

## ΑΦΙΕΡΩΜΑ

# Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας

Γεώργιος Π. Πατρινός, εκ μέρους των μελών του Εργαστηρίου  
Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας (Ε.Φ.Ε.Θ.) του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών είναι το πρώτο Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας στην Ελλάδα και δραστηριοποιείται ενεργά στην έρευνα, σε κλινικές μελέτες, στην εκπαίδευση και στην παροχή υπηρεσιών στο πεδίο της Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας. Αποτελεί την μετεξέλιξη από τον Ιούνιο του 2018 της Ομάδας Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας η οποία σχηματίστηκε στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών τον Ιανουάριο του 2009.

Το Εργαστήριο είναι εξοπλισμένο με τις πλέον σύγχρονες εργαστηριακές υποδομές και όργανα και στε-

λεχωμένο με πάνω από 25 ερευνητές, τεχνικούς, υποψήφιους διδάκτορες και μεταπτυχιακούς φοιτητές και διοικητικό προσωπικό. Το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας είναι παγκοσμίως γνωστό για την τεχνογνωσία και το υψηλό επίπεδο έρευνας που διεξάγει σε επίπεδο εργαστηρίου, βιοπληροφορικής και δημόσιας υγείας, όλα εστιασμένα κυρίως στο πεδίο της Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας αλλά και σε άλλες κατευθύνσεις στο πεδίο της Μοριακής Γενετικής και Γονιδιωματικής και συμμετέχει με επιτυχία σε πολλές διεθνείς κοινοπραξίες και ερευνητικά προγράμματα, έχοντας στο ενεργητικό του αξιοζήλευτο δημοσιευμένο έργο σε διεθνούς κύρους και υψηλής στάθμης έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑ: Φαρμακογονιδιωματική, εξατομικευμένη θεραπεία, γονιδιωματική πληροφορική, γονιδιωματική και δημόσια υγεία, κλινικές μελέτες**

## Εισαγωγή

Το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας (Ε.Φ.Ε.Θ.) του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών ([www.permed.upatras.gr](http://www.permed.upatras.gr)) είναι το πρώτο Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας στην Ελλάδα (Εικ. 1). Στις μέρες μας, το γνωστικό

αντικείμενο της Φαρμακογονιδιωματικής «θεραπεύεται» από ελάχιστα μέλη ΔΕΠ ελληνικών Πανεπιστημίων, ενώ το ερευνητικό και διδακτικό έργο στο πεδίο είναι περιορισμένα, παρόλο που η Φαρμακογονιδιωματική θεωρείται ως μια από τις πιο πολλά υποσχόμενες κατευθύνσεις στο πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής. Το κενό αυτό φιλοδοξεί να καλύψει το Ε.Φ.Ε.Θ., αποτελώ-

### \* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: [gpatrinos@upatras.gr](mailto:gpatrinos@upatras.gr)



**Εικόνα 1:** Οι εγκαταστάσεις του Εργαστηρίου Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών.



**Εικόνα 2:** Το λογότυπο του Εργαστηρίου Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας καταδεικνύει τη σχέση γενετικού υλικού και απόκριση στην φαρμακευτική αγωγή.

ντας παράλληλα παράδειγμα για την ίδρυση αντίστοιχων εργαστηρίων και σε άλλα Πανεπιστήμια και Ερευνητικά κέντρα στην χώρα.

Το εργαστήριο ιδρύθηκε και επίσημα τον Ιούνιο του 2018 (Φ.Ε.Κ. τ.Β'/2300/18-6-2018) και δραστηριοποιείται ενεργά στους τομείς της έρευνας, (περιλαμβανομένων των κλινικών μελετών), της εκπαίδευσης και της παροχής υπηρεσιών στο πεδίο της Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας. Αποτελεί δε, την μετεξέλιξη της Ομάδας Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας η οποία δραστηριοποιείται ενεργά στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών από τον Ιανουάριο του 2009 (**Εικ. 2**, [1]).

Το Εργαστήριο είναι εξοπλισμένο με τις πλέον σύγχρονες εργαστηριακές υποδομές και όργανα και στελεχωμένο με πάνω από 25 ερευνητές, τεχνικούς, διοικητικό προσωπικό υποψήφιους διδάκτορες και μεταπτυχιακούς φοιτητές. Το Ε.Φ.Ε.Θ. είναι παγκοσμίως γνωστό για την τεχνογνωσία και το υψηλό επίπεδο έρευνας (εργαστηριακή/πειραματικής, υπολογιστικής/βιοπληροφορικής και κοινωνικοπληθυσμιακής/δημόσιας υγείας) που διεξάγει, εστιασμένα κυρίως στο πεδίο της Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας αλλά και σε άλλες κατευθύνσεις στα πεδία της Μοριακής Γενετικής και Γονιδιωματικής. Συμμετέχει με επιτυχία σε πολλές διεθνείς κοινοπραξίες και ερευνητι-

κά προγράμματα, έχοντας στο ενεργητικό του ένα αξιολόγητο δημοσιευμένο έργο σε διεθνούς κύρους και υψηλής στάθμης έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

### Ερευνητικό έργο

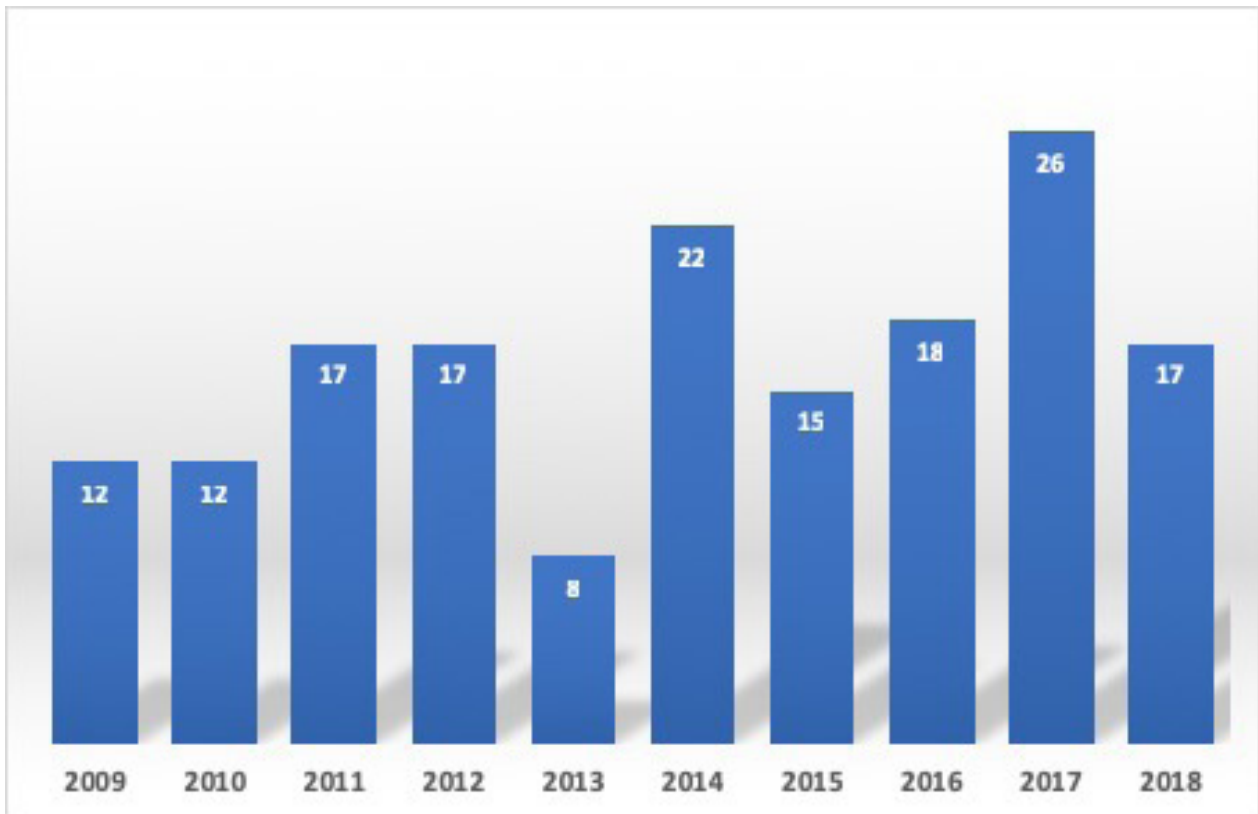
Το Ε.Φ.Ε.Θ. αποτελεί ένα από τα λίγα εργαστήρια παγκοσμίως το οποίο προσεγγίζει ερευνητικά το αντικείμενο της Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας με έναν ολιστικό τρόπο, δηλαδή με εργαστηριακές μεθόδους (wet-lab), με μεθόδους βιοπληροφορικής (dry-lab) και μεθόδους κοινωνικής έρευνας - δημόσιας υγείας (public health), έχοντας και στις τρεις αυτές κατευθύνσεις να επιδειξει υψηλής στάθμης δημοσιευμένο ερευνητικό έργο και μεγάλης κλίμακας ανταγωνιστικά χρηματοδοτούμενα Ευρωπαϊκά προγράμματα. Έτσι, τα κύρια ερευνητικά ενδιαφέροντα του Ε.Φ.Ε.Θ. αφορούν:

Σε επίπεδο εργαστηριακής έρευνας:

(α) μελέτες ανακάλυψης νέων γενετικών βιοδεικτών για την εξατομίκευση της θεραπείας σε ψυχιατρικά, καρδιολογικά, ογκολογικά και ανοσοκατασταλτικά, κυρίως, φάρμακα,

(β) κλινική εφαρμογή της εξατομίκευσης της θεραπείας, με την χρήση μεθοδολογιών ταυτόχρονης γενετικής ανάλυσης πολλών βιοδεικτών,

(γ) διαλεύκανση του μηχανισμού της ενεργοποίησης της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε ενήλικες με μεθόδους



**Εικόνα 3:** Αριθμός επιστημονικών άρθρων σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές σε ετήσια βάση, στα οποία συμμετέχουν μέλη του Ε.Φ.Ε.Θ.

βιοτεχνολογίας για την θεραπευτική αντιμετώπιση των αιμοσφαιρινοπαθειών β-τύπου, όπως β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας,

*Σε επίπεδο βιοπληροφορικής έρευνας:*

**(δ)** ανάπτυξη και διατήρηση βάσεων δεδομένων για την καταγραφή της γενετικής ποικιλομορφίας πληθυσμών, με κυριότερες τις καθιερωμένες βάσεις δεδομένων HbVar (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar>, [2]) και FINDbase ([www.findbase.org](http://www.findbase.org), [3])

**(ε)** ανάπτυξη ηλεκτρονικών εργαλείων για την μετάφραση της γενετικής πληροφορίας σε κλινικώς κατανοητή μορφή,

*Σε επίπεδο έρευνας στον χώρο της δημόσιας υγείας:*

**(στ)** καταγραφή του επιπέδου (i) ενημέρωσης του κοινού και (ii) της εξοικείωσης των επαγγελματιών υγείας στο πεδίο της γενετικής και γονιδιωματικής,

**(ζ)** οικονομική αξιολόγηση καινοτόμων παρεμβάσεων στο αντικείμενο της εξατομικευμένης θεραπείας,

**(η)** μελέτη των ηθικών και νομικών προεκτάσεων από παρεμβάσεις εξατομικευμένης ιατρικής, συμπεριλαμβανομένου και του ορθού τρόπου προώθησης γενετικών αναλύσεων στο κοινό.

Η συγκομιδή του Ε.Φ.Ε.Θ., σε ό,τι αφορά ακαδημαϊκά

πεπραγμένα, περιλαμβάνει, σε ετήσια βάση, 15-20 (από 8 έως 26, **Εικ. 3**) δημοσιεύσεις σε διεθνή έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, μερικά από τα οποία είναι κορυφαία παγκοσμίως με πολύ ψηλούς συντελεστές απήχησης, όπως Nature Genetics, Nature Rev. Genetics, Nucleic Acids Research, EBioMedicine, κ.α., συμμετοχή με 10-15 προφορικές ή αναρτημένες ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια με τα στελέχη του να μετέχουν στις συντακτικές επιτροπές πάνω από 15 διεθνών επιστημονικών περιοδικών, να αναλαμβάνουν χρέη κριτή εργασιών σε πάνω από 100 διεθνή κρινόμενα επιστημονικά περιοδικά και να συμμετέχουν στη συγγραφή ή/και επιμέλεια πάνω από 10 δημοσιευμένων ή υπό συγγραφή ξενόγλωσσων επιστημονικών βιβλίων με διεθνείς εκδοτικούς οίκους. Ειδικότερα, τη διετία 2017-2018 μέλη του Ε.Φ.Ε.Θ. έχουν συμμετέχει σε 43 δημοσιεύσεις σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά, έχοντας τον κύριο συντονιστικό ρόλο σε 29 από αυτές. Μεγάλος αριθμός από παλαιότερα μέλη (alumni) του Ε.Φ.Ε.Θ. συνεχίζουν τις σπουδές τους σε κορυφαία πανεπιστήμια του εξωτερικού, όπως London School of Economics, Barts and The London School of Medicine, Karolinska Institutet, Erasmus University, University of Lausanne, κ.α., ενώ 4

**A**



**B**



**Εικόνα 4:** Αριθμός εγγεγραμμένων και αποφοιτησάντων υποψηφίων διδασκόντων (A) και μεταπτυχιακών φοιτητών (B) στο Ε.Φ.Ε.Θ.

από τα παλαιότερα μέλη του εργαστηρίου έχουν εκλεγεί και υπηρετούν ως Καθηγητές/τριες και Ερευνήτριες σε πανεπιστήμια και ερευνητικά ιδρύματα της Ελλάδας και του εξωτερικού, γεγονός που έρχεται να επιβεβαιώσει το υψηλής στάθμης παραγόμενο ακαδημαϊκό έργο.

Ακόμη, στα πλαίσια ανταγωνιστικών χρηματοδοτούμενων ερευνητικών προγραμμάτων σε Ελλάδα και εξωτερικό, το Ε.Φ.Ε.Θ. εμφανίζει εξαιρετική εξωστρέφεια καθώς πρωτοστατεί σε 3 συμπράξεις και συνεργασίες με επιχειρήσεις και φορείς του ιδιωτικού και δημόσιου τομέα στην Ελλάδα (π.χ. GoGreece, INSPIRED, ELIXIR-GR, OMICENGINE), σε 6 συμπράξεις με ερευνητικούς και επιστημονικούς φορείς του εξωτερικού [π.χ. U-PGx [4], G2MC, RD-Connect [5], CHIP\_ME, Euro-PGx [6], 100PGgene), σε πάνω από 20 χώρες και στις 5 Ηπείρους.

Για παράδειγμα, μεταξύ αυτών είναι το ερευνητικό πρόγραμμα U-PGx, που αποτελεί την πρώτη Πανευρωπαϊκή μελέτη που επικεντρώνεται στην άμεση προληπτική φαρμακογονιδιωμική ανάλυση, χωρίς να διαταραχθεί η συνήθης κλινική φροντίδα, και το ερευνητικό πρόγραμμα Genome of Greece (GoGreece), το οποίο είναι ένα μακροχρόνιο ερευνητικό πρόγραμμα που αποσκοπεί στην καταγραφή της γενετικής ποικιλομορφίας των Ελλήνων.

#### Το πρόγραμμα Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx)

Το ερευνητικό πρόγραμμα U-PGx ([www.upgx.eu](http://www.upgx.eu)) αποτελεί την πρώτη Πανευρωπαϊκή κλινική μελέτη που επικεντρώνεται στην άμεση εφαρμογή της προληπτι-



**Εικόνα 5:** Το φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας 2MoBiL του Ε.Φ.Ε.Θ.

κής φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης, χωρίς να διαταραχθεί η συνήθης κλινική φροντίδα [4]. Στο πρόγραμμα, που είναι πενταετές και χρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (πρόγραμμα Horizon 2020), συμμετέχουν 15 φορείς (Πανεπιστήμια, νοσοκομεία και ερευνητικά κέντρα) από 10 χώρες, από τους οποίους οι 7 αποτελούν κλινικές που συμμετέχουν στην πρόσληψη περίπου 8,000 ασθενών που παρακολουθούνται από τις κύριες ιατρικές ειδικότητες όπου βρίσκεται εφαρμογή η φαρμακογονιδιωματικώς προσαρμόσιμη εξατομικευμένη θεραπεία, όπως ογκολογία, καρδιολογία, ψυχιατρική, νευρολογία, κ.α. Το Ε.Φ.Ε.Θ. έχει ήδη συγκεντρώσει και γονοτυπήσει με επιτυχία πάνω από 780 ψυχιατρικούς ασθενείς με απώτερο στόχο τους 1500 ψυχιατρικούς ασθενείς μέχρι το τέλος της μελέτης, κάτι που αποτελεί ήδη τη μεγαλύτερη πρόδρομη κλινική μελέτη φαρμακογονιδιωματικής στο πεδίο της Ψυχιατρικής παγκοσμίως.

#### Το πρόγραμμα «Genome of Greece (GoGreece)»

Το Ε.Φ.Ε.Θ. είναι το μοναδικό, μέχρι σήμερα, εργαστήριο στην Ελλάδα που διαθέτει δεδομένα από ανάλυση

ολόκληρου του γονιδιώματος Ελλήνων ασθενών αλλά και υγιών ατόμων. Στο πλαίσιο αυτό, έχει ήδη συλλέξει με ενήμερη συγκατάθεση γενετικό υλικό από πάνω από 300 ασθενείς που πάσχουν από πολυπαραγοντικές κληρονομικές ασθένειες, το οποίο θα αναλυθεί δωρεάν, για τους ασθενείς, για την διαλεύκανση της γενετικής αιτιολογίας της ασθένειας σε επίπεδο ολόκληρου του γονιδιώματος. Το πρόγραμμα GoGreece ([www.gogreece.org.gr](http://www.gogreece.org.gr)), το οποίο έχει ορίζοντα τουλάχιστον δεκαετίας, αποσκοπεί στην πρόσληψη χιλιάδων Ελλήνων ασθενών αλλά και υγιών ατόμων από όλη την επικράτεια για τον προσδιορισμό της γενετικής ποικιλομορφίας του ελληνικού πληθυσμού.

#### Βιοασφάλεια

Εκτός από τα παραπάνω, το ΕΦΕΘ ασχολείται με την προαγωγή της λογικής της βιοασφάλειας και την βελτιστοποίηση, διάδοση και εμπέδωση των πρακτικών της. Η βιοασφάλεια είναι μια διευρυμένη έννοια που αφορά την πρόνοια για την αποτροπή μετάδοσης επικίνδυνων βιοπαραγόντων είτε ατυχηματικά είτε εσκεμμένα [7]. Καθώς όλα σχεδόν τα φαρμακευτικά σκευάσματα είναι

δυναμικώς επικίνδυνα σε υπερδοσολογία, και με δεδομένο το ότι η λειτουργική υπερδοσολογία πλέον δεν είναι αντικειμενική ή στατιστική, αλλά εξαρτάται από το γενετικό υπόβαθρο του καθενός, η έννοια της βιοασφάλειας εισέρχεται ως παράμετρος στην εξατομικευμένη θεραπεία, και με την ίδια λογική, αν ληφθούν υπόψη οι αλλεργίες και οι δυσανεξίες, και στην διατροφή.

Η όλη λογική της βιοασφάλειας καθίσταται καθημερινά περισσότερο περίπλοκη απ' όσο φαίνεται εκ πρώτης όψεως: οι υποβέλτιστες πρακτικές χρήσης αντιβιοτικών από τη μια μεριά και η βιοτεχνολογική πρόοδος από την άλλη που ήδη επιτρέπει κατασκευή τόσο ενισχυμένων όσο και τελείως νέων μολυσματικών παραγόντων συνθέτουν ένα νέο περιβάλλον γεμάτο προκλήσεις. Σε αυτό το πλαίσιο, οι μη φαρμακευτικές θεραπείες, όπως τα ηλεκτροσκευάσματα πιθανόν να προσφέρουν μια καινοτόμο και αιεφόρο λύση μικρού σχετικά κόστους και αποτελούν τον νεότερο άξονα έρευνας του Ε.Φ.Ε.Θ., τόσο αφ' εαυτών όσο και στην πιθανή γονιδιωματική τους διάσταση, που αφορά το πεδίο της ηλεκτρογονιδιωματικής.

### Εκπαιδευτικό έργο

Το Ε.Φ.Ε.Θ. συμμετέχει στην εκπαίδευση προπτυχιακών και μεταπτυχιακών φοιτητών και υποψηφίων διδασκόντων. Συγκεκριμένα, στις εγκαταστάσεις του εκπονούνται κάθε χρόνο πάνω από 20 ερευνητικές διπλωματικές εργασίες από προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές, κύρια το Τμήμα Φαρμακευτικής και Βιολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών αλλά και ορισμένες διπλωματικές εργασίες άλλων ελληνικών Πανεπιστημίων. Επιπλέον, στο Ε.Φ.Ε.Θ. εκπαιδεύονται στο πεδίο της εξατομικευμένης θεραπείας πάνω από 5 φοιτητές βιοεπιστημών από Πανεπιστήμια του εξωτερικού σε ετήσια βάση, αλλά και έμπειροι ερευνητές [8]. Συγκεκριμένα, τα τελευταία 10 χρόνια, έχουν εκπονηθεί και εκπονούνται στο Ε.Φ.Ε.Θ. (και παλαιότερα στην Ομάδα Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας), διπλωματικές εργασίες από 44 μεταπτυχιακούς και από πάνω από 150 προπτυχιακούς φοιτητές, ενώ έχουν ολοκληρωθεί επιτυχώς 8 διδακτορικές διατριβές, ενώ άλλες 5 διατριβές βρίσκονται στη φάση της ολοκλήρωσης και συγγραφής (**Εικ. 4**).

### Mobile Molecular Biology Laboratory (2MoBiL)

Στα πλαίσια της ενημέρωσης του κοινού αλλά και της εκπαίδευσης μαθητών δευτεροβάθμιας και μετα-δευτεροβάθμιας μη τριτοβάθμιας εκπαίδευσης στο πεδίο της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, το Ε.Φ.Ε.Θ. έχει δημιουργήσει το φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολο-

γίας (2MoBiL). Πρόκειται για ένα εργαστήριο μοριακής βιολογίας-μινιατούρα, αυτοφερόμενο σε ειδική μικρή βαλίτσα, και ως εκ τούτου ικανό προς μεταφορά σε οποιοδήποτε σημείο ή σχολείο της Ελλάδας, ακόμη και στο πιο απομακρυσμένο, για να φέρει μαθητές γυμνασίου και λυκείου, ακόμη και δημοτικού, ή καταρτιζόμενους μετα-δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης/ΔΙΕΚ, πιο κοντά στον χώρο της Γενετικής και Γονιδιωματικής. Στο πλαίσιο αυτό, το φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας 2MoBiL του Ε.Φ.Ε.Θ. έχει ήδη συμμετάσχει σε δράσεις ενημέρωσης, όπως το Patras Science Festival το 2016 και το 2017 και στη βραδιά του Ερευνητή το 2017 με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Επίσης, τον Δεκέμβριο του 2018, κέρδισε το βραβείο «Φώτης Καφάτος» για φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας που αθλοθετήθηκε από την Πανελλήνια Ένωση Βιοεπιστημόνων. Παράλληλα με την δημιουργία κόμικ για μαθητές και ηλεκτρονικών διαδραστικών παιχνιδιών και κινουμένων σχεδίων, το φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας 2MoBiL του Ε.Φ.Ε.Θ. φιλοδοξεί να συμβάλει στην περαιτέρω εκπαίδευση μαθητών όλων των βαθμίδων και την ενημέρωση του κοινού με δράσεις εκπαίδευσης/επίδειξης σε σχολεία και άλλους χώρους.

### Εξ'αποστάσεως εκπαίδευση

Εκτός από την συμμετοχή του Ε.Φ.Ε.Θ. στην εκπαίδευση φοιτητών, το εργαστήριο δραστηριοποιείται και στη συνεχιζόμενη εξ' αποστάσεως εκπαίδευση (με πλατφόρμες e-learning) στα πεδία της Εξατομικευσης της Θεραπείας, Γονιδιωματικής Πληροφορικής και άλλων συναφών πεδίων. Με τον τρόπο αυτό φιλοδοξεί να συμβάλει στην εκπαίδευση ιατρών αλλά και άλλων βιοεπιστημόνων που επιθυμούν να διευρύνουν τις γνώσεις τους στα πολλά υποσχόμενα αυτά πεδία της σύγχρονης ιατρικής.

### Παροχή υπηρεσιών

Στόχος του Ε.Φ.Ε.Θ. είναι η προληπτική εξέταση μιας ομάδας κλινικά σημαντικών φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών με σκοπό να παρέχεται το κατάλληλο σκεύασμα στον εκάστοτε ασθενή για την νόσο του και για τον βιοχημικό του μηχανισμό, από μια πιθανώς μεγάλη σειρά θεραπευτικών προτάσεων. Έτσι, αυτός ανακουφίζεται ή θεραπεύεται πολύ ταχύτερα και ξαναρχίζει κανονικά τη ζωή του, χωρίς να απαιτούνται πολλαπλοί κύκλοι ανάδρασης για την εμπειρική του «ρύθμιση». Παράλληλα, οι παρενέργειες, ελαχιστοποιούνται τόσο ως πιθανότητα όσο και ως επίπτωση, αφού τα σκευάσματα δίνονται απολύτως στοχευμένα και με βάση τις κληρονομικά καθορισμένες βιοχημικές ιδιαιτερότητες

του κάθε ασθενούς, συντελώντας έτσι σε μια συνολική μείωση του αριθμού των ανεπιθύμητων ενεργειών, που οφείλονται στην σχέση γενετικού υποβάθρου και φαρμάκου και αποτελούν σημαντική επιβάρυνση στους προϋπολογισμούς δημόσιας υγείας και περίθαλψης.

### Φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις

Το Ε.Φ.Ε.Θ. συμμετέχει ενεργά στην παροχή υπηρεσιών προληπτικής φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, το εργαστήριο παρέχει τη δυνατότητα αναλύσεων μεγάλου αριθμού φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών με αποδεδειγμένη κλινική εφαρμογή και αναγνωρισμένων από μεγάλους ρυθμιστικούς οργανισμούς, όπως η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. Οι φαρμακογονιδιωματικοί βιοδείκτες που αναλύονται στο Ε.Φ.Ε.Θ. αφορούν φάρμακα που συνταγογραφούνται συχνά από ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων.

Η ανάλυση των φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών γίνεται διαγνωστικά κατόπιν παραπομπής από τον θεράποντα ιατρό και διενεργείται μεμονωμένα ανά φάρμακο ή ως μέρος μιας συνολικότερης ανάλυσης, πάντα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Για τον λόγο αυτόν υπάρχουν ειδικά «πακέτα» φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων ανά ιατρική ειδικότητα, για παράδειγμα για καρδιολογικές, ψυχιατρικές, αιματολογικές παθήσεις, για ογκολογικούς ασθενείς, για λοιμώξεις, μεταμοσχεύσεις, κ.α. Επίσης, παρέχεται η δυνατότητα ενός ενδεδειγμένου και ταυτόχρονου προσδιορισμού μεγάλου αριθμού φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών που περιλαμβάνει όλα τα παραπάνω και πραγματοποιείται πριν παραστεί ανάγκη λήψης κάποιου φαρμάκου (προληπτικά), επιτρέποντας την άμεση συνταγογράφηση, όταν παραστεί ανάγκη, του σωστού φαρμάκου στη σωστή δόση χωρίς την αναμονή για τη διενέργεια των φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων γίνεται με τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού με βάση τις διεθνώς αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρώπη και τις Η.Π.Α.

### Εκδοτικές πρωτοβουλίες

Εκτός από τα παραπάνω, το Ε.Φ.Ε.Θ. εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό «Εξατομικευμένη Ιατρική», το οποίο περιλαμβάνει θεματολογία σχετική με το αντικείμενο της Γονιδιωματικής, Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής. Το περιοδικό απευθύνεται σε ιατρούς και βιοεπιστήμονες με ενδιαφέρον στα προαναφερθέντα επιστημονικά πεδία. Η ύλη του περιοδικού

είναι στα ελληνικά και τα άρθρα του υπόκεινται σε κρίση από τη συντακτική επιτροπή που απαρτίζεται από καθηγητές και ερευνητές ελληνικών πανεπιστημίων με στοιχειοθετημένη ερευνητική ενασχόληση στο αντικείμενο της Γενετικής Ανθρώπου και Φαρμακογονιδιωματικής. Η ύλη περιλαμβάνει άρθρα ανασκόπησης, πρωτότυπες εργασίες, αλλά και αφιερώματα, συνεντεύξεις, παρουσιάσεις βιβλίων, συνεδρίων, εργαστηρίων και νέα από τον χώρο σε Ελλάδα και εξωτερικό.

Επιπρόσθετα, το Ε.Φ.Ε.Θ. σχεδιάζει την έκδοση και άλλων έντυπων μέσων για την ταχύτερη διάχυση της γνώσης της γονιδιωματικής ιατρικής και εξατομικευμένης θεραπείας στην ιατρική κοινότητα αλλά και την ενημέρωση του κοινού, όπως για παράδειγμα ειδικών κόμικ και κινουμένων σχεδίων για παιδιά δημοτικού και διαδραστικών παιχνιδιών για μαθητές γυμνασίου και λυκείου (βλ. παραπάνω).

### Κοινωνική προσφορά

Αναπόσπαστο κομμάτι των ακαδημαϊκών δραστηριοτήτων του Ε.Φ.Ε.Θ. είναι η δωρεάν παροχή υπηρεσιών γενετικής ανάλυσης σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από συγκεκριμένες κληρονομικές νόσους, και οι οποίοι αδυνατούν να τις καλύψουν οικονομικά.

### Ελληνικό Δίκτυο για την Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση «ALS Hellas»

Η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ή ALS) ή νόσος του κινητικού νευρώνα είναι μια θανατηφόρος νευροεκφυλιστική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από σπαστικότητα και προοδευτική μυϊκή αδυναμία, γεγονός που προκαλεί δυσκολία στην ομιλία, κατάποση και εν τέλει οδηγεί στον θάνατο από τη διακοπή της αναπνοής. Από τον Ιούλιο του 2010 το Ε.Φ.Ε.Θ. (ως Ομάδα Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας) παρέχει δωρεάν υπηρεσίες μοριακής διάγνωσης σε Έλληνες ασθενείς με ALS για τις σημαντικότερες γενετικές παραλλαγές που οδηγούν σε κληρονομική μορφή της ALS.

Επιπρόσθετα, το Ε.Φ.Ε.Θ. πρωτοστάτησε στη δημιουργία ενός δικτύου για την Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση [9]. Το δίκτυο «ALS Hellas» αποτελεί μια ακαδημαϊκή ομάδα που απαρτίζεται από κλινικούς, εργαστηριακούς και άλλους επιστήμονες, μέλη ΔΕΠ ελληνικών πανεπιστημίων ή προσωπικό ερευνητικών κέντρων, με σκοπό την παραγωγή γνώσης, την διεξαγωγή συνεργατικών μελετών, την υποβολή πειραματικών πρωτοκόλλων, την ενημέρωση ασθενών με ALS και των συνοδών τους κ.α. με εστίαση στην νόσο ALS, με απώτερο στόχο τον συντονισμό των προσπάθειών για

την αντιμετώπιση της νόσου, και ιδανικά τη θεραπεία, Ελλήνων ασθενών.

### **Διοργάνωση συνεδρίων και κύκλων ομιλιών**

Τέλος, στα πλαίσια των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων του, το Ε.Φ.Ε.Θ. διοργανώνει ημερίδες και συνέδρια στο πεδίο της Εξατομικευμένης Ιατρικής, με σκοπό την εκπαίδευση και ενημέρωση της ιατρικής κοινότητας επάνω στα πιο πρόσφατα δεδομένα και επιτεύγματα της Εξατομικευμένης Ιατρικής. Το επόμενο συνέδριο πρόκειται να διοργανωθεί στα πλαίσια του Ευρωπαϊκού προγράμματος U-PGx (βλ. παραπάνω) τον Σεπτέμβριο του 2019 στην Αθήνα, στο οποίο θα συμμετέχουν ξένοι ομιλητές από όλον τον κόσμο.

Παράλληλα, το Ε.Φ.Ε.Θ. διοργανώνει κύκλους ομιλιών στους οποίους συμμετέχουν διαπρεπείς επιστήμονες ως προσκεκλημένοι ομιλητές από όλον τον κόσμο, όπως για παράδειγμα ο καθηγητής Magnus Ingelman-Sunberg, καθηγητής του Πανεπιστημίου Karolinska της Σουηδίας και μέλος, από το 2006, της επιτροπής βραβείων Νόμπελ (Nobel Assembly). Οι ομιλίες πραγματοποιούνται στο αμφιθέατρο εκδηλώσεων του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών και είναι ανοικτές στην επιστημονική κοινότητα.

### **Μελλοντικοί στόχοι**

Όπως προαναφέρθηκε, το Ε.Φ.Ε.Θ. αποτελεί το πρώτο ακαδημαϊκό εργαστήριο στην Ελλάδα που αποσκοπεί

στην έρευνα και εκπαίδευση στο πεδίο της Φαρμακογονιδιωματικής, Γονιδιωματικής Ιατρικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, και επιδεικνύει πολύπλευρη δραστηριότητα, όχι μόνο σε ερευνητικό και εκπαιδευτικό αλλά και σε κοινωνικό επίπεδο.

Στόχος για τα επόμενα χρόνια είναι η κατοχύρωση της αειφορίας του, τόσο με τη συμμετοχή σε επιπλέον κοινοπραξίες και ερευνητικά προγράμματα με το εξωτερικό όσο και με την καθιέρωσή του ως ένα από τα σημαντικότερα κέντρα φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης στην περιοχή, στην υπηρεσία της ιατρικής κοινότητας αλλά και της φαρμακοβιομηχανίας, στο πεδίο της συνοδευτικής διαγνωστικής (companion diagnostics, 10).

Επιπλέον, το Ε.Φ.Ε.Θ. φιλοδοξεί να ενθαρρύνει αντίστοιχες πρωτοβουλίες από άλλα πανεπιστημιακά και ερευνητικά ιδρύματα στην χώρα μας, ώστε να ιδρυθούν επιπλέον αντίστοιχα εργαστήρια ανά την Ελλάδα, γεγονός που θα επιταχύνει τη διάδοση της Φαρμακογονιδιωματικής ως ακαδημαϊκού και γνωστικού πεδίου και της Εξατομικευμένης Θεραπείας ως πρακτικής στη χώρα μας.

### **Ευχαριστίες**

Το Ε.Φ.Ε.Θ. ευχαριστεί θερμά όλα τα παλαιότερα μέλη του και φοιτητές που συνέβαλλαν στην επιτυχημένη πορεία του και εκφράζει την ευγνωμοσύνη του σε όλους τους φορείς δημοσίου και ιδιωτικού τομέα στην Ελλάδα και το εξωτερικό που χρηματοδότησαν τις ερευνητικές και εκπαιδευτικές του δραστηριότητες. ●



## ABSTRACT

## Highlight: The Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy

George P. Patrinos; on behalf of the members of the Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy

The Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy of the Department of Pharmacy, University of Patras is the first laboratory of pharmacogenomics and individualized therapy in Greek Academia and is actively involved in research, clinical studies, training and provision of services in the field of Pharmacogenomics and Individualized Therapy. The laboratory is the successor, since June 2018, of the Pharmacogenomics and Personalized Medicine group that has been active in the Department of Pharmacy of the University of Patras since January 2009.

The laboratory is equipped with the state-of-the-art

infrastructure and instrumentation and staffed by more than 25 researchers, technicians, doctoral PhD, candidates and postgraduate students and administrative staff. The Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy is world-renowned for its expertise and high level of wet-lab, dry-lab as well as public health research, all mainly focused on the field of pharmacogenomics and individualized therapy and also in other Molecular Genetics and Genomics disciplines and has successfully participated in many international consortia and research programs, having a significant publication track-record in high-quality scientific journals.

**KEY WORDS:** Pharmacogenomics; Individualized Therapy; genome informatics; public health genomics; clinical studies

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patrinos GP, Katsila T (2016). Pharmacogenomics education and research at the Department of Pharmacy, University of Patras, Greece. *Pharmacogenomics* 17(17): 1865-1872.
2. Giardine B, Borg J, Viennas E, Pavlidis C, Moradkhani K, Joly P, Bartsakoulia M, Riemer C, Miller W, Tzimas G, Wajcman H, Hardison RC, Patrinos GP. (2014). Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res*, 42(Database issue): D1063-D1069.
3. Viennas E, Komianou A, Mizzi C, Stojiljkovic M, Mitropoulou C, Muilu J, Vihinen M, Grypioti P, Papadaki S, Pavlidis C, Zukic B, Katsila T, van der Spek PJ, Pavlovic S, Tzimas G, Patrinos GP. (2017). Expanded national database collection and data coverage in the FINDbase worldwide database for clinically relevant genomic variation allele frequencies. *Nucleic Acids Res* 45(D1): D846-D853.
4. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, Dolžan V, Ingelman-Sundberg M, Jönsson S, Karlsson MO, Kriek M, Mitropoulou C, Patrinos GP, Pirmohamed M, Samwald M, Schaeffeler E, Schwab M, Steinberger D, Stingl J, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Turner RM, van Rhenen MH, Swen JJ, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. (2017). Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 101(3): 341-358.
5. Thompson R, Johnston L, Taruscio D, Monaco L, Bérout C, Gut IG, Hansson MG, 't Hoen PB, Patrinos GP, Dawkins H, Ensini M, Zatloukal K, Koubi D, Heslop E, Paschall JE, Posada M, Robinson PN, Bushby

- K, Lochmüller H. (2014). RD-Connect: An integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med*, 29(Suppl 3): 780-787.
6. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, Dzimiri N, Balogh I, Başak N, Böhm R, Borg J, Borgiani P, Bozina N, Bruckmueller H, Burzynska B, Carracedo A, Cascorbi I, Delatas C, Dolzan V, Fenech A, Grech G, Kasiulevicius V, Kádaši L, Kučinskas V, Khusnutdinova E, Loukas YL, Macek M Jr, Makukh H, Mathijssen R, Mitropoulos K, Mitropoulou C, Novelli G, Papantoni I, Pavlovic S, Saglio G, Setric J, Stojiljkovic M, Stubbs AP, Squassina A, Torres M, Turnovec M, van Schaik RH, Voskarides K, Wakil SM, Werk A, Del Zompo M, Zukic B, Katsila T, Lee MT, Motsinger-Rief A, Mc Leod HL, van der Spek PJ, Patrinos GP. (2016). A European spectrum of pharmacogenomic biomarkers: Implications for clinical pharmacogenomics. *PLoS One*. 11(9): e0162866.
  7. Kambouris ME, Gaitanis G, Manoussopoulos Y, Arabatzis M, Kantzanou M, Kostis GD, Velegraki A, Patrinos GP. (2018). Humanome Versus Microbiome: Games of dominance and pan-biosurveillance in the Omics universe. *OMICS*. 22(8): 528-538.
  8. Forero DA, Lopez-Leon S, Patrinos GP. (2017). Ten simple rules for international short-term research stays. *PLoS Comput Biol*. 13(12): e1005832.
  9. Pampalakis G, Mitropoulos K, Xeromerisiou G, Dardiotis E, Deretzi G, Anagnostouli M, Katsila T, Rentzos M, Patrinos GP. (2019). New molecular diagnostic trends and biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Hum Mutat*. υπό δημοσίευση.
  10. Patrinos GP. (2018). Population pharmacogenomics: impact on public health and drug development. *Pharmacogenomics*. 19(1): 3-6.