

Εξατομικευμένη Ιατρική

- Εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στο φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας
 - «Ομικές» τεχνολογίες και Εξατομικευμένη Ιατρική
- Συνέντευξη: Ιωάννης Μανουσόπουλος



REdi 4 HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.permed.gr



ZITA CONGRESS ZITA MEDICAL MANAGEMENT

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ
ΩΥΘ
ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΥΓΕΙΑ ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ
ΩΥΘ FORUM

Στηρίζουμε κάθε σας δημιουργική σκέψη & προσπάθεια διάχυσης επιστημονικής γνώσης

- Διοργάνωση συνεδρίων, εκθέσεων, πολιτιστικών εκδηλώσεων και ταξιδίων κινήτρων
- Διαχείριση ιατρικών εταιρειών και οργανισμών
- Website και Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις Περιοδικών
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου



www.zita-group.com

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Αττική, Ελλάδα

Τηλ: +30 22994 40962

k.ge@zita-congress.gr, info@zita-congress.gr, info@zita-management.com

Follow us



ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΚΔΟΤΗΣ

Γεώργιος Π. Πατρinός

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΦΕΘ, Πάτρα

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κλειώ Αναστασοπούλου

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

Δημήτριος Βλαχάκης

Επίκουρος Καθηγητής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γεράσιμος Βουτσινάς

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

Σίσσυ Ευθυμιάδου

Ερευνήτρια Γ, Ελληνικός Γεωργικός Οργανισμός «ΔΗΜΗΤΡΑ»

Θεοδώρα Κατσιλά

Ερευνήτρια Γ, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

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

Αδαμαντία Παπαχατζοπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Ιατρικής, Πάτρα

Δέσποινα Σανούδου

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

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

Αναπληρώτρια 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



ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.permed.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- 1 **ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ**
- 2 - 5 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΝΕΑ**
- 6 - 13 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**
Ανάπτυξη μεθοδολογίας φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης σε φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας (2MoBiL)
Γεώργιος Ψάριος, Ευανθία Ηλιοπούλου, Ιωάννης Δαραμούσκας, Ιωάννης Λιόπετας, Άννα Τσιρώνη, Δημήτριος Σπανός, Αθηνά Τσικρικά, Κωνσταντίνος Καλαφάτης, Δήμητρα Ταρούση, Γεώργιος Βαρίτης, Μαρία Κορομηνά, Βασίλειος Κωστόπουλος, Σταυρούλα Σιαμόγλου, Γεώργιος Π. Πατρινός
- 14 - 21 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**
«Ομικές» τεχνολογίες και η σημασία τους στην Εξατομικευμένη Ιατρική
Δήμητρα Δεδούση, Παναγιώτης Χ. Μπαντούνας, Γεώργιος Π. Πατρινός
- 22 - 27 **ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΟΥΣΟΠΟΥΛΟΣ**
Μανούσος Ε. Καμπούρης
- 28 - 30 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ**
Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής
Μαρία Θεριανού
- 31 - 38 **ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ**
Σειρά «Translational and Applied Genomics», Elsevier/Academic Press
Ζωή Γκιζαριώτη
- 39 - 41 **ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ**

Τα άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η ολική ή μερική αναδημοσίευσή τους χωρίς την έγγραφη άδεια του Εκδότη και του Διευθυντή Σύνταξης.

ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ

Μια νέα χρονιά ξεκινά δυναμικά με το συγκεκριμένο τεύχος του επιστημονικού περιοδικού «Εξατομικευμένη Ιατρική». Με δεδομένη την ψηλή επισκεψιμότητα της ηλεκτρονικής έκδοσης του περιοδικού και την απήχηση που έχει το περιοδικό μέχρι τώρα στην επιστημονική κοινότητα, τολμούμε να πούμε ότι έχει ήδη καθιερωθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα στην επιστημονική κοινότητα της χώρας μας. Μοναδικός στόχος του η διάδοση της ιδέας και των αρχών της εξατομικευμένης ιατρικής και θεραπείας, μέσα από συνεχή διεπιστημονικό διάλογο.

Μια αλλαγή που ο αναγνώστης ίσως αντιληφθεί από το εξώφυλλο είναι ότι από το τεύχος αυτό, το 1ο του 2021, η έκδοση του περιοδικού θα γίνεται από τον Μη Κερδοσκοπικό Οργανισμό «Ερευνητικό και Εκπαιδευτικό Ινστιτούτο για την Υγεία» (Research and Educational Institute for Health – REdl4HEALTH), ενώ η επιμέλεια της έκδοσης παραμένει στα «ικανά χέρια» της ZITA Management.

Το 1ο τεύχος του 2021 καλύπτει θέματα, όπως η εφαρμογή του φορητού εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας 2MoBiL, το οποίο αναδείχθηκε στο πρώτο κίβλας τεύχος του περιοδικού το 2019, σε συνδυασμό με μεθόδους τεχνητής νοημοσύνης, στην εξατομίκευση της θεραπείας με στατίνες, ειδικά σε απομακρυσμένες περιοχές. Επίσης, στο τεύχος αυτό περιέχεται μια εργασία ανασκόπησης

που αποσκοπεί να συνοψίσει συνολικά τον ρόλο της αξιοποίησης των -ομικών προσεγγίσεων στην εξατομικευμένη ιατρική και συγκεκριμένα της γονιδιωματικής, μεταγραφωματικής, πρωτεϊνωματικής, μεταβολομικής και φαρμακογονιδιωματικής μεταξύ άλλων. Με δεδομένο ότι κάθε ομική μέθοδος παρέχει διαφορετικές πληροφορίες που σχετίζονται με την ασθένεια, η συνέργεια με τις παραπάνω κατευθύνσεις αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη για την πρόβλεψη, την πρόληψη και την εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενειών στην εξατομικευμένη ιατρική με άμεσο θετικό αντίκτυπο στην ενσωμάτωση της εξατομικευμένης ιατρικής στην κλινική πράξη.

Στο τεύχος αυτό παρουσιάζεται επίσης το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής, η φιλοσοφία της διοργάνωσης αλλά και η δομή των δράσεων που περιλαμβάνει με σκοπό τη σφαιρικότερη ενημέρωση του κοινού σε θέματα που αφορούν το πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής.

Για μια ακόμη φορά, ευχαριστώ θερμά τον στενό μου συνεργάτη και καλό φίλο Δρ. Μανούσο Καμπούρη, διευθυντή σύνταξης για την αμέριστη βοήθειά του στην επιμέλεια των άρθρων που περιλαμβάνονται στο τεύχος αυτό και, όπως πάντα, τους συγγραφείς των άρθρων που φιλοξενούνται στο τεύχος αυτό.

Γεώργιος Παν. Πατρινός

Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής

Νεαντερτάλιος απλότυπος προστατεύει από την CoViD-19

Νέα έρευνα διατείνεται ότι ένα τμήμα του ανθρώπινου γονιδιώματος που παρέχει προστασία έναντι βαρύτερων μορφών της νόσου COVID-19 φαίνεται να είναι κληροδότημα των Neanderthal. Δεδομένα της κοινοπρακτικής συνεργα-

τικό κίνδυνο βαριάς νόσησης κατά 22% περίπου, και για άλλα όχι και τόσο κατά τον Zeberg

Ο εν λόγω απλότυπος περιλαμβάνει, μερικά ή ακέραια, και τα τρία γονίδια OAS, τα OAS1, OAS2, OAS3, που κωδικοποιούν αδενυλικές συνθετάσες, ένζυμα που επάγονται από ιντερφερόνες και ενεργοποιούνται από δίκλωνο RNA ώστε με τη σειρά τους να ενεργοποιήσουν ένζυμα που πέπτουν ενδοκυτταρικό δίκλωνο RNA καθώς και άλλους αντίκούς μηχανισμούς του κυττάρου.

Οι ερευνητές υπέδειξαν και αλληλόμορφα του απλότυπου με πιθανή λειτουργική σημασία. Για παράδειγμα, ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) επηρεάζει μία θέση υποδοχής κατά τη συρραφή στο γονίδιο OAS1 η οποία οδηγεί στην παραγωγή αριθμού ισομορφών της πρωτεΐνης και θεωρείται ότι προσφέρει προστασία έναντι του ιού του Δυτικού Νείλου, ενώ μια παραλλαγή αντικατάστασης του ίδιου γονιδίου φάνηκε σε μια περιορισμένου δείγματος μελέτη να παρέχει μέτρια έως ισχυρή προστασία έναντι του συνδρόμου SARS.

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο απλότυπος είναι νεαντερτάλιο κληροδότημα επειδή ανακαλύφθηκε και στα τρία αντίστοιχα, υψηλής ποιότητας αλληλουχοποιημένα γονιδιώματα που υπάρχουν, ενώ απουσιάζει από τους Αφρικανούς Yoruban. Καθώς θεωρούν ότι το μέγεθος του απλότυπου καθιστά απίθανη την συντήρησή του εις ακέραιον από την εποχή κοινών προγόνων των συγχρόνων ανθρώπων και του νεαντερτάλιου, συμπεραίνουν ότι πρόκειται για μια νέα, οριζόντια γενετική ροή στην γονιδιωματική δεξαμενή των πρώτων από τους δεύτερους.

Η συχνότητα του απλότυπου στους Ευρασιατικούς πληθυσμούς είναι 25-30%, αλλά οι ερευνητές θεωρούν ότι προ 20,000 ετών η συχνότητά του ήταν 10%, μεταξύ του 20,000 και του 10,000 π.Χ. ανέβηκε στο 15% και μεταξύ του 2000 π.Χ. και του 1000 μΧ στο 20%, ενώ απουσιάζει στους υποσαχάριους Αφρικανούς. Η έτι αυξημένη συχνότητά του στους Ευρασιατικούς πληθυσμούς υποδηλώνει ότι υφίσταται θετική επιλογή σύμφωνα με τον Pääbo. Ο ίδιος παρατήρησε ότι δύο γενετικές παραλλαγές από τους Νεαντερτάλιους μας επηρεάζουν αντιδιαμετρικά σε σχέση με την πρόγνωση της COVID-19, κάτι που δείχνει ότι το ανοσοποιητικό τους σύστημα επηρέασε το δικό μας με πολύπλοκο και όχι μονοσήμαντο τρόπο. ●



Shutterstock

σίας Γενετική της Θνητότητας κατά την εντατική θεραπεία [mortality during Critical Care] (GenOMICC), επί 2,244 υποκειμένων (ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση και πληθυσμός αναφοράς) αποκάλυψε αριθμό γενετικών τόπων συσχετιζόμενων με τον κίνδυνο σοβαρής νόσησης μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2. Στα Πρακτικά της Εθνικής Ακαδημίας επιστημών των ΗΠΑ (Proceedings of the National Academy of Sciences) οι Hugo Zeberg and Svante Pääbo, του ινστιτούτου εξελικτικής Ανθρωπολογίας Max Planck ανακοίνωσαν ότι ο προστατευτικός απλότυπος, φυσικού μήκους 75 χιλιάδων ζευγών βάσεων (75 kbp) εδράζεται στο Χρωμόσωμα 12 και ιχνηλατείται στο γονιδίωμα των Νεαντερταλίων. Τον Σεπτέμβριο του 2020 οι ίδιοι ερευνητές εστίασαν σε ένα άλλο τμήμα του ανθρώπινου γονιδιώματος στο Χρωμόσωμα 3, επίσης προερχόμενου από τους Νεαντερτάλιους, αλλά εκείνη τη φορά επρόκειτο για παράγοντα κινδύνου για αναπνευστική ανεπάρκεια ένεκα λοίμωξης SARS-CoV-2. Η εύρεση τόσο προστατευτικού όσο και επιβαρυντικού γενετικού προδιαθεσικού παράγοντα υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα της γενετικής κληρονομιάς του σύγχρονου ανθρώπου από τους Νεαντερτάλιους προγόνους, καθώς είναι δίκοπο μαχαίρι όσον αφορά την ευπάθεια στην επιδημία COVID-19. Για κάποια στοιχεία της πρέπει να είμαστε πραγματικά ευγνώμονες, όπως πχ για τον νεοανακαλυφθέντα απλότυπο που μειώνει το σχε-

Η γενετική ανάλυση του Φινλανδικού πληθυσμού επιβεβαιώνει πρόσφατα ιστορικά γεγονότα

Μια ερευνητική ομάδα υπό την ηγεσία του Πανεπιστημίου του Ελσίνκι έχει επανιχνολογήσει τα πληθυσμιακά γενετικά πρότυπα στη Φινλανδία για περισσότερες από έξι δεκαετίες, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών καταγωγής μετά από σημαντικά γεγονότα στη χώρα και τον κόσμο γενικά - από την αστικοποίηση της δεκαετίας του 1950 έως τις επιπτώσεις του Β' Παγκοσμίου Πολέμου στον πληθυσμό.

«Από όσα γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που παρακολουθεί γεωγραφικά τις ετήσιες γενετικές συνεισφορές των υποπληθυσμών σε μια ενιαία ευρωπαϊκή χώρα», δήλωσε ο εκ των κυρίων συγγραφέων της μελέτης Matti Pirinen, ερευνητής που υπάγεται στο Ινστιτούτο Μοριακής Ιατρικής του Πανεπιστημίου του Ελσίνκι.

Χρησιμοποιώντας γονοτυπικές μικροσυστοιχίες, μαζί με διαθέσιμα υπολογιστικά εργαλεία, οι ερευνητές ξέδωσαν ατομικά δεδομένα καταγωγής για σχεδόν 18.500 συμμετέχοντες στην εθνική μελέτη Finrisk της Φινλανδίας, οι οποίοι εκπροσωπούν δώδεκα διαμερίσματα της χώρας. Τα ευρήματα, που δημοσιεύθηκαν στο PLOS Genetics, αποκάλυψαν λεπτομερώς μετατοπίσεις πληθυσμών με την πάροδο του χρόνου, οι οποίες αφορούσαν 10 προγονικές ομάδες που επικρατούσαν σε διαφορετικά μέρη της χώρας.

«Είναι ωραίο να βλέπουμε ότι τα σύγχρονα υπολογιστικά εργαλεία μπορούν να ανιχνεύσουν τέτοιες μετακινήσεις πληθυσμών ακόμη και με ακρίβεια ενός έτους χρησιμοποιώντας εκτίμηση γενετικής καταγωγής εντός μιας και μόνης ευρωπαϊκής χώρας», δήλωσε ο Pirinen σε ένα email, σημειώνοντας ότι μια παρόμοια προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί και σε άλλους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων σε κοντινές περιοχές στη Σουηδία, τη Ρωσία και την Εσθονία.

Τα γενεαλογικά πρότυπα μικρής κλίμακας που προέκυψαν στη Φινλανδία και σε άλλα μέρη του κόσμου μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα για την ερμηνεία των γενετικών εξετάσεων και την εκτίμηση του κινδύνου ασθένειας, εξήγησε ο Pirinen, σημειώνοντας ότι τα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου «μπορεί να έχουν

διαφορετική απόδοση ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο ενός ατόμου.»

«Αναμένουμε ότι τα αποτελέσματά μας θα βοηθήσουν στην εξατομίκευση της μελλοντικής γονιδιακής ιατρικής στον φινλανδικό πληθυσμό», έγραψε ο ίδιος και οι συν-συγγραφείς του, «και θα ενισχύσουν τη συμμετοχή του ευρύτερου κοινού σε συλλογές και βιοαποθετήρια δεδομένων, τα οποία παρέχουν άνευ προηγουμένου ευκαιρίες για ανθρώπινη γενετική έρευνα, στη Φινλανδία αλλά και αλλού στον κόσμο».

Με τη βοήθεια πολλών υπολογιστικών εργαλείων που βασίζονται σε απλότυπους, η ομάδα, κατά τη μελέτη Finrisk εξέτασε την καταγωγή 18.463 ατόμων, ως προς την τοποθεσία και το έτος γέννησής τους σε σχέση με 10 φινλανδικές προγονικές ομάδες αναφοράς και με 15 γεωγραφικούς πληθυσμούς στη Φινλανδία. Με βάση αυτά τα δεδομένα, ανίχνευσαν λεπτομερώς αλλαγές στη δομή του πληθυσμού σε 12 φινλανδικά διαμερίσματα από το 1923 έως το 1987 με βάση τα ευρύτερα ιστορικά γεγονότα. Στη δεκαετία του 1900, για παράδειγμα, οι ερευνητές εντόπισαν σημάδια μετακίνησης του πληθυσμού από την ανατολική Φινλανδία προς τα δυτικά μέρη της χώρας, με τις ανατολικές φινλανδικές γραμμές καταγωγής να γίνονται πιο διαδεδομένες στη δύση. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1930 και περίπου ως το 1945, από την άλλη πλευρά, εντόπισαν εισροή καταγωγμένων από τη νοτιοανατολική Φινλανδία σε άλλα μέρη της χώρας, καθώς μέλη του πληθυσμού της Καρελίας εκένωσαν μια περιοχή που έχασε η Φινλανδία από τη Σοβιετική Ένωση κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου. «Εντοπίσαμε σημαντικές αλλαγές μετά από μια απότομη εσωτερική μετανάστευση που σχετίζεται με τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο από την περιοχή της παραχωρηθείσας Καρελίας στα άλλα μέρη της χώρας, καθώς και την επίδραση της αστικοποίησης κατά τη δεκαετία του 1950», ανέφεραν οι συγγραφείς, σημειώνοντας ότι «ενώ το επίπεδο γενετικής ετερογένειας γενικά αυξάνεται όσο ερχόμαστε προς το παρόν, ο ρυθμός μεταβολής του έχει σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιοχών». ●

Γονιδιωματική έρευνα αποκαλύπτει την πληθυσμιακή ιστορία της Ανατολικής Ασίας

Ερευνητές άρχισαν να σχηματίζουν την εικόνα της πολύπλοκης πληθυσμιακής ιστορίας της Ανατολικής Ασίας αναλύοντας γενετικά δεδομένα από αρχαίους και σύγχρονους κατοίκους.

Η γενετική ποικιλομορφία και η πληθυσμιακή ιστορία της Ανατολικής Ασίας, όπου εξημερώθηκαν φυτά και ζώα από πολύ νωρίς, δεν είναι σαφείς, εν πολλοίς λόγω περιορισμένου δειγματοσιμίου DNA από σύγχρονους πληθυσμούς και έλλειψης δειγμάτων από αρχαίους. Συνδυάζοντας παλαιογονιδιωματικά δεδομένα από 166 άτομα και από 46 σύγχρονους πληθυσμούς, μια διεθνής ομάδα ερευνητών εξετάζει θεωρίες για τον τρόπο που διαμορφώθηκαν οι πληθυσμοί της Ανατολικής Ασίας. Όπως αναφέρεται στην δημοσίευσή τους στο Nature, διαπιστώθηκε διττή προέλευση, με ένα παραλιακό και ένα ηπειρωτικό κέντρο. Επιπλέον εξετάστηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ πληθυσμιακής εξάπλωσης και γλωσσικών χαρακτηριστικών και ταυτοτήτων.

Όπως δήλωσε ο μεταξύ των πρώτων συγγραφέων Chuan-Chao Wang, διευθυντής του Ανθρωπολογικού Ινστιτούτου του πανεπιστημίου Xiamen στην Κίνα, «Με τα υψηλής ακρίβειας πρόσφατα και ιστορικά γενετικά δεδομένα μπορούμε να ιχνηλατήσουμε τη σχέση μεταξύ σύγχρονων και αρχαίων ανατολικοασιατών». Οι ερευνητές συνέλεξαν δείγματα DNA από 363 άτομα προερχόμενα από 46 πληθυσμούς στην Κίνα και το Νεπάλ, ανέλυσαν DNA από 166 σωρούς ηλικίας 1,000-8,000 ετών από όλην την περιοχή της ανατολικής Ασίας και ενσωμάτωσαν δεδομένα από άλλες μελέτες που αφορούσαν συνολικά 1.079 αρχαίους και 3.265 σύγχρονους κατοίκους την Ανατολικής Ασίας.

Υπάρχουν διχογνωμίες σχετικά με τους αρχαίους πληθυσμούς στην περιοχή, όπως παρατήρησαν οι ερευνητές, καθώς κάποιοι επιστήμονες προκρίνουν μια πληθυσμιακή επέκταση από παραθαλάσσια εστία, και άλλοι από μια ηπειρωτική. Η έρευνα του Wang και συνεργατών υποδεικνύει μάλλον ένα μίγμα των δύο αρχέγονων πληθυσμών, που ο ένας σχετίζεται με τον ηλικίας 40,000 ετών άνθρωπο του Σηηλαίου Tianyuan (ένα από τα δύο ανατολικοασιατικά δείγματα ανθρώπων προ της τελευταίας παγετώδους περιόδου) και ο άλλος με τους αυτόχθονες των νήσων Andaman, τους Onge. Η γενετική συνεισφορά των τελευταίων, όπως αναμενόταν άλλωστε, είναι εντονότερη μεταξύ των παράκτιων πληθυσμών ενώ αυτή του Ανθρώπου του Tianyuan κυριαρχεί προς το εσωτερικό.

Οι ερευνητές επίσης εξέτασαν αν η γεωργία και οι γλώσσες ακολούθησαν, στην Ανατολική Ασία, σύγχρονη πορεία διάδοσης. Συγκεκριμένα επικεντρώθηκαν στην Ευρασιατική υπόθεση που προτείνει ότι οι ομογλωσσίες των Τουρκικών, Μογγολικών, Ιαπωνικών, Κορεατικών και Τουνγκουσικών προέρχονται από μια πρωτογλώσσα συνδεδεμένη με την εξάπλωση των καλλιεργητών κεχριού από τον δυτικό ρου του ποταμού Liao στην ΒΑ Κίνα προς τα δυτικά στη Μογγολία, βόρεια προς τη Σιβηρία και ανατολικά προς την Κορέα και την Ιαπωνία. Τα αποτελέσματά τους υποστηρίζουν ότι οι σύγχρονοι πληθυσμοί που ομιλούν αυτές τις γλώσσες έχουν κάποια γενετική ιστορία που να τους συνδέει με τον Άνθρωπο του Tianyuan αλλά οι Μογγόλοι, οι Τούρκοι και οι Τουνγκούσιοι δεν φαίνεται να συσχετίζονται με την γενεαλογική γραμμή των καλλιεργητών από το δυτικό ρου του ποταμού Liao, σε αντίθεση με τους Κορεάτες και με τους Ιάπωνες που εμφανίζονται να έχουν γενεαλογική σχέση με αυτούς.

Ταυτοχρόνως, οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι Θιβητιανοί και οι Κινέζοι Χαν, που ομιλούν την Σινοθιβετιανή γλώσσα, έχουν γενεαλογική σύνδεση με πληθυσμό σχετιζόμενο με τους καλλιεργητές του Κίτρινου Ποταμού, και υπογραμμίζουν τους γενετικούς δεσμούς που σχετίζονται με την ορυζοκαλλιέργεια στην Ανατολική και την Νοτιοανατολική Ασία. Κατ' αυτούς η Μογγολία ήταν πεδίο επιμιξίας μεταξύ δυτικών και ανατολικών ευρασιατικών πληθυσμών, καθώς από την ανάλυσή τους προκύπτουν τέσσερις εστίες καταγωγής: μία γενεαλογική γραμμή αποτελούν οι κυνηγοί-τροφοσυλλέκτες της ανατολικής Μογγολίας (6.000-5.000 πΧ), μία δεύτερη οι νεολιθικοί τροφοσυλλέκτες (5.700-5.400 πΧ), μία τρίτη οι σχετιζόμενοι με τον πολιτισμό του Afanasievo που σχετίζεται με τους κτηνοτρόφους/ποιμένες της στέπας Yamnaya (περί το 3.000 πΧ) και τέλος μια τέταρτη είναι παρόμοια με αυτήν του πολιτισμού Sintashta που είναι κατά τα δύο τρίτα σχετιζόμενη με την Yamnaya και κατά ένα τρίτο με τους Ευρωπαίους Γεωργούς της εποχής περί το 1.400 πΧ.

Σύμφωνα με τον μεταξύ των πρώτων συγγραφέων Johannes Krause, διευθυντή στο Ινστιτούτο Εξελικτικής Ανθρωπολογίας Max Planck «αυτό αυξάνει την πιθανότητα να επαληθευτεί η θεωρία που πρεσβεύει ότι η εξάπλωση των Yamnaya διέσπειρε όχι μόνο όλες τις Ινδοευρωπαϊκές γλώσσες αλλά και τον αρχικό κλάδο της Τοχαρικής που προκύπτει από γραπτά τεκμήρια στην δυτική Κίνα της εποχής του Σιδήρου ●

Ταυτοποίηση θύματος με μοριακή γενεαλογία



Photo by Edward Jenner from Pexels

Η μοριακή γενεαλογία βοήθησε Σώμα Ασφαλείας να ταυτοποιήσει θύμα αγνώστων στοιχείων του δολοφόνου του Green River σύμφωνα με το Associated Press. Το θύμα, ταυτοποιηθέν πλέον ως Wendy Stephens, ήταν 14 ετών όταν εγκατέλειψε το σπίτι της στο Denver το 1983 και στραγγαλίστηκε από τον Gary Ridgway, γνωστό ως ο «δολοφόνος του Green River», καθώς έχει παραδεχθεί την ενοχή του για το φόνο 49 γυναικών και κοριτσιών στην περιοχή του Seattle, μερικές εκ των οποίων παραμένουν μη ταυτοποιημένες.

Για να επιτευχθεί ταυτοποίηση μια ομάδα από το DNA Doe Project (ΣΣ: Doe είναι το κωδικό επώνυμο στις ΗΠΑ για θύματα φόνου αγνώστου ταυτότητας-καταγράφονται ως John Doe οι άρρενες και Jane Doe οι θήλειες) ανέβασε τα δεδομένα του DNA του θύματος σε έναν ιστό-

τοπο εύρεσης γενεαλογιών και έγινε εφικτή η ιχνηλάτηση μακρινών συγγενών και από τους δύο γονείς. Καθώς τα δύο γενεαλογικά δένδρα εφάπτονται, σύμφωνα με τα δημόσια αρχεία λόγω του γάμου των γονέων της, οι οποίοι είχαν αναφέρει τη εξαφάνιση το 1983, οι ερευνητές μπόρεσαν να τους εντοπίσουν. Σύμφωνα με το AP η διαδικασία διήρκησε μόλις μερικές εβδομάδες και θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί ταχύτερα, καθώς κάποιος από την οικογένεια της Stephens είχε φορτώσει σχετικά δεδομένα στην πλατφόρμα GEDmatch ελπίζοντας να ανιχνεύσει την ίδια, ή πιθανά τέκνα αυτής. Αλλά όταν η πλατφόρμα επέτρεψε την πρόσβαση των υπηρεσιών ασφαλείας στα δεδομένα της, το εν λόγω μέλος διέκοψε την αναζήτηση, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να μην μπορέσουν να διαπιστώσουν την σύμπτωση των δεδομένων μέσω αυτής της οδού. ●

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανάπτυξη μεθοδολογίας φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης σε φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας (2MoBiL)

Γεώργιος Ψάριος^{1*}, Ευανθία Ηλιοπούλου^{1*}, Ιωάννης Δαραμούσκας², Ιωάννης Λιόπετας¹,
Άννα Τσιρώνη¹, Δημήτριος Σπανός¹, Αθηνά Τσικρικά¹, Κωνσταντίνος Καλαφάτης¹,
Δήμητρα Ταρούση¹, Γεώργιος Βαρίτης¹, Μαρία Κορομηνά¹, Βασίλειος Κωστόπουλος²,
Σταυρούλα Σιαμόγλου^{1*}, Γεώργιος Π. Πατρινός¹

¹Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας,

²Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Πολυτεχνική, Τμήμα Μηχανολόγων και Αεροναυπηγών Μηχανικών, Εργαστήριο Τεχνικής Μηχανικής και Ταλαντώσεων

*Συγγραφείς ισότιμης συνεισφοράς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φαρμακογονιδιωματική τείνει να αποτελέσει ένα αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης υγειονομικής περίθαλψης. Η ευρεία εφαρμογή της βασίζεται στην αναγκαιότητα διεξαγωγής φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων σε οποιοδήποτε κλινικό περιβάλλον, συμπεριλαμβάνοντας τις απομακρυσμένες από αστικά κέντρα περιοχές με περιορισμένο προϋπολογισμό και υλικοτεχνικό εξοπλισμό. Σε αυτή την μελέτη, παρουσιάζεται η ανάπτυξη και η εφαρμογή μιας γρήγορης και αξιόπιστης φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης με την χρήση ενός φορητού εργαστηρίου μοριακής βιολογίας (2MoBiL). Συγκεκριμένα παρουσιάζεται πώς η γονοτύπηση του φαρμακογονιδιωματικού βιοδείκτη *SLCO1B1*^{*5}, μπορεί να διεκπεραιωθεί αξιόπιστα και

αποτελεσματικά με την χρήση φορητού εργαστηρίου, χρησιμοποιώντας ως μέσο σύγκρισης τη συμβατική επιτραπέζια οργανολογία και μια πρότυπη μέθοδο (KASP assay). Λαμβάνοντας υπόψη το μικρό μέγεθος του φορητού εργαστηρίου, το οποίο του προσδίδει φορητότητα, καθώς και την υψηλή ακρίβεια ανάλυσης που προσφέρει, συμπεραίνουμε ότι η μέθοδος γονοτύπησης που βασίζεται στο 2MoBiL είναι αξιόπιστη για περαιτέρω μελέτες και κλινική εφαρμογή σε απομακρυσμένες περιοχές και με περιορισμένους πόρους. Ως εκ τούτου, η ταχεία γονοτυπική ανάλυση με 2MoBiL μπορεί να αποτελέσει βασικό πυλώνα για την ευρεία εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης θεραπείας στην κλινική πράξη.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: φαρμακογονιδιωματική, γονοτύπηση, *SLCO1B1*, φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, 2MoBiL

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα. Τηλέφωνο: 2610-962339, Email: stavroula.siamoglou@gmail.com

Εισαγωγή

Ο τομέας της φαρμακογονιδιωματικής στοχεύει στον προσδιορισμό των ποσοστών ανταπόκρισης των φαρμάκων καθώς και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs), λόγω των διαφορών στα γενετικά προφίλ των ασθενών [1], ο οποίος στη συνέχεια μπορεί να υποβοηθήσει την βελτιστοποίηση της χορήγησης των φαρμάκων. Η εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της εξατομικευμένης ιατρικής εισάγοντας τις γονιδιωματικές εξετάσεις στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Μέχρι σήμερα, οι γενετικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται κυρίως για τη διάγνωση ορισμένων, κυρίως μονογονιδιακών ασθενειών, όπως η νόσος Huntington, οι θαλασσαιμίες και η κυστική ίνωση. Παρόλα αυτά, στην μετα-γονιδιωματική εποχή, πολλοί πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης άρχισαν να χρησιμοποιούν φαρμακογονιδιωματικές εξετάσεις με σκοπό την παροχή οδηγιών για την προσαρμογή της δόσης φαρμάκων με βάση τη γονιδιωματική κατατομή των ασθενών για περισσότερα από 150 φάρμακα και 750 φύλλα οδηγιών στην βάση δεδομένων Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB; www.pharmgkb.org) [2], ενώ παρόμοιες πολιτικές εφαρμόζονται τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (www.fda.gov) όσο και στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (www.ema.europa.eu) [3].

Οι στατίνες, το πιο κοινά συνταγογραφούμενο φάρμακο για την υπερχοληστερολαιμία, συγκαταλέγεται μεταξύ των φαρμάκων που συνοδεύονται από καθοδήγηση για τη συνταγογράφηση τους με βάση το γενετικό προφίλ του ασθενούς, καθώς πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση σιμβαστατίνης σε ασθενείς που φέρουν τον φαρμακογονιδιωματικό βιοδείκτη *SLCO1B1**5, ενώ αναφέρεται ότι σε χαμηλότερο βαθμό επηρεάζεται και ο μεταβολισμός της ροσουβαστατίνης και της φλουβαστατίνης, από τον ίδιο πολυμορφισμό rs4149056 [4-7].

Σύμφωνα με μια μελέτη συσχέτισης στο ανθρώπινο γονιδίωμα (GWAS), ο φαρμακογονιδιωματικός βιοδείκτης *SLCO1B1**5 συσχετίστηκε θετικά με την πιθανότητα μυοπάθειας όσον αφορά το παραλλαγμένο αλληλόμορφο C στο οποίο αντιστοιχεί. Οι συχνότητες των πολυμορφισμών στο γονίδιο *SLCO1B1* δείχνουν μια σημαντική ποικιλομορφία μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών παγκοσμίως, υποδεικνύοντας την ανάγκη φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs4149056 C/T, διότι το ατομικό γονιδιωματικό προφίλ εξαρτάται σημαντικά από τη γενετική ποικιλότητα του πληθυσμού. Αξίζει να σημειωθεί ότι, κανένας

άλλος πολυμορφισμός δεν έχει συσχετιστεί με μυοπάθεια που προκαλείται από τη χορήγηση στατινών, η οποία είναι μία από τις κύριες παρενέργειες της θεραπευτικής τους χρήσης [8].

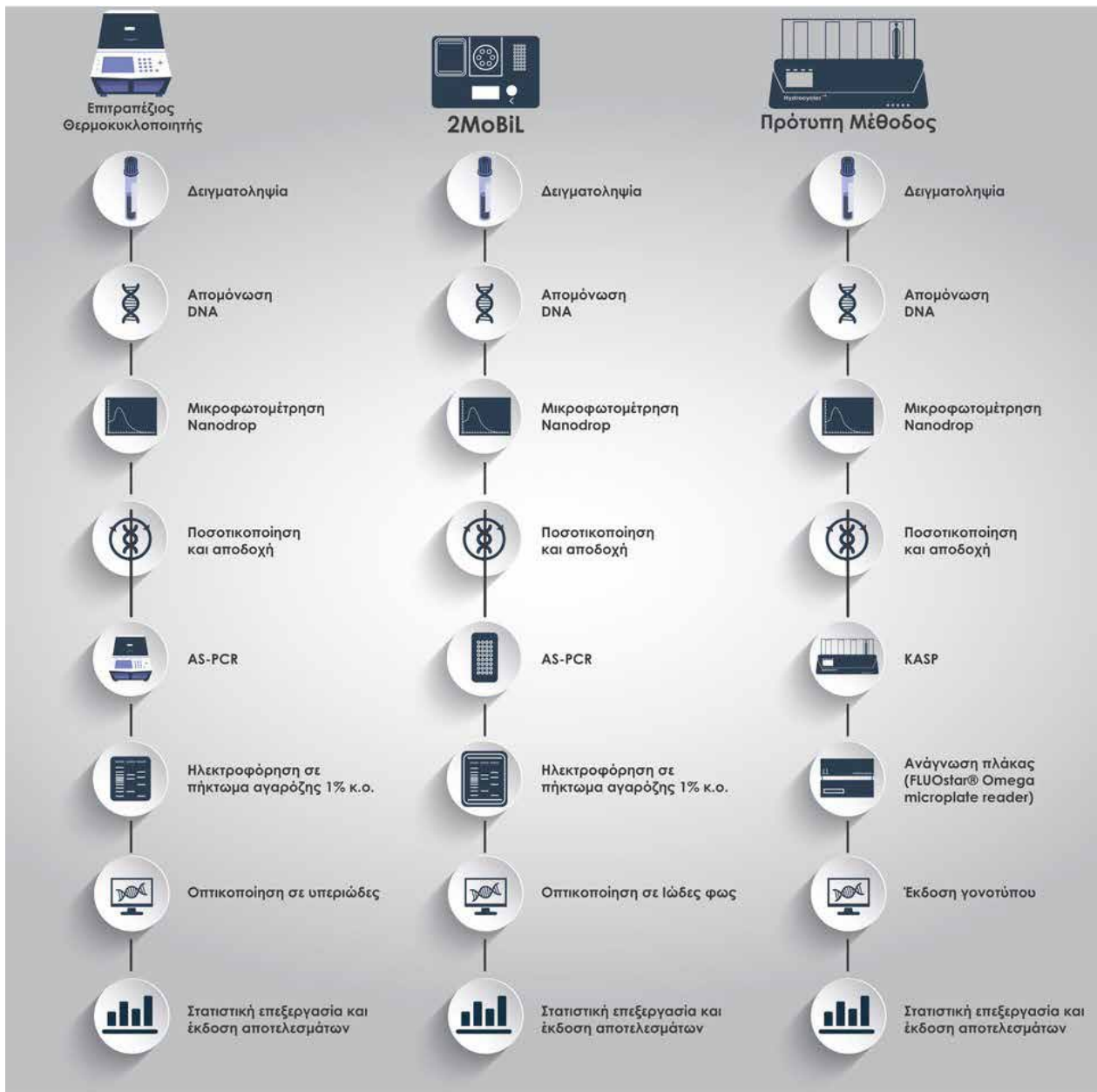
Στη παρούσα μελέτη, επιλέχθηκε ο λειτουργικός πολυμορφισμός rs4149056 (T>C) στο γονίδιο *SLCO1B1* (c.T521C, p.V174A) στο εξώνιο 5 του χρωμοσώματος 12 που οδηγεί σε υψηλότερη συγκέντρωση στατίνης στην κυκλοφορία [9,10]. Η συχνότητα των αλληλόμορφων C που βρέθηκε στον πληθυσμό των Καυκάσιων είναι 0,146 και στον ευρωπαϊκό πληθυσμό 0,161. Επομένως, το rs4149056 είναι μια γενετική παραλλαγή που εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα μεταξύ των πληθυσμών παγκοσμίως. Επιπλέον, οι συχνότητες T / T, T / C και C / C στους Ευρωπαίους είναι 0,698, 0,282 και 0,020, αντίστοιχα [11].

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, σε αυτή τη μελέτη, εξετάστηκε η σκοπιμότητα χρήσης ενός πλήρως εξοπλισμένου φορητού εργαστηρίου μοριακής βιολογίας (το οποίο αναφέρεται ως μέθοδος «2MoBiL») για τη γρήγορη ανάλυση του πολυμορφισμού rs4149056, που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για εκπαιδευτικούς σκοπούς σε μαθητές δευτεροβάθμιας αλλά και τριτοβάθμιας εκπαίδευσης σε όλη την Ελλάδα και το εξωτερικό [12].

Οι εξελίξεις στην επιστήμη των υπολογιστών και στη μηχανική εκμάθηση δημιουργούν μια νέα εποχή για μια ποικιλία επιστημονικών τομέων. Οι αλγόριθμοι που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιούνται στην αναγνώριση προτύπων, στην ανίχνευση αντικειμένων και σε διάφορους τομείς έρευνας. Η διαθεσιμότητα μεγάλου όγκου πληροφοριών ενθαρρύνει την υποκατάσταση των ευρετικών προσεγγίσεων που χρησιμοποιούνται ευρέως μέχρι τώρα από τις τεχνικές μηχανικής εκμάθησης. Συνδυάζοντας μια δεδομένη γνώση μέσω ενός συνόλου δεδομένων με την υπολογιστική αποτελεσματικότητα των σύγχρονων υπολογιστών, είναι δυνατό να δημιουργηθεί ένα σύστημα ικανό να μάθει και να καταλήξει σε συμπεράσματα, καθώς και σε μια ανθρώπινη πράξη. Τέτοια συστήματα αρχίζουν να ενσωματώνονται στο περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης και στην αντίστοιχη έρευνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μπορούν να κάνουν ακριβείς προβλέψεις χρησιμοποιώντας διαφορετικές πηγές δεδομένων που ξεπερνούν τον άνθρωπο όσον αφορά την αξιοπιστία και την ταχύτητα.

Υλικά και Μέθοδοι

Για την παρούσα μελέτη, συγκεντρώθηκαν 81 εθελοντές στα πλαίσια προοπτικής κλινικής μελέτης (NCT03093818). Γραπτή συναίνεση δόθηκε από όλους

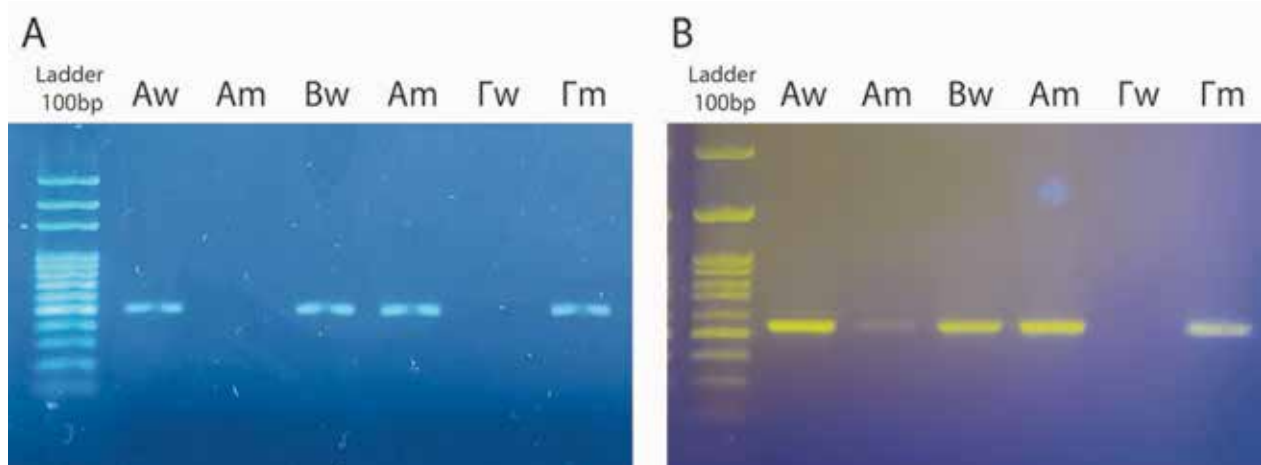


Εικόνα 1: Σχεδιάγραμμα της μεθοδολογίας που συνοψίζει τις διαδικασίες που ακολουθήθηκαν κατά την χρήση Α) της AS-PCR σε συμβατική επιτραπέζια οργανολογία, Β) της AS-PCR σε 2MoBiL και Γ) της πρότυπης μεθόδου KASP. (2MoBiL: Mobile Molecular Biology Laboratory; PCR, polymerase chain reaction).

τους συμμετέχοντες ασθενείς και η μελέτη έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών.

DNA απομονώθηκε από το περιφερικό αίμα των ασθενών χρησιμοποιώντας το κιτ NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel). Όλα τα δείγματα γονοτυπήθηκαν με KASP ως πρότυπη μέθοδο, χρησιμοποιώντας τον θερμοκυκλοποιητή Hydrocycler⁴ (LGC Genomics) σε συνδυασμό με το σύστημα ανάγνωσης FLUOstar Omega SNP

(BMG LABTECH). Η μέθοδος χρησιμοποιεί δύο φθορολιγονουκλεοτίδια με μία 3' ειδική αλληλουχία εκκινητή και μία 5' περιοχή με δομή φουρκέτας (hairpin region) που φέρει σήμανση με μια από τις δύο φθοροχρωστικές. Η παρουσία της 3' αλληλουχίας εκκινητή επιτρέπει σε αυτά τα φθορίζοντα ολιγονουκλεοτίδια να λειτουργούν μαζί με ειδικούς για την περιοχή που μελετάται μη σημασμένους εκκινητές. Οι αλληλουχίες και οι συνθήκες ενίσχυσης είναι διαθέσιμες κατόπιν αιτήματος



Εικόνα 2: Παρουσίαση των γονότυπων για τρία (3) διαφορετικά δείγματα DNA (A, B, Γ) χρησιμοποιώντας: (A) AS-PCR σε συμβατική επιτραπέζια οργανολογία και (B) AS-PCR σε 2MoBiL. Για κάθε δείγμα DNA αντιστοιχούν 2 φρεάτια: ένα για το αλληλόμορφο αναφοράς και ένα για το μεταλλαγμένο. Χρησιμοποιήθηκε μάρτυρας 100 bp (Nippon Genetics) και το αναμενόμενο μέγεθος των προϊόντων ενίσχυσης είναι 535 bp.

(<https://www.bmglabtech.com>).

Η ενίσχυση του πολυμορφικού τμήματος στον επιτραπέζιο θερμοκυκλοποιητή και στο 2MoBiL διεκπεραιώθηκε χρησιμοποιώντας την πολυμεράση FirePol Taq (Solis Biodyne) με θερμικό πρωτόκολλο προθέρμανσης στους 95°C για 5min, ακολουθούμενη από 30 κύκλους (αποδιάταξη στους 95°C για 30s, υβριδοποίηση στους 65°C για 50s και επιμήκυνσης στους 72°C για 120s), και από ένα τελικό βήμα επιμήκυνσης στους 72°C για 10 λεπτά. Ακολούθησε ηλεκτροφόρηση των προϊόντων ενίσχυσης σε πήκτωμα αγαρόζης 1% σε επιτραπέζιο λουτρό και στο ενσωματωμένο λουτρό του 2MoBiL. Οι γονότυποι διακρίνονται ελέγχοντας τα μεγέθη των ζωνών σε σχέση με τον μάρτυρα μοριακών μεγεθών βήματος 100bp (Nippon Genetics) και κατ' εφαρμογήν της αρχής της αλληλοειδικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (AS-PCR) με δύο εναλλακτικούς αριστερούς εκκινητές που υβριδοποιούνται ειδικά είτε στο T είτε για στο C αλληλόμορφο, υπό υπεριώδη καταύγαση σε επιτραπέζια συσκευή (Ultra-Violet Products) και υπό ιώδη καταύγαση στο 2MoBiL.

Στατιστική ανάλυση

Προκειμένου να επαληθευθούν τα πειράματα, πραγματοποιήθηκε μια σύγκριση των αποτελεσμάτων από το φορητό εργαστήριο (2MoBiL) και εκείνων από τη μέθοδο KASP (Εικ. 1). Η σύγκριση βασίστηκε στους γονότυπους και σε βαθμολογίες, για κάθε δείγμα και για κάθε μέθοδο και ανατέθηκε σε 11 ανεξάρτητους ειδικευμένους αξιολογητές. Τους ζητήθηκε να προσδιορί-

σουν τον γονότυπο του κάθε δείγματος (N=81) και να βαθμολογήσουν από το 1 μέχρι το 4 (Πίν. 1), ανάλογα με την ποιότητα εμφάνισης της αντίστοιχης ζώνης DNA στο πήκτωμα αγαρόζης. Για την βελτίωση της αξιοπιστίας της αξιολόγησης, οι αξιολογητές δεν ήταν εμπλεκόμενοι στην μεθοδολογία της έρευνας (i.e., double-blind assessors). Επιπλέον, υπολογίστηκε η μέση τιμή για το κάθε δείγμα για να υπάρχει μια αντιπροσωπευτική τιμή των βαθμολογιών από τους 11 αξιολογητές. Για την σύγκριση των δύο μεθόδων (AS-PCR σε επιτραπέζια οργανολογία και AS-PCR σε 2MoBiL) εφαρμόστηκε η δοκιμή Fisher με τη δημιουργία ενός πίνακα συνάφειας 2x2 χρησιμοποιώντας το λογισμικό GraphPad και υπολογίστηκε η τιμή p. Για την περαιτέρω αξιολόγηση της εγκυρότητας της μεθόδου 2MoBiL, 10 τυχαία επιλεγμένα δείγματα εξετάστηκαν 7 φορές χρησιμοποιώντας και τις δύο μεθόδους.

Εφαρμόσαμε τεχνικές μηχανικής εκμάθησης και όρασης υπολογιστή για να δημιουργήσουμε ένα φιλικό σύστημα που να μπορεί να το χρησιμοποιήσει κάποιος εξοικειωμένος με ιατρικά θέματα. Εικόνες από τη μεθοδολογία 2MoBiL χρησιμοποιούνται για να εκπαιδεύσουν μοντέλα ανίχνευσης αντικειμένων βαθιάς μάθησης που να ελέγχουν εάν ταξινομούνται σωστά τα δείγματα ενός ατόμου, ώστε να καθοδηγείται η δοσολογία κάποιου φαρμάκου. Η εγκυρότητα των μοντέλων στοιχειοθετείται χρησιμοποιώντας ένα μικρό σύνολο εικόνων ελέγχου (εικόνες που δεν χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του συστήματος μηχανικής εκμάθησης) και δεδομένα από πραγματικές δοκιμές που

Πίνακας 1. Περιγραφή του συστήματος βαθμολόγησης των αποτελεσμάτων της μεθόδου AS-PCR επί του 2MoBiL και της επιτραπέζιας οργανολογίας.

Βαθμολογία	Περιγραφή
'1'	Δείγματα στα οποία ο γονότυπος είναι δύσκολο να αναγνωριστεί ή είναι λάθος συγκριτικά με την πρότυπη μέθοδο, και το δείγμα πρέπει να επανεξεταστεί
'2'	Δείγματα με αμφίβολο γονότυπο
'3'	Δείγματα με ορθό γονότυπο, μέτριο θόρυβο και μικρή πιθανότητα παρερμηνείας
'4'	Δείγματα με ορθό γονότυπο και άνευ θορύβου, μη επιδεχόμενα παρερμηνείας

διενεργήθηκαν από τρεις φοιτητές Ιατρικής, με χρήση του διαδικτυακού συστήματος (<http://hairprocrates.com>) το οποίο παρέχει όλες τις οδηγίες (step-by-step guidance) για την πειραματική μεθοδολογία χρησιμοποιώντας το φορητό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας. Μετά το τέλος του πειράματος, φωτογράφησαν τα ηλεκτροφορητικά πρότυπα των δειγμάτων και ανέβασαν την φωτογραφία στο ανάλογο πεδίο της πλατφόρμας (<http://hairprocrates.com>) όπου το σύστημα εξάγει την πρόταση για τροποποίηση της χορηγούμενης δοσολογίας για κάθε δείγμα ασθενούς.

Αποτελέσματα

Συνολικά, πραγματοποιήθηκε γενετική ανάλυση σε 81 δείγματα χρησιμοποιώντας και τις δύο μεθόδους: AS-PCR στο 2MoBiL και στην επιτραπέζια οργανολογία κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για ένα ενδεικτικό αριθμό δειγμάτων. Πιο συγκεκριμένα, στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι γονότυποι τριών (3) δειγμάτων όπως προέκυψαν από την πρότυπη μέθοδο (KASP) και τις δύο συγκρινόμενες, οι οποίες έδωσαν αποτελέσματα υψηλής ακρίβειας. Επιπλέον, στην Εικόνα 2, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα όπως προέκυψαν για τρία δείγματα ακολουθώντας τα πρωτόκολλα για την AS-PCR σε επιτραπέζια οργανολογία (A) και στο 2MoBiL (B). Στο σύστημα βαθμολόγησης (Πιν. 1) των 81 δειγμάτων, εκτιμήθηκαν επίσης τα ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των δύο (2) μεθόδων συγκριτικά με την πρότυπη (KASP). Όσον αφορά την επιτραπέζια οργανολογία, τα 77 από τα 81 δείγματα (95%) έλαβαν βαθμολογία 3 και 4 και ταυτοποιήθηκαν σωστά σύμφωνα με τους γονότυπους από την πρότυπη μέθοδο (KASP). Όσον αφορά τη μέθοδο 2MoBiL παρατηρήθηκε ένα ποσοστό συμφωνίας 94% με την πρότυπη μέθοδο (76 από τα 81 δείγματα παρουσίασαν βαθμολογία 3 και 4, ταυτοποιήθηκαν σωστά και υπο-

βλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση).

Για να εκτιμηθεί αν είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά ανάμεσα στις δύο μεθόδους στα ίδια δείγματα, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή Fisher's. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, οι βαθμολογίες 1 και 2 αντιπροσωπεύουν τις ΛΑΘΟΣ τιμές, ενώ οι βαθμολογίες 3 και 4 αντιπροσωπεύουν τις ΣΩΣΤΕΣ. Η στατιστική ανάλυση ξεκινάει με την μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μεθόδους AS-PCR σε επιτραπέζια οργανολογία και σε 2MoBiL. Όπως αναμενόταν, η τιμή p βρέθηκε υψηλότερη από 0,05, οπότε η μηδενική υπόθεση δεν απορρίπτεται και η διαφορά μεταξύ των δύο εξεταζόμενων μεθόδων γονοτύπησης δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επομένως, η προτεινόμενη μέθοδος γονοτύπησης AS-PCR επί του 2MoBiL μπορεί να οδηγήσει σε αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά της επιτραπέζιας οργανολογίας και της πρότυπης KASP. Για περαιτέρω αξιολόγηση της μεθόδου AS-PCR /2MoBiL ως προς την επαναληψιμότητα και την αξιοπιστία, 10 τυχαία επιλεγμένα δείγματα επανεξετάστηκαν 7 φορές το καθένα, με απόλυτη ομοιογένεια στα εκδιδόμενα αποτελέσματα.

Συζήτηση

Τα μεταφερόμενα εργαστήρια μοριακής βιολογίας μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες, είτε κινητά είτε φορητά, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά τους (δηλαδή το μέγεθος, το βάρος και τις απαιτήσεις παροχών). Σε ένα κινητό εργαστήριο, χρησιμοποιείται το πίσω μέρος του οχήματος, όπως ημιφορητό, φορητό ή ακόμη και λεωφορείο, όπου τοποθετείται ο κατάλληλος εξοπλισμός.

Αντίθετα, ένα φορητό εργαστήριο έχει πολύ μικρότερο μέγεθος, συνήθως μέγεθος βαλίτσας ή smartphone [13, 14]. Οι πειραματικές διαδικασίες σε αυτούς τους τύπους εργαστηρίων είναι πολύ γρηγορότερες [15], ενώ

Πίνακας 2. Παρουσίαση των γονότυπων για τρία (3) διαφορετικά δείγματα DNA (Α, Β, Γ) για τον μελετώμενο πολυμορφισμό rs4149056, όπως προέκυψαν από την πρότυπη μέθοδο KASP και την AS-PCR σε συμβατική επιτραπέζια οργανολογία και σε 2MoBiL.

Δείγμα	Αλληλόμορφο Αναφοράς	Μεταλλαγμένο Αλληλόμορφο	Γονότυπος KASP	Γονότυπος AS-PCR σε επιτραπέζια οργανολογία	Γονότυπος AS-PCR σε 2MoBiL
‘Α’	T	C	T T	T T	T T
‘Β’	T	C	T C	T C	T C
‘Γ’	T	C	C C	C C	C C

τέτοια εργαστήρια είτε λειτουργούν με μπαταρία [16] ή παρέχεται ενέργεια από εξωτερική πηγή, πχ από δίκτυο ή από ένα όχημα ή από ηλεκτροπαραγωγό ζεύγος.

Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα εφαρμογών φορητών εργαστηρίων είναι για εφαρμογές βιοεπιτήρησης και βιοασφάλειας, ιδίως σε περιπτώσεις επιδημικών συμβάντων. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί πολλές τεχνικές και συσκευές για την ανίχνευση του ιού HIV [17], του ιού Ebola [18] και του ιού H1N1 της γρίπης Α [19] και την έγκαιρη διάγνωση τροπικών ασθενειών όπως η ελονοσία [16, 20].

Η ακρίβεια στην ανίχνευση μεταλλάξεων με τη χρήση αυτών των συσκευών συνέβαλε στη διάγνωση της νόσου της αιμοχρωμάτωσης [21] και των μυελοπλασσιαστικών νεοπλασμάτων εντοπίζοντας την μεταλλαγμένη ανθρώπινη αιμοχρωμάτωση p.C282Y και τις μεταλλάξεις JAK2 p.V617F και MPL p.W515K/L [22].

Στην παρούσα μελέτη, αποδείχτηκε ότι το φορητό εργαστήριο 2MoBiL συνιστά μια αξιόπιστη, διαγνωστική πλατφόρμα για την εξατομίκευση της χορήγησης στατίνης [7, 23-24] με σημαντικά πλεονεκτήματα, σε σύγκριση με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται σήμερα βασισμένες σε συμβατικό εργαστηριακό εξοπλισμό.

Η μέθοδος AS-PCR στο φορητό εργαστήριο 2MoBiL πραγματοποίησε με επιτυχία και ακρίβεια τη γενετική ανάλυση σε ποσοστό 94% έναντι του 95% για την μέθοδο AS-PCR σε επιτραπέζια οργανολογία, με το 100% να αφορά την πρότυπη μέθοδο (KASP). Μικρή απόκλιση από την πρότυπη μέθοδο μπορεί να εξηγηθεί από τυχαίους πειραματικούς παράγοντες, όπως η φθοροχρωστική για την ανίχνευση του πυρηνικού οξέος στην ηλεκτροφόρηση, η οποία συχνά μπορεί να οδηγήσει σε

παρερμηνεία των παρατηρούμενων γονότυπων από τους αξιολογητές. Συνεπώς, τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν την ακρίβεια της AS-PCR επί 2MoBiL για διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων με μεταφραστική εφαρμογή.

Ένα από τα πλεονεκτήματα του φορητού εργαστηρίου 2MoBiL είναι το δυνητικά χαμηλότερο λειτουργικό κόστος σε σύγκριση την επιτραπέζια οργανολογία ή την ανάλυση KASP, που απαιτούν πολύ πιο εξελιγμένο και ακριβό εργαστηριακό εξοπλισμό πάγκου [25]. Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας και αναλύσεις χρησιμότητας σε μεγάλο αριθμό ασθενών είναι απαραίτητες στο μέλλον για τις διαφορετικές ρυθμίσεις και εφαρμογές στην παγκόσμια υγεία.

Στην παρούσα μελέτη τεκμηριώθηκε ότι η μέθοδος AS-PCR/2MoBiL μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια αξιόπιστη, διαγνωστική προσέγγιση για την εξατομίκευση της χορήγησης στατίνης με σημαντικές μεταβολές στον κίνδυνο μυοπάθειας που προκαλείται από τη χορήγηση σιμβαστατίνης. Αυτά τα ευρήματα προσφέρουν προοπτικές για εφαρμογές σε άλλες διαγνωστικές προσεγγίσεις για την εξατομίκευση της χορήγησης και άλλων φαρμάκων όπως, η χλωροκίνη και η ρασμπουρικάση, ειδικά για άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD [26].

Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να αναπτυχθούν για την εφαρμογή αλγορίθμων που βασίζονται στη μηχανική εκμάθηση (όπως το random forest ή το decision tree) για να αποδώσουν μια βαθμολογία στα αποτελέσματα της γονοτύπησης όπως προκύπτουν από την ηλεκτροφόρηση PCR με τη μέθοδο 2MoBiL. Για παράδειγμα, επόμενες μελέτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν τη θέση των ζωνών του DNA στο πήκτωμα

αγαρόζης, ως προς τις ζώνες του μάρτυρα μοριακών μεγεθών τις οποίες θα μπορούσε να εκπαιδευτεί για να ταξινομήσει ένας αλγόριθμος που βασίζεται σε μηχανική εκμάθηση συνάγοντας τον γονότυπο τους, προορισμένος για χρήση ενδεικτικά και όχι αποκλειστικά σε

απομακρυσμένες και αραιοκατοικημένες περιοχές ή με περιορισμένο προϋπολογισμό και υλικοτεχνικό εξοπλισμό, αφού φυσικά προηγηθούν μελέτες σχετικά με την κλινική εγκυρότητα και την κλινική χρησιμότητά του. ●

ABSTRACT

Development of Rapid Pharmacogenomic Testing Assay in a Mobile Molecular Biology Laboratory (2MoBiL)

Georgios Psarias^{1*}, Evanthia Iliopoulou^{1*}, Ioannis Daramouskas², Ioannis Liopetas¹, Anna Tsironi¹, Dimitrios Spanos¹, Athina Tsikrika¹, Konstantinos Kalafatis¹, Dimitra Tarousi¹, Georgios Varitis¹, Maria Koromina¹, Vasileios Kostopoulos², Stavroula Siamoglou¹, and George P. Patrinos¹

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

²University of Patras, School of Engineering, Department of Mechanical Engineering & Aeronautics, Laboratory of Applied Mechanics and Vibrations, Patras, Greece

*These two authors contributed equally to this work.

Pharmacogenomics is rapidly becoming an integral part in modern health care. Still, its broad applicability depends on performing pharmacogenomic testing in various operational settings, including remote areas and/or resource-limited settings. In this study, we describe the development of a rapid and reliable pharmacogenomics assay using a portable molecular biology laboratory, the 2MoBiL (Mobile Molecular Biology Laboratory). We demonstrate that the genotyping of the *SLCO1B1**5 pharmacogenomics biomarker can be efficiently and reliably performed using the 2MoBiL portable laboratory, as compared

to conventional benchtop instrumentation and a gold standard genotyping method (KASP assay). Taking into account the compact size of 2MoBiL, and its reliability as demonstrated herein 2MoBiL-based genotyping qualifies for further studies for translational applications in remote areas and resource-limited or time-sensitive concepts. Hence, rapid genotyping by 2MoBiL can be an essential catalyst for widespread implementation of pharmacogenomics and personalized medicine, beyond the confines of a clinic/tertiary care provider.

KEY WORDS: pharmacogenomics, genotyping, *SLCO1B1*, portable molecular biology laboratory, 2MoBiL

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:345–7.
- Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: The pharmacogenomics knowledge base. *Methods Mol Biol* 2013;1015:311–320.
- Koutsilieri S, Tzioufa F, Sismanoglou DC et al. Unveiling the guidance heterogeneity for genome-informed drug treatment interventions among regulatory bodies and research consortia. *Pharmacol Res* 2020;153:104590.
- Brunham LR, Baker S, Mammen A et al. Role of genetics in the prediction of statin-Associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res* 2018, 114(8):1073-1081.
- Khine H, Yuet WC, Adams-Huet B et al. Statin-associated muscle symptoms and SLCO1B1 rs4149056 genotype in patients with familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2016;179:1–9.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012-1022.
- Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:112–117.
- Meade T, Sleight P, Collins R et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - A genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–799.
- Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:726–373.
- Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:873–879.
- Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526(7571): 68–74.
- Σιαμόγλου, Σ., & Πατρινός, Γ. Π. Το φορητό Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας 2MoBiL στην εκπαίδευση μαθητών στο πεδίο της Μοριακής Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής. *Εξατομικευμένη Ιατρική*, 2019;1(1):17-25.
- Zaky WI, Tomaino FR, Pilotte N et al. Backpack PCR: A point-of-collection diagnostic platform for the rapid detection of *Brugia* parasites in mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(11):e0006962.
- Ahrberg CD, Ilic BR, Manz A et al. Handheld real-time PCR device. *Lab Chip* 2016;16(3):586-592.
- Marx V. PCR heads into the field. *Nat Methods* 2015;12:393-397.
- Nair CB, Manjula J, Subramani PA et al. Differential diagnosis of malaria on Truelab Uno®, a portable, real-time, MicroPCR device for point-of-care applications. *PLoS One* 2016;11(1):e0146961.
- Jangam SR, Agarwal AK, Sur K et al. A point-of-care PCR test for HIV-1 detection in resource-limited settings. *Biosens Bioelectron* 2013;42:69-75.
- Kurosaki Y, Magassouba N, Oloniniyi OK et al. Development and Evaluation of Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Assay Coupled with a Portable Device for Rapid Diagnosis of Ebola Virus Disease in Guinea. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(2):e0004472.
- Lim S, Nan H, Lee MJ et al. Fast on-site diagnosis of influenza A virus by Palm PCR and portable capillary electrophoresis. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2014;963:134-139.
- Visser BJ, Meerveld-Gerrits J, Kroon D et al. Assessing the quality of anti-malarial drugs from Gabonese pharmacies using the MiniLab®: A field study. *Malar J* 2015;14:273.
- Macleod JA, Nemeth AC, Dicke WC et al. Fast, sensitive point of care electrochemical molecular system for point mutation and select agent detection. *Lab Chip* 2016;16(13)2513-2520.
- Wang H, Zhang X, Xu X et al. A portable microfluidic platform for rapid molecular diagnostic testing of patients with myeloproliferative neoplasms. *Sci Rep* 2017;7(1):8596.
- Teama S. DNA Polymorphisms: DNA-Based Molecular Markers and Their Application in Medicine. *IntechOpen* 2018;i:13.
- Tuteja S, Rader DJ. SLCO1B1 and Statin Therapy. *Circ Genomic Precis Med* 2018;11:e002320.
- Siamoglou, S., Karamperis, K., Mitropoulou, C., & Patriinos, G. P. (2020). Costing Methods as a Means to Measure the Costs of Pharmacogenomics Testing. *J Appl Lab Med* 2020;5(5):1005–1016.
- Ψάριος, Γ., Ηλιοπούλου, Ε., Θεριανού, Μ., Γκιζαριώτη, Ζ., Πατρινός, Γ. Π., Σιαμόγλου, Σ. Εξορθολογισμός της φαρμακευτικής χορήγησης χλωροκίνης και ρασμπουρικής σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD. *Εξατομικευμένη Ιατρική* 2020;2(2):65-72.

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

«Ομικές» τεχνολογίες και η σημασία τους στην Εξατομικευμένη Ιατρική

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

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

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

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

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

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

Εισαγωγή

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

Γονιδιωματική

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

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

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

Μεταγραφωματική

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

Πρωτεϊνωματική

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

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

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

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

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

Μεταβολομική

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

Άλλες -ομικές τεχνολογίες Φαρμακογονιδιωματική

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

Η επιστήμη της φαρμακογονιδιωματικής συμβάλλει

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

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

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

Μικροβιωματική

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

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

Βλαστοκυτταρωματική

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

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

Δημόσια Υγεία και Αειφορία

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

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

Συμπεράσματα

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ



ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΟΥΣΟΠΟΥΛΟΣ

Ερευνητής Β',
ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΓΕΩΡΓΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ «ΔΗΜΗΤΡΑ»

Μανούσος Ε. Καμπούρης

Χαίρετε κ Μανουσόπουλε. Θα μας δώσετε περιληπτικά το βιογραφικό σας μέχρι και τη σημερινή σας θέση?

Αποφοίτησα από τη Γεωπονική Σχολή του ΑΠΘ. Κατόπιν εξετάσεων έλαβα Υποτροφία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) για μεταπτυχιακές σπουδές στην Φυτοπαθολογία στο εξωτερικό. Έγινα δεκτός για εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Ιολογία από το Πανεπιστήμιο του Dundee της Σκωτίας και εργάστηκα ως υποψήφιος Διδάκτορας στο Τμήμα Ιολογίας του Ινστιτούτου Έρευνας Καλλιέργειών της Σκωτίας (Scottish Crop Research Institute) υπό την εποπτεία του καθηγητού Ιολογίας Bryan D. Harrison. Στην συνέχεια εργάστηκα ως Διδάκτωρ ερευνητής επί τριετία στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας της Κρήτης σε θέματα μοριακής Ιολογίας στις αλληλεπιδράσεις ιικών πρωτεϊνών με ισοσμάτια. Κατόπιν, και για μια διετία σχεδόν, συνεργάστηκα με το Εργαστήριο Εντομολογίας

της Γεωπονικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το 2000 εκλέχθηκα ως ερευνητής στο Ινστιτούτο Προστασίας Φυτών της Πάτρας όπου υπηρετώ έως σήμερα.

Πρόσφατα εμφανίσατε πρωτοπόρες εφαρμογές με χρήση θεωρίας δικτύων και τεχνητής νοημοσύνης σε θέματα φυτοπαθολογικού ενδιαφέροντος. Μας εξηγείτε το είδος των εφαρμογών αυτών και την πιθανή επέκτασή τους σε ανθρωποκεντρικές βιοεπιστήμες/επιστήμες υγείας?

Πάντοτε πίστευα και πιστεύω στην σφαιρική γνώση, στην αρχή δηλαδή ότι όλα τα γνωστικά αντικείμενα συνδέονται μεταξύ τους και δεν οριοθετούνται από στερεότυπα. Στα πλαίσια αυτά παρακολουθούσα και παρακολουθώ τα άλματα που γίνονται στους διάφορους τομείς της Επιστήμης και προσπαθώ να τα ενσωματώσω στα θέματα του ερευνητικού μου αντικειμένου που είναι η Ιολογία και κατ' επέκταση η φυτοπροστα-



Εργαστηριακή υποδομή γενετικής ανάλυσης στο ΤΠΦΠ/ΕΛΓΟ-ΔΗΜΗΤΡΑ

σία. Δυο μεγάλα τέτοια άλματα έγιναν με την είσοδο στη νέα χιλιετία. Το πρώτο ήταν η ανακάλυψη από τον Albert-Lazlo Barabasi (1998) ότι ο αριθμός συνδέσεων των κόμβων σε ένα δίκτυο δεν ακολουθεί τυχαία κατανομή όπως είχε υποστηρίξει ο μεγάλος μαθητικός Paul Erdos, ο πρώτος που καταπιάστηκε μετά τον Euler με την θεμελίωση της έννοιας των δικτύων (1950). Αντίθετα, τα περισσότερα φαίνεται να ακολουθούν την λεγόμενη κατανομή σταθερής δύναμης ή νόμου σταθερού εκθέτη, αν μου επιτρέπεται η ελεύθερη απόδοση του όρου Power law. Το δεύτερο άλμα ήταν η σταδιακή χρονο με το χρόνο ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης και των εφαρμογών της, που κορυφώνεται σήμερα με την εκπληκτική ικανότητα υπολογιστικών συστημάτων να κάνουν προβλέψεις βασιζόμενα στην εκ των προτέρων εκπαίδευσή τους (machine learning-μηχανική εκμάθηση).

Σχετικά με τα δίκτυα, το ενδιαφέρον στη μελέτη τους έγκειται στο πλήθος πληροφοριών που παρέχουν για τα υπό διερεύνηση συστήματα και την δυνατότητα πρόβλεψης ιδιοτήτων άγνωστων μελών του δικτύου. Οι πληροφορίες αυτές σχετίζονται με την δομή του δικτύου η οποία είναι ιεραρχημένη. Το κατώτερο μέρος αποτελούν οι κόμβοι. Πλήρως συνδεδεμένοι μεταξύ τους κόμβοι αποτελούν την αμέσως επόμενη ιεραρχική δομή, τις κλίκες. Συνδεδεμένες κλίκες συνιστούν την επόμενη διάταξη, τις οικογένειες, η σύνδεση των οποίων συνιστά το δίκτυο. Οι κόμβοι στις οικογένειες έχουν συνήθως κοινές ιδιότητες, γεγονός σημαντικό, καθότι μπορεί να

προσδιορίσει τις ιδιότητες άγνωστης λειτουργικότητας κόμβων.

Η προηγούμενη δεκαετία θεμελίωσε την Επιστήμη των Δικτύων (Network Science) με έδρες σε μεγάλα Πανεπιστήμια της Αμερικής ενώ η παρερχόμενη δεκαετία θεμελίωσε την Επιστήμη της Δικτυακής Ιατρικής (Network Medicine) με πολλά επιτεύγματα και υπό εξέλιξη έρευνες σε ιατρικές εφαρμογές με εστίαση στην επιδημιολογία και στις εφαρμογές εξατομικευμένης θεραπείας. Μερικά από τα είδη βιολογικών δικτύων που μελετώνται είναι τα δίκτυα ασθενειών σε επίπεδο πληθυσμών, δίκτυα μεταγωγής σήματος σε πολυκύτταρο οργανισμό, μεταβολικά δίκτυα σε επίπεδο οργάνων, δίκτυα αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών σε επίπεδο κυττάρου (από τα πρώτα που αναπτύχθηκαν με την μέθοδο “σάρωση δύο υβριδίων”) και δίκτυα ελέγχου έκφρασης γονιδίων (σε επίπεδο DNA και RNA). Όπως είναι γνωστό την τελευταία δεκαετία, για να απαντήσω στην ερώτησή σας, αναπτύχθηκαν θεαματικά οι Ομικές μέθοδοι με τις οποίες εντοπίζεται κατά χιλιάδες η παρουσία οργανισμών στα φυσικά τους ενδιαιτήματα, ή ανιχνεύεται σε οργανισμούς η έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με διάφορες ασθένειες, όπως για παράδειγμα παχυσαρκία, άσθμα, διαβήτης κ.λπ. Το πρόβλημα, με το πλήθος των δεδομένων που προκύπτουν, είναι η αναγκαιότητα για συσχέτιση των χιλιάδων μικροοργανισμών στη μια περίπτωση ή γονιδίων στην άλλη, με συγκεκριμένες καταστάσεις ιδιοτήτων (“φαινότυπους”). Για παράδειγμα είναι ο μικροοργανισμός, η παρουσία του οποίου ανι-

χνεύτηκε σε έναν οργανισμό παθογόνος; Σχετίζονται τα γονίδια που εκφράστηκαν σε μια δεδομένη παθολογική κατάσταση με την κατάσταση αυτή; Η ανάλυση των δικτύων αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην απάντηση όλων αυτών των ερωτημάτων και κατ'επέκταση για την κατανόηση των μηχανισμών πρόκλησης ασθενειών.

Σχετικά με την δική μας έρευνα, όπως αναφέρατε, από τις αρχές της περασμένης δεκαετίας το εργαστήριό μας ασχολήθηκε με την μελέτη συσχετίσεων τόπων αμινοξέων σε ιικές πρωτεΐνες των ιών του γένους Rotavirus και την συνεπακόλουθη δημιουργία του πρώτου ενδομοριακού δικτύου χρησιμοποιώντας σαν συνδέσεις τις στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των τόπων. Η εργασία αυτή μπορεί να δώσει αγνωστικά νέες πληροφορίες για την λειτουργικότητα των υπερσυνδεδεμένων τόπων στις πρωτεΐνες. Πρόσφατα, χρησιμοποιώντας μεγάλο όγκο δεδομένα που λάβαμε από βάσεις δεδομένων (NCBI) δημιουργώντας το κατάλληλο λογισμικό κατασκευάσαμε και δημοσιεύσαμε το δίκτυο αλληλεπίδρασης όλων των dsDNA ιών και των ξενιστών τους. Η εργασία αυτή ανοίγει το δρόμο για την κατανόηση του ιώματος, της μελέτης δηλαδή όλων των καταγεγραμμένων έως σήμερα ιών και της αλληλεπίδρασης τους με τους ξενιστές τους, με απώτερο στόχο, ανάμεσα σε άλλα, τον εντοπισμό λειτουργικών δομών ή άγνωστων αλληλεπιδράσεων στο δίκτυο αυτό.

Ένα μεγάλο κομμάτι της ερευνάς μας, το οποίο άρχισε επίσης την περασμένη δεκαετία και συνεχίζεται έως σήμερα, εστιάζει στις επιδράσεις της αύξησης της θερμοκρασίας του εδάφους στην δομή του δικτύου αλληλεπιδράσεων των μικροοργανισμών του εδάφους (μύκητες και βακτήρια) με έμφαση στη μετάδοση εδαφομεταδιδόμενων ιών που προκαλούν ασθένειες σε ορισμένα είδη φυτών οικονομικής σημασίας. Η μελέτη του δικτύου αλληλεπιδράσεων των μικροοργανισμών του εδάφους είναι σημαντική για την κατανόηση της επίδρασης νέων, φιλικών προς το περιβάλλον αλλά και τον καταναλωτή μεθόδων ελέγχου φυτοπαθογόνων στις καλλιέργειες, όπως είναι η ηλιοθέρμανση.

Όπως αντιλαμβάνεστε, οι προσεγγίσεις αυτές προσθέτουν σημαντική γνώση στην κατανόηση βιολογικών φαινομένων με μεγάλη βιολογική σημασία που εκτείνεται από την λειτουργικότητα των πρωτεϊνών και την μελέτη αλληλεπίδρασης παθογόνων έως την εφαρμογή μεθόδων που σχετίζονται με την ασφαλή παραγωγή γεωργικών προϊόντων.

Σχετικά με το δεύτερο μέρος που αναφέρατε, την Τεχνητή Νοημοσύνη και τις βιοεφαρμογές της επιτρέψτε μου να παραθέσω μερικές διευκρινιστικές έννοιες.

Η επανάσταση στην τεχνητή νοημοσύνη άρχισε από

τον Alan Turing (1950) (ο όρος προτάθηκε από τον McCarthy το 1956) και εκτινάχθηκε τις τελευταίες δεκαετίες ακολουθώντας την ραγδαία αύξηση σε υπολογιστική ισχύ. Η βασική της αρχή συνίσταται στην εκμάθηση ενός υπολογιστικού συστήματος να αναγνωρίζει ή να προβλέπει καταστάσεις με μεγάλη ακρίβεια, χωρίς την κλασική προσέγγιση χρήσης κώδικα σε γλώσσες προγραμματισμού. Η εκμάθηση αυτή μπορεί να είναι εποπτευόμενη (supervised), ημιεπιβλεπόμενη ή μη επιβλεπόμενη. Στην επιβλεπόμενη εκπαίδευση, που αποτελεί και την κυριότερη εκπρόσωπο των μεθόδων, χρησιμοποιούνται συνήθως συναρτήσεις παλινδρόμησης (regression) με πιο συνήθη την λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression) που συνδυάζει την πρόβλεψη της πιθανότητας ενός αντικειμένου να ανήκει σε μια κατάσταση επιτρέποντας έτσι την ταξινόμησή του (classification). Μια άλλη προσέγγιση εποπτευόμενης μηχανικής εκμάθησης, με τεράστιες δυνατότητες, είναι η χρήση νευρωνικών δικτύων, τα οποία δεν πρέπει να συγχέονται ως προς τη χρήση τους με τα δίκτυα που αναφέραμε παραπάνω. Με την έννοια 'νευρωνικό δίκτυο' εννοούμε την προσομοίωση σε υπολογιστή της διάταξης των νευρώνων του εγκεφάλου μέσω της οποίας προσπαθούμε να υπολογίσουμε τις παραμέτρους μιας άγνωστης συνάρτησης η οποία, μετά την εκπαίδευση, χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση άγνωστων αντικειμένων. Η προέκταση αυτή, που αναφέρεται πλέον σαν βαθιά εκμάθηση (deep learning), περιλαμβάνει τη χρήση πολύπλοκων αρχιτεκτονικών δομών δικτύων που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση και ταξινόμηση αντικειμένων σε εικόνες. Τα δίκτυα αυτά ονομάζονται συνελκτικά (Convolutional networks ή CNN, από την μαθηματική μέθοδο αναγνώρισης τμημάτων της εικόνας) και για την εκπαίδευσή τους χρειάζονται εκατοντάδες χιλιάδες ή εκατομμύρια εικόνες. Δεν είναι τυχαίο ότι τα πρώτα τέτοια δίκτυα κατασκευάστηκαν και εξελίσσονται πλέον από μεγάλες εταιρίες (Google, Microsoft, Amazon, κ.α). Σε όλες τις περιπτώσεις, το κλειδί της επιτυχίας της εκπαίδευσης είναι η ακρίβεια της δυνατότητας αναγνώρισης και ταξινόμησης που προσδιορίζεται με συγκεκριμένες μεθόδους.

Όπως είναι επόμενο οι μέθοδοι της τεχνητής νοημοσύνης έχουν τεράστιες εφαρμογές στις βιολογικές και βιοιατρικές επιστήμες. Ίσως θα μπορούσε κανείς, πολύ συνοπτικά, να τις χωρίσει σε δυο κύριες κατηγορίες. Πρώτον την Διαγνωστική-Συμβουλευτική και δεύτερον την Υποβοηθητική-Ρομποτική. Στην πρώτη κατηγορία CNN νευρωνικά δίκτυα μπορεί να εκπαιδευτούν για αναγνώριση συμπτωμάτων ασθενειών ή παθολογικών καταστάσεων με μεγάλη ακρίβεια ενώ εκπαιδευμένα

μοντέλα βασιζόμενα στο ιστορικό ασθενών μπορεί να προβλέψουν συγκεκριμένες παραμέτρους επιδημιολογικής σημασίας.

Στην δεύτερη κατηγορία, την ρομποτική, που μπορεί να χαρακτηριστεί ως προέκταση της τεχνητής νοημοσύνης, το εκπαιδευμένο μοντέλο λαμβάνει πληροφορίες και με βάση τα συμπεράσματα δίνει οδηγίες σε μηχανικά συστήματα (robot) για την εκτέλεση μιας εργασίας. Κλασικό παράδειγμα αποτελούν τα αυτοκαθοδηγούμενα οχήματα, οι αισθητήρες των οποίων αναγνωρίζουν τα σήματα του περιβάλλοντα χώρου (εικόνες) μέσω δικτύων CNN, και αποστέλλουν υπό μορφή σημάτων τις κατάλληλες οδηγίες για την λειτουργία των μηχανικών μερών. Με τον ίδιο τρόπο, ανάλογα συστήματα, είτε αυτόνομα είτε μερικώς καθοδηγούμενα έχουν ενσωματωθεί στην επεμβατική Ιατρική (χειρουργική) με εντυπωσιακά αποτελέσματα.

Όσον αφορά στις εργασίες μας στον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης, το πρώτο σκέλος εκτείνεται στην δημιουργία μεθόδων ασφαλούς εκτίμησης αποτελεσμάτων ανίχνευσης παθογόνων. Ως γνωστόν, οι εκτιμήσεις αυτές (οι πρώτες μας προσεγγίσεις αφορούν οροδιαγνωστικές μεθόδους) πάσχουν από την έλλειψη μεθόδου προσδιορισμού των ουδών σχετιζόμενων με τα ψευδή θετικά και ψευδή αρνητικά που αναπόφευκτα συνοδεύουν κάθε διαγνωστική μέθοδο. Η γνώση της ουδού αυτής μας επιτρέπει, ανάλογα με το πρόβλημα που εξετάζουμε, να αποδεχθούμε και τον τύπο του σφάλματος που μας συμφέρει. Για παράδειγμα για ένα φυτοπαθογόνο καραντίνας θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουμε το ποσοστό των ψευδών αρνητικών (θετικά δείγματα που εμφανίζονται ως αρνητικά και διαφεύγουν) αποδεχόμενοι περισσότερα ψευδώς θετικά (αρνητικά δείγματα που εμφανίζονται ως θετικά), ενώ για την επιβεβαίωση ενός παθογόνου ρουτίνας, με περιορισμένη επιδημιολογική σημασία, μπορεί να ισχύσει το αντίστροφο. Χρησιμοποιώντας τεχνητή νοημοσύνη (εποπτευόμενη μηχανική εκμάθηση με λογιστική συνάρτηση) σε συνδυασμό με ανάλυση εικόνας σε επίπεδο εικονοστοιχείων (pixels), εκπαιδεύσαμε ένα μοντέλο με γνωστά δεδομένα εικόνας που προήλθε από διαδικασία ανίχνευσης ενός ιού σε μεμβράνη dotBlot-ELISA. Το μοντέλο αυτό αποδίδει αυτόματα τις ουδούς πιθανότητας σχετιζόμενες με συγκεκριμένες τιμές ψευδώς θετικών - ψευδώς αρνητικών, οι οποίες μπορούν να καθορίζονται ανά περίπτωση από το χρήστη. Με απλά λόγια το σύστημα λαμβάνει ως εισερχόμενο μια εικόνα dotBlot-ELISA και αποδίδει σε λίγα δευτέρα μια νέα εικόνα με τα θετικά και τα αρνητικά δείγματα (σε διαφορετικό χρωματισμό) με συγκεκριμένη τιμή πιθανότητας

ανίχνευσης. Η μέθοδος τελεί υπό έκδοση διπλώματος ευρεσιτεχνίας στον ΟΒΙ. Όπως αντιλαμβάνεστε, η προσέγγιση αυτή θέτει τις βάσεις για τη χρήση και σε άλλες διαγνωστικές μεθόδους, που είναι μέρος της επέκτασης της έρευνάς μας, και έχει μεγάλο ενδιαφέρον για τις εφαρμοσμένες βιολογικές και βιοϊατρικές επιστήμες.

Πώς θεωρείτε ότι μπορεί να ολοκληρωθεί η αγροπονική με την ιατροφαρμακευτική αντιμετώπιση μικροοργανισμών παθογόνων κοινού ιατρικού και αγροπονικού ενδιαφέροντος και τι προκλήσεις δημιουργεί αυτή η κοινότητα παθογόνων στην ανάπτυξη αντοχών στα αντιβιοτικά

Όπως είναι γνωστό τα φυτά προσβάλλονται από παθογόνα αλλά και ζωικούς εχθρούς (έντομα, ακάρεα, νηματώδεις κ.λπ.). Οι καλλιέργειες λόγω του ομοιόμορφου γονότυπου (στις περισσότερες περιπτώσεις όλα τα άτομα έχουν τον ίδιο ή σχεδόν ίδιο γονότυπο) είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε πολλά είδη παθογόνων, τα κυριότερα των οποίων είναι μύκητες, βακτήρια και ιοί. Για τον έλεγχο των παθογόνων και ζωικών εχθρών χρησιμοποιούνται τα λεγόμενα φυτοπροστατευτικά προϊόντα (κν. φυτοφάρμακα) που ανάλογα με τη δράση τους χωρίζονται σε μυκητοκτόνα, βακτηριοκτόνα, εντομοκτόνα κ.λπ. Σχετικά με αντιμετώπιση των παθογόνων οι βασικές αρχές είναι ίδιες με όσα προαναφέρθηκαν και έχουν δυο άξονες. Ο πρώτος είναι η πρόληψη και ο δεύτερος η λελογισμένη χρήση κατά την θεραπεία. Δυστυχώς, όσον αφορά την γεωργική πρακτική υστερούμε και στους δύο τομείς. Για παράδειγμα, βασική αρχή στην πρόληψη διαδραματίζει το πολλαπλασιαστικό υλικό το οποίο πρέπει να είναι εγγυημένο και απαλλαγμένο από παθογόνα, γεγονός που τις περισσότερες φορές δεν συμβαίνει. Κατά την θεραπεία, θα πρέπει εκτός των άλλων να λαμβάνεται υπόψη η βιολογία του παθογόνου, ώστε η επέμβαση να γίνεται τον κατάλληλο χρόνο με το μικρότερο δυνατόν κόστος και τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Δυστυχώς, όπως είναι γνωστό, για τον έλεγχο ασθενειών και εντόμων στις καλλιέργειες οι πρακτικές αυτές δεν εφαρμόζονται, με αποτέλεσμα να γίνεται αλόγιστη χρήση φυτοπροστατευτικών προϊόντων με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την ασφάλεια των τροφίμων και για το περιβαλλοντικό αποτύπωμα. Εκτός όμως αυτών, ένα σημαντικό συνεπακόλουθο των πρακτικών αυτών με ιατρικό ενδιαφέρον είναι η δημιουργία ανθεκτικότητας μικροοργανισμών, ιδίως μυκήτων, σε ομάδες μυκητοκτόνων. Όπως είναι γνωστό, αρκετοί φυτοπαθογόνοι μύκητες μπορεί να είναι ευκαιριακά παθογόνα του ανθρώπου ή και ζώων και οι ανθεκτικές μορφές δημιουργούν ένα ακόμα μεγάλο πρόβλημα. Εί-

ναι κοινή λογική ότι η ενσωμάτωση ορθών πρακτικών στη γεωργία με αρχή την ουσιαστική εκπαίδευση των ενασχολούμενων θα έχει και τα επιθυμητά αποτελέσματα ελέγχου των παθογόνων.

Μπορείτε να παραθέσετε τις καλές πρακτικές όσον αφορά την χρήση αντιβιοτικών σε γεωπονική προοπτική, ώστε οι αναγνώστες να τη συσχετίσουν με αντίστοιχες πρακτικές ιατρικής, όπως πχ είναι η φαμακοεπιτήρηση?

Όπως είναι γνωστό, μεγάλες ομάδες φυτοπροστατευτικών προϊόντων (εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα κ.λπ.) που χρησιμοποιούνταν κατά κόρον τις περασμένες δεκαετίες έχουν σταδιακά αποσυρθεί ή αποσύρονται και αυτό είναι μια καλή πρακτική για τη δημόσια υγεία. Στον πρωτογενή τομέα (ιχθυοκαλλιέργειες, ζωική παραγωγή κ.λπ) η χρήση αντιβιοτικών είναι μεγαλύτερη από ότι η χρήση τους στην Ιατρική. Ειδικότερα στην Γεωργία χρησιμοποιούνταν κατά κόρον πολλοί τύποι αντιβιοτικών για τον έλεγχο κυρίως βακτηριώσεων (στρεπτομυκίνη, οξυτετρακυκλίνη κ.λπ.) αλλά η χρήση τους έχει απαγορευθεί και στην θέση του χρησιμοποιούνται ορισμένα χαλκούχα σκευάσματα με μερικώς αντιβακτηριδιακή δράση, αντίστοιχα με τα αντισηπτικά στην Ιατρική. Τα αποτελέσματα της χρήσης αντιβιοτικών στην γεωργία σχετικά με την δημιουργία αντοχών σε παθογόνα βακτήρια του ανθρώπου δεν είναι απολύτως σαφή και σε χώρες όπως οι ΗΠΑ η χρήση τους επιτρέπεται. Απεναντίας η κτηνιατρική χρήση δημιουργεί αντοχή σε βακτήρια τα οποία μπορούν με διάφορους τρόπους να μεταδοθούν στο άνθρωπο (κρέας, αυγά κ.λπ.). Εξ όσων γνωρίζω, στη χώρα μας έχουν υπάρξει κατά καιρούς σχέδια για τον έλεγχο δημιουργίας αντοχής που περιλαμβάνει δράσεις χρήσης αντιβιοτικών στον πρωτογενή τομέα (π.χ. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στα Αντιβιοτικά και των Λοιμώξεων σε Χώρους Παροχής Υπηρεσιών Υγείας 2008 - 2012). Αλλά η εστιασμένη, στοχευμένη χρήση αντιβιοτικών μετά από διάγνωση εκδήλωσης φυτονόσου είναι ίσως το μεγάλο στοιχείο.

Ποιες είναι οι βασικές γεωπονικές προοπτικές της γενετικής καθοδηγούμενης χρήσης φυτοφαρμάκων, ώστε οι αναγνώστες να τη συσχετίσουν με αντίστοιχες στις ανθρωποκεντρικές επιστήμες υγείας

Στις ασθένειες των φυτών, ο τρόπος δράσης των οικονομικά σημαντικών παθογόνων (εκτός των ιών) όπως οι μύκητες και τα βακτήρια αφορά λύση της επιδερμίδας με εξειδικευμένους μηχανισμούς γονιδιακά καθορισμένης επικοινωνίας ξενιστή-παθογόνου, είσοδο του παθο-

γόνου στους μεσοκυττάρους χώρους και ενζυμική κατάλυση των κυτταρικών και ιστικών δομών του ξενιστή, τα προϊόντα της οποίας προσφέρουν το αναγκαίο υπόστρωμα για την ανάπτυξη των παθογόνων. Στα υποχρεωτικά παράσιτα γίνεται απομύζηση των κυττάρων του ξενιστή με ειδικά όργανα. Στους ιούς η είσοδος στα κύτταρα γίνεται είτε με εξειδικευμένους μηχανισμούς με φορείς έντομα, είτε με παθητική μηχανική λύση της φυτικής επιδερμίδας. Για τις κατηγορίες παθογόνων μυκήτων και βακτηρίων δεν γνωρίζω να είναι δόκιμη η εξειδικευμένη εκτίμηση της απόκρισης σε φυτοφάρμακα, κατ'αντιστοιχία με την Ιατρική Ακριβείας. Θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως εξειδικευμένη αντίδραση της αλληλεπίδρασης με φυτοπαθογόνα (phytoinfecto genomics) η γενετική τροποποίηση των φυτών, η οποία άρχισε την δεκαετία του '80 με γενική αρχή την ενσωμάτωση στο γονιδίωμα οικονομικά σημαντικών φυτών του γονιδίου της καψιδιακής πρωτεΐνης επιζήμιων για το φυτό αυτό ιών, τεχνική η οποία αποδεδειγμένα προσφέρει εξειδικευμένη προστασία της καλλιέργειας στους συγκεκριμένους ιούς. Είναι μια μέθοδος συγγενούς εμβολιασμού, αν προτιμάτε. Επίσης ως εξειδικευμένη επέμβαση πρόληψης θα μπορούσε να εκληφθεί και η σκόπιμη μόλυνση των φυτών μιας καλλιέργειας με ένα ήπιο στέλεχος (strain) ενός ιού, πρακτική που προσφέρει προστασία (δισταυρούμενη προστασία) έναντι επιθετικών (severe) στελεχών του ίδιου ιού, κάτι που παραπέμπει σε κοινού τύπου εμβολιασμό (attenuated strain vaccination). Η πρώτη μέθοδος εφαρμόζεται σε κράτη όπου επιτρέπεται η γενετική τροποποίηση φυτών (π.χ. ΗΠΑ, Κίνα, κ.ά.) ενώ η δεύτερη εφαρμόζεται παντού αλλά μόνο σε είδη φυτών για τα οποία υπάρχουν μη νοσογόνα, ή ελαφρώς νοσογόνα στελέχη ενός επικίνδυνου ιού.

Πώς βλέπετε την ολική μικροβιοματική βιοεπιτήρηση με γονιδιωματικές μεθόδους, σε επόμενα έτη, για την αποτροπή εισόδου φυτο- και ζωοπαθογόνων στην κοινότητα, είτε λόγω προϊόντων του πρωτογενούς τομέα είτε από συνήθη βιοεπαφή κατά την άσκηση καθημερινών διαδικασιών και συνθηκών (αναψυχής, όπως περίπατοι και εκδρομές, ή αγροτικές εργασίες)

Η εμφάνιση νέων παθογόνων με ενδημική ή πανδημική δυναμική δεν είναι ίδιον της εποχής μας, αλλά ως γνωστόν έχει συμβεί πολλάκις στο παρελθόν και θα συμβαίνει στο μέλλον κάθε φορά που οι συνθήκες ευνοούν την εξέλιξη, ανάπτυξη και μετάδοσή τους. Επειδή ίσως δεν είναι άμεσα αντιληπτή η σημασία της φυτοπροστασίας στην οικονομία και η αναγκαιότητα

λήψης προληπτικών μέτρων για έλεγχο των ασθενειών, επισημαίνω επιγραμματικά ως παράδειγμα το γνωστό γεγονός της κατάρρευσης του Γαλλικού αμπελώνα στα μέσα του 19^{ου} αιώνα λόγω εισόδου της φυλλοξήρας (μικρό μυζητικό έντομο των ριζών) στη Γαλλία. Η κατάρρευση αυτή συνετέλεσε σε έκρηξη των εξαγωγών της χώρας μας σε σταφίδα, σε οικονομική άνθιση, αλλά και στην σταφιδική κρίση της δεκαετίας του 1890 που προέκυψε με την ανάκαμψη του Γαλλικού αμπελώνα, που κόστισε την πολιτική σταδιοδρομία του Χαρ. Τρικούπη, και οδήγησε στο πρώτο μεγάλο μεταναστευτικό κύμα στην Αμερική στα τέλη του 19^{ου} αιώνα. Πρόσφατο πρόβλημα σε εξέλιξη, τεράστια κοινωνικοοικονομικής σημασίας, αποτελεί η εμφάνιση του βακτηρίου της Ξυλέλλας (*Xylella fastidiosa*) στη Νότια Ιταλία που συνδέεται με την ταχεία ξήρανση ελαιόδεντρων και ο εν δυνάμει κίνδυνος εμφάνισής του στη χώρα μας.

Τα γεγονότα αυτά, που είναι μόνο ενδεικτικά, τονίζουν την σοβαρή επίπτωση των επιδημιών στην αγροτική οικονομία και την αναγκαιότητα γρήγορου εντοπισμού της εμφάνισης παθογόνων για την υιοθέτηση των απαραίτητων μέτρων για την πρόληψη εισόδου τους σε αμόλυντες περιοχές και περιορισμού της εξάπλωσής τους. Η βιοεπιτήρηση είναι πρωταρχικής αν όχι καθοριστικής σημασίας στις διαδικασίες αυτές.

Σήμερα, σε αντίθεση με προηγούμενες εποχές, υπάρχει η δυνατότητα ενσωμάτωσης νέων τεχνολογιών για τον εντοπισμό στον γεωργικό τομέα επιδημικών ασθενειών εν τη γενέσει τους και λήψη άμεσων μέτρων για την έγκαιρη καταστολή τους. Για αντιμετώπιση παρόμοιων προβλημάτων, όπως το επικίνδυνο βακτήριο της Ξυλέλλας που ανέφερα, θεωρώ αναγκαία την δημιουργία ενός ολοκληρωμένου ιεραρχημένου δικτύου παρακολούθησης της κατάστασης των ελαιώνων (μπορεί να επεκταθεί σε οποιοδήποτε καλλιέργεια) και ροής πληροφοριών σε πραγματικό χρόνο από τα σημεία παρακολούθησης προς τις μονάδες εποπτείας και τα εργαστήρια αναφοράς/κόμβους ανάλυσης δεδομένων και λήψης αποφάσεων. Στο πρώτο επίπεδο ιεράρχησης βρίσκονται οι ενδιαφερόμενοι παραγωγοί, οι οποίοι, κατόπιν εκπαίδευσής τους παρακολουθούν και αποστέλλουν δομημένες πληροφορίες (φωτογρα-

φίες, ιστορικά κ.λπ.) αλλά και δείγματα όταν απαιτείται, στα κατά τόπους κέντρα επεξεργασίας ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στα κέντρα αυτά, που αποτελούν το δεύτερο στάδιο του δικτύου και που θα μπορούσαν να είναι υπηρεσίες της περιφέρειας, γίνεται η ανάλυση των δειγμάτων σε επίπεδο RNA, DNA, ή και αντιγόνων με μικρές κινητές εργαστηριακές μονάδες που σήμερα είναι διαθέσιμες σε πολύ χαμηλές τιμές (PCR, DotBlot-ELISA). Οι κατά τόπους υπηρεσίες αναλύουν, κατόπιν εκπαίδευσής του κατάλληλου προσωπικού, τα δείγματα σε ελάχιστο χρόνο, και αποστέλλουν τα αποτελέσματα στα εργαστήρια αναφοράς που αποτελούν το τρίτο επίπεδο του δικτύου. Οι διαγνώσεις γίνονται στο τρίτο στάδιο και οι επεξεργασμένες πληροφορίες οδηγούνται υπό μορφή συστάσεων προς του παραγωγούς. Παράλληλα, οι περιοχές και η σχετική τους κατάσταση όσον αφορά στα αποτελέσματα (εμφάνιση παθογόνων, εχθρών κ.λπ.) εμφανίζονται σε χάρτη προσβάσιμο στους ενδιαφερομένους. Επί πλέον, οι πληροφορίες αρχειοθετούνται σε βάση δεδομένων, η οποία στο τέλος του χρόνου χρησιμοποιείται για περεταίρω αναλύσεις και εκπαίδευση των ενδιαφερομένων. Η αρχιτεκτονική του δικτύου είναι δομημένη κατά μονάδες οι οποίες θα μπορούσαν να προστεθούν ή αφαιρεθούν σύμφωνα με τις ανάγκες. Για παράδειγμα στο τρίτο επίπεδο, θα μπορούσε να γίνει σύνδεση μεταξύ περιφερειών (τέταρτο επίπεδο) για διαρκή ανταλλαγή πληροφοριών και συντονισμό ενεργειών.

Θεωρώ ότι η δημιουργία και λειτουργία μιας τέτοιας δομής έχει χαμηλό κόστος και παρέχει πολλαπλά οφέλη, όπως για παράδειγμα την ενσωμάτωση νέων τεχνολογιών για αναγνώριση και διάγνωση προβλημάτων φυτοπροστασίας όπως προανέφερα (π.χ. μέσω μηχανικής εκμάθησης), την επί της ουσίας εκπαίδευση των παραγωγών, την άμεση γνώση της κατάστασης των περιοχών εποπτείας από άποψη ζωικών εχθρών και παθογόνων, τον προσδιορισμό μετώπων εξέλιξης παθογόνων ή εχθρών κ.λπ. Με βάση τα ανωτέρω, είναι προφανές ότι ένα παρόμοιο σε δομή αλλά ευρύτερο δίκτυο μπορεί να αποδώσει τα μέγιστα στον περιορισμό επιδημιών ή και σποραδικών κρουσμάτων ανθρώποφιλων ζωο- και φυτοπαθογόνων.

Σας ευχαριστούμε πολύ ●

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής

Μαρία Θεριανού

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής αποσκοπεί στη διάδοση των αρχών και εφαρμογών της Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής στο ευρύ κοινό με μια πληθώρα δράσεων. Αποτελείται από μία σειρά επιλεγμένων ομιλιών σε διάφορους τομείς της εξατομικευμένης ιατρικής και ιδιαίτερα στην φαρμακογονιδιωματική, την κλινική γενετική, την βιοπληροφορική, την βιοηθική και τα οικονομικά της υγείας και

συμπεριλαμβάνει συζήτηση στρογγυλής τραπέζης, με στόχο την επίλυση αποριών και την ταυτόχρονη διεξαγωγή διαλόγου μεταξύ ομιλητών και συμμετεχόντων. Επίσης, οι δράσεις συμπεριλαμβάνουν την παρουσίαση της έκθεσης "Genome: Unlocking Life's Code" σε συνδυασμό με άλλες διαδραστικές δράσεις που απευθύνεται σε μικρούς και μεγάλους φίλους των βιοεπιστημών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Φεστιβάλ Εξατομικευμένης Ιατρικής, αναρτημένες ανακοινώσεις, κλινική γενετική, βιοπληροφορική, οικονομικά της υγείας, βιοηθική

Εισαγωγή

Με γνώμονα τη γεφύρωση του χάσματος μεταξύ της γνώσης που παρέχεται στα τυπικά προγράμματα σπουδών από την ακαδημαϊκή κοινότητα και των σύγχρονων τεκταινόμενων στο χώρο της εξατομικευμένης θεραπείας, το Φεστιβάλ Εξατομικευμένης Ιατρικής επιτρέπει τόσο στον φοιτητή κάθε επιπέδου όσο και στον ενεργό επιστήμονα να ενημερωθεί περί των θεμάτων που στις μέρες μας συνθέτουν την εξατομικευμένη ιατρική και να κατανοήσει σε βάθος απαιτητικές έννοιες που απαντώνται σε αυτή. Με τρόπο εύληπτο και άμεσα κατανοητό, ειδικοί του κλάδου θα μεταδώσουν τις βασικές αρχές του τομέα τους, καθώς και όλες εκείνες τις πληροφορίες που απαιτούνται ώστε κάποιος με τις βασικές βιοεπιστημονικές γνώσεις να μπορεί σε ύστερο χρόνο να παρακολουθήσει με άνεση συνέδρια και δράσεις Εξατομικευμένης Ιατρικής. Η ροή της πληροφορίας όμως δεν θα είναι μονόπλευρη! Μετά την ολοκλήρωση

των ομιλιών θα πραγματοποιηθεί συζήτηση στρογγυλής τραπέζης μεταξύ ομιλητών και συμμετεχόντων, η οποία φιλοδοξεί να αποτελέσει έναυσμα για γόνιμο διάλογο και ουσιαστική επίλυση αποριών. Κλείνοντας την ημέρα διαδραστικά, ο κόσμος της επιστήμης θα ανοίξει στο κοινό! Συμμετέχοντες και ευρύ κοινό θα έχουν την δυνατότητα να περιηγηθούν στο χώρο, στον οποίο θα βρίσκεται η έκθεση "Genome: Unlocking Life's Code", του Ινστιτούτου Smithsonian και οι καταρτισμένοι παρουσιαστές της, καθώς και διάφορες ερευνητικές ομάδες, των οποίων οι δράσεις συνάπτουν την κοινωνία της εξατομικευμένης ιατρικής και θεραπείας με την μοναδική μεριμνά της, τον άνθρωπο.

Περιγραφή του φεστιβάλ

Κατά την πρωινή συνεδρία, ειδήμονες από όλοι την Ελλάδα, αλλά και Έλληνες που δραστηριοποιούνται στο εξωτερικό, θα συγκεντρωθούν για να μοιραστούν πλη-



Λογότυπο και ανακοίνωση του πρώτου Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής που θα πραγματοποιηθεί στο Ζάππειο Μέγαρο 19 Δεκεμβρίου 2021 (<https://conferences.permed.gr/2021/festival>).

ροφορίες και απόψεις σε ένα κλίμα διαφορετικό από το σύνηθες. Οι παρουσιάσεις αυτές θα δίνουν έμφαση στα επιμέρους και παράγωγα αντικείμενα, όπως φαρμακογονιδιωματική, επιγονιδιωματική, μεταβολομική, πρωτεϊνωματική, αλλά και σε συναφείς ερευνητικές κατευθύνσεις, όπως γονιδιωματική πληροφορική, κλινική γενετική και βιοηθικές προεκτάσεις, και πολλά άλλα με σκοπό να μεταδώσουν με εύληπτο τρόπο, έννοιες απαιτητικές, αποδεικνύοντας για ακόμη μία φορά την σημασία της κριτικής επιλογής της πληροφορίας καθώς και του τρόπου μετάδοσής της.

Απευθυνόμενα τόσο σε επιστήμονες υγείας όσο και σε βιοεπιστήμονες, τα μέλη της οργανωτικής επιτροπής του φεστιβάλ επεδίωξαν να προκύψει ένα πολύπλευρο/σφαιρικό πρόγραμμα καλύπτοντας έτσι εξίσου όχι μόνο την κλινική και φαρμακευτική πτυχή, αλλά και την υπολογιστική/πληροφορική. Ακόμη έδωσαν έμφαση σε παράπλευρες θεματικές μείζονος σημασίας, όπως την ηθική και την οικονομία, που οι διαστάσεις τους επί του θέματος προβληματίζουν τον κάθε επιστήμονα και πολίτη.

Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες μετά από ένα ολιγόλεπτο διάλειμμα, θα μπορέσουν να μετάσχουν ενεργά σε μία διαφορετική από τις συνήθεις, στρογγυλή τράπεζα όπου θα συζητήσουν τυχόν απορίες που προέκυψαν αλλά και προσωπικούς προβληματισμούς. Η συζήτηση θα έχει στο επίκεντρό της τον ακροατή, καθώς το όλο εγχείρημα αποσκοπεί στο να ξεφύγει από την στείρα διδακτική διάθεση και την λογική της ανακοίνωσης, και να ενσαρκώσει το όνειρο όλων όσων πέρασαν από θρανία και έδρανα για έναν γόνιμο, ζωντανό διάλογο, όπου κάθε σκέψη αποτελεί αφορμή για την σύνθεση μίας πληρέστερης εικόνας.

Το φεστιβάλ ολοκληρώνεται με την μαζική εισαγωγή του ευρέος κοινού στα μυστήρια της Βιολογίας, της Γενετικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής. Οι διοργανωτές καλούν μικρούς και μεγάλους να μνηθούν σε αυτά με το να τον επισκεφτούν και να τα γνωρίσουν,

μέσα από μία διαδραστική έκθεση του Ινστιτούτου Smithsonian, που θα παρουσιάζεται από μία ομάδα άρτια καταρτισμένων φοιτητών. Έχοντας υπό την αιγίδα του 19 μουσεία και 9 ενεργά ερευνητικά κέντρα, το Ινστιτούτο Smithsonian είναι από τα μεγαλύτερα ερευνητικά ιδρύματα στον κόσμο. Από το πρώτο κιάλας έτος λειτουργίας του, το 1846, οργανώνεται και δρα με άξονα την επαύξηση και την διάδοση της γνώσης, όχι μόνο στην Ουάσινγκτον, D.C., ΗΠΑ, όπου και βρίσκεται, αλλά σε ολόκληρο τον κόσμο. Με στόχο λοιπόν την προαγωγή της γνώσης, το Εθνικό Μουσείο Φυσικής Ιστορίας (NMNH), πρωτεύον μέλος της οικογένειας του Ινστιτούτου Smithsonian, δημιούργησε εκθέσεις do-it-yourself, παρέχοντας την ευκαιρία σε πλήθος επιστημονικών και μη κοινοτήτων να ενημερώνουν το εκάστοτε κοινό. Μία τέτοια έκθεση είναι και η προκείμενη, με τίτλο "Genome: Unlocking Life's Code". Απαρτίζεται από 16 ανεξάρτητες μεταξύ τους αναρτημένες ανακοινώσεις (banners), παρέχει οπτικό υλικό με κειμενική υποστήριξη για ποικίλες θεματικές, επιτρέποντας έτσι στον επισκέπτη να αποκτήσει επαφή με διάφορες εφαρμογές της γενετικής στην καθημερινότητα. Με θέματα όπως: "Γνωρίστε το γονιδίωμά σας", "Εξατομικευμένη ιατρική: θεραπεία ειδικά για εσάς", αλλά και πληροφορίες σε τομείς όπως: "Από πού προερχόμαστε;" ή "Διαβάζοντας τον κώδικα της Φύσης", η έκθεση καλύπτει με εύληπτο και ευχάριστο τρόπο τις πιθανές απορίες για τον κόσμο της γενετικής, κάνοντας αναφορά όχι μόνο σε σύγχρονα θέματα αλλά και σε προβληματισμούς μείζονος ενδιαφέροντος για το ευρύ κοινό, όπως την χρήση της γενετικής για την καταπολέμηση της πανδημίας CoViD-19.

Συμπεράσματα

Στα πλαίσια του Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής, η αίθουσα γεμίζει όχι μόνο με τις αναρτημένες ανακοινώσεις της έκθεσης, αλλά και με ερευνητικά/φοιτητικά προγράμματα που έχουν ως σημείο αναφοράς

τούς εκκολαπτόμενους ερευνητές και την καθημερινότητα του πολίτη. Ένα από τα πλέον γνωστά προγράμματα σε όλη την Ελλάδα, το φορητό εργαστήριο μοριακής βιολογίας 2MoBiL είναι και αυτό εκεί, για να το γνωρίσουν και άλλοι ενδιαφερόμενοι, καθώς μπορεί να μεταφέρει την διδασκαλία της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής σε κάθε χωριό και την εφαρμογή των αντίστοιχων εξετάσεων οπουδήποτε υπάρχει ένα τραπέζι, μια στέγη και μια πρίζα. Με τον τρόπο αυτό, η εναλλακτική αυτή

ημερίδα, ολοκληρώνεται σε ένα κλίμα έγκυρης και προσβάσιμης για όλους επιστήμης που επενδύεται από πολλά χαμόγελα.

Συμπερασματικά, τηρώντας αυστηρά τα όποια εν ισχύ υγειονομικά πρωτόκολλα, με μάσκα ή χωρίς, ο κόσμος της Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής ανοίγει τις πύλες του σε όλες τις ηλικίες και βαθμίδες εκπαίδευσης σε ένα φεστιβάλ που δεν κανείς δε θα θέλει να χάσει. ●

ABSTRACT

Festival of Genetics and Personalized Medicine

Maria Therianou

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

The Festival of Genetics and Personalized Medicine aims at disseminating the principles and applications of Genetics and Personalized Medicine to the general public using a variety of approaches. The festival consists of a series of lectures in various fields of personalized medicine, especially in pharmacogenomics, clinical genetics, bioinformatics, bioethics and health economics, accompanied by a round table discus-

sion that aims in resolving questions and, at the same time, encouraging the exchange of views between speakers and participants. In addition, festival activities include the exhibition "Genome: Unlocking Life's Code" in conjunction with other interactive activities that will intrigue both young and older participants with a keen interest in genetics and biomedical sciences in general.

KEY WORDS: Personalized Medicine's Festival, banners, clinical genetics, bioinformatics, health economics, bioethics.

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Σειρά «Translational and Applied Genomics», Elsevier/Academic Press

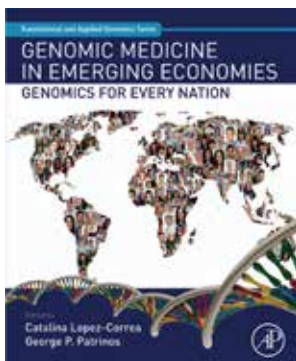
Ζωή Γκιζαριώτη

Οι σειρές βιβλίων (Book Series) του παγκόσμιου εκδοτικού κολοσσού Elsevier αποτελούν ένα είδος ανοικτής εγκυκλοπαίδειας με εκδόσεις βιβλίων που ανήκουν σε μια θεματική ενότητα με μεγάλη και διαχρονική απήχηση στην επιστημονική και ερευνητική κοινότητα. Σκοπός των σειρών βιβλίων είναι η παράθεση έγκυρης ενημέρωσης και γνώσης σε επίκαιρα επιμέρους θέματα της ευρύτερης θεματολογίας που πραγματεύεται η εκάστοτε σειρά. Επιμελητής της κάθε σειράς (Series Editor) είναι πάντοτε ένας διεθνούς κύρους ερευνητής/ακαδημαϊκός με ευρεία γνώση του πεδίου και εκτενή εκδοτική εμπειρία.

Η σειρά βιβλίων της Elsevier/Academic Press “Translational and Applied Genomics” εγκαινιάστηκε το καλοκαίρι του 2018 και σκοπό έχει την έγκυρη ενημέρωση της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας σε θέματα που αφορούν τη γονιδιωματική, με άμεση απήχηση στην μεταφραστική και εξατομικευμένη ιατρική. Μέχρι σήμερα, η σειρά περιλαμβάνει 12 βιβλία, τα οποία έχουν ήδη πουλήσει δεκάδες χιλιάδες αντίτυπα σε όλον τον κόσμο και έχει καταξιωθεί σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα ως μια από τις βασικές σειρές βιβλίων του διεθνούς αυτού εκδοτικού οίκου.

Παρουσιάζονται έξι, από τα δώδεκα συνολικά, βιβλία της σειράς αυτής που θίγουν καίρια ζητήματα της Γονιδιωματικής και περιγράφουν τις σύγχρονες επιστημονικές προσεγγίσεις, ειδικά στην μεταφραστική διάσταση. Τα βιβλία παρατίθενται με τη χρονολογική σειρά έκδοσης.

Genomic Medicine in Emerging Economies



Ο τίτλος «Genomic Medicine in Emerging Economies» επιμέλειας των Catalina Lopez-Correa και George P. Patrinos εκδόθηκε το 2018 ως το πρώτο βιβλίο της σειράς, απαρτίζεται από 193 σελίδες και είναι οργανωμένος σε 10 κεφάλαια (1).

Το πρώτο κεφάλαιο «Γονιδιωματική Ιατρική σε Αναπτυσσόμενες και Αναδυόμενες Οικονομίες» καταγράφει τα κριτήρια ταξινόμησης των οικονομιών των διάφορων χωρών. Θίγει, επίσης, τα προβλήματα που επικρατούν στην εφαρμογή της Γονιδιωματικής σε παγκόσμιο επίπεδο και υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της εφαρμογής της χωρίς

γεωγραφικούς περιορισμούς. Στο δεύτερο κεφάλαιο «Μετάφραση της Γονιδιωματικής από το εργαστήριο στην κλινική στις Αναπτυσσόμενες χώρες» καταγράφονται οι αδυναμίες των αναπτυσσόμενων χωρών αναφορικά με την Γονιδιωματική Ιατρική και προτείνονται λύσεις περί αυτών. Το τρίτο κεφάλαιο «Γονιδιωματική και Δημόσια Υγεία: Η προοπτική της Κίνας» περιγράφει το σύστημα υγείας της Κίνας τόσο στις αστικές όσο και στις επαρχιακές περιοχές. Παράλληλα, παρουσιάζεται η συμβολή της Γονιδιωματικής στην επικύρωση και την βαθύτερη κατανόηση της παραδοσιακής κινεζικής Ιατρικής. Το τέταρτο κεφάλαιο «Αξιοποίηση των Διεθνών Συμπράξεων με στόχο την πρόοδο της Γονιδιωματικής Ιατρικής στην Κολομβία» περιγράφει τις δημογραφικές μεταβολές που έχουν σημειωθεί στην Κολομβία και έχουν συμβάλει στην μεγάλη πληθυσμιακή ετερογένεια. Σχολιάζεται το νομικό πλαίσιο της χώρας και η επιρροή του στην εφαρμογή της Γο-

νιδιωματικής, ενώ τονίζεται η ανάγκη διεθνούς σύμπραξης για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της πληθώρας ασθενειών. Στο πέμπτο κεφάλαιο «Έλεγχος για Κληρονομήσιμους Τύπους Καρκίνου στην Λατινική Αμερική» πραγματοποιείται διεξοδική καταγραφή των πολυμορφισμών που απαντώνται στην Λατινική Αμερική και οδηγούν στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου και υπογραμμίζεται η συμβολή της Γονιδιωματικής στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών. Στο έκτο κεφάλαιο «Εφαρμογή της Γονιδιωματικής στη φροντίδα Νευροψυχιατρικών ασθενών στη Λατινική Αμερική» καταγράφονται τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με νευρολογικές ασθένειες στη Λατινική Αμερική. Το έβδομο κεφάλαιο «Η εμπειρία στην ανάπτυξη εταιριών Γονιδιωματικής τα τελευταία είκοσι χρόνια στην Αργεντινή» περιγράφει το σύστημα υγείας της Αργεντινής και την εφαρμογή της Γονιδιωματικής σε αυτό, ειδικά σε ότι αφορά την ύπαρξη επιχειρηματικών ευκαιριών στο πεδίο αυτό. Στο όγδοο κεφάλαιο «Οικονομική Αξιολόγηση και

Ανάλυση της Κόστους/Αποδοτικότητας των Παρεμβάσεων Γονιδιωματικής Ιατρικής σε Αναπτυσσόμενες και Αναδυόμενες Χώρες» γίνεται εκτενής ανάλυση του κόστους διάφορων διαθέσιμων φαρμακευτικών θεραπειών και διαγνωστικών μεθόδων και υπογραμμίζεται η αναγκαιότητα οικονομικής αξιολόγησης των παραπάνω στις αναδυόμενες αγορές. Το ένατο κεφάλαιο «Αύξηση της Ενημέρωσης του κοινού περί της Γονιδιωματικής και της Εκπαίδευσης των επαγγελματιών στον τομέα της Γονιδιωματικής» ενημερώνει για τις δράσεις του ιδρύματος Golden Helix που πρωτοστατεί στην αύξηση της επίγνωσης του τελικού χρήστη και της επάρκειας των εμπλεκόμενων λειτουργιών στην εφαρμογή της γονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Τέλος, το δέκατο κεφάλαιο «Η Συμμαχία της Γονιδιωματικής Ιατρικής: Μια παγκόσμια προσπάθεια διευκόλυνσης της εισαγωγής της Γονιδιωματικής στην Υγειονομική Περίθαλψη στα Αναπτυσσόμενα Έθνη» αναφέρεται στους στόχους και τις δράσεις της Genomic Medicine Alliance (www.genomicmedicinelliance.org).

Human Genome Informatics



Το βιβλίο «Human Genome Informatics» επιμέλειας των Christophe G. Lambert, Darrol J. Baker και George P. Patrinos εκδόθηκε και αυτό το 2018 και έχει ως στόχο τη σκιαγράφηση της ταχύτατα αναπτυσσόμενης Πληροφορικής του ανθρώπινου γονιδιώματος με απλή και κατανοητή γλώσσα ώστε

να μπορέσει να αξιοποιηθεί ακόμη και από προπτυχιακούς φοιτητές (2). Η ανάλυση του γονιδιώματος και η δυνατότητα άμεσης πρόσβασης στις πληροφορίες που προκύπτουν από αυτή μέσω του διαδικτύου ανοίγει το δρόμο για τη χρήση της Γονιδιωματικής Πληροφορικής στην καθημερινή ιατρική πρακτική και στη λήψη ιατρικών αποφάσεων. Ταυτόχρονα, το βιβλίο αυτό αναφέρεται και στο ρόλο της Πληροφορικής στη Φαρμακογονιδιωματική.

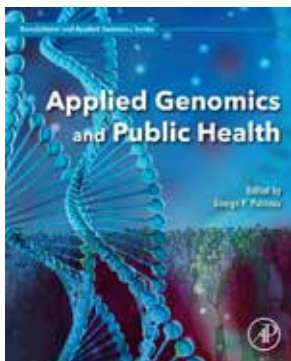
Όσον αφορά τη δομή του βιβλίου, αυτό αποτελείται από 298 σελίδες διαμοιρασμένες σε 12 κεφάλαια, τα οποία χωρίζονται σε δύο μεγάλες ενότητες. Η πρώτη ενότητα σχετίζεται με τις εφαρμογές της Πληροφορι-

κής στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ενώ η δεύτερη ενότητα με τα εργαλεία της Πληροφορικής και τις σχετικές πηγές. Χαρακτηριστικό αυτού του βιβλίου είναι η παρουσίαση των αλγόριθμων των αναφερόμενων βάσεων δεδομένων. Στο πρώτο κεφάλαιο «Η Πληροφορική του ανθρώπινου γονιδιώματος: Η εξέλιξη», παρουσιάζεται η πορεία εξέλιξης της Πληροφορικής σε Βιοπληροφορική και Γονιδιωματική Πληροφορική, καθώς και η αλληλεπίδραση της Πληροφορικής με τη Φαρμακογονιδιωματική και την κλινική πράξη. Στο δεύτερο κεφάλαιο «Διανοίγοντας διαφανείς και αναπαραγωγίσιμους δρόμους: Οι καλύτερες πρακτικές για εργαλεία, δεδομένα και συστήματα διαχείρισης ροής εργασιών», αναλύονται τα στοιχεία που είναι απαραίτητα για ένα σύγχρονο επιστημονικό εργασιακό περιβάλλον στο πεδίο της Γονιδιωματικής Πληροφορικής. Επίσης, περικλείονται τα οφέλη που προσδίδει η Βιοπληροφορική στον επιστημονικό χώρο τόσο σε γνωσιακό όσο και σε νομικό επίπεδο διασφαλίζοντας την ιδιωτικότητα. Το τρίτο κεφάλαιο «Πώς τα πρότυπα της Κυτταρογενετικής βοηθούν στη λήψη αποφάσεων στον τομέα της Μεταφραστικής Γονιδιωματικής» περιγράφει δύο κυτταρογενετικές δοκιμασίες, τον καρυότυπο και τη μέθοδο μικροσυστοιχιών, καθώς και τα βήματα που ακολουθούνται για την ανάλυση των δε-

δομένων που προκύπτουν από τις μεθόδους Αλληλούχησης Νέας Γενιάς. Στο τέταρτο κεφάλαιο «Εισαγωγή στα εργαλεία, τις βάσεις δεδομένων και τις πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα δεδομένα ανάλυσης της Αλληλούχησης Νέας Γενιάς (NGS)», αναλύονται νέα δεδομένα, εργαλεία και συστήματα στον τομέα αυτόν. Το πέμπτο κεφάλαιο «Δεδομένα Πρωτεωμικής και Μεταβολομικής ανάλυσης στη Μεταφραστική Ιατρική» έχει ως κύριο στόχο να υπογραμμίσει την προσφορά της Κλινικής Πρωτεωμικής και Μεταβολομικής στην Ιατρική ακριβείας. Στο έκτο κεφάλαιο «Κίνητρα για κοινή χρήση δεδομένων σχετικών με τις μεταλλαγές του ανθρώπινου γονιδιώματος» αναλύονται τα μειονεκτήματα και οι προοπτικές των υπάρχοντων συστημάτων συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων του ανθρώπινου γονιδιώματος που στοχεύουν στη δημιουργία μιας παγκόσμιας και εύχρηστης εφαρμογής τους. Στο έβδομο κεφάλαιο «Ανασκόπηση των εργαλείων για αυτόματο εντοπισμό των χρωμοσωμικών θέσεων των γενετικών παραλλαγών από τις βάσεις δεδομένων dbSNP και HGVS» περιγράφονται τα διαθέσιμα εργαλεία για την αυτοματοποιημένη εξόρυξη δεδομένων ενδιαφέροντος από τις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων. Το όγδοο κεφάλαιο «Η μετάφραση της γονιδιωματικής πληροφορίας μπορεί να αιτιολογήσει τη χρήση φαρμάκων» εξηγεί το ρόλο της πλήρους αλληλούχησης γονιδιώματος (WGS) στη Φαρμακογονιδιωματική. Παράλληλα, παρουσιάζο-

νται στρατηγικές για την καλύτερη αξιοποίηση των υπηρεσιών της τελευταίας. Το ένατο κεφάλαιο «Οι ελάχιστες πληροφορίες που απαιτούνται για πειράματα της Φαρμακογονιδιωματικής» έχει ως στόχο την αδρή ανάλυση της Φαρμακογονιδιωματικής και των τρόπων τυποποίησής της από πλευράς βιοπληροφορικής και κλινικής εφαρμογής της. Στο δέκατο κεφάλαιο «Βάσεις δεδομένων του ανθρώπινου γονιδιώματος στη Μεταφραστική Ιατρική», αναλύονται λεπτομερώς οι διάφορες γονιδιωματικές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιούνται ευρέως στη Μεταφραστική Ιατρική, καθώς και οι προκλήσεις του μέλλοντος στις βάσεις δεδομένων αυτές. Το ενδέκατο κεφάλαιο «Τεχνητή Νοημοσύνη: Το πεδίο του μέλλοντος της Γονιδιωματικής Ιατρικής στη Διάγνωση» έχει ως στόχο να παρουσιάσει την τεχνητή νοημοσύνη από διάφορες οπτικές γωνίες και να υπογραμμίσει τη μελλοντική εφαρμογή της για ταχύτερη διάγνωση και αποτελεσματικότερη θεραπεία στον τομέα της κλινικής Ιατρικής. Τέλος, το δωδέκατο κεφάλαιο «Genomics England: Το μέλλον στην γονιδιωματική ιατρική διάγνωση», παρουσιάζει την πρόταση της εταιρείας Genomics England, που συντονίζει την πρόγραμμα «100.000 Genomes» στο Ηνωμένο Βασίλειο, για ενσωμάτωση γονιδιακών δεδομένων σε ένα σύστημα υγείας με τη βοήθεια της τεχνητής νοημοσύνης και της μηχανικής εκμάθησης, τα οποία θα φέρουν ριζικές αλλαγές στον τομέα της Ιατρικής.

Applied Genomics and Public Health



Το βιβλίο «Applied Genomics and Public Health» επιμέλειας George P. Patrinos εκδόθηκε το 2019 και θέτει ως πρωτεύοντα στόχο του την κάλυψη του βιβλιογραφικού κενού αναφορικά με την εφαρμοσμένη Γονιδιωματική και τη Δημόσια Υγεία. Αποτελείται από 382 σελίδες σε 2 μεγάλες ενότητες. Η πρώτη ενότητα «Η Γονιδιωματική στην ιατροφαρμακευτική περίθαλψη» αποτελείται από τα κεφάλαια 2-10 και θίγει τις επιπτώσεις της Γονιδιωματικής στη Δημόσια Υγεία, ενώ η δεύτερη ενότητα «Εξατομικευμένη Ιατρική και Δημόσια Υγεία» αποτελείται από τα κεφάλαια 11-21 και αναφέρεται

στην εξατομικευμένη Ιατρική και στους διάφορους επιστημονικούς κλάδους που συμβάλλουν στη χρήση των εφαρμογών της Γονιδιωματικής. Τα κεφάλαια συμπληρώνονται από 31 εικόνες παρουσιάζοντας με πιο παραστατικό και εύληπτο τρόπο τα γραφόμενα και 19 πίνακες, οι οποίοι περικλείουν αναλυτικές πληροφορίες για μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση των κεφαλαίων.

Το πρώτο κεφάλαιο «Εφαρμοσμένη Γονιδιωματική και Δημόσια Υγεία» έχει ως στόχο την αδρή περιγραφή της συνδρομής των εφαρμογών Γονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής στη δημόσια υγεία.

Η πρώτη ενότητα ξεκινά με το δεύτερο κεφάλαιο «Από τη Γενετική Επιδημιολογία στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και τα επιδημιολογικά συστήματα», αναλύει το ρόλο της Γενετικής Επιδημιολογίας και παρουσιάζει λεπτομερώς τα αποτελέσμα-

τα αποτελέσματα της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και τα επιδημιολογικά συστήματα, αναλύει το ρόλο της Γενετικής Επιδημιολογίας και παρουσιάζει λεπτομερώς τα αποτελέσμα-

τα μελετών που αφορούν τη σχέση των γονιδιωματικών παραλλαγών με τις ασθένειες. Το τρίτο κεφάλαιο «Σπάνια νοσήματα: Γονιδιωματική και Δημόσια Υγεία» παρουσιάζει ένα μείζον παγκόσμιο πρόβλημα της δημόσιας υγείας, τα σπάνια νοσήματα, και υπογραμμίζει το ρόλο της Γονιδιωματικής στη διάγνωση και θεραπεία τους. Επίσης, καθίσταται εμφανής η ανάγκη κοινοποίησης των δεδομένων των νοσημάτων αυτών σε παγκόσμια κλίμακα με στόχο την παροχή ίσων ευκαιριών ιατρικής περίθαλψης. Το τέταρτο κεφάλαιο «Εφαρμοσμένη Γονιδιωματική και Γονιδιωματική του Καρκίνου και της Δημόσιας Υγείας» αποτελεί μία σύντομη αναφορά στο γενετικό υπόβαθρο του καρκίνου και την κατανομή του στον πληθυσμό με στόχο την κατανόηση της παθογένειας της νόσου και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της. Επίσης θίγεται ο ρόλος της αλληλούχησης νέας γενιάς και άλλων καινοτόμων εργαλείων στην έρευνα του καρκίνου. Στο πέμπτο κεφάλαιο «Η γονιδιωματική βάση των ψυχιατρικών νοσημάτων και η ανταπόκριση στις θεραπείες με ψυχιατρικά φάρμακα» αναλύεται η Γενετική διάσταση των διάφορων ψυχιατρικών νοσημάτων και η ανάπτυξη θεραπειών με τη βοήθεια της Φαρμακογονιδιωματικής. Συμπληρωματικά, περιγράφονται ζητήματα ηθικής που αφορούν τον τομέα της Ψυχιατρικής και οι προοπτικές του μέλλοντος. Το έκτο κεφάλαιο «Η Φαρμακογονιδιωματική στην κλινική φροντίδα» υπογραμμίζει τη συμβολή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη με παραδείγματα εφαρμογής της στην Ογκολογία, την Καρδιολογία, την Ψυχιατρική και την Ιατρική των μεταμοσχεύσεων και περιγράφει εργαλεία που δύνανται να διευκολύνουν την ενσωμάτωσή της στην καθημερινή κλινική πράξη. Το έβδομο κεφάλαιο «Η Γονιδιωματική των μικροβίων στη δημόσια υγεία» αναφέρεται στους παραδοσιακούς τρόπους αντιμετώπισης των εξάρσεων των μολυσματικών νόσων. Ταυτόχρονα αναλύονται καινοτόμες μέθοδοι και τεχνολογίες ανίχνευσης και χαρακτηρισμού, καθώς και νέες στρατηγικές επιτήρησης και παρέμβασης που θα οδηγήσουν στη βέλτιστη διαχείριση των λοιμωδών νοσημάτων, στοιχειοθετώντας μια μεταφραστική αντίληψη του δινύμμου κίνδυνος-αντιμετώπιση στις μικροβιακές νόσους. Το όγδοο κεφάλαιο «Τα μονοπάτια της Πληροφορικής του γονιδιώματος και προγράμματα περιήγησης του γονιδιώματος» υπογραμμίζει την αναγκαιότητα αξιοποίησης της Βιοπληροφορικής και άλλων προγραμμάτων περιήγησης για την αποθήκευση και την επεξεργασία της πληθώρας δεδομένων του γονιδιώματος. Στο ένατο κεφάλαιο «Μεταφραστικά Εργαλεία και Βάσεις Δεδομένων στη Γονιδιωματική

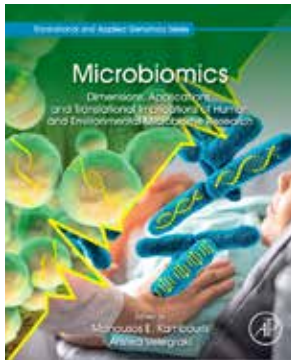
Ιατρική» περιγράφονται τα αντίστοιχα αντικείμενα. Το δέκατο κεφάλαιο «Γενετικές εξετάσεις» αναλύει τους τύπους των γενετικών εξετάσεων και τις εφαρμογές τους.

Η δεύτερη ενότητα ξεκινά με το ενδέκατο κεφάλαιο «Αξιολογώντας το τοπίο των εμπλεκόμενων φορέων και τη στάση τους στη Γονιδιωματική και την εξατομικευμένη Ιατρική» έχει ως στόχο να περιγράψει τους συντελεστές που εμπλέκονται στη Γονιδιωματική και την εξατομικευμένη Ιατρική ως λειτουργοί, εμπλεκόμενοι ή έχοντες σύννομο συμφέρον. Επίσης γίνεται μια προσπάθεια να καταστούν αντιληπτά τόσο οι προκλήσεις όσο και οι σκόπελοι αυτών των τομέων της Ιατρικής. Το δωδέκατο κεφάλαιο «Οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας και η κατανόηση της Γονιδιωματικής» αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών της Γονιδιωματικής με σκοπό την υπογράμμιση των σημαντικότερων δεδομένων που έχουν ανακύψει, αλλά και των σημείων που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Το δέκατο τρίτο κεφάλαιο «Γενετική (Genethics) και Γονιδιωματική της δημόσιας υγείας» έχει στόχο την παρουσίαση των ηθικών, νομικών και κοινωνικών ζητημάτων της εφαρμογής της Γενετικής και της Γονιδιωματικής στη Δημόσια Υγεία. Το δέκατο τέταρτο κεφάλαιο «Οι νομικές όψεις της Γονιδιωματικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής» περιγράφει την ισχύουσα νομοθεσία διάφορων κρατών αναφορικά με αυτούς τους τομείς, ώστε να διαφωτιστούν τα κενά και οι πιθανές αποκλίσεις μεταξύ των νομικών πλαισίων διαφορετικών κρατών. Το δέκατο πέμπτο κεφάλαιο «Γονιδιωματική, το διαδίκτυο των πραγμάτων, τεχνητή νοημοσύνη και κοινωνία» αναλύει τις νέες μεταγονιδιωματικές τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στη Γονιδιωματική τις τελευταίες δεκαετίες και την πολιτική χρήση των τεχνολογιών της επόμενης γενιάς. Στο δέκατο έκτο κεφάλαιο «Οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων Γονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής: Οι συνέπειες στη Δημόσια Υγεία» περιγράφονται, με διάφορα οικονομικά μοντέλα, οι εκτιμήσεις οικονομικών στόχων για την εφαρμογή Γονιδιωματικής και εξατομικευμένης Ιατρικής, καθώς και οι μέθοδοι με τις οποίες μπορεί να επιτευχθεί αυτή η αξιολόγηση. Το δέκατο έβδομο κεφάλαιο «Κοστολόγηση, διαχείριση προϋπολογισμού και αποζημίωση των παρεμβάσεων Εξατομικευμένης Ιατρικής» περιγράφει τις προτεινόμενες στρατηγικές οικονομικής διαχείρισης και κοστολόγησης των εφαρμογών της Γονιδιωματικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής. Το δέκατο όγδοο κεφάλαιο «Γενετική Συμβουλευτική» αποτελεί μια ανασκόπηση των βασικών στόχων της Γενετικής Συμβουλευτικής,

των μεθόδων και των εφαρμογών της. Το δέκατο ένατο κεφάλαιο «Ορίζοντας τη διάθεση των γενετικών εξετάσεων και τις διαφημιστικές στρατηγικές για την Εξατομικευμένη Ιατρική» αναφέρεται στα υπάρχοντα πρότυπα εμπορικής διάθεσης των εξετάσεων στους τελικούς χρήστες και θίγεται η προσπάθεια των κρατών για χαρτογράφηση των υπηρεσιών των γενετικών εξετάσεων. Το εικοστό κεφάλαιο «Ρυθμιστικές πτυχές της Γονιδιωματικής Ιατρικής και της Φαρμακογονιδιωματικής» τονίζει την αναγκαιότητα ανάπτυξης σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ των ασθενών και του υγειονομι-

κού συστήματος μέσω συστηματικού ελέγχου των ικανοτήτων του υγειονομικού προσωπικού και των υγειονομικών υπηρεσιών σε επίπεδο διοίκησης, διαχείρισης και εξασφάλισης ποιότητας και κλινικής εφαρμογής. Τέλος, το εικοστό πρώτο κεφάλαιο «Η Γονιδιωματική Ιατρική στις αναπτυσσόμενες οικονομίες» περιγράφει την πρόοδο των γονιδιωματικών τεχνολογιών και τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι αναπτυσσόμενες οικονομίες σχετικά με την υιοθέτησή τους και προτείνονται μέτρα για την διεύρυνση αυτής σε παγκόσμιο επίπεδο.

Microbiomics



Ο τίτλος «Microbiomics: Dimensions, Applications, and Translational Implications of Human and Environmental Microbiome Research» επιμέλειας των Manousos E. Kambouris και Aristeia Velegraiki εκδόθηκε το 2020, αποτελείται από 376 σελίδες και είναι διαρθρω-

μένο σε τρία μέρη. Το πρώτο απαρτίζεται από τα κεφάλαια 2-4, το δεύτερο από τα κεφάλαια 5-9 και το τρίτο από τα κεφάλαια 10-16. Διαθέτει 23 συγκεντρωτικούς πίνακες με στόχο τη σύγκριση μεταξύ των αναφερόμενων τεχνικών και την καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν και 50 εικόνες που περιλαμβάνουν το μεγάλο δέντρο του Μικροβιώματος και την πορεία των τεχνικών που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη αυτού, καθιστώντας πιο εύληπτο το περιεχόμενο του βιβλίου.

Το πρώτο κεφάλαιο «Εισαγωγή: Το Μικροβίωμα σαν έννοια» εισάγει τον ορισμό του Μικροβιώματος και υπογραμμίζει την χρησιμότητά του. Στο δεύτερο κεφάλαιο «Βακτηρίωμα και Αρχαίωμα» περιγράφονται οι δομές και οι μηχανισμοί των αρχαίων και των βακτηρίων που συμβάλλουν στην επιβίωση, την αναπαραγωγή και την προσαρμογή τους στις συνθήκες του περιβάλλοντος. Στο τρίτο κεφάλαιο «Μυκητοβίωμα» αναλύονται οι δομές και οι μηχανισμοί των μυκήτων, καθώς και οι σχέσεις αλληλεπίδρασής τους με άλλους μύκητες, άλλους μικροοργανισμούς και το περιβάλλον. Στο τέταρτο κεφάλαιο «Ίωμα» περιγράφονται ξεχωριστά οι ιοί του περιβάλλοντος, των φυτών και

των ανθρώπων. Αναλύεται η επίδραση των ιών στον ξενιστή, ενώ γίνεται αναφορά και στις προκλήσεις που έχουν προκύψει από την μελέτη των ιών.

Στο πέμπτο κεφάλαιο «Προσδιορισμός των Μικροβιοτών» παρουσιάζονται λεπτομερώς οι τεχνικές που εφαρμόζονται για τη μελέτη των Μικροβιοτών, συμπεριλαμβανομένων φασματοφωτομετρίας μάζας, μικροσκοπίας, καλλιέργειας, ανοσοδοκιμών και ανάλυσης των πυρηνικών οξέων. Το έκτο κεφάλαιο «Πανμικροβιακές Μικροσυστοιχίες» καταγράφει τις εφαρμογές αυτής της μεθόδου στη μελέτη του Μικροβιώματος και παρουσιάζονται αναλυτικά τα στάδια σχεδιασμού του πειράματος και η ερμηνεία των πιθανών αποτελεσμάτων. Στο έβδομο κεφάλαιο «Η Μεταγονιδιωματική στη μελέτη του Μικροβιώματος» απαριθμούνται οι στόχοι της και τα κριτήρια που καθιστούν μια μεταγονιδιωματική ερευνητική προσέγγιση αποτελεσματική. Επίσης, αναλύεται μια απλή μεταγονιδιωματική ανάλυση στην οποία γίνεται χρήση πλατφόρμας αλληλούχησης νέας γενιάς και παρατίθενται οι αρχές της PCR συντηρημένων αλληλουχιών ως εναλλακτικής προσέγγισης έναντι της αλληλούχησης νέας γενιάς για μικροβιωματική ανάλυση. Το όγδοο κεφάλαιο «Καλλιεργιωματική» (Culturomics) περιγράφει τις προοπτικές της χρήσης καλλιεργιωτικών μεθοδολογιών σε διαμορφώσεις υψηλής παραλληλίας και ολοκλήρωσης και θίγει την αναγκαιότητα διαμόρφωσης μιας παγκόσμιας βάσης φαινοτυπικών δεδομένων που θα συγκεντρώνει πληροφορίες για τη δυναμική του Μικροβιώματος και θα συνδράμει στην ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων. Στο ένατο κεφάλαιο «Αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS)» περιγράφονται τα τεχνικά χαρακτηριστικά της μεθόδου NGS και οι πλατφόρμες που χρησιμοποιούνται για την διεξαγωγή της. Επιπρόσθετα παρουσιάζονται

οι προοπτικές των καινοτόμων μεθόδων τρίτης γενιάς (third-generation sequencing) και ο ρόλος της Βιοπλοροφορικής στην ανάγνωση των αποτελεσμάτων.

Το δέκατο κεφάλαιο «Καρκινική Μικροβιωματική» συσχετίζει τη Μικροβιωματική με τον καρκίνο και άλλες ασθένειες. Στο ενδέκατο κεφάλαιο «Προσπατούμενο για την υγεία: Προβιοτικά» επεξηγούνται η δράση των προβιοτικών στο ανοσοποιητικό σύστημα και οι κλινικές εφαρμογές τους, και διασαφηνίζονται οι σχετικοί όροι. Στο δωδέκατο κεφάλαιο «Οι προοπτικές του Μικροβιώματος στην επεξεργασία τροφίμων και την τεχνολογία ποτών» παρατίθεται η συμβολή του Μικροβιώματος στην παρασκευή γαλακτοκομικών προϊόντων, προϊόντων κρέατος και ποτών και καταγράφονται οι μέθοδοι εντοπισμού των αλλοιογόνων και ζυμωτικών μικροοργανισμών. Στο δέκατο τρίτο κεφάλαιο «Παλαιότερη και Σύγχρονη Θεραπεία: Η προοπτική της αντιμικροβιακής παρέμβασης» μελετάται η δράση των αντιβιοτικών, αντιικών, αντιμυκητιασικών και ανθελμινικών φαρμάκων και γίνεται

αναφορά στην αντίσταση στα αντιβιοτικά και στις εφαρμογές που δύνανται να δώσουν λύση σε αυτό το ζήτημα. Το δέκατο τέταρτο κεφάλαιο «Ηλεκτρομαγνητισμός και Μικροβίωμα» περιγράφει εκτενώς την επίδραση των ηλεκτρικών, μαγνητικών και ηλεκτρομαγνητικών πεδίων και ρευμάτων στο Μικροβίωμα και τα κύτταρα και αναφέρονται οι καινοτόμες μέθοδοι ασύρματης/ ανέπαφης ηλεκτροδιέγερσης WMCS-NCCT (Wireless Microcurrent Stimulation-Non-Contact Current Transfer). Το δέκατο πέμπτο κεφάλαιο «Μικροβίωμα: Στο επίκεντρο των καταστροφικών βιοκινδύνων και της βιοασφάλειας» αναλύει τα αίτια εμφάνισης νέων παθογόνων και θίγει τα προβλήματα της ανοσοανεπάρκειας των σύγχρονων ανθρώπων, περιλαμβανομένης και της κατάχρησης αντιβιοτικών. Τέλος, υπογραμμίζει την ανάγκη ύπαρξης των απαραίτητων μέτρων και του κατάλληλου εξοπλισμού για την ανίχνευση και την αντιμετώπιση των επικείμενων παθογόνων. Το δέκατο έκτο κεφάλαιο αποτελεί τον επίλογο του βιβλίου.

Secondary Findings in Genomic Research



Ο τίτλος «Secondary Findings in Genomic Research» επιμέλειας των Martin Langanke, Pia Erdmann† και Kyle B. Brothers είναι αφιερωμένος στην εκλιπούσα Pia Erdmann. Το βιβλίο εκδόθηκε το 2020 και αποτελείται από 217 σελίδες και διαρθρώνεται σε 9 κεφάλαια με σκοπό την υπογράμμιση των βασικών σταδίων για την καλύτερη δυνατή προσέγγιση του ζητήματος των δευτερευόντων ευρημάτων.

Στο πρώτο κεφάλαιο «Η έννοια, η ιστορία, και η φάση του δημόσιου διαλόγου» καταγράφεται η πορεία του δημόσιου διαλόγου αναφορικά με την γνωστοποίηση ή μη των δευτερευόντων ευρημάτων και επιδιώκεται η απάντηση σε ερωτήματα που προκύπτουν κατά την εκπόνηση μίας ερευνητικής εργασίας σχετικά με την ενημέρωση των ενδιαφερομένων. Με την απάντηση των παραπάνω ερωτημάτων καθίσταται δυνατός ο σχεδιασμός των κατάλληλων πρωτόκολλων και η διαμόρφωση του ηθικού πλαισίου, μέσα στο οποίο πρέπει να κινείται μία ερευνητική εργασία. Στο δεύτερο κε-

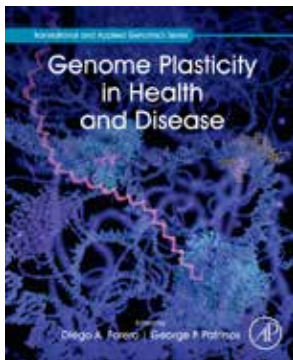
φάλαιο «Επίβλεψη, νομοθετική ρύθμιση, και πολιτική λήψης αποφάσεων σχετικά με την κοινοποίηση ατομικών γονιδιωματικών ευρημάτων» συγκεντρώνονται οι ισχύουσες νομικές και ηθικές αρχές σχετικά με την συγκατάθεση των συμμετεχόντων και την κοινοποίηση των αποτελεσμάτων μιας έρευνας. Στο τρίτο κεφάλαιο «Επιλογή δευτερευόντων ευρημάτων προς αναφορά: Δημιουργία λίστας ανάλογα με την εκάστοτε μελέτη» περιγράφονται οι τύποι των γονιδιωματικών ευρημάτων που μπορεί να προκύψουν από μία εργασία. Ταυτόχρονα, απαριθμούνται τα κριτήρια χαρακτηρισμού ενός ευρήματος ως δευτερεύον και προτείνεται η δημιουργία λίστας αυτών, η οποία θα βοηθήσει στην καλύτερη διεξαγωγή της έρευνας. Στο τέταρτο κεφάλαιο «Πώς προκύπτουν τα δευτερεύοντα ευρήματα;» παρουσιάζονται τα δευτερεύοντα ευρήματα που δύνανται να προκύψουν από την αλληλούχηση DNA κλινικού ενδιαφέροντος. Επίσης, περιγράφονται σύντομα οι μέθοδοι ανάγνωσης των αλληλουχιών και εντοπισμού μεταλλαγών, οι εναλλακτικές δοκιμές για την επικύρωση παραλλαγών και ο τρόπος με τον οποίο η διήθηση παραλλαγών μπορεί να συμβάλει στην ταυτοποίηση των δευτερευόντων ευρημάτων. Στο πέμπτο κεφάλαιο «Ενήμερη συγκατάθεση και λήψη αποφάσεων» θίγονται τα ηθικά ζητήματα που

προκύπτουν σε μία ερευνητική εργασία. Γίνεται λόγος για την επίδραση της συνεχώς ανανεούμενης πηγής γενετικών πληροφοριών στον τρόπο διαχείρισης των δευτερευόντων ευρημάτων και περιγράφονται τα ήδη υπάρχοντα μοντέλα συναίνεσης των συμμετεχόντων.

Στο έκτο κεφάλαιο «Αναφορά στα δευτερεύοντα ευρήματα της γονιδιωματικής έρευνας: Στάσεις και προτιμήσεις των εμπλεκόμενων» αναλύεται το ζήτημα των προτιμήσεων που ανακύπτουν αναπόφευκτα στην εκπόνηση μιας ερευνητικής εργασίας. Θίγεται η αναγκαιότητα της ύπαρξης σαφούς κατεύθυνσης τόσο σε επιστημονικό όσο και σε πολιτικό επίπεδο αναφορικά με τη διαχείριση των προκαταλήψεων. Το έβδομο κεφάλαιο «Γνωστοποίηση αποτελεσμάτων της γονιδιωματικής αλληλούχησης» επικεντρώνεται στις προσδοκίες των συμμετεχόντων, τους οποίους κατατάσσει σε κατηγορίες, και στο μεγάλο ερώτημα που προκύ-

πτει σχετικά με τις πληροφορίες που θα πρέπει να γνωστοποιούνται στους συμμετέχοντες και τον τρόπο ενημέρωσης των τελευταίων. Στο όγδοο κεφάλαιο «Οι επιπτώσεις των δευτερευόντων ευρημάτων στα κλινικά πλαίσια» καταγράφονται οι διεθνείς προσεγγίσεις της Γονιδιωματικής στην κλινική φροντίδα και τη Μεταφραστική Ιατρική. Γίνεται εκτενής αναφορά στις περιπτώσεις συμμετεχόντων ειδικών κατηγοριών, στα αναπάντητα ερωτήματα της διαχείρισης των αποτελεσμάτων των γονιδιωματικών εξετάσεων ευεξίας και στα προβλήματα πρόσβασης στις διεθνείς βάσεις δεδομένων. Τέλος, το ένατο κεφάλαιο «Δευτερεύοντα ευρήματα: Χτίζοντας μια γέφυρα για το μέλλον των ELSI (Ethical, Legal and Societal Issues)» ενημερώνει το κοινό για τους βασικούς άξονες και στόχους των ηθικών, νομικών και κοινωνιολογικών θεμάτων που ανακύπτουν από τα δευτερεύοντα ευρήματα.

Genome Plasticity in Health and Disease



Το βιβλίο «Genome Plasticity in Health and Disease» επιμέλειας των Diego A. Forero και George P. Patrinos εκδόθηκε το 2020 και απαρτίζεται από 273 σελίδες και είναι χωρισμένο σε δύο μεγάλες ενότητες. Η πρώτη «Η πλαστικότητα του ανθρώπινου γονιδιώμα-

τος» συμπεριλαμβάνει τα κεφάλαια 2-10, ενώ η δεύτερη «Πλαστικότητα του ανθρώπινου γονιδιώματος και ασθένειες» συμπεριλαμβάνει τα κεφάλαια 11-14. Διαθέτει 38 πίνακες που παραθέτουν με ακριβή και λεπτομερή τρόπο εξειδικευμένη πληροφορία, 28 εξηγηματικές εικόνες που αποδίδουν την πολυπλοκότητα των μεταγραφικών και επιγενετικών μηχανισμών και παρουσιάζουν το περιβάλλον των διαθέσιμων εφαρμογών.

Στο πρώτο κεφάλαιο «Η επίδραση της πλαστικότητας του γονιδιώματος στην υγεία και τις ασθένειες» περιγράφονται οι μηχανισμοί που προσδίδουν πλαστικότητα στο γονιδίωμα και η συμβολή αυτής στην έκφραση των γονιδίων, την παθοφυσιολογία ασθενειών και την ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων. Στο δεύτερο κεφάλαιο «Η γενική εικόνα του ανθρώπι-

νου γονιδιώματος» απεικονίζεται η σειρά των γεγονότων από την ανακάλυψη του DNA μέχρι σήμερα και τα βασικά χαρακτηριστικά του γονιδιώματος, ενώ περιγράφονται και οι τεχνικές που συμβάλλουν στην άντληση πληροφοριών από το γονιδίωμα και στην αξιοποίηση αυτών σε κλινικές εφαρμογές. Στο τρίτο κεφάλαιο «Μέθοδοι επιγενετικής ανάλυσης: Μεθυλίωση DNA» γίνεται μία εκτενής σύγκριση των υπαρχόντων μεθόδων ανάλυσης των προτύπων μεθυλίωσης του DNA. Στο τέταρτο κεφάλαιο «Γονιδιωματικές βάσεις δεδομένων» περιγράφονται οι δυνατότητες αυτών και των διαθέσιμων προγραμμάτων περιήγησης τόσο για απλές όσο και για σύνθετες αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων αυτές. Στο πέμπτο κεφάλαιο «Γονιδιωματική μεταβλητότητα» τονίζεται η μοναδικότητα του γονιδιώματος του κάθε ατόμου. Παράλληλα, καταγράφονται οι τύποι των πιθανών γενετικών παραλλαγών που μπορούν να επισυμβούν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου και η επιρροή της μεταβλητότητας του DNA στην υγεία. Στο έκτο κεφάλαιο «Ίδρυτικές γενετικές παραλλαγές σε απομονωμένους πληθυσμούς» παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των απομονωμένων πληθυσμών και η αξιοποίησή τους στην κατανόηση της γενετικής βάσης διαφόρων ασθενειών. Το έβδομο κεφάλαιο «Μεθυλίωση DNA» επικεντρώνεται στο ρόλο της μεθυλίωσης σε κυτταρικό και οργανισμικό επίπεδο και ορίζονται οι σύγχρονες μέθοδοι ποσοτικοποίησης της με-

θυλίωσης του DNA. Στο όγδοο κεφάλαιο «Χρωματίνη, ιστόνες, και τροποποιήσεις ιστονών στην υγεία και τις ασθένειες» περιγράφονται τα ερεθίσματα που δυνητικά ενεργοποιούν τους επιγενετικούς μηχανισμούς προσδίδοντας πλαστικότητα στο γονιδίωμα. Στο ένατο κεφάλαιο «Δίκτυα μεταγραφικών παραγόντων» αναλύεται η δράση των μεταγραφικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, καταγράφονται οι μέθοδοι αποκρυπτογράφησης και τροποποίησης της δράσης των μεταγραφικών παραγόντων. Στο δέκατο κεφάλαιο «Η δυναμική των κεντρομεριδίων και των τελομερών στον άνθρωπο» αναλύονται η λειτουργία των κεντρομεριδίων και των τελομερών

σε κυτταρικό επίπεδο και οι επιπτώσεις της ύπαρξης ελαττωματικών κεντρομεριδίων και τελομεράσης.

Στο εντέκατο, δωδέκατο και δέκατο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται η δράση των επιγενετικών μηχανισμών στην εμφάνιση καρδιαγγειακών, νευροψυχιατρικών και ενδοκρινών διαταραχών, αντίστοιχα. Το δέκατο τέταρτο κεφάλαιο «Οι επιπτώσεις της γονιδιωματικής πλαστικότητας στην ανάπτυξη φαρμάκων» περιγράφει τα γονιδιωματικά εργαλεία και τα εργαλεία επιγενετικής που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και τις μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στον τομέα της γενετικής θεραπείας.

Κοινό και αντικείμενα

Το προαναφερθέντα βιβλία, μαζί με τα νεοεκδοθέντα και υπό προετοιμασία βιβλία της σειράς αυτής που αφορούν θέματα ονοματολογίας των γενετικών παραλλαγών του ανθρώπινου γονιδιώματος, την οικονομική αξιολόγηση στην γονιδιωματική και εξατομικευμένη ιατρική, τη μελέτη και χρήση ζωικών μοντέλων στη γονιδιωματική ιατρική, την ψυχιατρική γονιδιωματική, την αλληλεπίδραση γονιδιώματος και περιβάλλοντος, την γονιδιωματική σπανίων παθήσεων, και την κλινική ερμηνεία των γονιδιωματικών αποτελεσμάτων, αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο και απαραίτητα εγχειρίδια για την βιβλιοθήκη ερευνητικών και ακαδημαϊκών ιδρυμάτων. Η περιεκτική δομή τους συνδυαζόμενη με την εύχρηστη μορφή του, δηλαδή μικρού μεγέθους βιβλία διαθέσιμα τόσο σε έντυπη όσο και ηλεκτρονική μορφή αλλά και το έγκριτο περιεχόμενό τους, το οποίο διασφαλίζεται από την υψηλή στάθμη της επιστημονικής γνώσης και εμπειρίας των συντακτών και συγγραφέων των κεφαλαίων, έχουν αναδείξει τη σειρά αυτή των βιβλίων μέσα σε 3 μόλις χρόνια ως ένα απαραίτητο εφόδιο βιοϊατρικών επιστημόνων και επαγγελματιών υγείας που δραστηριοποιούνται στο πεδίο αυτό.

Μελλοντικοί τίτλοι περιλαμβάνουν τη φαρμακογονιδιωματική, πρωτεϊνωματική και μεταβολομική, γενετική συμβουλευτική, γονιδιωματική νόσων που οφείλονται στα μιτοχόνδρια, καθώς και βιβλία που θα αφορούν, ηθικά, νομικά, κοινωνιολογικά και ρυθμιστικά θέματα που αγγίζουν τη γονιδιωματική και εξατομικευμένη ιατρική και την καθιέρωση πολιτικών υγείας στο πεδίο αυτό. Παράλληλα, μέρος της σειράς αυτής των βιβλίων θα αποτελέσει και η 4η έκδοση του πιο επιτυχημένου εγχειριδίου Μοριακής Διαγνωστικής που μεσουρανάει στην παγκόσμια αγορά από την πρώτη κιάλας έκδοσή του το 2005 και την επανέκδοση του το 2009 και το 2016 αντίστοιχα. ●

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lopez-Correa C, Patrinos GP (eds). Genomic Medicine in Emerging Technologies. Elsevier/Academic Press 2018, ISBN: 9780128115312.
2. Lambert CG, Baker DJ, Patrinos GP (eds). Human Genome Informatics, Elsevier/Academic Press 2018, ISBN: 9780128094143
3. Patrinos GP (ed). Applied Genomics and Public Health. Elsevier/Academic Press 2019, ISBN: 9780128136959
4. Kambouris ME, Velegriaki A. (eds). Microbiomics: Dimensions, Applications, and Translational Implications of Human and Environmental Microbiome Research. Elsevier/Academic Press 2020, ISBN: 9780128166642
5. Langanke M, Erdmann P, Brothers KB (eds). Secondary Findings in Genomic Research. Elsevier/Academic Press 2020, ISBN: 9780128165492
6. Forero DA, Patrinos GP (eds). Genome Plasticity in Health and Disease. Elsevier/Academic Press 2020, ISBN: 9780128178195.
7. Patrinos GP, Ansorge W, Danielson P (eds). Molecular Diagnostics 3rd edition. Elsevier/Academic Press 2016, ISBN: 9780128029718

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ 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 φορείς προέλευσης, περιλήψη και λέξεις ευρετηρίου 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 αντεπιστέλλον 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 ευθύνης σε περιπτώσεις αιτημάτων αποζημίωσης/επανορθώσεων. Όλοι 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 ενημέρωσης συγκατάθεσης από τους μετέχοντες ασθενείς. Για μελέτες με πειραματόζωα απαιτείται και η ακόλουθη δήλωση: «Τηρήθηκαν όλες οι διεθνείς, εθνικές ή/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

ροϊκό διάγραμμα. (<http://www.stard-statement.org>). Οι προδιαγραφές του άρθρου είναι: απλή περιληψη 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 περιληψη 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 περιληψη και λέξεις ευρετηρίου.

Σχόλια/Άρθρα γνώμης/Συμμετοχές/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 αι 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 περιληψη 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. Αταυτοποιητό δοκίμιο

1. Τίτλος: Αταυτοποιητή σελίδα τίτλου που αναφέρει μόνο τον τίτλο και όχι συγγραφείς και στοιχεία υπαγωγής.

2. Περιληψη: Η περιληψη περιλαμβάνει τα σημαντικότερα ευρήματα και συμπεράσματα της εργασίας.

3. Λέξεις ευρετηρίου: Μετά την περιληψη 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 παρενθέσεως, π.χ. (Εικ. 1) και (Πιν. 1). Τμήματα εικόνων αναφέρονται με πεζά γράμματα π.χ. (Εικ. 1a).

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 αρίθμηση και τον τίτλο τους σε μορφή επικεφαλίδας, ενώ τυχούσες συντημήσεις 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 Σύntαξης 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 έλεγχο της εισαγωγής και ορθής αρίθμησης και αναφοράς πινάκων και εικόνων. Μετά την ψηφιακή δημοσίευση της εργασίας δεν είναι εφικτές διορθώσεις, εκτός από τη δημοσίευση διορθώσεων (Erratum) σε επόμενα τεύχη. ●