

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

«Ομικές» τεχνολογίες και η σημασία τους στην Εξατομικευμένη Ιατρική

Δήμητρα Δεδούση, Παναγιώτης Χ. Μπαντούνας, Γεώργιος Π. Πατρινός, *
 Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχει αποδειχθεί ότι η κατανόηση της υποκείμενης ανομοιογένειας όσον αφορά την πορεία πολυάριθμων σύνθετων παθήσεων απαιτεί νέες στρατηγικές για την πρόβλεψη, την πρόληψη και τη θεραπεία αυτών, οι οποίες ενυπάρχουν στην ιατρική ακριβείας. Αυτές οι προσεγγίσεις που στηρίζονται στις ομικές τεχνολογίες (-omic technologies) πρέπει να προσαρμόζονται ξεχωριστά για το κάθε άτομο και να οδηγούν σε καλύτερη πρόληψη και στοχευμένη θεραπεία. Ενώ οι περισσότερες υπάρχουσες μελέτες διερευνούν χωριστά -ομικά δεδομένα, απαιτείται ενοποίηση των δεδομένων αυτών στο φάσμα του πεδίου της εξατομικευμένης ιατρικής, χρησιμοποιώντας, μεταξύ άλλων το πεδίο της μηχανικής εκμάθησης. Το πιο σημαντικό ζήτημα που πρέπει να εξεταστεί είναι η σχέση μεταξύ των διαφορετικών δεδομένων των -ομικών προσεγγίσεων. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί

να συνοψίσει συνολικά τον ρόλο της αξιοποίησης των -ομικών προσεγγίσεων στην εξατομικευμένη ιατρική. Συγκεκριμένα, θα αξιολογηθούν οι διάφορες δυνατότητες των -ομικών προσεγγίσεων, συμπεριλαμβανομένων της γονιδιωματικής (genomics), της μεταγραφωματικής (transcriptomics), της πρωτεϊνωματικής (proteomics), της μεταβολομικής (metabolomics), της φαρμακογονιδιωματικής (pharmacogenomics) και άλλων. Κάθε ομική μέθοδος παρέχει διαφορετικές πληροφορίες που σχετίζονται με την ασθένεια. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να φανούν χρήσιμα για την πρόβλεψη, την πρόληψη και την εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενειών στην εξατομικευμένη ιατρική. Η τρέχουσα εργασία καταδεικνύει σαφώς ότι η ανάλυση των -ομικών δεδομένων μπορεί βοηθήσει στην εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής στην κλινική πράξη.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ομική, Εξατομικευμένη Ιατρική, Γονιδιωματική, Μεταγραφωματική, Πρωτεϊνωματική, Μεταβολομική, Φαρμακογονιδιωματική, Βιοπληροφορική, Μηχανική μάθηση

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

* Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα. Τηλέφωνο: 2610-962339, Email: gpatrinos@upatras.gr

Εισαγωγή

Κατά την τελευταία δεκαετία, οι -ομικές επιστήμες έχουν φέρει την επανάσταση στην ιατρική [1]. Ο όρος -ομικές επιστήμες (x-omics) περιγράφει πειραματικές τεχνολογίες υψηλής απόδοσης και ολοκλήρωσης που παρέχουν τα εργαλεία για την ευρεία παρακολούθηση της πορείας μιας νόσου σε μοριακό επίπεδο, και υπαινίσσεται μεγάλο όγκο δεδομένων και ολιστική θεώρηση. Η δημοσίευση του ανθρώπινου γονιδιώματος ήταν μια σημαντική ανακάλυψη στην ιστορία της -ομικής έρευνας [2, 3]. Ο όρος «-ομική» περιλαμβάνει ένα σύνολο από τα διάφορα πεδία στον τομέα της Βιολογίας όπως η γονιδιωματική, η μεταγραφωματική, η πρωτεϊνωματική, η μεταβολομική και άλλες -ομικές επιστήμες. Οι παραδοσιακές μοριακές μέθοδοι είναι χρονοβόρες και δεν είναι επαρκώς αποτελεσματικές, ενώ οι -ομικές τεχνολογίες που βασίζονται σε αναλυτικές μεθόδους υψηλής απόδοσης έχουν αποδειχθεί ακριβείς και αποδοτικότερες, επιτρέποντας στους επιστήμονες να κατανοήσουν καλύτερα τη γενετική βάση των κοινών ασθενειών [4,5]. Τα multi-omics (x-omics) είναι ένας νεολογισμός για να περιγραφεί μια ολιστική θεώρηση που προσφέρει τεράστια ευκαιρία για τη βελτίωση της εξατομικευμένης ιατρικής, η οποία παρέχει ένα πλαίσιο βελτίωσης των κλινικών μεθόδων με αποτέλεσμα ακριβέστερες παρεμβάσεις πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας. Με την ανάπτυξη τεχνολογιών αλληλούχησης επόμενης γενιάς (next-generation sequencing, NGS) και αλληλούχησης RNA (RNA-Seq), η εξατομικευμένη ιατρική γίνεται σταδιακά ελκυστική και πρακτική.

Γονιδιωματική

Το πρώτο -ομικό πεδίο που εμφανίστηκε ήταν η γονιδιωματική, η οποία είναι η συστηματική μελέτη ολόκληρου του γονιδιώματος ενός οργανισμού και των λειτουργιών αυτού. Η γονιδιωματική χωρίζεται σε δομική και λειτουργική γονιδιωματική. Η γονιδιωματική είναι απλή και συγκριτικά γρήγορη και λειτουργεί ως σημείο εκκίνησης για άλλες κλινικές -ομικές επιστήμες καθώς είναι η πιο σημαντική. Οι γονιδιωματικές μελέτες συνέβαλαν σημαντικά στη χαρτογράφηση γονιδίων και στην αναγνώριση των γενετικών παραλλαγών που ενέχονται τόσο στις μονογονιδιακές όσο και στις πολυπαραγοντικές ασθένειες [6].

Το σύνολο του ανθρώπινου απλοειδούς γονιδιώματος αποτελείται από τρία δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων DNA (bp), που κωδικοποιούν περίπου 20.000 γονίδια [1]. Οι μεταφραζόμενες περιοχές αυτών των γονιδίων είναι γνωστές ως εξόνια, έχουν λειτουργικό ρόλο σε κυτταρικό και οργανισμικό επίπεδο και αποτε-

λούν περίπου το 2% του γονιδιώματος ενώ το υπόλοιπο τμήμα έχει δομική και ρυθμιστική λειτουργία [7]. Η ιατρική γονιδιωματική βρίσκεται στην καρδιά της εξατομικευμένης ιατρικής. Η μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Study – GWAS) και η αλληλούχηση όλου του κωδικού γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing – WES) είναι τα βασικά εργαλεία της γονιδιωματικής για την κατανόηση γονιδιωματικών παραλλαγών σχετιζόμενων με κοινές πολυπαραγοντικές ασθένειες.

Μεταγραφωματική

Η μεταγραφή είναι το βασικό ρυθμιστικό βήμα της γονιδιακής έκφρασης. Μετά την ολοκλήρωση της αλληλούχησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, η μεταγραφική ανάλυση μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε την διαφορική έκφραση του γονιδιώματος στο επίπεδο της μεταγραφής [2]. Η μεταγραφωματική αποτέλεσε βασικό αντικείμενο στις Επιστήμες Ζωής και Υγείας στην εποχή μετά την αποκωδικοποίηση του γονιδιώματος καθώς αντικατοπτρίζει τις δυνατότητες έκφρασης αυτού [8]. Ο όρος «μεταγράωμα» (transcriptome) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1990 [9, 10] και περιγράφει το σύνολο των προϊόντων μεταγραφής σε RNA που παράγονται από το γονιδίωμα ενός συγκεκριμένου κυτταρικού τύπου ή ιστού. Υπάρχουν πολλά είδη RNA που έχουν σημαντικούς ρόλους στη γονιδιακή έκφραση και στη ρύθμιση πολλών κυτταρικών διεργασιών [11]. Πάνω από το 90% του ανθρώπινου γονιδιώματος μεταγράφεται σε RNA, με μόνο το 2% να προέρχεται από τα εξόνια [2, 12]. Με την αξιολόγηση της μεταγραφής αποκαλύπτεται το δίκτυο ρύθμισης των βιολογικών διεργασιών και τελικά θα δοθεί κάποια καθοδήγηση για την πρόβλεψη και πρόληψη ασθενειών.

Πρωτεϊνωματική

Το πρωτεϊνωμα (proteome) ορίζεται ως το σύνολο όλων των πρωτεϊνών που παράγονται από ένα γονιδίωμα σε συγκεκριμένο χρόνο, σε μια συγκεκριμένη κατάσταση και σε ένα βιοδιαμέρισμα όπως ένα κύτταρο, ένας ιστός, ένα όργανο, ή ένας οργανισμός [13]. Η Πρωτεϊνωματική είναι ένα ευρύ φάσμα μελέτης πρωτεϊνών ολιστικά και σε μεγάλη κλίμακα, το οποίο περιλαμβάνει τη μελέτη της δομής και της λειτουργίας των πρωτεϊνών καθώς και την σύνθεση, τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών πρωτεϊνών και πρωτεϊνών μεταξύ τους και με άλλα μόρια [13]. Οι μελέτες πρωτεϊνωμάτων υποδιαιρούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: **Εκφραστική Πρωτεϊνωματική**: Η ποσοτική ανάλυση μεγάλης κλίμακας της σύνθεσης

πρωτεΐνης σε διαφορετικά δείγματα, η οποία επιτρέπει διάκριση μεταξύ ασθενούς και υγιούς ιστού. Επομένως, η παρουσία μίας πρωτεΐνης μόνο μέσα σε έναν ασθενή ιστό είναι συχνά ενδεικτική για να σχεδιαστεί ένα φάρμακο στοχευμένα ή για έναν διαγνωστικό δείκτη.

Δομική Πρωτεϊνωματική: Η δομική μελέτη συμπλεγμάτων πρωτεϊνών σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο, αφού οι πρωτεΐνες δεν λειτουργούν απομονωμένα, αλλά σε συνδυασμό με άλλα βιομόρια, πρωτεΐνες και μη. Αυτή η επιστημονική προσέγγιση στοχεύει στον προσδιορισμό της σχετικής θέσης και στερεοδιαμόρφωσης των πρωτεϊνών στο περιβάλλον τους (π.χ. κύτταρο), της θέσης δέσμευσης του φαρμάκου στις πρωτεΐνες, καθώς και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε ίδιες ή αλληλεπιδρούσες δομές [14]. **Λειτουργική Πρωτεϊνωματική:** Μια περιεκτική ανάλυση των πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων για τον προσδιορισμό της λειτουργίας τους [15]. Γενικά, η πρωτεϊνωματική τεχνολογία που διακρίνει τους σύνθετους σχηματισμούς πρωτεϊνών στα επιμέρους συστατικά τους έχει τρία βήματα: διαχωρισμό πρωτεϊνών με δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα (2-DE), λήψη πληροφοριών σχετικά με τις πρωτεΐνες μέσω φασματομετρίας μάζας (MS) και βιοπληροφορική αξιοποίηση των βάσεων δεδομένων [14, 16]. Η ιχνηλάτηση της ροής της μοριακής πληροφορίας μέσω της χωροχρονικής εντόπισης και ταυτοποίησης όλων των εκφρασμένων πρωτεϊνών στο κύτταρο δημιουργεί ένα ολοκληρωμένο τρισδιάστατο (3-D) δομικό μοντέλο αυτού, που ερμηνεύει και την φυσιολογία του. Αυτό συμβαίνει κυρίως επειδή οι λειτουργίες πολλών πρωτεϊνών μπορούν να χαρακτηριστούν μόνο μετά από εξέταση της 3-D δομής τους [17].

Το πρωτεϊνωμα είναι το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος και ενέχει μεγαλύτερη πολυπλοκότητα από τη μελέτη του γονιδιώματος, διότι σε αντίθεση με την αλληλουχία του γονιδιώματος ενός οργανισμού που διαμορφώνεται ανεξάρτητα από τον κυτταρικό τύπο, το πρωτεϊνωμα διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο αλλά και στο ίδιο κύτταρο ανάλογα με τα αναπτυξιακά στάδια ή τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Μεταβάλλεται συνεχώς μέσω βιοχημικών αλληλεπιδράσεων επί του γονιδιώματος που αποφέρουν διαφορετικά πρότυπα γονιδιακής έκφρασης, αντιληπτής ως σύνθεση, τροποποίηση και τοποθέτηση/χωροθέτηση πρωτεϊνών [13]. Για το λόγο αυτό, η πρωτεϊνωματική μπορεί να χαρακτηριστεί ως μετά-γονιδιωματικό πεδίο [18], με σημαντικές κλινικές εφαρμογές, ειδικά στην πρόληψη και διάγνωση ασθενειών [19]. Η πρωτεϊνωματική είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς η γονιδιωματική μελέτη δεν είναι επαρκής για

τον χαρακτηρισμό των πρωτεϊνικών τροποποιήσεων και τη συσχέτιση γονότυπου - φαινοτύπου του κυττάρου [14, 15]. Είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας των νόσων, του μηχανισμού της γήρανσης και των περιβαλλοντικών επιδράσεων [20, 21], ενίοτε μέσω της ανακάλυψης πρωτεϊνικών βιοδεικτών [16]. Άλλες σημαντικές εφαρμογές της πρωτεϊνωματικής είναι ο σχεδιασμός νέων ειδικών φαρμάκων [22, 23], η ανακάλυψη διαγνωστικών μηχανισμών που σχετίζονται με κυτταρικές διεργασίες και η χρήση πρωτεϊνικών βιοαισθητήρων (biochips) [16].

Μεταβολομική

Η καταγραφή των μεταβολιτών σε ένα βιολογικό μητρώο είναι η πιο πρόσφατη από τις «-ομικές» τεχνολογίες και αποκαλύπτει τροποποιήσεις που αναδύονται σε όλα τα μοριακά επίπεδα [24, 25]. Πρόσφατες αναφορές υποδεικνύουν ότι αυτό το συγκεκριμένο ομικό πεδίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον προσδιορισμό των φαινοτύπων διαφόρων ασθενειών μέσω της διαπίστωσης αλλαγών στο πρότυπο της έκφρασης του μεταβολίτη καθώς και των μεταβολών στη συγκέντρωση μεμονωμένων μεταβολιτών και στα βιοχημικά μονοπάτια [24-26]. Η μεταβολομική επιτρέπει τον εντοπισμό νέων διαγνωστικών βιοδεικτών [25-27] καθώς η ευαισθησία των ατόμων σε ασθένειες ποικίλει λόγω των διαφορών στη γενετική τους σύσταση και στη μεταβολική τους κατατομή, γεγονός που εξηγεί τις διαφορετικές αντιδράσεις φαρμάκων που παρατηρούνται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τον ίδιο φαρμακολογικό παράγοντα για την ίδια ασθένεια. Ο συνδυασμός μεταβολομικής, γονιδιωματικής, μεταγραφωματικής, πρωτεϊνωματικής με μελέτες επιγενετικής θα οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ασθενειών. Επομένως, αυτή η προσέγγιση θεωρείται ένα βασικό βήμα προς την εξατομικευμένη ιατρική [28].

Άλλες -ομικές τεχνολογίες Φαρμακογονιδιωματική

Η φαρμακογονιδιωματική είναι βασικός άξονας στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής που μελετά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και γονιδίων [29, 30]. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ [31] και η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (EMA) δημοσίευσαν τις κατευθυντήριες γραμμές για τη βιομηχανία (E15 Ορισμοί) το 2008, και με βάση αυτές η φαρμακογονιδιωματική είναι «... η μελέτη των παραλλαγών των χαρακτηριστικών του DNA και του RNA που σχετίζονται με την απόκριση σε φάρμακα».

Η επιστήμη της φαρμακογονιδιωματικής συμβάλλει

στη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας με τη χορήγηση φαρμάκων προσαρμοσμένη στο γενετικό υπόβαθρο κάθε ατόμου [29] βάσει τεκμηριωμένης συσχέτισης του γονοτύπου με το είδος και τη δόση του φαρμάκου, όσον αφορά την απόκριση, την τοξικότητα και την έκβαση [30]. Η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να αλλάξει τη βάση των κλινικών δοκιμών και τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, αναπτύσσοντας αποτελεσματικότερα φάρμακα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) με οικονομικότερο και ταχύτερο τρόπο. [32].

Η φαρμακογονιδιωματική εκτίμηση παρέχει τη δυνατότητα στους γιατρούς να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας θεραπείας, πριν από την εφαρμογή της [33]. Ένα από τα πιο σημαντικά εμπόδια στην πλήρη εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη είναι το χαμηλό επίπεδο εξοικείωσης των ιατρών με τα δεδομένα της φαρμακογονιδιωματικής και τις γονοτυπικά καθοδηγούμενες φαρμακοθεραπείες. Αυτό θα μπορούσε να ξεπεραστεί με τη χρήση εκπαιδευτικών προγραμμάτων και διάθεση υποβοηθητικών/υποστηρικτικών πόρων, όπως ή σύνταξη οδηγιών για την γενετικά καθοδηγούμενη συνηγορία σε μια κλινικά κατανοητή μορφή [30].

Η εφαρμογή προγνωστικών γενετικών δεικτών έχει αναγνωριστεί και καθιερωθεί στην εξατομικευμένη θεραπεία σε πολλά σύγχρονα κλινικά πεδία: στην ογκολογία, στις καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD), στον τομέα των μεταμοσχεύσεων και στην κλινική ψυχιατρική [34, 35]. Για παράδειγμα, στον τομέα της ογκολογίας, η ανάλυση καρκινικού ιστού για σωματικές (somatic), εκτός από κληρονομήσιμες (germline), μεταλλάξεις μπορεί να βοηθήσει τους ιατρούς να αποφασίσουν το θεραπευτικό σχήμα κατά περίπτωση [35, 36].

Μικροβιωματική

Η εμφάνιση της έρευνας των μικροβίων έχει καθορίσει τους μικροοργανισμούς ως σημαντικό δομικό στοιχείο της ιατρικής ακρίβειας και της ανθρώπινης υγείας [37]. Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι η οικολογική κοινότητα των συμβιωτικών αλλά και παρασιτικών μικροοργανισμών [38-40]. Συνήθως εντοπίζεται σε διαφοροποιημένες μορφές και συνθέσεις ανά συγκεκριμένα σημεία του σώματος (βιοδιαμερίσματα) όπως το δέρμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας και ο κόλπος [41]. Η σύνθεση και η συλλογική λειτουργία του ποικίλει με τη θέση, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη διατροφή του ξενιστή [42]. Το μικροβίωμα έχει έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου μέσω διάφορων μηχανισμών. Είναι εμπλεκόμενο στην φυσιολογική λειτουργία του

ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης της ανοσίας και του μεταβολισμού [41]. Οι διαταραχές στην κατανομή του πληθυσμού των μικροβίων μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ασθενειών όπως είναι ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος [43], αναπνευστικές νόσοι, διάφορες μεταβολικές [44] και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως ο αυτισμός, η κατάθλιψη και η νόσος του Αλτσχάιμερ [45] και αυτοάνοσες ασθένειες [44, 46]. Η βελτίωση της κατανόησης της βιολογίας του ανθρώπινου μικροβιώματος καθώς και η συσχέτισή του με τον μηχανισμό των ασθενειών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέας γενιάς διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων για διάφορες ασθένειες [40, 43, 44, 47, 48]. Όσον αφορά το τελευταίο, τονίζεται ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι διαφορετικό μεταξύ ατόμων και ευμετάβλητο και ασταθές [49]. Το τελευταίο το καθιστά (συν)υπεύθυνο για την πρόκληση διάφορων ασθενειών, αλλά ταυτόχρονα και στόχο θεραπείας [37] αποτελώντας πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής [50]. Αυτή η προοπτική μπορεί να υλοποιηθεί με βάση προβιοτικά και προβιοτικά συμπληρώματα, στοχευμένες φαρμακευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις, καθώς και με τη μικροβιωματική μεταμόσχευση, όπως είναι η δόκιμη πλέον μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT) .

Βλαστοκυτταρωματική

Η βλαστοκυτταρωματική είναι ένας καινοτόμος σύνθετος όρος που αποτελείται από τους όρους «βλαστικά κύτταρα» συν την κατάληξη «-ομικός» (stem cellomics: stem cells & -omics). Τα βλαστικά κύτταρα είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα με δύο κύρια χαρακτηριστικά: ικανότητα αυτοανανέωσης και δυνατότητα διαφοροποίησης. Στο ανθρώπινο σώμα, υπάρχουν δύο είδη βλαστικών κυττάρων: εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα και ενήλικα βλαστοκύτταρα. Παρομοίως, υπάρχουν ορισμένες βιοτεχνολογικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων (induced Pluripotent Stem Cells - iPSCs), τα οποία προκύπτουν στο εργαστήριο μέσω μετατροπής ιστοειδικών κυττάρων σε εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα [51]. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τα iPSCs ως ένα μοναδικό εργαλείο για την αναπαραγωγή φαινοτύπων διάφορων ασθενειών *in vitro*, η οποία θα είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της επίδρασης μιας ασθένειας και πολυμορφισμών οι οποίοι σχετίζονται με την εξατομικευμένη θεραπεία [52]. Δεδομένου ότι αυτά τα είδη κυττάρων έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται προς διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους και να διατηρούν την ακεραιότητα του γονιδιώματός

τους κατά τη διάρκεια μεγάλου αριθμού διαιρέσεων, αποτελούν κατάλληλη επιλογή για τη μελέτη των γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με τις ανθρωπίνες ασθένειες [53]. Από την άλλη πλευρά, είναι ισχυροί υποψήφιοι για κυτταρική θεραπεία [54]. Ως εκ τούτου, η βλαστοκυτταρωματική στοχεύει στην δημιουργία ενός μοντέλου που θα περιλαμβάνει τα βιολογικά χαρακτηριστικά των βλαστικών κυττάρων και την σχέση τους με το γονιδίωμα. Αυτή η πτυχή της γνώσης βοηθά τους ερευνητές να βελτιώσουν τη διάγνωση και τη θεραπεία μιας νόσου με βάση τα ιδιότυπα κυτταρικά χαρακτηριστικά ενός ατόμου χρησιμοποιώντας έρευνα και προσεγγίσεις που συνδυάζουν βασικές γνώσεις βιολογίας και κλινικών δοκιμών. Προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τα βλαστοκύτταρα ως εργαλείο μοντελοποίησης σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων του διαβήτη, του καρκίνου, νευρολογικών και καρδιαγγειακών νόσων, καθώς και νόσων του ανοσοποιητικού συστήματος [54-60]. Βέβαια, υπάρχουν ορισμένες προκλήσεις και περιορισμοί σχετικά με τη χρήση του κυττάρου ως εργαλείου μοντελοποίησης. Μερικές αρκετά σημαντικές προκλήσεις είναι ο κώδικας δεοντολογίας, το κόστος, η κλινική επικύρωση, ρυθμιστικά θέματα και η ανάγκη για την ανάπτυξη καινούριων αναλυτικών μεθόδων και τεχνολογιών [60].

Δημόσια Υγεία και Αειφορία

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ένας από τους στόχους της Φαρμακογονιδιωματικής είναι η ανακάλυψη νέων στόχων για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ή την επαναστόχευση/επανατοποθέτηση υπαρχόντων [29]. Η φαρμακογονιδιωματική θα μπορούσε να διευκολύνει την αποτελεσματική ταυτοποίηση και αξιολόγηση των στόχων των φαρμάκων και να συμβάλει στην παραγωγή αποτελεσματικότερων και οικονομικότερων φαρμάκων [32, 34]. Επιπλέον, θα μπορούσε να βελτιώσει την υγεία του ασθενούς, την ποιότητα ζωής του και το προσδόκιμο ζωής του με τη κατηγοριοποίηση και τη θεραπεία ασθενών βάσει του γονιδιώματός τους. Η φαρμακογονιδιωματική θα μπορούσε να αποτελέσει την ευκαιρία

να αντιστραφεί η επιβράδυνση της φαρμακευτικής αγοράς με την εισαγωγή εξειδικευμένων προϊόντων για τους διάφορους τύπους ασθενών [34]. Φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες βρίσκονται τώρα στην ετικέτα περισσότερων από 10% των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί από την αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), κυρίως σε ογκολογικά φάρμακα, με τον αριθμό αυτό να αυξάνεται συνεχώς [61]. Οι φαρμακευτικές βιομηχανίες και οι λοιποί ενδιαφερόμενοι στους τομείς της υγείας (κυβερνήσεις και ασφαλιστικές εταιρείες) είχαν προβεί σε πολλές οικονομικές μελέτες σχετικά με τη Φαρμακογονιδιωματική προκειμένου να προβούν σε σχετικές επενδύσεις. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι ο Φαρμακογονιδιωματικός έλεγχος μπορεί να έχει έντονα θετικό οικονομικό πρόσημο, διότι βελτιώνει τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων [62]. Παρόλο που η εφαρμογή μιας νέας επιστήμης και τεχνολογίας στον τομέα της υγείας, όπως η Φαρμακογονιδιωματική, απαιτεί σημαντικές υποδομές και νέες δεξιότητες, οι βελτιωμένες εκβάσεις των θεραπειών έχουν ως αποτέλεσμα να εξοικονομούνται σημαντικοί πόροι [3, 63, 64].

Συμπεράσματα

Η πραγματική πρόκληση είναι η μετάφραση των αποκτηθέντων δεδομένων από τις -ομικές μεθόδους σε εργαλεία που μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη επιδιώκοντας την επίτευξη των στόχων της εξατομικευμένης ιατρικής για την πρόβλεψη, την πρόληψη και την εξατομικευμένη θεραπεία ασθενειών.

Με την εισαγωγή -ομικών τεχνολογιών υψηλής απόδοσης και την βιοπληροφορική, μπορούμε επίσης να χρησιμοποιήσουμε μηχανική εκμάθηση η οποία μπορεί να στοχεύσει σε διαφορετικούς τύπους μορίων ώστε να προβλέψει, να προλάβει και να εξατομικεύσει τη θεραπεία ασθενειών. Στην πραγματικότητα απαιτεί υπερυπολογιστική ικανότητα, μοναδικούς αλγόριθμους και τεχνητή νοημοσύνη. Αυτή είναι η προοπτική του μέλλοντος της ιατρικής ακριβείας η οποία οδηγεί στο να μπει ο ασθενής –και όχι η ασθένεια - στο κέντρο της ιατρικής φροντίδας. ●

ABSTRACT

The importance of integrating results from different -omics technologies for the Personalized Medicine

Dimitra Dedousi, Panagiotis C. Mpantounas, George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Patras, Greece

It has been well established that understanding the underlying heterogeneity of numerous complex diseases requires new strategies for prediction, prevention and treatment, which partake in Personalized Medicine. These approaches must be tailored for the unique omics signature of each individual so as to lead to better prevention and targeted treatment. Current research clearly suggests that analysis of omics data of every type can be helpful in the concept of Personalized Medicine. The most important issue to consider is the relationship among datasets of different omics fields. While most studies investigate single omics data separately, data in-

tegration is needed for the implementation of precision medicine by using machine learning. Here we attempt to comprehensively summarize the impact of omics approaches in precision medicine. We review the various potential of different omics, such as genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, pharmacogenomics. As each type of omics typically produces different disease-associated datasets, the latter may be useful for prediction, prevention and personalized treatment of the diseases in Personalized Medicine in different cases and to different degrees, requiring thus a degree of fusion for better, more comprehensive performance..

KEY WORDS: Omics, Personalized Medicine, Genomics, Pharmacogenomics, Transcriptomics Proteomics, Metabolomics, bioinformatics, Machine learning

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Manzoni C, Kia DA, Vandrovцова J, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Brief Bioinform*, 2018;19(2): 286-302.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*, 2001;291(5507): 1304-1351.
3. Yan SK, Liu RH, Jin HZ, et al. "Omics" in pharmaceutical research: overview, applications, challenges, and future perspectives. *Chin J Nat Med*, 2015;13(1): 3-21.
4. Au TH, Wang K, Stenehjem D, Garrido-Laguna I. Personalized and precision medicine: integrating genomics into treatment decisions in gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol*, 2017;8(3): 387-404.
5. Bluett J, Barton A. Precision Medicine in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, 2017;43(3): 377-387.
6. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol*, 2017;18(1): 83.
7. Gray KA, Yates B, Seal RL, Wright MW, Bruford EA. Genenames.org: the HGNC resources in 2015. *Nucleic Acids Res*, 2015;43(Database issue): D1079-1085.
8. Lockhart DJ, Winzler EA. Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature*, 2000;405(6788): 827.
9. Velculescu VE, Zhang L, Zhou W, et al. Characterization of the yeast transcriptome. *Cell*, 1997;88(2): 243-251.
10. Piétu G, Mariage-Samson R, Fayein N-A, et al. The Genexpress IMAGE knowledge base of the human brain transcriptome: a prototype integrated resource for functional and computational genomics. *Genome Res*, 1999;9(2): 195-209.
11. Eddy SR. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nat Rev Genet*, 2001;2(12): 919.
12. Carninci P, Yasuda J, Hayashizaki Y. Multifaceted mammalian transcriptome. *Curr Opin Cell Biol*, 2008;20(3): 274-280.
13. Horgan RP, Kenny LC. 'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *Ob-*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- stet Gynaecol, 2011;13: 189-195.
14. Graves PR, Haystead TA. Molecular biologist's guide to proteomics. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2002;66(1): 39-63.
 15. Figeys D. Functional proteomics: mapping protein-protein interactions and pathways. *Curr Opin Mol Ther*, 2002;4(3): 210-215.
 16. Beranova-Giorgianni S. Proteome analysis by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry: strengths and limitations. *Trends Analyt Chem*, 2003;22(5): 273-281.
 17. Barh D, Khan MS, Davies E. *PlantOmics: the omics of plant science* (1st edition), Springer, 2015.
 18. Holmes C, Carlson SM, Mcdonald F, Jones M, Graham J (2016). Exploring the post-genomic world: Differing explanatory and manipulatory functions of post-genomic sciences. *New Genet Soc*, 2016;35(1): 49-68.
 19. Martins IJ. The Role of Clinical Proteomics, Lipidomics, and Genomics in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Proteomes*, 2016;4(2): 14
 20. Boopathi NM. *Genetic mapping and marker assisted selection: basics, practice and benefits*. (1st edition), Springer, 2013.
 21. Jain KK. Role of Proteomics in the Development of Personalized Medicine. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2016;102: 41-52.
 22. Scarano E, Fiorita A, Picciotti P, et al. Proteomics of saliva: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2010;30(3): 125.
 23. Hale EJ, Gelfanova V, Ludwig RJ, Knierman MD. Application of proteomics for discovery of protein biomarkers. *Brief Funct Genomics*, 2003;2(3): 185-193.
 24. Baraldi E, Carraro S, Giordano G, Reniero F, Perilongo G, Zacchello F. Metabolomics: moving towards personalized medicine. *Ital J Pediatr*, 2009;35(1): 30.
 25. Puchades-Carrasco L, Pineda-Lucena A. Metabolomics Applications in Precision Medicine: An Oncological Perspective. *Curr Top Med Chem*, 2017;17(24): 2740-2751.
 26. Li B, He X, Jia W, Li H. Novel applications of metabolomics in personalized medicine: a mini-review. *Molecules*, 2017;22(7): 1173.
 27. Bekri S (2016). The role of metabolomics in precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2016;1(6): 517-532.
 28. Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, Abdel Rahman AM. Metabolomics toward personalized medicine. *Mass Spectrom Rev*, 2019;38(3):221-238
 29. Charlab R, Zhang L. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. *Methods Mol Biol*, 2013;1015: 3-22.
 30. Johnson JA, Weitzel KW. Advancing Pharmacogenomics as a Component of Precision Medicine: How, Where, and Who? *Clin Pharmacol Ther*, 2016;99(2): 154-156.
 31. Food and Drug Administration (FDA) (2008). International Conference on Harmonisation; Guidance on E15 Pharmacogenomics Definitions and Sample Coding; Availability. Notice. *Fed Regist*, 2008;73(68): 19074-19076.
 32. Nakatani K, Nobori T. [Pharmacogenomics]. *Rinsho Byori*, 2013;61(11): 1018-1025.
 33. Lee JW, Aminkeng F, Bhavsar AP, et al. The emerging era of pharmacogenomics: current successes, future potential, and challenges. *Clin Genet*, 2014;86(1): 21-28.
 34. Sanoudou D. Pharmacogenomics: achievements, challenges and prospects, for patients, pharmaceutical industries and healthcare systems. *Curr Pharm Des*, 2010;16(20): 2182-2183.
 35. Cascorbi I, Tyndale R. Progress in pharmacogenomics: bridging the gap from research to practice. *Clin Pharmacol Ther*, 2014;95(3): 231-235.
 36. Gillis NK, Patel JN, Innocenti F. Clinical Implementation of Germ Line Cancer Pharmacogenetic Variants During the Next-Generation Sequencing Era. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2014;95(3): 269-280.
 37. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clinic Proceedings*, 2017;92(12): 1855-1864.
 38. Eloë-Fadrosh E A, Rasko D A (2013). The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med*, 2013;64: 145-163.
 39. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends in genetics*, 2013;29(1): 51-58.
 40. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*, 2016;8(1): 51.
 41. Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci*, 2017;62(2): 414-420.
 42. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*,

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 2014;146(6): 1449-1458.
43. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*, 2012;7: 99-122.
 44. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 2017;3(1): 71-82.
 45. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*, 2017;20(2): 145.
 46. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2014;20(1): 91.
 47. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013;368(5) 407-415.
 48. Lu H, Zhang C, Qian G, Hu X, Zhang H, Chen C, et al. An analysis of microbiota-targeted therapies in patients with avian influenza virus subtype H7N9 infection. *BMC Infect Dis*, 2014;14: 359.
 49. Vázquez-Baeza Y, Callewaert C, Debelius J. Impacts of the human gut microbiome on therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018;58: 253-270.
 50. Ejtahed H, Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Human Microbiome as an Approach to Personalized Medicine. *Altern Ther Health Med*, 2017;23: 8-9.
 51. Michal K Stachowiak ES. Stem cells, from mechanisms to technologies, (1st edition) (World Scientific Publishing Company, USA), 2012.
 52. Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Concise Review: Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. *Stem Cells*, 2017;35(3): 545-550.
 53. Sun Y, Ding Q. Genome engineering of stem cell organoids for disease modeling. *Protein Cell*, 2017;8(5): 315-327.
 54. De Sa Silva F, Almeida PN, Rettore JV, et al. Toward personalized cell therapies by using stem cells: seven relevant topics for safety and success in stem cell therapy. *J Biomed Biotechnol*, 2012;2012, 758102.
 55. Moretti A, Laugwitz KL, Dorn T, Sinnecker D, Mummery C. Pluripotent stem cell models of human heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013;3(11).
 56. Abdelalim EM, Bonnefond A, Bennaceur-Griscelli A, Froguel P. Pluripotent stem cells as a potential tool for disease modelling and cell therapy in diabetes. *Stem Cell Rev*, 2014;10(3): 327-337.
 57. Morokoff A, Ng W, Gogos A, Kaye AH. Molecular subtypes, stem cells and heterogeneity: Implications for personalised therapy in glioma. *J Clin Neurosci*, 2015;22(8): 1219-1226.
 58. Gener P, Rafael DF, Fernandez Y, et al. Cancer stem cells and personalized cancer nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)*, 2016;11(3): 307-320.
 59. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune Hepatitis: Progress from Global Immunosuppression to Personalised Regulatory T Cell Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016: 7181685.
 60. Zhu W, Zhang XY, Marjani SL, et al. Next-generation molecular diagnosis: single-cell sequencing from bench to bedside. *Cell Mol Life Sci*, 2017;74(5): 869-880.
 61. Food and Drug Administration (FDA). From <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>20.
 62. Deverka PA, Vernon J, Mcleod HL. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010;50: 423-437.
 63. Johnson K, Thompson J, Power A (2005). Pharmacogenomics: integration into drug discovery and development. *Curr Top Med Chem*, 2005;5(11), 1039-1046.
 64. Harrow J, Frankish A, Gonzalez JM, et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project. *Genome Res*, 2012;22(9): 1760-1774.