

Εξατομικευμένη Ιατρική

- Τακρολίμη: Η επιτακτικότητα της ανάγκης για εξατομίκευση της θεραπείας.
 - Το γονιδίωμα των σύγχρονων Ελλήνων, ως εργαλείο, για τη μελέτη του αρχαίου DNA, αλλά και της υγείας
- BioSTEM: Ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας στα πεδία της Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Ιατρικής στην Πρωτοβάθμια και Δευτεροβάθμια εκπαίδευση
- Περιλήψεις του 3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Εξατομικευμένης Ιατρικής, 14-16 Δεκεμβρίου 2023, Ζάππειο Μέγαρο, Αθήνα



REdi4HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.permed.gr



ZITA CONGRESS & EVENT
MANAGEMENT

εμείς τον ενθουσιασμό και την εμπειρία

. . . . εσείς την σιγουριά της επιτυχίας
του οργανωτικού και οικονομικού αποτελέσματος



συμβάλλουμε με διαφάνεια και εμπειρία **40** χρόνων
στους άμεσους στόχους και τα οράματά σας

www.zita-group.com

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Αττική, Ελλάδα, Τηλ: +30 22994 40964
info@zitacongressevents.com

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΚΔΟΤΗΣ

Γεώργιος Π. Παρινός
Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΦΕΘ, Πάτρα

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κλειώ Αναστασοπούλου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα

Δημήτριος Βλαχάκης
Αναπληρωτής Καθηγητής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γεράσιμος Βουτσινάς
Ερευνητής Α', Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»
Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών, Αθήνα

Ασπασία Ευθυμιάδου
Ερευνήτρια Β', Ελληνικός Γεωργικός Οργανισμός "ΔΗΜΗΤΡΑ"

Ιωάννα Μαρουλάκου
Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη

Σωτηρία Μπουκουβάλα
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη

Αργυρώ Σγουρού
Επίκουρη Καθηγήτρια, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Τμήμα Βιολογίας, Πάτρα

Γεώργιος Σπυρούλιας
Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

Μαρία Σύρρου
Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής, Ιωάννινα

Μαρία Τζέτη
Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα

Ασπασία Τσέζου
Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μανούσος Ε. Καμπούρης
Ερευνητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα



www.permed.gr



ZITA MEDICAL MANAGEMENT, Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 19001, Ελλάδα,
Τηλ: +30 22994 40962, E - mail: gkouloumpis@zitamanagement.com

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- 1 - 11 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**
Τακρολίμη: Η επιτακτικότητα της ανάγκης για εξατομίκευση της Θεραπείας.
Στέλλα –Χριστίνα Κουκίδη, Γεώργιος Π. Πατρinός
- 12 - 21 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**
Το γονιδίωμα των σύγχρονων Ελλήνων, ως εργαλείο, για τη μελέτη του αρχαίου DNA, αλλά και της υγείας
Τριανταφυλλίδης Κωνσταντίνος
- 22 - 30 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**
BioSTEM: Ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας στα πεδία της Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Ιατρικής στην Πρωτοβάθμια και Δευτεροβάθμια εκπαίδευση
Σταυρούλα Σιαμόγλου, Στυλιανή Κλαυδιανού, Βασιλική Γάκη, Γιαννούλα Πανταζή, Γεώργιος Αρλαπάνος, Αθανάσιος Ζάρας, Βασίλης Καλογεράκης, Γεώργιος Π. Πατρinός,
- 31-38 **ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΤΟΥ 3^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 14-16 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2023, ΖΑΠΠΕΙΟ ΜΕΓΑΡΟ, ΑΘΗΝΑ**
Διερεύνηση της μοριακής και γενετικής βάσης μεταξύ της συννοσηρότητας ψωρίασης και παχυσαρκίας
Αντωνάτος Χάρης, Γεωργακίλας, Γεώργιος Κ. Ευαγγέλου Ευάγγελος, Βασιλόπουλος Γιάννης
- Επιγενετικός επαναπρογραμματισμός του γονιδιώματος των ασθενών με μυελο δυσπλαστικό σύνδρομο ύστερα από θεραπεία με αζακυτιδίνη**
Μπόχαλης Ελευθέριος, Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα, Χονδρού Βασιλική, Ντερέκη Ειρήνη, Αθανασοπούλου Κατερίνα, Συμεωνίδης Αργύρης, Πατρinός Γεώργιος, Σγουρού Αργυρώ
- Διαφοροποιημένη έκφραση micro-rnas ανάμεσα σε ασθενείς διαφορετικού φύλλου με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υψηλού κινδύνου υπό θεραπεία με αζακυτιδίνη**
Χονδρού Βασιλική, Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα, Μπόχαλης Ελευθέριος, Αθανασοπούλου Κατερίνα, Χρόνη Αργυρή, Ντερέκη Ειρήνη, Πατρinός Γεώργιος, Συμεωνίδης Αργύρης, Σγουρού Αργυρώ
- Η επίδραση της τεχνητής νοημοσύνης στην ιατρική ακριβείας μέσα από την ανά λυση βιοιατρικών δεδομένων μεγάλου όγκου**
Βραχάτης Αριστείδης, Λάζαρος Κωνσταντίνος-Παναγιώτης, Βλάμος Παναγιώτης
- Εξατομικευμένη οδοντιατρική και καρκίνος του στόματος**
Πετροπούλου Πηνελόπη
- Εντοπισμός των ειδικότερων μορίων microRNA στα πρώιμα στάδια στοματικής καρκινογένεσης μέσω στρατηγικής γεφύρωσης γενετικής και επιγενετικής**
Γκιντώνη Ιφιγένεια, Βασιλείου Σταύρος, Χρούσος Γεώργιος, Γιαπιτζάκης Χρήστος
- Κατασκευή φορητού εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας και προτυποποίηση μεθοδολογίας γενετικής ανάλυσης**
Ιωάννα Πουλίδα, Γεώργιος Π. Πατρinός
- PharmGenHUB: Δημιουργία ενός δικτύου αριστείας στα Βαλκάνια με έμφαση την φαρμακογονιδιωματική**
Άννα Τσιρώνη, Καριοφύλλης Καραμπέρης, Μανούσος Ε. Καμπούρης,
- 39 - 41 **ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ**

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Τακρολίμη: Η επιτακτικότητα της ανάγκης για εξατομίκευση της Θεραπείας

Στέλλα-Χριστίνα Κουκίδη*, Γεώργιος Π. Πατρinός

Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής,

Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επαγόμενη ή ιατρογενής ανοσοκαταστολή αποτελεί μια περιπτώσιακά σωτήρια προσέγγιση που χρησιμοποιείται σε πληθώρα ασθενειών, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι μεταμοσχεύσεις οργάνων. Ως ανοσοκαταστολή ορίζεται η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα αυτό να μην αντιδρά σε λοιμώξεις ή ασθένειες. Μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες στην κλινική πρακτική, ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές ενώσεις είναι η τακρολίμη. Η τακρολίμη έχει στενό θεραπευτικό εύρος και αρκετές παρενέργειες, ενώ η φαρμακοκινητική της είναι ασταθής. Ως εκ τούτου, προκύπτουν θέματα τοξικότητας ή απόρριψης μοσχεύματος και για αυτό τον λόγο πρέπει να ελέγχεται η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, ώστε να τροποποιείται η δοσολογία μετά από οδηγίες του ιατρού. Αυτή η ποικιλομορφία της ανταπόκρισης στο φάρμακο μεταξύ των ασθενών μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς πολυμορφισμούς που επηρεάζουν την έκφραση ενζύμων ή άλλων πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στον μεταβολισμό ή την κάθαρση της τακρολίμης. Οι συχνότερες παραλλαγές που έχουν εντοπιστεί αφορούν τα ένζυμα μεταβολισμού CYP3A4 και CYP3A5, τα ρυθμιστικά γονίδια POR και PXR, αλλά και διαύλους μεταφοράς όπως ABCB1.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ανοσοκαταστολή, τακρολίμη, φαρμακογονιδιωματική, γονιδιακός πολυμορφισμός, αλληλόμορφο

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα

Εισαγωγή

Η εξατομικευμένη ιατρική φαίνεται να παρέχει μεγάλη προοπτική ανάπτυξης για ανοσοκατασταλτικά όπως η τακρολίμη, καθώς βασικό ζητούμενο στην εφαρμογή της εξατομικευμένης θεραπείας είναι οι ασθενείς να επωφεληθούν από πιο στοχευμένα, ποιοτικώς (είδος φαρμάκου) και ποσοτικώς (δοσολογία) σχήματα. Η τακρολίμη (TAC) αποτελεί μια ανοσοκατασταλτική δραστική ένωση που ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων καλσινευρίνης (CNI) όπως και η κυκλοσπορίνη. Η τακρολίμη χορηγείται κυρίως προφυλακτικά σε μεταμοσχεύσεις αλλογενών οργάνων, για μείωση της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος, ή σε άλλες καταστάσεις όπου απαιτείται καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος όπως η σοβαρή ατοπική δερματίτιδα κ.α.

Η τακρολίμη και η κυκλοσπορίνη έχουν διαφορετική δομή και συνδέονται με διαφορετικές ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, συγκεκριμένα η κυκλοσπορίνη με την κυκλοφυλίνη και η τακρολίμη με την FK-δεσμευτική πρωτεΐνη. Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιήθηκε πρώτη στην ανοσοκαταστολή το 1982 για την επιβίωση των μοσχευμάτων, μαζί με τα κορτικοστεροειδή και την αζαθειοπρίνη. Η τακρολίμη ανακαλύφθηκε το 1984 στην Ιαπωνία παραγόμενη από βακτήρια *Streptomyces tsukubensis* που εντοπίστηκαν στο χώμα, και μετά από μελέτες που έγιναν παρατηρήθηκε ότι η τακρολίμη είχε καλύτερη δραστικότητα και μικρότερα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος από την κυκλοσπορίνη. Παράλληλα, η τακρολίμη διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε αντίθεση με την κυκλοσπορίνη, αλλά ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Badri Man Shrestha, 2017; Yalcin et al., 2021).

Ός προς την δομή της ανήκει στα μακρολίδια όπως και η σερολίμη (1975), ενώ το όνομα τακρολίμη προέρχεται από το "ανοσοκατασταλτικό μακρολίδιο *Tsukuba*" αν και στην επιστημονική κοινότητα είναι επίσης γνωστή ως ένωση FK506 (Badri Man Shrestha, 2017).

Το 1994 η τακρολίμη έγινε αποδεκτή από τον FDA για μεταμόσχευση ήπατος και νεφρών, με σκοπό να αντικαταστήσει την κυκλοσπορίνη που χορηγείτο ήδη σε μεταμοσχεύσεις αλλά δεν ήταν ιδιαίτερα αποδεκτή λόγω επιπλοκών. Από τον EMA εγκρίθηκε για χρήση το 2002 σε μέτρια ως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, ενώ από το 2007 επιτράπηκε η χρήση της σε μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρών σε ενήλικες. Ακολούθως, το 2009 η έγκριση επεκτάθηκε για χρήση και σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ προστέθηκε και η χρήση σε μεταμοσχεύσεις καρδιάς. Το 2017 ξεκίνησε η παραγωγή αρκετών γενόσημων σκευασμάτων τακρολίμης, ειδικά στην Αμερική, με σκοπό την βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας της

και τον περιορισμό των παρενεργειών (Bentata, 2020; Ong and Gaston, 2021).

Μηχανισμός δράσης

Γενικά τα ανοσοκατασταλτικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης τους. Ένα από τα μονοπάτια δράσης εξαρτάται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους το ξένο αντιγόνο, όπου γίνεται αντιληπτό από τα T-λεμφοκύτταρα και ενεργοποιείται ο υποδοχέας των T-κυττάρων (TCR). Αυτή η ενεργοποίηση είναι η υπεύθυνη για την μεταγωγή του σήματος μέχρι το σύμπλεγμα CD3. Το δεύτερο μονοπάτι αποτελείται από ένα μη ειδικό για αντιγόνο, συνδιεγερτικό σήμα όπου προκύπτει από την δέσμευση του μορίου B7 του APC με το CD28 του T-κυττάρου. Έτσι ενεργοποιούνται τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος που αποτελούν την οδό ασβεστίου-καλσινευρίνης, την οδό ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεΐνης (MAP) και την οδό του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ). Αυτό οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης 2 (IL-2), η οποία μέσω του υποδοχέα της (IL-2R) ενεργοποιεί τον κυτταρικό κύκλο, ο οποίος είναι το τρίτο μονοπάτι (Thomson, Bonham and Zeevi, 1995). Η ανοσοκαταστολή που επιφέρει η τακρολίμη οφείλεται κυρίως στα μονοπάτια 1 και 3.

Ο μηχανισμός δράσης της τακρολίμης στηρίζεται στη μείωση της δραστικότητας της πεπτιδυλ-πρόλυλ-ισομεράσης. Μέσω σύνδεσης αυτής της ισομεράσης με την ανοσοφιλίνη FKBP12, η οποία είναι η συνδετική πρωτεΐνη της FK506, δημιουργείται σύμπλοκο αναστολής της καλσινευρίνης, αναστέλλοντας την μεταγωγή του σήματος των T-κυττάρων και την παραγωγή IL-2. Συγκεκριμένα, το νέο σύμπλοκο αποτελείται από τακρολίμη-FKBP12, ασβέστιο, καλμοδουλίνη και καλσινευρίνη και αναστέλλει την δράση της φωσφατάσης της καλσινευρίνης. Αυτό αποτρέπει την αποφωσφορυλίωση και την μετατόπιση του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων T-κυττάρων (NF-AT), ο οποίος πιστεύεται ότι ξεκινά την μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες (Tönshoff, 2019).

Η τακρολίμη αναστέλλει την φλεγμονή με παρόμοιο τρόπο με τα στεροειδή αλλά σε μικρότερο βαθμό. Επίσης αναστέλλει την μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τις IL-3, IL-4, IL-5, INF-γ, GM-CSF και TNF, τα οποία συμμετέχουν στα αρχικά στάδια της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Επιπρόσθετα, η τακρολίμη έχει αποδειχθεί πως αναστέλλει την απελευθέρωση των προσχηματισμένων μεσολαβητών από τα ιστιοκύτταρα και τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα του δέρματος, ενώ

ταυτόχρονα ρυθμίζει την έκφραση του FcεRI στα κύτταρα Langerhan (Zuberbier et al., 2001; Plath, Grabbe and Gibbs, 2003).

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση-Βιοδιαθεσιμότητα:

Η απορρόφηση ενός φαρμάκου καθορίζεται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες αυτού, την σύνθεση και την οδό χορήγησής του. Μόνο στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι πλήρης. Όταν γίνεται χορήγηση μέσω άλλης οδού, π.χ. στοματικά, τοπικά, παρεντερικά, εισπνεόμενα, η απορρόφηση διαφοροποιείται καθώς το φάρμακο διασχίζει ημιπερατές κυτταρικές μεμβράνες μέχρι να φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτές οι μεμβράνες λειτουργούν ως βιολογικοί φραγμοί και ελέγχουν το μόριο που μπορούν να διέλθουν, σύμφωνα με το μοριακό μέγεθος, τη διαλυτότητα, τον ιοντισμό κ.α. Παράλληλα, τα μόρια διασχίζουν τις μεμβράνες μέσω μηχανισμών όπως η παθητική διάχυση, η υποβοηθούμενη παθητική διάχυση, η ενεργητική μεταφορά, η πινοκυττάρωση (Vertzoni et al., 2019).

Η βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται ως το ποσοστό και ο ρυθμός εισόδου του φαρμάκου ή του ενεργού μεταβολίτη του στην συστηματική κυκλοφορία. Πιθανές διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ δύο σκευασμάτων ίδιας δραστικής ουσίας μπορεί να έχουν κλινική σημασία, γι' αυτό πρέπει να ελέγχεται η ισοδυναμία των σκευασμάτων. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα είναι πιο κοινή στις από του στόματος χορηγήσεις ειδικά σε φάρμακα με μικρή υδατοδιαλυτότητα ή βραδέως απορροφούμενα (Drug Bioavailability - Clinical Pharmacology - MSD Manual Professional Edition, 2022).

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας ενός σκευάσματος, όπως για παράδειγμα ο μεταβολισμός πρώτης διόδου, όπου το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω της πύλας κυκλοφορίας, πριν ακόμη φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος, ο ανεπαρκής χρόνος διέλευσης από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η δυσδιαλυτότητα του φαρμάκου. Η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, ο γονότυπος, η ψυχολογική κατάσταση και άλλες συνοδές παθήσεις (με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή) έχουν σημαντικό ρόλο στην τελική τιμή της βιοδιαθεσιμότητας. Ωστόσο, είναι δυνατόν χημικές αντιδράσεις που μειώνουν της απορρόφηση να περιορίζουν και την βιοδιαθεσιμότητα ως συνεπακόλουθο (Fernandez Rivera et al., 2022).

Η βιοδιαθεσιμότητα της τακρολίμης από την γαστρεντερική οδό μετά από στοματική χορήγηση δεν είναι

πλήρης. Συγκεκριμένα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε υγιείς ενήλικες κυμαίνεται στα $18\% \pm 5\%$, σε ενήλικες με μεταμόσχευση νεφρού $17\% \pm 10\%$, σε ενήλικες με μεταμόσχευση ήπατος $22\% \pm 6\%$, ενώ σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος $31\% \pm 24\%$. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τακρολίμης στο αίμα (Cmax) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνονται αναλογικά με την αύξηση της δόσης. Όταν λαμβάνεται χωρίς τροφή, ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης μειοτοποιούνται, ενώ όταν χορηγείται μετά το γεύμα η Cmax και η AUC μειώνονται δραστικά, ειδικά εάν το γεύμα είναι πλούσιο σε λιπαρά. Η συγκέντρωση της τακρολίμης στο αίμα μειοτοποιείται 1,5 έως 3,5 ώρες μετά την λήψη της (Patel et al., 2012).

Κατανομή:

Ιδιαίτερη προσοχή χρήζει η μεταφορά των φαρμάκων διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού (BBB) και πλακουντιακού φραγμού (BPB). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός ελέγχει την άφιξη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω των τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) (Sweeney et al., 2019). Αντίστοιχα, ο πλακουντιακός φραγμός είναι υπεύθυνος για το διαχωρισμό του αίματος του εμβρύου και της μητέρας (Tetro et al., 2018). Οι δύο αυτοί φραγμοί επιτρέπουν την μεταφορά μικρών και λιπόφιλων μορίων διαμέσου τους. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός υποβαθμίζεται κατά την γήρανση ή σε φλεγμονές, επιτρέποντας έτσι τη διέλευση περισσότερων ενώσεων στον εγκέφαλο.

Η τακρολίμη συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος (~99%) κυρίως την αλβουμίνη και την όξινη γλυκοπρωτεΐνη α-1 που κωδικοποιείται από το γονίδιο ABCB1, αλλά και με ερυθροκύτταρα. Επιπλέον, θεωρείται λιπόφιλη ένωση, άρα διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό και πλακουντιακό φραγμό (Sikma et al., 2020; Francke et al., 2021).

Μεταβολισμός:

Ταυτόχρονα με την κατανομή στους ιστούς επισυμβαίνουν ο μεταβολισμός και η απέκκριση, καθιστώντας τη διαδικασία δυναμική και πολύπλοκη. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων είναι η διαδικασία βιομετατροπής των φαρμακευτικών ουσιών, δηλαδή αλλάζει η χημική δομή του μορίου, με τέτοιο τρόπο που να διευκολύνει τόσο την αποτοξίνωση των εξωγενών ουσιών όσο και να επιφέρει αύξηση της υδροφιλικότητάς τους, διασφαλίζοντας την αποβολή τους από τον οργανισμό. Οι πλείστες μεταβολικές διεργασίες των φαρμάκων γίνονται το ήπαρ (ηπατικός μεταβολισμός), καθώς εκεί συγκε-

ντρώνονται τα ένζυμα που λαμβάνουν μέρος στην βιομετατροπή. Μεταβολικές αντιδράσεις που λαμβάνουν δράση είναι οξειδωση, αναγωγή και υδρόλυση, οι οποίες συγκροτούν την βιομετατροπή φάσης I, όπου γίνεται τροποποίηση μιας λειτουργικής ομάδας). Η σύζευξη, η συμπύκνωση και ο ισομερισμός συγκροτούν τη φάση II, όπου γίνονται αντιδράσεις σύνθεσης (Almazroo et al. 2017).

Ο εξωηπατικός μεταβολισμός λαμβάνει χώρο στον γαστρεντερικό σωλήνα, στα νεφρά, στους πνεύμονες, στο δέρμα και στο πλάσμα. Παράδειγμα αποτελεί ο μεταβολισμός πρώτης δόσης όπου το (στοματικά χορηγούμενο) φάρμακο μεταβολίζεται πριν περάσει στην αιματική κυκλοφορία, από την μικροχλωρίδα του εντέρου ή ένζυμα του ΓΕΣ), με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η τελική βιοδιαθεσιμότητά του στον οργανισμό (Herman and Santos, 2022).

Συνήθως όταν ένα σκεύασμα μεταβολίζεται, αδρανοποιείται το φάρμακο. Ωστόσο, υπάρχουν εξαιρέσεις όπου οι μεταβολίτες ορισμένων σκευασμάτων (προφάρμακα) είναι φαρμακολογικά ενεργοί και επιδρούν στον οργανισμό, όντες κατεξοχήν υπεύθυνοι για την φαρμακολογική δράση του σκευάσματος (Patel, Taskar and Zamek-Gliszczynski, 2016).

Ο ρυθμός με τον οποίο μπορεί να μεταβολιστεί ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να ποικίλει σημαντικά για διαφορετικούς ασθενείς, με αποτέλεσμα να ποικίλλει η αποτελεσματικότητα και η τοξικότητα αυτού όταν ο μεταβολισμός είναι υψηλότερος ή χαμηλότερος από τα φυσιολογικά όρια. Συγκεκριμένα, οι γρήγοροι μεταβολιστές απομακρύνουν το φάρμακο πολύ γρήγορα και η θεραπευτική συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς δεν προλαβαίνει να επιτευχθεί. Αντίθετα, στους αργούς μεταβολιστές, το φάρμακο μεταβολίζεται τόσο αργά που συσσωρεύεται στην κυκλοφορία του αίματος αυξάνοντας τις πιθανότητες να υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό του μεταβολισμού είναι η ηλικία, το φύλο, μια γενετική προδιάθεση, χρόνιες ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές, καρδιακή ανεπάρκεια, αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα κ.τ.λ. (Almazroo et al., 2017).

Η πιο κοινή και σημαντική ομάδα ενζύμων που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της Φάσης I είναι η υπεροξειδογενεία ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Αυτή η ομάδα ενζύμων δρα ως καταλύτης για την οξείδωση πολλών φαρμάκων. Μερικά από τα σημαντικά ένζυμα αυτής της οικογένειας περιλαμβάνουν: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Πολλά φάρμακα και άλλες ουσίες που βρίσκονται σε τρόφιμα μπορούν να επηρεάσουν αυτά τα ένζυμα και να αλλάξουν τον ρυθμό μεταβολισμού των φαρμάκων, γι' αυτό

παροτρύνονται οι ασθενείς να τα αποφεύγουν (Onizuka et al., 2011).

Ο μεταβολισμός της τακρολίμης επιτελείται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP3A5. Η τακρολίμη έχει 8 μεταβολίτες, ο κύριος μεταβολίτης είναι ο 13-διμεθυλική τακρολίμη, ενώ ένας μεταβολίτης της, η 31-διμεθυλική τακρολίμη έχει αναφερθεί ότι έχει την ίδια δράση με την τακρολίμη. Η τακρολίμη μεταβολίζεται πλήρως πριν την απομάκρυνση, με ελάχιστη απέκκριση ως αναλλοίωτο φάρμακο (Iwasaki 2007).

Λόγω του μεταβολισμού της από το CYP3A4 οι συγκεντρώσεις της τακρολίμης τροποποιούνται όταν συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα που διεγείρουν (π.χ. ριφαμπικίνη, αντισπασμωδικά) ή αναστέλλουν (π.χ. ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, ορισμένα αντιβιοτικά & αντιμυκητιασικά, χυμός γκρέιπφρουτ) το συγκεκριμένο ένζυμο. (Onizuka et al., 2011).

Η φαρμακοκινητική της τακρολίμης έχει μελετηθεί ιδιαίτερα και έχουν εντοπιστεί αρκετοί πολυμορφισμοί που σχετίστηκαν με διαφοροποιημένη βιοδιαθεσιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς. Για παράδειγμα ο πολυμορφισμός CYP3A5*3 (rs776746) αποδείχθηκε ως ο πιο συχνός πολυμορφισμός που επηρεάζει τον μεταβολισμό της τακρολίμης και οι διαφορές στον γονότυπο παρουσιάζουν διαφορές στην κάθαρση. Συγκεκριμένα οι παραλλαγές CYP3A5*3 κατηγοριοποιήθηκαν σε CYP3A5*1*1, CYP3A5*1*3 και CYP3A5*3*3 που αντιστοιχούν σε ισχυρούς, μέτριους και ασθενείς μεταβολιστές, με αποτέλεσμα οι πρώτοι να χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκου (Campagne, Mager and Tornatore, 2019). Αντίστοιχα, το αλληλόμορφο CYP3A4*22 (rs35599367) εντοπίστηκε ότι οδηγεί σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν χορηγείται σε κανονικές δόσεις. Επιπλέον, οι γονιδιακές παραλλαγές του ABCB1 (πολυμορφισμοί rs1128503, rs2032582 και rs1045642) το οποίο εκφράζει p-γλυκοπρωτεΐνη έχουν συνδεθεί με διαφοροποιήσεις σε φαρμακοκινητική ανάμεσα στους ασθενείς και σε τοξικότητες σχετικές με την θεραπεία (Zhu et al., 2020). Διαφοροποιήσεις στην φαρμακοκινητική μπορούν να παρατηρηθούν και σε πληθυσμιακό επίπεδο. Συγκεκριμένα, οι Ασιάτες έχουν κατά 59% περισσότερη κάθαρση τακρολίμης από τους Καυκάσιους, ενώ ταυτόχρονα διαπιστώθηκε ότι οι Ασιάτες έχουν μεγαλύτερη σχετική βιοδιαθεσιμότητα από τους Καυκάσιους οι οποίοι είχαν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τους Αφρικανούς. Από αυτά τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι οι Ασιάτες χρειάζονται μικρότερες δόσεις τακρολίμης από τους Καυκάσιους, ενώ οι Αφρικανοί χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις από τους Καυκάσιους και τους Ασιάτες (Lu, Bonate and Keirns, 2019).

Κάθαρση:

Ως κάθαρση ενός φαρμάκου ορίζεται η απομάκρυνση του από το οργανισμό, είτε άθικτου, είτε ως προϊόντος μεταβολισμού (το δεύτερο ισχύει κυρίως στα υδρόφοβα μόρια). Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα, μέσω των νεφρών, ενώ γίνεται απέκκριση και μέσω άλλων οδών όπως η χολή, το γαστρεντερικό σύστημα, οι πνεύμονες, ο ιδρώτας, το σάλιο, τα δάκρυα και το μητρικό γάλα στις εγκυμονούσες (Ward et al. 2012).

Οι διαδικασίες που κινούν την νεφρική απέκκριση είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η ενεργητική σωληναριακή απέκκριση. Από αυτές τις διαδικασίες προκύπτουν τα ούρα τα οποία είναι απαλλαγμένα πρωτεϊνών και περιέχουν υδρόφιλες ενώσεις καθώς οι λιπόφιλες έχουν επαναρροφηθεί στην κυκλοφορία από προηγούμενες διαδικασίες. Η χολική απέκκριση είναι πιο πιθανόν να γίνει σε φάρμακα με μεγάλο μοριακό βάρος μεγαλύτερο ή όταν έχει προηγηθεί σύζευξη του μορίου, ιδιαίτερα με γλυκουρονικό οξύ. Από τους πνεύμονες αποβάλλονται οι δραστησικές ουσίες που είναι υδρόφιλες και πτητικές, ενώ στο μητρικό γάλα εντοπίζονται λιπόφιλες ενώσεις (Zhang et al. 2021)

Ηπατικές ασθένειες επηρεάζουν το βαθμό μεταβολισμού των φαρμάκων μέσω του ήπατος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο χρόνο ημιζωής φαρμάκων και μείωση της πρωτεΐνης του πλάσματος, συμβάλλοντας στην τοξικότητα. Αλλαγές στην αιμάτωση του ήπατος όπως υποογκαιμία, καταπληξία, υπόταση μπορούν επίσης να επηρεάσουν το μεταβολικό ρυθμό. Συνεπώς σε διάγνωση ηπατικής νόσου, η δόση ενός φαρμάκου πρέπει να μειωθεί για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα (Bilbao-Meseguer et al., 2018).

Ομοίως και σε νεφρικές νόσους, όπου μειώνεται η νεφρική λειτουργία εμποδίζει την απέκκριση των μορίων, και απαιτείται προσαρμογή της δόσης για επιθυμητά αποτελέσματα. Εκτός από την άμεση νεφρική δυσλειτουργία, παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη νεφρική ροή αίματος ή τη ροή των ούρων μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αποβολή του φαρμάκου (Garza, Park and Kocz, 2022).

Στον άνθρωπο η τακρολίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω της χοληφόρου οδού και ελάχιστα (1-2%) μέσω των νεφρών. Ωστόσο, τα επίπεδα της απέκκρισης μπορεί να διαφοροποιηθούν όταν γίνεται συγχωρηγηση φαρμάκων ή όταν υπάρχουν άλλες παθήσεις όπως προαναφέρθηκε (Yu et al. 2018).

Ανεπιθύμητες ενέργειες-αντενδείξεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι επιβλαβείς ή δυσμενείς επιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει μια ιατρική παρέμβαση ή το ίδιο το φάρμακο μετά από χορήγηση

του. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν από την κύρια δράση της δραστικής ουσίας και μπορεί να είναι ήπιες και διαχειρίσιμες μέσω μιας τροποποίησης της δόσης, αλλά μπορεί να είναι και τόσο σοβαρές και έντονες που να οδηγήσουν στην διακοπή του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ξεχωριστές από τις παρενέργειες. Οι παρενέργειες με την σειρά τους αναφέρονται σε δευτερεύουσες ενέργειες της δραστικής, εμφανίζονται παράλληλα με την επιθυμητή θεραπεία και μπορεί να είναι επιβλαβείς αλλά και ευεργετικές (Edwards and Aronson 2000).

Η τακρολίμη έχει συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, για αυτό και προτιμάται η per os χορήγηση έναντι της παρεντερικής. Επίσης, έχει αποδειχθεί η διαβητογόνος της δράση, ενώ μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υπερκαλιαιμία, υπερχοληστερολαιμία και γαστρεντερικές διαταραχές. Ακόμη, παρατηρήθηκε υπερπλασία των ούλων και υπερτρίχωση σε γυναίκες σε σπάνιες περιπτώσεις. Τέλος, η χρήση της τακρολίμης μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση λοιμώξεων ή ακόμα και να χειροτερέψει ήδη εξελισσόμενες λοιμώξεις (Noble et al., 2021).

Η χορήγηση της τακρολίμης αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας σε αυτή ή άλλες μακρολίδες, σε εγκυμοσύνη, και σε νεοπλασίες λόγω ανοσοκαταστολής ενώ απαιτείται αξιολόγηση πριν την χρήση της σε περιπτώσεις καρδιακών προβλημάτων και διαβήτη. Επιπλέον, πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα, ειδικά την κυκλοσπορίνη (Derakhshan, 2012).

Αλληλεπιδράσεις

Αλληλεπίδραση φαρμάκων ορίζεται ως η αλλαγή των φαρμακοχημικών, φαρμακοκινητικών ή και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου όταν αυτό συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα ή, με την ευρύτερη έννοια, με βιοδραστικές ουσίες που μπορούν να περιέχονται και σε τρόφιμα ή ποτά. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες διαφοροποιήσεις στις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στην συστηματική κυκλοφορία και τις θέσεις δράσης, με αποτέλεσμα η ανταπόκριση στο φάρμακο να μην είναι η αναμενόμενη, αλλά να αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης πιθανής τοξικότητας (SHANNON 2007).

Συγκεκριμένα φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της τακρολίμης στο αίμα μετά από συγχωρηγηση τους είναι τα ακόλουθα: τα αντιμυκητιασικά της τάξης των αζολών (π.χ. φλουконаζόλη, κετοконаζόλη κ.α.), αντιβακτηριακά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη), αντιϊκά (νελφίναβιρη, ριτοναβιρη), και αντιυπερτασικά (βε-

ραπαμίλη, διλτιαζέμη) ενώ η σημαντικότερη περίπτωση τροφिमογενοῦς αύξησης των επιπέδων τακρολίμης στο αίμα είναι ο χυμός γκρέιπφρουτ. Αντίστοιχα, φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της τακρολίμης στην κυκλοφορία είναι: αντιεπιληπτικά (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη), ριφαμπικίνη ενώ η σημαντικότερη περίπτωση τροφिमογενοῦς αύξησης των επιπέδων τακρολίμης στο αίμα είναι το βαλσαμόχορτο /St. John's wort (Gu et al., 2022; Miedziaszczyk et al., 2022).

Επιπρόσθετα, λόγω της αυξημένης σύνδεσης της τακρολίμης σε πρωτεΐνες του πλάσματος η συγχρόνηση φαρμάκων που επίσης έχουν μεγάλο ποσοστό δέσμευσης όπως, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αντιπηκτικά πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ακόμη, κίνδυνο ενέχει και η συγχρόνηση με καλιοσυντηρητικά διουρητικά (λόγω υπερκαλιαιμίας), στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ειδικά σε αντισύλληψη), αμφοτερικίνη Β και λοιπά νεφροτοξικά φάρμακα (λόγω ίδιας νεφροτοξικότητας) κ.α. Τέλος, πρέπει να αποφεύγεται η λήψη της τακρολίμης με αλκοόλ και με αντιόξινα σκευάσματα (Venkataramanan et al. 1995).

Απόρριψη μοσχεύματος

Η απόρριψη ενός μοσχεύματος είναι το αποτέλεσμα ανοσολογικών γεγονότων όπου το μόσχευμα αναγνωρίζεται ως ξένο και συνεπάγεται την δομική του βλάβη και έκπτωση της λειτουργίας του. Ορισμένα σημεία και συμπτώματα που μπορούν να θέσουν τον ασθενή ή τον υπεύθυνο γιατρό σε υποψίες για απόρριψη του μοσχεύματος είναι η μειωμένη λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου ή πόνος και οίδημα στην περιοχή και αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα. Ακόμη, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη όπως πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, ναυτία, δύσπνοια, βήχας και κυρίως γενική δυσφορία, αδιαθεσία και ανησυχία (Cheung and Tang, 2022; Sayilar et al., 2022).

Μια αντίδραση απόρριψης μοσχεύματος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε έναν από τους τέσσερις τύπους απόρριψης. Την υπεροξεία απόρριψη, η οποία συμβαίνει σε λεπτά έως και λίγες ώρες μετά την μεταμόσχευση και οφείλεται σε αντί-HLA και αντί-ABO αντισώματα που παρήχθησαν από τον λήπτη κατά των κυττάρων του δότη. Επίσης, υπάρχει η επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη που λαμβάνει χώρα λίγες μέρες μετά την μεταμόσχευση, με τον λήπτη αρχικά να αναγνωρίζει και μετά να αντιδρά ανοσολογικά στα αντιγόνα του μοσχεύματος. Η οξεία απόρριψη συμβαίνει στο 30% περίπου των νεφρικών μεταμοσχεύσεων, χρειάζεται λίγες ημέρες ή ακόμη και βδομάδες για να παρατηρηθούν συστηματικά συμπτώματα μετά από την επέμβαση, αλλά μπορεί

τα συμπτώματα να είναι μόνο βιοχημικά, καθιστώντας την σιωπηρή. Τέλος, υπάρχει και η χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική και μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αίτια που μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος είναι τόσο ανοσολογικά, όπως προβλήματα ιστοσυμβατότητας και ανεπαρκής ανοσοκαταστολή, όσο και μη ανοσολογικά, όπως υπερδιήθηση και καθυστερημένη έναρξη λειτουργίας του μοσχεύματος. Αυτό το είδος της απόρριψης χρειάζεται τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την μεταμόσχευση για να εντοπιστεί και συνήθως συνοδεύεται από υπέρταση, λευκωματουρία και καταλήγει σε απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος (Nankivell and Alexander 2010).

Στα πρώτα δύο είδη απόρριψης μοσχεύματος που αναφέρθηκαν, δεν υπάρχει κάποια αντιμετώπιση, με αποτέλεσμα το μόσχευμα να μην επιβιώνει. Στην περίπτωση της οξείας απόρριψης, γίνεται προσπάθεια για αναστροφή του απορριπτικού μηχανισμού σε σύντομο χρονικό διάστημα με την μικρότερη δυνατή ανοσοκαταστολή. Συνήθως, γίνεται με την χρήση κορτικοστεροειδών και αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων. Για την χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος δεν υπάρχει ακόμη κάποια θεραπεία, ωστόσο είναι αναγκαίο να γίνεται συχνός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης. Σε κάθε περίπτωση, οι πιθανότητες απόρριψης του μοσχεύματος περιορίζονται με τους κατάλληλους προμεταμοσχευτικούς ελέγχους ώστε να βρεθεί ο βέλτιστος δυνατός συμβατός δότης, αλλά δεν μπορούν -τουλάχιστον ακόμη- να μηδενιστούν (Cozzi, Colpo and De Silvestro, 2017; Cheung and Tang, 2022).

Γενετικός βιοδείκτης slco1b3 rs7311358

Το γονίδιο SLCO1B3 βρίσκεται στον ήσσονα βραχίονα του ανθρώπινου χρωματοσώματος 12 και συμβάλλει στην παραγωγή της πρωτεΐνης που ονομάζεται οργανικό ανιόν που μεταφέρει το πολυπεπτιδίο 1B3 ή OATP1B3 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B3. Αυτή η πρωτεΐνη βρίσκεται κυρίως στα ηπατικά κύτταρα και είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά ενώσεων όπως η χολερυθρίνη από το αίμα στο ήπαρ, ώστε να μπορούν να καθαρθούν από το σώμα. Η πρωτεΐνη OATP1B3 μεταφέρει επίσης ορισμένες ορμόνες, τοξίνες και φάρμακα στο ήπαρ για κάθαρση, ενώ πιστεύεται ότι ευθύνεται για την περιορισμένη δραστηριότητα σε ορισμένα αντικαρκινικά φάρμακα. Μερικά από τα φάρμακα που μεταφέρονται από την πρωτεΐνη OATP1B3 είναι οι στατίνες, φάρμακα καρδιακών παθήσεων, ορισμένα αντιβιοτικά και ορισμένα αντινεοπλασικά φάρμακα (Niemi, Pasanen and Neuvonen, 2011; Sun

et al., 2019). Παράλληλα, αλλαγές στην έκφραση του SLCO1B3 έχουν ανιχνευθεί σε μια ποικιλία κακοήθων όγκων σε διάφορους ιστούς όπως παχέος εντέρου, μαστού. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι το 60% των καρκινικών ιστών του ήπατος έχουν μειωμένη έκφραση SLCO1B3 σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς παρακείμενους ιστούς.

Το SLCO1B3 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανός βιοδείκτης για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αξιολόγηση της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού ή του ενδομητρίου, αφού σύμφωνα με κλινικές μελέτες το SLCO1B3 δρα ως κατασταλτικό σε όγκους που σχετίζονται με τα οιστρογόνα και ίσως να εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων αλλά και στην καταστολή του όγκου. Επομένως, η έκφραση του SLCO1B3 στους ιστούς μπορεί να συσχετιστεί με το στάδιο του καρκίνου και το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών (Tang et al., 2021).

Πληθώρα πολυμορφισμών του γονιδίου SLCO1B3 έχουν εντοπιστεί και στην συνέχεια συσχετίστηκαν με διάφορες ασθένειες και διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Συγκεκριμένα, πολυμορφισμοί του SLCO1B3 επηρεάζουν κυρίως την φαρμακοκινητική (κάθαρση, βιοδιαθεσιμότητα, αλληλεπιδράσεις) του φαρμάκου που χορηγείται, με αποτέλεσμα να απαιτούνται τροποποιήσεις στα δοσολογικά σχήματα που λαμβάνουν οι ασθενείς σύμφωνα με το γονότυπό τους (Shitara et al., 2012; Boivin et al., 2013; Wang et al., 2021; Sun et al., 2022). Τέτοιου είδους διαφορές μπορούν να εντοπιστούν ιδιαίτερα ανάμεσα σε πληθυσμούς διαφόρων εθνικοτήτων. (Namgoong et al., 2015).

Διαπιστώθηκε πως η συχνότητα των παραλλαγών βάσει του πολυμορφισμού rs7311358 διαφέρει ανάμεσα σε πληθυσμούς (Oetting et al., 2018) και σχετιζόταν με την ανταπόκριση των ασθενών σε θεραπεία με διάφορα φάρμακα, όπως οι στατίνες (Vanwong et al., 2022) και η μιτοτάνη - που έχει κυτταροτοξική δράση έναντι όγκων στα επινεφρίδια (Yin et al., 2021). Επιπλέον, έρευνα που έγινε σε πληθυσμό της Ταϊλάνδης έδειξε ότι ομόζυγοι στο παραλλακτικό αλληλόμορφο

Αδενίνη (AA) και ετερόζυγοι AG σχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα μη ανταπόκρισης σε φυσιολογική δόση ιματινίμης σε χορήγηση για χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Το παραλλακτικό αλληλόμορφο Αδενίνη του rs7311358 είχε σημαντικά μικρότερη πρόσληψη του γλυκουρονιδίου του μυκοφαινολικού οξέος στα κύτταρα από το αρχέγονο αλληλόμορφο Γουανίνη (Wankaew et al., 2022). Αντίστοιχη έρευνα που έγινε στην Βραζιλία διαπιστώθηκαν πανομοιότυπα αποτελέσματα. Δηλαδή, ασθενείς με γονότυπο AA ή AG παρουσίασαν μεγαλύτερη πιθανότητα μη ανταπόκρισης σε φυσιολογική δόση ιματινίμης και αφετέρου το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην φυσιολογική δόση είχαν γονότυπο GG (de Lima et al., 2015).

Επιπρόσθετα, καταγράφηκε σε ομόζυγους για το παραλλακτικό αλληλόμορφο (AA) 14 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος μετά από μεταμόσχευση ήπατος η συγκέντρωση της τακρολίμης στο αίμα να ξεπεράσει τα φυσιολογικά επίπεδα σε σχέση με τους ομόζυγους στο αρχέγονο αλληλόμορφο (GG) ή τους ετερόζυγους, (Kurzawski and Drozdzik, 2013). Ακόμη, η συγκέντρωση του μυκοφαινολικού οξέος σε μεταμόσχευση πνευμόνων επηρεάζεται από την παρουσία του πολυμορφισμού rs7311358 (Tague et al., 2021) και ταυτόχρονα επηρεάζει την επιβίωση του μοσχεύματος, αλλά και την πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος (Tague et al., 2020).

Αποδείχθηκε πως ο γονότυπος του SLCO1B3 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη καθώς το παραλλακτικό αλληλόμορφο σχετίστηκε με μειωμένη ικανότητα των κυττάρων να προσλαμβάνουν τεστοστερόνη σε σύγκριση με το αρχέγονο αλληλόμορφο (Hamada et al., 2008). Παρατηρήθηκαν επίσης διαφοροποιήσεις στην δόση συντήρησης της βαρφαρίνης σε άτομα με διαφορετικούς πολυμορφισμούς, με την μέση δόση στο μεταλλαγμένο γονίδιο να είναι μικρότερη από ότι στο αρχέγονο. Επομένως, θεωρήθηκε ότι το γονίδιο SLCO1B3 μπορεί να καθοριστεί ως βιοδείκτης σε φαρμακευτική αγωγή με βαρφαρίνης (Cai et al., 2017). ●

ABSTRACT

Tacrolimus: The urgent need to individualize treatment

Styliani-Christina Koukidi, George P. Patrinos

University of Patras, Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy

Immune suppression is a vital and life-saving method used in various diseases, such as autoimmune diseases and organ transplantations. Immunosuppression is defined as the suppression of the innate or acquired immune system, so that it does not resist infections or diseases. One of the most commonly used immunosuppressive medicinal compounds used in clinical practice, is tacrolimus. Tacrolimus as a medicinal substance has a narrow therapeutic range and several side effects may appear. At the same time, its pharmacokinetics can vary, therefore issues of toxicity or

transplant rejection are possible to arise. Due to this reason, therapeutic monitoring of the drug can be done to personalize the dosage for each patient/patient group. This variability in drug response between patients can attribute from genetic polymorphisms which affect the expression of enzymes or other proteins involved in the tacrolimus' metabolism or clearance. The most frequent variants that have been identified as possible factors include metabolism enzymes CYP3A4 and CYP3A5, regulatory genes such as POR and PXR, but also transport channels such as ABCB1.

KEY WORDS: immunosuppression, tacrolimus, pharmacogenomics, genetic polymorphism, variant

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Almazroo, O.A., Miah, M.K. and Venkataraman, R. 2017. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in Liver Disease* 21(1), pp. 1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
- Badri Man Shrestha (2017) 'REVIEW Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences', *Experimental and Clinical Transplantation*, 15(1).
- Bentata, Y. (2020) 'Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity', *Artificial Organs*, 44(2), pp. 140–152. Available at: <https://doi.org/10.1111/aor.13551>.
- Bilbao-Meseguer, I. et al. (2018) 'Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review', *Clinical Pharmacokinetics*, 57(9), pp. 1107–1121. Available at: <https://doi.org/10.1007/S40262-018-0636-7>.
- Boivin, A.-A. et al. (2013) 'Influence of SLCO1B3 Genetic Variations on Tacrolimus Pharmacokinetics in Renal Transplant Recipients', *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28(3), pp. 274–277. Available at: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-SH-093>.
- Cai, L.-L. et al. (2017) 'Identification of two novel genes SLC15A2 and SLCO1B3 associated with maintenance dose variability of warfarin in a Chinese population', *Scientific Reports*, 7(1), p. 17379. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17731-1>.
- Campagne, O., Mager, D.E. and Tornatore, K.M. (2019) 'Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Transplant Recipients: What Did We Learn About Sources of Interindividual

Variabilities?', *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(3), pp. 309–325. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcph.1325>.

- Cheung, C.Y. and Tang, S.C.W. (2022) 'Personalized immunosuppression after kidney transplantation', *Nephrology*, 27(6), pp. 475–483. Available at: <https://doi.org/10.1111/nep.14035>.
- Cozzi, E., Colpo, A. and De Silvestro, G. (2017) 'The mechanisms of rejection in solid organ transplantation', *Transfusion and Apheresis Science*, 56(4), pp. 498–505. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.07.005>.
- Derakhshan, N. (2012) 'Tacrolimus May Improve Neurologic Function in Solid Organ Transplant Recipients', *Journal of AIDS & Clinical Research*, 01(11). Available at: <https://doi.org/10.4172/scientificreports.432>.
- Edwards, I.R. and Aronson, J.K. 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 356(9237), pp. 1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
- Fernandez Rivera, C. et al. (2022) 'Bioavailability of once-daily tacrolimus formulations used in clinical practice in the management of De Novo kidney transplant recipients: the better study', *Clinical Transplantation*, 36(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.14550>.
- Francke, M.I. et al. (2021) 'Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(4), pp. 1918–1929. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.14585>.
- Garza, A.Z., Park, S.B. and Kocz, R. (2022) Drug Elimination.
- Gu, T.M. et al. (2022) 'Comparative effects of flucanazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations', *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 28(6), pp. 1357–1362. Available at: <https://doi.org/10.1177/10781552211029046>.
- Hamada, A. et al. (2008) 'Effect of SLCO1B3 Haplotype on Testosterone Transport and Clinical Outcome in Caucasian Patients with Androgen-Independent Prostatic Cancer', *Clinical Cancer Research*, 14(11), pp. 3312–3318. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4118>.
- Herman, T.F. and Santos, C. (2022) First Pass Effect.
- Iwasaki, K. 2007. Metabolism of Tacrolimus (FK506) and Recent Topics in Clinical Pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 22(5), pp. 328–335. doi: 10.2133/dmpk.22.328.
- Kurzawski, M. and Drożdżik, M. (2013) 'Pharmacogenetics in solid organ transplantation: genes involved in mechanism of action and pharmacokinetics of immunosuppressive drugs', *Pharmacogenomics*, 14(9), pp. 1099–1118. Available at: <https://doi.org/10.2217/pgs.13.89>.
- de Lima, L.T. et al. (2015) 'Relationship between SLCO1B3 and ABCA3 polymorphisms and imatinib response in chronic myeloid leukemia patients', *Hematology*, 20(3), pp. 137–142. Available at: <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000181>.
- Lu, Z., Bonate, P. and Keirns, J. (2019) 'Population pharmacokinetics of immediate- and prolonged-release tacrolimus formulations in liver, kidney and heart transplant recipients', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(8), pp. 1692–1703. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.13952>.
- Miedziaszczyk, M. et al. (2022) 'Controversial Interactions of Tacrolimus with Dietary Supplements, Herbs and Food', *Pharmaceutics*, 14(10), p. 2154. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102154>.
- Namgoong, S. et al. (2015) 'Comparison of genetic variations of the SLCO1B1, SLCO1B3, and SLCO2B1 genes among five ethnic groups', *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(3), pp. 692–697. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.08.033>.
- Nankivell, B.J. and Alexander, S.I. 2010. Rejection of the Kidney Allograft. *New England Journal of Medicine* 363(15), pp. 1451–1462. doi: 10.1056/NEJMra0902927.
- Niemi, M., Pasanen, M.K. and Neuvonen, P.J. (2011) 'Organic anion transporting polypeptide 1B1: A genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake', *Pharmacological Reviews*, 63(1), pp. 157–181. Available at: <https://doi.org/10.1124/PR.110.002857>.
- Noble, J. et al. (2021) 'Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation', *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 54–55, p. 101762. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101762>.
- Oetting, W.S. et al. (2018) 'Attempted validation of 44 reported SNPs associated with tacrolimus troughs in a cohort of kidney allograft recipients', *Pharmacogenomics*, 19(3), pp. 175–184. Available

- at: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0187>.
- Official Journal of the European Union (2015) EUR-Lex - C:2015:421:FULL - EN - EUR-Lex. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ%3AC%3A2015%3A421%3AFULL> (Accessed: 11 April 2023).
 - Ong, S.C. and Gaston, R.S. (2021) 'Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice', *Transplantation*, 105(3), pp. 484–495. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003350>.
 - Onizuka, M. et al. (2011) 'Cytochrome P450 genetic polymorphisms influence the serum concentration of calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic SCT recipients', *Bone Marrow Transplantation*, 46(8), pp. 1113–1117. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.273>.
 - Patel, M., Taskar, K.S. and Zamek-Gliszczyński, M.J. (2016) 'Importance of Hepatic Transporters in Clinical Disposition of Drugs and Their Metabolites', *Journal of Clinical Pharmacology*, pp. S23–S39. Available at: <https://doi.org/10.1002/JCPH.671>.
 - Patel, P. et al. (2012) 'Formulation strategies for drug delivery of tacrolimus: An overview', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(4), p. 169. Available at: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.106981>.
 - Plath, K.E.S., Grabbe, J. and Gibbs, B.F. (2003) 'Calcineurin antagonists differentially affect mediator secretion, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases from immunologically activated human basophils', *Clinical & Experimental Allergy*, 33(3), pp. 342–350. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01610.x>.
 - Sayilar, E.I. et al. (2022) 'The effect of calcineurin inhibitors on anthropometric measurements in kidney transplant recipients', *BMC Nephrology*, 23(1), p. 375. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12882-022-03004-1>.
 - SHANNON, M.W. 2007. Drug Interactions. In: Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Elsevier, pp. 97–104. doi: 10.1016/B978-0-7216-0693-4.50010-4.
 - Shitara, Y. et al. (2012) 'Long-lasting Inhibitory Effects of Cyclosporin A, but Not Tacrolimus, on OATP1B1- and OATP1B3-mediated Uptake', *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 27(4), pp. 368–378. Available at: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-096>.
 - Sikma, M.A. et al. (2020) 'Unbound Plasma, Total Plasma, and Whole-Blood Tacrolimus Pharmacokinetics Early After Thoracic Organ Transplantation', *Clinical Pharmacokinetics*, 59(6), pp. 771–780. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00854-1>.
 - Smith, N.F. et al. (2007) 'Variants in the SLCO1B3 Gene: Interethnic Distribution and Association with Paclitaxel Pharmacokinetics', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(1), pp. 76–82. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100011>.
 - Sun, R. et al. (2019) 'The Emerging Role of the SLCO1B3 Protein in Cancer Resistance', *Protein & Peptide Letters*, 27(1), pp. 17–29. Available at: <https://doi.org/10.2174/0929866526666190926154248>.
 - Sun, S. et al. (2022) 'Influence of calcineurin inhibitors and genetic polymorphism of transporters on enterohepatic circulation and exposure of mycophenolic acid in Chinese adult renal allograft recipients', *The Journal of Clinical Pharmacology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcph.2176>.
 - Sweeney, M.D. et al. (2019) 'Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back', *Physiological Reviews*, 99(1), pp. 21–78. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>.
 - Tague, L.K. et al. (2020) 'Impact of SLCO1B3 polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid', *The Pharmacogenomics Journal*, 20(1), pp. 69–79. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0086-0>.
 - Tague, L.K. et al. (2021) 'A Single Nucleotide Polymorphism in the SLCO1B3 Gene is Associated with Dose-Normalized Mycophenolic Acid AUC12', *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(4), p. S76. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.1926>.
 - Tang, T. et al. (2021) 'Highly expressed SLCO1B3 inhibits the occurrence and development of breast cancer and can be used as a clinical indicator of prognosis', *Scientific Reports*, 11(1), p. 631. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80152-0>.
 - Tetro, N. et al. (2018) 'The Placental Barrier: the Gate and the Fate in Drug Distribution', *Pharmaceutical Research*, 35(4), p. 71. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2286-0>.
 - Thomson, A.W., Bonham, C.A. and Zeevi, A. (1995) 'Mode of Action of Tacrolimus (FK506): Molecular and Cellular Mechanisms', *Therapeutic Drug Monitoring*, 17(6), pp. 584–591. Available at: <https://doi.org/10.1097/00007691-199512000-00007>.
 - Tönshoff, B. (2019) 'Immunosuppressants in Organ Transplantation', in, pp. 441–469. Available at: https://doi.org/10.1007/164_2019_331.
 - Transplant Immunology | British Society for Immunology (no date) British Society for Immunology. Available at: <https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/transplant-immunology> (Accessed: 16 May 2023).
 - Vanwong, N. et al. (2022) 'Association of Drug-Metabolizing Enzyme and Transporter Gene Polymorphisms and Lipid-Lowering Response to Statins in Thai Patients with Dyslipidemia', *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, Volume 15, pp. 119–130. Available at: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S346093>.
 - Venkataramanan, R. et al. 1995. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics* 29(6), pp. 404–430. doi: 10.2165/00003088-199529060-00003.
 - Vertzoni, M. et al. (2019) 'Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UN-GAP review', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134, pp. 153–175. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2019.04.013>.
 - Wang, J. et al. (2021) 'Diltiazem on tacrolimus exposure and dose sparing in Chinese pediatric primary nephrotic syndrome: impact of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B3 polymorphisms', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(1), pp. 71–77. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02977-y>.
 - Wankaew, N. et al. (2022) 'Genotypic and phenotypic landscapes of 51 pharmacogenes derived from whole-genome sequencing in a Thai population', *PLOS ONE*, 17(2), p. e0263621. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263621>.
 - Ward, R.M., Kern, S.E. and Lugo, R.A. 2012. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. In: Avery's Diseases of the Newborn. Elsevier, pp. 417–428. doi: 10.1016/B978-1-4377-0134-0.10034-4.
 - Yalcin, K. et al. (2021) 'Analyzing the clinical outcomes of switching from cyclosporine to tacrolimus in pediatric hematopoietic stem cell transplantation', *Clinical Transplantation*, 35(7). Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.14328>.
 - Yin, A. et al. (2021) 'Population Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Mitotane in Patients with Adrenocortical Carcinoma: Towards Individualized Dosing', *Clinical Pharmacokinetics*, 60(1), pp. 89–102. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00913-y>.
 - Yu, M., Liu, M., Zhang, W. and Ming, Y. 2018. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Current Drug Metabolism* 19(6), pp. 513–522. doi: 10.2174/1389200219666180129151948.
 - Zhang, D. et al. 2021. Intestinal Excretion, Intestinal Recirculation, and Renal Tubule Reabsorption Are Underappreciated Mechanisms That Drive the Distribution and Pharmacokinetic Behavior of Small Molecule Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry* 64(11), pp. 7045–7059. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01720.
 - Zhu, J. et al. (2020) 'Influence of Germline Genetics on Tacrolimus Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), p. 858. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21030858>.
 - Zuberbier, T. et al. (2001) 'The ascomycin macro-lactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(2), pp. 275–280. Available at: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116865>.

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Το γονιδίωμα των σύγχρονων Ελλήνων, ως εργαλείο, για τη μελέτη του αρχαίου DNA, αλλά και της υγείας

Τριανταφυλλίδης Κωνσταντίνος

Ομότιμος Καθηγητής Γενετικής και Γενετικής του Ανθρώπου
Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι εντυπωσιακές πρόοδοι στην ανάλυση του DNA σύγχρονων, αλλά και προϊστορικών, ανθρώπων έχουν συμβάλει σημαντικά στη διερεύνηση και κατανόηση της καταγωγής των Ελλήνων, αλλά και τις αιτιοπαθογένειες κληρονομικών ασθενειών που μαστίζουν τη χώρα μας. Αρχικά, η ομιλία θα επικεντρωθεί στην παρουσίαση της γενετικής κληρονομιάς των Ελλήνων, ξεκινώντας από την ιχνηλάτηση των προγονικών βιολογικών ριζών μας και φθάνοντας μέχρι την καταγραφή της γενετικής σύστασης των σύγχρονων Ελλήνων. Τα ιστορικά γεγονότα του ελλαδικού χώρου, καθώς επίσης και η εικόνα της γενετικής συνέχειας των Ελλήνων επιβεβαιώνονται από τα γενετικά ευρήματα. Στο

δεύτερο μέρος δίδονται στοιχεία για τον σημαντικό ρόλο που παίζει η αλληλούχιση ολόκληρου του DNA του ανθρώπου στην πρώιμη ανίχνευση γενετικών ασθενειών και στην έγκαιρη θεραπευτική επέμβαση. Η γονιδιωματική έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την ταχύτητα της διάγνωσης και να δώσει ευκαιρίες εξατομικευμένης χορήγησης φαρμάκων, καθώς και εφαρμογές στη σύγχρονη ιατρική ακριβείας και τις κυτταρικές θεραπείες. Στο πλαίσιο αυτό θα δοθούν στοιχεία για αρκετά ερευνητικά προγράμματα που εκπονούνται στη χώρα μας. Τέλος, για την καλύτερη δημόσια υγεία για όλους τους Έλληνες, προτείνεται να υιοθετηθούν ορισμένα καινοτόμα προγράμματα γονιδιωματικής.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Βιολογίας, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Η μελέτη του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι μια από τις πιο ελπιδοφόρες ερευνητικές κατευθύνσεις για την κατανόηση: α) της εξελικτικής ιστορίας ενός πληθυσμού και β) της αιτιοπαθογένειας χιλιάδων ασθενειών, που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του γονιδιώματος.

1) Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΚΑΤΟΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ, ΜΕ ΒΑΣΗ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΡΧΑΙΟΥ DNA

Αρκετοί ερευνητές, για να αποκαλύψουν περισσότερα στοιχεία για την καταγωγή των ανθρώπων, που έζησαν κατά τη Νεολιθική Εποχή και την Εποχή του Χαλκού, ανέλυσαν και συνέκριναν δείγματα DNA ανθρώπων που έζησαν στην Ελλάδα, στην Ευρασία και στην Αφρική.

1) Γονιδιωματική σύσταση των σημερινών κατοίκων της Ελλάδας

α) Δύο ερευνητικές ομάδες, προκειμένου να διερευνήσουν τη γενετική δομή των Ευρωπαϊκών πληθυσμών, ανέλυσαν χιλιάδες απλούς νουκλεοτιδικούς δείκτες σε άτομα που προέρχονταν από όλο τον Ευρωπαϊκό χώρο (Lao et al., 2008, Novembre et al., 2008). Η έρευνα αποκάλυψε ότι η γενετική ομαδοποίηση των Ευρωπαϊκών πληθυσμιακών δειγμάτων, σε μεγάλο βαθμό, αντικατοπτρίζει τον γεωγραφικό χάρτη της Ευρώπης.

β) Άλλη έρευνα, χρησιμοποιώντας χιλιάδες απλούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς από ευρωπαϊκά, ασιατικά και αφρικανικά πληθυσμιακά δείγματα, επιβεβαίωσε τη στενή γενετική συγγένεια μεταξύ Ελλήνων, Ιταλών και Ισπανών (Behar et al., 2013). Ειδικότερα, στο γράφημα της ανάλυσης κυρίων συνιστωσών, το πληθυσμιακό δείγμα από την Ελλάδα βρίσκεται γενετικά πολύ κοντά με τα πληθυσμιακά δείγματα από τη Ιταλία και την Ισπανία. Αντίθετα, τα πληθυσμιακά δείγματα από Σλαβικούς πληθυσμούς (Ρώσοι, Ουκρανοί), ακόμη και γειτονικών Βαλκανικών πληθυσμιακών δειγμάτων, π.χ. Βούλγαροι, είναι γενετικά πολύ μακριά από τους Έλληνες. Τέλος, το πληθυσμιακό δείγμα από την Ελλάδα είναι γενετικά πολύ μακριά από τον Τουρκικό πληθυσμό, καθώς και τους αφρικανικούς πληθυσμούς.

2) Η ιστορία των κατοίκων της Ελλάδας, με βάση μελέτες αρχαίου DNA

2.1) Οι Μινωίτες στο οροπέδιο του Λασιθίου

Ερευνητική ομάδα, με συντονιστή τον αείμνηστο Καθηγητή Γεώργιο Σταματογιαννόπουλο, απομόνωσε DNA από σκελετούς ατόμων που βρέθηκαν σε ταφικό σπήλαιο στο χωριό Άγιος Χαράλαμπος στο οροπέδιο του Λασιθίου

του της Κρήτης. Αυτοί ζούσαν πριν από 4.400 έως 3.700 χρόνια, δηλαδή την Εποχή του Χαλκού. Ακολούθησε ο προσδιορισμός της πρωτοδιάταξης περιοχής του μιτοχονδριακού DNA. Κατόπιν τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με παρόμοια αποτελέσματα από άλλους αρχαίους και σύγχρονους πληθυσμούς της Ευρώπης, της Αφρικής και της Μέσης Ανατολής (Hughey et al., 2013).

Από τη σύγκριση προέκυψε ότι κανένα από τα αρχαϊκά δείγματα της Κρήτης δεν έφερε την απλοομάδα L που χαρακτηρίζει πληθυσμούς της Αφρικής. Τα αποτελέσματα αυτά, σύμφωνα με τους ερευνητές, καταρρίπτουν ή τουλάχιστον εγείρουν πειστικές αμφιβολίες για τη θεωρία του Έβανς, ότι οι ιδρυτές του Μινωικού πολιτισμού είχαν Βορειοαφρικανική καταγωγή.

Επιπλέον, όταν η ανάλυση περιορίζεται στους πληθυσμούς που προέρχονται μόνο από την Ελλάδα, είναι εμφανής η στενή γενετική σχέση των Μινωιτών με τους σύγχρονους Κρητικούς. Ειδικότερα, οι Μινωίτες είναι πολύ κοντά γενετικά με τους σύγχρονους κατοίκους του οροπεδίου του Λασιθίου. Τα κύρια συμπεράσματα της πρωτοποριακής Αρχαιογενετικής μελέτης ήταν:

α) Οι σημερινοί κάτοικοι του οροπεδίου του Λασιθίου εξακολουθούν να φέρουν τις μητροπλευρικές γενετικές υπογραφές των αρχαίων προγόνων τους που ανέπτυξαν τον φημισμένο Μινωικό πολιτισμό.

β) Ο Μινωικός πολιτισμός αναπτύχθηκε, κατά τη Εποχή του Χαλκού, αυτόχθονα από τους απογόνους των Νεολιθικών εποίκων του νησιού.

2.2) Η γονιδιωματική ιστορία πληθυσμών εμβληματικών πολιτισμών του Αιγαίου

Ο Κυκλαδικός, ο Μινωικός και ο Μυκηναϊκός πολιτισμός χαρακτηρίζουν την Εποχή του Χαλκού στην Ελλάδα. Οι εμβληματικοί αυτοί πολιτισμοί έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση βασικών πολιτισμικών και κοινωνικών καινοτομιών, όπως η αστικοποίηση, οι σύνθετες κοινωνικές δομές, η τεχνολογική και η αγροτική εξειδίκευση, π.χ. κρασί, λάδι, κλπ. Μάλιστα στα τέλη της Εποχής του Χαλκού εμφανίζονται οι πρώτες μορφές γραφής: Μινωική Γραμμική Α, που δεν έχει αποκρυπτογραφεί και η Μυκηναϊκή Γραμμική Β (1.450 π.Χ.), που είναι η πρώτη βεβαιωμένη ελληνική μορφή γραφής, μία από τις ζωντανές γραφές/γλώσσες με τη μεγαλύτερη τεκμηριωμένη ιστορία στην Ινδοευρωπαϊκή οικογένεια γλωσσών.

Ερευνητική ομάδα, με συντονίστρια την Καθηγήτρια Χριστίνα Παπαγεωργοπούλου, πήρε δείγματα από καλά διατηρημένα σκελετικά κατάλοιπα σε αρχαιολογικούς χώρους του Αιγαίου και του ευρύτερου ελλαδικού χώρου. Αλληλούχισε πλήρως τα γονιδιώματα έξι ατόμων: τα 4 ήταν της Πρώιμης Εποχής του Χαλκού και ανήκαν και

στους τρεις πολιτισμούς, ενώ τα δύο ήταν από τη Βόρεια Ελλάδα της Μέσης Εποχής του Χαλκού. Ακόμη ανέλυσε πλήρως μιτοχονδριακά γονιδιώματα σε άλλα 11 άτομα της Πρώιμης Εποχής του Χαλκού (Clemente et al., 2021).

Η ανάλυση των αρχαίων αυτοσωματικών γονιδίων έδειξε ότι, κατά την Πρώιμη Εποχή του Χαλκού (5.300 - 4.000 χρόνια πριν), τα Κυκλαδικά, Μινωικά και Μυκηναϊκά γονιδιώματα ήταν γενετικά όμοια σε όλο το Αιγαίο και τη δυτική Ανατολία, παρά τις σημαντικές διαφορές τους στα ταφικά έθιμα, στην αρχιτεκτονική και στην τέχνη. Επιπρόσθετα, τα δείγματα από την Πρώιμη Εποχή του Χαλκού του Αιγαίου είχαν γενετική συνέχεια με τους προγενέστερους Νεολιθικούς πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου (6.500-3.300 π.Χ.).

Το πιο εντυπωσιακό στοιχείο του δημοσιεύματος είναι ότι, με βάση τα γενετικά ευρήματα, συμπεραίνεται ότι οι σημερινοί Έλληνες μοιράζονται το 90% της γενετικής καταγωγής τους με τους πληθυσμούς που ζούσαν στην Βόρεια Ελλάδα πριν από 4.000 χρόνια.

2.3) Η γενετική προέλευση των Μινωιτών και των Μυκηναίων

Η προέλευση των Μινωιτών και των Μυκηναίων (Εποχή του Χαλκού) απασχολεί, για πάνω από έναν αιώνα, αρχαιολόγους, ιστορικούς και γλωσσολόγους και οι σχετικές εκτιμήσεις βασιζόνταν έως τώρα κυρίως σε αρχαιολογικά και γλωσσολογικά δεδομένα. Επιστήμονες διερευνούσαν, επίσης, αν οι σημερινοί Έλληνες είναι απόγονοι των Μινωιτών και των Μυκηναίων ή αν οι αρχαίοι Μινωίτες και Μυκηναίοι εξαφανίστηκαν από την περιοχή. Αρχαιογενετική μελέτη εστίασε στην ανάλυση της γενετικής σύστασης, δηλ. της αλληλουχίας του γονιδιώματος οστών ή δοντιών Μινωιτών (2.900-1.700 π.Χ.), Μυκηναίων (1.700-1.100 π.Χ.), σκελετού από το Σπήλαιο Αλεπότρυπα στον κόλπο του Δυρού (περίπου 5.400 π.Χ.) και ανθρώπινων λειψάνων από τη ΝΔ Ανατολία (2.800-1.800 π.Χ.). Αυτά τα γονιδιώματα συγκρίθηκαν με το αρχαίο DNA δεκάδων ατόμων από την Ευρασία, καθώς και χιλιάδων σύγχρονων ανθρώπων (Lazaridis et al., 2017).

Τα επιστημονικά ευρήματα αυτής της πρωτοποριακής Αρχαιογενετικής μελέτης είναι τα ακόλουθα:

α) Οι Μινωίτες και οι Μυκηναίοι προήλθαν κυρίως από τους πρώτους νεολιθικούς γεωργούς στην περιοχή του Αιγαίου και παρουσίαζαν σημαντική γενετική συγγένεια, παρά τις όποιες διαφορές τους.

β) Οι σύγχρονοι Έλληνες είναι, σε μεγάλο βαθμό, γενετικά παρόμοιοι με τους Μυκηναίους, αλλά με κάποια επιπλέον αραίωση της πρώιμης Νεολιθικής καταγωγής τους. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι τα προηγούμενα γενετικά στοιχεία δεν σημαίνουν ότι οι σημερινοί Έλληνες είναι

απόλυτα γενετικά ταυτόσημοι με τους Μυκηναίους και τους μετέπειτα αρχαιοελληνικούς πληθυσμούς, αλλά ότι μοιράζονται μαζί τους ένα σημαντικό ποσοστό του γενετικού τους υλικού, που ξεπερνάει το 70%. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την ιδέα της γενετικής συνέχειας, πριν και μετά την εποχή των πρώιμων πολιτισμών της εποχής του Χαλκού, αλλά όχι της απομόνωσης στην ιστορία των πληθυσμών του Αιγαίου.

II) Η ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Η μελέτη του γονιδιώματος (DNA) του ανθρώπου είναι μια από τις πιο ελπιδοφόρες ερευνητικές κατευθύνσεις για την κατανόηση των χιλιάδων ασθενειών που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του γονιδιώματος. Τα αποτελέσματα των ερευνών, που σχετίζονται με το γονιδίωμα, αποκάλυπτουν τα μυστικά του μηχανισμού των ασθενειών και ανοίγουν τον δρόμο για την ανάπτυξη και παροχή διαγνωστικών και θεραπευτικών υπηρεσιών στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και την ανάπτυξη νέων θεραπειών, που απευθύνονται στην θεραπεία της αιτίας κάθε νόσου και όχι μόνο στη θεραπεία των συμπτωμάτων. Παρακάτω δίνονται συνοπτικά σχετικά προγράμματα που εκπονούνται στη χώρα μας.

II.1) Αιτίες θανάτου

Σύμφωνα με την ΕΛΣΤΑΤ, οι κυριότερες αιτίες των 131.025 θανάτων το 2020 στη χώρα μας ήταν τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος (περίπου 34,9%). Ακολουθούν οι θάνατοι από νεοπλασμάτα (περίπου 23,5%) και έπονται οι θάνατοι που οφείλονται σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (9,6%). Οι παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος περιλαμβάνουν εκείνες που σχετίζονται με την υψηλή αρτηριακή πίεση, τη χοληστερόλη, τον σακχαροδιαβήτη και το κάπνισμα. Οι πιο κοινές αιτίες θανάτου από παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος είναι ισχαιμικές καρδιοπάθειες και εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Σε σύγκριση με παλαιότερα έτη, το ποσοστό θανάτων από νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος στο σύνολο των θανάτων, από 10,0% που ήταν το 1938 ανήλθαν σε 34,9% το 2020. Αντίστοιχα, το ποσοστό θανάτων από καρκίνους από 4,1% το 1938, ανήλθαν σε 23,5% το 2020 (<https://www.statistics.gr/documents/20181/faaaacbf-9fc5-41db-c60b-3cb9ed90e7a5>).

Οι θάνατοι από τη νόσο COVID-19 ανήλθαν σε 5.0282 (2.955 άνδρες και 2.073 γυναίκες) κατά το 2020. Οι περισσότεροι θάνατοι καταγράφηκαν στην ηλικιακή ομάδα άνω των 75 ετών (3.226 θάνατοι) και ακολουθούν οι ηλικιακές ομάδες 60-74 ετών και 45-59 ετών με 1.362 και 371 θανάτους, αντίστοιχα.

Η πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο, με ποσοστό 5,5% είναι ο καρκίνος του πνεύμονα. Αυτό μάλλον οφείλεται στο γεγονός ότι το κάπνισμα είναι πολύ διαδεδομένο στη χώρα μας. Το 25% των ενηλίκων καπνίζει καθημερινά και είναι ένα από τα υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος στην ΕΕ. Η αντιμετώπιση του καπνίσματος αποτελεί σοβαρή προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία.

Επίσης, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, σχεδόν το 62,8% των ενηλίκων στην Ευρώπη είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην Ελλάδα (58,7%) είναι ίσα με τον μέσο όρο της ΕΕ, αλλά η παιδική παχυσαρκία αυξάνεται. Με τη γνώση ότι η νοσηρότητα της παχυσαρκίας αυξάνεται ιδιαίτερα όταν η έναρξή της είναι στην παιδική ηλικία, αναμένεται αυξημένη νοσηρότητα όχι μόνο σε παιδιά, αλλά και σε όλες τις ηλικίες.

II.2) Εθνικό πρόγραμμα προληπτικού μαζικού ελέγχου νεογνών

Ο υποχρεωτικός Πανελλαδικός Προληπτικός Έλεγχος Νεογνών (Ε.Π.Π.Ε.Ν.) ξεκίνησε το 1974. Στοχεύει στην έγκαιρη διάγνωση σπάνιων, αλλά σοβαρών κληρονομικών νοσημάτων που επιδέχονται θεραπεία. Το Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών πραγματοποιείται αποκλειστικά από το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ) που βρίσκεται στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», όπου και ελέγχεται το σύνολο των νεογνών της χώρας (<https://ich.gr/%CE%B5-%CF%80-%CF%80-%CE%B5-%CE%BD/>).

Το πρόγραμμα είναι αρκετά περιορισμένο, μια και ελέγχονται μόνο τέσσερις κληρονομικές διαταραχές: φαιυλοκετονουρία, ανεπάρκεια του ένζυμου αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, γαλακτοζαιμία και συγγενής υποθυρεοειδισμός. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτών των διαταραχών μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών.

II.3) Εθνικό Πρόγραμμα Μεσογειακής αναιμίας και λοιπόν Αιμοσφαιρινοπαθειών

Το 1974 ξεκίνησε το πανελλαδικό πρόγραμμα ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης του κόσμου, για την ασφαλή και δωρεάν διάγνωση των φορέων και την κλινική αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας (θαλασαιμία) που είναι η πιο συχνή γενετική διαταραχή στην Ελλάδα. Υλοποιείται μέσω 38 μονάδων πρόληψης σε όλη τη χώρα και είναι δωρεάν. Από την έναρξη του προγράμματος σημειώθηκε μείωση κατά 81,1% στις νέες περιπτώσεις β-θαλασαιμίας και μείωση κατά 84,6% στις νέες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων. Η Προγεννητική Ανάλυση εφαρμόζεται στην Ελλάδα από το 1977. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο Σπύρος Δοξιάδης ήταν από τους αρχικούς

υποστηρικτές του Προγράμματος (<http://www.opengov.gr/yyka/?c=7387>).

II.4) Το Εθνικό Δίκτυο Ιατρικής Ακρίβειας για την Ογκολογία, Καρδιολογία & την Πρόληψη του Νεανικού Αιφνίδιου Θανάτου και Νευροεγκεφυλιστικά νοσήματα

Αποτελεί δίκτυο ερευνητικών φορέων και νοσοκομειακών κλινικών, που ιδρύθηκε το 2018. Στοχεύει στον συντονισμό και αξιοποίηση ολόκληρου του επιστημονικού δυναμικού της χώρας, που δραστηριοποιείται σ' αυτόν τον αναδυόμενο τομέα της Ιατρικής. Ήδη το Εθνικό Δίκτυο Ιατρικής Ακρίβειας για την Ογκολογία συνεισέφερε ουσιαστικά στη βέλτιστη αντιμετώπιση 5.500 καρκινοπαθών. Στις 31.12.2021, έπειτα από 3 χρόνια επιτυχούς δραστηριότητας, έληξε η λειτουργία του.

Το Εθνικό Δίκτυο Ιατρικής Ακρίβειας στην Καρδιολογία και την Πρόληψη του Νεανικού Αιφνίδιου Θανάτου στοχεύει στον πυρήνα του νεανικού αιφνίδιου θανάτου χρησιμοποιώντας τις εξελίξεις στη γενετική και στην πολυπαραμετρική προσέγγιση των νοσημάτων και στην αντιμετώπιση των κληρονομικών νοσημάτων της καρδιάς.

Ο σκοπός του τρίτου άξονα συνίσταται στην προαγωγή της Ιατρικής Ακρίβειας στα Νευροεγκεφυλιστικά νοσήματα (νόσος Πάρκινσον, Πολλαπλή Σκλήρυνση, νόσος Αλτσχάιμερ και άλλες μορφές άνοιας), με έμφαση στη γενετική τους βάση, και στην επίτευξη προόδου στον συγκεκριμένο τομέα μέσω της δημιουργίας εθνικής καταγραφής, με εστίαση στην πρώιμη-προκλινική διάγνωση που θα επιτρέψει την έγκαιρη πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση.

Στην πρώτη φάση ανάπτυξης του Δικτύου δημιουργήθηκαν τέσσερις Μονάδες Ιατρικής Ακρίβειας, δύο στην Αθήνα και από μία στην Θεσσαλονίκη και Ηράκλειο Κρήτης. Κεντρικός προσανατολισμός του είναι τα οφέλη της εξατομικευμένης περίθαλψης, που θα προκύπτουν από την Ιατρική Ακρίβεια, να είναι προσβάσιμα σε όλους τους πολίτες μέσω του Δημόσιου Συστήματος Υγείας. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε: Ογκολογία (<https://oncormnet.gr/>), Καρδιολογία (<https://icardiacnet.gr/>) και Νευρολογία (<https://neurormnet.gr/>).

Τα αρμόδια υπουργεία πρέπει να συνεχίσουν τη χρηματοδότηση της δεύτερης φάσης ανάπτυξης αυτών των εμβληματικών πρωτοβουλιών.

II.5) Ελληνικό Δίκτυο Μοριακής Ογκολογίας (ΕΔΙΜΟ)

Το ΕΔΙΜΟ, δημιουργήθηκε τον Ιούνιο του 2022 και λειτουργεί υπό την εποπτεία της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Καινοτομίας του Υπουργείου Ανάπτυξης και

Επενδύσεων. Σκοπός του δικτύου είναι ο συντονισμός ελληνικών πανεπιστημιακών και ερευνητικών ιδρυμάτων, τα οποία δραστηριοποιούνται σε έρευνα αιχμής στον τομέα της υγείας, της μοριακής ογκολογίας και της ιατρικής ακριβείας. Πιο συγκεκριμένα, το δίκτυο φιλοδοξεί να συμβάλει αφενός στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου και αφετέρου στην ανάπτυξη νέων τεχνικών για την καλύτερη ανίχνευση των όγκων και την προσαρμογή των υπηρεσιών υγείας στην εξατομικευση της πρόληψης και της περίθαλψης των ογκολογικών ασθενών. Ο απώτερος στόχος του ΕΔΙΜΟ είναι κάθε ασθενής αυτής της χώρας να έχει πρόσβαση, άμεσα και χωρίς οικονομική επιβάρυνση, στην καλύτερη δυνατή εξατομικευμένη θεραπεία με βάση τα διεθνή επιστημονικά πρότυπα.

Συντονιστής του δικτύου είναι το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), με επικεφαλής τον Πρόεδρο του Ιδρύματος και καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Νεκτάριο Ταβερναράκη. Επιστημονικός υπεύθυνος είναι ο Καθηγητής Κωνσταντίνος Στρατάκης, κλινικός γενετιστής, γιατρός και διευθυντής ερευνών γενετικής και ιατρικής ακριβείας στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας του ΙΤΕ (<https://gsri.gov.gr/to-ite-syntonizei-to-elliniko-diktyo-moriakis-ogkologias-me-chrimatodotisi-apolto-tameio-anakampsis-kai-anthektikotitas/>).

Στο δίκτυο συμμετέχουν το ΙΤΕ, το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, το Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, το Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ», το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, το Πανεπιστήμιο Κρήτης και το Πανεπιστήμιο Πατρών, προσφέροντας υπηρεσίες ανάλυσης βιοδεικτών μοριακής ογκολογίας σε ασθενείς με αιματολογικά ή συμπαγή νεοπλασμάτα.

II.6) Υπηρεσία RARE-ID

Έχει χρηματοδοτηθεί από το ΕΣΠΑ για να προσφέρει δωρεάν γενετικούς ελέγχους σε παιδιά με σπάνια νευροαναπτυξιακά νοσήματα, αυτισμό, κληρονομούμενο καρκίνο, ημικρανίες, σακχαρώδη διαβήτη, κ.ά. Διεξάγει: α) Πλήρη αλληλούχιση όλου του γονιδιώματος. β) Πλήρη αλληλούχιση όλου του εξωμυώματος. γ) Μοριακό Καρυότυπο Υψηλής Ανάλυσης. Στο πρόγραμμα συμμετέχουν: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικό, η εταιρεία λογοθεραπείας Habilis, η Φαρμακευτική Σχολή Αθηνών και η εταιρεία QIX. (Βλέπε NEOSCREEN ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΕ, https://neoscreen.online/blogs/news/rare_id).

II.7) Το ερευνητικό πρόγραμμα «Το Γονιδίωμα της Ελλάδας» [The Genome of Greece (GoGreece)]

Είναι ένα μακροπρόθεσμο εθνικό πρόγραμμα γονιδιωματικής ιατρικής, που ξεκίνησε το 2010. Αποσκοπεί στην εξακρίβωση της γενετικής ετερογένειας των κληρονομικών νόσων στην Ελλάδα και την επιτάχυνση της εφαρμογής της γονιδιωματικής ιατρικής στην ελληνική κλινική πραγματικότητα, ακολουθώντας μια ολιστική διεπιστημονική προσέγγιση, που περιλαμβάνει εργαστηριακές και βιοπληροφορικές πρακτικές, αλλά και προσεγγίσεις δημόσιας υγείας στη γονιδιωματική, όπως βιοηθική, εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, ενημέρωση του κοινού, καθώς και την επίλυση νομικών αλλά και κοινωνικών ζητημάτων σχετικών με το αντικείμενο της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής. Το πρόγραμμα συντονίζεται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών (<https://permed.upatras.gr/index.php/en/resources/gogreece>), υπό την ομπρέλα του διεθνούς ερευνητικού κέντρου The Golden Helix Foundation στο Λονδίνο (Κατρή Ε. και Πατρινός Γ., 2021).

II.8) Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία «1+ εκατομμύρια γονιδιώματα»

Είναι διεθνής κοινοπραξία [Beyond 1 million Genomes ((1+MG)] από 25 χώρες της ΕΕ, το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Νορβηγία. Η πρωτοβουλία «1+ εκατομμύρια γονιδιώματα» ξεκίνησε το 2020. Στόχος της είναι να καταστήσει δυνατή την ασφαλή πρόσβαση στη γονιδιωματική έρευνα και στα αντίστοιχα κλινικά δεδομένα σε ολόκληρη την Ευρώπη, καθώς επίσης η εξατομικευμένη υγειονομική περίθαλψη και η χάραξη πολιτικής στον τομέα της υγείας. Η πρωτοβουλία αυτή έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την πρόληψη των ασθενειών, να επιτρέψει πιο εξατομικευμένες θεραπείες και να υποστηρίξει ρηξικέλευθες έρευνες. Επιπλέον, η πανευρωπαϊκή πρωτοβουλία στοχεύει στη διευκόλυνση της διασυνοριακής πρόσβασης σε γονιδιωματικά δεδομένα. Παράγει επίσης εργαλεία για να βοηθήσει τις χώρες να αξιολογήσουν μόνοι τους την ετοιμότητά τους να εφαρμόσουν τη γονιδιωματική στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Η χώρα μας είναι πλήρες μέλος του προγράμματος (<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/1-million-genomes>)

II.9) Καινοτόμα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου

Η πρόληψη στη χώρα μας είναι διαχρονικά υποβαθμισμένη, με αποτέλεσμα το 75% των θανάτων να οφείλο-

νται στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο, ενώ σε μεγάλο βαθμό μπορούν να προληφθούν. Αποτέλεσμα αυτού είναι να χάνουμε αρκετά χρόνια από το προσδόκιμο της ζωής μας. Η Πολιτεία πλέον δεν περιμένει να πάει ο πολίτης στον ιατρό επειδή παρουσίασε κάποιο σύμπτωμα, αλλά προσεγγίζει εκείνη τον πολίτη για να του υπενθυμίσει να φροντίσει τον εαυτό του, διαμορφώνοντας παράλληλα το κατάλληλο πλαίσιο, ώστε να γίνεται χωρίς τλαιπωρία και κόστος. Ήδη υλοποιούνται τα ακόλουθα Εθνικά προγράμματα:

- Πρόγραμμα Πρόληψης του Καρκίνου του Μαστού.
- Πρόγραμμα Πρόληψης του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας.
- Πρόγραμμα Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νοσημάτων.
- Πρόγραμμα Πρόληψης του Καρκίνου του Παχέου Εντέρου.
- Σχέδιο Δράσης για την αντιμετώπιση της Άνοιας και της νόσου Alzheimer

II.10) Προσυμπτωματικός γενετικός έλεγχος 1.000 νεογνών με το πρόγραμμα FirstSteps

Το 1% των ατόμων γεννιέται με ένα γενετικό νόσημα. Το 80% θα το εμφανίσει στα πρώτα 10 χρόνια της ζωής του, οι υπόλοιποι ως ενήλικες. Αυτό σημαίνει ότι στην Ελλάδα γεννιούνται κάθε χρόνο 800 παιδιά με γενετικό νόσημα. Μέχρι στιγμής, μόνο 50 από αυτά διαγιγνώσκονται στο πλαίσιο του Εθνικού Προληπτικού Μαζικού Ελέγχου Νεογνών (Παράγραφος II.3).

Πρόκειται για πιλοτικό πρόγραμμα γενετικού ελέγχου νεογνών, που υποστηρίζεται από τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας. Στόχος του προγράμματος είναι ο δωρεάν προσυμπτωματικός έλεγχος τουλάχιστον 1.000 νεογνών, τις πρώτες 30 ημέρες από τη γέννησή τους. Η δεύτερη φάση του προγράμματος προβλέπει τον έλεγχο 20.000 παιδιών. Στο πρόγραμμα γίνεται χρήση ταχείας αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος νεογνών, σε μια σταγόνα αίματος, για τον έλεγχο και τον εντοπισμό 510 θεραπεύσιμων γενετικών παθήσεων, πριν τα βρέφη αρρωστήσουν. Ο στόχος δηλ. του προγράμματος FirstSteps (<https://www.firststeps-ngs.gr/>) είναι να γίνεται πρώιμη ανίχνευση σε ασυμπτωματικά νεογνά και θα οδηγήσει σε έγκαιρη θεραπευτική επέμβαση. Ο Καθηγητής Γενετικής Πέτρος Τσιπούρας στο Πανεπιστήμιο του Γέιλ (ΗΠΑ) είναι επιστημονικός υπεύθυνος του προγράμματος. Στην πρώτη φάση του προγράμματος συμμετέχουν το Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» στην Αθήνα, το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλίας στη Λάρισα και το Νοσοκομείο Παπαγεωργίου στη Θεσσαλονίκη. Η διεθνής μελέτη συντονίζεται από το Νοσοκομείο Παιδών Rady στο San Diego των Η.Π.Α (<https://beginnings.gr/>).

II.11 Προληπτική φαρμακογονιδιωματική ανάλυση για την αποφυγή παρενεργειών φαρμάκων

Η Ελλάδα είναι μέλος της κοινοπραξίας «Πανταχού παρούσα Φαρμακογονιδιωματική» (Ubiquitous pharmacogenomics, <https://urpgx.eu/>) επτά ευρωπαϊκών χωρών, η οποία στοχεύει στην εισαγωγή φαρμακογονιδιωματικών δοκιμών στην τυπική περίθαλψη ασθενών (<https://urpgx.eu/>). Για τη διεξαγωγή μεγάλης κλίμακας προληπτικών φαρμακογονιδιωματικών δοκιμών, η κοινοπραξία έχει σχεδιάσει ένα πρόγραμμα γονιδιωματικών δεδομένων. Ο στόχος είναι να διερευνηθεί εάν ο γενότυπος των φαρμακογονιδιωματικών δεικτών είναι οικονομικά εφικτός και βελτιώνει την υγεία των ασθενών. Συντονιστής του προγράμματος είναι το Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας και Ανοσολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών (https://urpgx.eu/wp-content/uploads/2017/03/GRE_Patient_InformationLeaflet.pdf).

II.12) Πρόληψη της παχυσαρκίας μέσω Βιολογικών και Συμπεριφορικών Προσαρμοσμένων παρεμβάσεων για εσάς. Χρηματοδότηση από ΕΕ.

Σε ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας, η Ελλάδα βρίσκεται στις υψηλότερες θέσεις στην Ευρώπη. Μεταξύ των χωρών της Ευρώπης, για τις ηλικίες 5-9 ετών η Ελλάδα βρίσκεται στη δεύτερη, ενώ για τις ηλικίες 10-19 ετών στην πρώτη θέση, καθώς περίπου 1 στα 3 παιδιά είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Το έργο BETTER4U στοχεύει στην αποκάλυψη της αλληλεπίδρασης μεταξύ βιολογικών και καθοριστικών παραγόντων της παχυσαρκίας και του τρόπου ζωής και να καλύψει το τρέχον χάσμα μεταξύ έρευνας και αποτελεσματικών εξατομικευμένων παρεμβάσεων. Πρόκειται για μια κοινοπραξία 28 συνεργατών, υπό τον συντονισμό του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, προκειμένου να υποστηρίξει την εφαρμογή και να προσφέρει κλινικές δοκιμές υψηλών προδιαγραφών στην Πρόληψη της Παχυσαρκίας και την Ιατρική Έρευνα. (<https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-hlth-2022-stayhlth-01-05-two-stage>).

II.13) Πρωτοβουλία συσχέτισης του γονιδιώματος (DNA) του ανθρώπου με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19

Τον Μάρτιο του 2020, χιλιάδες επιστήμονες από όλο τον κόσμο ενώθηκαν για να απαντήσουν στο πιεστικό και περίπλοκο ερώτημα: γιατί ορισμένοι ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ασθένεια, που απαιτεί νοσηλεία, ενώ άλλοι δραπέτεύουν με ήπια ή καθόλου συμπτώματα; Απαντήσεις σ' αυτά τα ερωτήματα θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον εντοπισμό ατόμων με

ασυνήθιστα υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης και να συμβάλουν στη γνώση της βιολογίας της μόλυνσης και της νόσου COVID-19. Η διεθνής προσπάθεια, γνωστή ως «The COVID-19 Host Genetics Initiative», διευθύνεται από τον Andrea Ganna στο Ινστιτούτο Μοριακής Ιατρικής Φινλανδίας στο Ελσίνκι με συνεργάτες σε όλο τον κόσμο (COVID-19 host genetics initiative -<https://www.covid19hg.org/about/>).

Από τη χώρα μας, ως μέλη συλλογής και ανάλυσης δεδομένων, συμμετέχουν:

- Κέντρο Βιολογίας Συστημάτων στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.
- Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
- Παθολογική και Μονάδα Λοιμωδών Νοσημάτων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.
- Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

II.14) GREECE vs. CORONA

Οι συνεργαζόμενοι φορείς θα υλοποιήσουν το έργο με την ονομασία: “Εμβληματική Δράση για την αντιμετώπιση του ιού SARS-CoV-2. Πρόκειται για επιδημιολογική μελέτη στην Ελλάδα μέσω εκτεταμένων εξετάσεων αντίχενωσης ιού και αντισωμάτων, αλληλούχισης ιικών γονιδιωμάτων και γενετικής ανάλυσης ασθενών” (<https://greecevs corona.gr/>).

Βασικοί στόχοι του έργου SARS-Cov-2-GR είναι:

- Ανάπτυξη αξιόπιστων μεθόδων μοριακής και ανοσολογικής ταυτοποίησης του ιού με δυνατότητα ευρείας διαγνωστικής εφαρμογής.
- Αλληλούχιση του γονιδιώματος με τεχνολογία επόμενης γενιάς και αντικείμενο την κατανόηση της μοριακής εξέλιξης του ιού και της αλληλεπίδρασης του ιού και του ξενιστή-ανθρώπου. Προς τούτο θα αναλυθεί το γενετικό προφίλ χιλιάδων ασθενών και οι παραλλαγές του κορωνοϊού SARS-CoV-2 που τους έχει μολύνει.

Συνεργαζόμενοι Φορείς:

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών

Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής

Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΕΒΕ Α. Φλέμινγκ

Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής

II.15). Ελληνικό Ινστιτούτο Ανθρώπινης Γονιδιωματικής

Η Γονιδιωματική Ιατρική αποτελεί επανάσταση για την ιατρική πρακτική, καθώς βασίζεται στην εκτεταμένη γενετική ποικιλομορφία του κάθε ατόμου. Προς τούτο, το 2022, ιδρύθηκε το «Ελληνικό Ινστιτούτο Ανθρώπινης Γονιδιωματικής» (ΕΙΓΑ), που αποτελεί ένα νέο Ινστιτούτο του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), με έδρα την Αθήνα. Οι ερευνητές του Ινστιτούτου θα μελετούν το γενετικό υλικό (DNA) και θα μπορούν να εντοπίζουν τις συσχετίσεις ανάμεσα σε γονίδια και ασθένειες. Ειδικότερα, αποστολή του Ινστιτούτου, με σκοπό τη βελτίωση της δημόσιας υγείας, είναι η διεξαγωγή υψηλού επιπέδου ανταγωνιστικής έρευνας στα πρότυπα κορυφαίων κέντρων του εξωτερικού στον τομέα της γενετικής ανθρώπου, καθώς και η παροχή υπηρεσιών αξιοποιώντας την ποικιλομορφία τοπικών γονιδιωματικών παραλλαγών και την ιστορία του ελληνικού πληθυσμού (<https://gsri.gov.gr/sto-ite-idryetai-to-elliniko-institutouto-gonidiomatikis-tou-anthropou/>).

III) ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΥΙΟΘΕΤΗΣΗΣ ΝΕΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

III.1) Ένταξη της κυστικής ίνωσης στον προληπτικό έλεγχο νεογνών

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) ή Ίνοκυστική Νόσος είναι μια σοβαρή κληρονομική πάθηση που επηρεάζει τους πνεύμονες, το πάγκρεας, το συκώτι, τα έντερα, τα ιγμόρεια και το αναπαραγωγικό σύστημα. Στη χώρα μας, η κυστική ίνωση είναι η δεύτερη σε συχνότητα κληρονομική ασθένεια, μετά τη μεσογειακή αναιμία. Ολλανδία, Αυστρία, Ιταλία, Ισπανία, Βέλγιο και οι περισσότερες πολιτείες της Αυστραλίας και της Αμερικής προσφέρουν προγεννητικό γενετικό έλεγχο. Θα πρέπει λοιπόν και η ΚΙ να συμπεριληφθεί άμεσα στον υποχρεωτικό Πανελλαδικό Προληπτικό Έλεγχο Νεογνών (<https://www.acog.org/womens-health/faqs/cystic-fibrosis-prenatal-screening-and-diagnosis>).

III.2) Ένταξη της χώρας μας στο Ευρωπαϊκό Κοινό Πρόγραμμα One Health

Το πρόγραμμα One Health (<https://onehealthjeu.eu/>) αναγνωρίζει ότι η ανθρώπινη υγεία είναι στενά συνδεδεμένη με την υγεία των ζώων και το περιβάλλον, δηλαδή οι ζωοτροφές, η ανθρώπινη τροφή, η υγεία των ζώων και των ανθρώπων και η μόλυνση του περιβάλλοντος συνδέονται στενά. Επομένως, η μελέτη όλων αυτών των παραγόντων, που αλληλοεπηρεάζονται μεταξύ τους, είναι επιτακτική. Σύμφωνα με την έννοια «Προληπτική-Ανίχνευση-Απόκρι-

ση», το πρόγραμμα ΟΗΕJP έχει ενισχύσει τη συνεργασία μεταξύ 47 Ευρωπαϊκών Ινστιτούτων ενισχύοντας τη διεπιστημονική συνεργασία και την ενοποίηση των δραστηριοτήτων. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω ειδικών Κοινών Ερευνητικών Προγραμμάτων, Κοινών Ολοκληρωτικών Έργων και δραστηριοτήτων εκπαίδευσης και κατάρτισης στους τομείς των ζωνόσων, της μικροβιακής αντοχής και των αναδυόμενων απειλών.

III.4) Αλληλούχιση του γονιδιώματος όλων των νεογνών

Η Βρετανική Κυβέρνηση ανακοίνωσε το: “Πρόγραμμα αλληλούχισης όλου του γονιδιώματος 100.000 νεογνών για τη διάγνωση 200 θεραπεύσιμων διαταραχών”. Ο γενετικός έλεγχος προσφέρεται δωρεάν από το σύστημα υγείας της χώρας. Ήδη ανακοινώθηκε ότι 5.500 παιδιά διαγνώστηκαν με σπάνιες γενετικές διαταραχές. Αυτή η προκαταρκτική μελέτη έδειξε πώς οι κλινικοί γιατροί, οι επιστήμονες του γονιδιώματος και οι βιοπληροφορικοί θα μπορούσαν από κοινού να οδηγήσουν στη μοριακή διάγνωση αναπτυξιακών διαταραχών, που ταλανίζουν εκατομμύρια παιδιά σε όλον τον κόσμο (Wright et al., 2023).

Στην πόλη της Νέας Υόρκης, ένα παρόμοιο πρόγραμμα ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη και θα εξετάσει λίγο μεγαλύτερο αριθμό ασθενειών σε 100.000 νεογνά (<https://www.science.org/content/article/sequencing-projects-will-screen-200-000-newborns-disease-genes>).

Μια εθνική μελέτη στις ΗΠΑ, για τον εντοπισμό ανωμαλιών που ευθύνονται για γενετικές διαταραχές σε νεογνά και βρέφη, διαπίστωσε ότι η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (20.000 γονίδια) είναι σχεδόν διπλάσια αποτελεσματική (49%) από μια στοχευμένη (1.722 γονίδια, αποτελεσματικότητα 27%, πρόγραμμα NewbornDx) γονιδιακή αλληλούχιση. Η επιτυχής διάγνωση, όσο το δυνατόν νωρίτερα, της γενετικής διαταραχής ενός βρέφους βοηθά στη διασφάλιση της καλύτερης ιατρικής φροντίδας (Maron et al., 2023).

Στη χώρα μας γεννιούνται κάθε χρόνο 800 παιδιά με γενετικό νόσημα. Μέχρι στιγμής, μόνο 50 από αυτά τα παιδιά διαγιγνώσκονται στο πλαίσιο του Εθνικού Προληπτικού Προγράμματος ελέγχου νεογνών, που ελέγχει μόνο τέσσερα γενετικά νοσήματα. Η χρησιμοποίηση όμως δύο τεχνολογιών, δηλ. της ανάλυσης του εξονιώματος σε συνδυασμό με την ανάλυση όλου του DNA, φέρνουν την επαναστατική δυνατότητα εντοπισμού όλων των σοβαρών γενετικών διαταραχών στα νεογνά, τα οποία αν ανιχνευτούν εγκαίρως μπορεί να θεραπευτούν και έτσι να γίνει πρόληψη σε σοβαρές αναπηρίες ή και θανάτους.

Παράλληλα, με την καθολική ταχεία αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος των νεογνών, οι υπεύθυνοι θα

πρέπει να επιλύσουν ορισμένα ηθικά, νομικά, κοινωνικά και οικονομικά ζητήματα, π.χ. η ενημερωμένη γονική συναίνεση και πιθανή δευτερεύουσα χρήση γονιδιωματικών πληροφοριών. Τέλος, η χρηματοδότηση του έργου ενδεχομένως θα μπορεί να γίνει από δωρητές/ευεργέτες, όπως γίνεται σε φημισμένα πανεπιστήμια των ΗΠΑ για την προώθηση της υγείας. Μια τέτοια αλτρομιστική ενέργεια θα κάνει τους ευεργέτες/δωρητές υπερήφανους, που επένδυσαν στην επιστήμη για τη βελτίωση της υγείας των συμπατριωτών τους.

Επιπρόσθετα, για τη βιώσιμη εφαρμογή της γονιδιωματικής ιατρικής στη φροντίδα των νεογνών με ηθικό, αποτελεσματικό και δίκαιο τρόπο, πρέπει να διασφαλιστεί η πρόσβαση στη γενετική και γονιδιωματική γνώση, πρόσβαση σε γονιδιωματικές δοκιμές, οι οποίες επί του παρόντος περιορίζονται από αυτούς που δύνανται να πληρώσουν, εφικτές διαδικασίες για την παραγγελία αυτών των εξετάσεων και πρόσβαση για παρακολούθηση στον κλινικό και ερευνητικό τομέα.

III.5) Προληπτικό γενετικό τεστ για τρεις κοινές γενετικές παθήσεις στα 30ά γενέθλια ενός ατόμου

Ο καθολικός γονιδιωματικός έλεγχος του πληθυσμού στην ηλικία των 30 ετών με χρήση συγκεκριμένο πάνελ γονιδίων θα επιτρέψει τη μοριακή διάγνωση τριών κληρονομικών παθήσεων (Guzauskas et al., 2023), όπως:

- Κληρονομικός καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών για 15 γονίδια (ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, HER2, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 και TP53).
- Σύνδρομο Lynch (ή κληρονομικός χωρίς πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου ή HNPCC). Γενετικός έλεγχος σε πέντε γονίδια (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 και EPCAM).
- Οικογενής υπερχοληστερολαιμία – συνδέεται με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών. Γενετικός έλεγχος στα γονίδια: APOB, LDLR, LDLRAP1 και PCSK9.

Η υιοθέτηση ενός τεστ γενετικού προφίλ από δείγμα σάλιου για τα 30ά γενέθλια θα μπορούσε να σώσει ζωές και κόστος, εάν οι φορείς έχουν πρόσβαση σε προληπτικές παρεμβάσεις.

III.6) Βελτίωση του νομικού πλαισίου για να αντιμετωπιστεί η πολυπλοκότητα της πρόσβασης σε γονιδιακές θεραπείες

(<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-gene-therapy>)

Στην Ελλάδα, περίπου 500.000 ασθενείς έχουν δια-

γνωστεί με σπάνιες ασθένειες. Μια αχτίδα ελπίδας για ορισμένους πάσχοντες από σπάνιες ασθένειες είναι η επιλογή της γονιδιακής θεραπείας, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διαχείριση και τη θεραπεία ασθενειών για τις οποίες δεν υπάρχουν άλλες επιλογές θεραπείας.

Το ελληνικό νομοθετικό πλαίσιο στερείται συγκεκριμένων λύσεων για την προώθηση των γονιδιακών θεραπειών και τη βελτίωση της πρόσβασης των ασθενών, ενώ εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της πολύ καθυστερημένης διάγνωσης και της οικονομικής υποστήριξης, μια και το κόστος της γονιδιακής θεραπείας ξεπερνάει το ένα εκατομμύριο ευρώ, ποσό που μάλλον δεν διαθέτει καμία οικογένεια ή ασθενής. Υπάρχουν βέβαια φιλανθρωπικά ιδρύματα που παρέχουν οικονομική υποστήριξη σε ασθενείς ή προωθούν την ανάπτυξη γονιδιακών θεραπειών στην Ελλάδα, όπως είναι το Ίδρυμα Μαριάννα Βαρδινογιάννη, το οποίο ίδρυσε το πρώτο Κέντρο Κυτταρικής και Γονιδιακής Θεραπείας για παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα.

Βέβαια, έχει γίνει ένα θετικό βήμα για την πρόσβαση των ασθενών με τις Εξατομικευμένες Κυτταρικές & Γονιδιακές Θεραπείες δίπλα στον Έλληνα Ασθενή (POCare). Το πρόγραμμα ξεκίνησε το 2021, αλλά αποτελέσματα του προγράμματος δεν έχουν ακόμη φανεί. Φορέας υλοποίησης: THERACELL LABORATORIES IKE.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Ιατρική ακρίβειας και τα άλλα εθνικά προγράμματα, που περιεγράφηκαν προηγουμένως, υποδεικνύουν ότι το δυναμικό της γονιδιωματικής αποτελεί έναν από τους βασικούς λίθους της υγειονομικής περιθαλψης και υποστηρίζεται από την κατακόρυφη πτώση του κόστους αλληλούχισης του γενετικού υλικού (DNA ή RNA). Ύστερα από αυτά, η κυβέρνηση θα πρέπει να προετοιμάσει το θεσμικό πλαίσιο, για να αρχίσει ο έλεγχος του γονιδιώματος όλων των νεογνών μέχρι το 2027.

Βέβαια, η αλληλούχιση του πλήρους γονιδιώματος των νεογνών εγείρει μια σειρά από ηθικά ερωτήματα, συμπεριλαμβανομένου του ποιος θα έχει πρόσβαση στα δεδομένα και αν θα ανησυχήσει άσκοπα τους γονείς αποκαλύπτοντας γονίδια που μπορεί να μην προκαλέσουν ποτέ σοβαρή ασθένεια. Παρόλα αυτά: «Υπάρχει μια πραγματικά επιτακτική ανάγκη» να εντοπιστούν περισσότερες παιδικές ασθένειες. Μια τέτοια επαναστατική προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων πολιτικών επιλογών για την καλύτερη δημόσια υγεία για όλους τους Έλληνες.

Ευχαριστίες.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Αλέξανδρο Τριανταφυλλίδη και τον Δρ. Κωνσταντίνο Ρούσκα για τις χρήσιμες υποδείξεις τους στη βελτίωση του άρθρου. ●

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Behar D.M. et al. (2013). No Evidence from Genome-Wide Data of a Khazar Origin for the Ashkenazi Jews. *Human Biology* 85: 859-900.
- Clemente F., et al. (2021). The genomic history of the Aegean palatial civilizations. *Cell* 184: 2565-2586.e21
- Guzauskas, G.S., et al. (2023). Population Genomic Screening for Three Common Hereditary Conditions: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann. Int. Med.* 176, 585–595.
- Hughey J.F., et al. (2013). A European population in Minoan Bronze Age Crete. *Nature Communications* 4, article number: 1861.
- Κατρή Ε. και Πατρινός Γ. (2021). Το ερευνητικό πρόγραμμα "Genome of Greece". *Εξατομικευμένη Ιατρική* 3: 90-96.
- Lao O., et al. (2006). Proportioning Whole-Genome Single-Nucleotide-Polymorphism Diversity for the Identification of Geographic Population Structure and Genetic Ancestry. *Am. J. Hum. Genet.* 78: 680-690.
- Lazaridis I., et al. (2017). Genetic origins of the Minoans and Mycenaeans. *Nature* 548: 214-218.
- Maron J., et al. (2023). Rapid Whole-Genomic Sequencing and a Targeted Neonatal Gene Panel in Infants with a Suspected Genetic Disorder. *JAMA*, 330: 161 DOI: 10.1001/jama.2023.9350
- Novembre J., et al. (2008). Genes mirror geography within Europe. *Nature* 456: 98-101.
- Paneque M., et al. (2023). A European overview of genetic counselling supervision provision. *European Journal of Medical Genetics* 66:104710.
- Τριανταφυλλίδη Κ. (2020). Η γενετική Ιστορία των Ελλήνων. Το DNA των Ελλήνων. Εκδόσεις Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη 2020.
- Wright C., et al. (2023). Genomic Diagnosis of Rare Pediatric Disease in the United Kingdom and Ireland. *The New England Journal of Medicine*, doi: 10.1056/NEJMoa2209046

ABSTRACT

The genome of modern Greeks, as a tool for the study of the ancient DNA, but also health

Triantafyllidis Konstantinos

Professor Emeritus of Genetics and Human Genetics, Department of Biology, Aristotle University of Thessaloniki

Summary. The impressive advances in the analysis of the DNA of modern and prehistoric humans have contributed significantly to the investigation and understanding of the origin of the Greeks and the etiopathogenesis of hereditary diseases that plague our country. Initially, the talk will focus on the presentation of the genetic heritage of the Greeks, starting from the tracing of our ancestral biological roots and reaching up to the recording of the genetic composition of modern Greeks. The historical events of Greece, as well as the picture of the genetic continuity of the Greeks are confirmed by ge-

netic findings. In the second part, information is given on the important role of whole human DNA sequencing in the early detection of genetic diseases and early therapeutic intervention. Genomics has the potential to improve the speed of diagnosis and provide opportunities for personalised drug delivery, as well as applications in modern precision medicine and cell therapies. In this context, information will be provided on several research projects being carried out in our country. Finally, for better public health for all Greeks, it is proposed to adopt some innovative genomics programmes.

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

BioSTEM: Ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας στα πεδία της Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Ιατρικής στην Πρωτοβάθμια και Δευτεροβάθμια εκπαίδευση

Σταυρούλα Σιαμόγλου¹, Στυλιανή Κλαυδιανού², Βασιλική Γάκη², Γιαννούλα Πανταζή², Γεώργιος Αρλαπάνος², Αθανάσιος Ζάρας², Βασίλης Καλογεράκης², Γεώργιος Π. Πατρινός^{1,*}

¹Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Πατρών,

Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

²Ελληνικά σχολεία Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα επιστημονικά πεδία της Βιολογίας, της Μοριακής Βιολογίας και της Εξατομικευμένης Ιατρικής χαρακτηρίζονται από ταχεία εξέλιξη υπογραμμίζοντας την ανάγκη έγκυρης ενημέρωσης και εξοικείωσης του ευρύτερου συνόλου από τα μαθητικά κιάλια χρόνια. Για την αποδοτική και ενδιαφέρουσα εκπαιδευτική προσέγγιση των μαθητών στο πεδίο της Βιολογίας κρίνεται αναγκαίος ο συνδυασμός θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης συνεπικουρούμενος με εναλλακτικά μαθησιακά εργαλεία. Το εκπαιδευτικό εργαλείο BioSTEM στοχεύει στην εξοικείωση των μαθητών με έννοιες και πειραματικές διαδικασίες της Μοριακής Βιολογίας μέσω προσέγγισης «hands-on training» με πλήρως εξοπλισμένο φορητό εργαστήριο, μεταφέροντας την εργαστηριακή πραγματικότητα στις σχολικές αίθουσες. Παράλληλα, τα καινοτόμα εκπαιδευτικά εργαλεία (όπως χειροκατα-

σκευές, comics, χρωμοσελίδες, επιτραπέζια παιχνίδια και εκπαιδευτικά σενάρια διδασκαλίας κ.ά.) και η διαρκή επικοινωνία με τη σχολική κοινότητα πανελλαδικώς μέσω του διαδικτυακού τόπου <https://biostem.gr/> εξασφαλίζουν την καινοτομία της STEM προσέγγισης της Βιολογίας για πρώτη φορά οργανωμένα στην Ελλάδα. Έως σήμερα πάνω από 2000 μαθητές, εκπαιδευτικοί πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης έχουν παρακολουθήσει το εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM από τουλάχιστον 38 διαφορετικές σχολικές μονάδες της χώρας. Παράλληλα το BioSTEM στοχεύει στην ενημέρωση των μαθητών, των κηδεμόνων τους και των εκπαιδευτικών για τη σημασία της τήρησης κανόνων ασφαλείας σε περιβάλλον εργαστηρίου, της ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος και τις βιοηθικές προεκτάσεις των γενετικών αναλύσεων.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: BioSTEM, εκπαίδευση, σχολείο, Βιολογία, Εξατομικευμένη Ιατρική

* Αντεπιστέλλον Συγγραφέας

Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 26504, Πάτρα, Email: gpatrinos@upatras.gr.

Εισαγωγή

Η εκπαιδευτική προσέγγιση STEM (Science, Technology, Engineering and Mathematics) σηματοδοτεί την απομάκρυνση από την δασκαλοκεντρική εκπαίδευση και επιτάσσει μία παιδαγωγική στροφή με επίκεντρο τον μαθητή, όπου ένα μεγάλο μέρος της διδασκαλίας βασίζεται στην έρευνα και τον πειραματισμό (Kazempour, 2009, Moustafa et al., 2013, Odom and Bell, 2015, Qhobela, 2012, Tamim and Grant 2013, Yukhymenko et al., 2014, National Science Board, 2007, Mooney και Laubach, 2002). Είναι σημαντικό να κατανοήσουν οι υπεύθυνοι χάραξης εκπαιδευτικής πολιτικής τις προκλήσεις και τους φραγμούς που εμποδίζουν την προσέγγιση της εκπαίδευσης STEM στις αίθουσες διδασκαλίας.

Η κάθε επιστημονική κατεύθυνση STEM χρειάζεται να διέπεται από καινοτόμες ιδέες προς την επίτευξη καλύτερης κατανόησης των εννοιών από τον κάθε εκπαιδευόμενο. Για παράδειγμα, στην περίπτωση των μαθηματικών, ο Wittmann (1998) δηλώνει ότι η καλύτερη εκπαίδευση στα μαθηματικά προϋποθέτει την διέλευση του εκπαιδευόμενου μεταξύ διαφόρων επιστημονικών κλάδων, συμπεριλαμβανομένων εκτός των μαθηματικών και της παιδαγωγικής επιστήμης, της ιστορίας της επιστήμης και άλλων.

Σύμφωνα με τους VanTassel-Baska (2011) και Little (2016), η STEM παιδαγωγική προσέγγιση αποτελεί την καλύτερη πρακτική για όλους, καθώς η εφαρμογή της διευκολύνει την ανάπτυξη των δεξιοτήτων του κάθε μαθητή στην επιστήμη, στην τεχνολογία, στην μηχανική και στα μαθηματικά.

Οι τομείς της Βιολογίας, της Μοριακής Βιολογίας, της Γενετικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής χαρακτηρίζονται από ταχεία εξέλιξη και ανάγκη για μαθησιακή επαγρύπνηση. Στη χώρα μας, η εκπαίδευση των μαθητών δημοτικού, γυμνασίου και λυκείου ακόμη, στα πεδία αυτά περιορίζεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, στην παράθεση θεωρητικών γνώσεων, παραγκωνίζοντας την ενεργό συμμετοχή του μαθητή, αποξενώνοντας τη δραστητική μάθηση και κατ' επέκταση οδηγώντας σε φθίνουσα πορεία του ενδιαφέροντος των μαθητών για το πεδίο της Βιολογίας και των σχολών Επιστημών Υγείας.

Έτσι, και για την καλύτερη εκπαίδευση των μαθητών στο επιστημονικό πεδίο των Θετικών Επιστημών και πιο συγκεκριμένα με το πεδίο της Βιολογίας, κρίνεται αναγκαίος ο συνδυασμός θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης συνεπικουρούμενος με εναλλακτικά μαθησιακά εργαλεία, ώστε η εκπαίδευση των μαθητών να είναι ορθότερη και σφαιρικότερη, ο επαγγελματικός τους προσανατολισμός να είναι πληρέστερος και η γνωριμία τους

με το πεδίο της Βιολογίας, της έρευνας και τον ακαδημαϊκό χώρο σταδιακή και ευχάριστη.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα «BioSTEM – Ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Θεραπείας» του Εργαστηρίου Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας Φαρμακευτικής Πατρών αποτελεί ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο της Βιολογίας, της Μοριακής Βιολογίας και της Εξατομικευμένης Θεραπείας, συνδυάζοντας εκπαιδευτικές επισκέψεις στα σχολεία κατόπιν έγκρισης υλοποίησης του προγράμματος από το Υπουργείο Παιδείας και Θρησκευμάτων (ΥΠΑΙΘ).

Η δικτύωση Πανεπιστημίου με σχολεία για την εφαρμογή STEM προσέγγισης της Βιολογίας και Μοριακής Βιολογίας καθώς και πρότυπων σεναρίων διδασκαλίας γίνεται για πρώτη φορά οργανωμένα στην Ελλάδα.

Το εκπαιδευτικό εργαλείο BioSTEM αντιμετωπίζει κατάλληλα όλες τις μείζονες προκλήσεις και εμπόδια στην εφαρμογή της προσέγγισης STEM στην Δευτεροβάθμια εκπαίδευση, λαμβάνοντας υπόψη το υπάρχον σχολικό πρόγραμμα σπουδών, τα κενά που υπάρχουν στην εφαρμογή της STEM εκπαίδευσης στην Ελλάδα καθώς και την έλλειψη αμφίδρομης επικοινωνίας και συνεργασίας Τριτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Το εκπαιδευτικό εργαλείο BioSTEM, του Εργαστηρίου Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας (ΕΦΕΘ) του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών, αποσκοπεί στην ενίσχυση του υπάρχοντος προγράμματος σπουδών με έμφαση στην STEM προσέγγιση, στην διευκόλυνση του ρόλου του εκπαιδευτικού με έμφαση στα σχολεία απομακρυσμένων περιοχών και την ενθάρρυνση συνεργασίας σχολείου και ευρύτερης κοινωνίας.

Μεθοδολογία

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM αποτελεί ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας της επιστήμης της Βιολογίας, της Μοριακής Βιολογίας και της Εξατομικευμένης Θεραπείας, καθιστώντας εύκολη τη μεταφορά της γνώσης από την Τριτοβάθμια εκπαίδευση στην Πρωτοβάθμια και Δευτεροβάθμια εκπαίδευση μέσω των διαδικτυακών σεναρίων διδασκαλίας, καινοτόμων μαθησιακών εργαλείων και της διαδικτυακής πλατφόρμας. Τα καινοτόμα εκπαιδευτικά εργαλεία (όπως χειροκατασκευές, comics, χρωμοσελίδες, επιτραπέζια παιχνίδια και εκπαιδευτικά σενάρια διδασκαλίας κ.ά.) και η διαρκή επικοινωνία με τη σχολική κοινότητα πανελλαδικώς μέσω του διαδικτυακού τόπου <https://biostem.gr/> εξασφαλίζουν την καινοτομία της

STEM προσέγγισης της Βιολογίας για πρώτη φορά οργανωμένα στην Ελλάδα.

Επιπλέον, κατάλληλα δομημένα σενάρια διδασκαλίας από εκπαιδευτικούς της Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης της ομάδας έργου του BioSTEM με στόχο τη διευκόλυνση του έργου των εκπαιδευτικών συνεπικουρούν το συνολικό εκπαιδευτικό αποτέλεσμα. Τα σενάρια διδασκαλίας είναι προσαρμοσμένα ανάλογα με τη βαθμίδα εκπαίδευσης των μαθητών, έχουν αναπτυχθεί από κατάλληλα καταρτισμένους εκπαιδευτικούς και μέλη της ομάδας BioSTEM με γνώσεις της STEM προσέγγισης στο σχολικό περιβάλλον και πραγματεύονται θέματα, όπως: α) Οι Θετικές Επιστήμες στην καθημερινότητά μου, β) Ιστορία της επιστήμης της Βιολογίας, γ) Η Βιολογία της φύσης, δ) Εισαγωγική Βιολογία, ε) Εργαστηριακοί κανόνες και ασφάλεια στο εργαστήριο, στ) Το κύτταρο, ζ) Το ανθρώπινο γονιδίωμα, η) Μοριακή Βιολογία και Γενετική, θ) Μαθαίνω να κρίνω ερευνητικές εργασίες και να εντοπίζω λάθη σε αυτές κ.ά.

Στον διαδικτυακό τόπο <https://biostem.gr/> μπορούν οι εκπαιδευτικοί και οι μαθητές να πλοηγηθούν σε ένα προσιτό και ενδιαφέρον διαδικτυακό περιβάλλον, βρίσκοντας αναρτημένα σενάρια διδασκαλίας, comics, χρωμοσελίδες και παρουσιάσεις που πραγματεύονται τόσο τη θεωρία όσο και την εργαστηριακή προετοιμασία των τεσσάρων βασικών εργαστηριακών ασκήσεων του εκπαιδευτικού εργαλείου BioSTEM. Το διαθέσιμο forum δίνει τη δυνατότητα άμεσης επικοινωνίας της σχολικής κοινότητας με την ομάδα BioSTEM τόσο για επίλυση τυχόν αποριών, όσο και για άμεσο προγραμματισμό εκπαιδευτικών επισκέψεων σε σχολεία όλης της χώρας.

Οι σύγχρονες στρατηγικές διδασκαλίας του εκπαιδευτικού προγράμματος BioSTEM εφαρμόζουν τη μεθοδολογία της διερευνητικής, εποικοδομητικής, ομαδοσυνεργατικής και διεπιστημονικής διδασκαλίας, καθιστώντας εφικτή τη μεταφορά της ερευνητικής πρακτικής μέσω των επισκέψεων στα σχολεία, κατά τις οποίες πραγματοποιούνται εργαστηριακές ερευνητικές δράσεις με ενεργή συμμετοχή των εκπαιδευτικών και μαθητών από διάφορα σχολεία της χώρας απομακρυσμένα ή μη από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Η εκπαίδευση στις εργαστηριακές ασκήσεις στηρίζεται σε μεταφερόμενο πλήρη εργαστηριακό εξοπλισμό του ΕΦΕΘ όπου οι μαθητές δεν είναι παθητικοί παρατηρητές, αλλά ο βασικός μοχλός των εργαστηριακών ασκήσεων. Εργαστηριακές ασκήσεις όπως η απομόνωση του DNA από κύτταρα της έσω παρειάς, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράση (Polymerase Chain Reaction, PCR), η ηλεκτροφόρηση και η γονοτύπηση με τη χρήση περιοριστικού ενζύμου εξο-

κιώνουν τους μαθητές με την εργαστηριακή πρακτική και μάλιστα εντός του σχολικού περιβάλλοντος με πραγματικό εργαστηριακό εξοπλισμό. Παράλληλα το εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM είναι συμβατό με τις αρχές της σύγχρονης παιδαγωγικής καθώς ο ίδιος ο μαθητής αναλαμβάνει εξ ολοκλήρου ο ίδιος, να εφαρμόσει πρωτοκόλλα μοριακών τεχνικών, τα οποία βασίζονται στην επιστήμη της Μοριακής Βιολογίας, σε φορητό εργαστήριο, με την καθοδήγηση του εκπαιδευτικού προσωπικού. Έτσι ο μαθητής εμπλέκεται στην μαθησιακή διαδικασία, εξερευνά, επεξηγεί και επεξεργάζεται αποτελέσματα που τον οδηγεί στην κατανόηση εννοιών της Βιολογίας όπως είναι το γονιδίωμα, το γονίδιο, το περιοριστικό ένζυμο κτλ μέσω της διερευνητικής και ανακαλυπτικής μάθησης και της ενεργού συμμετοχής του.

Οι εκπαιδευτικές δράσεις του εκπαιδευτικού προγράμματος BioSTEM έγιναν δια ζώσης με μετακίνηση μελών της ομάδας BioSTEM στο χώρο του σχολείου ή με μετακίνηση μαθητών στη σύγχρονη εκπαιδευτική υποδομή Κέντρο Έρευνας και Καινοτομίας της Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Θεραπείας στις εγκαταστάσεις του ΕΦΕΘ.

Καθ' όλη τη διάρκεια του εκπαιδευτικού προγράμματος BioSTEM δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην: α) Εκπαίδευση με τα χέρια (hands-on learning). Προηγείται ενημέρωση και κατόπιν εξάσκηση των μαθητών σε αυτό που πραγματικά κάνουν οι επιστήμονες: παρατηρούν, αμφισβητούν, υποθέτουν, πειραματίζονται και συνάγουν συμπεράσματα, β) Ανάπτυξη κριτικής σκέψης. Το περιεχόμενο των εκπαιδευτικών σεναρίων είναι σημαντικό, αλλά δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο να μπορεί ο μαθητής να σκέφτεται σαν επιστήμονας (κριτικά, λογικά, χρησιμοποιώντας επιχειρήματα). Αν οι μαθητές είναι σε θέση να σκέφτονται σαν επιστήμονες, τα επιστημονικά δεδομένα αρχίζουν να έχουν νόημα και έτσι να διευκολύνουν την εκμάθηση και γ) καλλιεργείται η αντίληψη ότι όλοι οι μαθητές μπορούν να πετύχουν. Τα μαθήματα είναι δομημένα και διδάσκονται με τρόπο που ενθαρρύνει όλους τους μαθητές να κατανοήσουν το υλικό, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία εργαλείων διδασκαλίας για να εμπνευστούν όλοι οι μαθητές.

Η συνολική δράση BioSTEM αξιολογείται με τη συμπλήρωση ανώνυμων ερωτηματολογίων πριν και μετά την ολοκλήρωση του εκπαιδευτικού προγράμματος που δείχνει την ανταπόκριση των μαθητών και εκπαιδευτικών στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, τη συμβολή του BioSTEM στην εκπαιδευτική διαδικασία του μαθήματος της Βιολογίας και την συνολική απήχηση του εκπαιδευτικού προγράμματος στη σχολική κοινότητα.

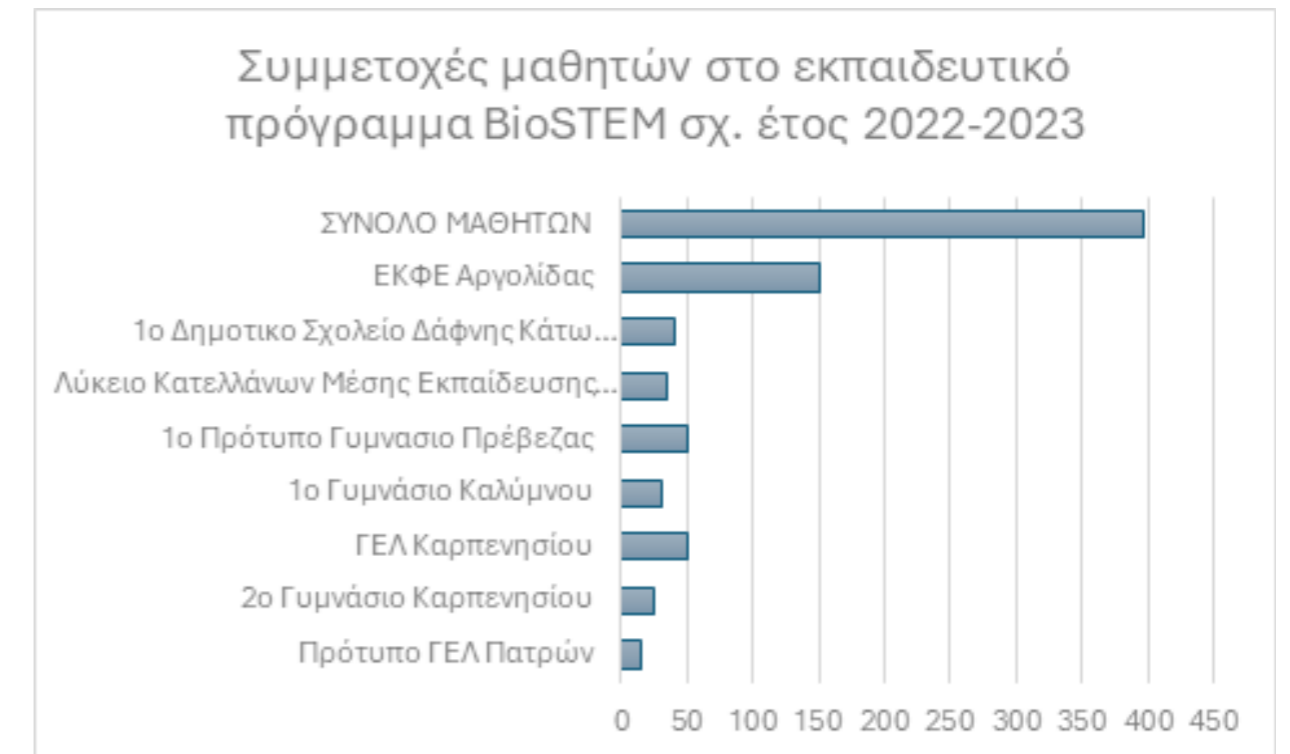
Αποτελέσματα

Η συμμετοχή των μαθητών και των εκπαιδευτικών στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM πραγματοποιήθηκε με μεταφορά μελών της ομάδας έργου BioSTEM κατόπιν της γνωστοποίησης της έγκρισης του εκπαιδευτικού προγράμματος στα σχολεία και πρόσκλησης της ομάδας BioSTEM εκ της διεύθυνσης των σχολείων ή των αρμόδιων εκπαιδευτικών ειδικοτήτων ΠΕ04 (όπως βιολόγοι, φυσικοί και χημικοί) των ενδιαφερόμενων σχολείων. Κατά τη διάρκεια του εκπαιδευτικού προγράμματος BioSTEM οι μαθητές εξοικειώθηκαν έμπρακτα με έννοιες της Μοριακής Βιολογίας και της Γενετικής.

Για τη σχολική χρονιά 2022-2023 συνολικά περίπου

400 μαθητές και 15 εκπαιδευτικοί (Εικόνα 1) από πολλές διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας και από 13 διαφορετικές σχολικές μονάδες και 6 Περιφερειακές Διευθύνσεις Εκπαίδευσης, έλαβαν μέρος με ενεργό συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα «BioSTEM – Ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Θεραπείας» από τη μέρα κοινοποίησης της έγκρισης του εκπαιδευτικού προγράμματος. Θετική ήταν και η ανταπόκριση του ΕΚΦΕ Αργολίδας, κατόπιν συνεννόησης έλαβε χώρα η εκπαιδευτική δράση BioSTEM μεγαλύτερης κλίμακας στις αντίστοιχες περιοχές περιφέρειας Πελοποννήσου.

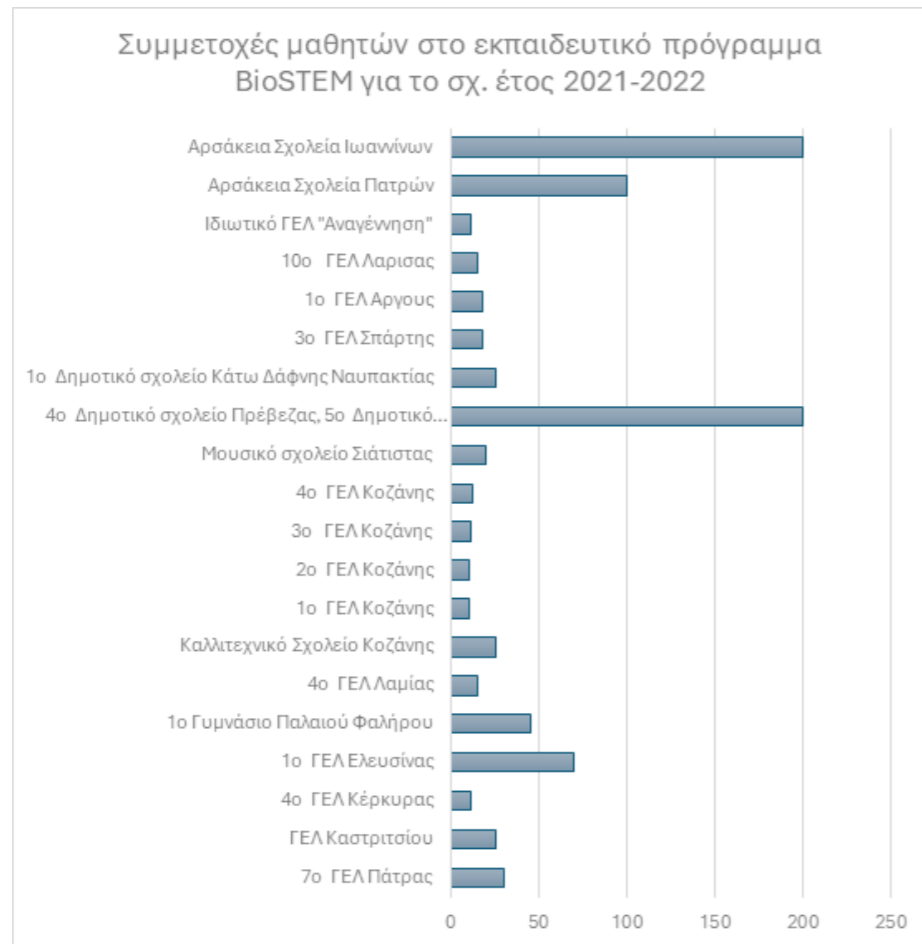
Για τη σχολική χρονιά 2021-2022 συνολικά περίπου



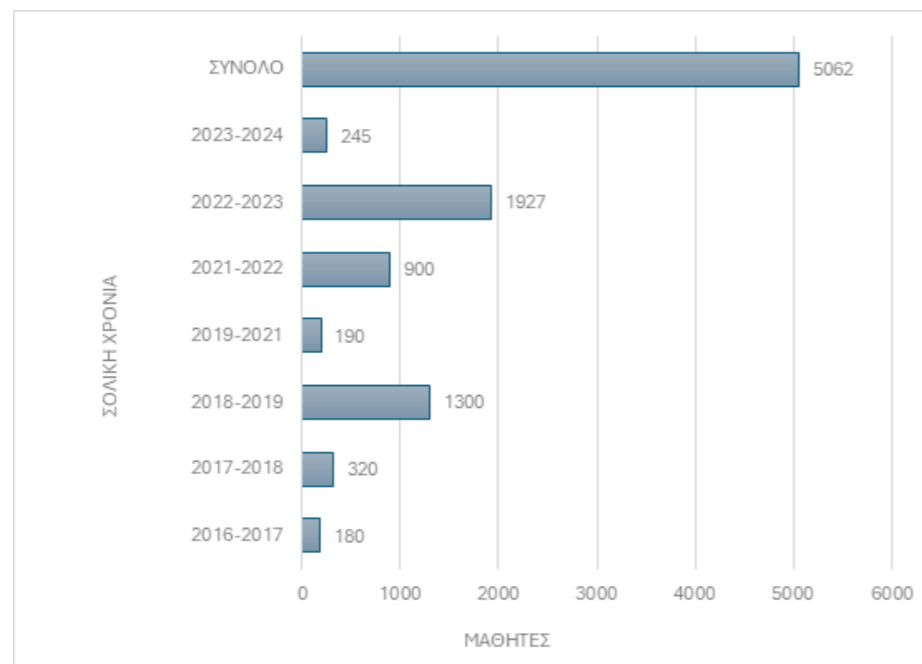
Εικόνα 1. Συμμετοχές μαθητών στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM τη σχολική χρονιά 2022-2023.

900 μαθητές και εκπαιδευτικοί (Εικ. 2) από πολλές διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας και από 25 διαφορετικές σχολικές μονάδες, έλαβαν μέρος με ενεργό συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM είτε δια ζώσης είτε διαδικτυακά (λόγω περιορισμών από την

πανδημία CoViD-19). Συνολικά από το 2016, οι μαθητές και οι εκπαιδευτικοί που έχουν παρακολουθήσει τις εκπαιδευτικές εργαστηριακές ασκήσεις BioSTEM με την ενεργό συμμετοχή τους σε αυτές ξεπερνούν τις 5000 (Εικ. 3, 4).



Εικόνα 2. Συμμετοχές μαθητών ανά σχολική μονάδα στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα ΒιοSTEM για τη σχολική χρονιά 2021-2022.



Εικόνα 3. Συνολικές εργαστηριακές εκπαιδεύσεις μαθητών Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης από το 2016.



Εικόνα 4α. Στιγμιότυπο από την εκπαίδευση μαθητών Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης στην εργαστηριακή άσκηση της ηλεκτροφόρησης κατά την επίσκεψη σχολείου.



Εικόνα 4ε. Στιγμιότυπο από την εκπαίδευση εκπαιδευτικών Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης κατά την επίσκεψη της ομάδας ΒιοSTEM σε συνεργασία με το ΕΚΦΕ Κοζάνης.



Εικόνα 4β. Στιγμιότυπο από την εκπαίδευση μαθητών Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης κατά την επίσκεψη σχολείου.



Εικόνα 4γ. Στιγμιότυπο από την εκπαίδευση μαθητών Πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης κατά την επίσκεψη της ομάδας ΒιοSTEM σε Δημοτικό σχολείο.



Εικόνα 4στ. Στιγμιότυπο από την εκπαίδευση μαθητών Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης κατά την επίσκεψη της ομάδας ΒιοSTEM στο Athens Science Festival 2023.

Συζήτηση

Ο Moore και οι συνεργάτες (2014), όρισαν το πλαίσιο των έξι βασικών αρχών για την ποιοτική εκπαίδευση STEM: α) η ενσωμάτωση των μαθηματικών καθώς και άλλων επιστημονικών περιεχομένων στο πρόγραμμα σπουδών των μαθητών, (β) η παιδαγωγική προσέγγιση με επίκεντρο τον σπουδαστή και όχι τον δάσκαλο, (γ) η εμπλοκή και η κινητοποίηση του ίδιου του μαθητή στο μάθημα, δ) η ενσωμάτωση του σχεδιασμού ή του επανασχεδιασμού, (ε) η δυνατότητα των μαθητών να κάνουν λάθη και να μαθαίνουν μέσα από αυτά, και (στ) η εστίαση στην ομαδική εργασία/συνεργασία των σπουδαστών. Οι βασικές αρχές κατά τον Moore και συνεργατών (2014) πληρούνται με το καινοτόμο εκπαιδευτικό εργαλείο BioSTEM και η αποδοχή του BioSTEM εκ μέρους της σχολικής κοινότητας φαίνεται από την επιτυχημένη συνολική πορεία του εκπαιδευτικού προγράμματος κατά τη σχολική χρονιά 2021-2022, τη σχολική χρονιά 2022-2023 και σχολική χρονιά 2023-2024.

Για την αποτελεσματική εφαρμογή της εκπαιδευτικής πολιτικής STEM χρειάζεται η αποδοχή και η σημαντική συμβολή εξειδικευμένων εκπαιδευτικών σε αυτή την παιδαγωγική προσέγγιση, οι οποίοι να μπορούν να κατανοούν την αξία και τη δύναμη της διαδικασίας και να επιτρέπουν στους μαθητές να αποτυγχάνουν και να επιμένουν μέχρι την επίλυση του προβλήματος (McMullin και Reeve, 2014, Gagné, 2007). Οι εκπαιδευτικοί πρέπει να ενθαρρύνουν την κριτική σκέψη και την καινοτομία μέσω των μαθημάτων τους διευκολύνοντας περαιτέρω την κατανόηση των εννοιών από τους μαθητές (Nadelson και Seifert, 2013). Οι δάσκαλοι προτρέπουν τους μαθητές να σκέπτονται χρησιμοποιώντας υψηλότερες γνωστικές διαδικασίες ακόμη και μέσω της αμφισβήτησης (Bruce-Davis et al., 2014). Οι εκπαιδευτικοί τόσο της ομάδας έργου BioSTEM, όσο και συνολικά οι εκπαιδευτικοί που συμμετείχαν στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM, αποκρίθηκαν θετικά τονίζοντας τη σημασία του BioSTEM στη συνολική εκπαιδευτική προσέγγιση του πεδίου πεδίου της Βιολογίας ανά σχολική βαθμίδα κεντρίζοντας με κατάλληλο τρόπο το ενδιαφέρον του μαθητή μέσω ενεργής συμμετοχής των ιδίων στο σύνολο της εκπαιδευτικής διαδικασίας.

Η επικοινωνία της επιστήμης με το ευρύ κοινό (science communication), κρίνεται αναγκαία τόσο για την κατανόηση των ερευνητικών αποτελεσμάτων της Τριτοβάθμιας εκπαίδευσης όσο και για την γρήγορη και αποτελεσματική διάχυση και αξιοποίηση τους. Η ανάπτυξη δικτύων συνεργασίας της Τριτοβάθμιας με την Πρωτοβάθμια και Δευτεροβάθμια εκπαίδευση με αντικείμενο την έρευνα, την τεχνολογία και την υλοποίηση κοινών εκπαιδευτικών

και κοινωνικών δράσεων με προσανατολισμό σε επιστήμες STEM, συμβάλλει ουσιαστικά στην σταδιακή και ομαλή ένταξη τους στην εκπαίδευση όπως φάνηκε από την Bojic και τους συνεργάτες της με το μεγάλη απήχησης πρόγραμμα «SUZA, από τα σχολεία στην επιστήμη και την ακαδημαϊκή κοινότητα» (Iva Bojic, et.al., 2015). Η δικτύωση Πανεπιστημίου με σχολεία για την εφαρμογή STEM προσέγγισης της Βιολογίας και Μοριακής Βιολογίας καθώς και πρότυπων σεναρίων διδασκαλίας γίνεται για πρώτη φορά οργανωμένα στην Ελλάδα. Το BioSTEM αποσκοπεί να μειωθεί σημαντικά το εκπαιδευτικό χάσμα περί της Εξατομικευμένης Θεραπείας μεταξύ Βορειοδυτικής-Κεντρικής και Νοτιοανατολικής Ευρώπης αλλά και μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών στην Ευρώπη (Pisanu et al., 2014).

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM αποσκοπεί στην ενίσχυση του υπάρχοντος προγράμματος σπουδών με έμφαση στην STEM προσέγγιση, στην διευκόλυνση του ρόλου του εκπαιδευτικού με έμφαση στα σχολεία απομακρυσμένων περιοχών και την ενθάρρυνση συνεργασίας σχολείου και ευρύτερης κοινωνίας. Η κατανόηση της Βιολογίας μέσω «εκπαίδευσης με τα χέρια, hands-on learning» είναι ο βασικός σκοπός του BioSTEM. Ο πιο άμεσος τρόπος κατανόησης του επιστημονικού πεδίου της Βιολογίας και ενός εργαστηριακού αποτελέσματος είναι μέσω της «εκπαίδευσης με τα χέρια, hands-on learning», και αυτός είναι ο βασικός σκοπός του BioSTEM. Το εκπαιδευτικό αποτέλεσμα και η συνολική αξιολόγηση του εκπαιδευτικού προγράμματος δείχνει τη μεγάλη απήχηση του BioSTEM στη σχολική κοινότητα και επιπλέον την επίτευξη των βασικών στόχων του. Τέλος, το παρόν εκπαιδευτικό εργαλείο επιδιώκει την ενημέρωση και πληροφόρηση των μαθητών, των κηδεμόνων τους και των εκπαιδευτικών για το πεδίο της Φαρμακογονιδιωματικής και την εφαρμογή αυτής στην εξατομικευση της θεραπείας με δυνατότητα άμεσης επικοινωνίας και προγραμματισμού εκπαιδευτικών επισκέψεων μέσω του διαδικτυακού τόπου <https://biostem.gr/>

Χρηματοδότηση και ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας για την υποστήριξη και τη χρηματοδότηση του «BioSTEM: Ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό εργαλείο έρευνας και καινοτομίας Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Εξατομικευμένης Ιατρικής» στο πλαίσιο της 3ης Προκήρυξης Δράσης «Επιστήμη και Κοινωνία»-«Κόμβοι Έρευνας, Καινοτομίας και Διάχυσης». Θα θέλαμε επίσης να ευχαριστήσουμε τους μαθητές και τους εκπαιδευτικούς, οι οποίοι συμμετείχαν στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα BioSTEM. ●

ABSTRACT

BioSTEM: An innovative educational tool for research and innovation in the fields of Biology, Molecular Biology and Personalized Medicine for primary and secondary school students

Stavroula Siamoglou¹, Styliani Klavdianou², Vasiliki Gaki², Giannoula Pantazi², George Arlapanos², Athanassios Zaras², Vassilios Kalogerakis², George P. Patrinos^{1,*}

¹Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, Department of Pharmacy, University of Patras, School of Health Sciences, Patras, Greece.

²Science teacher at secondary school of Greece

The scientific fields of Biology, Molecular Biology and Personalized Medicine are characterized by rapid development, underlining the need for valid information and familiarization of the wider community as early as the student years. For the efficient education of the primary and high school students in the field of Biology, the combination of theoretical and practical education, supported by alternative learning tools, is deemed necessary. The BioSTEM educational tool aims to familiarize students with concepts and experimental procedures of Molecular Biology through a “hands-on training” approach with a fully equipped portable laboratory, transferring the laboratory reality into the classrooms. At the same time, the innovative

educational tools (such as handicrafts, comics, coloring pages, board games and educational teaching scenarios, etc) and the constant communication with the school community nationwide through the website <https://biostem.gr/> ensure the innovation of STEM approach to Biology organized for the first time in Greece. To date over 2000 students, primary and secondary school teachers have attended the BioSTEM educational program from at least 38 different school units in the country. At the same time, BioSTEM aims to inform students, their parents and teachers about the importance of practicing safety rules in a laboratory environment, the analysis of the human genome and the bioethical implications of genetic analyses.

KEY WORDS: BioSTEM, education, school, Biology, Personalized Medicine

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bojic, I., Jaguš, T., Sovic, A., (2015). Selected examples of cooperation between universities and schools in STEM education, DOI: 10.1109/ISECon.2015.7119921
- Belsky, J., & Most, R. K. (1981). From exploration to play: A cross-sectional study of infant free play behavior. *Developmental Psychology*, 17(5), 630–639
- Bruce-Davis, M. N., Gubbins, E. J., Gilson, C. M., Villanueva, M., Foreman, J. L., & Rubenstein, L. D. (2014). STEM high school administrators', teachers', and students' perceptions of curricular and instructional strategies and practices. *Journal of Advanced Academics*, 25(3), 272–306. <https://doi.org/10.1177/1932202X14527952>.
- Fox AL, "The Relationship between Chemical Constitution and Taste," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 18, no. 1, pp. 115–120, Jan. 1932, [PubMed Central:PMC1076170].
- Gagné, F. (2011). Academic talent development and the equity issue in gifted education. *Talent Development and Excellence*, 3(1), 3–22 <http://dnb.info/1011435659/34>.
- Kazempour, M. (2009). Impact of inquiry-based professional development on core conceptions and teaching practices: a case study. *Science Education*, 18(2), 56–68.
- Kricka LJ, et al. (2011). Direct-to-consumer genetic testing: A view from Europe. *Nat Rev Genet*, 12(10):670
- MacFarlane, B. (2016). Infrastructure of comprehensive STEM programming for advanced learners. In
- B. MacFarlane (Ed.), *STEM Education for High-Ability Learners Designing and Implementing Programming* (pp. 139–160). Waco, TX: Prufrock Press.
- McMullin, K., & Reeve, E. (2014). Identifying perceptions that contribute to the development of successful project lead the way pre-engineering programs in Utah. *Journal of Technology Education*, 26(1), 22–46. <https://doi.org/10.21061/jte.v26i1.a.2>.
- Mooney, M. A., & Laubach, T. A. (2002). Adventure engineering: a design centered, inquiry based approach to middle grade science and mathematics education. *Journal of Engineering Education*, 91(3), 309–318. <https://doi.org/10.1002/j.2168-9830.2002.tb00708.x>.
- Moore, T. J., Stohlmann, M. S., Wang, H. H., Tank, K. M., Glancy, A., & Roehrig, G. H. (2014). Implementation and integration of engineering in K-12 STEM education. In J. Strobel, S. Purzer, & M. Cardella (Eds.), *Engineering in precollege settings: research into practice*.
- Moustafa, A., Ben-Zvi-Assaraf, O., & Eshach, H. (2013). Do junior high school students perceive their learning environment as constructivist? *Journal of Science Education and Technology*, 22(4), 418–431.

Περίληψεις του 3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Εξατομικευμένης Ιατρικής
14-16 Δεκεμβρίου 2023, Ζάππειο Μέγαρο, Αθήνα

Διερεύνηση της μοριακής και γενετικής βάσης μεταξύ της συννοσηρότητας ψωρίασης και παχυσαρκίας

Αντωνάτος Χάρης¹, Γεωργακίλας Γεώργιος Κ.^{1,2} Ευαγγέλου Ευάγγελος^{3,4,5} Βασιλόπουλος Γιάννης¹

¹Εργαστήριο Γενετικής, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών,

²Ινστιτούτο Πληροφοριακών Συστημάτων, ΑΘΗΝΑ Ερευνητικό Κέντρο,

³Τομέας Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,

⁴Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Ερευνών, Ίδρυμα Έρευνας και Τεχνολογίας,

⁵Τομέας Επιδημιολογίας και Βιοστατιστικής, MRC κέντρο για το Περιβάλλον και την Υγεία, Imperial College London

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σάρωση γονιδιώματος (GWAS) και μεταγραφώματος (RNA-seq), με στόχο την εύρεση πλειοτροπικών τόπων μεταξύ της ψωρίασης και παχυσαρκίας, δύο νοσημάτων με υψηλή συννοσηρότητα. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση για την εύρεση των διαθέσιμων RNA-seq δεδομένων στις 2 νόσους. Ακολούθησε η επεξεργασία των δεδομένων, η μετα-ανάλυση για κάθε ξεχωριστή νόσο με τη συνδυαστική μέθοδο του Fisher, ο λειτουργικός εμπλουτισμός κάθε νόσου και η στατιστική σύγκριση των 2 μοτίβων έκφρασης. Έπειτα, συλλέχθηκαν τα μεγαλύτερα GWAS δεδομένα σε Ευρωπαίους για κάθε χαρακτηριστικό, όπου και πραγματοποιήθηκε γενετική συσχέτιση, μεντελική τυχαιοποίηση καθώς και πλειοτροπική ανάλυση προς την εύρεση κοινών και διαφορετικών γενετικών μοτίβων. Συμπεριλήφθηκαν 4 (cases=76, controls=75) και 5 (cases=75, controls=66) RNA-seq δεδομένα για ψωρίαση και παχυσαρκία αντίστοιχα. Οι αναλύσεις έκφρασης για κάθε γονίδιο έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αλληλοεπικάλυψη σε κοινά μοριακά μοτίβα υπερέκφρασης (n=170, P-value=6×10⁻⁶⁵) και υποέκφρασης (n=49, P-value=7×10⁻⁷), σχετιζόμενα με την αυξημένη απόκριση των T λεμφοκυττάρων και τη διαφοροποίηση των T helper (Th)17 κυττάρων. Η κοινή μοριακή βάση των 2 νόσων αντικατοπτρίστηκε και στις αναλύσεις γενετικής συσχέτισης (rg=0.17, P-value=8×10⁻¹¹). Η πλειοτροπική ανάλυση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και της ψωρίασης -με τον πρώτο να αυξάνει τον κίνδυνο του δεύτερου (β=0.38, P-value=1.81×10⁻⁷)- ανέδειξε 27 γενετικούς τόπους, με τον 19ο (chr16:28330968-28955702, GRCh37) να σχετίζεται με τη δραστηριότητα των Th17 κυττάρων λόγω των στατιστικά σημαντικών πολυμορφισμών (P-value≤5×10⁻⁸) στα TYK2 και IL27 γονίδια. Οι παρούσες αναλύσεις χαρακτηρίζουν την κοινή φλεγμονώδη βάση μεταξύ ψωρίασης και παχυσαρκίας, εξηγώντας την καλύτερη φαρμακευτική ανταπόκριση παχύσαρκων ασθενών με ψωρίαση σε αναστολείς του Th17 μονοπατιού.

* Αντεπιστέλλον Συγγραφέας

Ίδρυμα Φοίτησης: Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τ.Κ.: 26441, Πάτρα, Τηλ: 2610969255, Κινητό: 6983750885,

Email: charisantonatos@gmail.com

Επιγενετικός επαναπρογραμματισμός του γονιδιώματος των ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ύστερα από θεραπεία με αζακυτιδίνη

Μπόχαλης Ελευθέριος¹, Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα², Χονδρού Βασιλική¹, Ντερέκη Ειρήνη¹, Αθανασοπούλου Κατερίνα¹, Συμεωνίδης Αργύρης², Πατρινός Γεώργιος³, Σγουρού Αργυρώ¹

¹Εργαστήριο Βιολογίας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

²Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Παναγία η Βοήθεια»

³Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν αιματολογικές κακοήθειες που χαρακτηρίζονται από γενετικές μεταλλάξεις, κυτταρογενετικές ανωμαλίες, μορφολογική δυσπλασία στις αιμοποιητικές σειρές του μυελού και τάση για εξέλιξη σε οξεία μυελοειδή λευχαιμία. Στις γενετικές και επιγενετικές ανωμαλίες των αιμοποιητικών κυττάρων στα ΜΔΣ περιλαμβάνονται ταυτόχρονη υπερμεθυλίωση πολλαπλών γονιδιακών τόπων, παρεμπόδιση της επιδιόρθωσης των βλαβών του γονιδιώματος και απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Η βασική θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου αφορά στη χρήση ισχυρών απομεθυλιωτικών παραγόντων, όπως η 5-Αζακυτιδίνη (AZA). Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε αλληλούχιση γονιδιακών τμημάτων του DNA (MeD-seq) μετά από επεξεργασία με το ένζυμο LrpPI (μέσω του οποίου διακρίνονται οι μεθυλιωμένες από τις μη μεθυλιωμένες κυτοσίνες), σε επτά άρρενες ασθενείς με ΜΔΣ, οι οποίοι αξιολογήθηκαν περαιτέρω ως ανταποκρινόμενοι (N= 3) ή μη ανταποκρινόμενοι (N= 4) στην θεραπεία με AZA, με βάση αιματολογικούς και κυτταρογενετικούς δείκτες. Βιοπληροφορική ανάλυση με χρήση Python scripts και του εργαλείου bedtools v2.31.0, αποκάλυψαν δυναμικές αλλαγές στα προφίλ μεθυλίωσης μετά τη θεραπεία, με αξιοσημείωτη έμφαση στο χρωμόσωμα 21. Συγκεκριμένα, δύο περιοχές του χρωμοσώματος 21 (chr21: 8407389-8407754 & chr21: 8465361-8465401) παρουσίασαν αυξημένη μεθυλίωση στους ανταποκρινόμενους ασθενείς. Αντίθετα, οι μη ανταποκρινόμενοι παρουσίασαν παρακείμενες υπομεθυλιωμένες περιοχές στο ίδιο χρωμόσωμα (chr21: 8244197-8245191, chr21: 8427434-8428024 & chr21: 8471613-8471791). Επίσης, περιοχές των χρωμοσωμάτων 1, 11, και 19 (chr1: 236096211-236098047, chr11: 134656058-134657435 & chr19: 48450966-48450992) εμφανίστηκαν υπερμεθυλιωμένες στους ανταποκρινόμενους, ενώ περιοχές των χρωμοσωμάτων 17 και Y (chr17: 21963442-21963509 & chrY: 10933598-10933783) βρέθηκαν υπερμεθυλιωμένες στους μη-ανταποκρινόμενους. Αυτό το μοτίβο οδηγεί σε κρίσιμα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης των απομεθυλιωτικών παραγόντων (AZA) ως θεραπεία στην αντιμετώπιση της υπερμεθυλίωσης των ΜΔΣ. Οι διαφοροποιημένες επιγενετικές ανταποκρίσεις υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της AZA. Ταυτόχρονα αναδύεται η ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, που θα στοχεύουν επιλεκτικά υπερμεθυλιωμένους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τα ΜΔΣ αποτελεσματικά και με υψηλή εξειδίκευση.

κρίσιμα, δύο περιοχές του χρωμοσώματος 21 (chr21: 8407389-8407754 & chr21: 8465361-8465401) παρουσίασαν αυξημένη μεθυλίωση στους ανταποκρινόμενους ασθενείς. Αντίθετα, οι μη ανταποκρινόμενοι παρουσίασαν παρακείμενες υπομεθυλιωμένες περιοχές στο ίδιο χρωμόσωμα (chr21: 8244197-8245191, chr21: 8427434-8428024 & chr21: 8471613-8471791). Επίσης, περιοχές των χρωμοσωμάτων 1, 11, και 19 (chr1: 236096211-236098047, chr11: 134656058-134657435 & chr19: 48450966-48450992) εμφανίστηκαν υπερμεθυλιωμένες στους ανταποκρινόμενους, ενώ περιοχές των χρωμοσωμάτων 17 και Y (chr17: 21963442-21963509 & chrY: 10933598-10933783) βρέθηκαν υπερμεθυλιωμένες στους μη-ανταποκρινόμενους. Αυτό το μοτίβο οδηγεί σε κρίσιμα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης των απομεθυλιωτικών παραγόντων (AZA) ως θεραπεία στην αντιμετώπιση της υπερμεθυλίωσης των ΜΔΣ. Οι διαφοροποιημένες επιγενετικές ανταποκρίσεις υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της AZA. Ταυτόχρονα αναδύεται η ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, που θα στοχεύουν επιλεκτικά υπερμεθυλιωμένους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τα ΜΔΣ αποτελεσματικά και με υψηλή εξειδίκευση.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάροδος Αριστοτέλους 18, Περιβόλα Πατρών, Τ.Κ.: 26335, Πάτρα, Τηλ: 2610 367544, Email: sgourou@eap.gr

Διαφοροποιημένη έκφραση micro-rnas ανάμεσα σε ασθενείς διαφορετικού φύλλου με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υψηλού κινδύνου υπό θεραπεία με αζακυτιδίνη

Χονδρού Βασιλική¹, Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα², Μπόχαλης Ελευθέριος¹, Αθανασοπούλου Κατερίνα¹, Χρόνη Αργυρή¹, Ντερέκη Ειρήνη¹, Πατρινός Γεώργιος³, Συμεωνίδης Αργύρης², Σγουρού Αργυρώ¹

¹Εργαστήριο Βιολογίας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

²Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Παναγία η Βοήθεια»

³Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το επιγενετικό προφίλ των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) πριν και μετά τη θεραπεία με απομεθυλιωτικούς παράγοντες του DNA, όπως η 5-Αζακυτιδίνη (AZA) αποτελεί αντικείμενο μελέτης, καθώς οι συντελούμενες επιγενετικές τροποποιήσεις διαφέρουν στους ανταποκρινόμενους και τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς. Συνιστώσα της επιγενετικής αποτελεί και το micro-RNA (miRNA) μεταγράμμα, ως απόκριση στον επιγενετικό επαναπρογραμματισμό του γονιδιώματος που λαμβάνει χώρα μετά από θεραπεία με AZA. Η διαφοροποίηση του miRNA μεταγράμματος εμπλέκεται περαιτέρω σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των μεταγράφων-στόχων των miRNAs, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σε πολλά επίπεδα η γονιδιακή ρύθμιση. Στη μελέτη μας αναλύθηκαν 7 ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, (4 άνδρες και 3 γυναίκες, διάμεσης ηλικίας 70 ετών) πριν και μετά την θεραπεία με AZA. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι ή μη ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία με βάση τα ισχύοντα αναγνωρισμένα κριτήρια ανταπόκρισης. Δείγματα ολικού RNA απομονώθηκαν από αιμοποιητικά κύτταρα μυελού πριν και μετά από 5-7 κύκλους θεραπείας με AZA και διενεργήθηκε δημιουργία βιβλιοθη-

κών (QIAGEN) και παράλληλη αλληλούχιση miRNA-seq (Illumina). Βιοπληροφορική ανάλυση των αποτελεσμάτων με inhouse scripts ανέδειξε τα διαφορικά εκφραζόμενα πρόδρομα και ώριμα miRNAs (adjusted p-value <0.05 και log2fold change cut-off = 1). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υπέδειξαν 19 και 16 υποεκφραζόμενα (downregulated) πρόδρομα και ώριμα miRNAs στους ανταποκρινόμενους, σε σχέση με τους μη-ανταποκρινόμενους άνδρες ασθενείς, καθώς και 9 και 7 υπερεκφραζόμενα (upregulated) πρόδρομα και ώριμα miRNA αντίστοιχα, πριν την έναρξη της θεραπείας με AZA. Μετά την θεραπεία για την ίδια σύγκριση βρέθηκε σημαντικά υποεκφραζόμενο το hsa-miR-144-5p, καθώς και 5 πρόδρομα miRNA (hsa-mir-192, hsa-mir-451a, hsa-mir-451b, hsa-mir-584, hsa-mir-4508). Στις γυναίκες ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις του εκφραζόμενου προφίλ miRNAs σε καμία πειραματική συνθήκη (πριν ή μετά τη θεραπεία με AZA). Συμπερασματικά, η ανάλυσή μας ανέδειξε τα πρότυπα διαφορικής έκφρασης των miRNAs πριν και μετά τη θεραπεία με AZA, τα οποία διαφοροποιούνται περαιτέρω σε σχέση με το φύλο και υποδεικνύουν την ανάγκη για εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΔΣ.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάροδος Αριστοτέλους 18, Περιβόλα Πατρών, Τ.Κ.: 26335, Πάτρα, Τηλ: 2610 367544, Email: sgourou@eap.gr

Η επίδραση της τεχνητής νοημοσύνης στην ιατρική ακριβείας μέσα απο την ανάλυση βιοιατρικών δεδομένων μεγάλου όγκου

Βραχάτης Αριστείδης¹, Λάζαρος Κωνσταντίνος-Παναγιώτης², Βλάμος Παναγιώτης³

¹ Assistant Prof., Εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας, Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Κέρκυρα, Ελλάδα

² BSc, Εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας, Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Κέρκυρα, Ελλάδα

³ Prof., Εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας, Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Κέρκυρα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ραγδαίες εξελίξεις στη βιοιατρική τεχνολογία έχουν οδηγήσει σε μια άνευ προηγουμένου συσσώρευση τόσο κλινικών/ιατρικών όσο και δεδομένων μοριακής βιολογίας. Πρωτοποριακές τεχνολογίες όπως το single-cell sequencing επιτρέπουν τη μελέτη του κυττάρου σε μεμονωμένη βάση, ανοίγοντας νέους δρόμους για την κατανόηση της βιολογίας και την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών στην ιατρική. Ωστόσο, ο τεράστιος όγκος και η πολυπλοκότητα αυτών των συνόλων δεδομένων, καθιστούν παραδοσιακές αναλυτικές μεθόδους ανεπαρκείς και αναποτελεσματικές. Αυτός ο όγκος και η πολυπλοκότητα μπορεί να αντιμετωπισθεί μέσα από εργαλεία Μηχανικής Μάθησης, μία από τις βασικές κατηγορίες της Τεχνητής Νοημοσύνης. Η παρούσα εργασία τονίζει την έντονη επίδραση των μεθοδολογιών Μηχανικής Μάθησης στην ανάλυση και ερμηνεία βιοιατρικών δεδομένων μεγάλου όγκου. Πα-

ρουσιάζονται αποτελέσματα από κλινικά δεδομένα και από δεδομένα single-cell RNA-sequencing, τα οποία έχουν φέρει επανάσταση στον τομέα της ιατρικής και φαρμακολογίας, επιτρέποντας ακριβέστερη ανάλυση και κατανόηση των μοριακών μηχανισμών σε επίπεδο μεμονωμένων κυττάρων. Στην παρούσα εργασία, περιγράφουμε το πώς η Μηχανική Μάθηση μπορεί να εντοπίσει υπολογιστικούς βιοδείκτες για ασθένειες, να προβλέψει διαγνώσεις σε περίπλοκες παθήσεις, να προσδιορίσει κυτταρική μεταπλασία, να μετρήσει την πλαστικότητα του, να εντοπίσει παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις στο κυτταρικό επίπεδο και να καθορίσει περαιτέρω θεραπευτικές προσεγγίσεις. Όλες αυτές οι τεχνικές συμβάλλουν στην βαθύτερη κατανόηση πολύπλοκων ασθενειών, όπως ο καρκίνος, διαμέσου του πρίσματος της εξατομικευμένης πρόγνωσης, διάγνωσης και θεραπείας.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Μαραθονομάχων 18, Τ.Κ.: 16342, Ηλιούπολη, Τηλ: 6947677069, Κινητό: 6947677069, Email: aris.vrahatis@gmail.com

Εξατομικευμένη οδοντιατρική και καρκίνος του στόματος

Πετροπούλου Πηνελόπη

Χειρ. Οδοντίατρος- Περιοδοντολόγος

Υποψήφια Διδάκτωρ Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

PhD (c) στην Ογκολογική Νοσηλευτική

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του στόματος κατατάσσεται μεταξύ των 10 κορυφαίων συχνότερων κακοηθειών παγκοσμίως και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παρά την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, σημαντικός αριθμός ασθενών πρώιμου σταδίου πεθαίνουν από τη νόσο. Ιστομορφολογικές παράμετροι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πρόβλεψη επιβίωσης ασθενών και ταξινόμησης κινδύνου. Έχει επιβεβαιωθεί ότι η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία κατέχει καθοριστικό ρόλο στα αποτελέσματα των ασθενών όπως και η διάρκεια του διαστήματος στην οδό φροντίδας, που επηρεάζεται από το κοινωνικό-οικονομικό πλαίσιο. Ο επιπολασμός των στοματικών προκαρκινικών αλλοιώσεων έχει αποδειχθεί σχετικά σταθερός σε διαφορετικούς ορισμούς και ηπείρους και αυτό συνεισφέρει στην ανάπτυξη παγκόσμιων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας για το στοματικό καρκίνο. Φαίνεται να υπάρχουν 2 υποομάδες ασθενών με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που διαφέρουν μοριακά και κλινικά και αυτό βοηθά στην ανάπτυξη εξατομικευμένων αποτελεσματικότερων θεραπειών. Μελέτες έδειξαν ότι

η κατάσταση της πρωτεΐνης Bcl-2 σχετίζεται με την επιτυχία θεραπείας καρκίνου κεφαλής-τραχήλου, που καταλήγει σε καλύτερη πρόγνωση ενώ βιοδείκτες σάλιου απέδειξαν ευαισθησία και ειδικότητα και μπορούν να εφαρμοστούν στην ανίχνευση μη στοματικού καρκίνου. Η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί σημαντική παρενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε τύπο συστηματικών αντινεοπλασματικών, υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής, προκαλεί καθυστερήσεις ή αλλαγές στη θεραπεία και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα λόγω συχνότητας, χωρίς σταδιοποίηση. Επιπροσθέτως, το ανοσοολογικά ενεργό υποκατάστατο σάλιου φαίνεται πιο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση ξηροστομίας από το μη ανοσοολογικά ενεργό στοματικό διάλυμα ενώ ακυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη στοματικού έρπητα ασθενών σε θεραπεία καρκίνου. Τέλος συμπληρωματικά, η Τηλε-Οδοντιατρική προσφέρει δυνατότητες για ανίχνευση, πρώιμη διάγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση εξ' αποστάσεως των δυνητικά κακοήθων και μη στοματικών διαταραχών από ειδικό.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Παν/μιο Δυτικής Αττικής, Οδοντιατρική ΕΚΠΑ, Δοξαρά 8, Τ.Κ.: 11143, Αθήνα, Τηλ: 2114022240, Κινητό: 6974721824, Email: ppetrooulou@uniwa.gr

Εντοπισμός των ειδικότερων μορίων microRNA στα πρώιμα στάδια στοματικής καρκινογένεσης μέσω στρατηγικής γεφύρωσης γενετικής και επιγενετικής

Γκιντώνη Ιφιγένεια^{1,2,3,4}, Βασιλείου Σταύρος⁴, Χρούσος Γεώργιος², Γιαπιτζάκης Χρήστος^{1,2,3,4}

¹Μονάδα Στοματοπροσωπικής Γενετικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Κέντρο Γενετικής «Κεφαλογενετική», Αθήνα

⁴Γναθοπροσωπική Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος (ΑΚΣ) είναι μια από τις συχνότερες κακοήθειες, με σταθερά υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (έως 60%) παρά τις θεραπευτικές προόδους, εξαιτίας της επιθετικότητας και της όψιμης διάγνωσης της πλειονότητας των ασθενών (έως 90%). Έτσι, υπογραμμίζεται η ανάγκη εντοπισμού βιοδεικτών, ειδικών για τα αρχικά στάδια της στοματικής ογκογένεσης, που να μπορούν να αξιολογηθούν διαγνωστικά σε πραγματικό χρόνο. Γνωρίζοντας το γενετικό υπόβαθρο του ΑΚΣ, η έρευνα στρέφεται στα microRNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση και δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες υψηλής διαγνωστικής αξίας. Παρομοίως με άλλες νεοπλασίες, τα microRNA που παρουσιάζουν μη-φυσιολογική έκφραση στο ΑΚΣ είναι υπεράριθμα, δυσχεραίνοντας την ταυτοποίηση των πραγματικά αντιπροσωπευτικών μορίων τόσο για τη νόσο, όσο για τα πρώιμα στάδια, στα οποία η ιατρική παρέμβαση είναι καθοριστική. Έτσι, επιχειρήσαμε να εντοπίσουμε τα σημαντικότερα microRNA για τα στάδια της δυσπλασίας και πρώιμης

διήθησης του ΑΚΣ, που προηγούνται του ευδιάκριτου καρκινώματος και συνήθως δεν γίνονται αντιληπτά, είτε παρερμηνεύονται κλινικά ως «ακίνδυνα». Αυτό κατέστη δυνατό μέσω στρατηγικής «γεφύρωσης» μεταξύ Γενετικής και Επιγενετικής, πραγματοποιώντας βιοπληροφορική ανάλυση microRNA/mRNA στόχευσης. Αξιοποιώντας το «Μοντέλο σταδιακής στοματικής ογκογένεσης σε χάμστερ» (Yarizakis et al. 2019), δημιουργήθηκαν ανά στάδιο καρκινογένεσης αυτοσχέδια πάνελ ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά παθολογική έκφραση. Επιλέχθηκαν microRNA που στοχεύουν ταυτόχρονα την πλειονότητα των γονιδίων κάθε πάνελ ($\geq 75\%$), και παρουσιάζουν αντίστροφη έκφραση στο ΑΚΣ από εκείνη των γονιδίων-στόχων. Συνδυαστικά, για τα στάδια της δυσπλασίας και πρώιμης διήθησης, τα miR-34a-5p, miR-124-3p, miR-1-3p, miR-125b-5p, miR-147a, miR-155-5p και miR-423-3p αναδείχθηκαν ως τα ειδικότερα, με την αντίστοιχη απορρύθμισή τους, να τεκμηριώνει την εμπλοκή τους στη νεοπλασία.

Κατασκευή φορητού εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας και προτυποποίηση μεθοδολογίας γενετικής ανάλυσης

Πουλίδα Ιωάννα, Πατρινός Γεώργιος

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδέα της Εξατομικευμένης Ιατρικής συνδέεται πλέον από την Φαρμακογονιδιωματική, με την εξέταση κάθε γενετικού, επιγενετικού, ακόμα και μη-μοριακού χαρακτηριστικού των ατόμων προκειμένου να συμβάλει σημαντικά στην γενετική διάγνωση κληρονομικών νοσημάτων και στη γενετικά καθοδηγούμενη εξατομίκευση της θεραπείας. Η εξατομικευμένη προσέγγιση της Ιατρικής δίνει την δυνατότητα βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών και οδηγεί σε μείωση των δαπανών υγείας. Ωστόσο, η εφαρμογή της ως καθημερινή κλινική πρακτική είναι περιορισμένη λόγω της ανεπάρκειας φορητών, έγκαιρων και οικονομικών εργαλείων γενετικής ανάλυσης. Μέχρι στιγμής, λόγω αυτών των περιορισμών, η PCR τεχνική χρησιμοποιείται μόνο σε κεντρικά νοσοκομεία και ερευνητικά ιδρύματα. Το κλειδί στην καθιέρωση της Εξατομικευμένης Ιατρικής στο σύστημα υγείας είναι η ανάπτυξη Point of Care τεχνολογικών εφαρμογών. Οι PoC συσκευές παρέχουν φορητότητα, εύκολη λειτουργία, γρήγορη και οικονομική ανάλυση διευκολύνοντας την εξατομικευμένη θεραπεία σε νοσοκομεία και απομακρυσμένες περιοχές που δεν έχουν εξειδικευμένο εξοπλισμό. Παρ' όλ' αυτά ενώ υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία για φορητές συσκευές real-time και digital PCR, λίγες έρευνες εντοπίζονται όπου ολοκληρη η διαδικασία ανάλυσης

νουκλεϊκών οξέων (απομόνωση, PCR ανάλυση, ηλεκτροφόρηση κ.λπ.) παρουσιάζεται σε μια ολοκληρωμένη PoC συσκευή. Σκοπός λοιπόν της παρούσας έρευνας είναι η κατασκευή ενός φορητού εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας μέσω τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D printing) και η προτυποποίηση μεθοδολογίας γενετικής ανάλυσης σε αυτό. Ο σκοπός αυτού του νέου φορητού εργαστηρίου PCR είναι: (α) η χρήση του ως εκπαιδευτικού και ενημερωτικού εργαλείου, διευκολύνοντας τη διάδοση γνώσης σχετικά με τη Μοριακή Βιολογία, Γονιδιωματική, Φαρμακογονιδιωματική και Εξατομικευμένη Ιατρική, (β) η PoC διάγνωση κληρονομικών ασθενειών, ιδιαίτερα σε απομακρυσμένες περιοχές με περιορισμένο ιατρικό εξοπλισμό, και (γ) η υποστήριξη φαρμακογονιδιωματικών θεραπειών σε περιοχές που χαρακτηρίζονται από περιορισμένη πρόσβαση σε ιατρικούς πόρους. Η προσπάθεια αυτή λαμβάνει χώρα για πρώτη φορά στην Ελλάδα και η διερεύνηση της αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην παροχή γενετικής διάγνωσης και θεραπείας στον ελληνικό πληθυσμό, ειδικά σε απομακρυσμένες περιοχές και σε μονάδες υγείας σε όλη την χώρα που δεν διαθέτουν τον απαιτούμενο εξοπλισμό.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Χωρέμιο Εργαστήριο (3ος όροφος - 33), Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Λεβαδείας 8, Γουδή, Τ.Κ.: 115 27, ΑΘΗΝΑ, Τηλ: 6931146245, Email: iph.gintoni@gmail.com

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Μαραθωνομάχων 18, Τ.Κ.: 16342, Ηλιούπολη, Τηλ: 6947677069, Κινητό: 6947677069, Email: aris.vrahatis@gmail.com

PharmGenHUB: Δημιουργία ενός δικτύου αριστείας στα Βαλκάνια με έμφαση την φαρμακογονιδιωματική

Τσιρώνη Άννα*, Καραμπέρης Καριοφύλλης, Καμπούρης Μανούσος, Κουφού Κωνσταντίνος, Πατρινός Γεώργιος

Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εξατομικευμένη ιατρική αξιοποιεί τη φαρμακογονιδιωματική ως μέσο για την εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών, με βάση τα μοναδικά γενετικά χαρακτηριστικά τους. Με τουλάχιστον 200.000 θανάτους ανά έτος μόνο στην Ευρώπη, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, έχει καταστεί επιτακτική η ανάγκη για βελτίωση της φαρμακοθεραπείας. Στα Δυτικά Βαλκάνια, η εξατομίκευση της θεραπείας πραγματοποιείται σποραδικά. Το έργο αυτό στοχεύει στην ενίσχυση της συνεργασίας του Ινστιτούτου Μοριακής Γενετικής και Γενετικής Μηχανικής του Πανεπιστημίου Βελιγραδίου (IMGEE) με άλλα ερευνητικά κέντρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης όπως το Πανεπιστήμιο Πατρών (Ελλάδα), Πανεπιστήμιο Λιουμπλιάνας (Σλοβενία), Πανεπιστήμιο Τεργέστης (Ιταλία), ώστε το πρώτο να γίνει κέντρο αναφοράς για τη μελέτη και ανάπτυξη φαρμακογονιδιωματικών διαγνωστικών τεχνολογιών στα Δυτικά Βαλκάνια. Δηλαδή αποσκοπεί στην

ανταλλαγή τεχνογνωσίας, αλλά και δραστηριοτήτων συμπεριλαμβανομένων της εκπαίδευσης και μεταφοράς της γνώσης της φαρμακογονιδιωματικής σε ηλεκτρονικές λύσεις με κλινική εφαρμογή. Το IMGEE θα πραγματοποιήσει υψηλής απόδοσης αλληλούχηση DNA δειγμάτων από πληθυσμούς Δυτικών Βαλκανίων, με την υποστήριξη του Πανεπιστημίου Πατρών και Πανεπιστημίου Λιουμπλιάνας, για την ταυτοποίηση συγκεκριμένων ζευγών φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών-φαρμάκων, και το σχεδιασμό ηλεκτρονικών εργαλείων για τη βελτίωση της κλινικής λήψης αποφάσεων. Στη συνέχεια, το IMGEE θα παρουσιάσει ένα iPSC μοντέλο για την επικύρωση των παραπάνω βιοδεικτών, με την υποστήριξη του Πανεπιστημίου της Τεργέστης. Έτσι, το ινστιτούτο θα καταφέρει να ανανεώσει, ενισχύσει και δημιουργήσει νέες διασυνδέσεις με άλλα ερευνητικά κέντρα και ινστιτούτα των Δυτικών Βαλκανίων.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

1. Θεματολογία και αναγνωστικό κοινό

Το περιοδικό «Εξατομικευμένη Ιατρική» είναι ελληνόγλωσση κρινόμενη επιστημονική περιοδική έκδοση που στοχεύει στην διάδοση της ιδέας και των αρχών, των μορφών και των μέσων της Εξατομικευμένης Ιατρικής, Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, και στην επαύξηση και βελτίωση του διεπιστημονικού διαλόγου. Δέχεται και δημοσιεύει κλινικά σημαντικές ερευνητικές εργασίες και άρθρα ανασκόπησης στους τομείς την Γονιδιωματικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής, περιλαμβάνοντας ενδεικτικά αλλά όχι αποκλειστικά την Φαρμακογονιδιωματική, τη γονιδιωματική πληροφορική, τη γονιδιωματική σπανίων νόσων και Καρκίνου, τη ψυχιατρική γονιδιωματική, την γονιδιωματική Δημόσιας Υγείας, την δεοντολογία στη Γονιδιωματική και την οικονομική αξιολόγηση τεχνολογιών και θεραπειών με γονιδιωματικές συνιστώσες.

2. Γλώσσα

Δημοτική Ελληνική, στην οποία πρέπει να είναι συγγεγραμμένες όλες οι υποβαλλόμενες εργασίες, συνοδευόμενες από τίτλο, συγγραφική ομάδα και φορέας προέλευσης, περίληψη και λέξεις κλειδιά και στα Αγγλικά.

3. Τρόπος υποβολής

Η υποβολή γίνεται αποκλειστικά ηλεκτρονικά μέσω του οικείου ιστοτόπου www.permed.gr.

Η συντακτική επιτροπή και ο Διευθυντής Σύνταξης πραγματοποιούν την αρχική εξέταση της εργασίας και αν αυτή είναι κατάλληλη για το περιοδικό και η υποβολή έχει γίνει πλήρως και ορθά, το δοκίμιο αποστέλλεται στους αντίστοιχους κριτές. Κατά την υποβολή οι συγγραφείς μπορούν να ζητήσουν εξαίρεση κριτών. Η διαδικασία κρίσης ολοκληρώνεται σε 2-3 εβδομάδες με την υποβολή της εισήγησης των κριτών, με βάση την οποία ο Διευθυντής Σύνταξης αποφασίζει περί της δημοσίευσης της εργασίας. Τα σχόλια, η εισήγηση των κριτών και η τελική απόφαση κοινοποιούνται από τη Διεύθυνση Σύνταξης στους Συγγραφείς.

4. Πρωτοτυπία της εργασίας και πνευματικά δικαιώματα

Οι υποβληθείσες εργασίες πρέπει να είναι πρωτότυπες στο όλον τους, χωρίς τμήματα προηγούμενων δημοσιεύσεων και κατά την υποβολή τους δεν πρέπει να είναι υπό κρίση σε άλλο φορέα δημοσίευσης/περιοδικό. Η υποβολή πρέπει να έχει εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς. Ο αντεπιστέλλων συγγραφέας είναι συνήθως το αρχαιότερο μέλος της συγγραφικής ομάδας που αναλαμβάνει τη γενική ευθύνη για όλες τις απόψεις της εργασίας (δεοντολογία, πρωτοτυπία, συναίνεση, διαχείριση δεδομένων και όλες τις διαστάσεις της Ορθής Ιατρικής Πρακτικής). Το περιοδικό αποποιείται κάθε ευθύνη σε περιπτώσεις αιτημάτων αποζημίωσης/επανορθώσεων. Ολοι οι συγγραφείς πρέπει να υπογράψουν τη δή-

λωση παραχώρησης πνευματικών δικαιωμάτων και επίσης πρέπει να έχουν συνεισφέρει στη εργασία σύμφωνα με τα καθοριζόμενα από την ICMJE (<http://www.icmje.org>).

5. Δήλωση αντικρουόμενων συμφερόντων

Κάθε συγγραφέας οφείλει να δηλώσει όλα εκείνα τα οικονομικά στοιχεία και ενδιαφέροντα που τον αφορούν και που σχετίζονται με την μελέτη καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε σύγκρουση συμφερόντων. Η προέλευση της χρηματοδότησης/χορηγίας της μελέτης πρέπει να γνωστοποιείται.

Αν δεν υφίσταται θέμα αντικρουόμενων συμφερόντων, αυτό πρέπει να δηλώνεται σαφώς στην υποβαλλόμενη εργασία πριν από τις Αναφορές ως ακολούθως: «Οι συγγραφείς δηλώνουν απουσία αντικρουόμενων συμφερόντων».

6. Δεοντολογία έρευνας και συμμόρφωση

Η Εξατομικευμένη Ιατρική ακολουθεί τις οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών (www.icmje.org). Για όλα τα πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα απαιτούνται δηλώσεις (i) για έγκριση της έρευνας από την εκάστοτε επιβλέπουσα επιτροπή δεοντολογίας, (ii) για τη διεξαγωγή της έρευνας σύμφωνα με τα δεοντολογικά πρότυπα τα προβλεπόμενα από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και (iii) για την απόκτηση έγγραφης ενημέρης συγκατάθεσης από τους μετέχοντες ασθενείς. Για μελέτες με πειραματόζωα απαιτείται και η ακόλουθη δήλωση: «Τηρήθηκαν όλες οι διεθνείς, εθνικές/και εταιρικές ισχύουσες προβλέψεις για τη φροντίδα και μεταχείριση ζώων».

7. Άδειες και Λογοκλοπή

Για τη χρήση απεικονιστικού υλικού ήδη δημοσιευμένου απαιτείται η προσκόμιση από τους συγγραφείς γραπτής άδειας από τον/τους κατόχους των πνευματικών δικαιωμάτων και η παρουσίασή της κατά το στάδιο της υποβολής. Η λογοκλοπή δεν γίνεται ανεκτή σε καμία περίπτωση. Εξειδικευμένο λογισμικό χρησιμοποιείται για την ανίχνευσή της και δοκίμια που εμφανίζουν τέτοια φαινόμενα επιστρέφονται χωρίς κρίση στον αντεπιστέλλοντα συγγραφέα.

8. Τύποι εργασιών

Το περιοδικό «Εξατομικευμένη Ιατρική» δημοσιεύει τις κάτωθι κατηγορίες εργασιών:

Πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα: Οι πρωτότυπες δημοσιεύσεις πρέπει να συνεισφέρουν στη διεύρυνση της Γνώσης στο πεδίο της φαρμακογονιδιωματικής και της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης θεραπείας. Τα συμπεράσματα πρέπει να είναι λογικά και να υποστηρίζονται από στατιστική ανάλυση. Όταν εξετάζεται η ακρίβεια διαγνωστικού δοκιμίου, ενθαρρύνεται η συμμόρφωση με τα Πρότυπα Αναφοράς Διαγνωστικής Ακρίβειας/ Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) και με το αντίστοιχο ρο-

ικό διάγραμμα. (<http://www.stard-statement.org>). Οι προδιαγραφές του άρθρου είναι: απλή περιλήψη ως 250 λέξεων, 3-5 λέξεις ευρετηρίου, κείμενο ως 10,000 λέξεις, ως έξι εικόνες και ως έξι πίνακες και βιβλιογραφία ως 70 αναφορές.

Άρθρα ανασκόπησης: Το περιοδικό αποδέχεται συστηματικές ανασκοπήσεις, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις επί ενός θέματος και μετααναλύσεις.

Οι προδιαγραφές της Ανασκόπησης είναι: απλή περιλήψη ως 250 λέξεων, 3-5 λέξεις ευρετηρίου, κείμενο ως 12,000 λέξεις, ως οκτώ εικόνες και ως έξι πίνακες και βιβλιογραφία ως 120 αναφορές.

Επιστολές στην σύνταξη: Η επικοινωνία με την διεύθυνση σύνταξης είναι ευπρόσδεκτη και δημοσιεύεται αν προφέρει εποικοδομητική και συνεκτική κριτική σε δημοσιευμένα άρθρα του περιοδικού με βάση της διακριτική ευχέρεια της Σύνταξης. Πρέπει να υποβάλλονται το αργότερο τρεις μήνες μετά από την ψηφιακή δημοσίευση του άρθρου ενδιαφέροντος. Μετά την αποδοχή, η υποβολή τίθεται υπόψη της συγγραφικής ομάδας του άρθρου ενδιαφέροντος για απάντηση. Οι προδιαγραφές είναι κείμενο ως 800 λέξεις, ως δύο εικόνες και βιβλιογραφία ως 10 αναφορές. Επιτρέπονται ως 5 συγγραφείς και δεν απαιτούνται περιλήψη και λέξεις ευρετηρίου.

Σχόλια/Άρθρα γνώμης/Συνεντεύξεις/Βιβλιοπαρουσιάσεις/Ανασκοπήσεις συνεδρίων/Παρουσιάσεις ιδρυμάτων: Τα άρθρα αυτά έχουν σαν σκοπό τη γνωστοποίηση της άποψης διεθνούς φήμης ακαδημαϊκών και ερευνητών σε θέματα επιστημονικής επικαιρότητας, δημοσίου διαλόγου ή μείζονος σημασίας τρεχουσών ανακαλύψεων στους τομείς της φαρμακογονιδιωματικής και την γονιδιωματικής και εξατομικευμένης Ιατρικής. Συγγράφονται μόνο κατόπιν πρόσκλησης και οι προδιαγραφές είναι κείμενο ως 1,500 λέξεις, ως δύο εικόνες και βιβλιογραφία ως 10 αναφορές. Επιτρέπονται ως 3 συγγραφείς και δεν απαιτούνται περιλήψη και λέξεις ευρετηρίου.

9. Δομή δοκιμίου

Ένα δοκίμιο προς υποβολή πρέπει να ικανοποιεί τις κάτωθι προδιαγραφές

I. Συνοδευτική επιστολή: Κάθε δοκίμιο πρέπει να συνοδεύεται από επιστολή υπογεγραμμένη από τον αντεπιστέλλοντα συγγραφέα εκ μέρους όλων των συγγραφέων δηλώνοντας ότι το υποβληθέν άρθρο δεν έχει υποβληθεί για δημοσίευση και σε άλλο περιοδικό. Σε περίπτωση αναθεωρημένων (revised) άρθρων, μια αναλυτική λίστα με τις διορθώσεις/παρεμβάσεις σύμφωνα με τα σχόλια των κριτών θα πρέπει να υποβάλλεται μαζί με τη συνοδευτική επιστολή.

II. Σελίδα τίτλου: Περιλαμβάνει τον τίτλο του δοκιμίου, τα ονόματα των συγγραφέων και τα ιδρύματα από τα οποία προέρχονται οι συγγραφείς, τις διευθύνσεις ηλεκτρονικού ταχυδρομείου όλων των συγγραφέων, και το ίδρυμα, διεύθυνση, τηλέφωνο και διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου του συγγραφέα αλληλογραφίας.

III. Αταυτοποίητο δοκίμιο

1. Τίτλος: Αταυτοποίητη σελίδα τίτλου που αναφέρει μόνο τον

τίτλο και όχι συγγραφείς και στοιχεία υπαγωγής.

2. Περιλήψη: Η περιλήψη περιλαμβάνει τα σημαντικότερα ευρήματα και συμπεράσματα της εργασίας.

3. Λέξεις ευρετηρίου: Μετά την περιλήψη απαιτούνται 3 ως 5 λέξεις ευρετηρίου, οι οποίες πρέπει να επιλέγονται από τη βάση δεδομένων Επικεφαλίδων Ιατρικής Θεματολογίας/ Medical Subject Headings (MeSH) της Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης των ΗΠΑ.

4. Δομή σώματος κειμένου: Το κείμενο των πρωτότυπων άρθρων πρέπει να έχει Εισαγωγή, Υλικά και Μεθόδους, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Των άρθρων ανασκόπησης πρέπει να έχει Εισαγωγή, Συζήτηση και Μελλοντικές Προοπτικές, ενώ η ανάπτυξη των υπολοίπων παραγράφων επαφίεται καθ' ολοκληρίαν στους συγγραφείς.

Γραμματοσειρά: Η προτεινόμενη επιλογή είναι η Times New Roman 12 στιγμών (12 pt) σε διπλό διάστημα και με εμφανείς τις αριθμήσεις σειράς και σελίδας.

Συντμήσεις: Πρέπει να χρησιμοποιούνται όσο το δυνατόν λιγότερο, αλλά σε περίπτωση χρήσης ορίζονται την πρώτη φορά που αναφέρονται στο κείμενο με την ολογραφική μορφή να ακολουθείται από το ακρωνύμιο ή την σύντμηση εντός παρένθεσης.

Ευχαριστίες, χορηγίες και χρηματοδότηση: Οι Ευχαριστίες βρίσκονται στο τέλος του σώματος του κειμένου, πριν από τον βιβλιογραφικό κατάλογο/αναφορές. Η οποιαδήποτε χρηματοδότηση ή χορηγία από φαρμακευτικές εταιρείες, κατασκευαστές ιατρικού εξοπλισμού και άλλες εταιρείες ή επιχειρήσεις των οποίων προϊόντα ή υπηρεσίες έχουν χρησιμοποιηθεί στη μελέτη πρέπει να δηλώνονται στην Δήλωση Αντικρουόμενων συμφερόντων αλλά και στις Ευχαριστίες.

Μονάδες μέτρησης: Όλες οι μετρήσεις πρέπει να αποδίδονται στο Διεθνές Σύστημα (SI). Η υποδιαστολή αποδίδεται με κόμμα (π.χ. 3,5 cm) με κενά εμπρός και πίσω από το σύμβολο συν/πλην (π.χ. 13,6 ± 1,2). Δεν πρέπει να υπάρχουν κενά εκατέρωθεν ενδεικτών κύμανσης (π.χ. 15-20) ή συμβόλων ισότητας/ανισότητας (π.χ. $r=0,37$, $p<0,005$).

10. Εικόνες και Πίνακες

Όλες οι εικόνες και οι πίνακες πρέπει να αναφέρονται στο κείμενο κατά σειράν εμφανίσεως με αραβικά νούμερα εντός παρένθεσης, π.χ. (Εικ. 1) και (Πιν. 1). Τμήματα εικόνων αναφέρονται με πεζά γράμματα π.χ. (Εικ. 1α).

Οι εικόνες πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης. Ανυσματικά γραφήματα, σαρωμένα και πρωτότυπα γραμμικά σχέδια πρέπει να υποβάλλονται σε μορφή bitmap και σε ελάχιστη ανάλυση 1,200 στιγμών (dpi). Φωτογραφίες, σχέδια και ζωγραφιές πρέπει να υποβάλλονται σε μορφή TIFF ή JPEG, σε διαστάσεις 174 mm πλάτος και 234 mm ύψος και σε ελάχιστη ανάλυση 300 στιγμών (dpi).

Η ανωνυμία των ασθενών πρέπει να διασφαλίζεται. Όλα τα δεδομένα που μπορούν να οδηγήσουν σε ταυτοποίηση (ονόματα, αρχικά, αριθμοί ταυτότητας/ταυτοποίησης/καταγραφής) πρέπει να μην εμφανίζονται στο κείμενο στις εικόνες και σε πίνακες. Αν είναι απαραίτητο να εμφανίζεται το πρόσωπο ασθενούς, πρέπει να

μαυρίζονται τα μάτια. Αν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του ασθενούς από φωτογραφία, λεζάντα ή αντίστοιχο μέρος του κειμένου, πρέπει να συνοποβάλλεται γραπτώς η συγκατάθεσή του.

Οι λεζάντες των εικόνων πρέπει να περιλαμβάνονται σε ξεχωριστή σελίδα του κειμένου ενώ των Πινάκων πρέπει να αναγράφονται πάνω από τον κάθε πίνακα. Ερμηνευτικά σύμβολα (αστερίσκοι, βέλη κλπ) πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν τα απεικονιστικά δεδομένα είναι ασαφή, να μην χρησιμοποιούνται σε έγχρωμη οροφή αλλά σε άσπρο, μαύρο και τόνους του γκρι και σε μέγεθος που να αναλογεί με αυτό της εικόνας.

Οι πίνακες πρέπει να υποβάλλονται μετά από τον βιβλιογραφικό κατάλογο, σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας και με αραβική αριθμηση και τον τίτλο τους σε μορφή επικεφαλίδας, ενώ τυχούσες συντμήσεις πρέπει να επεξηγούνται σε υποσημείωση. Κάθε στήλη του πίνακα πρέπει να έχει κεφαλίδα που να περιγράφει το πληροφοριακό της περιεχόμενο.

11. Βιβλιογραφία

Η ακρίβεια της βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης βαρύνει αποκλειστικά τους συγγραφείς. Ο κατάλογος βιβλιογραφίας πρέπει να περιλαμβάνει μόνο εργασίες που αναφέρονται εντός του κειμένου και είτε έχουν δημοσιευτεί είτε έχουν γίνει αποδεκτές προς δημοσίευση. Προσωπική επικοινωνία και αδημοσίευτες εργασίες απλά αναφέρονται εντός του κειμένου και μόνο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σημειώσεις ως υποκατάστατο βιβλιογραφικού καταλόγου.

Η καταλογογράφηση γίνεται με αλφαβητική σειρά από το επίθετο του πρώτου συγγραφέα κάθε αναφερόμενης εργασίας. Προκειμένου περί κοινού πρώτου συγγραφέα η καταλογογράφηση γίνεται βάσει του αρχικού του επωνύμου του δεύτερου, τρίτου κ.ο.κ. συγγραφέα, ενώ για πανομοιότυπη συγγραφική ομάδα χρησιμοποιείται απόλυτη χρονολογική σειρά με επιθέματα a, b, c.

Οι εργασίες που κατά την υποβολή υπάρχουν μόνο σε μορφή ψηφιακής προδημοσίευσης πρέπει να αναφέρονται με το αντίστοιχο αριθμό DOI (digital object identifier).

Ως έξι συγγραφείς αναγράφονται πλήρως με επώνυμο και αρχικά ονόματος/-ων. Αν είναι περισσότεροι αναγράφονται οι 3 πρώτοι και ακολουθεί το 'et al'.

Για κεφάλαια βιβλίων αναγράφονται ο τίτλος και οι συγγραφείς του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου και ο/οι επιμελητής/-ές έκδοσης, η πόλη, χώρα, εκδοτικός οίκος, χρονολογία έκδοσης και οι σελίδες.

Για αποκλειστικώς δικτυακά διαθέσιμα αρχεία πρέπει να αναγράφονται οι συγγραφείς αν υπάρχουν, ο τίτλος της ιστοσελίδας, η δικτυακή διεύθυνση URL και η ημερομηνία τελευταίας επίσκεψης των συγγραφέων στην ιστοσελίδα.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών αναφορών:

Άρθρα περιοδικών:

Özdemir V, Patrinos GP. David Bowie and the Art of Slow Innovation:

A Fast-Second Winner Strategy for Biotechnology and Precision Medicine Global Development. OMICS 2017; 21(11): 633-637.

ή
Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Nat Genet 2013; 45(10): 1160-1167.

ή
El Rouby N, McDonough CW, Gong Y, et al. Genome-wide association analysis of common genetic variants of resistant hypertension. Pharmacogenomics J. 2018; doi: 10.1038/s41397-018-0049-x. Epub 2018 Sep 20.

Βιβλία:

Correa-Lopez C, Patrinos GP (eds). Genomic Medicine in developing and emerging economies. Elsevier/Academic Press, Burlington, CA, USA, 2018.

Κεφάλαια βιβλίων:

Squassina A, Manchia M, Mitropoulou C, et al. An introduction to Pharmacogenomics and Personalized Medicine, In Lanzer P (ed) PanVascular Medicine (2nd edition), Springer, Heidelberg, Germany, 2015, pp. 1053-1065.

Πρακτικά συνεδρίων:

Innocenti F. Safety of Drug Treatment in Oncology: A Genomic Perspective. 2018 Golden Helix Summer School, Public Health Genomics 2018; 21(Suppl 1): 2.

Ψηφιακά έγγραφα:

National Institute for Health and Care Excellence). SIR-Spheres for treating inoperable hepatocellular carcinoma. Available via nice.org.uk/guidance/mib63. Published May 10, 2013. Accessed January 25, 2014.

Σε περίπτωση αμφιβολίας, αναγράψτε τον πλήρη τίτλο του περιοδικού.

12. Διαδικασία Κρίσης και αναθεώρησης υποβληθεισών εργασιών

Η αποδοχή προς δημοσίευση αποφασίζεται από τον Διευθυντή Σύνταξης βάσει των εισηγήσεων των κριτών. Οι συγγραφείς οφείλουν να ολοκληρώσουν τις απαιτούμενες διορθώσεις στα τελικά δοκίμιο εντός 5 ημερών από την αποστολή αυτών σε μορφή αρχείου pdf, οι οποίες περιλαμβάνουν χωρίς να περιορίζονται σε έλεγχο της αρτιότητας του κειμένου, αποδοχή ορθογραφικών, γραμματικών και συντακτικών διορθώσεων και έλεγχος της εισαγωγής και ορθής αριθμησης και αναφοράς πινάκων και εικόνων. Μετά την ψηφιακή δημοσίευση της εργασίας δεν είναι εφικτές διορθώσεις, εκτός από τη δημοσίευση διορθώσεων (Erratum) σε επόμενα τεύχη. ●

ISSN 2653-9470

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2023 | Τεύχος 1

Εξατομικευμένη Ιατρική



REdi4HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.permed.gr