ότι οι μελέτες στη γεωργική βιοτεχνολογία θα συνεχιστούν αμείωτες έως το 2025. Εκτός από τη γεωργική βιοτεχνολογία, παρατηρείται συνεχής πρόοδος και στις βιοτεχνολογικές έρευνες στον τομέα της υγείας. Στο Σχήμα 11 απεικονίζεται το μέγεθος της αγοράς βιοτεχνολογίας στις ΗΠΑ κατά την 10ετή περίοδο από το 2010 έως το 2020. [IBISWorld Biotechnology in the U.S.A, n.d.]

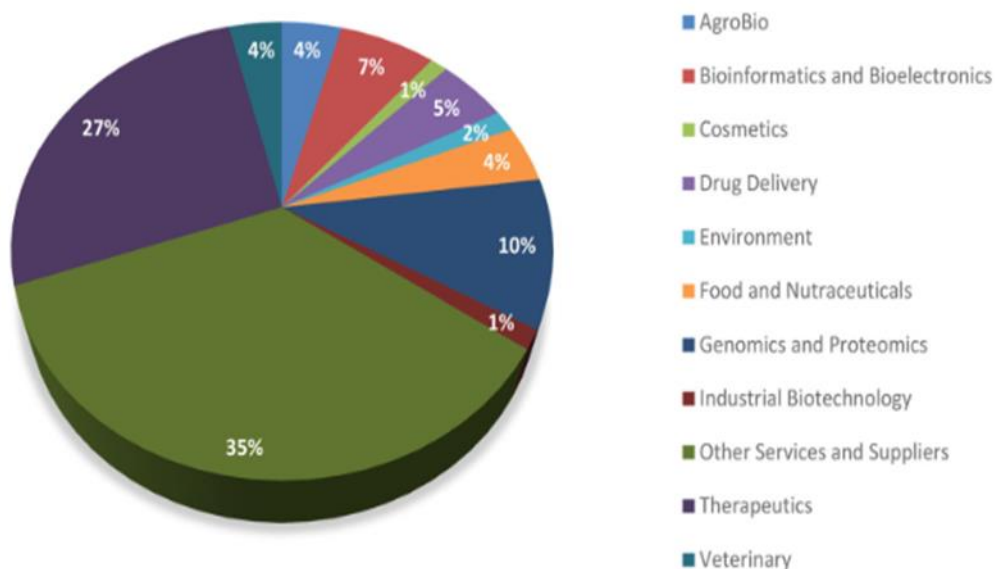


Σχήμα 11: Η αγορά της βιοτεχνολογίας στις Η.Π.Α 2010-2020

Ο μέσος ρυθμός ανάπτυξης του τομέα της βιοτεχνολογίας στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά την περίοδο 2015-2020 ανήλθε περίπου στο 7%. Ο τομέας της ιατρικής βιοτεχνολογίας

αναπτύσσεται συνεχώς και ραγδαία στη χώρα. Τα έσοδα της βιοτεχνολογικής βιομηχανίας προβλέπεται να αυξηθούν κατά 7% από το 2020 έως το 2021, φτάνοντας τα 14+ δισεκατομμύρια ευρώ.

Σημαντικό να αναφερθεί πως μετά την έξοδο της Βρετανίας από την Ευρωπαϊκή Ένωση, η κυβέρνηση επικεντρώνεται στους τομείς της επιστήμης και της έρευνας για να ενισχύσει την οικονομία ενώ οι αυξανόμενες κρατικές επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη (R&D) αναμένεται να αποδώσουν θετικά αποτελέσματα στα επόμενα χρόνια. [IBISWorld Biotechnology in the U.K]. Το 2019, ο συνολικός αριθμός των εταιρειών βιοτεχνολογίας στο Ηνωμένο Βασίλειο ανήλθε σε 1000. Στο Σχήμα 12 παρουσιάζεται η κατανομή των βιοτεχνολογικών εταιρειών στο Ηνωμένο Βασίλειο ανά τομέα. [Biotech Database in U.K, n.d].



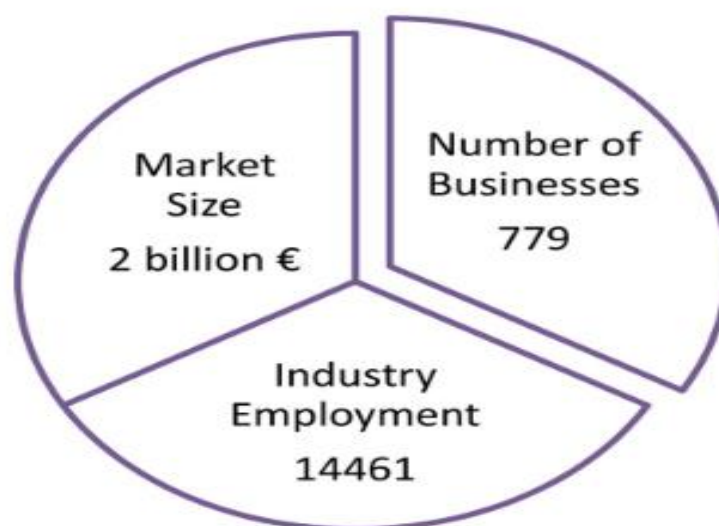
Σχήμα 12: Ποσοστό εκπροσώπησης εταιρειών βιοτεχνολογίας - Ηνωμένο Βασίλειο

Τα μεγέθη της αγοράς, ο αριθμός των επιχειρήσεων και ο αριθμός των εργαζομένων στον τομέα της βιοτεχνολογίας ανάμεσα σε ΗΠΑ-Αυστραλία-Ηνωμένο Βασίλειο το 2019 συγκρίνονται στο Σχήμα 13



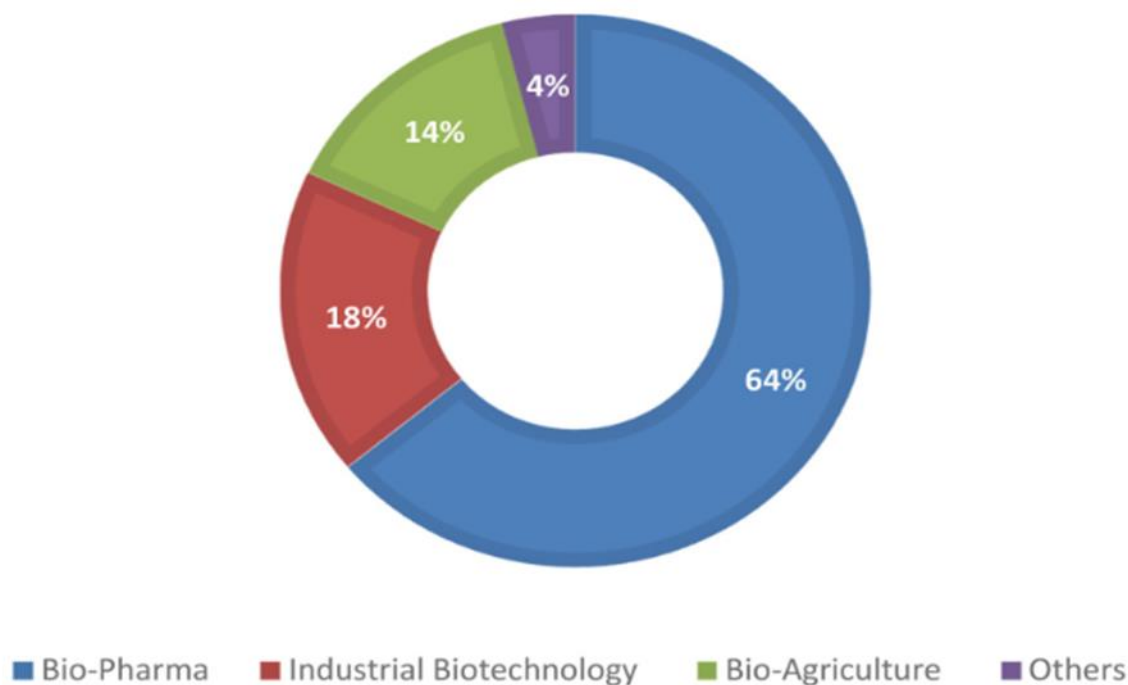
Σχήμα 13: Μεγέθη αγοράς, αριθμός επιχειρήσεων και απασχόληση στον τομέα της βιοτεχνολογίας των ΗΠΑ, της Αυστραλίας και του Ηνωμένου Βασιλείου – 2019

Ο μέσος ρυθμός ανάπτυξης του τομέα της βιοτεχνολογίας στη Γερμανία κατά την περίοδο 2013-2018 ήταν περίπου 10%. Οι έρευνες στον τομέα των βιοφαρμακευτικών προϊόντων έχουν σημειώσει σημαντική αύξηση, πρόοδο και αναγνώριση τα τελευταία πέντε χρόνια, γεγονός που οδήγησε σε αξιοσημείωτη άνοδο και των εσόδων από τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα με τη συμμετοχή τους στην φαρμακευτική αγορά. [IBISWorld Biotechnology in Germany]. Πέρα από τις βιοτεχνολογικές έρευνες στον φαρμακευτικό τομέα, η περιβαλλοντική βιοτεχνολογία και η βιομηχανική βιοτεχνολογία συγκαταλέγονται επίσης στις βασικές δραστηριότητες στη Γερμανία. Στο Σχήμα 14 παρουσιάζονται το μέγεθος της αγοράς, ο αριθμός των επιχειρήσεων βιοτεχνολογίας και η απασχόληση στον τομέα της βιοτεχνολογίας στη Γερμανία για το έτος 2018.



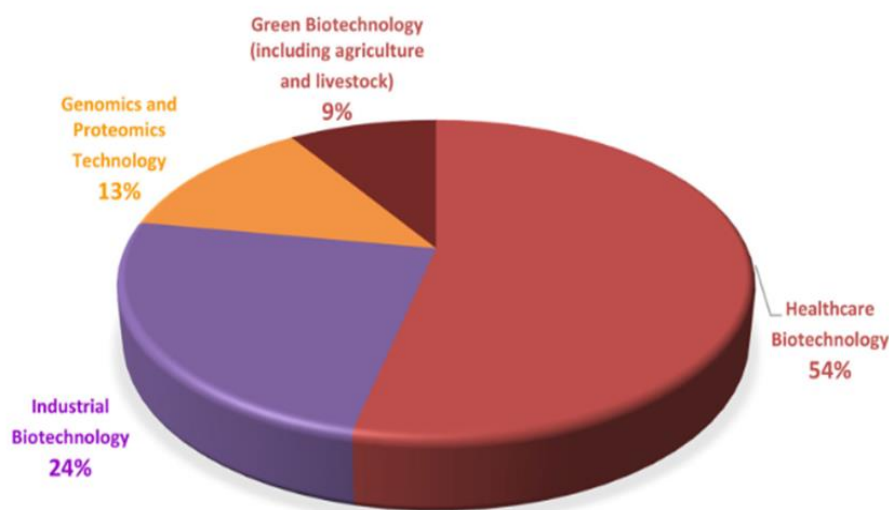
Σχήμα 14: Μέγεθος αγοράς, αριθμός επιχειρήσεων βιοτεχνολογίας και απασχόληση στον τομέα της βιοτεχνολογίας στη Γερμανία – 2018

Η Ινδία κατατάσσεται μεταξύ στις 12 κορυφαίες χώρες στον τομέα της βιοτεχνολογίας παγκοσμίως, με μερίδιο περίπου 3% στη διεθνή βιοτεχνολογική βιομηχανία. Παράλληλα, η Ινδία αποτελεί ηγέτης στην παγκόσμια προμήθεια εμβολίων κατά της φυματίωσης και της ιλαράς. Ο τομέας της βιοτεχνολογίας στην Ινδία περιλαμβάνει πάνω από 3000 νεοφυείς επιχειρήσεις περίπου και αναμένεται να ξεπεράσει τις 10.000 έως το 2024. Επιπλέον, υπάρχουν πλέον περισσότερες από 2.500+ βιοτεχνολογικές εταιρείες στη χώρα. Η ινδική βιοτεχνολογική βιομηχανία, η οποία το 2019 εκτιμήθηκε στα 64 περίπου δισεκατομμύρια δολάρια, αναμένεται να επιτύχει τον στόχο των 150 δισεκατομμυρίων δολαρίων έως το 2025. Ο τομέας της βιοτεχνολογίας στην Ινδία διαμορφώνεται σε τρεις κλάδους: τη φαρμακευτική βιοτεχνολογία, τη γεωργική βιοτεχνολογία και τη βιομηχανική βιοτεχνολογία. Ο κλάδος των βιοφαρμακευτικών προϊόντων κατέχει το μεγαλύτερο μερίδιο της βιοτεχνολογικής βιομηχανίας, με 70%+ των συνολικών εσόδων, μετά έρχεται δεύτερη η βιομηχανική βιοτεχνολογία με 20% και τέλος η βιολογική γεωργία με 15%. [Επίσημη ιστοσελίδα Ινδίας-Invest India]. Αυτή η κατανομή απεικονίζεται στο Σχήμα 15.



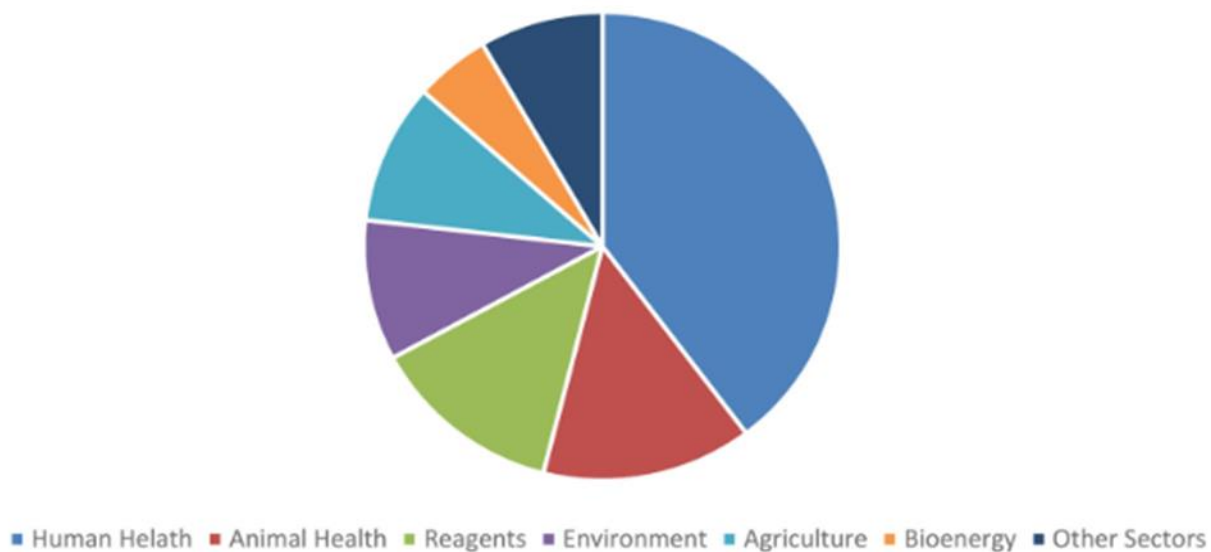
Σχήμα 15: Μερίδια τομέων βιοτεχνολογίας στην Ινδία 2019

Στην Ιταλία, η αξία της βιοτεχνολογικής βιομηχανίας έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια αφενός της εξέλιξης της τεχνολογίας, αφετέρου της ακαδημαϊκής και βιομηχανικής ολοκληρωμένες έρευνας. Ο αριθμός των ιταλικών βιοτεχνολογικών εταιρειών ανήλθε στις 650 περίπου το 2018, με τον κύκλο εργασιών να σημειώνει αύξηση 16% μεταξύ 2014-2018, ξεπερνώντας τα 14 δισεκατομμύρια δολάρια. Με περίπου 4.400+ εργαζόμενους να απασχολούνται στην έρευνα της βιοτεχνολογίας, οι επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη (R&D) έφτασαν και ξεπέρασαν τα 2 δισεκατομμύρια δολάρια. Η βιοτεχνολογία στην Ιταλία είναι πιο ανεπτυγμένη στους τομείς της ιατρικής και της υγείας σε σύγκριση με άλλους τομείς, και συνολικά 320 από τις 641 βιοτεχνολογικές εταιρείες δραστηριοποιούνται σε αυτούς στον τομέα της ιατρικής/φαρμακευτικής. Το 2019, τα συνολικά έσοδα της ιταλικής αγοράς βιοτεχνολογίας ανήλθαν σε 13,5+ δισεκατομμύρια δολάρια, καταγράφοντας αύξηση περίπου 12% μεταξύ 2015-2019. [Biotechnology Market Research Reports & Industry Analysis]. Στο Σχήμα 16 παρουσιάζεται η κατανομή της ιταλικής αγοράς βιοτεχνολογίας για κάθε τομέα για το 2016. [International Biotech-Bio In Italy Report 2016]



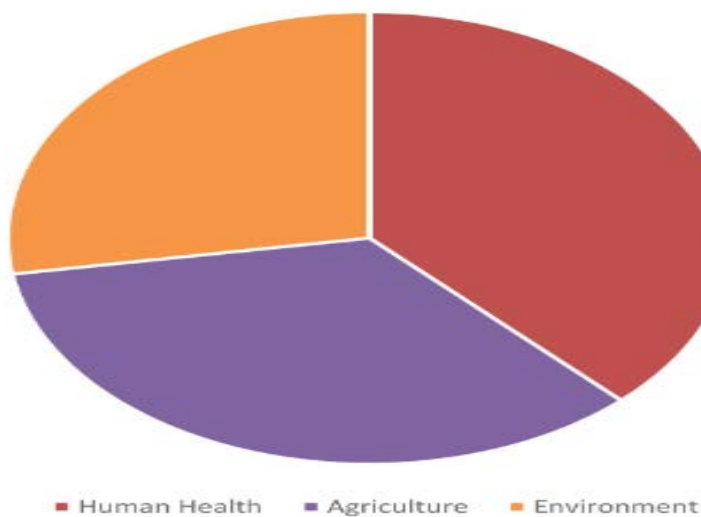
Σχήμα 16: Αγορά βιοτεχνολογίας στην Ιταλία - 2016

Αναφορικά με την Βραζιλία, σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το CEBRAP (Centro Brasileiro de Análise e Planejamento/Κέντρο Βραζιλιάνικης Ανάλυσης και Σχεδιασμού) το 2017, υπήρχαν 237 εταιρείες με κύρια δραστηριότητα την βιοτεχνολογία εντός της χώρας. Το ίδιο έτος, σύμφωνα με το SINDUSFARMA (Σύνδεσμος Βιομηχανίας Φαρμακευτικών Προϊόντων του Κράτους του Σάο Πάολο), ο κύκλος εργασιών της αγοράς βιοφαρμακευτικών και βιοτεχνολογικών προϊόντων στη ανήλθε σε περίπου 18+ δισεκατομμύρια δολάρια. Στο Σχήμα 17 παρουσιάζονται τα ποσοστά κατανομής των 237 βιοτεχνολογικών εταιρειών ανά τομέα. [Biolatinamerica]



Σχήμα 17: Διανομή εταιρειών βιοτεχνολογίας της Βραζιλίας - 2017

Όσον αφορά την Τουρκία, είναι μια χώρα που καταβάλλει συνεχείς προσπάθειες για την ενίσχυση της ανάπτυξης και προόδου στον τομέα της βιοτεχνολογίας. Ανάμεσα στα έτη 2016-2019, παρατηρήθηκε αύξηση στον αριθμό των επιχειρήσεων που ασχολούνται κυρίως με βιοτεχνολογική έρευνα. Το 2019, 1700 περίπου άτομα απασχολούνταν σε δραστηριότητες βιοτεχνολογίας, ενώ οι συνολικές δαπάνες για Έρευνα και Ανάπτυξη (R&D) σε αυτόν τον τομέα ανήλθαν περίπου σε 325 εκατομμύρια λίρες Τουρκίας. Το ποσό αυτό αντιστοιχεί στο 1,10% των συνολικών δαπανών για Έρευνα και Ανάπτυξη. Στο Σχήμα 18 παρουσιάζεται η κατανομή των 363 νεοφυών επιχειρήσεων βιοτεχνολογίας για το 2019. [Biyoteknoloji _Istatistikleri, 2019 [Biotechnology Statistics, 2019].



Σχήμα 18: Κατανομή 363 εταιρειών βιοτεχνολογίας στην Τουρκία 2019

Ο Πίνακας 25 περιγράφει τις δράσεις για την παγκόσμια βιοτεχνολογία ανά χώρα, αναλύοντας τις στρατηγικές, τις επενδύσεις, και τις σημαντικές εξελίξεις τους στον τομέα της κάθε χώρας ξεχωριστά.

Πίνακας 25: Παγκόσμιες βιοτεχνολογικές δραστηριότητες

Country	Biotechnology Focus
USA	When it comes to biotechnology, the United States is at the forefront. Since 2014, the US government's investment and support in the biotechnology field have reached record levels [17]. However, we can say that 97% of the mentioned bioindustrial income and 96% of employment is realized in the USA, Canada and European countries. According to statistics, there are 318 companies in the USA (annual turnover of 33 billion USD), on the basis of large companies with official records. It has been reported that a budget of 20.5 billion USD has been dedicated to R&D studies in the field of Biotechnology in the USA and 7.6 billion USD in Europe in previous years [18].
United Kingdom	UK has been making serious studies and investments in drug discovery with biotechnological approaches on genetic coding, DNA nucleotides and the like [17]. It is estimated that approximately 183 thousand people are employed in the life sciences sector in England alone. Of this number, 23 thousand are employed in the field of medical biotechnology and 3 thousand in the field of industrial biotechnology. The business volume in medical and industrial biotechnology is calculated as 5.7 billion pounds for 2014 [19].
India	Having the second largest population in the world, India has seen that the biotechnology field is one of the important branches of the industry, and the government has included biotechnology in its programs [20]. India is one of the leading countries that attach importance to biotechnological studies in agricultural productivity and environmental protection. There has been a noticeable increase in the investment in biotechnology from the government of India each year. Four hundred four million Rs from 1986 to 1987; an increase of 1.138 million Rs from 1997 to 1998 and 1.863 million Rs from 2001 to 2002 was observed. More than 62 organizations are currently busy preparing projects related to biotechnology. India tends to be more remarkable in bioinformatics [21].
Finland	Finland, underperforming so much in the field of biotechnology before 2009, focused more on biotechnology afterwards. In Biotie Therapies, a biotechnology company now based in the USA, drug development is carried out specifically to treat Parkinson's disease [17].
Israel	Israel is a fast-growing country in biopharmaceutical and biotechnological industries. Israel pioneered in bio-incubators [17] and has had unicorns such as Teva's Copaxone creating multi-billion dollar revenues. Furthermore, the academic setting has pioneered numerous start-ups with many these days in the hi-tech of biotech (1,400+) including, medical devices (450+), pharmaceutical (300), digital health (300+), utilizing AI, clouds, mobile, BIG data. Investments are in the billions and NASDAQ exhibits also billions in companies related to Life sciences.
Italy	The biotech industry in Italy is decreasing every year. The reason for this is the difficult economic conditions of Italy. Despite these economic conditions, they are engaged in working activities in biofuel production and biopolymer manufacturing [17].
Sweden	Sweden cannot focus on the field of biotechnology due to the difficulty of being prominent in international collaborations. Despite this, Lund University, Uppsala University, Karolinska Institute and Stockholm University continue studies on the development of anti-cancer drugs. In these studies, they especially focus on biomarkers [17].

Cuba	Today, biotechnology products constitute the second most important export item of Cuba [22]. Although the field of activity of the biotechnology sector in Cuba includes areas such as agriculture, animal husbandry and environment, health services have always been included in the center so that the biotechnology sector is defined as a subcomponent of the Cuban health system [23].
Germany	Since 2013, Germany has been developing in the field of biotechnology, based on international cooperation. In a study conducted with hepatocytes in 2015, they obtained liver cells in a laboratory environment. The most important company in Germany in biotechnology and genetics is QIAGEN [17].
Japan	Since 2010, devices have been produced to create neural networks from pluripotent stem cells in Japan, which has shown an increasing trend in biotechnology. They have developed promising treatments for the connections between neurons and various organs in patients with peripheral nervous system damage [17].
South Korea	South Korea has been foreseeing and making investments in biotechnology since the 1980s. South Korea has focused on GMO foods and pharmaceutical treatments. Food and animal husbandry has been prioritized in biotechnology. With the foresight of South Korea's biotechnology in the 1980s, the development up to this time has risen to produce 68% of the various products used by South Korea in the field of biotechnology [24].
New Zealand	New Zealand is one of the countries with a lot of biotechnology, especially biodiesel production. A biodiesel plant was established there in 2015. As a policy, it is aimed to increase the amount of biodiesel produced each year above the previous year [17].
Taiwan	National Taiwan University, which has progressed in the field of biotechnology, has achieved to be among the top 100 in the world in this field. The fact that the state started making investments in the field of biotechnology in 2016 proves the need for progress in this field [17].
Australia	Melbourne is seen as the center of science and biotechnology studies in Australia. The Australian government supports academic institutions and R&D work at the public level. Biotechnology studies for cancer treatment continue at cancer institutes, which costs 750 million USD [17].
Singapore	In 2015, a synthetic biology center was opened at the National University of Singapore, and 25 million USD was spent for this center. The Singapore government has allocated 13.2 billion dollars for science between 2016 and 2020. Singapore advances in science and biotechnology every year [17].
France	There are 627 companies in the field of biotechnology in France. The public's share in this area is 9%. The government of France has invested 6.3 billion euros in the field of biotechnology in the last 5 years. In addition, private companies make huge investments in the field of biotechnology. In general terms, it is seen that pharmacological investments in France are more than other biotechnology sectors [25].
China	China has made progress in biotechnology in terms of competence and knowledge, although being well below the technology frontier in the early twenty first century [26]. Biotechnology is becoming increasingly important in China. China has specialized in industrial biotechnology in the last 10 years, inter alia in the field of biopolyester manufacturing. It is seen that it lags behind in the field of medical biotechnology compared to other countries [27].
Spain	In 2018, the Spanish biotechnology sector invested about 770 million € in R&D, 71% from private biotech companies, which represented an increase of 13% over the previous year. About 750 specific biotechnology firms were registered in Spain, although almost 3000 in total carried out biotechnology activities. Close to 50% of those companies work on human health and related fields and 38% on agricultural and food biotechnologies. A large proportion of the Spanish biotech companies are micro-SMEs, with less than ten employees. The joint income of the biotech sector was over 8.2 billion € in 2018, 0.8% of the GDP, providing jobs for 105,000 people [28]
Turkey	Turkey's biotechnology activities from the 1980s have begun to gain importance. Although these activities in the field of biotechnology have increased in each year, it is seen that it has still not reached the desired level [9].

Πιο συγκεκριμένα:

ΗΠΑ:

- **Ηγετική Δύναμη στη Βιοτεχνολογία:** Οι Ηνωμένες Πολιτείες κατέχουν ηγετική θέση στην παγκόσμια βιοτεχνολογία. Μετά το έτος 2014, η κυβέρνηση των ΗΠΑ έχει αυξήσει δραματικά και κατακόρυφα τις επενδύσεις και την οικονομική υποστήριξη σε όλους τους τομείς της βιοτεχνολογίας, με τα επίπεδα να φτάνουν σε πρωτοφανή ύψη. [Scientific American, 2016], Οι βιομηχανικές δραστηριότητες στις ΗΠΑ αντιπροσωπεύουν περίπου το 96% της απασχόλησης στον τομέα, ενώ υπάρχουν πάνω από 320 επιχειρήσεις βιοτεχνολογίας με συνολικές πωλήσεις ύψους άνω των 33 δισεκατομμυρίων δολλαρίων. Η κυβέρνηση έχει δεσμεύσει άνω των 2.5 δισεκατομμύρια USD για μελέτες Έρευνας και Ανάπτυξης (R&D) και άνω των 7.6 δισεκατομμυρίων στην Ευρώπη, υποδεικνύοντας τις στρατηγικές σημασίες που υπάρχουν στον τομέα.[Unal A, 2020]

Ηνωμένο Βασίλειο:

- **Εξελιγμένη Φαρμακευτική Έρευνα:** Το Ηνωμένο Βασίλειο διακρίνεται για τις προηγμένες μελέτες σε νέες θεραπείες που περιλαμβάνουν βιοτεχνολογικές προσεγγίσεις του χερσαίου και θαλάσσιου περιβάλλοντος στη γονιδιακή κωδικοποίηση και των νουκλεοτίδιων DNA. [Scientific American, 2016] Περισσότερα από 183 χιλιάδες άτομα απασχολούνται στις επιστήμες ζωής & περιβάλλοντος στην Αγγλία, με πάνω από 23 χιλιάδες από αυτούς να είναι στον τομέα της ιατρικής βιοτεχνολογίας και περίπου 3 χιλιάδες στον τομέα της βιομηχανικής βιοτεχνολογίας. Η συνολική αξία της αγοράς της βιοτεχνολογίας στο Ηνωμένο Βασίλειο εκτιμάται ότι ανέρχεται σε 5.7 δισεκατομμύρια λίρες το 2014. [Office For Life Science, UK Trade and Investment, & BBSRC, 2014]

Ινδία:

- **Δεύτερος Μεγαλύτερος Πληθυσμός και Βιοτεχνολογική Εξειδίκευση:** Με τον δεύτερο μεγαλύτερο πληθυσμό παγκοσμίως, η Ινδία θεωρεί τη βιοτεχνολογία ως έναν από τους σημαντικότερους κλάδους στη βιομηχανία της. Η κυβέρνηση έχει συμπεριλάβει τη βιοτεχνολογία στα αναπτυξιακά της προγράμματα, με ιδιαίτερη έμφαση στις γεωργικές παραγωγές και την περιβαλλοντική βιωσιμότητα. Η χρηματοδότηση της βιοτεχνολογίας από την ινδική κυβέρνηση είναι συνεχής και αυξανόμενη, με πάνω από 400 εκατομμύρια Rs από το 1986 έως το 1987, 1.138 εκατομμύρια Rs περίπου από το 1997 έως το 1998 και 1.863 εκατομμύρια Rs από το 2001 έως το 2002. Πάνω από 92 οργανισμοί ασχολούνται ενεργά με την έρευνα και αναπτύσσουν έργα σχετικά με τη βιοτεχνολογία και τη βιοπληροφορική. [Dubey & Raichaudhary, 2019]

Φινλανδία:

- **Αναπτυσσόμενη χώρα στη Βιοτεχνολογία:** Η Φινλανδία, αν και σημείωσε περιορισμένη πρόοδο πριν και μέχρι το 2009, από το 2010 επικεντρώθηκε περισσότερο στην αξιοποίηση του τομέα της βιοτεχνολογίας. Η εταιρεία Biotie Therapies της

Φινλανδίας, με έδρα τις ΗΠΑ, έχει αναπτύξει φάρμακο που στοχεύει ειδικά στη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον, γεγονός που υποδηλώνει την εξειδικευμένη εξειδίκευση της χώρας στις ιατρικές εφαρμογές της βιοτεχνολογίας. [Scientific American, 2016]

Ισραήλ:

- **Πρωτοπόροι στην Ιατροβιοτεχνολογία και τις Βιοφαρμακευτικές Βιομηχανίες:** Το Ισραήλ θεωρείται από τους κορυφαίους συνεισφέροντες στη βιοτεχνολογία, ιδιαίτερα στον τομέα της ιατροβιοτεχνολογίας και των βιοφαρμακευτικών βιομηχανιών. Εταιρείες όπως η Teva αναπτύσσουν πολυεκατομμυριούχα έσοδα με κέντρο τα φαρμακευτικά προϊόντα με ένα από αυτά να είναι το περίφημο Coraxone. Η χώρα φιλοξενεί πολλά επιτυχημένα start-ups με τεχνολογίες αιχμής όπως AI, cloud computing, ιατρικές συσκευές και βιοπληροφορική. Οι επενδύσεις στη βιοτεχνολογία είναι δισεκατομμυρίων δολαρίων και περιλαμβάνουν εταιρείες εισηγμένες στο NASDAQ. [Scientific American, 2016]

Ιταλία:

- **Μειωμένες Βιοτεχνολογικές Βιομηχανίες:** Ο βιομηχανικός κλάδος της βιοτεχνολογίας στην Ιταλία βρίσκεται σε παρακμή, κυρίως λόγω των δύσκολων οικονομικών συνθηκών. Ωστόσο, οι προσπάθειες της Ιταλίας επικεντρώνονται στην ανάπτυξη βιοκαυσίμων και βιοπολυμερών και όχι τόσο στην ιατρική γενετική. Αυτή η εστίαση δείχνει τη στροφή της χώρας σε πιο οικολογικά και βιώσιμα χημικά προϊόντα, παρά τις οικονομικές προκλήσεις τις οποίες αντιμετωπίζει. [Scientific American, 2016]

Σουηδία:

- **Συνεχής Έρευνα και Ανάπτυξη:** Η Σουηδία συνεχίζει να διατηρεί την ερευνητική της δραστηριότητα στη βιοτεχνολογία, παρά τις οικονομικές δυσκολίες τις οποίες αντιμετώπισε την περασμένη δεκαετία. Ινστιτούτα όπως το Lund University και το Karolinska Institute επικεντρώνονται στη μελέτη κυρίως βιοδεικτών, ενώ τα πανεπιστήμια προτιμούν να επικεντρώνονται και να συνεργάζονται σε διεθνείς ερευνητικές πρωτοβουλίες με σκοπό τα αυξανόμενα επίπεδα R&D με το πέρασμα των χρόνων. [Scientific American, 2016]

Κούβα:

- **Κύρια Δραστηριότητα:** Η βιοτεχνολογία αποτελεί τον δεύτερο σημαντικότερο εξαγωγικό τομέα της Κούβας, με έντονη δραστηριότητα σε τομείς όπως η γεωργία, η υδατοκαλλιέργεια καθώς και η κτηνιατρική επιστήμη. Η έρευνα και η ανάπτυξη στη βιοτεχνολογία είναι κεντρικές στη στρατηγική ανάπτυξης της χώρας, υποστηριζόμενη από την κρατική πολιτική σε όλους τους τομείς και τις δυσκολίες του κλάδου αφού η βιοτεχνολογία αποτελεί μία από τις κύριες πηγές εισοδήματος για τους ανθρώπους της. [Diaz YP. 2015, Dominguez-Alonso E, Zacca E]

Γερμανία:

- **Προηγμένη Βιοτεχνολογία και Ιατρική Έρευνα:** Η Γερμανία έχει σημειώσει ανοδική πρόοδο στη βιοτεχνολογία την τελευταία 5ετία στην ιατρική / βιοχημική έρευνα και ιδίως των ηπατοκυττάρων. Η γερμανία ακολουθεί το μοντέλο της Σουηδίας στη διεθνή βιοτεχνολογία με σκοπό περισσότερες συνεργασίες για την χώρα. Η QIAGEN είναι η κυριότερη εταιρεία βιοτεχνολογίας στη Γερμανία, με εξειδίκευση στην εργαστηριακή βιοτεχνολογία για τους περισσότερους τομείς στον κλάδο. [Scientific American, 2016]

Ιαπωνία:

- **Καινοτόμοι των Κυτταρικών Θεραπειών:** Από το 2010 και μετά, η Ιαπωνία έχει δημιουργήσει αρκετές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην νευρολογία και την ιατρική, βασισμένες σε pluripotent stem cells(τύπος πολυδύναμων βλαστοκυττάρων), που δείχνουν πολλαπλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων. Η Ιαπωνία συνεχίζει να καινοτομεί στον τομέα της ιατρικής βιοτεχνολογίας, με μεγαλύτερη εστίαση στις νευρολογικές θεραπείες. [Scientific American, 2016]

Νότια Κορέα:

- **Ισχυρή Έμφαση στα GMO και στα Φαρμακευτικά Προϊόντα:** Η Νότια Κορέα έχει από το παρελθόν καθιερωθεί ως παλιός ηγέτης στη βιοτεχνολογία, με ιδιαίτερη εστίαση στα γενετικά τροποποιημένα προϊόντα (GMO) και στις φαρμακευτικές θεραπείες. Η χώρα ξεκίνησε από τη δεκαετία του 1980 μέχρι και σήμερα το 68% των προϊόντων εξαγωγής της να είναι βιοτεχνολογικής προέλευσης, αποδεικνύοντας τη σημαντικότητα του τομέα στην οικονομία της, όπως συμβαίνει και με την Κούβα. Η κυβέρνηση της ακολουθεί συγκεκριμένα ερευνητικά μονοπάτια όπως επίσης και μειωμένες συνεργασίες με άλλες χώρες λόγω της δυναστείας της. [Seo JH. 2005]

Νέα Ζηλανδία:

- **Βιοκαύσιμα και Αυξανόμενη Παραγωγή:** Η Νέα Ζηλανδία δείχνει έντονο ενδιαφέρον για την παραγωγή βιοκαυσίμων. Από το 2015, η πολιτική της χώρας έχει επικεντρωθεί στην αύξηση της παραγωγής βιοντίζελ κατά 20% κάθε χρόνο, προκειμένου να στηρίξει την πράσινη οικονομία και τη βιώσιμη ανάπτυξη. Τα τελευταία χρόνια, έρευνες έχουν επικεντρωθεί και στα βιοκαύσιμα 3^{ης} από θαλάσσια βιομάζα, (μικροφύκη & μακροφύκη) τα οποία αποδίδουν τεράστιες αποδόσεις συγκριτικά με τα χερσαία φύκη, λόγω των αυξανόμενων ελαίων και συστατικών που περιέχουν. [Scientific American, 2016]

Ταϊβάν:

- **Ταχεία Ανάπτυξη και Παγκόσμια Κατάταξη:** Η Ταϊβάν εάν και με μικρή συνεισφορά έχει καταφέρει να σημειώσει εντυπωσιακή πρόοδο σε όλους τους τομείς της βιοτεχνολογίας, με αποτέλεσμα να κατατάσσεται πλέον ανάμεσα στις κορυφαίες 100 χώρες στον κόσμο. Οι συνεχείς επενδύσεις και η συνεχόμενη ισχυρή ανάπτυξη

υποδεικνύουν το δυναμικό της χώρας στη διεθνή αγορά βιοτεχνολογίας. [Scientific American, 2016]

Αυστραλία:

- **Κέντρο Ερευνών και Θεραπειών Καρκίνου:** Η Μελβούρνη είναι το κέντρο αριστείας για την επιστήμη και τις βιοτεχνολογικές σπουδές με εστίαση στην ιατρική βιοτεχνολογία. Οι επενδύσεις στην έρευνα για θεραπείες ειδικά κατά του καρκίνου στα ινστιτούτα της χώρας ανέρχονται σε πάνω από 750 εκατομμύρια USD, επιδεικνύοντας την προτεραιότητα της Αυστραλίας στον τομέα αυτό. [Scientific American, 2016]

Σιγκαπούρη:

- **Κέντρο Συνθετικής Βιολογίας:** Το 2015, στο Εθνικό Πανεπιστήμιο της Σιγκαπούρης (National University of Singapore) ιδρύθηκε ένα κέντρο συνθετικής βιολογίας, με κόστος περίπου 25 εκατομμυρίων USD. Η κυβέρνηση της Σιγκαπούρης έχει διαθέσει 13.2 δισεκατομμύρια δολάρια για την επιστήμη και τη βιοτεχνολογία μεταξύ 2016 και 2020. Αυτές οι επενδύσεις υποδεικνύουν την προοδευτική ανάπτυξη της Σιγκαπούρης σε όλες τους τομείς της βιοτεχνολογίας ιδίως στην συνθετική και αναγεννητική βιολογία. [Scientific American, 2016]

Γαλλία:

- **Επενδύσεις και μερίδια:** Στη Γαλλία, υπάρχουν πλέον πάνω από 627 εταιρείες που επικεντρώνονται στον τομέα της βιοτεχνολογίας, με το ποσοστό των δημόσιων μεριδίων να φτάνει το 9%. Η γαλλική κυβέρνηση έχει επενδύσει 6.3 δισεκατομμύρια ευρώ στη βιοτεχνολογία τα τελευταία πέντε χρόνια. Επιπλέον, οι ιδιωτικές επιχειρήσεις έχουν πραγματοποιήσει τεράστιες επενδύσεις στον τομέα, με τις φαρμακευτικές βιοτεχνολογίες να κυριαρχούν. [Ιστοσελίδα Crunchbase]

Κίνα:

- **Πρόοδος και Εξειδίκευση:** Η Κίνα έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο στη βιοτεχνολογία όσον αφορά την τεχνογνωσία και τις δεξιότητες τα τελευταία χρόνια, αν και παραμένει πίσω σε σχέση με τις παγκόσμιες τεχνολογικές προκλήσεις καθώς δεν είναι πρωτοπόρος χώρα σε συνεργασίες με άλλες χώρες και κυρίως της ΕΕ. [Wang L, Chen F, Knell M, 2019]. Η βιοτεχνολογία έχει γίνει ολοένα και πιο σημαντική στην Κίνα, με ιδιαίτερη έμφαση στη βιομηχανική βιοτεχνολογία τα τελευταία 10 χρόνια, περιλαμβάνοντας κυρίως την κατασκευή βιοπολυμερών. Η Κίνα παρόλο τις συνεχείς προσπάθειες, υστερεί στον τομέα της ιατρικής βιοτεχνολογίας σε σύγκριση με άλλες χώρες. [Gao X, Guan J., 2009]

Ισπανία:

- **Αύξηση Επενδύσεων και Μικρομεσαίες Επιχειρήσεις:** Το 2018, η κυβέρνηση επένδυσε περίπου 770 εκατομμύρια ευρώ στην Έρευνα και Ανάπτυξη (R&D) για όλους τους τομείς της βιοτεχνολογίας, με το 71% να προέρχεται κυρίως από ιδιωτικές εταιρείες. Περίπου 750 μικρομεσαίες επιχειρήσεις βιοτεχνολογίας είναι εγγεγραμμένες

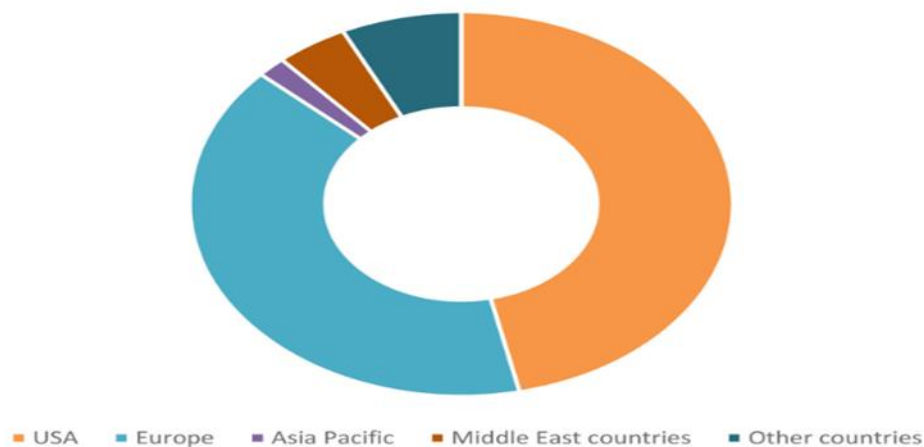
στην Ισπανία, εκ των οποίων το 50% εστιάζει στην υγεία και τα συναφή πεδία, ενώ το 38% εστιάζει στη γεωργία και τη βιοτεχνολογία τροφίμων. Το συνολικό εισόδημα του τομέα βιοτεχνολογίας στην Ισπανία το 2018 έφτασε τα 8.2 δισεκατομμύρια ευρώ, αντιπροσωπεύοντας το 0.8% του ΑΕΠ, ενώ ο τομέας απασχολεί πάνω από 105.000 άτομα. [ASEBIO,2019]

Τουρκία:

- **Συνεχείς Δυσκολίες:** Οι βιοτεχνολογικές δραστηριότητες της Τουρκίας έχουν ξεκινήσει από τη δεκαετία του 1980. Παρόλο που οι δραστηριότητες στον τομέα της βιοτεχνολογίας αυξάνονται κάθε χρόνο, διαπιστώνεται ότι δεν έχουν φτάσει ακόμα στο επιθυμητό επίπεδο κυρίως λόγω της φτώχειας, της ακρίβειας της τούρκικης λίρας με άμεσο και έμμεσο αποτέλεσμα την μειωμένη χρηματοδοτική υποστήριξη στον τομέα.[Dundar, Prakash, Lal, et al., 2019]

Έρευνα στη βιοτεχνολογία παγκοσμίως

Κατά τα έτη 2017-2020, δημοσιεύθηκαν πάνω από 12.000+ επιστημονικά άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία βιοτεχνολογίας ενώ περισσότερα από 8.500 ιδρύματα συνέβαλαν στις μελέτες που δημοσιεύθηκαν παγκοσμίως. Το σχήμα 8 απεικονίζει τις ερευνητικές προσπάθειες ανά τον κόσμο.



Σχήμα 8: Έρευνα της βιοτεχνολογίας παγκοσμίως

Τα πέντε κορυφαία σε παραγωγικότητα ιδρύματα σε αυτόν τον τομέα βρίσκονται στη Γαλλία, την Κίνα, τις ΗΠΑ, την Ισπανία και τη Βραζιλία (Πίνακας 26). Τις χώρες αυτές ακολουθούν η Ρωσία και η Δανία. Συνολικά, πάνω από 140 χώρες έχουν συνεισφέρει στην έρευνα στη βιοτεχνολογία. Οι πέντε χώρες με τη μεγαλύτερη συμβολή σε αυτές τις μελέτες είναι οι ΗΠΑ, η Κίνα, η Γερμανία, η Βραζιλία και η Ινδία (Πίνακας 27). Αυτές οι κατανομές υποδεικνύουν τις προσπάθειες που έγιναν στην έρευνα στον τομέα της βιοτεχνολογίας από το 2017 και μετά. Η εκπαίδευση νέων επιστημόνων στις τελευταίες εξελίξεις στις βιοεπιστήμες, η εφαρμογή και η

βοήθεια άλλων κρίσιμων κλάδων όπως η μικρορευστομηχανική και η τεχνητή νοημοσύνη, είναι τα κρισιμότερα σημεία για την εκπλήρωση των υποσχέσεων της βιοτεχνολογίας με σκοπό τη δημιουργία ενός βιώσιμου μέλλοντος για όλους εμάς.

Πίνακας 26: πέντε κορυφαία ιδρύματα στον κόσμο αναφορικά με δημοσιεύσεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας (2019).

Contributor Institution	Publication count* (% of total)	Citations/ publication
French National Center for Scientific Research (CNRS)	236 (1.9%)	3.6
Chinese Academy of Sciences	216 (1.7%)	3.6
University of California system	214 (1.7%)	4.6
Spanish National Research Council (CSIC)	204 (1.7%)	4.4
University of São Paulo	177 (1.4%)	2.6

*Note: The publication count is given as a percentage of the total numbers of biotechnology publications indexed in the WoS for the years 2017 to 2019, as described by Yeung *et al.* in reference [41].

Πίνακας 27: πέντε κορυφαίες χώρες/περιοχές στον κόσμο αναφορικά με δημοσιεύσεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας (2019).

Contributor Country/Region	Publication count (% of total)*	Citations/ publication
The United States of America	2,208 (17.9%)	3.9
China	1,559 (12.6%)	3.3
Germany	1,056 (8.6%)	3.6
Brazil	862 (7.0%)	2.0
India	756 (6.1%)	2.8

*Note: The publication count is given as a percentage of the total numbers of biotechnology publications indexed in the WoS for the years 2017 to 2019, as described by Yeung *et al.* in reference [41].

Κατηγορίες ευρεσιτεχνίας βιοτεχνολογίας παγκοσμίως

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής οι περισσότερες βιοτεχνολογικές ευρεσιτεχνίες αφορούν τη λευκή (βιομηχανική) και την κόκκινη (ιατρική) βιοτεχνολογία, καλύπτοντας πάνω από το 97% περίπου των διπλωμάτων που μελετήθηκαν παγκοσμίως.

Λευκή Βιοτεχνολογία: Περίπου το 23% ανήκει στην κατηγορία C12N, η οποία σχετίζεται με τη χρήση μικροοργανισμών και ενζύμων για ζύμωση και γενετική μηχανική ενώ ένα άλλο 12,9% ανήκει στην κατηγορία C12Q, η οποία αφορά διαδικασίες ανίχνευσης και διάγνωσης μέσω ενζύμων ή

μικροοργανισμών. Και οι δύο αυτές κατηγορίες καλύπτουν πάνω από το ένα τρίτο (36,1%) όλων των βιοτεχνολογικών διπλωμάτων.

Κόκκινη Βιοτεχνολογία: Μια σημαντική κατηγορία κόκκινης βιοτεχνολογίας είναι η A61K 38/00, που αφορά την παρασκευή φαρμάκων με πεπτίδια και καλύπτει περίπου το 12% των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας.

Γεωγραφική εξειδίκευση: Διαφορετικές χώρες έχουν διαφορετικούς προσανατολισμούς. Η Ιαπωνία και η Κίνα έχουν μεγαλύτερη εξειδίκευση στη λευκή βιοτεχνολογία, ενώ το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ επικεντρώνονται περισσότερο στην κόκκινη βιοτεχνολογία. Στην Ευρώπη, η Γερμανία και η Γαλλία είναι οι χώρες με τον μεγαλύτερο αριθμό αιτήσεων διπλωμάτων στον τομέα αυτό.

Κοινές τεχνολογίες: Αν και οι χώρες παρουσιάζουν διαφορές στις εξειδικεύσεις τους, οι κύριες βιοτεχνολογίες στις οποίες κατατίθενται διπλώματα είναι κοινές στις ΗΠΑ, την ΕΕ, την Κίνα και το Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτό δείχνει ότι ο ανταγωνισμός αφορά κυρίως τον αριθμό των διπλωμάτων που κατατίθενται, και όχι τόσο τις διαφορετικές τεχνολογίες που κατοχυρώνονται.

Συμπεράσματα-Συζήτηση

Η γαλάζια οικονομία & ανάπτυξη αποτελούν σημαντικούς πυλώνες για την οικονομία και την θαλάσσια φαρμακογνωσία με ιδιαίτερη έμφαση στη βιωσιμότητα και την ορθολογική εκμετάλλευση των θαλάσσιων πόρων. Παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν ως τομείς που προσφέρουν σημαντικές ευκαιρίες για καινοτομία αφού μέσω της θαλάσσιας βιοποικιλότητας μπορεί να αξιοποιηθεί η θαλάσσια βιοτεχνολογία και να προσφερθούν λύσεις τόσο στην οικονομική ανάπτυξη, την προστασία του περιβάλλοντος και γενικότερα στην αειφορική διαχείριση του υδάτινου περιβάλλοντος όσο και στις νέες επιστημονικές προσεγγίσεις για την θεραπεία ανθρώπινων δυσχερών νοσημάτων και καταστάσεων, δηλαδή της ανθρώπινης υγείας.

Από την ανάλυση του οικονομικού αποτυπώματος της γαλάζιας βιοτεχνολογίας, οι ωκεανοί, μέσω των θαλάσσιων οργανισμών και της βιομάζας, προσφέρουν τεράστια πηγή νέων βιοδραστικών ενώσεων που ενώ κάποιες έχουν αξιοποιηθεί και εφαρμοστεί, υπάρχουν αρκετές ακόμα που δεν έχουν ακόμη εξερευνηθεί επαρκώς. Η επιτυχία εξαρτάται από τη δυνατότητα ανάπτυξης βιώσιμων μοντέλων οικονομίας μέσω της γαλάζιας ανάπτυξης & οικονομίας, τα οποία θα λαμβάνουν υπόψη τους περιβαλλοντικούς περιορισμούς και τις ανάγκες της αγοράς. Πέρα από το οικονομικό σκέλος, οι καινοτομίες που προκύπτουν από τη θαλάσσια βιοτεχνολογία έχουν τη δυνατότητα να υποστηρίξουν νέες βιομηχανίες, όπως αυτές που σχετίζονται με τη θαλάσσια φαρμακευτική έρευνα, τη βιομηχανική παραγωγή, την μικροβιακή γονιδιωματική καθώς και την μεταγονιδιωματική με σκοπό την ανάπτυξη φαρμακευτικών

βιώσιμων προϊόντων & υπηρεσιών καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα ιατρικών και παραϊατρικών εφαρμογών.

Θαλάσσια Βιοποικιλότητα και Βιοτεχνολογία: Προκλήσεις και Δυνατότητες

Η συμβολή της θαλάσσιας βιοποικιλότητας, ως κορμός, στην ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας αναδεικνύεται ως πρότυπο κεντρικό ζήτημα της βιβλιογραφικής εργασίας καθώς αυτή μας δείχνει, σε αρχικό στάδιο, ποιοι θαλάσσιοι οργανισμοί και ποια βιομάζα είναι κατάλληλοι για εκμετάλλευση. Οι θαλάσσιοι μικροοργανισμοί, τα μακροφύκη, τα μικροφύκη, τα βακτήρια και οι μύκητες παρουσιάζουν μοναδικές βιοδραστικές ιδιότητες, με σημαντική προοπτική όχι μόνο για τον τομέα της φαρμακοβιομηχανίας αλλά και άλλους άμεσους και έμμεσους τομείς βιοπαραγωγής. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες που προέρχονται και απομονώνονται από θαλάσσια βακτήρια & μύκητες έχουν έντονο βιοδραστικό δυναμικό, με εφαρμογές σε φαρμακευτικές και ιατρικές και παραϊατρικές θεραπείες για την αντιμετώπιση ενός μεγάλου συνόλου ανθρώπινων παθήσεων.

Ενώσεις όπως οι φαινολικές ενώσεις και τα πολυκετίδια, που προέρχονται από αυτούς παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την ανάπτυξη αντικαρκινικών και αντιμικροβιακών θεραπειών ενώ παράλληλα η βιομάζα από φύκη ίσως αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες για την θεραπεία της ανθρώπινης όρασης.

Εργαστηριακές Τεχνικές και Πρόοδος στην Έρευνα

Οι τεχνικές που περιγράφονται στην βιβλιογραφική εργασία, όπως η καλλιέργεια θαλάσσιων βακτηρίων και μυκήτων και η χρήση χρωματογραφικών και φασματοσκοπικών μεθόδων για την απομόνωση και ανάλυση των δευτερογενών μεταβολιτών, αποτελούν ουσιαστικά εργαλεία για την ανάπτυξη και αξιοποίηση της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας. Η εργασία παρουσίασε λεπτομερώς τις εργαστηριακές διαδικασίες που εφαρμόζονται για την απομόνωση και ταυτοποίηση βιοδραστικών ενώσεων και ανέδειξε τη σημαντικότητα των φασματοσκοπικών μεθόδων, όπως των NMR και MS, για την αναγνώριση των δομών των νέων αυτών ενώσεων.

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η ανάλυση της γονιδιακής θεραπείας μέσω του Channelrhodopsin-2 (ChR2) από το πράσινο φύκος *Chlamydomonas reinhardtii* η οποία προσφέρει νέες απίθανες προοπτικές για την αποκατάσταση της ανθρώπινης όρασης. Η συγκεκριμένη τεχνολογία δείχνει ότι οι δυνατότητες που παρέχει η θαλάσσια βιοτεχνολογία εκτείνονται και σε τομείς αιχμής, όπως η γονιδιακή θεραπεία, η νευροεπιστήμη και η γενετική. Η αξιοποίηση του ChR2 για τη θεραπεία τύφλωσης αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο παράδειγμα εφαρμογής της γαλάζιας βιοτεχνολογίας στην ανθρώπινη υγεία.

Ευρωπαϊκές και παγκόσμιες πολιτικές στρατηγικές

Η ανάλυση των πολιτικών στρατηγικών και των οικονομικών προοπτικών που σχετίζονται με τη βιοτεχνολογία εστιάζεται τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο. Η ΕΕ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην προώθηση της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας και στη δημιουργία πολιτικών στρατηγικών που υποστηρίζουν την καινοτομία και την ανάπτυξη. Μέσω της χρηματοδότησης ερευνητικών προγραμμάτων και της εφαρμογής πολιτικών που εστιάζουν στην προστασία της βιοποικιλότητας, η ΕΕ προωθεί συνεχώς τη βιώσιμη ανάπτυξη και την αξιοποίηση των θαλάσσιων πόρων μέσω νέων επιστημονικών τεχνικών σε συνεργασία με όλα τα κράτη μέλη της. Επιπλέον, η προώθηση της τεχνητής νοημοσύνης (ΑΙ) και της συνθετικής βιολογίας ανοίγει νέους ορίζοντες για την επιτάχυνση της έρευνας και της ανάπτυξης στην ευρωπαϊκή αγορά βιοτεχνολογίας.

Ωστόσο, η εικόνα γίνεται πιο ολοκληρωμένη με την παγκόσμια διάσταση της βιοτεχνολογίας, όπου διεθνείς οργανισμοί και χώρες παίζουν κεντρικό ρόλο στην προώθηση της έρευνας και της ανάπτυξης στον τομέα αυτό. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η βιοτεχνολογία αναγνωρίζεται ως ένας τομέας στρατηγικής σημασίας για την επίτευξη οικονομικής ανάπτυξης και περιβαλλοντικής βιωσιμότητας στον τομέα της θαλάσσιας ιατρικής. Χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Κίνα, η Ινδία και η Ιαπωνία έχουν επενδύσει σημαντικά κεφάλαια στην έρευνα και την ανάπτυξη (R & D) βιοτεχνολογικών εφαρμογών. Παράλληλα, οργανισμοί όπως τα Ηνωμένα Έθνη και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συμβάλλουν στη διαμόρφωση διεθνών κανονιστικών πλαισίων και πρωτοβουλιών που στηρίζουν τη βιώσιμη ανάπτυξη.

Η συσχέτιση της βιοτεχνολογίας με τη βιοοικονομία, όπως περιγράφεται στις πολιτικές της ΕΕ, καθιστά σαφές ότι η γαλάζια οικονομία μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στην οικονομική ανάπτυξη. Η προώθηση επενδύσεων στον τομέα της βιοτεχνολογίας και η υποστήριξη των μικρομεσαίων επιστημονικών επιχειρήσεων αποτελούν βασικούς πυλώνες και στρατηγικές για την προώθηση της καινοτομίας και την εξασφάλιση της ανταγωνιστικότητας τόσο στην Ευρώπη όσο και στις διεθνείς χώρες.

Η διεθνής συνεργασία σε θέματα θαλάσσιας βιοτεχνολογίας είναι απαραίτητη και κρίσιμη για την αντιμετώπιση παγκόσμιων προκλήσεων. Επιπλέον, η διανοητική ιδιοκτησία και η προστασία των καινοτομιών στη βιοτεχνολογία παραμένουν σημαντικά ζητήματα στην παγκόσμια αγορά. Τα θέματα σχετικά με τις πατέντες και την κατοχύρωση ευρεσιτεχνιών για βιοτεχνολογικές ανακαλύψεις παραμένουν στο επίκεντρο της παγκόσμιας βιομηχανίας αφού αυτά επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα την καινοτομία και την ανταγωνιστικότητα.

Μελλοντικές Προτάσεις

Προώθηση Διεθνούς Συνεργασίας και Δικτύωσης: Η βιοτεχνολογία είναι ένας κλάδος που απαιτεί τη συνεργασία μεταξύ κρατών, πανεπιστημίων, ερευνητικών κέντρων καθώς και βιομηχανιών. Είναι σημαντικό να δημιουργηθούν διακρατικά και διακλαδικά εκπαιδευτικά δίκτυα που θα επιτρέπουν την ταχύτερη και άμεση ανταλλαγή δεδομένων και τεχνογνωσίας. Διεθνή συνέδρια, κοινές ερευνητικές πρωτοβουλίες και προγράμματα ανταλλαγής επιστημόνων μπορούν να ενισχύσουν την από κοινού ανάπτυξη τεχνολογιών και λύσεων σε παγκόσμιο επίπεδο. Η ενίσχυση της συνεργασίας μεταξύ κρατών, διεθνών οργανισμών, επιχειρήσεων και

ερευνητικών ιδρυμάτων είναι ζωτικής σημασίας προς όλες τις κατευθύνσεις σε εθνικό, ευρωπαϊκό και παγκόσμιο επίπεδο

Ενίσχυση της χρηματοδότησης για έρευνα και ανάπτυξη: Η αύξηση των επενδύσεων σε έρευνα και ανάπτυξη (R&D) είναι κρίσιμη για την επιτάχυνση της καινοτομίας στη βιοτεχνολογία. Κυβερνήσεις, διεθνείς οργανισμοί και ιδιωτικές επιχειρήσεις οφείλουν να συνεργαστούν για να αυξήσουν τη χρηματοδότηση για διάφορα έργα αιχμής στον τομέα.

Η δημιουργία ακόμα περισσότερων ευρωπαϊκών και διεθνών ταμείων για την υποστήριξη νεοφυών επιχειρήσεων (startups companies) και ερευνητικών έργων στον τομέα της βιοτεχνολογίας θα μπορούσε να ενισχύσει την ανάπτυξη καινοτόμων λύσεων όχι μόνο για θαλάσσια φαρμακευτικά προϊόντα αλλά και για όλους τους κλάδους της θαλάσσιας βιοτεχνολογίας. Φορολογικά κίνητρα και ειδικά χρηματοδοτικά προγράμματα/εργαλεία θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν περαιτέρω επενδύσεις από τον ιδιωτικό τομέα. Η συνεχής και σταθερή αύξηση της δημόσιας και ιδιωτικής χρηματοδότησης για την έρευνα και ανάπτυξη επιτρέπει ολοένα και περισσότερο την επιτάχυνση νέων καινοτομιών σε όλους τους κλάδους της συγκεκριμένης επιστήμης.

Ανάπτυξη ρυθμιστικών & κανονιστικών πλαισίων για νέες τεχνολογίες: Οι ταχύτατες εξελίξεις στην συνθετική βιολογία, την τεχνητή νοημοσύνη και τη γονιδιακή επεξεργασία (CRISPR) απαιτούν ανανεωμένα και ευέλικτα νομοθετικά πλαίσια από άκρη σε άκρη. Η αδυναμία της προσαρμογής αυτών των κανονισμών μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στην ανάπτυξη και εμπορευματοποίηση νέων τεχνολογιών όπως και των προϊόντων τους. Οι πολιτικοί φορείς πρέπει να συνεργαστούν με την επιστημονική κοινότητα και τον ιδιωτικό τομέα για τη δημιουργία διαφάνειας, ασφάλειας και ευελιξίας ενώ σημαντικό να αναφερθεί πως οι ρυθμιστικοί κανόνες πρέπει να προστατεύουν τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον αλλά να ενθαρρύνουν και την καινοτομία.

Ειδικά στον τομέα της γονιδιακής θεραπείας, της μικροβιακής γονιδιοματικής και της μεταγονιδιοματικής απαιτείται επανεξέταση της νομοθεσίας που σχετίζεται με τις πατέντες και την πνευματική ιδιοκτησία, ώστε να επιταχυνθεί η διάδοση των νέων τεχνολογιών και να εξασφαλιστεί ότι αυτές οι καινοτομίες είναι προσιτές και διαθέσιμες διεθνώς και για όλους.

Δίκαιη Πρόσβαση σε Βιοτεχνολογικές Καινοτομίες: Καθώς η βιοτεχνολογία αναπτύσσει πρωτοποριακές θεραπείες και προϊόντα, είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί ότι αυτά θα είναι προσβάσιμα σε παγκόσμιο επίπεδο, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυσσόμενων χωρών. Η παγκόσμια ισότητα πρέπει να είναι στο επίκεντρο της στρατηγικής ανάπτυξης του τομέα αφού η συνεργασία οφελεί στο να «φτάσουμε πιο μακριά». Μηχανισμοί όπως οι δημόσιες/ιδιωτικές συμπράξεις και τα προγράμματα υποστήριξης για τη διανομή και διάθεση βιοφαρμακευτικών/βιοτεχνολογικών προϊόντων σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος μπορούν να ενισχύσουν την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες. Επιπλέον, διεθνείς οργανισμοί όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), μπορούν να υποστηρίξουν άμεσα και έμμεσα τη διαμόρφωση ολοκληρωμένων στρατηγικών που θα εξασφαλίζουν την ταχεία και δίκαιη κατανομή νέων τεχνολογιών υγείας όπως οι γονιδιακές θεραπείες.

Περιβαλλοντική Βιωσιμότητα μέσω της Βιοτεχνολογίας: Η βιοτεχνολογία πέρα από τις ιατρικές λύσεις που προσφέρει, μπορεί να παίζει κεντρικό ρόλο στην καταπολέμηση της κλιματικής αλλαγής. Επενδύσεις σε βιοτεχνολογικές εφαρμογές που προωθούν την πράσινη ανάπτυξη και την κυκλική οικονομία είναι άκρως απαραίτητες για την επίτευξη μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας.

Εκπαίδευση και Κατάρτιση: Για να στηριχτεί η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας, χρειάζεται να εκπαιδευτούν οι νέες γενιές επιστημόνων, ερευνητών και επαγγελματιών. Τα πανεπιστήμια, τα ερευνητικά κέντρα και οι εταιρείες θα πρέπει να συνεργαστούν για την παροχή υψηλού επιπέδου εκπαίδευσης και επαγγελματικής κατάρτισης στον τομέα και όχι να προσπαθούν να αποδείξουν την υπεροχή τους απέναντι στους ανταγωνιστές τους. Επαναλαμβάνεται, «μόνοι φτάνουμε πιο γρήγορα αλλά μαζί φτάνουμε πιο μακριά.»

Προγράμματα σπουδών που εστιάζουν στη βιοτεχνολογία και τις εφαρμογές της σε τομείς όπως η υγεία, η γεωργία και το περιβάλλον θα πρέπει να ενισχυθούν και να εκσυγχρονιστούν, ενσωματώνοντας τις νέες τεχνολογίες και τάσεις που προκύπτουν. Έτσι, ολόένα και περισσότεροι πολίτες θα μάθουν για τις απίθανες δυνατότητες του κλάδου. Παράλληλα, η πιστοποιημένη επαγγελματική κατάρτιση σε τεχνικές δεξιότητες, η χρήση προηγμένων τεχνολογιών όπως το CRISPR, η τεχνητή νοημοσύνη και η ανάλυση δεδομένων που αναφέρθηκαν στην εργασία θα βοηθήσει στη δημιουργία ενός καταρτισμένου και ανταγωνιστικού εργατικού δυναμικού.

Βιβλιογραφία

Ελληνική Βιβλιογραφία

Αλεξάνδρα-Αναστασία Ζαριδάκη. (2017) Απομόνωση και ταυτοποίηση δευτερογενών μεταβολιτών από βακτήρια και μύκητες θαλάσσιας προέλευσης. Μεταπτυχιακή Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μαρία Χαριζάνη (2019) από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σεπτέμβριος 2019 Απομόνωση και ταυτοποίηση δευτερογενών μεταβολιτών από βακτήρια θαλάσσιας προέλευσης

Ιγνατιάδου-Ραγκούση Β. Χημεία Φυσικών Προϊόντων, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Συμμετρία, 2009, 63-64, 194-196, 199.

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Adamczeski M., Reed A. Crews P. New and known diketopiperazines from the caribbean sponge, Calyx cf. podatypa. J. Nat. Prod., 1995, 58, 201-208.

Abuduxike G, Aljunid SM. Development of health bio-technology in developing countries: Can private-sec-tor players be the prime movers? *Biotechnol Adv.* 2012;30(6):1589–1601

AntiBase. The Natural Compound Identifier, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017.

Asolkar R., Freel K., Jensen P., Fenical , Kondratyuk T., Park E.& Pezzuto J. Arenamides A–C, cytotoxic NF B inhibitors from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. *J. Nat. Prod.*, 2008, 72, 396–402

A. Najam, C. Cleveland, Energy and sustainable development at global environmental summits: an evolving agenda, *Int. J. Environ. Sustain.* 5 (2) (2003) 117–138.

Balunas M., Grosso M., Villa F., Engene N., McPhail K., Tidgewell K., Pineda L., Gerwick L., Spadafora C., Kyle D., Gerwick W., Coibacins A-D, antileishmanial marine cyanobacterial polyketides with intriguing biosynthetic origins. *Org. Lett.*, 2012, 14, 3878–3881.

Bi A., Cui J., Ma Y. P., Olshevskaya E., Pu M., Dizhoor A. M. and Pan Z. H. 2006 Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron* 50, 23–33.

Bossche V., Engelen H., Rochette M., Antifungal agents of use in animal health chemical, biochemical and pharmacological aspects. *J Vet Pharmacol.*, 2003, 26, 5–29.

Blunt J., Copp B., Hu W., Munro M., Northcote P. & Prinsep M. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, 2004, 21, 1–49

Brembu, T., Chauton, M., Winge, P., Bones, A. M., and Vadstein, O. (2017a). Hallmarks of the dynamic responses to silicon in *Thalassiosira pseudonana* - Identification, characterization and classification of signature genes and their corresponding motifs. *Sci. Rep.* 7:4865

Blunt J., Copp B., Hu W., Munro M., Northcote P. & Prinsep M. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, 2013, 291, 144–222.

Blunt J., Copp B., Keyzers R., Munro M. & Prinsep M. *Nat. Prod. Rep.*, 2015, 32, 160-258.

Bobylev M.M., Bobyleva L.I., Strobel G.A. Synthesis and bioactivity of analogs of maculosin, a host-specific phytotoxin produced by *Alternaria alternata* on spotted knapweed (*Centaurea maculosa*). *J. Agric. Food Chem.*, 1996, 44, 3960-3964.

Boyden E. S., Zhang F., Bamberg E., Nagel G. and Deisseroth K. 2005 Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat. Neurosci.* 8, 1263–1268

Dominguez-Alonso E, Zacca E. Sistema de salud de Cuba. *Salud Publica de Mexico.* 2011; 53:168–176.

Dundar M, Prakash S, Lal R, et al. Future biotechnology. *Eurobiotech J.* 2019;3(2):53–56

Dubey S, Raichaudhary PS. Biotechnology research in India-current status and future prospects. *Int J Sci ResRev*. 2019;7(3):2279–2543.

Evanko D. 2007 Optical excitation yin and yang. *Nat. Methods* 4,384.

El-Dien B., El-Gendy M., Rateb M. Antibacterial activity of diketopiperazines isolated from a marine fungus using t-butoxycarbonyl group as a simple tool for purification. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 25, 3125–3128

G. Brundtland, M. Khalid, "UN Brundtland Commission Report." *Our Common Future*, 1987.

Fdhila F., Vazquez V., Sanchez J. & Riguera R. DD-Diketopiperazines: Antibiotics active against vibrio anguillarum isolated from marine bacteria associated with cultures of *Pecten maximus*. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66, 1299-1302.

Gao X, Guan J. A scale-independent analysis of the performance of the Chinese innovation system. *J Informetrics*. 2009;3(4):321–331.

Graz C., G. D. Grant G., S. C. Brauns S., A. Hunt A., H. Jamie H.& P. J. Milne P. Cyclic dipeptides in the induction of maturation for cancer therapy. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2000, 52, 75-82

Grignon-Dubois, M., and Rezzonico, B. (2013). The economic potential of beachcast seagrass – *Cymodocea nodosa*: a promising renewable source of chicoric acid. *Bot. Marina* 56, 303–311

Grignon-Dubois, M., and Rezzonico, B. (2013). The economic potential of beachcast seagrass – *Cymodocea nodosa*: a promising renewable source of chicoric acid. *Bot. Marina* 56, 303–311.

Grigorieff N., Ceska T. A., Downing K. H., Baldwin J. M. and Henderson R. 1996 Electron-crystallographic refinement of the structure of bacteriorhodopsin. *J. Mol. Biol.* 259, 393–421

Guzman-Lopez O., Trigos A., Francisco J., Fernandez M., Morales Y., Z Gerardo Saucedo Castaneda Z. Tyrosol and tryptophol produced by *Ceratocystis adiposa*. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 2007, 23, 1473–1477.

Hawas U., Shaaban M., Shaaban K., Speitling M., Maier A., Kelter G. Mansouramycins A-D, cytotoxic isoquinoline quinones from a marine Streptomyces. *J. Nat. Prod.*, 2009, 72, 2120–2124

Hartong D. T., Berson E. L. and Dryja T. P. 2006 Retinitis pigmentosa. *Lancet* 368, 1795–1809

Han X. and Boyden E. S. 2007 Multiple-color optical activation, silencing, and desynchronization of neural activity, with single-spike temporal resolution. *PLoS One* 2, e299.

Hughes C., Prieto-Davo A., Jensen P. & Fenical W. Themarinopyrroles, Antibiotics of an unprecedented structure class from a marine Streptomyces sp. *Org. Lett.*, 2009, 10, 629–631

Hill A. marine natural products. Ann. Rep. Progr. Chem., 2007, 103, 125-139

Hu Y., Potts M., Colosimo D., Herrera-Herrera M., Legako A., Yousufuddin M., White M., MacMillan J. Discoipyrroles A–D: Isolation, structure determination, and synthesis of potent migration inhibitors from *Bacillus hunanensis*. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 13387–13392

Ivanova V., Graefe U., Schlegel R., Schlegel B., Gusterova A., Kolarova M. & Aleksieva K. Isolation and Structure Elucidation of Tyramine and Indole Alkaloids from antarctic strain *Microbispora Aerata* IMBAS-11A. Biotechnol. Biotechnol. Equip., 2003, 17, 128-133

Kanoh K., K. Kamino K., G. Leleo G., K. Adachi K. & Shizuri Y. Pseudoalterobactin A and B, new siderophores excreted by marine bacterium *Pseudoalteromonas* sp. KP20-4. J. Antibiot., 2003, 56, 871-873.

Klaiklay S, Rukachaisirikul V., Sukpondma Y., Phongpaichit S., Buatong J. & Bussaban B. Metabolites from the mangrove-derived fungus *Xylaria cubensis* PSU-MA34. Arch. Pharmacol Res., 2012, 35, 1127–1131.

Krattiger AF. Public-private partnerships for efficient proprietary biotech science management and transfer, and increased private sector investments. A Briefing Paper with Six Proposals Commissioned by UNIDO. 2002; ISSN:1534–6447. Vol. 4–2002

Kumar S., Nambisan B., Mohandas C. Isolation of proline-based cyclic dipeptides from *Bacillus* sp. N strain associated with rhabditid entomopathogenic nematode and its antimicrobial properties. World J. Microbiol. Biotechnol., 2012, 29, 355-364

Kumar S., Nambisan B., Mohandas C. Purification and identification of two antifungal cyclic dipeptides from *Bacillus cereus* subsp. *thuringiensis* associated with a rhabditid entomopathogenic nematode especially against *Fusarium oxysporum*. J Enzyme Inhib Med Chem, 2014, 29, 190-197.

Kwon C, Kauffman A, Jensen R, Fenical W, Marinomycins A-D, antitumor-antibiotics of a new structure class from a marine actinomycete of the recently discovered genus "*marinispora*". J Am Chem Soc., 2006, 128, 1622-32.

Kilian G., Tshanga S., Oidu B., Milne P. Antimicrobial activity of liposome encapsulated cyclo(l-tyrosyl- l-prolyl). Pharmazie, 2011, 66, 421-423

Kimura Y., Vassilyev D. G., Miyazawa A., Kidera A., Matsushima M., Mitsuoka K. et al. 1997 Surface of bacteriorhodopsin re-vealed by high-resolution electron crystallography. Nature 389, 206–211

Lanyi J. K. 1990 Halorhodopsin, a light-driven electrogenic chloride-transport system. Physiol. Rev. 70, 319–330

- Lagali P. S., Balya D., Awatramani G. B., Munch T. A., Kim D. S., Busskamp V. et al. 2008 Light-activated channels targeted to ON bipolar cells restore visual function in retinal degeneration. *Nat. Neurosci.* 11, 667–675.
- Lamb T. D. and Pugh Jr E. N. 2004 Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog. Retina Eye Res.* 23, 307–380
- Levick W. R. 1967 Receptive fields and trigger features of ganglion cells in the visual streak of the rabbit's retina. *J. Physiol.* 188, 285–307
- Macherla V., Liu J., Bellows C., Teisan S., Nicholson B., Lam K. & Potts B. Glaciapyrroles A, B, and C, pyrrolisquiterpenes from a *Streptomyces* sp. isolated from an Alaskan marine sediment. *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 780–783.
- Manomi, S., Job, N., and Philip, R. (2015). Bioactive potential of endophytic fungi from macroalgae. *Int. J. Res. Mar. Sci.* 4, 27–32
- Maloney K., MacMillan J., Kauffman C., Jensen P., DiPasquale A., Rheingol A., Fenical W., Lodopyridone, a structurally unprecedented alkaloid from a marine actinomycete. *Org. Lett.*, 2009, 11, 5422–5424.
- Montalvo F., Naglaa M., Russell M. Hill T. Novel actinobacteria from marine sponges. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2005, 87, 29–36.
- Molinski T. F., Dalisay D. S., Lievens S. L., Saludes J. P. (2009) Drug development from marine natural products. *Nat Rev Drug Discov* 8:69–86
- Mondol M., Kim J., Lee H., Lee Y. & Shin H. Macrolactin W, a new antibacterial macrolide from a marine *Bacillus* sp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 3832–3835.
- Milne P., A. L. Hunt A., K. Rostoll K., Van Der Walt J. & Gra C. The biological activity of selected cyclic dipeptides. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1998, 50, 1331–1337.
- Nagel G., Szellas T., Huhn W., Kateriya S., Adeishvili N., Berthold P. et al. 2003 Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 13940–13945.
- Newman D. J., Hill R. T. New drugs from marine microbes: the tide is turning. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2006, 33, 539–544.
- Oleinikova G., Afyatullov Sh., Mikhailov V., Shevchenko L., Menzerova N. & Yurchenko E. Diketopiperazines from marine isolate of actinobacterium *Nocardiopsis umidischolae* KMM 7036. *Chem. Nat. Compd.*, 2015, 51 192–193.
- Office For Life Science, UK Trade and Investment, BBSRC, Strength and Opportunity. 2014. The land-scape of the medical technology, medical biotechnology, pharmaceutical and industrial biotechnology sectors in the UK

- Peng Y., Huang R., Hu J., Zhou X., Yang B., Liu J., Yang X. & Liu Y. Bioactive chemical constituents of the South China sea starfish *Stellaster equestris*. *Chem. Nat. Compd.*, 2014, 50, 184-185
- Faulkner D. Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.*, 1994, Vol. 11, 223-269.
- Ferdouse, F., Løvstad Holdt, S., Smith, R., Murúa, P., and Yang, Z. (2018). The Global Status of Seaweed Production, Trade and Utilization. FAO GLOBEFISH RESEARCH PROGRAMME VOL. 124. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations
- Ford P., Gadepalli M, Davidson B. Halawanones A–D, New polycyclic quinones from a marine-derived Streptomyces. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 539-544.
- Felder S, Dreisigacker S., Kehraus S., Neu E., Bierbaum G., Wright P., Menche D. Salimabromide: unexpected chemistry from the obligate marine myxobacterium *Enhygromyxa salina*. *Chem.Eur. J.*, 2013, 19, 9319–9324
- Flewelling, A. J., Currie, J., Gray, C. A., and Johnson, J. A. (2015). Endophytes from marine macro-algae: promising sources of novel natural products. *Curr. Sci. India* 109, 88–111
- Ishizuka T., Kakuda M., Araki R. and Yawo H. 2006 Kinetic evaluation of photosensitivity in genetically engineered neurons expressing green algae light-gated channels. *Neurosci. Res.* 54, 85-94
- Gerwick W., Fenner A. Drug discovery from marine microbes. *Microb. Ecol.*, 2013, 65, 800–806
- Laville R, Nguyen T., Moriou C., Petek S., Debitus C. & Mourabit A. Marine natural occurring 2,5-diketopiperazines: Isolation, synthesis and optical properties. *Heterocycles*, 2015, 90, 1351-1366.
- Li D., Carr G., Zhang Y., Williams D., Amlani A., Bottriell H., Mui A. & Andersen R. Turnagainolides A and B, cyclic depsipeptides produced in culture by a *Bacillus* sp.: Isolation, structure elucidation, and synthesis. *J. Nat. Prod.*, 2011, 74, 1093–1099.
- Lin J. Y., Lin M. Z., Steinbach P. and Tsien R. Y. 2009 Characterization of engineered channelrhodopsin variants with improved properties and kinetics. *Biophys. J.* 96, 1803–1814.
- Murphy B., Narender T., Kauffman C., Woolery M., Jensen P., Fenical W. Saliniquinones A–F, new members of the highly cytotoxic anthraquinone- γ -pyrones from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. *Aust. J. Chem.*, 2010, 63, 929–934.
- Park, Joong-Hyeop, Choi G., Lee H., Kim M., Jung H., Lee S., Jang K., Cho K. & Kim A. Griseofulvin from *Xylaria* sp. strain F0010, an endophytic fungus of *Abies holophylla* and its antifungal activity against plant pathogenic fungi. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2005, 15, 112 – 117.

Perez-Picaso L., Horacio F. Olivo, Rocvo Argotte-Ramos, Marva Rodrviguez-Gutiurrez d, Marva Yolanda Rios. Linear and cyclic dipeptides with antimalarial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, 22, 7048–7051.

Pettit G., Knight J., Herald D., Pettit R., Hogan F, Mukku V., Hamblin J., Dodson M & Chapuis J. Antineoplastic Agents. 570. Isolation and structure elucidation of bacillistatins 1 and 2 from a marine *Bacillus silvestris*. *J. Nat. Prod.*, 2009, 72, 366-371.

Schiller P. H. 1992 The ON and OFF channels of the visual system. *Trends Neurosci.* 15, 86–92

Simmons T., Coates C, Clark B., Engene N., Gonzalez D., Esquenazi E., Dorrestein P., Gerwick W. *PNAS*, 2007, 105, 4587–4594.

Seo JH. 2005. Current status of biotech industry in Korea: strengths and challenges.

Suganya, T., Varman, M., Masjuki, H. H., and Renganathan, S. (2016). Macroalgae and microalgae as a potential source for commercial applications along with biofuels production: a biorefinery approach. *Renew. Sust. Energ. Rev.* 55, 909– 941. doi: 10.1016/j.rser.2015.11.026

Sudek S., Lopanik N., Waggoner L., Hildebrand M, Anderson C., Liu H., Patel A., Sherman D. & Haygood M. Identification of the putative bryostatin polyketide synthase gene cluster from “*Candidatus Endobugula sertula*”, the uncultivated microbial symbiont of the marine bryozoan *Bugula neritina*. *J. Nat. Prod.*, 2007, 70, 67-74.

Shilabin A., Hamann M. In vitro and in vivo evaluation of select kahalalide F analogs with antitumor and antifungal activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, 6628–6632.

Shin j., Tareq F., Kim J., Lee M., Lee H., Lee Y. and Lee J.-S. Glycosylated methoxymacrolactins from a marine sediment bacterium *Bacillus subtilis*. *Heterocycles*, 2013, 87,307–318

Seto Y., Yasunori Kogami Y., Tadayuki Shimaunki T., Kosaku Takahashi K., Hideyuki Matsuura H. & Yoshihara T. Production of phleichrome by *Cladosporium phlei* as stimulated by diketopiperadines of *Epichloe typhina*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2005, 69, 1515–1519

Stark T. & Hoffmann T. Structures, sensory activity, and dose/response functions of 2,5-diketopiperazines in roasted cocoa nibs (*Theobroma cacao*). *J. Agric. Food. Chem.*, 2005, 53, 7222-7231.

Sun J., Wu Y., Yang B. & Liu Y. Chemical constituents of marine sponge *Halichondria* sp. from South China Sea. *Chem. Nat. Compd.*, 2015, 51, 975-977.

Sineshchekov O. A., Jung K. H. and Spudich J. L. 2002 Tworhodopsins mediate phototaxis to low- and high-intensity light in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99,8689–8694

TC. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Sanayi ve Verimlilik Genel Müdürlüğü. Sektörel Raporlar ve Analizler Serisi; İlaç, Sektörü Raporu, 2019. Turkish.

Takaya Y., Furukawa T., Miura S., Akutagawa T., Hotta Y., Ishikawa N., Niwa M. Antioxidant Constituents in distillation residue of awamori spirits. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55, 75-79.

Tsuda M., Glaccum M., Nelson B. and Ebrey T. G. 1980 Light isomerizes the chromophore of bacteriorhodopsin. *Nature* 287, 351–353.

Tsunoda S. P. and Hegemann P. 2009 Glu 87 of channelrhodopsin-1 causes pH-dependent color tuning and fast photocurrent inactivation. *Photochem. Photobiol.* 85, 564–569.

Tomita H., Sugano E., Yawo H., Ishizuka T., Isago H., Narikawa S. et al. 2007 Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelrhodopsin-2 gene transfer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 3821–3826

TC. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Sanayi ve Verimlilik Genel Müdürlüğü. Sektörel Raporlar ve Analizler Serisi; İlaç Sektörü Raporu, Turkish, 2019.

Unal A. 2020. Endüstriyel Biyoteknoloji Uygulamaları ve Biyoekonomi. In K. Hurkan (Ed.), *Tarım ve Endüstriyel Biyoteknoloji Uygulamaları - Biyoekonomi*. Ankara, Türkiye: IKSAD Publishing House. ISBN:9786257914987.

Wang H., Sugiyama Y., Hikima T., Sugano E., Tomita H., Takahashi T. et al. 2009 Molecular determinants differentiating photocurrent properties of two channelrhodopsins from *Chlamydomonas*. *J. Biol. Chem.* 284, 5685–5696

Wang J., Lu Z., Liu P., Wang Y., Li J., Hong K. & Zhu W. Cytotoxic polyphenols from the fungus *Penicillium expansum* 091006 endogenous with the mangrove plant *Excoecaria agallocha*. *Planta Med.*, 2012, 78, 1861–1866.

Wang L, Chen F, Knell M. Patterns of technology upgrading – the case of biotechnology in China. *Asian J Technol Innov.* 2019;27(2):152–171.

Williams P., Yoshida W., Moore R. & Paul V. Novel iodinated diterpenes from a marine cyanobacterium and red alga assemblage. *Org. Lett.*, 2003, 5, 4167-4170.

Williams P., Miller E., Asolkar R., Jensen P. & Fenical W. Arenicolides AC, 26-membered ring macrolides from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5025–5034.

Yang A., Si L., Shi Z., Tian L., Liu D., Zhou D., Proksch P. & Lin W, Nitrosporeusines A and B, Unprecedented thioester-bearing alkaloids from the arctic streptomyces *Nitrosporeus*. *Org. Lett.*, 2013, 15, 5366–5369.

Yan P., Song Y., Sakuno E., Nakajima H., Nakagawa H. & Yabe K. Cyclo(1-Leucyl-1-Prolyl) produced by achromobacter xylosoxidans inhibits aflatoxin production by Aspergillus parasiticus. Appl. Environ. Microbiol., 2004; 70, 7466–7473.

Zhou Y, A. Debbab A, A. Mandi A., Wray V., Schulz B., Muller W., Kassack M., Lin W., Kurtan T., Proksch P. & Aly A. Alkaloids from the sponge-associated fungus Aspergillus sp. Eur. J. Org. Chem., 2013, 5, 894– 906.

Zhang F., Aravanis A. M., Adamantidis A., de Lecea L. and Deisseroth K. 2007a Circuit-breakers: optical technologies for probing neural signals and systems. Nat. Rev. Neurosci.8, 577–581.

Zhang F., Wang L. P., Brauner M., Liewald J. F., Kay K., Watzke N. et al. 2007b Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. Nature 446, 633–639

Zhang F., Prigge M., Beyriere F., Tsunoda S. P., Mattis J., Yizhar O. et al. 2008 Red-shifted optogenetic excitation: a tool for fast neural control derived from Volvox carteri. Nat. Neurosci. 11, 631–633

Zullaikah, S., Utomo, A. T., Yasmin, M., Ki Ong, L., and Ju, Y. H. (2019). “Ecofuel conversion technology of inedible lipid feedstocks to renewable fuel,” in Advances in Eco-Fuels for a Sustainable Environment, ed. K. Azad (Sawston: Woodh)

Διαδικτυακή Βιβλιογραφία

Υπουργείο Ναυτιλίας και Νησιωτικής Πολιτικής - Δικτυακός Τόπος Διαβουλεύσεων : <http://www.opengov.gr/ynanp/?p=1633> . (Πρόσβαση 23/06/2024)

Επίσημη Ιστοσελίδα Ευρωπαϊκής Ένωσης- Ευρωπαϊκή Πράσινη Συμφωνία : https://maritime-forum.ec.europa.eu/index_en?prefLang=el (Πρόσβαση 23/06/2024)

Έγγραφο Εργασίας των Υπηρεσιών της Επιτροπής για την «Έκθεση για τη Στρατηγική της Γαλάζιας Ανάπτυξης προς μια περισσότερο βιώσιμη ανάπτυξη και απασχόληση στη Γαλάζια Οικονομία» (SWD(2017) 128 final, 31.03.2017) : https://gm.imo.org/wp-content/uploads/2017/11/swd-2017-128_en.pdf (Πρόσβαση 23/06/2024)

Ανακοίνωση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την «Καινοτομία στη Γαλάζια Οικονομία: Αξιοποίηση των θαλασσών μας για την ανάπτυξη και τη δημιουργία θέσεων εργασίας» (COM 2014 254, 13.05.2014): <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=COM:2014:254:REV1> (Πρόσβαση 23/06/2024)

Ευρωπαϊκή Πράσινη Συμφωνία: Ανάπτυξη μιας βιώσιμης γαλάζιας οικονομίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_2341 (Πρόσβαση 23/06/2024)

Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) :

<https://www.oecd.org/greengrowth/> (Πρόσβαση 23/06/2024)

Όμιλος African Development Bank(2015)

https://www.afdb.org/fileadmin/uploads/afdb/Documents/Events/DakAgri2015/Fisheries_and_Aquaculture_in_the_Context_of_Blue_Economy.pdf (Πρόσβαση 23/06/2024)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ, ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ, ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΩΝ Καινοτομία στο πλαίσιο της Γαλάζιας Οικονομίας: Αξιοποίηση του δυναμικού των θαλασσών και των ωκεανών της με στόχο την προώθηση της απασχόλησης και της μεγέθυνσης /* COM/2014/0254 final/2 */ : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/HTML/?uri=CELEX:52014DC0254R\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/HTML/?uri=CELEX:52014DC0254R(01)) (Πρόσβαση 23/06/2024)

Η Ολοκληρωμένη Θαλάσσια Πολιτική της Ευρωπαϊκής Ένωσης:

https://www.europarl.europa.eu/ftu/pdf/el/FTU_3.3.8.pdf (Πρόσβαση 23/06/2024)

Ευρωπαϊκή Επιτροπή- Παρατηρητήριο Γαλάζιας Οικονομίας της ΕΕ https://blue-economy-observatory.ec.europa.eu/eu-blue-economy-sectors/blue-biotechnology_en?prefLang=el (Πρόσβαση 24/06/2024)

Across the Universe: The 8th Annual WorldviewScorecard, Worldview, Scientific American, 2016. Διαθέσιμο από:

https://static.scientificamerican.com/wv/assets/2016_SciAmWorldView.pdf. (Πρόσβαση 13/09/2024)

Home Sunshine Pharma. Ανακτήθηκε από : <https://gr.hsp-pharma.com/apis-and-intermediates/marizomib-cas-437742-34-2.html> (Πρόσβαση 11/09/2024)

Allied Academies [Internet]. 3rd World congress onBiotechnology; Edinburgh, Scotland; 2019 Jun 12-13. Διαθέσιμο από: <https://biotechnology.alliedacademies.com/2019>. (Πρόσβαση 12/09/2024)

Alipanah, L., Winge, P., Rohloff, J., Najafi, J., Brembu, T., and Bones, A. M. (2018). Molecular adaptations to phosphorus deprivation and the comparison with nitrogen deprivation responses in the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. PLoS One 13:e0193335. Διαθέσιμο από doi: 10.1371/journal.pone.0193335 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Areppim [Internet]. Global Ranking of AcademicSubjects 2019. Biotechnology. Διαθέσιμο από: https://stats.areppim.com/stats/stats_uni2019eng_biotech.htm (Πρόσβαση 12/09/2024)

Achamlale, S., Rezzonico, B., and Grignon-Dubois, M. (2009). Rosmarinic acid from beach waste: isolation and HPLC quantification in *Zostera detritus* from Arcachon lagoon. Food Chem. 113, 878–883. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.foodchem.2008. 07.040 (Πρόσβαση 11/09/2024)

- Aune, G. J., Furuta, T., and Pommier, Y. (2002). Ecteinascidin 743: a novel anticancer drug with a unique mechanism of action. *Anticancer Drugs* 13, 545–555. Διαθέσιμο από: doi:10.1097/00001813-200207000-00001(Πρόσβαση 11/09/2024)
- Bacon, C. W., and White, J. F. (2016). Functions, mechanisms and regulation of endophytic and epiphytic microbial communities of plants. *Symbiosis* 68, 87–98. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s13199-015-0350-2 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Bohutskyi, P., Liu, K., Nasr, L. K., Byers, N., Rosenberg, J. N., Oyler, G. A., et al. (2015). Bioprospecting of microalgae for integrated biomass production and phytoremediation of unsterilized wastewater and anaerobic digestion centrate. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 99, 6139–6154. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s00253-015- 6603-4 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Bergmann, W. and Feeney, R. (1951) Contribution on the Study of Marine Sponges, 32. The Nucleosides of Sponges. *Journal of Organic Chemistry*, 16, 981-987. (Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1021/jo01146a023>)
- Benito-González, I., López-Rubio, A., Martínez-Abad, A., Ballester, A. R., Falcó, I., González-Candelas, L., et al. (2019). In-depth characterization of bioactive extracts from *Posidonia oceanica* waste biomass. *Mar. Drugs* 17:409. Διαθέσιμο από: doi: 10. 3390/md17070409 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Bibi, F., Naseer, M. I., Hassan, A. M., Yasir, M., Khalaf Al-Ghamdi, A. A., and Azhar, E. I. (2018). Diversity and antagonistic potential of bacteria isolated from marine grass *Halodule uninervis*. *3 Biotech* 8:48. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s13205-017- 1066-1 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Biotechnology in Italy [Internet]. Διαθέσιμο από: <https://www.marketresearch.com/MarketLine-v3883/Biotechnology-Italy-13512589/>. (Πρόσβαση 12/09/2024)
- Bio LA. [Internet]. Brazilian biotech sector overview. Διαθέσιμο από: <https://2019.biolatinamerica.com/bra-zilian-biotech-sector-overview/>. (Πρόσβαση 12/09/2024)
- Crunchbase [Διαδίκτυο]. France biotechnology companies. Διαθέσιμο από: <https://www.crunchbase.com/hub/france-biotechnology-companies> (Πρόσβαση 13/09/2024)
- Custódio, L., Laukaityte, S., Engelen, A. H., Rodrigues, M. J., Pereira, H., VizettoDuarte, C., et al. (2016). A comparative evaluation of biological activities and bioactive compounds of the seagrasses *Zostera marina* and *Zostera noltei* from southern Portugal. *Nat. Prod. Res.* 30, 724–728. Διαθέσιμο από: doi: 10.1080/14786419.2015. 1040791 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Corey, E. J., Gin, D. Y., and Kania, R. S. (1996). Enantioselective total synthesis of ecteinascidin 743. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 9202–9203. Διαθέσιμο από: doi:10.1021/ja962480t (Πρόσβαση 11/09/2024)

Chokshi, K., Pancha, I., Ghosh, A., and Mishra, S. (2017). Salinity induced oxidative stress alters the physiological responses and improves the biofuel potential of green microalgae *Acutodesmus dimorphus*. *Bioresour. Technol.* 244, 1376–1383. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.biortech.2017.05.003 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Diaz YP. 2015. Cuban biotech and pharmaceutical industry. Διαθέσιμο από: https://www.bio.org/sites/default/files/27_09h15_CP_Biocubafarma.pdf (Πρόσβαση 13/09/2024)

Daranas, A. H., Norte, M., and Fernández, J. J. (2001). Toxic marine microalgae. *Toxicon* 39, 1101–1132. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/s0041-0101(00)00255-5 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Erdogan, A., Demirel, Z., Eroglu, A. E., and Dalay, M. C. (2016). Carotenoid profile in *Prochlorococcus* sp. and enrichment of lutein using different nitrogen sources. *J. Appl. Phycol.* 28, 3251–3257. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s10811-016-0861-0 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Feling, R. H., Buchanan, G. O., Mincer, T. J., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., and Fenical, W. (2003). Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus “*Salinospira*“. *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 355–357. Διαθέσιμο από: doi: 10.1002/anie.200390115 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Formighieri, C., Franck, F., and Bassi, R. (2012). Regulation of the pigment optical density of an algal cell: filling the gap between photosynthetic productivity in the laboratory and in mass culture. *J. Biotechnol.* 162, 115–123. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.jbiotec.2012.02.021 (Πρόσβαση 11/09/2024)

IBISWorld [Internet]. Biotechnology in Australia. Διαθέσιμο από: <https://www.ibisworld.com/au/indus-try/biotechnology/1901/> (Πρόσβαση 12/09/2024)

IBISWorld [Internet]. Biotechnology Industry in the US. Διαθέσιμο από: <https://www.ibisworld.com/united-states/market-research-reports/biotechnology-industry/>. (Πρόσβαση 12/09/2024)

IBISWorld [I]. Biotechnology Research & Development in Germany. Διαθέσιμο από: <https://www.ibisworld.com/germany/industry/research-and-experimental-development-on-biotechnology/958/>. (Πρόσβαση 12/09/2024)

Invest India [Internet]. Διαθέσιμο από: <https://www.investindia.gov.in/pt-br/sector/biotechnology> (Πρόσβαση 12/09/2024)

Gouda, S., Das, G., Sen, S. K., Shin, H. S., and Patra, J. K. (2016). Endophytes: a treasure house of bioactive compounds of medicinal importance. *Front. Microbiol.* 7:1538. Διαθέσιμο από: doi: 10.3389/fmicb.2016.01538 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Gallardo-Rodríguez, J., Sánchez-Mirón, A., García-Camacho, F., López-Rosales, L., Chisti, Y., and Molina-Grima, E. (2012). Bioactives from microalgal dinoflagellates. *Biotechnol. Adv.* 30, 1673–1684. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.07.005 (Πρόσβαση 11/09/2024)

- Hawrot-Paw, M., Koniuszy, A., Gałczyńska, M., Zając, G., and Szyszlak-Bargłowiec, J. (2020). Production of microalgal biomass using aquaculture wastewater as growth medium. *Water* 12:106. Διαθέσιμο από: doi: 10.3390/w12010106 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- de Morais, M. G., Vaz Bda, D. S., de Morais, E. G., and Costa, J. A. (2015). Biologically active metabolites synthesized by microalgae. *BioMed Res. Int.* 2015:835761. Διαθέσιμο από: doi: 10.1155/2015/835761 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- de Vera, C. R., Díaz Crespín, G., Hernández Daranas, A., Montalvão Looga, S., Lillsunde, K. E., Tammela, P., et al. (2018). Marine microalgae: promising source for new bioactive compounds. *Mar. Drugs* 16, 317. Διαθέσιμο από: doi: 10.3390/md16090317 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Kroth, P. G., Bones, A. M., Daboussi, F., Ferrante, M. I., Jaubert, M., Kolot, M., et al. (2018). Genome editing in diatoms: achievements and goals. *Plant Cell Rep.* 37, 1401–1408. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s00299-018-2334-1 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Kim, D. Y., Vijayan, D., Praveenkumar, R., Han, J. I., Lee, K., Park, J. Y., et al. (2016). Cell-wall disruption and lipid/astaxanthin extraction from microalgae: *Chlorella* and *Haematococcus*. *Bioresour. Technol.* 199, 300–310. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.biortech.2015.08.107 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Lamb, J. B., Van De Water, J. A., Bourne, D. G., Altier, C., Hein, M. Y., Fiorenza, E. A., et al. (2017). Seagrass ecosystems reduce exposure to bacterial pathogens of humans, fishes, and invertebrates. *Science* 355, 731–733. Διαθέσιμο από: doi: 10.1126/science.11956 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Liarzi, O., and Ezra, D. (2014). “Endophyte-mediated biocontrol of herbaceous and non-herbaceous plants,” in *Advances in Endophytic Research*, eds V. Verma, C. Vijay, and C. Gange Alan (New Delhi: Springer), 335–369. Διαθέσιμο από: doi:10.1007/978-81-322-1575-2_18 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Markou, G., and Nerantzis, E. (2013). Microalgae for high-value compounds and biofuels production: a review with focus on cultivation under stress conditions. *Biotechnol. Adv.* 31, 1532–1542. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.07.011 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- MarinLit. A database of the marine natural products literature, Royal Society of Chemistry, London, 2017: <http://pubs.rsc.org/marinlit/>. (Πρόσβαση 25/06/2024)
- Mandelare, P. E., Adpressa, D. A., Kaweesa, E. N., Zakharov, L. N., and Loesgen, S. (2018). Coculture of two developmental stages of a marine-derived *Aspergillus alliaceus* results in the production of the cytotoxic bianthrone allianthrone A. *J. Nat. Prod.* 81, 1014–1022. Διαθέσιμο από: doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00024 (Πρόσβαση 11/09/2024)
- Matos, J., Gomes, A., Cardoso, C., Afonso, C., Campos, A. M., Gomes, R., et al. (2020). Commercial Red Seaweed in Portugal (*Gelidium sesquipedale* and *Pterocladia capillacea*,

Floriideophyceae): going beyond a single-purpose product approach by valorizing bioactivity. *Thalassas* 36, 213–224. Διαθέσιμο από: doi:10.1007/ s41208-019-00181-z (Πρόσβαση 11/09/2024)

Mandalakis, M., Gavriilidou, A., Polymenakou, P. N., Christakis, C. A., Nomikou, P., Medvecký, M., et al. (2019). Microbial strains isolated from CO₂-venting Kolumbo submarine volcano show enhanced co-tolerance to acidity and antibiotics. *Mar. Environ. Res.* 144, 102–110. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.marenvres.2019. 01.002 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Melis, A. (2009). Solar energy conversion efficiencies in photosynthesis: minimizing the chlorophyll antennae to maximize efficiency. *Plant Sci.* 177, 272–280. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.plantsci.2009.06.005 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Moreno-Garcia, L., Adjallé, K., Barnabé, S., and Raghavan, V. S. G. (2017). Microalgae biomass production for a biorefinery system: recent advances and the way towards sustainability. *Renew. Sust. Energ. Rev.* 76, 493–506. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.rser.2017.03.024 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Molina-Miras, A., Morales-Amador, A., de Vera, C. R., López-Rosales, L., SánchezMirón, A., Souto, M. L., et al. (2018). A pilot-scale bioprocess to produce amphidinols from the marine microalga *Amphidinium carterae*: isolation of a novel analogue. *Algal Res.* 31, 87–98. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.algal.2018.01.010 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Mühlroth, A., Li, K., Røkke, G., Winge, P., Olsen, Y., Hohmann-Marriott, M. F., et al. (2013). Pathways of lipid metabolism in marine algae, co-expression network, bottlenecks and candidate genes for enhanced production of DHA and EPA in species of Chromista. *Mar. Drugs* 11, 4662–4697. Διαθέσιμο από: doi: 10.3390/ md11114662 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Mühlroth, A., Winge, P., El Assimi, A., Jouhet, J., Maréchal, E., Hohmann-Marriott, M. F. et al. (2017). Mechanisms of phosphorus acquisition and lipid class remodeling under P limitation in a marine microalga. *Plant Physiol.* 175, 1543–1559. Διαθέσιμο από: doi: 10.1104/pp.17.00621 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Mincer, T. J., Jensen, P. R., Kauffman, C. A., and Fenical, W. (2002). Widespread and persistent populations of a major new marine actinomycete taxon in ocean sediments. *Appl. Environ. Microbiol.* 68, 5005–5011. Διαθέσιμο από: doi: 10.1128/aem.68.10. 5005-5011.2002 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Nelson, D. R., Mengistu, S., Ranum, P., Celio, G., Mashek, M., Mashek, D., et al. (2013). New lipid-producing, cold-tolerant yellow-green alga isolated from the rocky mountains of Colorado. *Biotechnol. Prog.* 29, 853–861. Διαθέσιμο από: doi: 10.1002/btpr. 1755 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Novoveská, L., Zapata, A. M., Zabolotney, J. B., Attwood, M. C., and Sundstrom, E. R. (2016). Optimizing polyculture cultivation and wastewater treatment in large-scale offshore

photobioreactors. *Algal Res.* 18, 86–94. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.algal. 2016.05.033 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Noda, J., Mühlroth, A., Bucinská, L., Dean, J., Bones, A. M., and Sobotka, R. (2016). ~ Tools for biotechnological studies of the freshwater alga *Nannochloropsis limnetica*: antibiotic resistance and protoplast production. *J. Appl. Phycol.* 29, 853–863. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s10811-016-1001-6 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Nymark, M., Sharma, A. K., Sparstad, T., Bones, A. M., and Winge, P. (2016). A CRISPR/Cas9 system adapted for gene editing in marine algae. *Sci. Rep.* 6:24951. Διαθέσιμο από: doi: 10.1038/srep24951 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Nymark, M., Sharma, A. K., Grønbech Hafskjold, M. C., Sparstad, T., Bones, A. M., and Winge, P. (2017). CRISPR/Cas9 gene editing in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Biol. Protoc.* 7:e2442. Διαθέσιμο από: doi: 10.21769/BioProtoc. 2442 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Nymark, M., Volpe, C., Grønbech Hafskjold, M. C., Kirst, H., Serif, M., Vadstein, O., et al. (2019). Loss of ALBINO3b insertase results in a truncated lightharvesting antenna in diatoms. *Plant Physiol.* 181, 1257–1276. Διαθέσιμο από: doi: 10.1104/ pp.19.00868 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Novoveská, L., Ross, M., Stanley, M., Pradelles, R., Wasiolek, V., and Sassi, J. F. (2019). Microalgal carotenoids: a review of production, current markets, regulations, and future direction. *Mar. Drugs* 17:640. Διαθέσιμο από: doi: 10.3390/md171 10640 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Jimenez, C., Ansmann, A., Engelmann, R., Donovan, D., Malinka, A., Schmidt, J., Seifert, P., and Wandinger, U.: The dual-field-of-view polarization lidar technique: a new concept in monitoring aerosol effects in liquid-water clouds – theoretical framework, *Atmos. Chem. Phys.*, 20, 15247–15263, Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.5194/acp-20-15247-2020>. (Πρόσβαση 11/09/2024).

Pereira, R. C., and Costa-Lotufo, L. V. (2012). Bioprospecting for bioactives from seaweeds: potential, obstacles and alternatives. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.* 22, 894–905. Διαθέσιμο από: doi:10.1590/s0102-695x2012005000077 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Poli, A., Finore, I., Romano, I., Gioiello, A., Lama, L., and Nicolaus, B. (2017). Microbial diversity in extreme marine habitats and their biomolecules. *Microorganisms* 5:25. Διαθέσιμο από: doi: 10.3390/microorganisms5020025 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Rotter, A., Klun, K., Francé, J., Mozetic, P., and Orlando-Bonaca, M. (2020b). Non- ~ indigenous species in the Mediterranean Sea: turning from pest to source by developing the 8Rs model, a new paradigm in pollution mitigation. *Front. Mar. Sci.* 7:178. Διαθέσιμο από: doi: 10.3389/fmars.2020.00178 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Spanish Association of Bioenterprises (ASEBIO) Report2019. Διαθέσιμο από: https://asebio.com/sites/default/files/2020-09/AseBio%20Report%202019_3.pdf. (Πρόσβαση 13/09/2024)

Stévant, P., Rebours, C., and Chapman, A. (2017). Seaweed aquaculture in Norway: recent industrial developments and future perspectives. *Aquac. Int.* 25, 1373– 1390. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s10499-017-0120-7 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Skjånes, K., Rebours, C., and Lindblad, P. (2013). Potential for green microalgae to produce hydrogen, pharmaceuticals and other high value products in a combined process. *Crit. Rev. Biotechnol.* 33, 172–215. Διαθέσιμο από: doi: 10.3109/07388551. 2012.681625 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Skjånes, K., Knutsen, G., Källqvist, T., and Lindblad, P. (2008). H₂ production from marine and freshwater species of green algae during sulfur starvation and considerations for bioreactor design. *Int. J. Hydrogen Energy* 33, 511–521. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.ijhydene.2007.09.040 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Sharma, A. K., Nymark, M., Sparstad, T., Bones, A. M., and Winge, P. (2018). Transgene-free genome editing in marine algae by bacterial conjugation– comparison with biolistic CRISPR/Cas9 transformation. *Sci. Rep.* 8:14401. Διαθέσιμο από: doi: 10.1038/s41598-018-32342-0 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Sharma, A. K., Mühlroth, A., Jouhet, J., Maréchal, E., Alipanah, L., Kissen, R., et al. (2020). The Myb-like transcription factor phosphorus starvation response (PtPSR) controls conditional P acquisition and remodeling in marine microalgae. *New Phytol.* 225, 2380–2395. Διαθέσιμο από: doi: 10.1111/nph.16248 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Smerilli, A., Orefice, I., Corato, F., Gavalás Olea, A., Ruban, A. V., and Brunet, C. (2017). Photoprotective and antioxidant responses to light spectrum and intensity variations in the coastal diatom *Skeletonema marinoi*. *Environ. Microbiol.* 19, 611–627. Διαθέσιμο από: doi: 10.1111/1462-2920.13545 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Sayre, R. (2010). Microalgae: the potential for carbon capture. *Bioscience* 60, 722–727. doi: 10.1525/bio.2010.60.9.9 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Serif, M., Dubois, G., Finoux, A. L., Teste, M. A., Jallet, D., and Daboussi, F. (2018). One-step generation of multiple gene knock-outs in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* by DNA-free genome editing. *Nat. Commun.* 9:3924. Διαθέσιμο από: doi: 10.1038/ s41467-018-06378-9 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Shah, M. M. R., Liang, Y., Cheng, J. J., and Daroch, M. (2016). Astaxanthinproducing green microalga *Haematococcus pluvialis*: from single cell to high value commercial products. *Front. Plant Sci.* 7:531. Διαθέσιμο από: doi: 10.3389/fpls.2016. 00531(Πρόσβαση 11/09/2024)

Slattery, S. S., Diamond, A., Wang, H., Therrien, J. A., Lant, J. T., Jazey, T., et al. (2018). An expanded plasmid-based genetic toolbox enables Cas9 genome editing and stable maintenance of synthetic pathways in *Phaeodactylum tricornutum*. *ACS Synth. Biol.* 7, 328–338. Διαθέσιμο από: doi: 10.1021/acssynbio.7b00191 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Subramani, R., and Sipkema, D. (2019). Marine rare Actinomycetes: a promising source of structurally diverse and unique novel natural products. *Mar. Drugs* 17, 249. Διαθέσιμο από: doi: 10.3390/md17050249 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Turkiye _Istatistik K. [Internet]. Biyoteknoloji _Istatistikleri,2019 [Biotechnology Statistics, 2019]. Turkish. Διαθέσιμο από: <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33822> (Πρόσβαση 12/09/2024)

The Italian Biotech Industry. Facts & figures. BioInItalyReport 2016. Διαθέσιμο από: <https://internationalbiotech.org/wp-content/uploads/2017/09/Italy-2016-Report.pdf> (Πρόσβαση 12/09/2024)

UK, Biotech Database. Biotech C, In U. K A f. Διαθέσιμο από: https://www.ukbiotech.com/uk/portal/stats_biotech.php (Πρόσβαση 12/09/2024)

Varshney, P., Mikulic, P., Vonshak, A., Beardall, J., and Wangikar, P. P. (2015). Extremophilic micro-algae and their potential contribution in biotechnology. *Bioresour. Technol.* 184, 363–372. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.biortech.2014.11.040 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Vignesh, G., and Barik, D. (2019). “Toxic waste from biodiesel production industries and its utilization,” in *Energy From Toxic Organic Waste for Heat and Power Generation*, ed. D. Barik (Sawston: Woodhead Publishing), 69–82. Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/b978-0-08-102528-4.00006-7 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Vu, M. T. T., Douette, C., Rayner, T. A., Thoisen, C., Nielsen, S. L., and Hansen, B. W. (2016). Optimization of photosynthesis, growth, and biochemical composition of the microalga *Rhodomonas salina*-an established diet for live feed copepods in aquaculture. *J. Appl. Phycol.* 28, 1485–1500. Διαθέσιμο από: doi: 10.1007/s10811-015-0722-2 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Wiley, P., Harris, L., Reinsch, S., Tozzi, S., Embaye, S., Clark, K., et al. (2013). Microalgae cultivation using offshore membrane enclosures for growing algae (omega). *J. Sustain. Bioenergy Syst.* 3, 18–32. Διαθέσιμο από: doi: 10.4236/jsbs.2013.31003 (Πρόσβαση 11/09/2024)

25th World Biotechnology Congress [Internet]. Διαθέσιμο από: <https://world.biotechnologycongress.com/>. (Πρόσβαση 12/09/2024)

Yu, X., Chen, L., and Zhang, W. (2015). Chemicals to enhance microalgal growth and accumulation of high-value bioproducts. *Front. Microbiol.* 6:56. Διαθέσιμο από: doi: 10.3389/fmicb.2015.00056 (Πρόσβαση 11/09/2024)

Zidorn, C. (2016). Secondary metabolites of seagrasses (Alismatales and Potamogetonales; Alismatidae): chemical diversity, bioactivity, and ecological function. *Phytochemistry* 124, 5–28.
Διαθέσιμο από: doi: 10.1016/j.phytochem.2016. 02.004 (Πρόσβαση 11/09/2024)

