

# Εξατομικευμένη Ιατρική

- Γενετική βάση της νόσου του Alzheimer
  - Γενετικά τεστ: Ο Καλός, ο Κακός και ο Άσχημος
- Αρχές χαρτογράφησης του προσωπικού γονιδιώματος στον Απόστολο Παύλο
- Συνέντευξη: Βασιλική Μολλάκη



REDI4HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

[www.redi4health.gr](http://www.redi4health.gr)

[www.permed.gr](http://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](http://www.zita-group.com)

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

Τηλ: +30 22994 40962

[k.ge@zita-congress.gr](mailto:k.ge@zita-congress.gr), [info@zita-congress.gr](mailto:info@zita-congress.gr), [info@zita-management.com](mailto: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 Β', Ελληνικός Γεωργικός Οργανισμός "ΔΗΜΗΤΡΑ"***Ιωάννα Μαρουλάκου***Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη***Σωτηρία Μπουκουβάλα***Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη***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.redi4health.gr](http://www.redi4health.gr)[www.permed.gr](http://www.permed.gr)

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ



REdI 4 HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

# 2<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ Εξατομικευμένης Ιατρικής

17-19 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2021 • Ζάππειον Μέγαρο  
[www.conferences.permed.gr/2021](http://www.conferences.permed.gr/2021)

- Προθεσμία υποβολής περιλήψεων: 4 Ιουλίου 2021
- Early Registration μέχρι 20/09/2021



ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

ZITA CONGRESS

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Σπύρος Σιδέρης, Τηλ.: +30 22994 40964  
E-mail: [s.sl@zita-congress.gr](mailto:s.sl@zita-congress.gr) • [www.zita-congress.com](http://www.zita-congress.com)

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- 42 **ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ**
- 43 - 46 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΝΕΑ**
- 47 - 57 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**  
**Γενετική βάση της νόσου του Alzheimer**  
Χριστίνα Κανέλλια, Νικόλαος Σκουλάς, Κωνσταντίνα Χριστοφόρου
- 58 - 64 **ΑΡΘΡΟ ΕΙΔΙΚΟΥ ΣΚΟΠΟΥ**  
**Γενετικά τεστ: Ο Καλός, ο Κακός και ο Άσχημος**  
Κωνσταντίνα Καρλή, Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη, Γεώργιος Π. Παρινός
- 65 - 76 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**Αρχές χαρτογράφησης του προσωπικού γονιδιώματος στον Απόστολο Παύλο**  
Αρχιμ. Δημήτριος Π. Καλημέρης
- 77 - 83 **ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ: ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΟΛΛΑΚΗ**  
Μανούσος Ε. Καμπούρης
- 84 - 86 **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

**Δ**ιανύουμε αισίως τον 3ο χρόνο της έκδοσης του επιστημονικού περιοδικού «**Εξατομικευμένη Ιατρική**», μετά την επιτυχημένη έκδοση των δύο πρώτων τόμων το 2019 και 2020.

Το 2ο τεύχος του 2021 αποτελεί ένα θεματικό τεύχος που αγγίζει τις πτυχές της βιοηθικής σε ότι αφορά τη γενετική και κυρίως τις γενετικές εξετάσεις. Οι ηθικές προεκτάσεις της γενετικής, ή αλλιώς «γενηθική» (genethics), είναι μια πολύ σημαντική πτυχή του πεδίου που αγγίζει άμεσα την κλινική εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής. Με αυτό σαν δεδομένο, αφιερώσαμε το τεύχος αυτό στην γενηθική.

Το τεύχος αυτό λοιπόν περιλαμβάνει άρθρα ανασκόπησης σχετικά με την ηθική των γενετικών εξετάσεων, και συγκεκριμένα τους διαφορετικούς τύπους γενετικών τεστ που διατίθενται από ιδιωτικά κυρίως γενετικά εργαστήρια. Αν και πολλά από αυτά τα τεστ έχουν ισχυρή επιστημονική βάση, όπως εκείνα για μονογονιδιακά κληρονομικά νοσήματα και εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής, αρκετά δυστυχώς γενετικά τεστ, όπως ενδεικτικά εκείνα της εξατομίκευσης της διαίτας, των αθλητικών επιδόσεων και της εθνολογικής προέλευσης, αν και η επιστημονική τους βάση είναι αποδεδειγμένα – με μελέτες και μετα-αναλύσεις – από ανύπαρκτη έως εξαιρετικά ελλιπή, εν τούτοις εξακολουθούν να είναι διαθέσιμα προς πώληση στο κοινό από τα ιδιωτικά αυτά εργαστήρια, ελλοχεύοντας κινδύνους, όχι μόνο παραπλάνησης του κοινού αλλά και αυτής της ίδιας της υγείας των ενδιαφερομένων. Τέτοια γενετικά εργαστήρια δραστηριοποιούνται σε μεγάλες πόλεις της χώρας, λειτουργώντας αρκετά από αυτά απλά ως διαμετακομιστικά κέντρα, μιας και οι γενετικές αναλύσεις δεν γίνονται σε αυτά αλλά σε άλλα συνεργαζόμενα εργαστήρια, πολλές φορές του εξωτερικού. Όσα από αυτά έχουν εργαστηριακές υποδομές, τις περισσότερες φορές στερούνται της κατάλληλης πιστοποίησης, σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες. Έτσι κατά καιρούς ακούγονται αποτελέσματα με σκοπό τη διαφήμιση, όπου μια τραγουδίστρια βρέθηκε να κατάγεται από μια χώρα εντελώς άσχετη με την πραγματική της καταγωγή, επώνυμοι εξατομίκευσαν, τάχα, τη διαίτά τους και άλλα τέτοια κωμικοτραγικά γεγονότα που μόνο πληγώνουν το πεδίο της γενετικής και εξατομικευμένης ιατρικής.

Στο παρελθόν, τέτοια εργαστήρια έχουν χρησιμοποιήσει και αθέμιτους τρόπους προώθησης των εν λόγω γενετικών εξετάσεων, όπως τηλεφωνικά κέντρα προώθησης, ακόμη και σχολικές εκδηλώσεις για την ενημέρωση, τάχα, των μαθητών και των οικογενειών τους, σε αντίθεση με τις επιταγές του Υπουργείου Παιδείας που είχε δώσει αρχικά την άδεια για να την αναστείλει αμέσως μετά από καταγγελία για το συμβάν αυτό. Παρόλες τις προσπάθειες τους, ευτυχώς, τα περισσότερα από αυτά δεν μπόρεσαν να διεισδύσουν στην αγορά, μάλιστα ένα από αυτά κατέληξε να εμπορεύεται παραφαρμακευτικά προϊόντα στα φαρμακεία. Εκτός όμως από αυτές τις «γκρίζες» πρακτικές, τα ιδιωτικά αυτά εργαστήρια που δραστηριοποιούνται σε αυτό το πεδίο των γενετικών τεστ κάνουν και αθέμιτο ανταγωνισμό σε ποιοτικά γενετικά εργαστήρια, ιδιωτικά και μη, τα οποία έχουν επενδύσει μεγάλα ποσά για την αγορά εργαστηριακών υποδομών αιχμής και έχουν εκπαιδέψει το προσωπικό τους για τη διενέργεια γενετικών εξετάσεων οι οποίες έχουν ισχυρή επιστημονική βάση και είναι πολύ χρήσιμα στην κλινική πράξη. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται άμεσα νομοθετική παρέμβαση από την πολιτεία για τον εξορθολογισμό της λειτουργίας των γενετικών εργαστηρίων στη χώρα μας, σύμφωνα πάντα και με τη Γνώμη της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής, η οποία έχει διατυπωθεί από το 2011!

Το περιοδικό φιλοξενεί συνέντευξη της επιστημονικής συνεργάτιδας της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής και μέλος της Επιτροπής Βιοηθικής του Πανεπιστημίου Πατρών Δρ. Βασιλικής Μολλάκη, που έχει ενεργό συμμετοχή σε θέματα βιοηθικής που άπτονται της γενετικής. Επίσης, το τεύχος περιλαμβάνει ένα πολύ ενδιαφέρον και πρωτότυπο άρθρο σχετικό με τις αρχές της χαρτογράφησης του γονιδιώματος ως συνάδουσες με τις επιταγές της χριστιανικής πράξης στον Απόστολο Παύλο από τον Αρχιμανδρίτη πατέρα Δημήτριο Καλημέρη και ένα άρθρο για τη γενετική βάση της νόσου του Alzheimer.

Ευχαριστώ θερμά για μια ακόμη φορά τον Δρ. Μανούσο Καμπούρη, διευθυντή σύνταξης για την αμέριστη βοήθειά του στην επιμέλεια των άρθρων που περιλαμβάνονται στο τεύχος αυτό και, ασφαλώς, τους συγγραφείς των άρθρων που φιλοξενούνται. ●

**Γεώργιος Παν. Πατρινός**

**Καθηγητής**

**Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής**

**Μέλος της Επιτροπής Βιοηθικής**

**Πανεπιστήμιο Πατρών**

## Μελέτη υποστηρίζει ότι το 1% του ευρωπαϊκών ζευγαριών έχουν αυξημένο κίνδυνο γέννησης παιδιών με σοβαρή κληρονομική υπολειπόμενη νόσο



www.shutterstock.com

**Ε**ρευνητές στην Ευρώπη και το Ισραήλ με αλληλούχηση γονιδιώματος νέας γενιάς σε δύο Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς αναφοράς διευκρίνισαν το τοπίο των υπολειπόμενων αυτοσωμικών παθολογικών παραλλαγών στην Ευρώπη, μαζί με την ειδική ανά φαινότυπο επίπτωση αυτών των παραλλαγών σε παιδιά ζευγαριών των δύο πληθυσμών.

Βασισμένοι στην αλληλούχηση του γονιδιώματος, και συγκεκριμένα των κωδικών του περιοχών, συνολικά 6.447 υγείων ατόμων γενετικά μη σχετιζόμενων από δύο προγονικές γραμμές, οι ερευνητές υπολόγισαν ότι κάθε άτομο είναι φορέας τουλάχιστον δύο παθολογικών παραλλαγών γνωστών γονιδίων που ελέγχουν αυτοσωμικές υπολειπόμενες ασθένειες, και ότι το 1% των ζευγαριών στην Ευρώπη είναι πιθανό να αποκτήσει απόγονο με σοβαρή υπολειπόμενη αυτοσωμική ασθένεια, σύμφωνα με εργασία που δημοσίευσαν στο περιοδικό *American Journal of Human Genetics*. Επιπλέον υπολόγισαν ότι ο κίνδυνος αυτός

είναι 16,5 φορές υψηλότερος σε τεκνοποιία μεταξύ πρώτων ξαδελφιών, ιδίως όσον αφορά σκελετικές ανωμαλίες και διανοητική υστέρηση, λόγω του ιδιαίζοντος γενετικού υποβάθρου τέτοιων συνδρομών.

Οι Christian Gilissen και Hans Brunner, ερευνητές στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Radboud και αντεπιστέλλοντες συγγραφείς της εργασίας δήλωσαν ότι οι Ευρωπαίοι κατά μέσον όρο είναι φορείς δύο ως τεσσάρων παθολογικών παραλλαγών, πράγμα που πιθανολογείται από παλιά αλλά για πρώτη φορά υπάρχουν τα δεδομένα που το αποδεικνύουν, και ότι το 1% των μη αιμομικτικών ζευγαριών είναι πιθανό να αποκτήσει απόγονο με σοβαρή υπολειπόμενη αυτοσωμική ασθένεια. Αν και οι δύο πληθυσμοί που μελετήθηκαν είχαν ιδιαίτερες παραλλαγές έκαστος, είναι παρόμοιοι στην συνολική συχνότητα φορέας για διαφορετικές παθήσεις.

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν αλληλούχηση των κωδικών περιοχών του γονιδιώματος για να υπολο-

γίσουν τη συχνότητα των αυτοσωμικών υπολειπομένων παθογόνων ή πιθανώς παθογόνων παραλλαγών, το ποσοστό των ζευγαριών αυξημένου κινδύνου για διάφορες παθήσεις και την επίπτωση σε αυτό το ποσοστό διαφορετικών βαθμών αιμομιξίας για τις συγκεκριμένες παθήσεις σε δύο ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, ολλανδικό και εσθονικό.

Μετά από διαδοχικά βήματα φιλτραρίσματος και κατάταξης, ώστε να εξαχθεί η λίστα των πιθανώς παθογόνων παραλλαγών, οι ερευνητές προσομοίωσαν όλες τις πιθανές διασταυρώσεις για τα 4120 ολλανδικά και τα 2327 εσθονικά δείγματα. Προέκυψε έτσι ότι κάθε Ολλανδός είναι φορέας κατά μέσον όρο 2, 3 παθογόνων/πιθανώς παθογόνων παραλλαγών από ένα σύνολο 1929 παθογόνων γονιδίων ενώ κάθε Εσθονός 2 παραλλαγών. Η μέση φορεία για 1119 εκ των ανωτέρω που σχετίζονται με βαρείς παθοφαινότυπους είναι 1, 5 και 1, 1 αντίστοιχα.

Οι προσομοιωμένες διασταυρώσεις για τα 1119 γονίδια βαρέων παθοφαινοτύπων απέδωσαν 83878 Ολλανδικά και 20710 Εσθονικά ζευγάρια υψηλού κινδύνου, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να εκτιμούν ότι το 0, 8 με 1% των ευρωπαϊκών ζευγαριών διατρέχουν το ενδεχόμενο να γεννήσουν έναν τουλάχιστον απόγονο με σοβαρή αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια, και το 1, 3 με 1, 5 έναν απόγονο με οποιαδήποτε αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια.

Με βάση αυτούς τους υπολογισμούς οι ερευνητές μπόρεσαν να προβούν σε επιπλέον προβλέψεις, όπως για το ότι στον Ολλανδικό πληθυσμό τύφλωση και μεταβολικά νοσήματα αποτελούν το 79% των αναμενόμενων νόσων σε απογόνους από μη αιμομικτικά ζευγάρια, αλλά το ποσοστό αυτό πέφτει στο 55% σε απογόνους πρώτων ξαδέλφων. Άλλοι παθοφαινότυποι, όπως διανοητική υστέρηση και σκελετικές διαταραχές αναμένονται σπάνια σε απογόνους μη αιμομικτικών γάμων αλλά πολύ συχνότερα σε πε-

ρίπτωση τεκνοποίησης μεταξύ πρώτων ξαδελφίων. Όμως οι ερευνητές αναφέρουν ότι τα δεδομένα τονίζουν το ότι οι ετερόζυγοι φορείς είναι βασική πηγή φαινοτυπικής ποικιλομορφίας.

«Τα δεδομένα υποδεικνύουν μια σπάνια των υπολειπόμενων παθοαλληλομόρφων για σκελετικές και διανοητικές συνδρομές, σε σχέση με άλλα είδη ασθενειών. Αυτό υπαινίσσεται ότι οι ετερόζυγοι φορείς εμφανίζουν επαρκή φαινοτυπική έκφραση ώστε να υφίστανται σημαντική αρνητική επιλογή. Αν και τέτοιες φαινοτυπικές εκφράσεις θα είναι ανεπαίσθητες ίσως σε ατομικό επίπεδο, το σωρευτικό αποτέλεσμά τους σε πληθυσμιακούς όρους μπορεί να είναι σημαντικό.»

Αυτές οι αναλύσεις αποκαλύπτουν τη δομή και την κατανομή των παθολογικών παραλλαγών για αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια εντός του γονιδιώματος για διαφορετικές ασθένειες και μπορούν να προδώσουν χρήσιμες πληροφορίες σε πολιτικές δημόσιας υγείας όπως οι προγεννητικοί έλεγχοι και η γενετική συμβουλευτική, σύμφωνα με τους ερευνητές. «Για μη αιμομικτικά ζευγάρια, ο κίνδυνος αυτοσωμικής υπολειπόμενης ασθένειας οφείλεται εν πολλοίς σε έναν περιορισμένο αριθμό γονιδίων. Επομένως προσθέτοντας περισσότερα γονίδια σε υπάρχουσες πλατφόρμες προγεννητικού ελέγχου φορέων δεν θα αυξήσει την αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά μη αιμομικτικά ζευγάρια, αλλά αντίθετα αιμομικτικά ζευγάρια θα ωφεληθούν πολύ περισσότερο από πλατφόρμες προγεννητικού ελέγχου φορέων βασισμένες στο σύνολο του μεταφράσιμου γονιδιώματος.

Τέλος, σημείωσαν ότι οι προσεγγίσεις που ακολουθήθηκαν στη μελέτη για την συλλογή παθογόνων κι πιθανώς παθογόνων παραλλαγών μπορούν να εφαρμοστούν σε κάθε πληθυσμό, και ότι η γνώση των τύπων και της κατανομής των γονιδίων και των παθήσεων μπορεί να υποβοηθήσει πολιτικές ελέγχων φορέων σε εθνικό επίπεδο. ●



## Νομοσχέδιο της πολιτείας της Φλόριντα των ΗΠΑ για εξουσιοδότηση γενετικών αναλύσεων

**Η** Γερουσία της Πολιτείας της Φλόριντα περνά ένα νομοσχέδιο που καθιστά κακούργημα την ανάλυση DNA χωρίς την συγκατάβαση του υποκειμένου, είτε πρόκειται για την ανάλυση καθεαυτή, είτε για την υποβολή του δείγματος προς ανάλυση. Υπεύθυνος για την κίνηση είναι ο ρεπουμπλικανός πολιτειακός γερουσιαστής Ροντρίγκεζ. Το νομοσχέδιο επίσης καθιστά πλημμέλημα την συλλογή του DNA κάποιου χωρίς τη συγκατάθεσή του προκειμένου να αναλυθεί, και επίσης κακούργημα την αποκάλυψη των αποτελεσμάτων γενετικού ελέγχου άλλου υποκειμένου χωρίς εξουσιοδότηση.

Το νομοσχέδιο έχει περάσει την επιτροπή εμπορίου της γερουσίας και οδεύει προς την επιτροπή θεσμών, και βασίζεται στον πρόσφατο πολιτειακό νόμο περί Γενετικής Ιδιωτικότητας που απαγορεύει σε ασφαλιστές Κλάδων ζωής, περίθαλψης και



αναπηρίας να χρησιμοποιούν γενετικά δεδομένα υποψηφίων ασφαλισμένων για να αποφασίζουν αν θα τους ασφαλίσουν και με τι όρους. ●

## Μελέτη αποκαλύπτει τη γενετική ιδιαιτερότητα των Βάσκων εν μέσω Ευρωπαίων

**Α**ν και οι Βάσκοι είναι γενετικά παρεμφερείς με τους υπόλοιπους Ευρωπαίους, μια νέα γονιδιωματική ανάλυση αποκαλύπτει ότι παρουσιάζουν και σημαντικές ιδιαιτερότητες, πιθανόν λόγω της απομόνωσής τους. Ζώντας παραδοσιακά στα Δυτικά Πυρηναία στην Ισπανία και τη Γαλλία, έχουν προκαλέσει ερευνητικό ενδιαφέρον καθώς είναι ένας μοναδικός ευρωπαϊκός πληθυσμός. Η γλώσσα τους, η Euskara, δεν είναι Ινδοευρωπαϊκή και έχουν ασυνήθιστα υψηλή συχνότητα ομάδων αίματος Resus αρνητικών.

Αναλύοντας 2, 000 γονιδιώματα από σύγχρονους και αρχαίους κατοίκους της ευρύτερης περιοχής και του αμέσου περιγύρου, οι ερευνητές με επικεφαλής τον David Comas του ισπανικού Πανεπιστημίου Pompeu Fabra βρήκαν σαφείς διαφοροποιήσεις μεταξύ των Βάσκων και των άλλων Ευρωπαίων, αλλά μια γενετική ετερογένεια εντός του Βασκικού πληθυσμού. Σύμφωνα με τη δημοσίευσή τους στο Current Biology ιχνηλατήθηκε τόσο η εσωτερική ετερογένεια όσο η απαρχή της Βασκικής γενετικής συνέχειας στην Εποχή του Σιδήρου, η



www.shutterstock.com

οποία χαρακτηρίζεται από περιορισμένες γενετικές ροές. Ο Comas δήλωσε: «Η ανάλυσή μας ότι οι Βάσκοι ανήκουν στο ευρωπαϊκό γενετικό περιβάλλον αλλά με μικρές διαφοροποιήσεις και μια ομαλή ιδιαιτερότητα όσο αφορά τις όμορες κοινότητες. Ενέχουν κάποια διαφορετικά γενετικά χαρακτηριστικά λόγω της πληθυσμιακής ιστορίας τους αλλά δεν είναι τόσο διαφορετικοί από άλλους νοτιοδυτικούς Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς όσο έχουν υποστηρίξει πρότερες έρευνες». Έχοντας εξετάσει δεδομένα από 1970 σύγχρονους και αρχαίους δότες, περιλαμβανομένων και 190 νέων από 18 περιοχές της Χώρας των Βάσκων, η ομάδα προέβη σε στατιστική ανάλυση των γενετικών δεδομένων που συμπεριέλαβε επιπλέον δείγματα από την Δυτική Ευρασία και την Βόρειο Αφρική, συμπεράναν ότι οι Βάσκοι είναι μακριά από τα βορειοαφρικανικά δείγματα και στην παρυφή των ευρωπαϊκών. Όμοροι («Περιβασκικοί») πληθυσμοί που μιλούν Ισπανικά ή Γασκωνικά εμφανίζονται να κατέχουν θέση μεταξύ των Βάσκων και άλλων ευρωπαϊκών ομάδων.

Χρησιμοποιώντας Ανάλυση Επιμειξιών οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι Βάσκοι ενέχουν δύο βασικές γενετικές συνιστώσες όσον αφορά την καταγωγή. Η μείζων συνιστώσα εμφανίζεται σε άλλους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και, σε μικρότερο βαθμό, σε δείγματα από τη Μ. Ανατολή, τον Καύκασο και τη Β Αφρική. Η ήσσον συνιστώσα βρίσκεται σε υψηλές συχνότητες σε δείγματα από την κεντρική και την ανατολική Ευρώπη.

Με την ίδια λογική, μια ανάλυση βασισμένη σε απλοτύπους τοποθετεί τους Βάσκους μεταξύ των ευρωπαϊκών πληθυσμών αλλά σε ξεχωριστή συστάδα, ενώ πάλι οι περιβασκικοί πληθυσμοί εμφανίζουν χαρακτήρα ενδιάμεσο μεταξύ αυτού των Βάσκων και των άλλων Ευρωπαϊκών πληθυσμών.

Περιλαμβάνοντας αρχαία δείγματα στην ανάλυσή τους οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι Βάσκοι σχετίζονται περισσότερο με τους προνεολιθικούς κυνη-

γούς-τροφοσυλλέκτες και τους νεολιθικούς Ευρωπαϊκούς Γεωργούς, αλλά έχουν επίσης και κοινά στοιχεία καταγωγής με τους μετανεολιθικούς νομάδες της Στέπας. Ταυτόχρονα, τόσο αυτοί όσο και οι περιβασκικοί πληθυσμοί έχουν μικρότερο ποσοστό καταγωγής προερχόμενο από την ανατολίτικη και ιρανική νεολιθική γραμμή σε σχέση με άλλους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, και μεγαλύτερο από τους ανατολικούς και Ευρωπαϊκούς Γεωργούς.

Τα ευρήματα, κατά τους ερευνητές, υποστηρίζουν την γενετική συνέχεια των Βάσκων από την εποχή του Σιδήρου με μικρή επόμενη επίδραση από την Ρωμαϊκή αυτοκρατορία και από βορειοαφρικανικούς πληθυσμούς, πράγμα που συμφωνεί με αρχαιολογικά και ιστορικά στοιχεία και πιθανώς ερμηνεύεται μερικώς από το γλωσσικό φραγμό μεταξύ Βάσκων και άλλων Ευρωπαίων που οδήγησε σε απομόνωση.

Επιπλέον, οι ερευνητές διαπίστωσαν εντός του βασκικού πληθυσμού, μια γενετική ετερογένεια που συσχετίζεται εν πολλοίς με γεωγραφικά δεδομένα, καθώς διακρίνονται ανατολική, κεντρική και δυτική βασκική συστάδα. Επίσης διαπίστωσαν ότι αυτές οι συστάδες δεν οφείλονται σε εξωτερικές συνεισφορές γονιδιακού υλικού αλλά ίσως σε περιόδους απομόνωσης και περιορισμένων γενετικών ανταλλαγών μεταξύ των σχετιζόμενων υποπληθυσμών, ενώ παράλληλα αντανακλούν πιθανώς την επίδραση των διαφορετικών διαλέκτων της Euskara.

Ο Comas πρόσθεσε ότι η μελέτη δείχνει πως με μεγάλο βάθος δειγματοσιμίου σε μικρή γεωγραφική περιοχή, συνδυασμένο με απλοτυπική και άλλες αναλύσεις είναι εφικτή η αντίληψη της πρόσφατης πληθυσμιακής ιστορίας. «Θα ήταν ενδιαφέρον να εξερευνήσουμε εν τω βάθει την πληθυσμιακή ιστορία όχι μόνο των Βάσκων αλλά και άλλων πληθυσμών, με συγκερασμό δεδομένων από υπάρχοντες και αρχαίους κατοίκους μιας περιοχής». ●

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

# Γενετική βάση της νόσου του Alzheimer

Χριστίνα Κανέλλια\*, Νικόλαος Σκουλάς, Κωνσταντίνα Χριστοφόρου  
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του Αλτσχάιμερ αποτελεί το συχνότερο είδος γεροντικής άνοιας, της οποίας ωστόσο η αιτία δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Για αυτόν τον λόγο, προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με το αν η συγκεκριμένη ασθένεια είναι απόρροια γενετικών παραγόντων. Η μελέτη του γενετικού υπόβαθρου της νόσου οδήγησε στην εύρεση γονιδίων και πολυμορφισμών που πιθανώς εμπλέκονται στον μηχανισμό εμφάνισής της. Στο πλαίσιο της ταυτοποίησης συγκεκριμένων γονιδίων, χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι και εργαλεία όπως οι μελέτες διασύνδεσης (linkage studies) προκειμένου να πραγματοποιηθεί «σάρωση» πολλαπλών γενετικών τόπων σε ολόκληρο το γονιδίωμα, καθώς και οι γονιδιωματικές μελέτες συσχέτισης (genome-wide association studies-GWAS) με σκοπό την αξιολόγηση μιας συλλογής γενετικών παραλλαγών στο γονιδίωμα. Ακόμη, μέσω της αλληλούχισης κωδικού γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing-WES) πραγματοποιήθηκε αλληλούχιση όλων των γονιδίων που

κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Παρόλα αυτά, τα εργαλεία αυτά αδυνατούν να εντοπίσουν πολυμορφισμούς μικρότερης επικινδυνότητας αλλά εξίσου μεγάλης σημασίας για την εμφάνιση της νόσου. Την λύση σε αυτό το πρόβλημα έδωσε η ανάπτυξη βαθμών πολυγονιδιακής επικινδυνότητας (Polygenic Risk Scores-PRS) τα οποία περιλαμβάνουν το σύνολο των αλληλομόρφων όλων των γενετικών τόπων που σχετίζονται με τη νόσο. Από τις παραπάνω μεθόδους, προέκυψαν τα γονίδια υψηλής επικινδυνότητας PSEN1, PSEN2 και APP αλλά και το APOE, γονίδιο χαμηλότερου κινδύνου, το οποίο όμως απαντά στα περισσότερα περιστατικά. Τα εν λόγω ευρήματα οδήγησαν στην εξέλιξη της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης ιατρικής για την αντιμετώπιση της νόσου, εκτός από την συμβατική φαρμακολογική προσέγγιση, δίνοντας επιπλέον εφόδια στους επιστήμονες στην προσπάθειά τους να αναχαιτίσουν την πορεία εξέλιξης της νόσου Αλτσχάιμερ.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** Νόσος Αλτσχάιμερ, βαθμοί πολυγονιδιακής επικινδυνότητας -PRS, γονιδιωματικές μελέτες συσχέτισης-GWAS, αλληλούχιση κωδικού γονιδιώματος

## Εισαγωγή

Η γεροντική άνοια (dementia) χαρακτηρίζεται από βλάβη σε πολλές λειτουργίες του εγκεφάλου όπως η μνήμη, η σκέψη, ο προσανατολισμός, η κατανόηση και η κριτική ικανότητα. Η νόσος του Αλτσχάιμερ αποτελεί το πιο συχνό είδος γεροντικής άνοιας (60-70% των περιπτώσεων) και εκδηλώνεται, αρχικά, με ήπια συμπτώματα

και σταδιακά προκαλεί σοβαρή βλάβη στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την μείωση της νοητικής ικανότητας, μνήμης, σκέψης καθώς και ανικανότητα στην εκφορά λόγου, ιδιαίτερα σε άτομα άνω των 65 ετών. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, η κληρονομικότητα στην νόσο του Αλτσχάιμερ αγγίζει το ποσοστό του 58-79% οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν

### \* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής,  
Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 26504, Πάτρα, Email: permed@upatras.gr

σημαντικό ρόλο στη νόσο αυτή και για αυτόν τον λόγο έχουν μελετηθεί ορισμένα γονίδια τα οποία μπορούν να θεωρηθούν παράγοντες επικινδυνότητας. Ωστόσο αυτές οι γενετικά ταυτοποιημένες περιπτώσεις, οι οποίες συχνά εμφανίζουν συμπτώματα πριν τα 65 έτη, αποτελούν σχεδόν το 0, 1% των νοσούντων, ενώ διαφοροποιούνται από τις περιπτώσεις νόσου του Αλτσχάιμερ που δεν οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες (Duthey, 2014).

Η συγκεκριμένη νόσος χωρίζεται σε δύο κύριες κατηγορίες ανάλογα την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων και την πρόκλησή της ή όχι από γενετικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, όταν παρατηρείται εμφάνιση των συμπτωμάτων πριν την ηλικία των 65 και κυρίως μεταξύ των 30 και 40 ετών, τότε έχουμε Πρώιμη Εμφάνιση Νόσου Αλτσχάιμερ (Early Onset Alzheimer's Disease, EOAD), η οποία ωστόσο αποτελεί λιγότερο από 5% του νοσούντος πληθυσμού. Αυτός ο τύπος της νόσου χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την αδρανοποίηση των αυτοσωμικών επικρατών γονιδίων APP, PSEN1 και PSEN2 οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή των ολιγοπεπτιδίων Αβ<sub>42</sub> (Αμυλοειδές β 42), η συσσώρευση των οποίων σχηματίζει τις αμυλοειδικές πλάκες προκαλώντας τον θάνατο των νευρώνων. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις της νόσου ορίζονται ως μορφές Νόσου του Αλτσχάιμερ Σποραδικής/Όψιμης Εμφάνισης (Sporadic/Late Onset Alzheimer's Disease-LOAD). Αυτή η μορφή της νόσου αφορά την πλειονότητα του νοσούντος πληθυσμού και παρουσιάζει συμπτώματα μετά τα 65 έτη, ενώ οφείλεται σε ορισμένους γενετικούς παράγοντες επικινδυνότητας όπως η κληρονομικότητα του ε4 ισομόρφου της απολιποπρωτεΐνης E (apolipoprotein E, apoE) το οποίο κωδικοποιείται από το ε4 αλληλόμορφο του γονιδίου APOE (Brookes και Morgan, 2017). Ατομα άνω των 65 έχουν 5-8% πιθανότητα να νοσήσουν, άτομα άνω των 75 έχουν πιθανότητα 15-20%, ενώ το ποσοστό σε άτομα άνω των 85 είναι 50%. Οι τιμές αυτές, λαμβάνοντας υπ' όψιν συγκεκριμένα την ηλικία, δείχνουν διπλασιασμό των περιστατικών κάθε 6 χρόνια ζωής, που σημαίνει εκθετική αύξηση του κινδύνου με την αύξηση της ηλικίας (Duthey, 2004).

Ωστόσο, εκτός από την προχωρημένη ηλικία, παράμετροι όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα και η παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, όπως επίσης και το ιστορικό εγκεφαλικού τραύματος, οι αγγειοεγκεφαλικές παθήσεις και γενικότερα οι αγγειακές παθήσεις, διότι, σε αυτές τις περιπτώσεις, η συγκέντρωση των πεπτιδίων Αβ βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα και υπερπαραγάγεται η πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (Amyloid Precursor Protein, APP) -υπεύθυ-

νη για τον σχηματισμό των Αβ ολιγοπεπτιδίων. Αντίθετα, ένα υψηλό επίπεδο μόρφωσης σε συνδυασμό με μια ισορροπημένη Μεσογειακή διατροφή είναι παράγοντες που μειώνουν την πιθανότητα ανάπτυξης νόσου του Αλτσχάιμερ (Mayeux και Stern, 2012).

Επιπρόσθετα, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να ερευνηθεί και σε δίδυμα (co-twin study) μέσω σύγκρισης συγκεκριμένων τιμών συμβατότητας σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα. Η αξιοποίηση των πληροφοριών από αυτές τις έρευνες έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα πως υπάρχει μεγαλύτερη «συμφωνία» στην εκδήλωση της νόσου στα μονοζυγωτικά παρά στα διζυγωτικά δίδυμα (Räihä και συν., 1997).

Το φύλο αποτελεί εξίσου σημαντικό παράγοντα για την έκβαση της νόσου. Συγκεκριμένα, η εμφάνιση της ασθένειας είναι συχνότερη στις ηλικιωμένες γυναίκες παρά στους άντρες κι αυτό δεν οφείλεται μόνο στο αυξημένο προσδόκιμο ζωής των γυναικών έναντι των αντρών. Αναλυτικότερα, έχει παρατηρηθεί αυξημένο ποσοστό εκδήλωσης της νόσου σε ηλικιωμένες γυναίκες με ένα ε4 αλληλόμορφο του APOE γονιδίου σε σχέση με το ίδιο ποσοστό στους άντρες, ενώ το ίδιο αλληλόμορφο προκαλεί μεγαλύτερα προβλήματα στην φυσιολογία του ιππόκαμπου, στις λειτουργίες του νευρικού συστήματος και στο πάχος του φλοιού του εγκεφάλου στις γυναίκες παρά στους άντρες σε διαφορετικά στάδια της νόσου. Ακόμη, σε ηλικιωμένες γυναίκες, αλλά και σε ορισμένους νεαρότερους άνδρες, η τοξική επίδραση της πρωτεΐνης του Αβ έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή υπεροξειδίων, την νίτρωση και οξειδωση πρωτεϊνών αλλά και την απελευθέρωση κυτοχρώματος c. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί σε νεαρότερες γυναίκες, όπου σύμπλοκα οιστρογόνου προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα από το τοξικό πεπτιδίον του Αβ (Lloret και συν., 2008, Vítora και Lloret., 2010).

Η γρήγορη αύξηση της συχνότητας της νόσου του Αλτσχάιμερ με την ηλικία, σε συνδυασμό με την μεγάλη διάρκεια της ασθένειας, οδηγούν, κατά κύριο λόγο, στον μεγάλο επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως. Μελέτες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για τον προσδιορισμό του δείκτη επιπολασμού σε 14 περιοχές έχουν καταστήσει σαφές πως, συγκριτικά με την Αφρική και την Ευρώπη, ο επιπολασμός φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στην Αμερική, συγκεκριμένα 6, 4% για ασθενείς 60 ετών, ενώ ακολουθεί η Δυτική Ευρώπη με το αντίστοιχο ποσοστό να είναι 5, 4%. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι νοσούντες αυξάνονται κατά 4, 6 εκατομμύρια κάθε χρόνο, πράγμα που καθιστά απαραίτητη

την εύρεση τρόπων αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της νόσου πέραν της φαρμακολογικής προσέγγισης, όπως η ενασχόληση με πνευματικές δραστηριότητες προκειμένου να αυξηθεί το νοητικό απόθεμα (cognitive reserve) των ασθενών (Duthey, 2004, Mielke και συν., 2014).

### Γονιδιωματικές μελέτες διασύνδεσης και συσχέτισης και Αλληλούχηση νέας γενιάς

Οι μελέτες διασύνδεσης (Linkage studies) συνιστούν μία απόπειρα ταυτοποίησης πολλαπλών γενετικών τόπων σε ολόκληρο το γονιδίωμα, κοινούς σε ασθενείς της ίδιας οικογένειας (affected relative pairs). Τα ευρήματα που αφορούν τη χρωμοσωμική περιοχή 19q13 είναι τα πιο συνεπή και αποδίδονται στην ύπαρξη του APOE, δεδομένης της υψηλής επικινδυνότητάς του (20-29% της γενετικής επικινδυνότητας), παρόλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση επιπλέον μη εξακριβωμένων γενετικών τόπων. Από επόμενες μελέτες προέκυψε ότι πολύ περισσότερα γονίδια με μικρό δείκτη επικινδυνότητας φαίνεται να εμπλέκονται στον προσδιορισμό του γενετικού κινδύνου εμφάνισης της νόσου (πέραν του APOE), καθώς και ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια ανάμεσα στους ασθενείς με όψιμη εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ (Brookes και Morgan, 2017).

Με τον όρο μελέτη συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους (genome-wide association study, GWA study ή GWAS) περιγράφουμε τη μελέτη μίας συλλογής γενετικών παραλλαγών σε ολόκληρο το γονιδίωμα σε διαφορετικά άτομα για να διαπιστωθεί εάν μία παραλλαγή (variant) σχετίζεται με ένα χαρακτηριστικό. Οι μελέτες GWA συνήθως εστιάζουν στη συσχέτιση μεταξύ των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) και χαρακτηριστικών όπως σημαντικές ανθρώπινες ασθένειες, αλλά η προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί εξίσου και σε κάθε άλλη γενετική παραλλαγή ανεξαρτήτως οργανισμού (Brookes και Morgan, 2017).

Η ανάπτυξη συστοιχιών ολιγονουκλεοτιδικών ιχνηθετών για συγκεκριμένους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς διευκόλυνε την επίτευξη καλύτερης αναλυτικής δυνατότητας των γενετικών σημάτων σε ολόκληρο το γονιδίωμα, επιτρέποντας έτσι την πιο στοχευμένη χαρτογράφηση σε σχέση με τη χρήση μικροδορυφορικών γενετικών δεικτών. Επίσης, η επιστράτευση ομάδων ελέγχου στα δείγματα έδωσε τη δυνατότητα να αυξηθεί το μέγεθος των δειγμάτων. Αυτή η προσέγγιση θα επιτρέψει την εξακρίβωση ενδεχόμενων νέων και σπάνιων παραλλαγών που απουσίαζαν από τις εμπορικά διαθέσιμες SNP συστοιχίες που εστίαζαν σε γνωστά SNPs επί κωδικών αλληλουχιών και κοινά αλληλόμορ-

φα πολυμορφισμών με συχνότητα εμφάνισης μικρότερη του 5% (Brookes και Morgan, 2017).

### Κοινές γενετικές παραλλαγές

Σε έρευνα του 2009, το κορυφαίο εύρημα που δεν σχετίζεται με την περιοχή του APOE ήταν το SNP rs11136000 του CLU (Chr8p21). Το εν λόγω γονίδιο κωδικοποιεί την κλαστερίνη, ή απολιποπρωτεΐνη J, η οποία είναι μία γλυκοπρωτεΐνη βάρους περίπου 75 kDa που εκφράζεται σε όλους τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του ΚΝΣ (Κεντρικού Νευρικού Συστήματος). Το εν λόγω SNP δυνητικά εμπλέκεται στη διαδικασία εναλλακτικής συρραφής (το μάτισμα είναι για ράφτρες). Όσον αφορά τη νόσο του Αλτσχάιμερ, η κλαστερίνη θεωρείται ότι δεσμεύει υδατοδιαλυτό Αβ και το μεταφέρει από το πλάσμα στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ενδιαφέρον προκαλεί το ότι η απολιποπρωτεΐνη E (apoE) πραγματοποιεί την αντίστροφη διαδικασία, μεταφέροντας Αβ από τον εγκέφαλο στο πλάσμα, και έτσι επιτυγχάνεται ρύθμιση των επιπέδων Αβ στον εγκέφαλο. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με υπολογισμούς, στο CLU δεν αποδίδεται παρά μόνο το 2-3% της επικινδυνότητας για εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ στο γενικό πληθυσμό, δηλαδή δέκα φορές μικρότερη από αυτή του αλληλόμορφου ε4 του APOE (Bertram και Tanzi., 2009).

Το 2013, διεξήχθη η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση μέχρι εκείνη τη χρονιά για τη LOAD. 20 γενετικές περιοχές επιβεβαιώθηκαν ως σημαντικές από τις μελέτες GWA για το LOAD, εκτός του APOE οι μισές από τις οποίες είχαν αναγνωριστεί από προηγούμενες μελέτες GWAS. Αυτές είναι οι CR1, BIN1, INPP5D, MEF2C, HLA-DRB5, CD2AP, NME8, ZCWPW1, ERHA1, PTK2B, CLU, CELF1, MS4, PICALM, SORL1, FERMT2, SLC24A4, ABCA7 και CASS4.

Το 2017, παρουσιάστηκαν στοιχεία για το ρόλο των απλότυπων A και B της τάξης I και του απλότυπου DR15 της τάξης II του συμπλόκου Ανθρώπινων Λευκοκυτταρικών Αντιγόνων (human leukocyte antigen, HLA) στην εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ. Οι απλότυποι της τάξης I πιθανόν σχετίζονται με τα επίπεδα βιοδεικτών της νόσου του Αλτσχάιμερ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) και μεγαλύτερη μείωση της νοητικής ικανότητας εις το διηνεκές. Παράλληλα, οι απλότυποι της τάξης II δυνητικά προκαλούν ευρύτερη φλεγμονή στον εγκέφαλο με τη γήρανση. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι απλότυποι HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 και -DQB1 συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ε4 αλληλόμορφου του APOE, ειδικά στους άνδρες. Επειδή οι εν λόγω παράγοντες έχει βρεθεί ότι ενέχονται και στην εμφάνιση σκλήρυνσης κατά πλάκας,

θεωρείται πιθανό να προκαλούν και νόσο του Αλτσχάιμερ (Steele και συν., 2017).

Το 2018, εντοπίστηκαν 27 SNPs σε 7 γονίδια: BIN1, PVRL2, GEMIN7, SPI1, MS4A2, MS46A και MSA4A. Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στο γονίδιο BIN που κωδικοποιεί την νουκλεο-κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που εξαρτάται από το Myc box (Myc box-dependent-interacting protein 1). Όσες ισομορφές εκφράζονται στο ΚΝΣ θεωρείται ότι συμμετέχουν στην ενδοκυττάρωση συναπτικών κυστίδιων και μπορεί να αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες ενεργοποίησης, , την ενδοτηελίνη ή την ρετικουλίνη. Εξαιτίας της καθολικής έκφρασης του BIN1 στον εγκέφαλο, πολλοί επιστήμονες αναζητούν τη σχέση του με τη νόσο του Αλτσχάιμερ (Hu και συν., 2019). Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το BIN1 μετριάξει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Αλτσχάιμερ τροποποιώντας το μεταβολισμό της πρωτεΐνης tau (Charuis και συν., 2013). Το ίδιο έτος, ταυτοποιήθηκαν τα SNP rs679515 (p-value =  $5.2 \times 10^{-9}$ , Chr1, περιοχή του CR1), rs6733839 (p-value =  $1.1 \times 10^{-27}$ , Chr2, περιοχή του BIN1), rs7384878 (p-value =  $1.3 \times 10^{-10}$ , Chr7, περιοχή του PILRA), rs3851179 (p-value =  $1.8 \times 10^{-12}$ , Chr11, περιοχή του PICALM), rs3845261 (p-value =  $4.0 \times 10^{-8}$ , Chr17, περιοχή του ZNF232), rs593742 (p-value =  $6.2 \times 10^{-11}$ , Chr15, περιοχή του ADAM10), rs889555 (p-value =  $3.2 \times 10^{-8}$ , Chr16, περιοχή των BCKDK/KAT8), rs138190086 (p-value =  $5.4 \times 10^{-9}$ , Chr17, περιοχή του ACE) και rs10119 (p-value =  $3.5 \times 10^{-308}$ , Chr19, περιοχή των APOE/TOMM40). Τα νέα γονίδια που ταυτοποιήθηκαν ήταν τα VKORC1, ACE και ADAM10. Η περιοχή των BCKDK/KAT8 περιέχει το VKORC1 (p-value =  $5.1 \times 10^{-8}$ ). Ο πολυμορφισμός rs9923231 του αλληλόμορφου T του γονιδίου αυτού φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Αλτσχάιμερ (p-value =  $1.8 \times 10^{-7}$ ). Το ACE ρυθμίζει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II η οποία τρέφει τα κύτταρα του εγκεφάλου και συμβάλλει στη ρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος. Παραλλαγές του ACE μπορούν να συσχετιστούν με ατροφία του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής, ενώ τα επίπεδα πρωτεϊνών CSF-ACE σχετίζονται με αυτά της CSF tau και της φωσφορυλιωμένης tau. Το ADAM10 εμπλέκεται στην πρωτεόλυση της απολιποπρωτεΐνης (APP), η οποία συμμετέχει στην εναπόθεση αμυλοειδούς β (Marioni και συν., 2018).

Το 2020, έρευνα οδήγησε στον προσδιορισμό, σε πολλαπλούς ιστούς, των επιπέδων έκφρασης γονιδίων που έχει βρεθεί ότι είναι παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ. Το σημαντικότερο γονίδιο εκτός της περιοχής του APOE που βρέθη-

κε (p-value =  $1.24 \times 10^{-24}$ ) ήταν το VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) που εκφράζεται κυρίως στους όρχεις. Το γονίδιο με τη μεγαλύτερη στατιστική σημαντικότητα εκτός του χρωμοσώματος 19 φαίνεται να είναι το CLU που κωδικοποιεί την κλαστερίνη, με μεγαλύτερη έκφραση στο δέρμα. Παρόλο που ο εγκέφαλος είναι το όργανο που πλήττεται κατά κύριο λόγο στη νόσο του Αλτσχάιμερ, οι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων στα οποία φαίνεται να οφείλεται η νόσος είναι παρόντες και σε άλλους ιστούς, όπως στα αγγεία και στο δέρμα. Αυτά τα δεδομένα, σε συνδυασμό με τις γνώσεις για το APOE, υποδεικνύουν ότι το δέρμα (μαζί και με άλλους περιφερικούς ιστούς) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εύκολα προσβάσιμος παρένθετος ιστός για τη ανίχνευση βιοδιαδικασιών που οδηγούν στην εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ (Gerring και συν., 2020).

### Πολλαπλές σπάνιες παραλλαγές (Multiple rare variants)

Η αλληλούχιση ολόκληρης της κωδικής περιοχής του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing, WES) αποτελεί μία προσέγγιση αλληλούχισης των περιοχών ενός γονιδιώματος που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Η εν λόγω τεχνική χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση σπάνιων παραλλαγών των κωδικών περιοχών των γονιδίων, που ίσως ενέχονται στην εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ περισσότερο από τα κοινά SNPs (Brookes και Morgan, 2017). Τα κυριότερα γονίδια και οι σημαντικότερες σπάνιες παραλλαγές που εμφανίζουν παρατίθενται παρακάτω:

#### TREM2 (Chr6p21)

Με στατιστική σημαντικότητα να πλησιάζει αυτή του APOE, η οφειλόμενη στο SNP rs75932628 παραλλαγή R47H (R47H variant) έχει ταυτοποιηθεί επανειλημμένως. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη παραλλαγή περιορίζεται στους Καυκάσιους πληθυσμούς, με έρευνες που διεξήχθησαν σε Ασιάτες και Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής ασθενείς να μη βρίσκουν συσχέτιση της παραλλαγής (όταν αυτή ανιχνεύεται) με τη νόσο του Αλτσχάιμερ (Cady και συν., 2014) a rare missense variant (p.R47H).

#### PLD3 (Chr19q13)

Σε πρόσφατες μελέτες, η μη συνώνυμη παραλλαγή V232M οφειλόμενη στο SNP rs145999145 στο εξώνιο 7 παρουσιάζει μέτρια επίδραση στην παθογένεια της νόσου του Αλτσχάιμερ (Cruchaga και συν., 2014). These uncommon variants have replicable but small effects

on LOAD risk and generally do not have obvious functional effects. Low-frequency coding variants, not detected by GWAS, are predicted to include functional variants with larger effects on risk. To identify low frequency coding variants with large effects on LOAD risk, we performed whole exome-sequencing (WES).

#### **UNC5C (Chr4q22)**

Μία παραλλαγή του γονιδίου, η T835M, βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την όψιμη εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ και οφείλεται στο SNP rs137875858 (Wetzel-Smith και συν., 2014).

#### **AKAP9 (Chr7q21)**

Ορισμένες σπάνιες παραλλαγές του γονιδίου αναγνωρίστηκαν σε μία μελέτη πληθυσμού Αμερικανών αφρικανικής καταγωγής, (rs144662445 και rs1449979685) (Logue και συν., 2014) 037 cases and 1,869 controls from the Alzheimer Disease Genetics Consortium (ADGC).

#### **ABI3 (Chr17q21)**

Το SNP rs616338 ενδέχεται να συνδέεται με κίνδυνο για την εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ (Sims και συν., 2017) 133 subjects. In stage 1, 34, 174 samples were genotyped using a whole-exome microarray. In stage 2, we tested associated variants ( $P < 1 \times 10^{-4}$ ).

#### **PLCG2 (Chr16q23.3)**

Το εν λόγω γονίδιο φαίνεται να ασκεί προστατευτικό ρόλο κατά της νόσου του Αλτσχάιμερ μέσω της παραλλαγής Pro522Arg που οφείλεται στο SNP rs72824905 (Sims και συν., 2017) 133 subjects. In stage 1, 34, 174 samples were genotyped using a whole-exome microarray. In stage 2, we tested associated variants ( $P < 1 \times 10^{-4}$ ).

Τρέχουσες Προσπάθειες: Εξειδικευμένες Μικροσυστοιχίες SNP (Custom SNP Arrays) και βαθμοί πολυγονιδιακής επικινδυνότητας (Polygenic Risk Scores)

Είναι πολύ πιθανό ότι παραπάνω πολυμορφισμοί μικρότερης αλλά εξίσου σημαντικής επιρροής εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου του Αλτσχάιμερ. Όμως, οι τωρινές μέθοδοι δεν μπορούν να την ανιχνεύσουν. Εντούτοις, η ανάπτυξη βαθμών πολυγονιδιακής επικινδυνότητας (polygenic risk score, PRS), δηλαδή μίας πιο περιεκτικής μεθοδολογίας από τη βαθμολόγηση γενετικής επικινδυνότητας μεμονωμένων γνωστών παραλλαγών, δύναται να επιβεβαιώσει την σημασία αυτών των γενετικών σημάτων (Euesden και συν., 2015). Συνεπώς, το PRS ορίζεται ως το άθροισμα των αλληλόμορφων πολλών γενετικών τόπων, τα οποία σχετίζονται με ένα

συγκεκριμένο γνώρισμα και το οποίο υπολογίζεται από το βαθμό επιρροής των γονιδίων που συσχετίζονται θετικά με τον (παθο)φαινότυπο σε μία μελέτη συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους (Brookes και συν., 2017).

Μία από τις σχετικές έρευνες έγινε σε 122 ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή (mild-cognitive impairment, MCI) και διεξήχθη σε μία περίοδο 36 μηνών κατά την οποία η MCI εξελίχθηκε σε LOAD. Οι εν λόγω ασθενείς γονοτυπήθηκαν, μαζί με άλλους οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με LOAD αλλά και με νοητικώς ακέραια άτομα, με τη βοήθεια μικροσυστοιχιών. Για κάθε άτομο προσδιορίστηκε το PRS. Έπειτα, αναπτύχθηκε πρότυπο προβλεψιμότητας που εμπεριείχε το PRS με τα SNPs του APOE (rs7412 και rs429358), 165 άλλα SNPs, την ηλικία και το φύλο των ασθενών. Αυτό το πρότυπο εφαρμόστηκε ακολούθως στο δείγμα ασθενών με MCI για να προσδιοριστεί το αν μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη της σε LOAD. Το ποσοστό προβλεψιμότητας ήταν 82.5% (Chaudhury και συν., 2019).

Σε μία πρόσφατη έρευνα, τα PRS επιβεβαιώνουν πως γενετικές περιοχές μικρότερης επικινδυνότητας μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Αλτσχάιμερ. Στο πείραμα που διεξήχθη, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα μεταγραφής διαγονιδίων σε δύο μοντέλων ποντικών: το ένα μοντέλο έφερε τα διαγονίδια APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>L166P</sup> (APPtg) και και το άλλο το διαγονίδιο Thy-TAU22 (TAUtg). Η ερευνητική ομάδα ταυτοποίησε ένα μεταγραφικό γονιδιακό πρότυπο (APPtg-Blue) το οποίο επάγεται ειδικά από την υπερέκφραση των μεταλλαγμένων APP/PSEN1 και ενισχύεται σημαντικά από μία μεγάλη ομάδα γονιδίων τα οποία έχουν συσχετιστεί με SNPs μικρότερης επικινδυνότητας υπεύθυνα για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νόσου του Αλτσχάιμερ. Στα πειράματα της ομάδας αναγνωρίστηκαν επίσης 7 επιβεβαιωμένα γονίδια κινδύνου για τη νόσο του Αλτσχάιμερ (APOE, CLU, INPP5D, CD33, PLCG2, SPI1 και FCER1G) και 11 γονίδια από μελέτες γονιδιωματικής συσχέτισης με σημαντικότητα μικρότερη της αναγκαίας στατιστικά (GPC2, TREML2, SYK, GRN, SLC2A5, SAMSN1, PYDC1, HEXB, RRBP1, LYN και BLNK), των οποίων η έκφραση αυξήθηκε σημαντικά με την έκθεσή τους σε Αβ, οπότε εξήχθη το συμπέρασμα ότι είναι μέρος ενός ή περισσότερων μονοπατιών που χαρακτηρίζουν τη μικρογλοιακή απόκριση στο Αβ. Λειτουργικά, το συρρυθμιστικό δίκτυο APPtg-Blue αποτελεί μία εκτενή νευροφλεγμονώδη απόκριση όπου εμπλέκονται αστροκύτταρα και, κυρίως, μικρογλοιακά κύτταρα. Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την υπόθεση ότι η κύρια αντίδραση του εγκεφάλου στο Αβ είναι η νευροφλεγμονή (Matarin και συν., 2015, Wirz και συν., 2013). Αυτά και

άλλα δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτού του είδους η απόκριση είναι κινητήρια δύναμη στην εμφάνιση νόσου του Αλτσχάιμερ και ότι το Αβ είναι αρκετό για να ενεργοποιήσει τους μηχανισμούς της έμφυτης ανοσίας (Matarin και συν., 2015, Zhang και συν., 2013). Συνεπώς, η ομάδα κατέληξε στο ότι ο γενετικός κίνδυνος εμφάνισης νόσου του Αλτσχάιμερ αποδίδεται λειτουργικά με διαφορετικές αποκρίσεις στην συσσώρευση Αβ από μικρογλοιακά μονοπάτια, θεωρώντας λειτουργικά τον κίνδυνο για νόσο Αλτσχάιμερ επόμενο της εμφάνισης αμυλοειδούς αλλά προηγούμενο της παθολογίας της tau (Sierksma και συν., 2020).

### Γονίδια υψηλού κινδύνου

#### **PSEN1, PSEN2**

Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με την κληρονομική μορφή νόσου του Αλτσχάιμερ (EOAD) φέρουν μεταλλάξεις που οδηγούν στην αδρανοποίηση των γονιδίων που κωδικοποιούν την πρεσενιλίνη 1 και την πρεσενιλίνη 2, δηλαδή τα PSEN1 και PSEN2 αντίστοιχα καθώς επίσης και στο APP που κωδικοποιεί την πρόδρομη πρωτεΐνη του β-αμυλοειδούς (Amyloid Precursor Protein-APP) (Fedeli και συν., 2019). Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς, σχηματίζοντας έτσι τις γεροντικές πλάκες, καθώς οι πρεσενιλίνες ελέγχουν την ποσότητα της πρωτεΐνης APP μέσω της συμμετοχής τους στον σχηματισμό του συμπλόκου της γ-εκκριτάσης. Αυτή αποτελεί ένα σύμπλεγμα ενδοπρωτεάσης που πρωτεολύει την APP και συνίσταται από τις πρεσενιλίνες καθώς και τις πρωτεΐνες νικαστρίνη, APH1 και PEN2 (Buxbaum και Greengard 1996, Perry και συν., 1998, Peskind, 1996).

Η γ-εκκριτάση (αυτή λέγεται «γ-εκκριτάση») παίζει ρόλο στην διακυτταρική σηματοδότηση και στην έκφραση γονιδίων, στην σύνδεση της χρωματίνης στην πυρηνική μεμβράνη αλλά και στον διαχωρισμό μεταξύ των πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα. Όσον αφορά τις πρεσενιλίνες, καταλύουν την πρωτεόλυση της APP προκειμένου να δημιουργηθεί ένα μεγάλο αμινοτελικό θραύσμα και ένα μικρότερο καρβοξυτελικό, τα οποία θα αποτελέσουν μέρος της λειτουργικής πρωτεΐνης, ενώ μπορούν επίσης να ρυθμίσουν και την προσρόφηση  $Ca^{2+}$  στους προσυναπτικούς νευρώνες για την διέγερσή τους. Αρχικά, η APP πρωτεολύεται από την β-εκκριτάση κι έπειτα από την γ-εκκριτάση οδηγώντας στον σχηματισμό πεπτιδίων Αβ διαφόρων μεγεθών. Παρότι το πεπτίδιο Αβ<sub>40</sub> αποτελεί 90% των πεπτιδίων Αβ, το προϊόν Αβ<sub>42</sub> που παράγεται σε μικρότερη ποσότητα, είναι περισσότερο υδρόφοβο, οπότε πιστεύεται ότι συμ-

μετέχει περισσότερο στον σχηματισμό των γεροντικών πλακών (Kelleher και Shen, 2017).

Γενικά, υπάρχουν δύο υποθέσεις σχετικά με το πώς η αδρανοποίηση του PSEN1 επηρεάζει την παραγωγή αυτών των πεπτιδίων και άρα οδηγεί στην εμφάνιση της FAD (Familial Alzheimer's Disease). Η υπόθεση που αφορά την πρωτεΐνη του αμυλοειδούς βασίζεται στο ότι η αδρανοποίηση του PSEN1 οδηγεί σε νόσο του Αλτσχάιμερ μέσω της αύξησης της παραγωγής των πεπτιδίων Αβ<sub>42</sub>. Αντίθετα, η υπόθεση της πρεσενιλίνης, που είναι και η επικρατέστερη, υποστηρίζει πως η αδρανοποίηση του PSEN1 προκαλεί απώλεια των σημαντικών για τον εγκέφαλο λειτουργιών της πρεσενιλίνης, που κατ'επέκταση οδηγεί σε καταστροφή των νευρώνων και άρα σε FAD. Η τελευταία υπόθεση υποστηρίχθηκε ιδιαίτερα καθώς η πρεσενιλίνη είναι σημαντική για την μνήμη και την μάθηση, καθώς επίσης και για την επιβίωση των νευρώνων κατά τη γήρανση. Βρέθηκε ότι οι μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το PSEN1, και συγκεκριμένα η απώλεια του ένατου εξωνίου της πρεσενιλίνης 1, προκαλούν απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου, ενώ άλλες σοβαρές μεταλλάξεις στα PSEN1 και PSEN2 αναστέλλουν τις λειτουργίες της γ-εκκριτάσης, καθώς και την παραγωγή του πεπτιδίου Αβ. Το τελευταίο αποδείχθηκε σε έρευνα όπου πραγματοποιήθηκε ανάλυση 138 παθογόνων μεταλλάξεων στο γονίδιο PSEN1, με στόχο την μελέτη της επίδρασης αυτών των μεταλλάξεων στην λειτουργία της γ-εκκριτάσης, δηλαδή το εάν οδηγούν στην ενίσχυση ή καταστολή της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου. Αναλυτικότερα, σε 67 αναλύσεις παρατηρήθηκε μείωση του πεπτιδίου Αβ<sub>40</sub> κατά 95% ενώ 14 αναλύσεις έδειξαν σοβαρή μείωση του πεπτιδίου Αβ<sub>42</sub>. Το 75% των αναλύσεων έδειξε μείωση στην παραγωγή των πεπτιδίων Αβ<sub>40</sub> και Αβ<sub>42</sub>. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το PSEN1 κυρίως καταστέλλουν παρά ενισχύουν την δραστηριότητα της γ-εκκριτάσης και την παραγωγή του Αβ πεπτιδίου (Kelleher και Shen, 2017).

#### **APP**

Η πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που συναντάται σε πολλούς ιστούς και κυρίως στις συνάψεις των νευρώνων. Το μόριο αυτό είναι το πρόδρομο από το οποίο προκύπτει το πεπτίδιο του αμυλοειδούς β. Συντίθεται από το αντίστοιχο γονίδιο το οποίο πιστεύεται ότι παίζει καίριο ρόλο την παθολογία της νόσου του Αλτσχάιμερ. Η ακριβής δράση του στη φυσιολογία του νευρικού συστήματος δεν είναι πλήρως κατανοητή αλλά πιστεύεται ότι επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Βρίσκεται στο χρωμόσω-



μα 21. Ένας από τους λόγους που ενοχοποιείται για την εμφάνιση της νόσου είναι ότι, σε άτομα με τρισωμία 21 (Down's Syndrome), τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου είναι μεγαλύτερα, αφού το γονίδιο υπάρχει σε τρία αντίγραφα (Thinakaran, 2008).

Η APP συντίθεται σε μεγάλες ποσότητες στους νευρώνες τόσο στο προσυναπτικό όσο και στο μετασυναπτικό άκρο και μεταβολίζεται πολύ γρήγορα. Υπάρχουν πολλές μεταβολικές οδοί για την APP. Κάποιες από αυτές επάγουν την παραγωγή Αβ, πιθανώς σε παθολογικές συγκεντρώσεις. Φυσιολογικά, μεγάλες ποσότητες APP καταβολίζονται συνεχώς σε Αβ<sub>42</sub> στον εγκέφαλο. Στην αρχή της εμφάνισης της νόσου έχουμε πτώση του ποσού της πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Έχουμε, έτσι, μία μείωση του Αβ<sub>42</sub> που αποβάλλεται από τα εγκεφαλικά κύτταρα. Ένας άλλος δείκτης είναι ο λόγος Αβ<sub>42</sub>/Αβ<sub>40</sub>. (O'Brien και Wong, 2011) the leading cause of dementia worldwide, is characterized by the accumulation of the β-amyloid peptide (Αβ).

Τα παραπάνω έχουν επιδειχθεί και in vivo σε ποντίκια. Ποντίκια που υπερεξέφραζαν ανθρώπινη APP, η οποία έφερε μεταλλάξεις, εμφάνιζαν υψηλές συγκεντρώσεις Αβ σε χρονικό διάστημα 4-6 μηνών και συμπτώματα νευρικών αλλοιώσεων (O'Brien και Wong, 2011).

Υπάρχουν 32 επικρατείς μεταλλάξεις στην APP, ειδικά στην περιοχή που επιδρά η γ-εκκριτάση. Οι μεταλλάξεις αφορούν κυρίως την αντικατάσταση ενός αμινοξέος ενώ μόνο μία παραλλαγή (A673T) έχει βρεθεί ότι προστατεύει απέναντι στη νόσο. Κοινός παρανομαστής των μεταλλάξεων είναι η αυξημένη παραγωγή του λιγότερο διαλυτού, τοξικότερου Αβ<sub>42</sub> σε σχέση με το Αβ<sub>40</sub> (O'Brien και Wong, 2011) the leading cause of dementia worldwide, is characterized by the accumulation of the β-amyloid peptide (Αβ).

## Γονίδια μεσαίου κινδύνου

### APOE

Το APOE κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη Ε (apoE), που αποτελεί μέρος των LDL και HDL (Χαμηλής και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών αντίστοιχα). Παράγεται από τα νευρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Στον εγκέφαλο παράγεται de novo καθώς ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός εμποδίζει την μεταφορά από και προς τον εγκέφαλο. Υπάρχουν τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου:

- APOE ε2: δρα προστατευτικά κατά της νόσου του Αλτσχάιμερ
- APOE ε3: Είναι το συχνότερα εμφανιζόμενο. Είναι το φυσιολογικό αλληλόμορφο με την μικρότερη επιρροή.

- APOE ε4: Το γονίδιο που σχετίζεται περισσότερο με τη νόσο. Στον καυκάσιο πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης του γονιδίου είναι μόλις 13, 7% ενώ στους πάσχοντες από νόσο του Αλτσχάιμερ φτάνει το 36, 7%.

Όπως γίνεται αντιληπτό, υπάρχουν 6 διαφορετικοί γονότυποι από τους οποίους ο ε3/ε3 είναι ο πιο κοινός. Ασθενείς με γονότυπο ε4/ε4 έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Αλτσχάιμερ, και μάλιστα σε μικρότερη ηλικία. Άτομα με γονότυπο ε2/ε2 έχουν τη μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης και αυτός ο γονότυπος δρα προστατευτικά απέναντι στην εμφάνιση της νόσου.

Τα επίπεδα ολιγομερών Αβ είναι αισθητά αυξημένα σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο ε4, που δείχνει ότι επιταχύνει τη εμφάνιση των παθολογικών σημείων και συμπτωμάτων μέσω του Αβ. Σε μοντέλα ποντικών που έφεραν το ε4 αλληλόμορφο παρατηρήθηκε μεγαλύτερη εναπόθεση πλακών αμυλοειδούς πεπτιδίου β σε σχέση με ποντίκια που έφεραν το ε3 αλληλόμορφο.

Το Αβ μπορεί να απομακρυνθεί από τον εγκέφαλο μέσω διάφορων διαδρομών. Στα κύτταρα, το ενδοκυττάριο Αβ μπορεί να απομακρυνθεί μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των αγγειακών κυττάρων. Μπορεί, επίσης, να μεταφερθεί στο ISF (Interstitial fluid) και να περάσει στο κυκλοφορικό και λεμφικό σύστημα. Μεγάλο μέρος της απομάκρυνσης του Αβ περιλαμβάνει τη μεσολάβηση υποδοχέων (LRP1, LDLR) ή πρωτεόλυση από ενδοπεπτιδάσες. Η λιπιδωμένη apoE μπορεί να συνδεθεί με το Αβ και να διευκολύνει τη διάλυσή του μέσω κυτταρικών υποδοχέων που αναφέρθηκαν. Το σύμπλοκο ε4-Αβ είναι το λιγότερο σταθερό. Εναλλακτικά, μπορεί να εμποδίζει την απομάκρυνση του Αβ δρώντας ανταγωνιστικά στους υποδοχείς του στα αστροκύτταρα (Zhao και συν., 2018).

Πολλοί υποδοχείς της apoE, όπως ο LRP1, αλληλεπιδρούν μαζί της και δύνανται να επηρεάζουν την μετακίνηση και επεξεργασία της σε Αβ. Λόγω της ταχείας ενδοκυττάρωσης, ο LRP1 επιταχύνει τη μεταφορά APP εντός του κυττάρου και αυξάνει την παραγωγή Αβ. Ο LRP6 ένας υποδοχέας της apoE που μεσολαβεί στη σηματοδότηση Wnt (μονοπάτια που ξεκινούν με πρωτεΐνες να στέλνουν σήμα σε μεμβρανικούς υποδοχείς κυττάρων) φαίνεται να μειώνει την παραγωγή Αβ. Ο περιορισμός της λειτουργίας του υποδοχέα αυξάνει την εναπόθεση Αβ και ενισχύει την φλεγμονή των νευρικών κυττάρων. Επίσης, το ε4 αλληλόμορφο επηρεάζει την εσωτερική της APP σε μεγαλύτερο βαθμό από τα άλλα δύο αλληλόμορφα (Zhao και συν., 2018) the ε4 allele of the APOE gene is the strongest genetic risk factor for late-onset Alzheimer's disease (AD. Πα-

**Πίνακας. Οι διαφορές στα τρία αλληλόμορφα εντοπίζονται στις θέσεις 112 και 158της αμινοξικής αλληλουχίας (Zhao και συν., 2018)**

	<b>Θέση 112</b>	<b>Θέση 158</b>
APOE ε2	κυστεΐνη	αργινίνη
APOE ε3	κυστεΐνη	κυστεΐνη
APOE ε4	αργινίνη	αργινίνη

ρακάτω αναλύονται περαιτέρω τα χαρακτηριστικά των υποδοχέων της apoE και ο πιθανός τους ρόλος στην παθολογία της νόσου του Αλτσχάιμερ.

- Πρωτεΐνη 1 που σχετίζεται με τον υποδοχέα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1): Είναι ο υποδοχέας που έχει μελετηθεί περισσότερο για το ρόλο του στην παθολογία του Αβ. Μελέτη in vitro έδειξε ότι υπερέκφραση ενός λειτουργικού υποδοχέα LRP1 αυξάνει τη μετακίνηση Αβ στα λυσοσώματα ενώ η απενεργοποίησή του μειώνει τα επίπεδα στους νευρώνες. Ωστόσο, παίζει ρόλο και η περιοχή του εγκεφάλου που γίνεται η διεργασία. Σε ποντίκια APP/PSEN1, η έλλειψη του υποδοχέα οδηγεί σε προβληματική αποβολή του Αβ στον φλοιό αλλά δεν επηρεάζει την ίδια τη παραγωγή του Αβ. Παρόλα αυτά, στον ιππόκαμπο των ίδιων ποντικών, δεν φαίνεται να επηρεάζει τις διεργασίες της APP οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο από την έλλειψη του υποδοχέα. Υπάρχει, επίσης, η υπόθεση ότι ο LRP1 βοηθά στην αποβολή του Αβ από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Zhao και συν., 2018).

- Υποδοχέας λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein receptor, LDLR): Έλλειψη του υποδοχέα οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης Αβ από τα αστροκύτταρα. Η αύξηση του LDLR βελτιώνει σημαντικά την πρόσληψη Αβ από τα κύτταρα. Ποντίκια με έλλειψη LDLR έχουν αυξημένη εναπόθεση Αβ και δημιουργία αμυλοειδών πλακών και νευροτοξικότητα λόγω της συσσώρευσης Αβ, χωρίς να επηρεάζει την έκφραση του APP. Υπερέκφραση του υποδοχέα σε ποντίκια μειώνει δραματικά τις φλεγμονές στα νευρικά κύτταρα που σχετίζονται με τις πλάκες Αβ (Zhao και συν., 2018).

- Πρωτεογλυκάνη θειικής ηπαράνης (Heparan sulfate proteoglycan, HSPG): Εκφράζεται σε όλους τους τύπους κυττάρων και εμπλέκεται σε διάφορα χαρακτηριστικά/παθολογίες της νόσου. Συνδέεται με το Αβ στην κυτταρική μεμβράνη και αλληλεπιδρά με τον LRP1. Έλλειψη του σε ποντίκια αυξάνει την απομάκρυν-

ση του Αβ και μειώνει την ύπαρξη πλακών σε ποντίκια. Έτσι, φαίνεται ότι η HSPG να μην επιδρά σωστά στην απομάκρυνση του Αβ, καθώς η σύνδεση της ευνοεί την παραγωγή ολιγομερών (Zhao και συν., 2018).

Η apoE φαίνεται να δρα ανταγωνιστικά με τους δύο πρώτους υποδοχείς σε σχέση με το Αβ, ενώ το ε4 φαίνεται να είναι αυτό που προκαλεί μεγαλύτερο αποκλεισμό των υποδοχέων (Zhao και συν., 2018).

### Συζήτηση

Η νόσος του Αλτσχάιμερ αποτελεί μία νευροεκφυλιστική νόσο που μαστίζει την ανθρωπότητα παγκοσμίως, με ασθενείς ηλικίας κυρίως άνω των 65 οι οποίοι παρουσιάζουν σταδιακή μείωση της νοητικής λειτουργίας με αποτέλεσμα την ολοκληρωτική απώλειά της. Οι δύο κατηγορίες της νόσου, EOAD και LOAD, εμφανίζονται σε ένα εύρος ηλικιών με συμπτωματολογία σε ασθενείς κάτω και άνω των 65 αντίστοιχα. Εκτός από τα κοινά χαρακτηριστικά της νόσου δίνεται έμφαση και σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες που ενδέχεται να επιταχύνουν την πρόοδο της νόσου, εντείνοντας τον σχηματισμό των αμυλοειδικών πλακών. Αντικείμενο μελέτης αποτελεί πλέον η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μέσω της ενασχόλησης με πνευματικές δραστηριότητες με στόχο την ενίσχυση του νοητικού αποθέματος των ασθενών.

Το γενετικό υπόβαθρο της νόσου έχει απασχολήσει έντονα την επιστημονική κοινότητα. Κυρίως οι μεταλλάξεις στα αυτοσωμικά επικρατή γονίδια PSEN1, PSEN2 και APP φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την κληρονομική μορφή της νόσου. Παράλληλα, η υπόθεση της πρεσενιλίνης, πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από τα PSEN1 και PSEN2 και συστατικό του ενζύμου γ-εκκριτάση, παρουσιάζεται ως αιτία εμφάνισης της νόσου, καθώς αδρανοποιήσεις στα συγκεκριμένα γονίδια οδηγούν σε απώλεια των ζωτικής σημασίας λειτουργιών αυτής της πρωτεΐνης. Συνεπώς, η συμμετοχή της στον μηχανισμό δράσης της γ-εκκριτάσης χρήζει περαιτέρω εξέτασης.

Η αναγνώριση των κύριων παραγόντων της νόσου έχει γίνει σε ικανοποιητικά επίπεδα και μόνο οι διαμε-

σολαβητές των παθολογικών παραλλαγών μένουν να προσδιοριστούν μέσω των PRS. Το PRS έχει επιδείξει επαρκή ακρίβεια στην πρόβλεψη ώστε να έχει εφαρμογές στην έγκαιρη αναγνώριση των υποκειμένων που κινδυνεύουν να εμφανίσουν τη νόσο, την αποκρυπτογράφηση της γενετικής αρχιτεκτονικής της ασθένειας το «screening» και την επιλογή ατόμων για κλινικές δοκιμές και τις ερευνητικές προσπάθειες. Η ένταξη του PRS για την κατηγοριοποίηση των δειγμάτων μπορεί να καταλήξει σε πιο ομοιόμορφα αποτελέσματα στις κλινικές δοκιμές και στον προσδιορισμό των υποκειμένων με έλλειμμα σε ένα συγκεκριμένο μονοπάτι ή σε περισσότερα και με συγκεκριμένους ενδοφαινότυπους, τα οποία ανταποκρίνονται και διαφορετικά στις δοκιμές φαρμάκων. Επιπροσθέτως, εφόσον το PRS δεν ενέχει περιορισμούς, μπορεί

να προσαρμοστεί στο κάθε άτομο και να εγκαινιάσει την εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής στον τομέα του της νόσου του Αλτσχάιμερ. Τα whole genome 'omics' είναι πλέον εφικτά και παρέχουν δεδομένα για όλα τα προϊόντα μεταγραφής του γονιδιώματος και τις θέσεις μεθυλίωσής του. Αυτά τα ευρήματα σε συνδυασμό με πορίσματα άλλων ερευνών θα μπορέσουν τελικά να οδηγήσουν στην εξακρίβωση της βιολογικής αιτιολογίας της νόσου. Οι μελλοντικές προσπάθειες θα επικεντρωθούν στην αποκρυπτογράφηση του τρόπου με τον οποίο αυτές οι παραλλαγές συνδυάζονται και αλληλεπιδρούν ώστε να τροποποιήσουν μονοπάτια και ενδοφαινότυπους με αποτέλεσμα το LOAD. ●

## ABSTRACT

# Genetic Basis of Alzheimer's Disease

**Christina Kanellia, Nikolaos Skoulas, Konstantina Christoforou**

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

Alzheimer's disease is the most common type of dementia, the cause of which is yet to be determined. For this reason, questions arise as to whether this disease is a consequence of genetic factors. The study of the genetic background of the disease led to the discovery of genes and polymorphisms that may be involved in the mechanism of its occurrence. As part of identifying specific genes, various methods and tools such as linkage studies were used to "scan" multiple chromosomal sites throughout the genome, as well as genome-wide association studies (GWAS) aiming at evaluating a collection of genetic variants in the genome. Furthermore, Whole Exome Sequencing (WES) contributed to the sequencing of all genes translated into proteins. However, the

tools mentioned fail to detect polymorphisms of lesser risk but equally important for the onset of the disease. The solution to this problem was provided by the development of Polygenic Risk Scores (PRS) which include all alleles of the genetic loci associated with the disease. Due to these efforts, high-risk genes such as PSEN1, PSEN2 and APP emerged, as well as the APOE, a lower-risk gene, which appears to be, nonetheless, responsible for most cases of the disease. These findings have led to the development of pharmacogenomics and personalized medicine for the treatment of the disease, in addition to the conventional pharmacological approach, giving scientists additional tools in their efforts to halt the progression of Alzheimer's.

**KEY WORDS:** Alzheimer's disease, Polygenic Risk Scores-PRS, GWAS, Whole exome Sequencing-WES

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bertram L, Tanzi ER. Genome-Wide Association Studies in Alzheimer's Disease. *Human Molecular Genetics* 2009; 18(R2): R137–45.
2. Brookes KJ, Morgan K. Genetics of Alzheimer's Disease. In *ELS*, American Cancer Society 2017; 1–16. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0020228.pub2> (27/02/2021).
3. Buxbaum JD, Greengard P. Regulation of APP Processing by Intra- and Intercellular Signals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1996; 777: 327–31.
4. Cady J, Koval ED, Benitez BA, et al. The TREM2 Variant p.R47H Is a Risk Factor for Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA neurology* 2014; 71(4): 449–53.
5. Chapuis J, Hnasmanne F, Gistelink M, et al. Increased Expression of BIN1 Mediates Alzheimer Genetic Risk by Modulating Tau Pathology. *Molecular Psychiatry* 2013; 18(11): 1225–34.
6. Chaudhury S, Karch CM, Jin SC, et al. Alzheimer's Disease Polygenic Risk Score as a Predictor of Conversion from Mild-Cognitive Impairment. *Translational Psychiatry* 2019; 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534556/> (27/02/2021).
7. Cruchaga, Carlos et al. 2014. "Rare Coding Variants in Phospholipase D3 (PLD3) Confer Risk for Alzheimer's Disease." *Nature* 505(7484): 550–54.
8. Duthey B. Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and Other Dementias. WHO 2014; Background Paper: 74. [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_11\\_Alzheimer.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11_Alzheimer.pdf) (15/04/2021)
9. Euesden J, Lewis CM, O'Reilly PF. PRSice: Polygenic Risk Score Software. *Bioinformatics* 2015; 31(9): 1466–68.
10. Fedeli C, Filadi R, Rossi A, Mammucari C, Pizzo P. PSEN2 (Presenilin 2) Mutants Linked to Familial Alzheimer Disease Impair Autophagy by Altering Ca<sup>2+</sup> Homeostasis. *Autophagy* 2019; 15(12): 2044–62.
11. Gerring ZF, Lupton MK, Edey D, Gamazon ER, Derks EM. An Analysis of Genetically Regulated Gene Expression across Multiple Tissues Implicates Novel Gene Candidates in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 2020; 12(1): 43.
12. Hu Y, Zhao T, Zang T, Zhang Y, Cheng L. Identification of Alzheimer's Disease-Related Genes Based on Data Integration Method. *Frontiers in Genetics* 2019; 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355707/> (27/02/2021).
13. Kelleher RJ, Shen J. Presenilin-1 Mutations and Alzheimer's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2017; 114(4): 629–31.
14. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-Analysis of 74,046 Individuals Identifies 11 New Susceptibility Loci for Alzheimer's Disease. *Nature Genetics* 2013; 45(12): 1452–58.
15. Lloret A, Badía M-C, Mora NJ, et al. Gender and Age-Dependent Differences in the Mitochondrial Apoptogenic Pathway in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology & Medicine* 2008; 44(12): 2019–25.
16. Logue MW, Schu M, Vardarajan BN, et al. Two Rare AKAP9 Variants Are Associated with Alzheimer Disease in African Americans. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2014; 10(6): 609-618.e11.
17. Marioni RE, Harris SE, Zhang Q, et al. GWAS on Family History of Alzheimer's Disease. *Translational Psychiatry* 2018; 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5959890/> (25/02/2021).
18. Matarin M, Salih DA, Yasvoina M, et al. A Genome-Wide Gene-Expression Analysis and Database in Transgenic Mice during Development of Amyloid or Tau Pathology. *Cell Reports* 2015; 10(4): 633–44.
19. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2012; 2(8). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405821/> (29/03/2021).
20. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical Epidemiology of Alzheimer's Disease: Assessing Sex and Gender Differences. *Clinical Epidemiology* 2014; 6: 37–48.
21. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annual review of neuroscience* 2011; 34: 185–204.
22. Perry G, Nunomura A, Lucassen P, Lassmann H, Smith MA. Apoptosis and Alzheimer's Disease. *Science (New York, N.Y.)* 1998; 282(5392): 1268–69.
23. Peskind ER. Neurobiology of Alzheimer's Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57 Suppl 14: 5–8.
24. Riih a I, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Alzheimer's Disease in Twins. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie* 1997; 51(3): 101–4.
25. Sierksma A, Lu A, Mancuso R, et al. Novel Alzheimer Risk Genes Determine the Microglia Response to Amyloid- $\beta$  but Not to TAU Pathology. *EMBO Molecular Medicine* 2020; 12(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111111/> (27/02/2021).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- nih.gov/pmc/articles/PMC7059012/ (February 27, 2021).
26. Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, et al. Rare Coding Variants in PLCG2, ABI3 and TREM2 Implicate Microglial-Mediated Innate Immunity in Alzheimer's Disease. *Nature genetics* 2017; 49(9): 1373–84.
  27. Steele NZR, Carr JS, Bonham LW, et al. Fine-Mapping of the Human Leukocyte Antigen Locus as a Risk Factor for Alzheimer Disease: A Case–Control Study. *PLoS Medicine* 2017; 14(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369701/> (29/03/2021).
  28. Thinakaran G, Koo EH. Amyloid Precursor Protein Trafficking, Processing, and Function. *Journal of Biological Chemistry* 2008; 283(44): 5.
  29. Viña J, Lloret A. Why Women Have More Alzheimer's Disease than Men: Gender and Mitochondrial Toxicity of Amyloid-Beta Peptide. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2010; 20 Suppl 2: S527-533.
  30. Wetzel-Smith MK, Hunkapiller J, Bhangale TR, et al. A Rare Mutation in UNC5C Predisposes to Alzheimer's Disease and Increases Neuronal Cell Death. *Nature medicine* 2014; 20(12): 1452–57.
  31. Wirz KTS, Bossers K, Stargardt A, et al. Cortical Beta Amyloid Protein Triggers an Immune Response, but No Synaptic Changes in the APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> Alzheimer's Disease Mouse Model. *Neurobiology of Aging* 2013; 34(5): 1328–42.
  32. Zhang B, Gaiteri C, Bodea L-G. Integrated Systems Approach Identifies Genetic Nodes and Networks in Late-Onset Alzheimer's Disease. *Cell* 2013; 153(3): 707–20.
  33. Zhao N, Liu C-C, Qiao W, et al. Apolipoprotein E, Receptors and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biological psychiatry* 2018; 83(4): 347–57.

# Γενετικά τεστ: Ο Καλός, ο Κακός και ο Άσχημος

Κωνσταντίνα Καρλή, Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη, Γεώργιος Π. Πατρινός\*  
Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Γονιδιωματική Ιατρική χρησιμοποιεί τη γενετική πληροφορία για την καθοδήγηση των κλινικών αποφάσεων. Στη μεταγονιδιωματική εποχή αναδύθηκε μια σειρά νέων μοριακών γενετικών τεστ, συνδράμοντας στην ταχύτατη ανάπτυξη των υπηρεσιών γενετικού ελέγχου. Συνεπακολούθως, ένας αξιοσημείωτος αριθμός ιδιωτικών διαγνωστικών εργαστηρίων παρέχει πλέον μια ευρεία ποικιλία υπηρεσιών γενετικού ελέγχου συχνά επιστρατεύοντας ένα επιχειρηματικό μοντέλο άμεσης πρόσβασης στον καταναλωτή με στόχο την εύρεση υποκείμενων κοινών Μενδελικών διαταραχών, την εξατομίκευση της απόκρισης σε φάρμακα, την απόπειρα προσδιορισμού του ατομικού κινδύνου εκδήλωσης πολυπαραγοντικών νοσημάτων, ή, ακόμα, και τον καθορισμό της ατομικής ταυ-

τότητας. Προσφάτως καταγράφηκε επίσης μια τάση παροχής ιδιωτικών υπηρεσιών γενετικού ελέγχου, που περιλάμβαναν σετ συλλογής δείγματος σιέλου και έσω παρειάς για απομόνωση DNA προς πώληση, χωρίς συνταγογράφηση, στα φαρμακεία. Εγείρονται, ωστόσο, ορισμένα ζητήματα που χρήζουν διευθέτησης αναφορικά με τη διάθεση των γενετικών αυτών τεστ. Τέτοια είναι το κανονιστικό πλαίσιο εκκαθάρισης, η απουσία των επαγγελματιών υγείας, η ενημέρωση των ασθενών και εν γένει του πληθυσμού για τα ενδεχόμενα οφέλη, αλλά και την επιλογή του καταλληλότερου ανά περίπτωση τεστ. Χρειάζεται, επομένως, να ενσωματωθεί ως αναπόσπαστο κομμάτι της διαδικασίας μια μορφή γενετικής συμβουλευτικής για τα γενετικά τεστ που παρέχονται στους καταναλωτές.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: εξατομικευμένη ιατρική, γενετικός έλεγχος, γενετικά τεστ, σετ συλλογής DNA**

## Εισαγωγή

Η Γονιδιωματική ή Εξατομικευμένη Ιατρική αξιοποιεί τη γενετική ή γονιδιωματική πληροφορία ενός ατόμου ως κατευθυντήρια γραμμή εντός του πλαισίου λήψης κλινικών αποφάσεων [1]. Η εξέταση της γονιδιωματικών τόπων ενός ασθενούς, δύναται να επιτρέψει στους θεράποντες ιατρούς να εκτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης μια ασθένειας, εξατομικεύοντας έτσι το θεραπευ-

τικό σχήμα. Ταυτοχρόνως, έχει διευκρινιστεί η μοριακή βάση ενός ολοένα αυξανόμενου αριθμού ασθενειών, και μπορούν πλέον να συσχετισθούν πλήρως με συγκεκριμένους γονοτύπους ή και με πρότυπα γονιδιακής έκφρασης. Ως εκ τούτου, ενισχύεται η διαστρωμάτωση των πασχόντων, σε επίπεδο γονιδιώματος, ως προς την πιθανότητα εκδήλωσης μεγάλου αριθμού γενετικών ασθενειών. Στην εποχή όπου η παροχή εξατομικευμέ-

\* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

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

## ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΕΣΤ

### Με ισχυρή επιστημονική βάση

- Μονογονιδιακά νοσήματα
- Εξατομίκευση της θεραπείας

### Με ισχυρή έως ανύπαρκτη επιστημονική βάση

- Πολυπαραγοντικά νοσήματα
- Εξατομίκευση της διαίτας / διατροφής
- Αθλητικές επιδόσεις
- Πρόσληψη ιχνοστοιχείων
- Lifestyle («Προσωπικότητα», «Ευτυχία»)
- Εθνολογικής προέλευσης / καταγωγής

### Με ισχυρή επιστημονική βάση

#### Νομικά κολάσιμα

- Γενετικής συγγένειας (γενετικό «τεστ απιστίας»)

**Εικόνα 1:** Κατηγοριοποίηση γενετικών τεστ ανάλογα με την επιστημονική τους βάση και κατ' επέκταση κλινική τους χρησιμότητα και νομική ισχύ.

νης υγειονομικής φροντίδας γίνεται ταχέως πραγματικότητα, μέσω της μελέτης τόσο του κλινικού φαινοτύπου όσο και της μοναδικής γονιδιωματικής υπογραφής του κάθε ατόμου, αναμένεται να προκύψουν πρωτόγνωρες ευκαιρίες στο πλαίσιο των κληρονομικών ασθενειών, όχι μόνο βελτιστοποιώντας τις προληπτικές θεραπευτικές στρατηγικές αλλά και εξετάζοντας την προοπτική της εξατομίκευσης συμβατικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Αυτές, θα μπορούσαν ενδεχομένως να πραγματοποιούνται σε ένα πρώιμο στάδιο εκδήλωσης μιας γενετικής διαταραχής ή ακόμη και προληπτικά [2]. Η ιδέα της στοχευμένης σε μεταλλάξεις παρέμβασης έχει ήδη υλοποιηθεί σε ορισμένες αντικαρκινικές θεραπείες [3].

Παράλληλα, η τεχνολογία του μοριακού γενετικού ελέγχου έχει εξελιχθεί, και υψηλής ακριβείας τεστ γονιδιωματικών μικροσυστοιχιών έχουν αντικαταστήσει χαμηλής ή μέτριας απόδοσης αναλυτικές τεχνικές. Το γεγονός αυτό προώθησε τη ραγδαία ανέλιξη της βιομηχανίας γενετικού ελέγχου [4], καθώς ένας αξιολογός αριθμός ιδιωτικών εργαστηρίων παρέχει επί του παρόντος πλήθος υπηρεσιών και πάνω από 2.000 είδη γενετικών ελέγχων, χρησιμοποιώντας συχνά ένα επιχειρηματικό μοντέλο άμεσης διάθεσης στον καταναλωτή [4]. Τα γενετικά εργαστήρια προσφέρουν τέτοιες εξετάσεις για προγεννητικό έλεγχο ή ακόμη και σε πλαίσια οικογενειακού προγραμματισμού για τον εντοπισμό μεταλλάξεων που οδηγούν σε Μενδελικές διαταραχές όπως η κυστική ίνωση και η β-θαλασσαιμία. Ταυτόχρονα, διατίθενται και γενετικά τεστ που εκτιμούν τον κίνδυνο ως προς ένα πλήθος πολυπαραγοντικών ασθενειών, μεταξύ των οποίων η καρδιακή/καρδιαγγειακή νόσος, η υπέρταση, ο διαβήτης, η οστεοπόρωση, ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού. Στην πράξη, παρά τους

υπερβολικούς ισχυρισμούς για τους προσφερόμενους γενετικούς ελέγχους και τη λήψη εξακριβωμένων προγνωστικών στοιχείων από τους γενετικούς δείκτες αυτών, η ανεπάρκεια του τρέχοντος επιστημονικού υποβάθρου καθιστά μη ακριβή και άρα αναξιόπιστο τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης κοινών ασθενειών, όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης και οι καρδιακές/καρδιαγγειακές παθήσεις. [5-8] (βλ. <http://www.gao.gov/new.items/d10847t.pdf>).

### Διάθεση και ταξινόμηση γενετικών τεστ

Πρόσφατα αναδύθηκε μια νέα τάση παροχής ιδιωτικών υπηρεσιών γενετικού ελέγχου, δηλαδή σερβιτόρες συλλογής σιέλου και έσω παρειάς για την απομόνωση DNA που παρέχονται προς πώληση σε φαρμακεία χωρίς συνταγογράφηση. Αυτά τα τεστ διαφέρουν από τα τυπικά τεστ εγκυμοσύνης ή ελέγχου του σακχάρου, καθώς βασίζονται σε απομόνωση και ανάλυση γενετικού υλικού και όχι σε βιοχημικούς δείκτες άμεσης συσχέτισης. Αυτή η κατάσταση αποκλίνει από το τυπικό μοντέλο γενετικού ελέγχου άμεσα διαθέσιμου στον καταναλωτή, διότι περιλαμβάνει την διάθεση από επαγγελματίες υγείας (φαρμακοποιούς), οι οποίοι σε όλες τις περιπτώσεις και σε πολλές χώρες, αποτελούν δίαυλο μεταξύ των γενετικών παροχών και των πελατών τους.

Φαίνεται πως αρκετά γενετικά εργαστήρια τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ έχουν συνεργαστεί με φαρμακεία για την παροχή υπηρεσιών στο ευρύ κοινό. Τα ιδιωτικά αυτά εργαστήρια προσφέρουν τους ακόλουθους τύπους γενετικών δοκιμών: (α) γενετικά τεστ για τον εντοπισμό μονογονιδιακών (Μενδελικών) διαταραχών (β) φαρμακογονιδιωματικά τεστ για την εξατομίκευση της φαρμακευτικής θεραπείας (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου) π.χ. για την καθοδήγηση των θεραπευ-

τικών αποφάσεων βάσει συγκεκριμένων μεταλλάξεων (γ) «προγνωστικά γονιδιωματικά τεστ» για πολυσχιδή νοσήματα και χαρακτηριστικά π.χ. για καρδιαγγειακή νόσο, οστεοπόρωση, διαβήτη, για την απόδοση των αθλητών, κ.α. (δ) διατροφογονιδιωματικά τεστ για την εξατομίκευση των επιλογών διατροφής για απώλεια βάρους (ε) τεστ DNA για ταυτοποίηση. Τα παραπάνω τεστ μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες βάσει δεοντολογίας (Εικ. 1):

1. Εξετάσεις για τον εντοπισμό κληρονομικών ιδιοτήτων που αναμφίβολα αντιστοιχούν σε (α) μονογονιδιακές διαταραχές (β) αποτελεσματικότητα ή τοξικότητα σε φαρμακοθεραπεία. Συνήθως, και ειδικότερα στην περίπτωση κοινών γενετικών/γονιδιωματικών διαταραχών, υπάρχει αδιάσειστη επιστημονική βάση στον συσχετισμό γονοτύπου-φαινοτύπου και έγκριση από μεγάλους ρυθμιστικούς οργανισμούς, όπως ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (United States Food and Drug Administration, FDA, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)) και η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (European Medicines Agency, CHMP-Pharmacogenomics Working Party, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Όσον αφορά ορισμένα αντιπηκτικά, ψυχιατρικά και αντικαρκινικά φάρμακα έχουν βρεθεί αρκετοί φαρμακογονιδιωματικοί δείκτες σε γονίδια που κωδικοποιούν μεταβολικά ένζυμα ή μεταφορείς οι οποίοι προβλέπουν αξιόπιστα την αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων, ενώ αρκετοί δείκτες (τεστ για τα *CYP2D6*, *CYP2C9*, *VKORC1* και άλλα φαρμακογονίδια) έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία στην κλινική πράξη.

2. Εξετάσεις για τη διάγνωση σύνθετων καταστάσεων υγείας ή και καταστάσεων όπου η σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου δεν είναι καλά τεκμηριωμένη π.χ. καρδιαγγειακών διαταραχών, διαβήτη, οστεοπόρωσης κ.λπ., λόγω παράλληλης επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως διατροφή, συνήθειες. Αυτό δεν επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό κινδύνου εμφάνισης ασθενειών βάσει γενετικού προφίλ, μιας και στην τελική εκδήλωση της νόσου εμπλέκονται πολλά γονίδια τα οποία δεν είναι ακόμη γνωστά στις μέρες μας αλλά και πληθώρα περιβαλλοντικών παραμέτρων. Η κατάσταση αυτή είναι παρόμοια με την προσπάθεια επίλυσης ενός παζλ ενώ λείπει μεγάλος αριθμός κομματιών. Ο προσδιορισμός του κινδύνου στα συγκεκριμένα γενετικά τεστ διεξάγεται σύμφωνα με δείκτες και με τη βοήθεια αλγορίθμων. Όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικοί γενετικοί δείκτες ή αλγόριθμοι, ενδέχεται να προκύψουν διαφορετικά προφίλ κινδύνου για το ίδιο το άτομο [9]. Στην περίπτωση αυτή, η έκδοση ανακριβών αποτελεσμάτων ίσως οδηγήσει είτε σε αβάσιμη ανησυχία και ως εκ τού-

του σε εσφαλμένες, δαπανηρές και δυνητικά επικίνδυνες παρεμβάσεις από τους ασθενείς ή, στον αντίποδα, σε λανθασμένο εφησυχασμό και αδράνεια.

3. Ηθικά ή και νομικά αμφισβητήσιμα γενετικά τεστ, παρά την επιστημονική τους ορθότητα. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι ο έλεγχος βιολογικής συγγένειας με απομόνωση και ανάλυση DNA ενός ατόμου δίχως τη συγκατάθεσή του (το λεγόμενο «γενετικό τεστ απιστίας»). Σε τέτοιες περιπτώσεις, τουλάχιστον στην Ευρώπη και σε ορισμένες πολιτείες της Αμερικής, οι εμπλεκόμενοι θα κατηγορούνταν, βάσει νόμου, για πλημμέλημα [10].

### Εγείρομενα ζητήματα και περιορισμοί

Υπάρχουν σίγουρα πολλά πλεονεκτήματα όσον αφορά τα γενετικά τεστ για διάγνωση μονογονιδιακών διαταραχών και για Φαρμακογονιδιωματική. Αρχικά, με την ευαισθητοποίηση σε θέματα που αφορούν τη Γενετική, τα γενετικά τεστ μπορούν να δώσουν στο άτομο τη δυνατότητα να παίρνει αποφάσεις ευνοϊκές για την υγεία του, συμπεριλαμβανομένης και της υιοθέτησης ενός καλύτερου τρόπου ζωής. Επιπρόσθετα, η διαθεσιμότητα αυτού του είδους γενετικών τεστ ενδέχεται να συμβάλει σε μία γενική μείωση του κόστους των γενετικών ελέγχων ως απόρροια εμπορικού ανταγωνισμού. Παρόλα αυτά, εγείρονται μερικά ζητήματα σχετικά με την παροχή των σετ συλλογής DNA στα φαρμακεία, ώστε να εξασφαλισθεί ότι η διαδικασία είναι πρόσφορη και όχι παραπλανητική προς το ευρύ κοινό.

Στις ΗΠΑ, απαιτείται κανονιστικό πλαίσιο εκκαθάρισης πριν από την εμπορική διάθεση ενός σετ συλλογής DNA (μέσω σάλιου, ούρων ή επιχρίσματος παρειάς). Το 2010 ο FDA απαγόρευσε μία εμπορική συνεργασία μεταξύ της Walgreens, μιας αλυσίδας φαρμακείων λιανικής πώλησης, και της εταιρείας Pathway Genomics, ενός ιδιωτικού γενετικού εργαστηρίου, που αφορούσε την παροχή μιας ποικιλίας μη συνταγογραφούμενων γενετικών τεστ, αφού η εταιρεία δεν είχε προηγουμένως προβεί σε κανονιστική εκκαθάριση για την πώληση του σετ συλλογής σάλιου για ιατρικούς σκοπούς [11]. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, σε πολλές χώρες της Ευρώπης εκλείπει τόσο αυτή η νομοθεσία – ακόμα και ως οδηγία του EMA – όσο και η διάθεση ενός γενετικού ελέγχου άμεσα στον καταναλωτή, αφού δεν έχουν δημιουργηθεί έως τώρα οι κατάλληλες συνθήκες. [12].

Ακόμα ένα φλέγον ζήτημα είναι η ελλιπής γενετική εκπαίδευση των σχετικών επαγγελματιών υγείας, και συγκεκριμένα των φαρμακοποιών και των ιατρών [13]. Τα εν λόγω γενετικά τεστ δεν περιλαμβάνουν λεπτομερή συμβουλευτική προηγούμενη ή



επακόλουθη του τεστ, κι έτσι ο καταναλωτής είναι αδύνατο να ερμηνεύσει μόνος του τα αποτελέσματα του τεστ. Επιπλέον, τα περισσότερα εξ αυτών συμπεριλαμβάνουν έναν αριθμό προειδοποιήσεων και, αν αυτό δεν εκτιμηθεί πλήρως από τον χρήστη, η παρανόηση των κλινικών προτάσεων θα αποτελεί πιθανότατα τον κανόνα και όχι την εξαίρεση. Όταν ρωτήθηκαν ιατροί και φαρμακοποιοί στις ΗΠΑ [14, 15] και σε μερικές χώρες της Ευρώπης [16, 17] στα πλαίσια ερευνητικών μελετών, πολλοί δήλωσαν ότι στερούνται βασικής γενετικής εκπαίδευσης που θα τους επέτρεπε να εκτιμήσουν ορθά το σύνολο της πληροφορίας που μπορεί να εξαχθεί από τα γενετικά τεστ, ώστε να παρέχουν καλύτερες υπηρεσίες υγείας. Επίσης, αναγνώρισαν ότι ακόμη και αν τα γενετικά τεστ είναι δυνητικά επωφελή, θα αδυνατούσαν να τα κατανοήσουν σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι ικανοί να μεταφέρουν την κατάλληλη διαγνωστική πληροφορία στους ασθενείς τους. Τόσο οι ασθενείς όσο και το ευρύ κοινό είτε αγνοούν τα οφέλη του γενετικού ελέγχου είτε δυσκολεύονται να διακρίνουν τα έγκυρα και ενημερωτικά από τα ανώφελα ή δυνητικά επιβλαβή. Έτσι, είναι δυνατό να δημιουργηθεί σύγχυση ή παραπλάνηση σχετικά με το ποιο τεστ θα μπορούσε να αποφέρει προσωπικό όφελος στους καταναλωτές και πόσο αποτελεσματικό θα ήταν αυτό στη βελτίωση της υγείας τους μακροπρόθεσμα ή και στη μείωση των ιατρικών τους εξόδων. Επιπρόσθετα, οι ίδιοι οι καταναλωτές θα ετίθεντο σε κίνδυνο εάν (α) στηρίζονταν υπερβολικά σε τεστ που δεν έχουν επιστημονική εγκυρότητα ή έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές ή και δημιουργούν ενδοιασμούς βασισμένους σε υπάρχουσες επιστημονικές γνώσεις ή, (β) έπαιρναν σημαντικές ιατρικές αποφάσεις και καθόριζαν τον τρόπο ζωής τους βασιζόμενοι στα αποτελέσματα αυτών των τεστ χωρίς πρώτα να συμβουλευτούν κάποιον κατάλληλα ενημερωμένο και επαρκώς εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας που μπορεί να εκτιμήσει τους περιορισμούς και να συνθέσει μια ολιστική εικόνα της τρέχουσας και προοπτικής κατάστασης υγείας και ευεξίας.

### Η κατάσταση στην Ελλάδα

Στη χώρα μας δεν υπάρχει δυστυχώς επαρκές ρυθμιστικό πλαίσιο για να ελέγχει τη λειτουργία των εν λόγω ιδιωτικών εργαστηρίων γενετικής ανάλυσης που παρέχουν γενετικές υπηρεσίες κατευθείαν στον ενδιαφερόμενο. Τα γενετικά αυτά εργαστήρια δεν είναι ιατρικές εταιρείες αλλά εταιρείες γενετικής ανάλυσης ενώ ορισμένα από αυτά δεν διαθέτουν καν ερ-

γαστηριακό εξοπλισμό αλλά αποτελούν στην ουσία μεσάζοντες και «διαμετακομιστικά κέντρα» για την προώθηση των γενετικών αναλύσεων σε εργαστήρια της ημεδαπής ή και της αλλοδαπής ακόμη, εγείροντας σημαντικά ηθικά και νομικά ζητήματα.

Συγκεκριμένα, υπάρχουν πάνω από 10 ιδιωτικά γενετικά εργαστήρια, κυρίως στην Αθήνα αλλά και τη Θεσσαλονίκη, τα οποία παρέχουν κυρίως γενετικές αναλύσεις για την εξατομίκευση της διαίτας, την συσχέτιση γενετικού προφίλ και αθλητικών επιδόσεων αλλά και άλλων παρεμφερών γενετικών αναλύσεων κατευθείαν στον καταναλωτή, ενώ δύο ιδιωτικά εργαστήρια παρέχουν γενετικές αναλύσεις συγγένειας, ένα εύσχημο συνώνυμο των γενετικών τεστ απιστίας [18]. Τα εργαστήρια αυτά χρησιμοποιούν ευφάνταστες διαφημίσεις για να τραβήξουν το ενδιαφέρον του κοινού, συχνά με διαδικτυακές συναντήσεις και μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Πολλά από τα εργαστήρια αυτά έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιήσει και αθέμιτα μέσα προσέγγισης πελατών, όπως για παράδειγμα εκστρατείες «ενημέρωσης για τα οφέλη του γενετικού ελέγχου» μαθητών και γονέων στα σχολεία, χρησιμοποιώντας όμως κανάλια διαφήμισης των αντιστοίχων εταιρειών, παρά τη ρητή, περί του αντιθέτου, απαγόρευση από την αντίστοιχη διεύθυνση του Υπουργείου Παιδείας, με αποτέλεσμα την άμεση ανάκληση της αντίστοιχης άδειας από το Υπουργείο μετά από σχετική καταγγελία. Μάλιστα, το εν λόγω ιδιωτικό εργαστήριο γενετικής ανάλυσης ανέστειλε τη λειτουργία του, δραστηριοποιούμενο πια στην πώληση άλλων παραφαρμακευτικών προϊόντων. Άλλα ιδιωτικά εργαστήρια γενετικής ανάλυσης που χρησιμοποιούν το αντίστοιχο μοντέλο προώθησης γενετικών αναλύσεων χρησιμοποιούν τηλεοπτικό χρόνο σε πρωινές εκπομπές ή ακόμη και τηλεφωνικές εταιρείες (cold-call companies) για την προσέγγιση του κοινού. Και αυτό παρά το γεγονός ότι η συσχέτιση γενετικών δεικτών και διατροφής και αθλητικών επιδόσεων δεν έχει ακόμη τουλάχιστον την έγκριση για χρήση στην κλινική πράξη [19, 20], με κινδύνους για την υγεία των ενδιαφερομένων από την παρερμηνεία των αποτελεσμάτων τέτοιων γενετικών αναλύσεων [21, 22].

Τα παραπάνω καθιστούν περισσότερο από ποτέ αναγκαία τη θέσπιση αυστηρών νόμων που να διέπουν τη λειτουργία των εν λόγω εργαστηρίων για την προστασία του κοινού και των ασθενών που πολύ συχνά γίνονται αντικείμενο παραπλάνησης από τα εν λόγω γενετικά εργαστήρια. Για τον λόγο αυτό έχει εδώ και χρόνια δημοσιευθεί η γνώμη της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής σχετικά με τις γενετικές αναλύσεις κατευθείαν στον καταναλωτή στην Ελλάδα [23, 24]

### Συμπεράσματα

Για όλους τους λόγους που συζητήθηκαν παραπάνω, η γενετική συμβουλευτική θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της διαδικασίας των γενετικών εξετάσεων [25]. Για τον σκοπό αυτό, χρειάζεται να είναι διαθέσιμη στον ασθενή σε κάθε βήμα της διαδικασίας: ίσως σαν μία, σχετική με την εξέταση, υπηρεσία μιας διαζώσης ή διαδικτυακής συνεδρίας ώστε να καθορίζεται τι είδους πληροφορία ένα άτομο επιθυμεί να αποκτήσει από την εν λόγω εξέταση και πώς αυτή θα επηρεάσει τη θεραπεία ή τον τρόπο ζωής του μετά την εξέταση. Επιπλέον, απαιτείται η μέριμνα για την υποχρεωτική βασική εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας κατά την πρακτική τους σχετικά με τα γενετικά τεστ που διαθέτουν προς πώληση, ώστε να είναι ικανοί να συμβουλεύουν τους ενδιαφερομένους ανάλογα, να τους κατευθύνουν προς το τεστ που είναι καταλληλότερο για τις ανάγκες τους, να τους καθοδηγούν κατά τη διεκπεραίωση του και μετά από αυτήν, στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων του. Οι εμπλεκόμενοι με τις γενετικές αναλύσεις επαγγελματίες υγείας πρέπει επίσης να ενθαρρύνονται να επιδιώκουν συνεχή γενετική εκπαίδευση, όπως, για παράδειγμα, από πιστοποιημένα επιμορφωτικά σεμινάρια τοπικών πανεπιστημίων ή και διεθνών οργανισμών. Αυτό αφορά ειδικότερα εκείνους που δεν εξειδικεύτηκαν επαρκώς στην πορεία των προπτυχιακών σπουδών τους. Παρόλα αυτά, μία πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι ελάχιστοι συμμετέχοντες αξιοποίησαν την υπηρεσία γενετικής συμβουλευτικής μετά από έναν εξατομικευμένο γενετικό έλεγχο διατιθέμενο άμεσα στον καταναλωτή [26]. Ωστόσο, η από-

φαση, σχετικά με το αν ο συμμετέχων θα δεχθεί κάποια, προσφερόμενη κατά την πώληση του τεστ, υπηρεσία γενετικής συμβουλευτικής, οφείλει να αποτελεί επιλογή του. Παρότι υπάρχουν σημαντικές ανησυχίες ως προς τον τρόπο εφαρμογής των παραπάνω, με τις κατάλληλες συμφωνημένες διασφαλίσεις και με τη θέσπιση απαραίτητου νομοθετικού πλαισίου, θα γίνει εφικτή η σταδιακή υποχώρηση της τρέχουσας τάσης προς τους μη ρυθμισμένους κανονιστικά, γενετικούς ελέγχους άμεσης διάθεσης στον καταναλωτή. Τόσο οι ασθενείς όσο και το ευρύ κοινό θα πρέπει να αποδεχτούν ότι ένα γενετικό τεστ ποτέ δε θα είναι πλήρως διαφωτιστικό, και ότι θα παραμένουν πολλοί περιορισμοί, τόσο ως προς τη διαδικασία της εξέτασης όσο και ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι οι γνώσεις του ανθρώπου πάνω στο γονιδίωμα παραμένουν αρκετά στοιχειώδεις, γεγονός το οποίο μπορεί, μεταφορικά μιλώντας, να παρομοιαστεί με τον δίσκο της Φαιστού [27], όπου κανείς μπορεί να καταλάβει σε κάποιο βαθμό τους μεμονωμένους χαρακτήρες, αλλά σίγουρα όχι το συνολικό νόημα του κειμένου. ●

#### **Σύγκρουση συμφερόντων**

*Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν καμία σύγκρουση συμφερόντων. Ο ΓΠΠ είναι Τακτικό Μέλος και Εθνικός Εκπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) – Pharmacogenomics Working Party, Άμστερνταμ, Ολλανδία.*

## ABSTRACT

# Genetic tests: The Good, the Bad and the Ugly

**Konstantina Karli, Maria-Despina Tsatsaroni, George P. Patrinos**

Genomic medicine seeks to exploit an individual's genomic information in the context of guiding the clinical decision-making process. In the post-genomic era, a range of novel molecular genetic testing methodologies have emerged, allowing the genetic testing industry to grow at a very rapid pace. As a consequence, a considerable number of private laboratories now provide a wide variety of genetic testing services, often employing a direct-

to-consumer (DTC) business model to identify genomic variants underlying (or associated with) common Mendelian disorders, to individualize drug response, to attempt to determine an individual's risk for a range of multifactorial diseases, or even to determine a person's identity. Recently, a novel trend in the provision of private molecular genetic testing services also emerged, namely saliva and buccal swab collection kits (for DNA) isolation

being offered for sale over-the-counter in drug stores. There are, however, a number of issues to be addressed in relation to the marketing of DNA collection kits for genetic testing, namely a requirement for regulatory clearance, the comparative lack of appropriate training in genetics of the professionals involved, and most importantly,

the lack of awareness of the general public with respect to the potential benefits or possible risks of the various genetic tests offered, which may result in confusion as to which test should be chosen. As such, some form of genetic counselling should ideally be integrated into, and made inseparable from, the genetic testing process.

**KEY WORDS:** Personalised Medicine, genetic testing, genetic tests, DNA collection kits

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cooper DN, Chen JM, Ball EV, Howells K, Mort M, Phillips AD, Chuzhanova N, Krawczak M, Kehrer-Sawatzki H, Stenson PD: Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. *Hum Mutat* 2010, 31(6):631–655.
2. Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, Stefánsson K: Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Genet* 2010, 11(2):161–165.
3. Dancy JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ: The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell* 2012, 148:409–420.
4. Ginsburg GS, Willard HF: Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res* 2009, 154(6):277–287.
5. Janssens AC, Aulchenko YS, Elefante S, Borsboom GJ, Steyerberg EW, van Duijn CM: Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction. *Genet Med* 2006, 8(7):395–400.
6. Evans DM, Visscher PM, Wray NR: Harnessing the information contained within genome-wide association studies to improve individual prediction of complex disease risk. *Hum Mol Genet* 2009, 18(18):3525–3531.
7. Moonesinghe R, Liu T, Houry MJ: Evaluation of the discriminative accuracy of genomic profiling in the prediction of common complex diseases. *Eur J Hum Genet* 2010, 18(4):485–489.
8. Kundu S, Karssen LC, Janssens AC: Analytical and simulation methods for estimating the potential predictive ability of genetic profiling: a comparison of methods and results. *Eur J Hum Genet* 2012, 20(12):1270–1274.
9. Imai K, Kricka LJ, Fortina P: Concordance study of 3 direct-to-consumer genetic-testing services. *Clin Chem* 2011, 57(3):518–521.
10. Joh EE: DNA theft: recognizing the crime of non-consensual genetic collection and testing. *Boston Univ Law Rev* 2011, 91:665–700.
11. Letter from FDA to Pathway Genomics Corporation Concerning the Pathway Genomics Genetic Health Report. <http://www.fda.gov/Medical-Devices/ResourcesforYou/Industry/ucm211866.htm>.
12. Kricka LJ, Fortina P, Mai Y, Patrinos GP: Direct-access genetic testing: the view from Europe. *Nat Rev Genet* 2011, 12(10):670.
13. Reydon TA, Kampourakis K, Patrinos GP: Genetics, genomics and society: the responsibilities of scientists for science communication and education. *Per Med* 2012, 9(6):633–643.
14. Dodson C, van Riper M: Analysis of clinicians' attitudes towards pharmacogenomics. *Per Med* 2011, 8(5):533–540.
15. Roederer M, van Riper M, Valgus J, Knafi G, McLeod H: Knowledge, attitudes and education of pharmacists regarding pharmacogenetic testing. *Per Med* 2012, 9(1):19–27.
16. Makeeva OA, Markova VV, Roses AD, Puzyrev VP: An epidemiologic-based survey of public attitudes towards predictive genetic testing in Russia. *Per Med* 2010, 7(3):291–300.
17. Mai Y, Koromila K, Sagia A, Cooper DN, Vlachopoulos G, Lagoumintzis G, Kollia P, Poulas K, Stathakopoulos V, Patrinos GP: A critical view of the gen-

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- eral public's awareness and physicians' opinion of the trends and potential pitfalls of genetic testing in Greece. *Per Med* 2011, 8(5):551-561.
18. Kechagia S, Mai Y, Vidalis T, Patrinos GP, Vayena E. Personal genomics in Greece: an overview of available direct-to-consumer genomic services and the relevant legal framework. *Public Health Genomics*. 2014, 17(5-6):299-305.
19. Pavlidis C, Lanara Z, Balasopoulou A, Nebel JC, Katsila T, Patrinos GP. Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *OMICS*. 2015, 19(9):512-520.
20. Pavlidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom*. 2015, 4:50-53.
21. Pavlidis C, Nebel JC, Katsila T, Patrinos GP. Nutrigenomics 2.0: The Need for Ongoing and Independent Evaluation and Synthesis of Commercial Nutrigenomics Tests' Scientific Knowledge Base for Responsible Innovation. *OMICS*. 2016, 20(2):65-68.
22. Koromina M, Konstantinidou V, Georgaka M, Innocenti F, Patrinos GP. Nutrigenetics and nutrigenomics: ready for clinical use or still a way to go? *Per Med*. 2020, 17(3):171-173.
23. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής (2013). Γνώμη για την άμεση πρόσβαση στις γενετικές εξετάσεις - [http://www.bioethics.gr/images/pdf/GNOMES/OPINION\\_DTC\\_genetic\\_tests\\_Final\\_GR.pdf](http://www.bioethics.gr/images/pdf/GNOMES/OPINION_DTC_genetic_tests_Final_GR.pdf) (πρόσβαση στο άρθρο 7 Μαρτίου 2021).
24. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής (2013). Έκθεση για την άμεση πρόσβαση στις γενετικές εξετάσεις - [http://www.bioethics.gr/images/pdf/GNOMES/REPORT\\_DTC\\_genetic\\_tests\\_Final\\_GR.pdf](http://www.bioethics.gr/images/pdf/GNOMES/REPORT_DTC_genetic_tests_Final_GR.pdf)
25. Levin E, Riordan S, Klein J, Kieran S: Genetic counseling for personal genomic testing: optimizing client uptake of post-test telephonic counseling services. *J Genet Couns* 2012, 21(3):462-468.
26. Darst B, Madlensky L, Schork N, Topol E, Bloss C: Perceptions of genetic counseling services in direct-to-consumer personal genomic testing. *Clin Genet* 2013. doi:10.1111/cge.12166.
27. Balistier T: *The Phaistos Disc: An Account of its Unsolved Mystery*. Mähringen: Verlag Thomas Balistier; 2000.

## ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Αρχές χαρτογράφησης του προσωπικού γονιδιώματος στον Απόστολο Παύλο

Αρχιμ. Δημήτριος Π. Καλημέρης

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Θεολογική Σχολή, Αθήνα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χαρτογράφηση Προσωπικού Γονιδιώματος αποτελεί κορυφαίο βιοτεχνολογικό επίτευγμα με απρόβλεπτες συνέπειες και επιπτώσεις σε πολλούς τομείς της ανθρώπινης ζωής. Πολλά θέματα της καθημερινότητας θα αναθεωρηθούν, πολλά αιτήματα θα απαντηθούν, πολλά αδιέξοδα θα αρθούν. Αυτός ο πολυδύναμος χαρακτήρας της χαρτογράφησης του προσωπικού γονιδιώματος χρειάζεται εμπλουτισμό της μεθοδολογίας για να γίνει πιο προσιτή στον γενικό πληθυσμό αλλά παράλληλα χρειάζεται αρχές και προϋποθέσεις που θα την καταστήσουν ασφαλή.

Σ' αυτήν την προοπτική η σύγχρονη βιοηθική αναζητά σταθερές αξίες που θα προστατεύουν την ΧΠΓ από την διάπραξη του βιοτεχνολογικού σφάλματος, σ' αυτά τα πλαίσια πολύ χρήσιμη αποδεικνύεται η ανθρωπολογία του Αποστόλου Παύλου η οποία μπορεί να προσφέρει σε μια βαθύτερη κατανόηση της ΧΠΓ θέτοντας αρχές που εξασφαλίζουν το ηθικό και θεραπευτικό συμφέρον του φορέα της ατομικής γενετικής πληροφορίας και αποτελούν πολύ χρήσιμες κατευθύνσεις στην βιοτεχνολογική αξιοποίηση της χαρτογράφησης του προσωπικού γονιδιώματος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ανθρώπινο γονιδίωμα, χαρτογράφηση, Απόστολος Παύλος, βιοτεχνολογία

## Εισαγωγή

Η σύγχρονη βιοηθική καλείται να διαχειρισθεί με τον πιο ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο τον τεράστιο όγκο γενετικών δεδομένων που συσσωρεύονται διαρκώς και με απειλητικό τρόπο για την διαφύλαξή τους. Έχει λοιπόν ανάγκη να χαρτογραφήσει και αυτή παράλληλα με την χαρτογράφηση του προσωπικού γονιδιώματος, αρχές και κανόνες που θα προστατεύσουν την ατομική γενετική πληροφορία αλλά και το φορέα της από ανεπίτρεπτες χρήσεις εις βάρος του ηθικού και θεραπευτικού του συμφέροντος. Σ' αυτή την περίπτωση η ανθρωπολογία του Αποστόλου Παύλου, όπως διατυπώνεται στις επιστολές του αποτελεί τον μαγνητικό βορρά για τον

προσανατολισμό της σύγχρονης επείγουσας βιοηθικής.

## Παράθεση ανάλυση και ερμηνεία

1.ΡΩΜ 2, 9. «θλίψις καὶ στενοχωρία ἐπὶ πᾶσαν ψυχὴν ἀνθρώπου τοῦ κατεργαζομένου τὸ κακόν, Ἰουδαίου τε πρῶτον καὶ Ἕλληνας»·

1.1: Η χαρτογράφηση και οι κατεργαζόμενοι το κακόν

Η ΧΠΓ δεν κινδυνεύει από την ανασφάλεια των συμπερασμάτων της, αλλά από μια περιχαρακωμένη ομάδα ανθρώπων που θα θελήσουν να υπονομεύσουν κυρίως με τη σιωπή τους κι όχι με το λόγο τους, τις επιτυχίες της. Κάθε προσπάθεια σύγκρουσης με τη δομική αρτιότητα της ΧΠΓ θα αποδειχθεί μάταιη, αλλά και κάθε

\* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Θεολογική Σχολή, Πανεπιστημιούπολη, Ζωγράφου, Τ.Κ. 157 72, Αθήνα  
Email: dimkalmer@yahoo.gr

μορφή διαφωνίας για την ευρύτητα και την ακρίβεια των αποτελεσμάτων της, δε θα οδηγήσει στην ανατροπή της. Συνεπώς αυτοί που θα θελήσουν τον παραγκωνισμό της και την υποβάθμισή της, θα προτιμήσουν να αποκρύψουν τις επιτυχίες της και να αποσιωπήσουν τον επωφελή βηματισμό της. Αυτοί συνιστούν τους κατεργαζομένους το κακόν κατά τον Απόστολο Παύλο. Είναι αυτοί που θεωρούν ενάρετη κάθε μορφή παραίτησης από την πρακτική χρήση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος και την εισαγωγή της βιοτεχνολογικής πράξης στην ιατρική καθημερινότητα. Κάθε φορά που η στάση απέναντι στη ΧΠΓ είναι η σιωπή δεν είναι δείγμα αιδήμοσύνης, αλλά εχθρική αντιμετώπιση της μεθοδολογίας της.

2. ΡΩΜ 15, 2. «ἕκαστος ἡμῶν τῷ πλησίον ἀρεσκέτω εἰς τὸ ἀγαθὸν πρὸς οἰκοδομήν»

### 2.1: Η χαρτογράφηση και ο πλησίον

Ο πλησίον κεντρική έννοια της Παύλειας και γενικότερα της βιβλικής ανθρωπολογίας, παίζει πολύ σπουδαίο ρόλο στην ηθική αξιολόγηση της ΧΠΓ. Κάθε φορά ο φορέας της ατομικής γενετικής πληροφορίας που καλείται να την καταθέσει στη ΧΠΓ, είναι πάντοτε ο «πλησίον», δηλαδή αυτός που έχει όλα τα χαρακτηριστικά της Παύλειας οπτικής, τα οποία θα μπορούσαμε να διακρίνουμε σε τέσσερις επιμέρους ιδιότητες. Α) πλησίον είναι ο αναγκαίος άλλος, αυτός που διασώζει τον κάθε άνθρωπο από τον κίνδυνο της αυτοεπιβεβαίωσής του. Β) πλησίον είναι η απόλυτη οδός για την αυτογνωσία. Γ) πλησίον είναι η ολοκληρωμένη εικόνα του εσωτερικού μας εαυτού. Δ) πλησίον είναι η ασφαλής τεκμηρίωση της αλληλεγγύης και του αλτροϊσμού. Μέσα από αυτές τις συντεταγμένες ο πλησίον στη ΧΠΓ είναι αυτός που καθιστά αναγκαία τη διακρίβωση του γενετικού μας υλικού αλλά και τη διάθεση της γενετικής μας ιδιοσυστασίας προς όφελος των άλλων.

### 2.2: Η χαρτογράφηση αγαθόν προς οικοδομήν

Αποτελεί μονόπλευρη απροσεξία η θεώρηση της ΧΠΓ ως αγαθού που εξυπηρετεί μονομερώς τη βιολογική αγορά, δηλαδή την ανταλλαγή υπηρεσιών, μεθόδων και επιτευγμάτων. Η Παύλεια θεώρηση της προσφοράς της ΧΠΓ ως αγαθού προς οικοδομήν καθιστά απολύτως ευδιάκριτο το ηθικό συμφέρον του φορέα. Η εξόρυξη και διαχείριση της ατομικής γενετικής πληροφορίας δεν εξαντλείται στην αγοραία χρήση της αλλά αποτελεί παράλληλα μια γνώση που υπερβαίνει την απλή επινόηση και οδηγεί στη βαθιά κατανόηση του γενετικού μας εαυτού. Η βεβαιότητα του φορέα ότι η γενετική του σύσταση θα εξυπηρετήσει εκτός από κλινικές εκδοχές και ανθρωποκεντρικές επιλογές θα του εξασφαλίσει την

απόλυτη συναρμογή του ηθικού και θεραπευτικού συμφέροντος στο πρόσωπό του. Άρα η ΧΠΓ ταυτίζεται με το Παύλαιο αγαθό προς οικοδομήν, έχοντας εκπληρώσει τις ηθικές υποχρεώσεις της μεθοδολογίας της προς την οικουμενική διάσταση της γενετικής γνώσης.

3. Α΄ ΚΟΡ 10, 24 «μηδεὶς τὸ ἑαυτοῦ ζητεῖτω, ἀλλὰ τὸ τοῦ ἑτέρου ἕκαστος».

### 3.1: Η χαρτογράφηση δεν ζητεί το εαυτού

Η Παύλεια οριοθέτηση του ηθικού συμφέροντος ως εκείνου που τίθεται ως αίτημα προφανούς εξωστρέφειας διακρίνοντας τα αιτήματα του φορέα σε ατομοκεντρικά και αλτροιστικά συνιστά για τη ΧΠΓ κορυφαία δύναμη αναγωγής της σε αξίες και αρχές που διέπουν το έργο της. Το συμφέρον του φορέα είναι η παραίτηση απόεγωκεντρικής ατομικές διακρίσεις για την τύχη της γενετικής του πληροφορίας μέσα από τη ΧΠΓ ο φορέας θα αποδείξει στον εαυτό του ότι αυτό από το οποίο συνίσταται η γενετική του ταυτότητα δεν είναι μία απλή αποκωδικοποίηση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του προσωπικού του γονιδιώματος, αλλά η συστράτευση του σε κάθε προσπάθεια της βιοτεχνολογικής πράξης να ανατρέψει γενετικά αδιέξοδα να βρει γενετικές λύσεις και να επεκτείνει προϋπάρχουσες κλινικές πρακτικές σε νέες θεραπευτικές αποφάσεις. Ο γενετικός εαυτός του φορέα δε θα ωφεληθεί μόνο από την αυτοκατανόησή του αλλά θα χρειαστεί την πανηγυρική αποφασιστικότητα του να δοθεί ως προσφορά σ' όσους χρειάζονται την ατομική του πληροφορία.

### 3.2: Η χαρτογράφηση ζητεί το του ετέρου

Μία πολύ σημαντική ιδιαιτερότητα του φορέα είναι η άρνησή του να δημιουργηθεί μία συνεχής περιστροφή γύρω από τον άξονα της ατομικής του γενετικής πληροφορίας. Η γενετική σύσταση του φορέα αποκτά νόημα όταν αποδειχθεί ότι έχει ως κοινό έδαφος, γενετικής έκφρασης την ενότητα των γονιδιωμάτων και τη δυνατότητα της αλληλοπεριχώρησης τους. Κάθε άρνηση η γενετική πληροφορία που θα προέλθει από τη ΧΠΓ να εξαντληθεί σε μία απραξία προσφοράς για να εξασφαλιστεί η γενετική ετερότητα του φορέα, θα αποδειχθεί μάταιη για το λόγο ότι κάθε διαφορετικό γονιδίωμα μπορεί να γίνει κατανοητό και επωφελές, μόνο στα πλαίσια της κοινής γενετικής μοίρας των φορέων. Άρα η προς τον έτερον συνεχής κίνηση της ΧΠΓ στην ουσία επιβεβαιώνει την αναγκαιότητα η γενετική πληροφορία να λειτουργήσει αιτιωδώς ως μια συλλογική προσπάθεια αποκατάστασης της γενετικής ταυτότητας χωρίς η διαφορετικότητα να υπονομεύει την οργάνωσή της.

4.ΓΑΛ 4, 9. «νῦν δὲ γνόντες Θεόν, μᾶλλον δὲ γνωσθέντες ὑπὸ Θεοῦ, πῶς ἐπιστρέφετε πάλιν ἐπὶ τὰ ἀσθενῆκαί πτωχὰ στοιχεῖα, οἷς πάλιν ἄνωθεν δουλεύειν θέλετε»;

#### 4.1: Η χαρτογράφηση ως γνώση Θεού

Η Παύλεια νοηματοδότηση της γνώσης του Θεού ως γνώσης υπό του Θεού αποτελεί κεντρική συνιστώσα της Παύλεια ανθρωπολογίας. Η γνώση του Θεού δεν αποτελεί μια εξειδικευμένη γνώση του επιστητού αλλά συνιστά την ταύτιση της αυτογνωσίας με την περιοχή στην οποία αποκαλύπτεται ο Θεός, Η ΧΠΓ αποτελεί συστατικό στοιχείο της αυτογνωσίας του φορέα και συνεπώς πεδίο φανέρωσης του δημιουργού Θεού. Ο φορέας γνωρίζοντας με κάθε λεπτομέρεια τη γενετική του ταυτότητα παράλληλα αντιλαμβάνεται τον Θεό ως την απόλυτη εγγύηση αυτή η γενετική του σύσταση να συναποτελέσει αναγκαίο συστατικό της ανθρώπινης φύσης. Συνεπώς, η ΧΠΓ είναι παράλληλα και εμπειρικό στοιχείο γνώσης του Θεού αφού ο φορέας νιώθει ότι η γενετική του ιδιαιτερότητα είναι παράλληλα και βεβαιότητα ότι ανήκει λειτουργικά στην αποκάλυψη του Θεού στον άνθρωπο.

#### 4.2: Η χαρτογράφηση και επιστροφή του φορέα επί τα ασθενή και πτωχά

Η Παύλεια οδύνη για την επιστροφή του ανθρώπου και στα πλαίσια της ΧΠΓ του φορέα επί τα ασθενή και τα πρώτα, δηλαδή στις πρώτη χαρτογράφησης προϋποθέσεις της αυτοσυνειδησίας του οι οποίες δε του επέτρεπαν να ενσωματώσει στην προσωπική του ταυτότητα τη γενετική του ετερότητα, είναι συναγερμικής αξίας για τη ΧΠΓ. Αν ο φορέας αρνηθεί και μάλιστα αντισταθεί στην ενσωματώσει της ατομικής γενετικής πληροφορίας, στην περιγραφή της εικόνας του και παραμείνει σε σταθερές προγενετικές τότε θα είχε ζημιωθεί ανεπανόρθωτα αφού θα στερήσει τον εαυτό του από την ισχυρή αλληλεπίδραση του ηθικού του συμφέροντος με το θεραπευτικό του συμφέρον κάτι που θα του εξασφάλιζε ένα γενετικό μέλλον αυστηρά τεκμηριωμένο και μακροπρόθεσμα αισιόδοξο. Άρα, ο φορέας πρέπει να συνειδητοποιήσει την αναγκαιότητα η ΧΠΓ να τον οδηγήσει σε βαθύτερη επίγνωση της ατομικής του ιδιαιτερότητας και να μην επιτρέψει σε στοιχεία που έχουν μεν ιστορική κατοχύρωση αλλά δε του επιτρέπουν την απόπλευσή του από παρωχημένες αντιλήψεις προσωπικής αυτογνωσίας κι αυτοδιάθεσης.

5. ΦΙΛΙΠ 2, 2. «πληρώσατέ μου τὴν χαρὰν, ἵνα τὸ αὐτὸ φρονῆτε, τὴν αὐτὴν ἀγάπην ἔχοντες, σύμψυχοι, τὸ ἕν φρονοῦντες»

#### 5.1: Η χαρτογράφηση και οι φορείς την αυτήν αγάπην έχοντες

Η συγκλονιστική συμπερίληψη από τον Απόστολο Παύλο όλων των φορέων σε μια κοινότητα αγάπης κι αλληλεγγύης καθιστά τη ΧΠΓ κορυφαίο παράγοντα ενότητας και απόλυτης επικοινωνίας που υπερβαίνει την ιδιαιτερότητα της γενετικής σύστασης ς του κάθε φορέα, τον οποίο ενσωματώνει σε μια μεγάλη διανομή γενετικών αγαθών. Οι φορείς της ατομικής γενετικής πληροφορίας δεν υφίστανται την υποχρεωτικότητα της συμμετοχής στο κοινό γενετικό του έδαφος, αλλά συμμετέχουν σ αυτό μέσα από μια συλλογιστική αγάπης, η οποία συνίσταται σε μια αλληλουχία αποφάσεων που εξασφαλίζουν τον επιμερισμό της γενετικής πληροφορίας σ όλους σ όσους τη χρειάζονται για να συμπληρώσουν τα δικά τους κενά. Παράλληλα με την αξία της γενετικής γνώσης έχουμε και την ικανότητα του φορέα να μετατρέψει αυτή τη γνώση σε μια έμπρακτη αγάπη για όλους τους υπόλοιπους φορείς διασώζοντας και την κοινότητα και την ιδιαιτερότητα της ατομικής γενετικής πληροφορίας. Η ΧΠΓ δεν εξασφαλίζει την κατοχή αλλά τη συμμετοχή στη γενετική γνώση.

#### 5.2: Η χαρτογράφηση και οι σύμψυχοι φορείς

Ο Παύλειος χαρακτηρισμός ως σύμψυχων των φορέων της γενετικής ταυτότητας και ετερότητας καθιστά τη ΧΠΓ μοναδική ευκαιρία για τη συνολική εκτίμηση του ανθρωπίνου γονιδιώματος ως κοινού βιολογικού εδάφους, για την ανάπτυξη άρρηκτων δεσμών γενετικής συγγένειας κι αλληλεγγύης. Οι σύμψυχοι φορείς δε χρησιμοποιούν την ατομική γενετική τους πληροφορία για την κατάκτηση ιδιοτελών θεραπευτικών και κλινικών στόχων, αλλά προσβλέπουν στη γενετική τους σύσταση ως κοινά διανεμόμενου αγαθού, το οποίο καθιστά τη γενετική πληροφορία πρότυπο ηθικής και ψυχικής ευρυχωρίας. Κάθε βιοτεχνολογικό επίτευγμα που αφορά και επιβεβαιώνει τους γενετικούς δεσμούς των σύμψυχων φορέων, αναγορεύει τη βιοτεχνολογική πράξη σε φορτίο αγαθών που δεν αποδέχεται οποιαδήποτε μορφή διαστρωμάτωσης κοινωνικής οικονομικής και ηθικής αλλά προσφέρει τα αγαθά του αναιρώντας κάθε μορφή στιγματισμού και διάκρισης. Ως σύμψυχος φορέας εξασφαλίζει την πιο αποτελεσματική υπέρβαση των γενετικών διακρίσεων που αποτελούν τη μεγαλύτερη τη βιοτεχνολογική διακινδύνευση.

6.ΚΟΛ 4, 5. «Ἐν σοφίᾳ περιπατεῖτε πρὸς τοὺς ἔξω, τὸν καιρὸν ἐξαγοραζόμενοι»

#### 6.1: Η χαρτογράφηση εν σοφία περιπατούσα

Η Παύλεια προοπτική της βιοτεχνολογικής προόδου που θέλει τη ΧΠΓ ως εν σοφία περιπατούσα αναδιαμορφώνει πλήρως τις προϋποθέσεις και τις μεθολογίες της

και των στοχεύσεών της. Η εν σοφία επωφελής πρόοδος της ΧΠΓ δεν της εξασφαλίζει μόνο μία πλεονεκτική θέση έναντι όλων των άλλων προσπαθειών για την κατάκτηση της γενετικής γνώσης, αλλά παράλληλα την καθιστά και θεματοφύλακα της γνώσης που περιέρχεται σε γνώση του φορέα. Η έννοια της σοφίας στον Παύλο έχει τρία χαρακτηριστικά στα οποία καλείται να επενδύσει η ΧΠΓ, Α) είναι σοφία προϋποθέσεων, Β) είναι σοφία αποτελεσμάτων, Γ) είναι σοφία κριτηρίων. Αυτές οι τρεις πλευρές της Παύλειας σοφίας που εξυπηρετούν το ηθικό βάρος μιας πράξης είναι ό, τι χρειάζεται η ΧΠΓ για τον επωφελή βηματισμό της. Όταν και τα τρία αυτά χαρακτηριστικά παρά τη φαινομενική του ετερογένεια συλλειτουργούν σε μία κοινή προσπάθεια για να κατανοήσει ο φορέας το ηθικό του συμφέρον, τότε η Παύλεια θεώρηση αποδεικνύεται ως απολύτως αξιοποιήσιμη στο χώρο της βιοτεχνολογικής και βιοηθικής συλλογιστικής.

#### 6.2: Η χαρτογράφηση και οι φορείς τον καιρόν εξαγοραζόμενοι

Η Παύλεια διαχείριση του χρόνου αποτελεί προκεχωρημένο κίνητρο για την ΧΠΓ. Ο χρόνος διαδρομής της ΧΠΓ από την επινόηση στο επίτευγμα κι από κει στην πράξη δεν πρέπει να έχει ως μοναδικό κίνητρο, τη βεβαιωμένη έξοδο στην αγορά του βιοτεχνολογικού προϊόντος, αλλά σύμφωνα με την Παύλεια θεώρηση τεράστια σημασία έχει η έννοια του καιρού, δηλαδή της ώριμης διαμόρφωσης του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος, το οποίο ενδιαφέρεται περισσότερο για τις ηθικές διαστάσεις κι αναλογικά τις κοινωνικές του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος παρά για την αποκλειστικότητα της οικονομικής του ευδοκίμησης. Κάθε φορά που η ΧΠΓ προχωρεί στην φανέρωση της ατομικής γενετικής πληροφορίας, αυτό πρέπει να γίνεται με δύο βασικές προϋποθέσεις Παύλεια οπτικής, Α) σεβασμός στον πεπερασμένο χρόνο που έχει ο φορέας στη διάθεσή του για την κατανόηση της γενετικής του σύστασης, Β) τη στιγμή που η βιοτεχνολογική πράξη θα έχει ενσωματώσει στη λογική της την αυτοτέλεια και αυτονομία του βιολογικού στόχου που δεν είναι άλλο από την αξίωση σεβασμού της προσωπικότητας του φορέα.

7.ΡΩΜ 1, 18. «Ἐποκαλύπτεται γὰρ ὄργη Θεοῦ ἀπὸ οὐρανοῦ ἐπὶ πᾶσαν ἀσέβειαν καὶ ἀδικίαν ἀνθρώπων τῶν τὴν ἀλήθειαν ἐν ἀδικίᾳ κατεχόντων»

#### 7.1: Η χαρτογράφηση και οι την αλήθειαν εν αδικία κατεχόντων

Η ΧΠΓ κινδυνεύει συνεχώς από την υπονομευτική προσπάθεια αυτών που θα διαχειριστούν την πληροφορία της να ωφεληθούν καιροσκοπικά από τη γενετική γνώ-

ση που θα προέλθει και να στρέψουν το ενδιαφέρον της χαρτογράφησης σε τομείς που δε θα συνυπηρετήσουν το ηθικό και θεραπευτικό συμφέρον του φορέα, αλλά θα καταστήσουν την αλήθεια της γενετικής πληροφορίας σε εφιαλτήριο ακραίων συμπερασμάτων που θα στοχεύει στην στιγματιστική διαχείριση της ατομικής γενετικής πληροφορίας με σκοπό να αντλήσουν εξουσία κοινωνικού αποκλεισμού ομάδων φορέων από την κοινή χρήση της γενετικής πληροφορίας. Σ αυτή την περίπτωση ο χαρακτηρισμός αυτής της προσπάθειας που θα προκύψει από τη ΧΠΓ, δηλαδή του αποκλεισμού και του στιγματισμού ως ανθρώπων την αλήθεια εν αδικία κατεχόντων κατά την Παύλεια διατύπωση, είναι αποφασιστικής σημασίας για την ορθή θεώρηση τέτοιων τάσεων που ενοχλούνται από τη χρήση της γενετικής πληροφορίας ως κοινού αγαθού προσβάσιμου από κάθε φορέα.

8.ΡΩΜ 1, 27. «ὁμοίως δὲ καὶ οἱ ἄρσενες ἀφέντες τὴν φυσικὴν χρῆσιν τῆς θηλείας ἐξεκαύθησαν ἐν τῇ ὀρέξει αὐτῶν εἰς ἀλλήλους, ἄρσενες ἐν ἄρσεσι τὴν ἀσχημοσύνην κατεργαζόμενοι καὶ τὴν ἀντιμισθίαν ἣν ἔδει τῆς πλάνης αὐτῶν ἐν ἑαυτοῖς ἀπολαμβάνοντες»

#### 8.1: Η χαρτογράφηση και η αντιμισθία της πλάνης

Η ΧΠΓ πρέπει να κινείται διαρκώς σ' ένα πλαίσιο αυστηρής προστασίας που θα πηγάζει από τη βιοηθική της θεώρηση για να αποφύγει την Παύλεια αντιμισθία της πλάνης, δηλαδή της μακροπρόθεσμες τιμωρητικές επιρροές της δρώσας κοινωνίας για την εμπέδωσε ενός βιοτεχνολογικού σφάλματος ως μόνιμης ιδιότητας της γενετικής γνώσης. Οι φορείς καλούνται να λειτουργήσουν παράλληλα κι ως βιοηθικής κηδεμόνες που τους αφορά και θα προέλθει από τη ΧΠΓ. Αν η χαρτογράφηση ακολουθήσει το δρόμο της καταγγελίας και της επικήρυξης του φορέα που ασθενεί κι έχει απαξιωμένα γενετικά χαρακτηριστικά, τότε θα οδηγηθεί σε μια διαδικασία αργής και ελαιώδους ροής, προς ένα αποτέλεσμα που θα την αχρηστεύσει σε ηθικό επίπεδο. Η διασφάλιση του ηθικού συμφέροντος δε σημαίνει και διεκδίκηση συγκρουσιακή της πρωτοτυπίας της ΧΠΓ, μέσα στο περιβάλλον της ιατρικής καθημερινότητας. Η αντιμισθία της ΧΠΓ πρέπει να εξαντλείται στην κοινή και τεκμηριωμένη συμπόρευση του ηθικού και θεραπευτικού συμφέροντος του φορέα.

9.ΡΩΜ 5, 20. «νόμος δὲ παρεισηλθεν ἵνα πλεονάσῃ τὸ παράπτωμα. οὐ δὲ ἐπλεόνασεν ἡ ἁμαρτία, ὑπερπερίσσευσεν ἡ χάρις»

#### 9.1: Η χαρτογράφηση και το πλεόνασμα του παραπτώματος

Η ΧΠΓ είναι βέβαιο ότι θα διαμορφώσει συνθήκες



υπέμετρης κοινωνικής έντασης, θα κατηγορηθεί για την παραγωγή μιας γνώσης που θα οδηγήσει σε γενετικό κοινοτισμό, θα συμβάλλει στην απαράδεκτη ενδοομαδική ευθυγράμμιση φορέων κοινωνικού αυταρχισμού και θα εξυπηρετήσει σχέδια αυταρχικών πολιτικών υποσχέσεων. Συνεπώς, θα διαμορφωθεί ένα πλεόνασμα παραπτώματος κατά την ευθύβολη Παύλεια διατύπωση. Αυτό το πλεόνασμα που κινείται ακόμα στο χώρο της υποψίας, πρέπει να προληφθεί από τον κοινωνικό στοχασμό και να εξασφαλιστεί η αναμέτρηση της ΧΠΓ με κινδύνους που ίσως τη θέσουν εκτός πλαισίου αναφοράς και νοηματοδότησης του ηθικού συμφέροντος του φορέα. Η πολλαπλή αναφορά στο ποινικό κόστος μιας γενετικής προδιάθεσης θα τελματώσει τη ΧΠΓ και θα τη μετατρέψει σε ένα σκληρό πυρήνα κοινωνικής υποταγής της διαφορετικότητας σε ένα αναγκαστικό προσανατολισμό ομοιομορφίας, που συνιστά τον ορισμό της αυταρχικής ευγονικής. Άρα, η επικράτηση αρχών ισότιμης δικαιοσύνης είναι επιβεβλημένο καθήκον της βιοηθικής χρήσης της ΧΠΓ, ως πηγής συνεχούς ανανεούμενης γενετικής γνώσης.

#### 9.2: Η χαρτογράφηση και η υπερπερισσεύουσα χάρις

Η έννοια της «υπερπερισσεύουσας» χάριτος αποτελεί συστατικό στοιχείο της Παύλεια ανθρωπολογίας και είναι πολύ σημαντική για την κατανόηση της ΧΠΓ, μέσα στα πλαίσια μιας ακμάζουσας χριστιανικής βιοηθικής. Όλο το πλαίσιο μέσα στο οποίο εκδιπλώνεται μεθοδολογικά και συμπερασματικά η ΧΠΓ, αποτελεί το πλαίσιο αυτής της χάριτος που πλεονάζει κάθε φορά που η ηθική αυτογνωσία του φορέα αποτελεί μετωνυμία της ΧΠΓ.

Αποτελεί στοιχείο χάριτος η προσφορά της χαρτογράφησης στην αυτογνωσία του σύγχρονου ανθρώπου, όχι όμως με την έννοια μιας ψυχολογικής και ψυχομετρικής ταυτότητας αλλά με τη βαθύτερη έννοια η γενετική ετερότητα να αποτελεί το θεματοφύλακα της ηθικής διάστασης του προσώπου του φορέα. Ο φορέας μέσα σε ένα κλίμα επαλήθευσης των γενετικών του ιδιοτήτων αισθάνεται να βιώνει μια πραγματικότητα στην οποία δε συμμετέχει απλώς ως γενετικό της συστατικό αλλά και τη διαμορφώνει προοπτικά καθιστώντας της αμφιβολίες του γενετικού του προσανατολισμού βεβαιότητες ηθικών επιλογών.

10. ΡΩΜ 8, 21. «ὅτι καὶ αὐτὴ ἡ κτίσις ἐλευθερωθῆσεται ἀπὸ τῆς δουλείας τῆς φθορᾶς εἰς τὴν ἐλευθερίαν τῆς δόξης τῶν τέκνων τοῦ Θεοῦ»

#### 10.1: Η χαρτογράφηση και η δουλειά της φθοράς

Η ανθρωπολογική σημασία του παύλειου όρου δουλειά της φθοράς αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για

την κατανόηση της ΧΠΓ. Ο κίνδυνος, η χαρτογράφηση να εξαντλήσει τις δυνατότητές της στην παρουσίαση του σωματικού και του αυστηρά βιολογικού ως μοναδικών επιπέδων αξιοποίησης των συμπερασμάτων της, μπορεί να την οδηγήσει σε μια εξαρτημένη σχέση από μια ανθρωπολογική προοπτική φθοράς και βιολογικής γήρανσης που εύκολα θα υπερτονίσει την λήξη της βιολογικής διαδρομής του φορέα ως απόλυτη καταστροφή γενετικών δυνατοτήτων και πλεονεκτημάτων. Αυτή η οριζόντια υποταγή της ΧΠΓ στην αναπόδραστη φθορά των βιολογικών δεδομένων, θα της στερήσει τη δυνατότητά της να υπηρετήσει παράλληλα διαχρονικές αξίες και ηθικές δυνατότητες που αντιπροσωπεύει ο φορέας. Η δουλειά της φθοράς δεν είναι απλώς μία δύναμη εσωτερικής αντιπαλότητας με την οποία αναμετράται διαρκώς η ΧΠΓ, αλλά και μια κακοποιητική δράση που αντιστρατεύεται το ηθικό μεγαλείο της ΧΠΓ.

#### 10.2: Η χαρτογράφηση και η ελευθερία της δόξης

Η αναγνώριση της ΧΠΓ ως κορυφαίας μεθόδου όχι μόνο για την επινώση βιοτεχνολογικής πράξης αλλά και για την εννόηση του γενετικού εαυτού του φορέα μέσα από αλληλοσυμπληρούμενες διαδικασίες γενετικής αυτοσυνειδησίας, συμβάλλει στη διαμόρφωση μιας περιβάλλουσας κι ακμάζουσας δόξης γύρω από τον φορέα στον οποίο εξασφαλίζεται για πρώτη φορά στην ανθρώπινη ιστορία, η ελευθερία να αποδεχθεί απολύτως συναινετικά κ ανεπανάληπτα ενσυνείδητα την ιδιαιτερότητα του γενετικού εαυτού. Αυτή η καινοφανής ιδιότητα της ΧΠΓ, να καθιστά το φορέα της ατομικής γενετικής πληροφορίας απολύτως ελεύθερο συμμετέχο στην φανέρωση της γενετικής του σύστασης, τον οδηγεί σε υπέρβαση ενός γενετικού ντετερμινισμού και τον αποσυνδέει από την αναγκαιότητα του γενετικού ελέγχου της συμπεριφοράς του, οδηγώντας τον σε εμπλουτισμό του μηχανισμού αποφάσεων του με στοιχεία αληθινής αυτοσυνειδησίας.

11. Α΄ΚΟΡ 6, 19. «ἢ οὐκ οἶδατε ὅτι τὸ σῶμα ὑμῶν ναὸς τοῦ ἐν ὑμῖν Ἁγίου Πνεύματος ἐστίν, οὗ ἔχετε ἀπὸ Θεοῦ, καὶ οὐκ ἐστὲ ἑαυτῶν»

#### 11.1: Η χαρτογράφηση και το σώμα του φορέα ως ναός του αγίου πνεύματος

Η Παύλεια προϋπόθεση συγκεντρωτική όλων των προϋποθέσεων του σούματος φορέα ως ναού του Αγ πνεύματος, αποτελεί για τη ΧΠΓ όχι έκφραση θρησκευτικής μισαλλοδοξίας, αλλά κριτήριο εξυπηρέτησης του ηθικού συμφέροντος του φορέα. Ο Παύλειο αναγωγισμός όλων των φορέων και του καθενός ξεχωριστά σε θεώρηση του βιολογικού τους εδάφους ως ναού του

ΑΓ. Πνεύματος καθιστά τη ΧΠΓ βασιλική οδό για τη διακρίβωση και τη περιφρούρηση της κοινής πορείας ηθικού και θεραπευτικού συμφέροντος. Η πρωτεύουσα σημασία, η γενετική σύσταση να αποκτήσει αγιοπνευματική διάσταση καθιστά τη ΧΠΓ μέθοδο που χαιρεί της εκτίμησης του θεολογικού στοχασμού, γιατί αν αποσυνδεθεί το σώμα του φορέα από τις Παύλεια αγιοπνευματικές συντεταγμένες τότε θα μετατραπεί σε μια ακραία περίπτωση ιδιοτελούς εργαλειοποίησης της ατομικής γενετικής πληροφορίας. Η αγιοπνευματική διάσταση της γενετικής σύστασης του φορέα, δε του επιτρέπει να αρνηθεί παράλληλα και την πρόσβαση στη δική του πληροφορία, όλων όσων τη χρειάζονται.

### 11.2: Η χαρτογράφηση και ο γενετικός εαυτός του φορέα

Η ΧΠΓ έχει ως σκοπό της να συμφιλώσει το φορέα με το γενετικό του εαυτό. Αυτό θα μπορέσει να το κάνει με τρεις τρόπους, Α) να γνωρίσει ο φορέας αυστηρά και τεκμηριωμένα τη γενετική του σύσταση, Β) να αποκτήσει ο φορέας μια συνεκτική εικόνα της κατακερματισμένης γενετικής πληροφορίας σε μια ενότητα προϋποθέσεων και αποτελεσμάτων, Γ) να συνειδητοποιήσει ο φορέας ότι ο γενετικός του χάρτης είναι το σύνολο των πληροφοριών που αφορούν τους άλλους γι αυτόν. Η ΧΠΓ μέσα από αυτές τις τρεις στοχεύσεις θα δώσει κοινωνικό περιεχόμενο στην ατομική γενετική πληροφορία και θα καταστήσει την συμμετοχική της φύση σε κορυφαίο θεραπευτικό εργαλείο και παράλληλα θα συντονίσει τους φορείς σε ένα κοινό ηθικό συμφέρον που είναι η αλληλοσυμπλήρωση της γενετικής ετερότητας που χαρακτηρίζει τον καθένα ξεχωριστά.

12. Α'ΚΟΡ 7, 31. «καὶ οἱ χρώμενοι τῷ κόσμῳ τούτῳ ὡς μὴ καταχρώμενοι· παράγει γὰρ τὸ σχῆμα τοῦ κόσμου τούτου»

### 12.1: Η χαρτογράφηση και ο χρωμένος φορέας ως μη καταχρώμενος

Ο φορέας μέσα από την χρήση της γενετικής του πληροφορίας από την βιοτεχνολογική κοινότητα αποκτά ένα αίσθημα γενετικής αλληλεγγύης με τους άλλους φορείς, κάθε προσπάθεια του να απομειώσει την αξιοποίηση της ατομικής του γενετικής πληροφορίας θα τον οδηγήσει μια θέση κατάχρησης των γενετικών πλεονεκτημάτων, που έχει στερώντας από την ΧΠΓ τον βασικό της στόχο που είναι όχι η ανάδειξη της διαφορετικότητας αλλά η ενεργοποίηση όλων των βιοτεχνολογικών δυνατοτήτων για την θεραπευτική πραγμάτωση ενός κοινού στόχου που είναι η σύγκλιση της γενετικής ποικιλομορφίας σε ενότητα κλινικών στοχεύσεων.

### 12.2: Η χαρτογράφηση και το σχήμα του κόσμου τούτου

Ο ενδοκοσμικός χαρακτήρας της ΧΠΓ δημιουργεί ένα σοβαρό μειονέκτημα, την καθιστά δύναμη εξαναγκασμού ώστε ο φορέας να αφηγηθεί τη γενετική του σύσταση ως αποτέλεσμα ενός εργαστηριακού πρωτοκόλλου το οποίο δεν επιτρέπει στο φορέα να διατυπώσει αξιώσεις ηθικού συμφέροντος. Χρειάζεται η ΧΠΓ να αποστασιοποιηθεί από τον ρεαλισμό της καθημερινότητας και να επιτρέψει στα συμπεράσματά της να λειτουργήσουν ως εστίες νοηματοδότησης μιας νέας αντίληψης για τη γενετική σύσταση του φορέα, όχι μόνο αυστηρά βιολογικής αλλά και ευρύτατα κινούμενης προς στόχους με βαθύτατο κοινωνικό περιεχόμενο. Η Παύλεια διατύπωση για το σχήμα του κόσμου τούτου είναι απαραίτητη στην αλληλεπίδραση της ΧΠΓ με την κοινότητα των φορέων, κανείς δεν πρέπει να ταυτίσει την ενδοκοσμική ατομική γενετική πληροφορία με την υπερβατική ως προς την οπτική της κατανόηση της γενετικής σύστασης στα πλαίσια ηθικών δυνατοτήτων, που θα επιτρέψουν στο φορέα να αξιοποιήσει τις γενετικές του δυνατότητες για σκοπούς ευρύτατης κοινωνικής αλληλεγγύης.

13. Α'ΚΟΡ 12, 29. «μὴ πάντες ἀπόστολοι· μὴ πάντες προφῆται· μὴ πάντες διδάσκαλοι· μὴ πάντες δυνάμεις»;

### 13.1: Η χαρτογράφηση και ο φορέας ως απόστολος

Ο χαρακτηρισμός του φορέα ως "ἀπόστολου" εξαρτάται από την δυνατότητα της ΧΠΓ να καταστήσει την ατομική γενετική πληροφορία ανακοινώσιμη. Συνεπώς ο φορέας αποκτά έναν ρόλο μέσα από τον οποίο καλείται να εξασφαλίσει την επικοινωνιακή υποστήριξη της ατομικής γενετικής πληροφορίας, που σκοπεύει να καταστήσει και τους υπόλοιπους φορείς ενεργά συμμετέχοντες στην διατύπωση και βιοτεχνολογική χρήση της γενετικής γνώσης. Το ανακοινώσιμο της γενετικής πληροφορίας προϋποθέτει παράλληλα και την οργανωμένη κατανόηση με συνέπεια η γενετική γνώση να είναι παράλληλα και αντικείμενο της επιστήμης και αντικείμενο της γενετικής αυτοσυνειδησίας. Κάθε φορά που η γενετική δομή ανακοινώνεται την ίδια στιγμή αίρονται όλες οι αντιρρήσεις για την εσωστρέφεια της ατομικής γενετικής πληροφορίας και συνεπώς καθίσταται συμμετοχική η αξιοποίησή της.

### 13.2: Η χαρτογράφηση και ο φορέας ως προφήτης

Ο χαρακτηρισμός του φορέα ως "προφήτη" εξαρτάται από την δυνατότητα της ΧΠΓ να καταστήσει την ατομική γενετική πληροφορία υποσχόμενη. Ο εξωτικός ρόλος του φορέως «προφήτη», ταυτίζεται με τη βιοτε-

χνολογική πρόοδο, η οποία καθιστά την ατομική γενετική πληροφορία εφελτήριο βιοτεχνολογικών επινοήσεων κι επιτευγμάτων. Η πολλά υποσχόμενη γενετική γνώση που παράγει η ΧΠΓ, συνδιαμορφώνει μαζί με τη θέληση του φορέα το πλαίσιο της μακροπρόθεσμης αξιοποίησης της γενετικής του ετερότητας. Ο προφητικός ρόλος του φορέα δε συνίσταται στην διατύπωση απλών υποσχέσεων, αλλά στη διαφύλαξη της δυναμικής που έχει ατομική γενετική του πληροφορία και συνεπώς την εξασφάλιση της βιοτεχνολογικής χρήσης, που στοχεύει σε κορυφαία κλινικά και θεραπευτικά επιτεύγματα, στο όφελος των οποίων συμμετέχουν πολλαπλά κι οι υπόλοιποι φορείς. Ο προφητικός ρόλος του φορέα δεν έχει καθόλου στοιχεία μυστικισμού αλλά είναι ξεκάθαρα η αποτύπωση σε όρους παύλειας ανθρωπολογίας της δυνατότητας της γενετικής πληροφορίας να αφορά με την ίδια βαρύτητα και το φορέα και τις μελλοντικές γενεές.

### 13.3: Η χαρτογράφηση και ο φορέας ως διδάσκαλος

Ο χαρακτηρισμός του φορέα ως “διδασκάλου” εξαρτάται από την δυνατότητα της ΧΠΓ να καταστήσει την ατομική γενετική πληροφορία μεταβιβάσιμη. Η ατομική γενετική πληροφορία υπόκειται στην αυστηρή αναγκαιότητα να είναι μεταβιβάσιμη, δηλαδή να μπορεί το περιβάλλον του φορέα να αποκτά όχι μόνο γνώση της γενετικής του σύστασης, αλλά παράλληλα και να αντιλαμβάνεται την πληροφορία αυτή, ως δομικό στοιχείο και της γενετικής σύστασης των υπολοίπων φορέων. Έτσι ο φορέας αποκτά ένα ρόλο «διδασκάλου» με την συγκατάθεσή του στη ΧΠΓ «διδάσκει» το κεντρικό νόημα της ατομικής γενετικής του πληροφορίας που είναι η κυρίαρχη θέση της κοινής γενετικής σύστασης με τους υπολοίπους φορείς. Αυτή λοιπόν η μεταβιβάσιμη πληροφορία, διαμορφώνει και τα όρια βιοτεχνολογικής χρήσης αποτρέποντας ουτοπικές και ανεδαφικές προσεγγίσεις της γενετικής γνώσης.

14. Α΄ΚΟΡ 10, 11. «ταῦτα δὲ πάντα τύποι συνέβαινον ἐκείνοις, ἐγράφη δὲ πρὸς νουθεσίαν ἡμῶν, εἰς οὓς τὰ τέλητων αἰώνων κατήντησεν»

### 14.1: Η χαρτογράφηση προς νουθεσίαν ημών

Η ΧΠΓ εξυπηρετεί και την ανάγκη η γενετική σύσταση του φορέα να λειτουργεί ως νουθεσία, ενσωμάτωσης της γενετικής πληροφορίας στην προοπτική ενός σχεδίου ζωής. Κάθε αναφορά που θα κάνει ο φορέας ως προς τη γενετική του σύσταση, δε θα θεωρείται ως αποτέλεσμα μόνο ενημέρωσης για τη γενετική του σύσταση αλλά και νουθεσίας για τη διαχείριση της γενετικής του ιδιοσυστάσις. Συνεπώς, η ΧΠΓ μέσα από αυτό το ρόλο, ένα ρόλο οδηγού αποκτά ένα πολύ σημαντικό ρόλο, γιατί πλέον δεν εξασφαλίζει στο φορέα μόνο την

αποτύπωση του γενετικού του χάρτη, αλλά παράλληλα και τις προγραμματικές συνδηλώσεις που τον καθοδηγούν στις επιλογές και τις αποφάσεις του. Αυτός ο νοητικός ρόλος της ΧΠΓ, θα διαμορφώσει αποτελεσματικά τη βιολογική ιστορία του φορέα, γιατί θα του δώσει αρκετές ευκαιρίες να βελτιώσει την κατανόηση του γενετικού του εαυτού και την εντάξει δημιουργικά σε ένα πλαίσιο ευρύτατης προοπτικής των όσων θα συμβούν στην ιατρική του φυσιογνωμία.

15.ΕΦΕΣ 3, 6. «εἶναι τὰ ἔθνη συγκληρονόμα καὶ σύσσωμα καὶ συμμετόχα τῆς ἐπαγγελίαςαὐτοῦ ἐν τῷ Χριστῷ διὰ τοῦ εὐαγγελίου»

### 15.1: Η χαρτογράφηση και τα έθνη

Η διακήρυξη του αποστόλου Παύλου για συγκληρονόμα και σύσσωμα και συμμετόχα έθνη, είναι κορυφαίας σημασίας για την οικουμενική διάσταση της ΧΠΓ. Κάθε προσπάθεια περιορισμού της χαρτογράφησης σε κατηγορίες εθνικής ή φυλετικής απομόνωσης ακυρώνουν τη βαθύτερη δημιουργική σκοπιμότητα της ΧΠΓ, για την ύφανση ενός γενετικού χάρτη, που θα εξισοροποιεί τις ατομικές διαφορές και θα τις μετουσιώνει σε πλεονεκτήματα γενετικής αυτοσυνειδησίας. Η συμμετοχή όσων τους αφορά η χαρτογράφηση στη μεθολογική αποτύπωση του γονιδιώματος, συνιστά γεγονός ακριβούς οριοθέτησης όσων δεδομένων προκύπτουν από τη ΧΠΓ, με ουσιαστική τεκμηρίωση από δεδομένα που προκύπτουν από ρατσιστικές και συνωμοσιολογίες εκδοχές της γενετικής σύστασης του ανθρώπου. Η πάνδημη συμμετοχή στην ικανότητα της ΧΠΓ να χαρτογραφεί κάθε φορέα ξεχωριστά και να τον κατανοεί στα πλαίσια ενός κοινού βιολογικού εδάφους είναι η καλύτερη άμυνα, σε μια εθνοκεντρική εσωστρέφεια πάνω στην οποία ευδοκιμεί κάθε μορφή αυταρχικής ευγονικής.

### 15.2: Η χαρτογράφηση και η επαγγελία του Ευαγγελίου

Η ΧΠΓ δεν ανθίσταται στην επαγγελία του ευαγγελίου ως λόγου οικοδομής και σωτηρίας του ανθρωπίνου προσώπου, αντιθέτως, κάθε φορά που ο φορέας μέσα από τη ΧΠΓ αντιλαμβάνεται τις γενετικές του ιδιότητες, αυτό τον κάνει να αναζητεί τον ευαγγελικό λόγο ως υπόσχεση γόνιμης αλληλεπίδρασης γενετικού εαυτού και κοινωνικής ταυτότητας. Η δύναμη της επαγγελίας του ευαγγελίου περιλαμβάνει και την ενδεχομενικότητα η γενετική σύσταση να λειτουργεί ως αφετηρία καθοριστικών επιλογών για τη σωτηρία του φορέα. Το ευαγγέλιο και η ΧΠΓ δεν βρίσκονται σε μια αντιθετική αναμέτρηση γιατί και τα δύο στοχεύουν στην αναίρεση όλων των αντιλήψεων που θέλουν τον άνθρωπο

ξεχωριστή μεταξύ τους, φυσική και γενετική οντότητα. Η εξωστρέφεια των κοινωνικών επιλογών και η εσωτερικότητα των γενετικών προδιαθέσεων, βρίσκουν την πλέον αρμονική τους σύζευξη στην ποιότητα της ευαγγελικής επαγγελίας για κοινή συμπίεση σώματος και ψυχής με την άρση ενός δυισμού που αποσυντονίζει τη σωτηριολογική αγωνία του φορέα.

16.ΕΦΕΣ 4, 22-24. «ἀποθέσθαι ὑμᾶς κατὰ τὴν πρότερον ἀναστροφὴν τὸν παλαιὸν ἄνθρωπον τὸν φθειρόμενον κατὰ τὰς ἐπιθυμίας τῆς ἀπάτης, 23 ἀνανεοῦσθαι δὲ τῷ πνεύματι τοῦ νοῦς ὑμῶν 24 καὶ ἐνδύσασθαι τὸν καινὸν ἄνθρωπον τὸν κατὰ Θεὸν κτισθέντα ἐν δικαιοσύνῃ καὶ ὁσιότητι τῆς ἀληθείας»

#### 16.1: Η χαρτογράφηση και ο παλιός άνθρωπος

Προ της ΧΠΓ ο φορέας βρισκόταν σε μια σχέση υποψίας και ψυχολογικής αναμέτρησης με τη γενετική του σύσταση. Τίποτα δε μπορούσε με αυστηρή τεκμηρίωση να του εξηγήσει τις γενετικές του προδιαθέσεις και τίποτα δε μπορούσε με οριστικό τρόπο να ερμηνεύσει τις γενετικές του ασθένειες. Αυτός ο «παλιός» φορέας βρισκόταν σε μία στάση αναμονής για την είσοδο της ΧΠΓ στη βιοτεχνολογική καθημερινότητα με οραματικούς στόχους να αντλήσει σαφείς και κατανοητές πληροφορίες για τη γενετική του ετερότητα. Συνεπώς, οποιαδήποτε αντίληψη της γενετικής δομής του φορέα, προ της ΧΠΓ, ήταν αδύνατο να στηρίζουν με σταθερό κι αταλάντευτο τρόπο την γενετική του αυτογνωσία. Ο «παλιός» φορέας χωρίς τη ΧΠΓ θα παρέμενε έρμαιο αλληλοσυγκρουόμενων και πολλές φορές αλληλοαναιρούμενων ερμηνειών τις γενετικής του προσωπικότητας κάτι που θα υπονόμει ανατρεπτικά την αναγκαία αίσθηση της γενετικής του αυτοσυνειδησίας.

#### 16.2: Η χαρτογράφηση και ο καινός άνθρωπος

Μετά τη ΧΠΓ ο φορέας ζει σ' ένα περιβάλλον με μεγάλη πληροφοριακή ύλη για τη γενετική του διαφορετικότητα, ύλη που έχει ανάγκη από δύο αλληλοσυμπληρούμενες δυνάμεις, την διαφύλαξη της πληροφορίας από τον κίνδυνο κατάχρησης και διακύβευσης και μία δεύτερη δύναμη, βιοτεχνολογικής αξιοποίησης που θα εξασφαλίζει σε απόλυτο συντονισμό το θεραπευτικό και ηθικό του συμφέρον. Ο «καινός» φορέας κατά την Παύλεια διατύπωση, ενώ δεν έχει ανάγκη από ετεροκαθορισμένες προσεγγίσεις τις γενετικής του δομής, δηλαδή χρήσης της ατομικής γενετικής του πληροφορίας από εστίες ιδιοτελούς αξιοποίησης, παράλληλα έχει πολύ μεγάλη ανάγκη από εστίες ορθής διαχείρισης της ατομικής του γενετικής πληροφορίας, που θα του εξασφαλίζουν τη γενετική αλληλεγγύη με τους υπόλοιπους

φορείς. Ο «καινός» φορέας καθίσταται περιζήτητος για τη συγκατάθεσή του στην αξιοποίηση της ατομικής του γενετικής πληροφορίας κι αυτό του προσδίδει, αυξημένη ποιότητα και βαρύτητα στην προσωπική του αξιοπρέπεια.

17.ΡΩΜ 5, 3. «οὐ μόνον δέ, ἀλλὰ καὶ καυχώμεθα ἐν ταῖς θλίψεσιν, εἰδότες ὅτι ἡ θλίψις ὑπομονὴν κατεργάζεται»

#### 17.1: Η χαρτογράφηση καυχάται εν ταις θλίψεσιν

Η αναγκαιότητα της ΧΠΓ δε συνίσταται μόνο στη διακρίβωση της ατομικής γενετικής πληροφορίας, αλλά και στη συμπαράσταση που καλείται να παρέχει στις γενετικές θλίψεις του φορέα, όταν αυτός πάσχει βαρύτερα από κενά στην γενετική του δομή. Συνεπώς, η ΧΠΓ δεν περιθωριοποιείται από το φορέα και δε περιθωριοποιεί τον φορέα όταν εμφανίζεται η αναπόδραστη γενετική νόσος, ως αποτέλεσμα βαρύτερης διαταραχής του γενετικού του εδάφους. Αντίθετα, η ΧΠΓ κατά την Παύλεια διατύπωση καυχάται εν ταις θλίψεσιν του φορέα, γιατί γνωρίζει με αυστηρή σαφήνεια τη δυνατότητά της η φανέρωση της γενετικής πληροφορίας αν επιφέρει και τη βιοτεχνολογική της αξιοποίησης με σκοπό το θεραπευτικό συμφέρον του φορέα. Η καύχησις αυτή δεν είναι μορφή βιοτεχνολογικής υπεροψίας αλλά βεβαιότητας για την καθοριστική σημασία της, στην υπέρβαση του γενετικού αδιεξόδου στο οποίο βρίσκεται ο φορέας κάθε φορά που νοσεί.

#### 17.2: Η χαρτογράφηση και η υπομονή του φορέα

Η Παύλεια έννοια της υπομονής αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αφομοίωση των συμπερασμάτων της ΧΠΓ, κάθε φορά που ο ενημερωμένος φορέας αισθάνεται την πληρότητα της γενετικής γνώσης, να στηρίζει την κατανόηση του γενετικού του εαυτού, την ίδια ώρα χρειάζεται όλα τα αποθέματα της υπομονής του, για να τα συνδυάσει με δυνατότητες και προοπτικές που βρίσκονται ενεργές στο γενετικό του χάρτη. Χρειάζεται μεγάλη και παραγωγική υπομονή για να μπορέσει η ΧΠΓ να εξασφαλίσει τη συνειδησιακή συγκατάθεση του φορέα στα συμπεράσματά της, γιατί αν ο φορέας δε δείξει την κατάλληλη υπομονή της σύνθεσης και της διαλεκτικής συμπλήρωσης όλων των γενετικών δεδομένων με το ρεαλισμό της καθημερινότητας, τότε το έργο της ΧΠΓ αυτοϋπονομεύεται. Η δύναμη της υπομονής να μετατρέψει το έργο της ΧΠΓ σε πεμπτουσία λειτουργικής αλληλεπίδρασης γενετικού εαυτού και ατομικής ταυτότητας, ώστε το κοινωνικό στάτους του φορέα να είναι βαθύτατα ενημερωμένο και επηρεασμένο από τη ΧΠΓ.

18.ΡΩΜ 11, 29. «ἀμεταμέλητα γὰρ τὰ χαρίσματα καὶ ἡ κλήσις τοῦ Θεοῦ»

### 18.1: Η χαρτογράφηση ως κλήση Θεού

Κάθε φορά που η ΧΠΓ διατυπώνει τα συμπεράσματά της, ο φορέας καλείται να κατανοήσει βαθιά το γενετικό του εαυτό μέσα σ' ένα πλαίσιο εκτεταμένων ηθικών και πνευματικών ανακατατάξεων, που υπερβαίνουν τη μεθολογική ακρίβεια των συμπερασμάτων και διαμορφώνουν ένα κλίμα πνευματικής εγρήγορσης, το οποίο ευρίσκεται πολύ κοντά στην ατμόσφαιρα της κλήσης του Θεού. Με τον όρο αυτό η ΧΠΓ δεν καταδικάζεται σε μια θεολογική μονομέρεια ούτε μετατρέπεται από βιοτεχνολογικό επίτευγμα σε ιεραποστολικό καθήκον αλλά υπηρετεί τη μεγαλειώδη συνειδησιακή στιγμή κατά την οποία ο άνθρωπος συναντά το Θεό, μέσα από την βαθύτατη επίγνωση της γενετικής του σύστασης και της δημιουργική τους καταγωγή. Ο θεός καλεί τον άνθρωπο να συνειδητοποιήσει και να επαυξήσει την ηθική διάσταση της αυτογνωσίας του και σ' αυτόν συμβάλει με απεριόριστα δυναμικό τρόπο η ΧΠΓ. Άρα, κάθε φορά που ο πιστός φορέας αντιλαμβάνεται τα αποτελέσματα της ΧΠΓ στη γενετική του ταυτότητα, παράλληλα συνειδητοποιεί και τη γενεαλογία των πράξεων του μέσα στα πλαίσια των θείων εντολών.

19.Α'ΚΟΡ 7, 7. «θέλω γὰρ πάντας ἀνθρώπους εἶναι ὡς καὶ ἑμαυτόν· ἀλλ' ἕκαστος ἴδιον χάρισμα ἔχει ἐκ Θεοῦ, ὃς μὲν οὕτως, ὃς δὲ οὕτως»

### 19.1: Η χαρτογράφηση και τα ίδια χαρίσματα του φορέα

Η ΧΠΓ συμβάλλει στην έκφραση και αξιοποίηση των ίδιων χαρισμάτων του φορέα που είναι τα εξής: 1) ο φορέας είναι γενετικά αλληλέγγυος με τους άλλους φορείς. 2) ο φορέας ανακαλύπτει ένα νέο ανεξερεύνητο πεδίο αυτογνωσίας. 3) ο φορέας δεν υποκύπτει σε παρερμηνείες της γενετικής του σύστασης. 4) ο φορέας επιδιώκει την διαφύλαξη της ιδιωτικότητας του. 5) ο φορέας θεωρεί προνομιακή την γενετική του διαφορετικότητα. 6) ο φορέας αποενοχοποιείται ως προς την δομή της γενετικής του σύστασης. 7) ο φορέας αποφασίζει με βάση τον γενετικό του χάρτη. 8) ο φορέας γνωρίζει τι τον συμφέρει θεραπευτικά. 9) ο φορέας παύει να λυπάται όταν χαρίζει την ατομική γενετική του πληροφορία προς όφελος των άλλων. 10) ο φορέας θα καταστήσει την γενετική του σύσταση συστατικό στοιχείο της προσωπικής του αξιοπρέπειας.

20.Α ΚΟΡ 12, 26. «καὶ εἴτε πάσχει ἐν μέλος, συμπάσχει πάντα τὰ μέλη, εἴτε δοξάζεται ἐν μέλος, συγχαίρει πάντα τὰ μέλη»

### 20.1: Η χαρτογράφηση συμπάσχουσα του φορέα

Η ΧΠΓ θα είναι πάντοτε συνωδινούσα και συμπάσχου-

σα με το φορέα. Η γενετική του σύσταση κάθε φορά που θα φανερώνει τη βαρύτατη νόσηση από αδυναμίες και ελλείμματα του γενετικού χάρτη, η ΧΠΓ θα μετατρέπει αυτή την αγωνία σε καθοριστικό εργαλείο αναζήτησης λύσεων και αποφασιστικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η συμπάσχουσα ΧΠΓ μέσα στην Παύλεια προοπτική της δε θα είναι απλώς μια μαρτυρία οδύνης κι γενετικής έκπτωσης, αλλά μια δυναμική πλοηγός στην αναζήτηση μιας επείγουσας ιατρικής καθημερινότητας η οποία θα εντάξει το φορέα στην αμεσότητα των παρεμβάσεων της για την υπέρβαση της επώδυνης και φθοροποιούς συμπτωματολογίας που χαρακτηρίζουν τη γενετική νόσο. Η ΧΠΓ καλείται να συνοδεύσει το φορέα στην πορεία του για την απαλλαγή από βαρύτατα κι ανίατα γενετικά νοσήματα που τον κάνουν να υστερεί στους κοινωνικούς του ρόλους και να αισθάνεται απογοητευμένος στα πλαίσια της γενετικής του αυτοσυνειδησίας.

### 20.2: Η χαρτογράφηση συγχαίρουσα τον φορέα

Ο φορέας μετά την δημιουργική επενέργεια της ΧΠΓ στην αναγνώριση του γενετικού του εαυτού και τη συμπλήρωσή του με τη γενετική του σύσταση, αισθάνεται να κατέχει προκεχωρημένα κριτήρια για την πρακτική της ΧΠΓ. Ο φορέας απέναντι στη ΧΠΓ δεν είναι απλώς ένα σημείο πειραματικής επαλήθευσης της γενετικής μεθοδολογίας, αλλά ένα δυναμικό πρόσωπο που οργανώνει ανθρωποκεντρικά αυτή την πληροφορία. Έτσι, ο φορέας ενσαρκώνει τις ανθρωπολογικές προϋποθέσεις της ΧΠΓ και σε πλήρη αντιστοιχία η ΧΠΓ, λειτουργεί ως «συγχαίρουσα» τον φορέα, για την πολλαπλή διαστρωμάτωση της γενετικής του σύστασης που κινείται από την απλή καταγραφή μέχρι την βαθύτατη αυτοκατανόηση. Κάθε φορά που η ΧΠΓ είναι συγχαίρουσα αυξάνεται η αυτοεκτίμηση του φορέα οποίος δεν είναι πλέον έρμαιο της βιοτεχνολογικής κερδοσκοπίας, αλλά μιας βαθύτατα ανθρωποκεντρικής βιοηθικής συλλογιστικής.

21.Β'ΚΟΡ 12, 10. «διὸ εὐδοκῶ ἐν ἀσθενείαις, ἐν ὕβρεισιν, ἐν ἀνάγκαις, ἐν διωγμοῖς, ἐν στενοχωρίαις, ὑπὲρ Χριστοῦ· ὅταν γὰρ ἀσθενῶ, τότε δυνατός εἰμι»

### 21.1: Η χαρτογράφηση ευδοκιμεί εν ασθενείαις

Η ατομική γενετική πληροφορία είναι επιδιωκόμενη στις σοβαρές γενετικές ασθένειες του φορέα γι' αυτό η ΧΠΓ ευδοκιμεί εν ασθενείαις. Η διακρίβωση της γενετικής σύστασης του φορέα, αποκαλύπτει τα αίτια και των γενετικών νοσημάτων που συνθέτουν τον φαινότυπο αλλά και των γενετικών προδιαθέσεων που συνιστούν το γενετικό εαυτό του φορέα. Αυτή η δυναμική δυνατότητα της ΧΠΓ να ανιχνεύει να διαπιστώνει και να προτείνει λύσεις για τις γενετικές ασθένειες την καθι-

στά μοναδικό εργαλείο εξόρυξης της γενετικής γνώσης από πηγές που δεν είναι άλλες από τα γονιδιώματα των φορέων και συνεπώς έχουν εξασφαλισμένη αξιοπιστία. Κάθε φορά που μια γενετική νόσος αποκαλύπτει τη δομική της αντικειμενικότητα η ΧΠΓ αποκτά κύρος και κατοχυρώνει την έγκρισή της από τη βιοτεχνολογική κοινότητα, αλλά κι από την κοινότητα των φορέων.

#### 21.2: Η χαρτογράφηση ευδοκιμεί εν ύβρεσιν

Η ατομική γενετική πληροφορία είναι αμυνόμενη στις στιγματιστικές επιθέσεις κατά του φορέα γι' αυτό η ΧΠΓ ευδοκιμεί εν ύβρεσιν. Κάθε φορά που η ατομική γενετική πληροφορία φανερώνεται ως κυρίαρχη γνώση για τη γενετική σύσταση του φορέα, αυξάνονται οι βεβαιότητες για το γενετικό πεπρωμένο του φορέα. Συνεπώς, γενετικά χαρακτηριστικά που δεν ευθυγραμμίζονται με τις τρέχουσες αντιλήψεις για το φυσιολογικό αποκτούν στιγματιστική επιβάρυνση. Εδώ καλείται η ΧΠΓ να ανατρέξει και να ανατρέψει μέσα στον τεκμηριωμένο χώρο της γενετικής σύστασης του φορέα, κάθε αντίληψη που θέλει την γενετική διαφορετικότητα ως μόνιμα εγκατεστημένη μειονεξία. Η ΧΠΓ καλείται να δώσει απαντήσει που θα αίρουν την απαξίωση του φορέα και να τεκμηριώσει την ανθρωποκεντρική άποψη ότι κάθε γενετική ποικιλομορφία είναι πηγή γνώσης που μπορεί να αξιοποιηθεί βιοτεχνολογικά κι όχι αφορμή γενετικής υποβάθμισης του φορέα.

#### 21.3: Η χαρτογράφηση ευδοκιμεί εν ανάγκαις

Η ατομική γενετική πληροφορία είναι επιζητούμενη στα γενετικά αδιέξοδα του φορέα γι' αυτό η ΧΠΓ ευδοκιμεί εν ανάγκαις. Το κυρίαρχο αίτημα του φορέα για τεκμηριωμένη περιγραφή από τη ΧΠΓ του γενετικού του εαυτού εκφράζει τη βαθύτατη ανάγκη του ο ίδιος να είναι κι ο παραλήπτης αυτής της γενετικής πληροφορίας και να μη βιώσει επώδυνα το σχίσμα παραλήπτη και φορέα από το οποίο κινδυνεύει συναγερμικά η ΧΠΓ. Κάθε φορά που ο φορέας αισθάνεται να απομακρύνεται από την αυθεντική πρόσβαση στην ατομική γενετική του πληροφορία δημιουργείται η επείγουσα ανάγκη, να καταστήσει τον γενετικό εαυτό του, ισότιμο συμμετοχο στην αξιοποίηση της γενετικής γνώσης που προήλθε από τη σχέση του με τη ΧΠΓ. Συνεπώς, η αξιόπιστη ΧΠΓ ευδοκιμεί στην εξυπηρέτηση της ανάγκης του φορέα να γνωρίσει τη γενετική του δομή και να συναποφασίσει για την καινοτομία που θα προέλθει από αυτήν.

#### 21.4: Η χαρτογράφηση ευδοκιμεί εν διωγμοίς

Η ατομική γενετική πληροφορία είναι διακρινόμενη στον αντιβιοτεχνολογικό φανατισμό κατά του φορέα γι' αυτό η ΧΠΓ ευδοκιμεί εν διωγμοίς. Η φανέρωση της

ατομικής γενετικής πληροφορίας και η συνεπαγόμενη βιοτεχνολογικής της αξιοποίηση είναι βέβαιο, ότι θα προκαλέσουν ένα ισχυρό ρεύμα αντιβιοτεχνολογικού φανατισμού που θα βασίζεται στο πρόσχημα της διαφύλαξης του φορέα και του παραλήπτη της γενετικής πληροφορίας, από καταχρηστικές παρεμβάσεις που σκοπό θα έχουν την ιδιοτελή και βεβιασμένη χρήση της πληροφορίας με σκοπό είτε την γρήγορη είσοδο στη βιοτεχνολογική αγορά, είτε την υποταγή της ιδιωτικότητας του φορέα σε όρους καταστολής και ανελεύθερης ρύθμισης. Ο φανατισμός με τον οποίο ένα τμήμα του συνόλου των αποδεκτών της βιοτεχνολογικής χρήσης της γενετικής πληροφορίας είναι πολύ πιθανό να μειωθεί αισθητά χάρη στην αυστηρά ελεγχόμενη ως προς τις αρχές προϋποθέσεις και δυνατότητες της ΧΠΓ.

#### 21.5: Η χαρτογράφηση ευδοκιμεί εν στενοχωρίας

Η ατομική γενετική πληροφορία είναι προσδοκώμενη στα θεραπευτικά και ηθικά διλήμματα του φορέα γι' αυτό η ΧΠΓ ευδοκιμεί εν στενοχωρίας. Ο φορέας μέσα από τη ΧΠΓ έχει απομακρυνθεί από τη μοναξιά του γενετικού του εαυτού κι έχει αρχίσει να θέτει στη θέση των διαχρονικών κι αναπάντητων ερωτημάτων του για τη γενετική του σύσταση, νέα διλήμματα ηθικής και θεραπευτικής φύσεως. Αυτή η νέα μορφή νοσταλγίας για παλαιές δογματικές θέσεις κι παλαία θέσφατα, δίνει τη θέση της στην θέσπιση νέων κανόνων ανάγνωσης της γενετικής τους σύστασης από τη ΧΠΓ. Συνεπώς, κάθε φορά που απαντώνται πειστικά ερωτήματα του φορέα η ΧΠΓ ευδοκιμεί όχι τόσο γιατί απαντά οριστικά κι αμετάκλητα στα ζητήματα που θέτει ο φορέας, όσο γιατί προσανατολίζει το φορέα στη διατύπωση των σωστών ερωτημάτων και ζητούμενων γύρω από το γενετικό του εαυτό.

22.ΕΦΕΣ 5, 13. «τὰ δὲ πάντα ἐλεγχόμενα ὑπὸ τοῦ φωτὸς φανεροῦνται· πᾶν γὰρ τὸ φανερούμενον φῶς ἐστὶ»

#### 22.1: Η χαρτογράφηση ελεγχόμενη υπό του φωτός

Η ΧΠΓ ευρίσκεται διαρκώς σε μια θέση δημόσιας ελικρίνειας, κατά την Παύλεια διατύπωση "ελεγχόμενη υπό του φωτός" κάθε ανελεύθερη αιματολογία που ζητεί από την ΧΠΓ να αρνηθεί την ολοσχερή φανέρωση της ατομικής γενετικής πληροφορίας στον φορέα με σκοπό πλευρές της γενετικής του σύστασης να μείνουν στην σκιά της ιδιοτελούς εργαλειοποίησης τους πρέπει να αναιρεθεί άμεσα και στα πλαίσια του ηθικού συμφέροντος του φορέα που είναι η συμφέρουσα για όλους διαφύλαξη της γενετικής του ετερότητας. Το «φως» της Παύλεια θεώρησης πρέπει να είναι πάντοτε η δέσμη

κριτήριων προστασίας της γενετικής πληροφορίας από την διασάλευση της βεβιασμένης εφαρμογής της.

#### 22.2: Η χαρτογράφηση φανερούμενη

Η ΧΠΓ καθιστά την ατομική γενετική πληροφορία ορατή και αναγνωρίσιμη με συνέπεια να την εξατομικεύει και να την εξειδικεύει ώστε η βιοτεχνολογική της αξιοποίηση να αποκτά την αμεσότητα της κλινικής πράξης και ο φορέας να αποκτά τον απαραίτητο για την συγκατάθεση του αυστηρό προσανατολισμό στην κατοχύρωση του ηθικού και θεραπευτικού του συμφέροντος. Η «φανέρωση» επιπλέον αποστερεί από τον φορέα τον στιγματιστική φόβο για γενετικές διάφορες που είναι εγκληματικά υποτιμημένες και τον εμψυχώνει να ενσωματώσει αυτή την γενετική του ετερότητα στην δυνατότητα μιας ανιδιοτελούς βιοτεχνολογικής αποτίμησης που θεωρεί γενετική διαφορά πηγή γενετικής γνώσης ανεπανάληπτης ιδιαιτερότητάς.

23. ΓΑΛ 6, 2. «ἀλλήλων τὰ βάρη βαστάζετε, καὶ οὕτως ἀναπληρώσατε τὸν νόμον τοῦ Χριστοῦ»

#### 23.1: Η χαρτογράφηση ως ἀλλήλων τὰ βάρη βαστάζουσα

Η συναινετική αποδοχή της ΧΠΓ από τον φορέα αποτελεί κορυφαία επιδοκιμασία της Παύλειας νουθεσίας. Μέσα από την ΧΠΓ η ατομική γενετική πληροφορία υπεισέρχεται δε μια γόνιμη κατανομή γενετικών διαφορών που ερμηνεύουν βιοτεχνολογικά τον γενετικό χάρτη διασπορά του γενετικού βάρους στα γονιδιώματα αποκαλύπτει μέσα από την ΧΠΓ την στατιστική

συχνότητα και την επιδημιολογική διάχυση αντιμετωπίζοντας σοβαρά θέματα γενετικής νόσησης. Το γενετικό πλεονέκτημα του ενός συμπληρώνει τη γενετική υστέρηση του άλλου και αυτή με τη σειρά της απαντά στην γενετική ισορροπία κάποιου άλλου. Η ΧΠΓ αποκτά μια αιτιώδη αλληλουχία φανέρωσης της γενετικής γνώσης η οποία προσανατολίζεται καταλυτικά στην κλινική της αξιοποίηση.

#### 23.2: Η χαρτογράφηση ως αναπλήρωση του νόμου του Χριστού

Η χριστοκεντρική θεμελίωση της ΧΠΓ αποτελεί κορυφαίο αίτημα της σύγχρονης θεολογικής σκέψης η οποία θέλει να βλέπει σ αυτή την προσέγγιση του γονιδιώματος μια ολοκληρωμένη και χρησιμολογικά προσανατολισμένη πορεία για την κατάκτηση του γενετικού μας εαυτού. Ο χριστολογικός χαρακτήρας της ΧΠΓ είναι αυταπόδεικτος, κάθε προσπάθεια για την αναγόρευση του ατόμου σε φορέα μοναδικής γενετικής πληροφορίας, στηρίζεται σε προϋποθέσεις αγιογραφικά θεμελιωμένες όπως η αγάπη και η αλληλεγγύη. Το ερώτημα εάν η ΧΠΓ αποτελεί συστατικό στοιχείο του νόμου του Χριστού, οδηγεί τη διαδικασία σε ανάδειξη του χριστιανικού ήθους το οποίο δεν ασκείται μόνο πρακτικά και θεωρητικά αλλά συναρμόζει σε μια ενιαία προσέγγιση όλες τις δυνατότητες που πηγάζουν από τη ΧΠΓ, με σκοπό την εξυπηρέτηση και την επούλωση της γενετικής οδύνης. Στη ΧΠΓ ο νόμος του Χριστού έχει τη δυνατότητα να ταυτισθεί με την χρησιμότητα και τη διασφάλιση του ηθικού συμφέροντος του φορέα. ●

## ABSTRACT

## Foundations of personal genome mapping in Apostle Paul's anthropology

Rev. Dimitrios P. Kalimeris

National and Kapodistrian University of Athens, School of Theology, Athens, Greece

Personal Genome Mapping (PGM) is a leading biotechnological achievement with unpredictable consequences and implications in many areas of human life but at the same time it needs principles and preconditions that will make it safe. In this perspective modern bioethics is looking for stable values that will protect PGM from committing

biotechnological error, in this context the Anthropology of the Apostle Paul can offer a deeper understanding of PGM by establishing principles that ensure the moral and therapeutic interest of the carrier of individual genetic information and are very useful directions in the biotechnological utilization of PGM.

**KEY WORDS:** Human genome, mapping, Apostle Paul, anthropology, biotechnology

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καλημέρης Δ. ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ ΞΕΝΩΝ ΠΡΟΘΕΣΕΩΝ (ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΣΗΣ) ΑΘΗΝΑ, ΕΚΔ. ΣΜΙΛΗ, 2014.
2. Καλημέρης Δ. ΚΑΘΗΚΟΝ, ΕΥΘΥΝΗ ΚΑΙ ΣΥΜΦΕΡΟΝ. ΑΡΧΕΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΑΠΟΣΤΟΛΟ ΠΑΥΛΟ. ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ ΦΙΛΟΣΟΦΙΑΣ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ, 7. ΑΘΗΝΑ 2022, ΕΚΔ. ΣΜΙΛΗ (ΥΠΟ ΕΚΔΟΣΗ)
3. Φανάρας Β. Νέες τεχνολογίες τροποποίησης του γονιδιώματος: Βιοηθικά Ζητήματα. Εξατομικευμένη Ιατρική, 2020, 2, 2, 78-81.
4. Annas GJ. 2003. HIPAA regulations—a new era of medical-record privacy? *N. Engl. J. Med.* 348:1486–1490.
5. CLOSING IN ON A COMPLETE HUMAN GENOME *Nature* | Vol 590 | 25 February 2021 | 679-681.
6. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. 2003. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 300:286–90
7. Macaler RD. *The New Testament and Bioethics: Theology and Basic Bioethics Principles*. Pickwick Publications 2014.
8. Patrinos GP. (2018). Population pharmacogenomics: impact on public health and drug development. *Pharmacogenomics*. 19(1): 3-6.
9. Daniel R. Zerbino, Adam Frankish, and Paul Flicek. Progress, Challenges, and Surprises in Annotating the Human Genome *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2020. 21:55–79
10. 1000 Genomes Proj. Consort. 2015. A global reference for human genetic variation. *Nature* 526:68–74.
11. US Dep. Energy. 2019. History of the Human Genome Project. Human Genome Project Information Archive: 1990–2003. [https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/project/hgp.shtml](https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/hgp.shtml)



## ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ



## ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΟΛΛΑΚΗ

Επιστημονική Συνεργάτης  
ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

*Μανούσος Ε. Καμπούρης*

### 1. Χαίρετε κα. Μολλάκη, Σας παρακαλώ μιλήστε μας για τις σπουδές, την θέση σας και την μέχρι τώρα σταδιοδρομία σας.

Χαίρετε και σας ευχαριστώ πολύ για την πρόσκληση. Επιτρέψτε μου να σας συγχαρώ για την πρωτοβουλία σας να εκδώσετε αυτό το τεύχος-αφιέρωμα στη βιοηθική, το οποίο αποτελεί μια ευκαιρία να αναδειχθεί η βιοηθική σκέψη και να συζητηθούν τα ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από ορισμένες τεχνολογίες αιχμής. Ελπίζω να συμβάλλω κι εγώ στο στόχο αυτό με την ιδιότητα της γενετίστριας και της εμπειρογνώμονος σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας.

Φοίτησα στο Πανεπιστήμιο του Cardiff της Ουαλίας, όπου το 2001 απέκτησα το πτυχίο μου στη Γενετική (BSc Genetics). Συνέχισα τις σπουδές μου στη Μεγάλη Βρετανία, αυτή τη φορά στο Πανεπιστήμιο του Sheffield στην Αγγλία, όπου το 2002 έλαβα μεταπτυχιακό τίτλο σπουδών στη Μοριακή και Γενετική Ιατρική

(MSc Molecular and Genetic Medicine). Εξ αρχής το επιστημονικό και ερευνητικό μου ενδιαφέρον είχε να κάνει με τη γενετική βάση ανθρώπινων ασθενειών, ενώ ήταν αυτονόητο τότε για μένα να συνεχίσω την εκπαίδευσή μου. Έτσι παρέμεινα στο Πανεπιστήμιο του Sheffield όπου έλαβα υποτροφία για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στο πεδίο της γενετικής των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το 2006 ανακηρύχθηκα Διδάκτωρ Γενετικής του Πανεπιστημίου του Sheffield.

Επέστρεψα στην Ελλάδα το 2007, με το σκεπτικό να συνεισφέρω στην έρευνα στη χώρα μου, με όλες τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές στην Ελλάδα. Ξεκίνησα ως μεταδιδακτορική ερευνήτρια στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), στο Εργαστήριο Κυτταρικής και Γονιδιακής Θεραπείας. Τη μεταδιδακτορική μου έρευνα συνέχισα στο Εργαστήριο Μεταβολικών Νοσημάτων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) μέχρι



το 2012 και στο Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής του Εθνικού Κέντρου Έρευνας Φυσικών Επιστημών (ΕΚΕΦΕ) «Δημόκριτος» έως το 2015. Αντικείμενο της έρευνάς μου ήταν η γενετική βάση ασθενειών που σχετίζονται κυρίως με καρδιαγγειακές παθήσεις (οικογενής υπερχοληστερολαιμία) και καρκίνο (Hodgkin's λέμφωμα, καρκίνος μαστού-ωοθηκών).

Μετά από προκήρυξη θέσης Επιστημονικού Συνεργάτη στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, το 2011 η αγάπη μου για τη γενετική του ανθρώπου συναντήθηκε με τη βιοηθική. Μάλιστα, για ένα χρονικό διάστημα συνδύαζα την έρευνα με τα καθήκοντά μου ως Επιστημονική Συνεργάτιδα στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής. Ο τομέας της βιοηθικής άνοιξε νέους ορίζοντες για μένα, πέρα από τον τρόπο σκέψης που αποκτά κανείς δουλεύοντας στον πάγκο του εργαστηρίου, και με βοήθησε να καταλάβω την αξία της διεπιστημονικότητας. Την τελευταία τετραετία εργαζομαι και ως εξωτερική εμπειρογνώμων σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, όπου συμμετέχω στην αξιολόγηση ερευνητικών προγραμμάτων.

Παράλληλα από το 2008 έως το 2018, δίδασκα ως επισκέπτρια λέκτορας, μεταξύ άλλων, Μοριακή Βιολογία, Γενετική και Βιοηθική στη Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος (ΤΕΙ) Αθήνας. Από το 2017 έως σήμερα διδάσκω Βιοηθική στο αγγλόφωνο μεταπτυχιακό πρόγραμμα MSc in Bioeconomy: Biotechnology and Law του Διεθνούς Πανεπιστημίου Ελλάδος, ενώ φέτος διδάσκω και σε δύο μεταπτυχιακά της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Διατελώ μέλος της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας (ΕΗΔΕ) του Πανεπιστημίου Πατρών και του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Έχω επίσης την τιμή να είμαι μέλος της Εθνικής Επιτροπής για την Ευζωία των Ζώων που χρησιμοποιούνται για Επιστημονικούς Σκοπούς (ΕΕΕΖΕΣ) του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων.

## **2. Τι ακριβώς είναι η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής; Τι πραγματεύεται και ποιοι είναι οι σκοποί και στόχοι της; Ποιός είναι ο ρόλος σας σε αυτή;**

Η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής είναι γνωμοδοτικό όργανο και ασκεί συμβουλευτικές αρμοδιότητες προς την Πολιτεία. Λειτουργεί 20 και πλέον έτη και αποστολή της είναι η ανάδειξη της στενής σύνδεσης των εφαρμογών των βιολογικών επιστημών και της ιατρικής με τις σύγχρονες κοινωνικές αξίες.

Η Επιτροπή είναι διεπιστημονική, με μέλη από τις θετικές και τις κοινωνικές επιστήμες και γνωμοδοτεί για τα ηθικά, κοινωνικά και νομικά ζητήματα που προκύπτουν από την διαρκή εξέλιξη της βιολογίας, της βιοϊατρικής, της γενετικής και της βιοτεχνολογίας. Συνεργάζεται επίσης με αρμόδιους φορείς σε εθνικό και διεθνές επίπεδο (π.χ. όργανα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, διεθνείς οργανισμούς, ομόλογες Επιτροπές) και διατυπώνει προτάσεις για τη θέσπιση νομοθεσίας ή τη λήψη άλλων μέτρων πολιτικής από την Πολιτεία. Αρμοδιότητά της αποτελεί επίσης η ενημέρωση των πολιτών για θέματα που αφορούν την εξέλιξη των βιολογικών επιστημών και τις συνέπειες των εφαρμογών τους. Σύμφωνα με πρόσφατο σχέδιο



νόμου η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής μετεξελίσσεται σε Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και Τεχνοηθικής, προκειμένου να συμπεριλάβει τις νέες ηθικές προκλήσεις που συνδέονται με την τεχνολογική εξέλιξη, οπότε αναμένεται η διεύρυνση του αντικειμένου της.

Από το 2011 είμαι Επιστημονική Συνεργάτιδα στην Επιτροπή. Κύριο καθήκον των Επιστημονικών Συνεργατών είναι η προετοιμασία εισηγήσεων που αναθέτει η Επιτροπή. Δηλαδή πριν τη γνωμοδότηση της Επιτροπής επί ενός συγκεκριμένου θέματος, η διεπιστημονική ομάδα των Επιστημονικών Συνεργατών προετοιμάζει εκθέσεις που περιλαμβάνουν ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και των επιστημονικών δεδομένων, ανάλυση των ηθικών ζητημάτων που προκύπτουν και της υπάρχουσας νομοθεσίας, προκειμένου να καταλήξουν σε προτάσεις-εισηγήσεις προς την Επιτροπή.

Επιπρόσθετα οι Επιστημονικοί Συνεργάτες είναι υπεύθυνοι για την έκδοση εντύπων που περιέχουν τη δράση της Επιτροπής και άλλη ύλη σχετική με τη βιοηθική. Έχουμε την επιμέλεια και σύνταξη του μηνιαίου ηλεκτρονικού newsletter και του επιστημονικού Περιοδικού «Βιοηθικά». Οργανώνουμε τις εκπαιδευτικές δράσεις της Επιτροπής, όπως συνέδρια και σεμινάρια.

### **3. Πώς βλέπετε την διάσταση της βιοηθικής στην ιατροβιολογική έρευνα και ειδικότερα στη μεταφραστική έρευνα;**

Γενικότερα η ηθική και δεοντολογία είναι πλέον συνηφασμένη με την έρευνα. Λάθη του παρελθόντος μάς έχουν διδάξει τη σημασία της διεξαγωγής της έρευνας με σεβασμό στις θεμελιώδεις ανθρώπινες αξίες αλλά και στο περιβάλλον. Ειδικότερα στη ιατροβιολογική και μάλιστα στη μεταφραστική έρευνα, η συμμετοχή των ανθρώπων -και στις περισσότερες περιπτώσεις των ασθενών, εγείρει περισσότερα και πιο σύνθετα ηθικά ζητήματα, και, κατά συνέπεια, οι ευθύνες των ερευνητών είναι μεγαλύτερες.

Χωρίς τη συμμετοχή εθελοντών (υγιών ή ασθενών) και τη δωρεά βιολογικού υλικού η μεταφραστική έρευνα δεν θα ήταν δυνατή, δεν θα υπήρχε καν. Επομένως, η τήρηση των διεθνών αρχών ηθικής και δεοντολογίας στη μεταφραστική έρευνα εξασφαλίζει καταρχάς την εμπιστοσύνη των εθελοντών στην ερευνητική/επιστημονική κοινότητα και καθιστά δυνατή τη μελέτη ανθρώπινων ασθενειών. Οι εθελοντές συμμετέχουν οι ίδιοι ή δωρίζουν βιολογικό υλικό στην έρευνα για λόγους αλληλεγγύης και οι ερευνητές από την πλευρά τους οφείλουν να τους ενημερώνουν επαρκώς και κατάλληλα για το τι περιλαμβάνει η συμμετοχή στην έρευ-

να, ποια είναι τα πιθανά οφέλη αλλά και οι πιθανοί κίνδυνοι. Αν και η συναίνεση ύστερα από πληροφόρηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη ιατρική δεοντολογία, στη μεταφραστική έρευνα οι εθελοντές καλούνται να κατανοήσουν μη-παραδοσιακές, μη-συμβατικές και σύνθετες κλινικές παρεμβάσεις, όπως π.χ. η κυτταρική ή γονιδιακή θεραπεία και η γενετική τροποποίηση.

Οι αρχές που απορρέουν από τον όρκο του Ιπποκράτη βρίσκουν εφαρμογή, κυρίως, στη ιατρική φροντίδα των ασθενών και δεν επαρκούν στην περίπτωση της ιατροβιολογικής έρευνας, όπου στόχος είναι η παραγωγή νέων επιστημονικών γνώσεων και καινοτόμων θεραπειών μέσω του πειραματισμού και της έρευνας. Επομένως, οι ερευνητές έχουν ηθική και νομική υποχρέωση να ελαχιστοποιήσουν τους πιθανούς κινδύνους, να σεβαστούν την αυτονομία (τον αυτοκαθορισμό) των συμμετεχόντων και να προστατέψουν τα δικαιώματά τους, όπως π.χ. το δικαίωμα να αποσυρθούν ανά πάσα στιγμή από την έρευνα ή το δικαίωμα προστασίας των προσωπικών τους δεδομένων. Η βιοηθική διασφαλίζει την υπεύθυνη έρευνα, η οποία εξ' ορισμού είναι (α) βασισμένη σε καλές πρακτικές αλλά και (β) σύμφωνη με τις διεθνείς αρχές ηθικής και δεοντολογίας.

#### **4. Πώς βλέπετε τη διάσταση της βιοηθικής στη γενετική, και ειδικότερα σε ότι αφορά τις γενετικές παρεμβάσεις με τη μέθοδο CRISPR, τις γενετικές αναλύσεις διαθέσιμες κατευθείαν στον καταναλωτή, την εξατομικευμένη ιατρική, κλπ;**

Οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις στα πεδία της γενετικής και της βιοτεχνολογίας είναι αλματώδεις, και οι ερευνητές καλούνται πλέον να αντιμετωπίσουν νέα, σύγχρονα διλήμματα που προκύπτουν στην έρευνα.

Οι νέες τεχνολογίες τροποποίησης γονιδιώματος, όπως το CRISPR για παράδειγμα, παρέχει μεγάλη ευκολία και – χωρίς υπερβολή – άπειρες δυνατότητες στους επιστήμονες. Ταυτόχρονα όμως γεννά και ευθύνες για τη χρήση της τεχνολογίας αυτής, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται στον άνθρωπο. Η ανακοίνωση το 2018 από τον κινέζο επιστήμονα Δρ. He Jiankui ότι γεννήθηκαν δίδυμα, των οποίων το γονιδίωμα είχε τροποποιηθεί με το CRISPR, και μάλιστα όχι για την αποφυγή μιας γενετικής ασθένειας αλλά για μελλοντική προστασία από τον HIV, προκάλεσε την κατακραυγή της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας, τονίζοντας ότι τέτοιες τεχνολογίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ανεξέλεγκτα, δίχως να έχουν διερευνηθεί εκτενώς οι ηθικές τους προεκτάσεις. Μάλιστα, έως σήμερα, σκοτάδι καλύπτει αυτή την αδημοσίευτη μελέτη. Έχει γραφτεί ότι οι γονείς δέχθηκαν

πίεση για να συναινέσουν να συμμετάσχουν στη μελέτη, τα πιθανά ιατρικά οφέλη για τα δίδυμα που γεννήθηκαν είναι τουλάχιστον αμφισβητήσιμα παρά τους ισχυρισμούς της ερευνητικής ομάδας για καινοτόμο ιατρική παρέμβαση για το AIDS, ενώ επισημαίνεται ότι οι ερευνητές προχώρησαν στη γέννηση παιδιών χωρίς να κατανοούμε πλήρως ακόμα τις επιπτώσεις της γενετικής τροποποίησης. Το γεγονός ότι στην γενετική τροποποίηση ανθρώπινων εμβρύων οι όποιες τροποποιήσεις στο γονιδίωμα κληροδοτούνται στις επόμενες γενιές, δημιουργεί κρίσιμα ηθικά ζητήματα, ιδίως όταν δεν γνωρίζουμε όλες τις επιπτώσεις μιας τεχνολογίας. Εξίσου σημαντικός είναι και ο κίνδυνος ευγονικής, καθώς ακόμη και αν δεχθεί η κοινωνία ότι γενετικές τροποποιήσεις για την επιδιόρθωση γενετικών παθήσεων είναι αποδεκτές, υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος να μη μείνουμε στην εφαρμογή των μεθόδων αυτών για λόγους υγείας.

Επομένως, δεν είναι τυχαίο ότι στα έως τώρα κείμενα κατευθυντήριων οδηγιών συστήνεται να μην εφαρμόζεται η τεχνολογία CRISPR σε ανθρώπινα έμβρυα σε κλινικό επίπεδο. Ενώ λοιπόν η βιοηθική πρέπει να δρα προληπτικά, πριν ακόμα προκύψουν οι κίνδυνοι από ορισμένες ιατροβιολογικές τεχνολογίες, στην περίπτωση του CRISPR οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις στην Κίνα πρόλαβαν κατά κάποιο τρόπο την προβληματική της ηθικής. Αυτό αναδεικνύει αν θέλετε και την ανάγκη αποδοχής και εφαρμογής των θεμελιωδών αρχών της βιοηθικής από όλους τους επιστήμονες παγκοσμίως, ώστε να διαμορφωθεί αντίστοιχα και το ρυθμιστικό πλαίσιο που διέπει την έρευνα. Σε αντίθεση με ασιατικές χώρες που γενικά ακολουθούν επιτρεπτική πολιτική για τέτοιου είδους εφαρμογές, το νομικό πλαίσιο των ευρωπαϊκών χωρών δεν θα επέτρεπε -τουλάχιστον αυτή τη στιγμή- την εφαρμογή του CRISPR σε ανθρώπινα έμβρυα με τελικό σκοπό την εμφύτευση.

Μεταξύ άλλων μεθόδων, η τεχνολογία CRISPR μπορεί να εφαρμοστεί και σε σωματικά κύτταρα με στόχο τη γονιδιακή θεραπεία. Στις λεγόμενες προηγμένες θεραπείες, όπως η γονιδιακή θεραπεία, το πεδίο είναι μεν πιο ώριμο αλλά εξαιτίας λαθών που έχουν συμβεί στο παρελθόν σε κλινικές δοκιμές οφείλουμε και πάλι να είμαστε προσεκτικοί στα βήματά μας. Εδώ μεγάλη σημασία έχει αφενός η προηγούμενη εξασφάλιση ενός καλού επιπέδου ασφάλειας προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές, και αφετέρου η πραγματική και εθελοντική συναίνεση των συμμετεχόντων, οι οποίοι συχνά βρίσκονται στο τελικό στάδιο της ασθένειας χωρίς να υπάρχει καμία διαθέσιμη θεραπεία. Με άλλα λόγια, η εφαρμογή

των διεθνών ηθικών προτύπων που εφαρμόζονται στις κλινικές δοκιμές νέων θεραπειών εξασφαλίζουν την προστασία των δικαιωμάτων των ασθενών.

Ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο στο οποίο αναφερθήκατε είναι η εξατομικευμένη ιατρική, η οποία αναμένεται να αλλάξει το μέλλον της ιατρικής. Η εξατομικευμένη ιατρική λαμβάνει υπόψη τη γενετική σύσταση του ατόμου, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στους οποίους εκτίθεται και τον τρόπο ζωής του, προκειμένου να αναπτυχθούν τελικά στοχευμένες θεραπείες που είναι αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Και πάλι, οι ηθικές αρχές που απορρέουν από τον όρκο του Ιπποκράτη δεν επαρκούν εδώ για την προστασία του ασθενούς. Για παράδειγμα η παραδοσιακή ιατρική δεν κατηγοριοποιεί τους ασθενείς ανάλογα με το γενετικό τους προφίλ ή ανάλογα με την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία, γεγονός που ενέχει τον κίνδυνο σιγματισμού. Αντιλαμβάνεστε επίσης ότι ένα τέτοιο εγχείρημα απαιτεί τη συλλογή και επεξεργασία ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων σε ευρεία κλίμακα, περιλαμβάνοντας δεδομένα υγείας, γενετικά δεδομένα και δεδομένα του τρόπου ζωής (lifestyle), τα οποία δεν μπορούν να ανωνυμοποιηθούν πλήρως προκειμένου να μπορούν οι ασθενείς να απολαύσουν τα πιθανά οφέλη. Επομένως, η βιοηθική συνδράμει στο να θέσει τα πρότυπα και τις προϋποθέσεις υπό τις οποίες επιτρέπεται η χρήση των δεδομένων αυτών, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο διαρροής και κακόβουλης χρήσης από τρίτους.

Αναφερθήκατε επίσης στις γενετικές αναλύσεις διαθέσιμες κατευθείαν στον καταναλωτή, το λεγόμενο Direct-To-Consumer Genetic Testing (DTCGT). Το ζήτημα αυτό απασχόλησε πιο έντονα τη βιοηθική την τελευταία δεκαετία. Όταν ένα πρόσωπο υποβάλλεται σε γενετικές εξετάσεις οφείλουμε να εξασφαλίσουμε ότι η απόφαση είναι εθελοντική και λαμβάνεται μετά από πλήρη και κατάλληλη ενημέρωση. Ειδικά όταν οι γενετικές εξετάσεις παρέχονται μέσω διαδικτύου, είναι δύσκολο να εξασφαλίσει κανείς την πλήρη και κατάλληλη ενημέρωση, καθώς η διαδικασία είναι απρόσωπη, δίχως τη διαμεσολάβηση γενετιστή που θα λύσει τις απορίες και θα εξηγήσει τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου. Επίσης, είναι άγνωστο πολλές φορές σε ποιο ακριβώς εργαστήριο έχει πραγματοποιηθεί η ανάλυση και επομένως η ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών είναι μη αξιόπιστη. Πρόσφατα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, παρατηρήθηκαν φαινόμενα χρήσης του γενετικού προφίλ προσώπων, σε σκοπούς στους οποίους δεν είχαν αρχικά συναινέσει. Π.χ. το γενετικό προφίλ ατόμων που ήθελαν να μάθουν απλά τη γενε-

αλογική τους καταγωγή μέσω DTCGT, χρησιμοποιήθηκε από τις αρχές για να ταυτοποιήσουν γενετικό υλικό που βρέθηκε σε τόπους εγκλήματος και να εξιχνιάσουν κατά συρροή εγκλήματα πολλών ετών. Επομένως, ο κίνδυνος κατάχρησης των γενετικών δεδομένων από τις εταιρείες που παρέχουν γενετικές αναλύσεις κατευθείαν στον καταναλωτή είναι ορατός. Για την προστασία των δικαιωμάτων των προσώπων που υποβάλλονται σε γενετικές αναλύσεις μέσω DTCGT, έχουν εκδοθεί κείμενα κατευθυντήριων γραμμών από διάφορους φορείς, μεταξύ των οποίων και Επιτροπές Βιοηθικής, ωστόσο ο έλεγχος και η εποπτεία υπηρεσιών απευθείας στους καταναλωτές έχει να κάνει σε μεγάλο βαθμό με το νομοθετικό πλαίσιο κάθε χώρας.

Επομένως, σε όλα τα παραπάνω πρωτοποριακά επιστημονικά ή/και ερευνητικά πεδία, η βιοηθική αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο για να επιτευχθεί η υπεύθυνη επιστήμη. Έχουμε ηθικό χρέος ως επιστήμονες να διασφαλίσουμε την προσεκτική εφαρμογή των καινοτόμων τεχνολογιών ώστε να μη χάσει η κοινωνία τα πιθανά οφέλη που προκύπτουν από αυτές. Η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής έχει γνωμοδοτήσει για τα παραπάνω θέματα, οπότε παραπέμπω τους αναγνώστες σας που ενδιαφέρονται στην ιστοσελίδα της Επιτροπής ([www.bioethics.gr](http://www.bioethics.gr)).

### **5. Πώς βλέπετε την διάσταση της βιοηθικής στην ευρύτερη βιοεπιστημονική έρευνα και πράξη (αγροτικός και βιοτεχνολογικός τομέας, γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα, περιβάλλον), περιλαμβανομένων των μεταφραστικών παραμέτρων;**

Οι τεχνολογίες στις οποίες αναφέρθηκα παραπάνω, όπως το CRISPR, δεν έχουν αποκλειστική εφαρμογή για λόγους υγείας και ανάπτυξης νέων καινοτόμων θεραπειών στον άνθρωπο. Οι ίδιες τεχνικές μπορούν ταυτόχρονα να εφαρμοστούν και στον αγροτικό και βιοτεχνολογικό τομέα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η ανάπτυξη γενετικά τροποποιημένων ζωοτροφών και τροφίμων, η προστασία του περιβάλλοντος π.χ. μέσω καθαρισμού πετρελαιοκηλίδων με γενετικά τροποποιημένα βακτήρια, ακόμη και η δημιουργία συνθετικών οργανισμών για την παραγωγή βιοκαυσίμων.

Εδώ οι βιοηθικοί προβληματισμοί αφορούν πρωτίστως στην προστασία του φυσικού περιβάλλοντος στο οποίο αναγνωρίζουμε μια αξία, την προστασία των οικοσυστημάτων καθώς και τη διατήρηση της βιοποικιλότητας. Η έρευνα στο περιβάλλον ή η χρήση καινοτόμων τεχνολογιών για την παραγωγή προϊόντων που τελικά απελευθερώνονται στο περιβάλλον, επιφέρει συνέπειες που δεν περιορίζονται μόνο στο εγγύς μέλλον. Οι αλ-

λαγές που επέρχονται στο περιβάλλον «δεσμεύουν» τις επόμενες γενιές, στις οποίες έχουμε ηθικό καθήκον να εξασφαλίσουμε ένα περιβάλλον τουλάχιστον στην ίδια κατάσταση ή και καλύτερο από αυτό που έχουμε εμείς. Ταυτόχρονα όμως, η χρήση καινοτόμων τεχνολογιών για την παραγωγή προϊόντων που τελικά απελευθερώνονται στο περιβάλλον αφορούν και τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας μέσω των τροφών, γενετικά τροποποιημένων ή μη, που καταναλώνουμε. Για αυτούς τους λόγους, η εφαρμογή καινοτόμων τεχνολογιών και η διάθεση τέτοιων προϊόντων στον αγροτικό τομέα προϋποθέτει την προηγούμενη έγκυρη ενημέρωση του κοινού και τελικά την κοινωνική αποδοχή. Όπως στην μεταφραστική έρευνα, έτσι και στην έρευνα που αφορά άμεσα ή έμμεσα το περιβάλλον, ο σεβασμός σε αξίες και κανόνες βιοηθικής και η αποφυγή των πιθανών κινδύνων, αποτελεί απαραίτητο στοιχείο της υπεύθυνης επιστήμης.

#### **6. Ποιο είναι το κοινωνικό κεκτημένο που υποστηρίζει και υπερασπίζεται η βιοηθική;**

Ότι η δοκιμή και η τελική χρήση των νέων τεχνολογιών στη βιοϊατρική, τη βιοτεχνολογία και τη γενετική θα πρέπει να διενεργούνται με ταυτόχρονη προστασία των δικαιωμάτων των προσώπων που συμμετέχουν σε αυτές, και να εξυπηρετούν το κοινωνικό όφελος. Αυτό εξασφαλίζει την εμπιστοσύνη του κοινού στην επιστήμη, με αποτέλεσμα να μη χάνουμε τεχνολογικά επιτεύγματα και καινοτόμες θεραπείες που θα μπορούσαν να ωφελήσουν ανθρώπους που υποφέρουν.

#### **7. Ποιοί είναι οι κίνδυνοι από ελλιπή/κακή ή στρεβλή εφαρμογή των αρχών βιοηθικής και ποιο το διακύβευμα σε θεσμικό και πρακτικό πλαίσιο;**

Η μη εφαρμογή των αρχών βιοηθικής οδηγεί σε αυτό που ονομάζουμε γενικότερα «ανεύθυνη επιστήμη» και αφορά και την κλινική πράξη και την έρευνα, μεταφραστική ή βασική. Δυστυχώς οι συνέπειες της μη εφαρμογής των αρχών βιοηθικής είναι πολυάριθμες και σε πολλά επίπεδα, θα αναφέρω ενδεικτικά κάποιους κινδύνους μέσα από συγκεκριμένα παραδείγματα.

Ας πάρουμε το παράδειγμα μιας κλινικής δοκιμής που ερευνά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας νέας παρέμβασης, αλλά βασίστηκε σε ανεπαρκή ή ψευδή δεδομένα ασφάλειας από προκλινικές μελέτες ή σχεδιάστηκε με τρόπο που δεν ελαχιστοποιήθηκαν οι πιθανοί κίνδυνοι για τους συμμετέχοντες:

- Πρώτον και κύριον, είναι πιθανό να προκληθούν βλάβες στην υγεία των συμμετεχόντων που δύνανται να επιφέρουν ακόμη και τον θάνατο.

- Στην περίπτωση μάλιστα που δεν έχει προηγηθεί ακριβής πληροφόρηση για τους πιθανούς κινδύνους της μελέτης, η συναίνεση δεν είναι έγκυρη και ουσιαστικά οι συμμετέχοντες έχουν εξαπατηθεί.

- Υπάρχει έντονος και ο κίνδυνος να χαθεί η εμπιστοσύνη του κοινού απέναντι στην επιστημονική κοινότητα. Οι εθελοντές προσφέρονται να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή για λόγους αλληλεγγύης, με σκοπό να βοηθήσουν συνανθρώπους τους που πάσχουν από την ίδια ασθένεια. Ωστόσο, ο ανεύθυνος σχεδιασμός της κλινικής μελέτης κλονίζει την εμπιστοσύνη του κοινού και οδηγεί τους πολίτες στο συμπέρασμα ότι η επιστήμη δεν εξυπηρετεί το κοινωνικό καλό αλλά οικονομικά συμφέροντα.

- Υπονομεύεται επίσης, η στήριξη της έρευνας από τους φορολογούμενους πολίτες, των οποίων τα χρήματα τροφοδοτούν την έρευνα -τουλάχιστον στην περίπτωση δημόσιων κονδυλίων, ενώ κλονίζεται και η εμπιστοσύνη των φορέων που χαράσσουν πολιτικές και πρέπει να στηρίζονται σε επιστημονικά και αντικειμενικά τεκμήρια.

- Ταυτόχρονα ελλοχεύει και ο κίνδυνος να χαθεί η εμπιστοσύνη των πολιτών απέναντι στους θεσμούς. Για να ξεκινήσει η κλινική δοκιμή του παραπάνω παραδείγματος, αξιολογήθηκε και εγκρίθηκε από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές της Πολιτείας, των οποίων η αξιοπιστία αμφισβητείται, με άμεσες αρνητικές συνέπειες για τις μελλοντικές μελέτες.

- Αν τελικά η κλινική δοκιμή διακοπεί, υπάρχει ο κίνδυνος να απαγορευθεί ή τουλάχιστον να υπάρχει δυσπιστία στη δοκιμή παρόμοιων θεραπειών, οι οποίες όμως έχουν εν δυνάμει πιθανά οφέλη στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων ασθενειών. Επομένως, οι συνέπειες για το κοινωνικό σύνολο και τους ασθενείς που χάνουν καινοτόμες θεραπείες είναι συντριπτικές.

- Τα χρήματα που δαπανήθηκαν σε αυτήν την κλινική δοκιμή δεν εξυπηρετήσαν το σκοπό της έρευνας και εν τέλει σπαταλήθηκαν, ενώ θα μπορούσαν να επενδυθούν σε άλλη, καλύτερα σχεδιασμένη και ωφέλιμη μελέτη για την αντιμετώπιση ασθενειών του ανθρώπου.

- Οι πιθανές βλάβες από τη μη τήρηση των αρχών βιοηθικής δεν περιορίζονται απαραίτητα στην υγεία των προσώπων. Για τις κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητη η συλλογή και επεξεργασία ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων, όπως δεδομένα υγείας ή γενετικά δεδομένα. Στην περίπτωση μιας κλινικής δοκιμής όπου υπάρχει παραβίαση των προσωπικών δεδομένων επειδή δεν είχαν ληφθεί επαρκή μέτρα προστασίας, υπάρχει ο κίνδυνος στιγματισμού και κοινωνικού

αποκλεισμού των υποκειμένων.

Γίνεται φυσικά αντιληπτό ότι σε μια τέτοια περίπτωση κλινικής δοκιμής υπάρχουν σοβαρές νομικές συνέπειες για τους υπεύθυνους της κλινικής δοκιμής και τα εμπλεκόμενα μέρη.

Ας εξετάσουμε επίσης σύντομα την περίπτωση βασικής έρευνας που χρησιμοποιεί χημικά που διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα αλλά δεν έχουν ληφθεί επαρκή μέτρα προστασίας του περιβάλλοντος. Π.χ. τα χημικά αυτά απορρίπτονται με τρόπο που καταλήγουν στο περιβάλλον. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει κίνδυνος για τη δημόσια υγεία αλλά και για την ισορροπία των οικοσυστημάτων.

Επομένως, η ελλιπής ή στρεβλή εφαρμογή των αρχών Βιοηθικής ενέχει κινδύνους για την υγεία μεμονωμένων ατόμων, τη δημόσια υγεία, το περιβάλλον, κλονίζεται η εμπιστοσύνη προς την επιστημονική κοινότητα αλλά και την πολιτεία, και τελικά διακυβεύεται η επίτευξη των σκοπών της έρευνας και της επιστήμης. Επειδή ακριβώς το διακύβευμα είναι σημαντικό, η έρευνα δεν μπορεί να βασιστεί στην αυτορρύθμιση των μελών της επιστημονικής κοινότητας και είναι απαραίτητος τελικά ο νόμος. Απαιτείται ένα σαφές και αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο το οποίο όμως δεν θα βάζει εμπόδια στην έρευνα. Θα εξυπηρετεί ωστόσο τις ορθές πρακτικές και την ηθική έρευνα.

**8. Πιστεύετε ότι υπάρχει επαρκές ρυθμιστικό και νομοθετικό πλαίσιο σε ότι αφορά τις γενετικές υπηρεσίες στη χώρα μας, ειδικά από ιδιωτικά γενετικά εργαστήρια που παρέχουν υπηρεσίες γενετικής ανάλυσης κατευθείαν στον καταναλωτή, όπως lifestyle, διατροφολογική, γενετική ανάλυση εθνολογικής προέλευσης, ακόμη και φαρμακογονιδιωματική; Τι άλλο απαιτείται κατά τη γνώμη σας από νομικής πλευράς;**

Σαφώς όχι. Στην Ελλάδα εφαρμόζονται γενικές ρυθμί-

σεις στις γενετικές υπηρεσίες, όπως το συνταγματικό δικαίωμα στην υγεία, η προστασία του προσώπου (που προϋποθέτει κατάλληλη ενημέρωση και προστασία ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων), και διατάξεις που σκοπεύουν στην προστασία του καταναλωτή. Ωστόσο, η παροχή τέτοιων εξειδικευμένων γενετικών υπηρεσιών απαιτεί ειδική νομοθεσία. Ειδικά αν αναλογιστεί κανείς α) το μεγάλο εύρος των γενετικών εξετάσεων (προγεννητικές, διαγνωστικές, προγνωστικές ή προσυμπτωματικές, δοκιμασίες φαρμακογονιδιωματικής, εθνολογικής προέλευσης, τεστ συγγένειας, εξετάσεις του «τρόπου ζωής» κτλ.), β) την εύκολη και σχετικά φθηνή παραγωγή γενετικών δεδομένων με τις μεθόδους αλληλούχησης επόμενης γενιάς, γ) την ευρεία πλέον χρήση γενετικών δεδομένων μεγάλου όγκου (big data) στο πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής, και δ) τη μη ελεγχόμενη διαφήμιση τέτοιων υπηρεσιών μέσω διαδικτύου, τότε η ανάγκη ειδικής νομοθεσίας καθίσταται ξεκάθαρη.

Ένα ειδικό νομοθέτημα για τις γενετικές υπηρεσίες, είτε προσφέρονται κατευθείαν στον καταναλωτή είτε όχι, θα πρέπει να προβλέπει και να διασφαλίσει: α) την ακριβή πληροφόρηση των προσώπων για την πραγματική προγνωστική ή διαγνωστική αξία των γενετικών εξετάσεων, καθώς συχνά υπερεκτιμάται ντετερμινιστικά ο ρόλος του DNA και παραβλέπονται άλλοι παράγοντες, β) τη δυνατότητα χρήσης των παραγόμενων γενετικών δεδομένων για λόγους έρευνας μόνο μετά από ρητή συναίνεση του υποκειμένου τους ή μετά την πλήρη ανωνυμοποίησή τους, γ) την εποπτεία και τον έλεγχο της διαφήμισης γενετικών υπηρεσιών, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην πραγματική αξία των γενετικών εξετάσεων, και δ) την καθιέρωση κρατικής άδειας για τη λειτουργία κέντρων/εργαστηρίων γενετικής, βάσει έγκυρων κριτηρίων πιστοποίησης ποιότητας.

**Σας ευχαριστούμε πολύ ●**

## 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](http://www.permed.gr).

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

### 4. Πρωτοτυπία της εργασίας και πνευματικά δικαιώματα

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



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

## 9. Δομή δοκιμίου

Ένα δοκίμιο προς υποβολή πρέπει να ικανοποιεί τις κάτωθι προδιαγραφές

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

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

αλληλογραφίας.

### III. Αταυτοποίητο δοκίμιο

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

**2. Περίληψη:** Η περίληψη περιλαμβάνει τα σημαντικότερα ευρήματα και συμπεράσματα της εργασίας.

**3. Λέξεις ευρετηρίου:** Μετά την περίληψη 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. 1α).

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

Η ανωνυμία των ασθενών πρέπει να διασφαλίζεται. Όλα τα δε-

δομένα 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 συνυποβάλλεται 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 Σύνταξης βάσει των εισηγήσεων των κριτών. Οι συγγραφείς οφείλουν να ολοκληρώσουν τις απαιτούμενες διορθώσεις στα τελικά δοκίμια εντός 5 ημερών από την αποστολή αυτών σε μορφή αρχείου pdf, οι οποίες περιλαμβάνουν χωρίς να περιορίζονται σε έλεγχο της αριότητας 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. ●