

Εξατομικευμένη Ιατρική

- Το ερευνητικό πρόγραμμα Genome of Greece
- Η Φαρμακογονιδιωματική κλινική μελέτη PREPARE
- Η γενετική ιστορία των Ελλήνων
- Γενετική και ανεπιθύμητες ενέργειες



REDI4HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.redi4health.gr

www.permed.gr

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΚΔΟΤΗΣ

Γεώργιος Π. Πατρινός

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

Ερευνητρια 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

REDI4HEALTH

www.permed.gr

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

87 **ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ**

88 - 89 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΝΕΑ**

90 - 96 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Το ερευνητικό πρόγραμμα “Genome of Greece”

Ευαγγελία Κατρή, Γεώργιος Π. Πατρinός

97 - 103 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

PREPARE: Η πρώτη Ευρωπαϊκή προοπτική κλινική μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη

Ευαγγελία-Ειρήνη Τσερμπίνι, Μαρία Σκώκου, Καριοφύλλης Καραμπέρης, Σταυρούλα Σιαμόγλου, Ουλιάννα Ιβάντσικ, Γεωργία-Χρύσα Σαμίου, Ζωή Κορδού, Παναγιώτης Φερεντίνος, Αικατερίνη Καραϊβάζογλου, Γεώργιος Ρήγας, Χαρίλαος Γερασίμου, Γεωργία Βουκελάτου, Ελένη Γεωργίλα, Ευφροσύνη Μενδρινού, Κωνσταντίνα Χαλικιοπούλου, Αλεξάνδρα Κολλιοπούλου, Κωνσταντίνος Μητρόπουλος, Απόστολος Στρατόπουλος, Ιωάννης Λιόπετας, Αθηνά Τσικρικά, Ευαγγελία Μπάρμπα, Γεωργία Εμμανουήλ, Θεανώ Σταμοπούλου, Ανδρέας Σταθούλιας, Παναγιώτης Γιαννόπουλος, Φίλιππος Κανελλάκης, Μαρίνα Καλογεροπούλου, Παναγιώτης Κολλιός, Μαρίνα Μπαρτσακούλια, Θεοδώρα Κατσίλα, Αθανάσιος Δουζένης, Φίλιππος Γουρζής, Κωνσταντίνος Ασημακόπουλος, Γεώργιος Π. Πατρinός

104 - 113 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Η Γενετική Ιστορία των Ελλήνων

Κωνσταντίνος Τριανταφυλλίδης

114 - 124 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Γενετική και Ανεπιθύμητες Ενέργειες φαρμάκων

Δήμητρα Δεδούση, Κωνσταντίνα Καρλή, Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη, Παναγιώτης Χ. Μπαντούνας, Γεώργιος Π. Πατρinός

125 - 127 **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

Ο 3ο χρόνος της έκδοσης του επιστημονικού περιοδικού «Εξατομικευμένη Ιατρική», μετά την επιτυχημένη έκδοση των δύο πρώτων τόμων το 2019 και 2020 ολοκληρώνεται επιτυχώς με το 3ο τεύχος του 2021, το οποίο αποτελεί ένα θεματικό τεύχος που άπτεται της γενετικής και γονιδιωματικής στον ελληνικό πληθυσμό. Η επιλογή της θεματικής αυτής ενότητας ήταν καθόλα αρμόδια επίκαιρη μιας και το 2021 ήταν η επέτειος των 200 ετών από την ελληνική επανάσταση.

Το τεύχος αυτό λοιπόν περιλαμβάνει άρθρα ανασκόπησης σχετικά με την *γενετική κληρονομιά των Ελλήνων ξεκινώντας από την καταγραφή της γενετικής σύστασης των σύγχρονων Ελλήνων και τη διασύνδεσή τους με άλλους λαούς και φθάνοντας μέχρι την ιχνηλάτηση των προγονικών βιολογικών ριζών μας*. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται προσπάθεια να δοθούν τεκμηριωμένα απαντήσεις που αφορούν το ζήτημα της ταυτότητας του πληθυσμού μας. Επίσης, στο τεύχος φιλοξενείται άρθρο σχετικό με το ερευνητικό πρόγραμμα Genome of Greece (GoGreece) το οποίο αποτελεί ένα εθνικής εμβέλειας συνεργατικό πρόγραμμα γονιδιωματικής ιατρικής που εστιάζει στην εφαρμογή της Γονιδιωματικής Ιατρικής στην Ελλάδα. Συγκεκριμένο, το πρόγραμμα ξεκίνησε το 2010 και αποσκοπεί στην διακρίβωση της γενετικής ετερογένειας των κληρονομικών νόσων στην Ελλάδα και την επιτάχυνση της εφαρμογής της γονιδιωματικής ιατρικής στην ελληνική κλινική πραγματικότητα ακολουθώντας μια ολιστική διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει εργαστηριακές και βιοπληροφορικές πρακτικές αλλά και προσεγγίσεις δημόσιας υγείας στη γονιδιωματική, όπως βιοηθική, εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, ενημέρωση του κοινού, καθώς και την επίλυση νομικών αλλά και κοινωνικών ζητημάτων σχετικών με το αντικείμενο της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής. Παράλληλα, το τεύχος φιλοξενεί ένα άρθρο που αναφέρεται στην κλινική μελέτη PREPARE στα πλαίσια του Ευρωπαϊκού προγράμματος Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx), της πρώτης Ευρωπαϊκής μελέτης εφαρμογής της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη στην οποία συμμετέχει και η χώρα μας με την συμμετοχή μεγάλου αριθμού ψυχιατρικών ασθενών. Τέλος στο τεύχος αυτό φιλοξενείται ένα άρθρο ανασκόπησης σχετικό με την φαρμακογονιδιωματική και συγκεκριμένα με τη συσχέτιση γενετικών παραλλαγών με παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής.

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 στο τεύχος αυτό.

Γεώργιος Παν. Πατρinός
Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής

Η Σιγκαπούρη αρχίζει πρόγραμμα Εξατομικευμένης Ιατρικής για τη γενετική ανάλυση 150,000 πολιτών

Το εθνικό πρόγραμμα Εξατομικευμένης Ιατρικής της Σιγκαπούρης (NPM) ξεκίνησε μια τετραετή πρωτοβουλία για τη γενετική ανάλυση 150,000 πολιτών σύμφωνα με το Duke-NUS Medical School. Το πρόγραμμα έχει ξεκινήσει από το 2017 με δεκαετή προοπτική και σκοπό τον καθορισμό του πλαισίου και ανάπτυξη των υποδομών που θα επιτρέψουν την εφαρμογή της Εξατομικευμένης Ιατρικής σε όλη τη χώρα. Η πρώτη φάση ολοκληρώθηκε το 2009 και

σπάθειες του Duke-NUS και του A*STAR προέβησαν σε γενετική ανάλυση 412 σιγκαπουριανών οικογενειών σε έξι χρόνια και με τα δεδομένα αυτά διέγνωσαν και περιέθαλψαν 160 παιδιατρικούς ασθενείς με σπάνια νοσήματα. Βασισμένο σε αυτό το υπόβαθρο το PRECISE θα αναλάβει την πιλοτική κλινική εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας.

Ο επικεφαλής ιατρός του PRECISE, Tai Shyong δήλωσε ότι στην Φάση II του NPM το PRECISE θα συ-



αφορούσε μια βάση γονιδιωματικών δεδομένων από 10,000 υγιείς Σιγκαπουριανούς όπου εκπροσωπούνται πολλές ασιατικές εθνικές καταγωγές.

Για τη δεύτερη φάση, το πρόγραμμα συνέτηξε τον οργανισμό Υγειονομική Έρευνα Ακριβείας-Σιγκαπούρη (PRECISE) που σκοπεύει να αναλύσει τη γονιδιωματική σύσταση 100,000 υγιών Σιγκαπουριανών και ως 50,000 νοσούντων από συγκεκριμένες παθήσεις. Τα δεδομένα που θα προκύψουν θα ολοκληρωθούν με αντίστοιχα κλινικά, περιβαλλοντικά και τρόπου ζωής ώστε να υποδεικνύουν συσχετίσεις παραγόντων νοσηρότητας σε ασιατικούς πληθυσμούς. Προς επίτευξη αυτού του στόχου το PRECISE θα συνεργαστεί με την Υπηρεσία Επιστήμης, Έρευνας και Τεχνολογίας της χώρας (A*STAR), με την Ιατρική Σχολή Lee Kong Chian, το εθνικό πανεπιστημιακό σύστημα υγείας, το εθνικό πανεπιστήμιο, το πανεπιστημιακό ιατρικό κέντρο SingHealth Duke-NUS και τον εθνικό φορέα περίθαλψης της χώρας. Προηγούμενες προ-

νεργαστεί με ιατρούς, παρόχους περίθαλψης και με το Υπουργείο Υγείας ώστε να εφαρμοστεί η ιατρική Ακριβείας στον πληθυσμό προκειμένου να μεγιστοποιηθούν τα οφέλη των ασθενών με ανεκτό κόστος. Επιπλέον, προκειμένου να ενισχυθεί η εγχώρια βιοϊατρική βιομηχανία, το PRECISE θα συνεργαστεί με το A*STAR και την επιτροπή Οικονομικής Ανάπτυξης της χώρας ώστε να προσελκύσουν διεθνείς εταιρείες του χώρου. Ο Patrick Tan, εκτελεστικός διευθυντής του PRECISE δήλωσε ότι ο οργανισμός επιδιώκει να αναπτύξει πρότυπα για επωφελείς συμπράξεις δημόσιου-ιδιωτικού τομέα ώστε να διευκολυνθεί η ανάπτυξη και να επαχθεί η καινοτομία στην βιοτεχνολογία και την υγειονομική περίθαλψη, ώστε να δημιουργηθούν θέσεις εργασίας υψηλού επιπέδου, να διαπαιδαγωγηθούν οι επόμενης γενιάς γιατροί και βιοεπιστήμονες και να ενισχυθεί το καθεστώς της χώρας ως ο κατεξοχήν κόμβος ιατρικών υπηρεσιών και στις υπηρεσίες Εξατομικευμένης Ιατρικής. ●

Αλληλούχηση μικρής έκτασης ταυτοποιεί νέες παραλλαγές σε υποεκπροσωπούμενους πληθυσμούς

Μια διεθνής ερευνητική ομάδα απέδειξε ότι αλληλούχηση μικρής έκτασης μπορεί να ταυτοποιήσει νέες παραλλαγές στα γονιδιώματα ατόμων από πληθυσμούς υποεκπροσωπούμενους σε βάσεις δεδομένων και να αντιμετωπίσει προβλήματα που ανακύπτουν στις τρέχουσες γονοτυπικές μικροσυστοιχίες.

Η δημοσίευση στο *American Journal of Human Genetics* αναφέρει ότι οι περισσότερες γενετικές μελέτες χρησιμοποιούν γονοτυπικές μικροσυστοιχίες και αλληλουχίες αναφοράς βελτιστοποιημένες για πληθυσμούς ευρωπαϊκής προέλευσης. Προκειμένου να επιλεγούν διαδικασίες απόκτησης δεδομένων προσαρμοσμένων σε υποεκπροσωπούμενους πληθυσμούς, οι ερευνητές προέβησαν σε αλληλούχηση πλήρους γονιδιώματος 91 ατόμων από την Αιθιοπία, την Κένυα, την Ν Αφρική και την Ουγκάντα στα πλαίσια της μελέτης για την νευροψυχιατρική γενετική και τις ψυχώσεις των αφρικανικών πληθυσμών. Κατόπιν επαναγονοτύπησαν αυτά τα δείγματα με γονοτυπικές μικροσυστοιχίες και με αλληλούχηση μικρής έκτασης και εξέτασαν την σύμπτωση αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο προσεγγίσεων σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της αλληλούχησης πλήρους γονιδιώματος και βρήκαν ότι η αλληλούχηση μικρής έκτασης σε βάθος 4X εντόπιζε παραλλαγές ανεξαρτήτως συχνότητας με μεγαλύτερη ακρίβεια και παρόμοιο κόστος με όλες τις δοκιμασθείσες μικροσυστοιχίες, όπως η αυξημένης πυκνότητας H3Αφρική που έχει αναπτυχθεί ειδικά για την διακρίβωση της παραλλακτικότητας αφρικανικών πληθυσμών, και μικροσυστοιχίες υψηλής πυκνότητας με εκατομμύρια τόπους, είτε μονονουκλετιδικούς πολυμορφισμούς είτε αντικατάστασης είτε προσθαφαίρεσης.

Επίσης, σε βάθος 0,5-1X η αλληλούχηση περιορισμένης έκτασης κόστιζε λιγότερο και απέδιδε παρόμοια με τις συνήθειες, χαμηλής πυκνότητας γονοτυπικές μικροσυστοιχίες όπως η χαμηλής πυκνότητας GSA της Illumina, που άλλωστε είναι προσαρμοσμένη σε γενετικά δεδομένα ευρωπαϊκών πληθυσμών, και συνεπώς υποβέλτιστη για τη μελέτη υποκειμένων και πληθυσμών με μη ευρωπαϊκή καταγωγή.

Σε βάθος 4X η αλληλούχηση εντόπιζε νέες παραλλαγές καθώς εντόπιζε το 45% μοναδικών παραλλα-

γών και το 95% των συνήθων που εντοπίστηκαν στους αφρικανικούς πληθυσμούς με την πλήρη αλληλούχηση. Ο εντοπισμός σχεδόν των μισών μοναδικών παραλλαγών είναι σημαντικότερος για μελέτες νόσων, καθώς προηγούμενες μελέτες στην ψυχιατρική γενετική υποδεικνύουν ότι ενώ οι κοινές παραλλαγές ερμηνεύουν το μεγαλύτερο μέρος της κληρονομήσιμης σχιζοφρένειας μέσω μονονουκλετιδικών πολυμορφισμών, η ανάλυση κωδικού γονιδιώματος αποκαλύπτει και αυτή μερικώς συγκλίνουσες γενετικές υπογραφές που έχουν σημασία σε σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές. Συνεπώς τεχνολογία αλληλούχησης που γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ σπανίων και κοινών παραλλαγών θα είναι κομβική στην αποκρυπτογράφηση της γενετικής δομής (α) με την λεπτομερέστερη περιγραφή των υπεύθυνων παραλλαγών, (β) με την ανίχνευση περταίρω παραλλακτικότητας και (γ) με την ταυτοποίηση σπανίων παραλλαγών με σημαντική επίπτωση.

Η Alicia Martin, πρώτη συγγραφέας και ερευνήτρια στο Broad Institute δήλωσε: «Η δουλειά μας υποδεικνύει ότι πρέπει να στραφούμε από τις μικροσυστοιχίες σε περιορισμένης έκτασης αλληλούχηση πλήρους γονιδιώματος για τη μελέτη πολυπαραγοντικών νόσων, ιδίως όσον αφορά πληθυσμούς που εξετάζονται λιγότερο συχνά σε γενετικές μελέτες, για δύο λόγους: πρώτον, τα αποτελέσματα της περιορισμένης έκτασης αλληλούχησης παράγουν δεδομένα αξιοποιήσιμα σε επόμενες μελέτες με την κατάθεση των αλληλουχιών προς εμπλουτισμό και αύξηση των δεδομένων αναφοράς σε πληθυσμούς όπου ως σήμερα αυτά λείπουν. Και δεύτερον, επειδή γεφυρώνεται το χάσμα της πολυέξοδης έρευνας για σπάνιες παραλλαγές, που συνήθως γίνεται σε συγκεκριμένες οικογένειες, και των οικονομικότερων μελετών κοινών παραλλαγών, προς κατανόηση της γενετικής δομής των κοινών νόσων».

Η Martin τόνισε ότι η μέθοδος θα χρησιμοποιηθεί σε μείζονες μελέτες που εξελίσσονται, όπως η με 40,000 υποκείμενα από Αιθιοπία, Κένυα, Ν. Αφρική και Ουγκάντα και το πρόγραμμα υπό την αιγίδα της Μελέτης συσχέτισης νοητικών νόσων σε υποεκπροσωπούμενους πληθυσμούς, με αλληλούχηση σε 120,000 υποκείμενα από την Αφρική και τη Ν Αμερική. ●

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το ερευνητικό πρόγραμμα “Genome of Greece”

Ευαγγελία Κατρή, Γεώργιος Π. Πατρινός *

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ερευνητικό πρόγραμμα «Genome of Greece (GoGreece)» είναι ένα συνεργατικό πρόγραμμα γονιδιωματικής ιατρικής εθνικής εμβέλειας που εστιάζει στην εφαρμογή της Γονιδιωματικής Ιατρικής στην Ελλάδα. Το πρόγραμμα ξεκίνησε το 2010 και αποσκοπεί στην διακρίβωση της γενετικής ετερογένειας των κληρονομικών νόσων στην Ελλάδα και την επιτάχυνση της εφαρμογής της γονιδιωματικής ιατρικής στην ελληνική κλινική πραγματικότητα ακολουθώντας μια ολιστική διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει εργαστηριακές και βιοπληροφορικές

πρακτικές αλλά και προσεγγίσεις δημόσιας υγείας στη γονιδιωματική, όπως βιοηθική, εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, ενημέρωση του κοινού, καθώς και την επίλυση νομικών αλλά και κοινωνικών ζητημάτων σχετικών με το αντικείμενο της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής. Στην παρούσα εργασία περιγράφονται οι στόχοι του προγράμματος Genome of Greece, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα και οι μακροπρόθεσμοι στόχοι του προγράμματος σε ότι αφορά την εφαρμογή της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής στη χώρα μας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Γονιδιωματική Ιατρική, πρόγραμμα εθνικής εμβέλειας, γενετική ανάλυση, φαρμακογονιδιωματική

Εισαγωγή

Στη μετά-γονιδιωματική εποχή, οι παρεμβάσεις της γονιδιωματικής ιατρικής, ως βασικό συστατικό της εξατομικευμένης ιατρικής και της γενετικά καθοδηγούμενης υγειονομικής περίθαλψης, γίνονται όλο και συχνότερες μετά τις πρόσφατες επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Ως εκ τούτου, ένα διεπιστημονικό πρόγραμμα γονιδιωματικής ιατρικής εθνικής εμβέλειας που να περιλαμβάνει πολλούς και διαφορετικούς φορείς, όπως κυβερνητικούς αξιωματούχους, χρηματοδοτικούς

οργανισμούς, φαρμακευτική βιομηχανία, παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, ερευνητές βιοϊατρικής και το ευρύ κοινό, καθίσταται εξαιρετικά σημαντικό για τη «μετάφραση» των πρόσφατων επιστημονικών ανακαλύψεων στο πεδίο της γονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Υπάρχει η αντίληψη ότι τα οφέλη της γονιδιωματικής είναι σημαντικά και έχουν ξεκινήσει τα τελευταία 10 χρόνια μεγάλης κλίμακας προσπάθειες που διερευνούν την επίπτωση γονιδιωματικών παραλλαγών στην ανθρώπινη υγεία σε αρκετές χώρες σε όλο τον κόσμο,

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο: 2610962339, Email: gpatrinos@upatras.gr



Εικόνα 1. Το λογότυπο του προγράμματος *Genome of Greece*, απεικονίζοντας έναν άνθρωπο ως διπλή έλικα που κινείται δυναμικά μπροστά, όπου η κίνησή του αποτυπώνεται με την ελληνική σημαία που απαρτίζεται από τα 4 νουκλεοτίδια.

ακολουθώντας το παράδειγμα των χωρών όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και το Ηνωμένο Βασίλειο.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται το εθνικής εμβέλειας πρόγραμμα *Genome of Greece* που αποσκοπεί να καταγράψει τη γενετική ετερογένεια του ελληνικού πληθυσμού και να ενημερώσει το κοινό για τα οφέλη της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής.

Σκοποί του προγράμματος

Το ερευνητικό πρόγραμμα «*Genome of Greece* (*GoGreece*)» ξεκίνησε το 2010 (Εικόνες 1 και 2) και είναι ένα συνεργατικό πρόγραμμα γονιδιωματικής ιατρικής εθνικής εμβέλειας που εστιάζει στην εφαρμογή της Γονιδιωματικής Ιατρικής στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, οι μακροπρόθεσμοι σκοποί και στόχοι του ερευνητικού προγράμματος *GoGreece* είναι:

α. Ο προσδιορισμός της γενετικής αρχιτεκτονικής του ελληνικού πληθυσμού, εστιάζοντας ιδιαίτερα σε σπάνιες, παθογόνες ή μη παραλλαγές που είναι χαρακτηριστικές για τον ελληνικό πληθυσμό,

β. Ο χαρακτηρισμός του διαφορετικού γενετικού προφίλ των απομονωμένων πληθυσμών στην Ελλάδα, όπως των νησιών, των ορεινών περιοχών, καθώς και ομάδες πληθυσμού όπως οι Έλληνες Ρομά και οι Πομάκοι,

γ. Η απόδειξη της σχέσης του φάσματος των παθογόνων γενετικών παραλλαγών με κοινές και σπάνιες γενετικές ασθένειες στον ελληνικό πληθυσμό,

δ. Η ανάπτυξη και διατήρηση μιας ολοκληρωμένης βάσης δεδομένων που τεκμηριώνει την υπάρχουσα γενετική ετερογένεια στον ελληνικό πληθυσμό, όσον αφορά τις παθογόνες και μη γενετικές παραλλαγές,

ε. Η αντιμετώπιση σημαντικών ηθικών, νομικών και κοινωνικών ζητημάτων που σχετίζονται με την εφαρμογή των παρεμβάσεων Γονιδιωματικής Ιατρικής στην Ελλάδα,

στ. Η ενίσχυση της γονιδιωματικής εκπαίδευσης επαγγελματιών υγείας και βιοϊατρικών επιστημόνων στην Ελλάδα, και

ζ. Η ενημέρωση του κοινού για τη γενετική και την γονιδιωματική.

Η προσέγγιση

Το πειραματικό έργο που περιλαμβάνει το συνεργατικό ερευνητικό πρόγραμμα «*GoGreece*» είναι πολυτομεακό, και περιλαμβάνει γονιδιωματικές δραστηριότητες εργαστηρίου, πληροφορικής και δημόσιας υγείας που επικεντρώνονται στην εφαρμογή της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής στην Ελλάδα. Το πρόγραμμα αυτό συντονίζεται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών, υπό την ομπρέλα του διεθνούς ερευνητικού κέντρου *The Golden Helix Foundation* στο Λονδίνο και την εποπτεία ενός επιστημονικού συμβουλίου εμπειρογνομόνων που απαρτίζεται από τους: Gadi Rennert (Tel Aviv, Israel), Geoffrey Ginsburg (Rayleigh, NC, USA), Gabriella Repetto (Santiago, Chile), Catalina Correa-Lopez (Vancouver, Canada), Alan Shuldiner (Tarrytown, NY, US).

Συγκεκριμένα, το ερευνητικό πρόγραμμα αποτελείται από τα ακόλουθα 10 πακέτα εργασίας (ΠΕ):

ΠΕ1: Διοίκηση και συντονισμός. Αυτό περιλαμβάνει το συντονισμό των διαφόρων πακέτων εργασίας και των ομάδων που συμμετέχουν σε αυτά,

ΠΕ2: Συλλογή δειγμάτων. Το πακέτο εργασίας αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό και αφορά τη συλλογή δειγμάτων τα οποία θα αναλυθούν στη συνέχεια με αλληλούχηση DNA. Η συλλογή δειγμάτων ακολουθεί τους δέοντες κανόνες βιοηθικής με την ενήμερη συγκατάθεση των ασθενών που πάσχουν κυρίως από πολυπαραγοντικά γενετικά νοσήματα, όπως κοιλιοκάκη, αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, κ.α.

ΠΕ3: Γενετική ανάλυση: Το πακέτο εργασίας αυτό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο του προγράμματος και αφορά στην αλληλούχηση του DNA των συμμετεχόντων στο πρόγραμμα. Ο σχεδιασμός του προγράμματος

Πίνακας 1. Κύρια επιτεύγματα του προγράμματος GoGreece 2010-2021

Κύρια επιτεύγματα 2010-2021	Στοιχεία / Αριθμός
1ος Έλληνας που αναλύθηκε με ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος	Ιούλιος 2012
Εμπλεκόμενα ερευνητικά κέντρα	5
Δείγματα που συλλέχθηκαν μέχρι σήμερα	>1500
Δείγματα που αναλύθηκαν μέχρι σήμερα	>600
Με ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος	60
Με στοχευμένη αλληλούχιση των εξωνίων	260
Με στοχευμένη αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδίων	304
Επιστημονικές δημοσιεύσεις που παράχθηκαν	11
Ερευνητικά προγράμματα που ξεκίνησαν	9
Μεταπτυχιακά και διδακτορικά που ολοκληρώθηκαν	5
Συνέδρια που διοργανώθηκαν	4

έχει γίνει με τέτοιο τρόπο ώστε η αλληλούχιση DNA να αφορά τα παρακάτω:

- Μονογονιδιακές ασθένειες και γονίδια τροποποιητές,
- Πολυπαραγοντικές νόσους
- Φαρμακογονιδιωματική και εξατομικευμένη θεραπεία
- Γενετική απομονωμένων πληθυσμών

Πιο συγκεκριμένα, το βασικό στοιχείο του ερευνητικού προγράμματος «GoGreece» είναι η ανάλυση αλληλουχίας μεγάλου αριθμού ατόμων από τον ελληνικό πληθυσμό χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις αλληλούχισης DNA επόμενης γενιάς, με στοχευμένη αλληλούχιση μέρους ή/και ολόκληρου του γονιδιώματος. Συγκεκριμένα, στοχεύουμε στην ανάλυση:

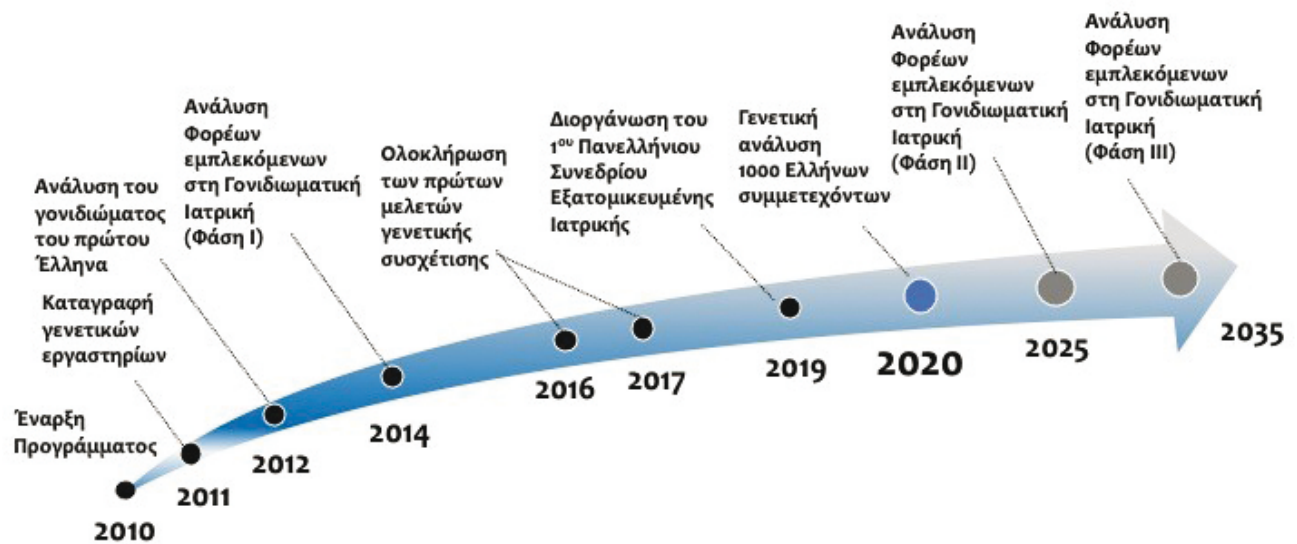
- Ενός μεγάλου αριθμού (> 1000) υγιών δωρητών ελληνικής προέλευσης, για τον προσδιορισμό της δομής των αλληλομόρφων του πληθυσμού, ειδικά των φαρμακογονιδιωματικών παραλλαγών για τη φαρμακογονιδιωματική του πληθυσμού,
- Ομάδων ασθενών, που πάσχουν από σπάνιες πολυπαραγοντικές γενετικές ασθένειες, όπως αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, κοιλιοκάκη, σκλήρυνση κατά πλάκας κ.λπ., για τον προσδιορισμό της υποκείμενης γενετικής αιτιολογίας,
- Ομάδων ασθενών, που πάσχουν από μονογονιδιακές ασθένειες, όπως κυστική ίνωση και β-θαλασσαιμία για τον εντοπισμό γενετικών τροποποιητών του τελικού κλινικού φαινοτύπου.

ΠΕ4: Γονιδιωματική Πληροφορική: Το πακέτο ερ-

γασίας αυτό αφορά την βιοπληροφορική ανάλυση των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν από την αλληλούχιση DNA στο προηγούμενο πακέτο εργασίας για τη συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου / κλινικής εικόνας των ασθενών. Συγκεκριμένα, το πακέτο εργασίας αυτό περιλαμβάνει:

- Την ανάπτυξη μεταφραστικών πληροφορικών εργαλείων για την ερμηνεία των γενετικών δεδομένων σε μια κλινικά κατανοητή μορφή, και
- Τη δημιουργία και επιμέλεια της Εθνικής Γενετικής βάσης δεδομένων κληρονομικών νοσημάτων και άλλων γονιδιωματικών βάσεων δεδομένων για τη χώρα μας. Πιο συγκεκριμένα, έχουμε αναπτύξει και επί του παρόντος συμπληρώσει την Ελληνική Εθνική γενετική βάση δεδομένων για να αποθηκεύει τα παραγόμενα γονιδιωματικά δεδομένα, με τρόπο που να διασφαλίζει την ανωνυμία των συμμετεχόντων, δηλαδή με συγκεντρωτικό τρόπο και όχι μεμονωμένα ανά ασθενή. Αυτή η βάση δεδομένων συνοδεύεται από ένα σύνολο εργαλείων πληροφορικής που υπολογίζουν τις συχνότητες αλληλομόρφων με δυναμικό τρόπο και τις παρουσιάζουν σε συγκεντρωτική μορφή για να απεικονίσουν τις αθροιστικές συχνότητες αλληλομόρφων για τον ελληνικό πληθυσμό.

ΠΕ5: Ανάλυση ηθικών, νομικών και κοινωνικών ζητημάτων: Το πακέτο εργασίας αυτό αναφέρεται στη μελέτη των ηθικών, νομικών και κοινωνικών προεκτάσεων από την εφαρμογή της γονιδιωματικής ιατρικής στην Ελλάδα, όπως νομικό πλαίσιο για τις γενετικές αναλύσεις, καταγραφή των γενετικών εργαστηρίων



Εικόνα 1. Ο χρονικός ορίζοντας και χρονικά ορόσημα του προγράμματος GoGreece

στην Ελλάδα, πιστοποίηση των γενετικών αναλύσεων, κ.α. Επίσης, αποσκοπεί στην περιοδική ανάλυση των απόψεων των εμπλεκόμενων φορέων σχετικά με την εφαρμογή της γονιδιωματικής ιατρικής στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, έχουμε χρησιμοποιήσει δομημένα ερωτηματολόγια, δια ζώσης συνεντεύξεις και έρευνες για να αξιολογήσουμε τη γνώμη και την άποψη των διάφορων ενδιαφερόμενων και φορέων για τη γενετική στην Ελλάδα, όπως το Υπουργείο Υγείας, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ασφαλιστικές εταιρείες, βιοτεχνολογίες και φαρμακευτικές εταιρείες, ακαδημαϊκά ιδρύματα και ερευνητικά ινστιτούτα, ιατροί (γενετιστές και άλλες ειδικότητες), βιοϊατρικοί επιστήμονες, επαγγελματικές οργανώσεις γενετικής, μέσα μαζικής ενημέρωσης και Τύπος και θρησκευτικές οργανώσεις. Τέλος, έχουμε τεκμηριώσει τα υπάρχοντα γενετικά εργαστήρια στην Ελλάδα και, προς το παρόν, αυτές οι πληροφορίες συγκεντρώνονται σε ένα αποθετήριο δεδομένων για να είναι άμεσα αξιολογήσιμες από το ευρύ κοινό και τους κλινικούς ιατρούς.

ΠΕ6: Τιμολόγηση γενετικών αναλύσεων και κανονιστικά ζητήματα: Το πακέτο εργασίας αυτό περιλαμβάνει τις ακόλουθες δράσεις:

- Καταγραφή των οδηγιών για τις γενετικά καθοδηγούμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην Ελλάδα
- Καταγραφή των φαρμάκων με πληροφορίες γενετικά καθοδηγούμενης θεραπευτικής προσέγγισης στις ετικέτες τους
- Ανάλυση και παροχή στοιχείων για την αποζημίωση των γενετικών και φαρμακογονιδιωματικών πα-

ρεμβάσεων στην Ελλάδα

ΠΕ7: Αποθήκευση γενετικού υλικού: Το πακέτο εργασίας αυτό αφορά την αποθήκευση του γενετικού υλικού σύμφωνα με τους δέοντες κανόνες και πρακτικές και πάντα κατόπιν συναίνεσης των συμμετεχόντων.

ΠΕ8: Εκπαίδευση και ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας στη γενετική: Το πακέτο εργασίας αυτό αποσκοπεί στην συνεχιζόμενη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας στη γενετική και τις διάφορες κατευθύνσεις της εξατομικευμένης ιατρικής και αφορά τις ακόλουθες ενότητες:

- Δημιουργία προγραμμάτων επιμόρφωσης στα πεδία της εξατομικευμένης ιατρικής με τη μέθοδο της εξ' αποστάσεως εκπαίδευσης (e-learning),
- Διοργάνωση του Πανελληνίου Συνεδρίου Εξατομικευμένης Ιατρικής σε τακτική βάση σε διάφορες πόλεις της Ελλάδας.
- Δημιουργία και δημοσίευση ενός έγκριτου ελληνικού επιστημονικού περιοδικού για την εξατομικευμένη ιατρική.

ΠΕ9: Ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του κοινού σε θέματα γενετικής: Το πακέτο εργασίας αυτό αποτελείται από τις ακόλουθες δράσεις:

- Πρωτοβουλία ενημέρωσης και εκπαίδευσης μαθητών σχολείων σε θέματα γενετικής με τη χρήση του φορητού εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας Mobile Molecular Biology Laboratory (2MoBiL, Σιαμόγλου και Πατρινός, 2019) για σχολεία,
- Διαδικτυακή ενημερωτική πύλη για γενετικές ασθένειες για το ευρύ κοινό

- Δράσεις ενημέρωσης του κοινού σε θέματα που άπτονται της γενετικής και της εξατομικευμένης ιατρικής, όπως συνέδρια, θεατρικές παραστάσεις, κ.α.

ΠΕ10: Διάδοση και Επικοινωνία: Το τελευταίο πακέτο εργασίας αφορά την διάδοση των πεπραγμένων του προγράμματος αυτού με τους παρακάτω τρόπους:

- Εκθέσεις σε συναφή επιστημονικά συνέδρια,
- Άρθρα σε επιστημονικά περιοδικά,
- Άρθρα και καταχωρήσεις στον τύπο,
- Παρουσιάσεις σε επιστημονικά και άλλα συνέδρια

Τα πρώτα αποτελέσματα

Μετά από περίπου 11 χρόνια από την έναρξή του, το συνεργατικό ερευνητικό πρόγραμμα «GoGreece» έχει να επιδείξει τα παρακάτω επιστημονικά παραδοτέα και αρχικά ευρήματα:

A. Η ανίχνευση ενός νέου γονιδιωματικού τόπου που σχετίζεται με σποραδική αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) σε Έλληνες ασθενείς με ALS, χρησιμοποιώντας αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος, που αποτελεί και την πρώτη συσχέτιση ενός γονιδίου που σχετίζεται με την παχυσαρκία με την παθογένεση της ALS (Mitropoulos και συν., 2017),

B. Η ανίχνευση μιας νέας γονιδιωματικής περιοχής που σχετίζεται με παιδιατρική κοιλιοκάκη σε Έλληνες ασθενείς με κοιλιοκάκη, χρησιμοποιώντας αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος (Balasorouli και συν., 2016) ενώ παράλληλα έχουν ανακαλυφθεί και επιπρόσθετα γονίδια που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη σε Έλληνες ασθενείς (εργασία υπό συγγραφή),

Γ. Έχει καταδειχθεί η χρησιμότητα της αλληλούχηση πλήρους γονιδιώματος στη φαρμακογονιδιωματική, χρησιμοποιώντας μια ελληνική οικογένεια ως παράδειγμα (Mizzi και συν., 2014),

Δ. Χρησιμοποιώντας συγκριτική γονιδιωματική ανάλυση μεταξύ γονιδιωματικών αλληλουχιών από άτομα με Καυκάσια και ελληνική καταγωγή, έχουν εντοπιστεί > 50 γονιδιωματικές παραλλαγές χαρακτηριστικές για τον ελληνικό πληθυσμό (μη δημοσιευμένα αποτελέσματα),

Ε. Έχει αναπτυχθεί ένα ειδικό εργαλείο για την αποθήκευση γονιδιωματικών αλληλουχιών, που προέρχονται από στοχευμένη αλληλούχηση μέρους ή ολόκληρου του γονιδιώματος, χρησιμοποιώντας την προσέγγιση της μικροεπιβράβευσης (εργασία σε προετοιμασία),

ΣΤ. Έχουμε πραγματοποιήσει μια ολοκληρωμένη ανάλυση για να εκτιμήσουμε το επίπεδο της γονιδιωματικής ευαισθητοποίησης του κοινού (Mai και συν., 2011)

Ζ. Έχουμε αξιολογήσει το επίπεδο της γονιδιωματικής εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας και των βιοια-

τρικών επιστημόνων (Pavlidis και συν., 2012; Mai και συν., 2014),

Η. Έχουμε πραγματοποιήσει μια ολοκληρωμένη ανάλυση των υπηρεσιών που παρέχονται από ιδιωτικά εργαστήρια μοριακής γενετικής στην Ελλάδα (Sagia και συν., 2011; Kechagia και συν., 2014),

Θ. Έχουμε διερευνήσει και καταγράψει τις θέσεις και τις απόψεις διαφόρων φορέων που εμπλέκονται στην εφαρμογή της γενετικής, της εξατομικευμένης ιατρικής και της φαρμακογονιδιωματικής στην Ελλάδα (Mitropoulou και συν., 2014), και

Ι. Έχουμε καταγράψει και αξιολογήσει το ακαδημαϊκό εκπαιδευτικό περιβάλλον στην Ελλάδα όσον αφορά τη φαρμακογονιδιωματική, τόσο σε επίπεδο προπτυχιακό όσο και σε μεταπτυχιακό (Pisanu και συν., 2014).

Επιπρόσθετα, στα πλαίσια του προγράμματος αυτού, έχουμε αναπτύξει προγράμματα ηλεκτρονικής εκπαίδευσης στον τομέα της γονιδιωματικής ιατρικής για να διασφαλιστεί η συνεχής ιατρική εκπαίδευση των ενδιαφερόμενων επαγγελματιών υγείας και βιοϊατρικών επιστημόνων, ενώ έχουμε επίσης δημιουργήσει ένα φορητό εργαστήριο μοριακής βιολογίας (2MoBiL) με στόχο την εξοικείωση των μαθητών πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και των καθηγητών με τις βασικές έννοιες της γονιδιωματικής ιατρικής.

Τέλος, από το 2019, εκδίδουμε το ελληνικό επιστημονικό περιοδικό Εξατομικευμένη Ιατρική (ISSN 2653-9470; www.permed.gr], το πρώτο στους τομείς της Γονιδιωματικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής, ενώ από το 2019, ξεκίνησε το Πανελλήνιο Συνέδριο Εξατομικευμένης Ιατρικής, μια σειρά εθνικών συνεδρίων που διοργανώνονται σε διάφορες πόλεις της Ελλάδας με θεματολογία που άπτεται της εφαρμογής της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής στην κλινική πράξη, με στόχο τα συνέδρια αυτά να γίνουν το επίκεντρο και ο κύριος χώρος συζητήσεων για πειραματικές και μεταφραστικές εργασίες της Εξατομικευμένης Ιατρικής στη χώρα μας.

Τα παραπάνω αποτελούν τα πρώτα αποτελέσματα του συνεργατικού προγράμματος αυτού (παρατίθενται στον Πίνακα 1) και αναμένεται να εμπλουτιστούν και με πολλά ακόμη παραδοτέα και πεπραγμένα μέσα στα επόμενα χρόνια (Εικόνα 1).

Συζήτηση, αναμενόμενα αποτελέσματα και αντίκτυπος

Από το 2010 που ξεκίνησε (Patrinos και συν., 2020), το ερευνητικό πρόγραμμα «GoGreece» έχει ήδη δώσει απτά αποτελέσματα, εστιάζοντας στα εξής: (α) ανακάλυψη νέων υποψηφίων γενετικών τόπων για πολυπαραγοντικά νοσήματα, (β) πτυχές της γονιδιωματικής στη

δημόσια υγεία που ευνοούν την εφαρμογή της γονιδιοματικής ιατρικής στην Ελλάδα.

Συνολικά, το έργο αυτό στοχεύει στην προσέλκυση ενός πολύ μεγάλου αριθμού Ελλήνων (>100.000) για γενετική ανάλυση σε ορίζοντα 25ετίας (Εικ. 1), προκειμένου να προσδιοριστεί επακριβώς η γενετική αρχιτεκτονική του ελληνικού πληθυσμού και οι γενετικές ασθένειες, μονογονιδιακές και πολυπαραγοντικές, που είναι συχνές στον πληθυσμό μας, να διαλευκανθεί η γενετική αιτιολογία του υποκείμενου κλινικού φαινοτύπου.

Αυτό το έργο αναμένεται να έχει μεγάλο αντίκτυπο στην αποσαφήνιση της γενετικής βάσης των κληρονομικών ασθενειών στην Ελλάδα, ειδικά σε απομονωμένους πληθυσμούς και να επιταχύνει την εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής στο ελληνικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν τα πα-

λαιότερα και νυν μέλη του Εργαστηρίου Φαρμακογονιδιοματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας για την πολύτιμη συνδρομή τους στην υλοποίηση των ερευνητικών προγραμμάτων από απαρτίζουν το ερευνητικό πρόγραμμα GoGreece.

Επίσης, ευχαριστούν θερμά τους συμμετέχοντες στο πρόγραμμα GoGreece και την εταιρεία ZITA Medical Management για τη συνδρομή της στην έκδοση του περιοδικού Εξατομικευμένη Ιατρική και την επιτυχή διοργάνωση των Πανελληνίων Συνεδρίων Εξατομικευμένης Ιατρικής.

Το πρόγραμμα GoGreece έχει χρηματοδοτηθεί εν μέρει από τα Ευρωπαϊκά προγράμματα FP7-200754 (GEN2PHEN), FP7-305444 (RD-Connect) και H2020-668353 (U-PGx).

Τέλος, ευχαριστούμε τις εταιρείες Complete Genomics Inc., BGI, Ανάλυση Α.Ι.Ε. Bento Lab για την ευγενική τους χορηγία στις δράσεις του προγράμματος αυτού. ●

ABSTRACT

The Genome of Greece collaborative project

Evaggelia Katri, George P. Patrinos

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

The research project “Genome of Greece (GoGreece)” is a collaborative nationwide genomic medicine project aiming to expedite the application of genomic medicine in Greece. The project was launched in 2010 and aims at the elucidation of the genetic background of hereditary diseases in Greece and the acceleration of the application of genomic and personalized medicine in the clinical practice in Greece. The project involves a holistic interdisciplinary approach, that includes both

wet- and dry-lab practices as well as public health genomics approaches, such as bioethics, training of healthcare professionals, raising the awareness of the general public on genomics and addressing legal and societal issues pertaining to the field of genomic and personalized medicine. This work describes the aims of the Genome of Greece project, the preliminary findings and long-term goals of the project as far as the implementation of genomic and personalized medicine in Greece is concerned.

KEY WORDS: Genomic Medicine, Nationwide project, Genetic analysis, pharmacogenomics

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Balasopoulou B, Stanković B, Panagiotara A, Nikčević G, Peters BA, John A, Mendrinou E, Stratoopoulos A, Legaki AI, Stathakopoulou V, Tsolia A, Govaris N, Govari S, Zagoriti Z, Poulas K, Kanariou M, Constantinidou N, Krini M, Spanou K, Ali BR, Borg J, Drmanac R, Chrousos G, Pavlovic S, Roma E, Zukic B, Patrinos GP, Katsila T. (2016). Novel genetic risk variants for pediatric celiac disease *Hum Genomics* 10(1): 34.
- Kechagia S, Yuan M, Vidalis T, Patrinos GP, Vayena E. (2014). Personal Genomics in Greece: An Overview of Available Direct-to-Consumer Genomic Services and the Relevant Legal Framework. *Public Health Genomics* 17(5-6): 299-305.
- Mai Y, Koromila T, Sagia A, Cooper DN, Vlachopoulos G, Lagoumintzis G, Kollia P, Poulas K, Stathakopoulos V, Patrinos GP. (2011). A critical view of the general public's awareness and physicians' opinion of the trends and potential pitfalls of genetic testing in Greece. *Per Med*, 8(5): 551-561.
- Mai Y, Mitropoulou C, Papadopoulou XE, Vozikis A, Cooper DN, van Schaik RH, Patrinos GP. (2014). Critical appraisal of the views of healthcare professionals with respect to pharmacogenomics and personalized medicine in Greece. *Per Med*, 11(1): 15-26.
- Mitropoulos K, Merkouri Papadima E, Xiromerisiou G, Balasopoulou A, Charalampidou K, Galani V, Zafeiri KV, Dardiotis E, Ralli S, Deretzi G, John A, Kydonopoulou K, Papadopoulou E, di Pardo A, Akcimen F, Loizedda A, Dobričić V, Novaković I, Kostić VS, Mizzi C, Peters BA, Basak N, Orrù S, Kiskinis E, Cooper DN, Gerou S, Drmanac R, Bartsakoulia M, Tsermpini EE, Hadjigeorgiou GM, Ali BR, Katsila T, Patrinos GP. (2017). Genomic variants in the FTO gene are associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Greek patients. *Hum Genomics*. 11(1): 30.
- Mitropoulou C, Mai Y, van Schaik RH, Vozikis A, Patrinos GP. (2014). Documentation and analysis of the policy environment and key stakeholders in pharmacogenomics and genomic medicine in Greece. *Public Health Genomics* 17(5-6): 280-286.
- Mizzi C, Mitropoulou C, Mitropoulos K, Peters B, Agarwal MR, van Schaik RH, Drmanac R, Borg J, Patrinos GP. (2014). Personalized pharmacogenomics profiling using whole genome sequencing. *Pharmacogenomics*, 15(9): 1223-1234.
- Patrinos GP, Pasparakis E, Koiliari E, Pereira AC, Hünemeier T, Pereira LV, Mitropoulou C. (2020). Roadmap for Establishing Large-Scale Genomic Medicine Initiatives in Low- and Middle-Income Countries. *Am J Hum Genet*, 107(4): 589-595.
- Pavlidis C, Karamitri A, Barakou E, Cooper DN, Poulas K, Topouzis S, Patrinos GP. (2012). Analysis and critical assessment of the views of the general public and healthcare professionals on nutrigenomics in Greece. *Per Med*, 9(2): 201-210.
- Pisanu C, Tsermpini EE, Mavroidi E, Katsila T, Patrinos GP, Squassina A. (2014). Assessment of the Pharmacogenomics Educational Environment in Southeast Europe. *Public Health Genomics* 17(5-6): 272-279.
- Sagia A, Cooper DN, Poulas K, Stathakopoulos V, Patrinos GP. (2011). A critical appraisal of the private genetic and pharmacogenomic testing environment in Greece. *Per Med*, 8(4): 413-420.
- Vozikis A, Stavropoulou L, Patrinos GP. (2015). Community Pharmacists' strategies in Greece: An assessment of the policy environment and the mapping of key players. *Health*, 7: 1560-1577.
- Σιαμόγλου Σ, Πατρινός ΓΠ. (2019). Το φορητό Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας 2MoBiL στην εκπαίδευση μαθητών στο πεδίο της Μοριακής Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής. *Εξατομικευμένη Ιατρική* 1(1): 17-25.

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

PREPARE: Η πρώτη Ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη

Ευαγγελία-Ειρήνη Τσερμπίνι¹, Μαρία Σκώκου², Καριοφύλλης Καραμπέρης¹, Σταυρούλα Σιαμόγλου¹, Ουλιάνια Ιβάντσικ¹, Γεωργία-Χρύσα Σαμίου¹, Ζωή Κορδού¹, Παναγιώτης Φερεντίνος³, Αικατερίνη Καραϊβάζογλου², Γεώργιος Ρήγας², Χαρίλαος Γερασίμου³, Γεωργία Βουκελάτου², Ελένη Γεωργίλα², Ευφροσύνη Μενδρινού¹, Κωνσταντίνα Χαλικιοπούλου¹, Αλεξάνδρα Κολλιοπούλου¹, Κωνσταντίνος Μητρόπουλος¹, Απόστολος Στρατόπουλος¹, Ιωάννης Λιόπετας¹, Αθηνά Τσικρικά¹, Ευαγγελία Μπάρμπα¹, Γεωργία Εμμανουήλ¹, Θεανώ Σταμοπούλου¹, Ανδρέας Σταθούλιας¹, Παναγιώτης Γιαννόπουλος¹, Φίλιππος Κανελλάκης¹, Μαρίνα Καλογεροπούλου¹, Παναγιώτης Κολλίος¹, Μαρίνα Μπαρτσακούλια¹, Θεοδώρα Κατσίλα¹, Αθανάσιος Δουζένης², Φίλιππος Γουρζής², Κωνσταντίνος Ασημακόπουλος², Γεώργιος Π. Πατρινός^{1,*}

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

² Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ψυχιατρική Κλινική, Πάτρα

³ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κλινική μελέτη PREPARE είναι ο βασικός πυλώνας του Ευρωπαϊκού προγράμματος Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx, www.upgx.eu) και αποτελεί την πρώτη Ευρωπαϊκή μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Ξεκίνησε το 2016, στα πλαίσια του προγράμματος Horizon 2020 και συμμετέχουν επτά χώρες της Ευρώπης, εκ των οποίων και η Ελλάδα, η οποία εκπροσωπείται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών. Σκοπός της μελέτης είναι να προσδιορίσει

το κατά πόσον η προληπτική φαρμακογονιδιωματική ανάλυση κλινικά σημαντικών βιοδεικτών θα οδηγήσει σε μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων που σχετίζονται με τον γονότυπο του κάθε ασθενούς. Η μελέτη εστιάζεται στην καθοδήγηση της επιλογής τόσο του φαρμάκου όσο και της δόσης για 39 ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να οδηγήσουν σε πιο ασφαλείς και οικονομικά και κλινικά αποδοτικότερες θεραπείες, συμβάλλοντας στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Φαρμακογονιδιωματική, κλινική μελέτη, ψυχιατρική, γενετικές αναλύσεις, ποιότητα ζωής, κόστος, αποτελεσματικότητα

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Email: gpatrinis@upatras.gr

Εισαγωγή

Η έρευνα που αφορά την φαρμακογονιδιωματική, ξεκίνησε το 1950 ως φαρμακογενετική, ενώ τα επόμενα χρόνια, η εξατομικευμένη θεραπεία άρχισε να κερδίζει έδαφος σε περιπτώσεις ασθενειών, όπου η φαρμακευτική θεραπεία ήταν ελλιπής ή ιδιαίτερα ακριβή. Σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών, γενετικές παραλλαγές που βρίσκονται σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεϊνικούς μεταφορείς φαρμάκων και ένζυμα του μεταβολισμού επηρεάζουν την διαθεσιμότητα των φαρμάκων και μπορεί να οδηγήσουν σε υπο-δοσολογία ή υπερ-δοσολογία στους λήπτες (Mooney, 2015). Επιπλέον, παραλλαγές γονιδίων που κωδικοποιούν τους στόχους των φαρμάκων έχουν σημαντική επίδραση τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια του φάρμακου (Drew, 2016).

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν καταγεγραμμένοι κλινικά σημαντικοί φαρμακογονιδιωματικοί βιοδείκτες, για τον καθορισμό της δόσης και την επιλογή δραστικής ουσίας/φαρμάκου σε περίπου 20 γονίδια (φαρμακογονίδια) που επηρεάζουν περίπου 80 από τα ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται μελέτες που επικεντρώνονται στα κλινικά και τα οικονομικά οφέλη της εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής και προτείνουν λύσεις στα εμπόδια που καθυστερούν την εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

Δυσχέρειες στην εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη

Παρά τις σημαντικές επιστημονικές και κλινικές εξελίξεις στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής, και την διαθεσιμότητα των εμπορικά διαθέσιμων Φαρμακογονιδιωματικών εξετάσεων, η εφαρμογή των τελευταίων στην κλινική πρακτική, παραμένει πολύ περιορισμένη (Relling and Evans, 2015).

Κάτι τέτοιο φαίνεται να συμβαίνει λόγω έλλειψης οδηγίων για την κλινική μετάφραση των αποτελεσμάτων των φαρμακογονιδιωματικών εξετάσεων, έλλειψης επιλογής ενός συνόλου σχετικών κλινικών φαρμακογονιδιωματικών δοκιμασιών, έλλειψης δεδομένων σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια των φαρμακογονιδιωματικών εξετάσεων (π.χ. ειδικότητα, ευαισθησία), ανάγκης για κατάρτιση και εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και ενημέρωσης των ασθενών σχετικά με τις δυνατότητες της φαρμακογονιδιωματικής και τέλος, έλλειψης κατάλληλης τεχνολογίας και υποδομών [πληροφορικής και επικοινωνιών για την ανάθεση, υλοποίηση και μετάφραση/εφαρμογή των φαρμακογονιδιωματικών

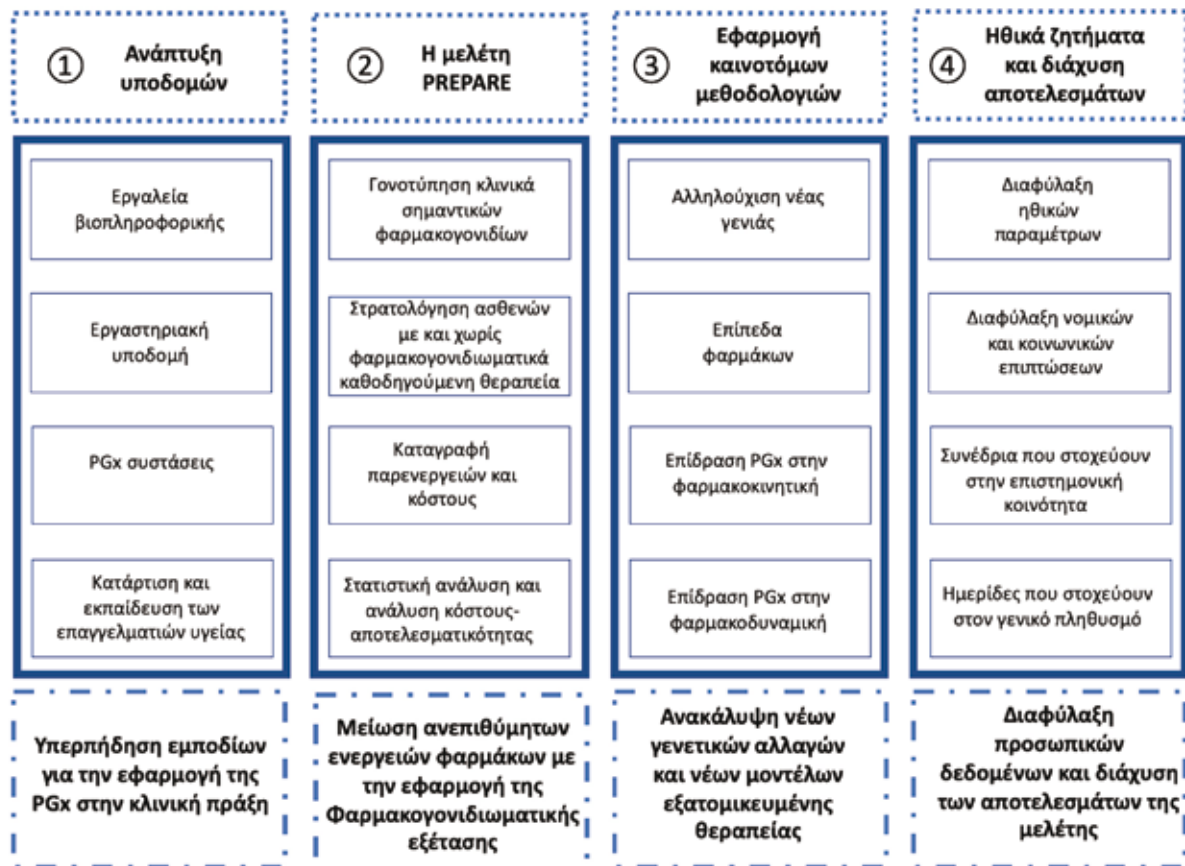
εξετάσεων ρουτίνας (Mai et al., 2014). Η εφαρμογή, συγκεκριμένα, απαιτεί την καταγραφή, αποθήκευση και διακίνηση των δεδομένων καθώς και βοηθήματα πρόσβασης σε αυτά και κλινικής ερμηνείας, πάντα με προβλέψεις που υλοποιούν τις αρχές της βιοηθικής και της κυβερνοασφάλειας. Τέλος, επιβάλλεται η ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής στις εργασιακές διαδικασίες των γιατρών και των φαρμακοποιών (Moyer and Caraballo, 2017).

Το πρόγραμμα U-PGx

Το 2016, ξεκίνησε η πρώτη μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιωματικής στην Ευρώπη, στα πλαίσια του προγράμματος Horizon 2020 (Manson et al., 2017; van der Wouden et al., 2017). Σκοπός της ήταν αρχικά να υπερπηδήσει τα εμπόδια και τις προκλήσεις που κατατράχουν την εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη και να παρέχει την μέγιστη αποτελεσματικότητα θεραπείας σε κάθε Ευρωπαίο πολίτη, επιλέγοντας το κατάλληλο φάρμακο και την κατάλληλη δόση για κάθε ασθενή, βάσει του γενετικού του υποβαθρου. Ως απότοκος των ανωτέρω θα προέκυπτε ότι η ενσωμάτωση της Φαρμακογονιδιωματικής εξέτασης στην κλινική πράξη συμβάλλει στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, μειώνοντας τον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, την μείωση των αλλαγών των δόσεων των φαρμάκων αλλά και των διακοπών θεραπείας λόγω παρενεργειών, ενώ αναπόδραστα μειώνεται και το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης τόσο της πρωτογενούς όσο και της όποιας φαρμακογενούς πάθησης.

Για τον καλύτερο συντονισμό, η μελέτη περιλαμβάνει τέσσερις βασικούς πυλώνες (Εικόνα 1) που σχετίζονται (1) με την ανάπτυξη των κατάλληλων υποδομών, (2) την ένταξη των ασθενών και την φαρμακογενετικά-καθοδηγούμενη ή μη χορήγηση αγωγής, (3) την εφαρμογή καινοτόμων μεθοδολογιών για την ανακάλυψη de novo γενετικών αλλαγών, (4) την διασφάλιση όλων των κανόνων της ιδιωτικότητας και της ασφάλειας των προσωπικών δεδομένων των ασθενών και την διάχυση των αποτελεσμάτων στην επιστημονική κοινότητα αλλά και στο ευρύ κοινό.

Με την ολοκλήρωση κάθε ενός από τους παραπάνω πυλώνες, καθίσταται σταδιακά εφαρμόσιμη η Φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη, με σύγχρονη διατήρηση του απορρήτου που αφορούν τα κλινικά και άλλα στοιχεία των ασθενών και διασφάλιση όλων των κανόνων Ηθικής και Δεοντολογίας. Με την εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής εξέτασης επιδιώκεται μεί-



Εικόνα 1. Βασικοί πυλώνες του προγράμματος U-PGx.

ωση στο 30% των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων, ενώ θα προωθηθεί η ανακάλυψη νέων γενετικών παραλλαγών.

Ανάπτυξη υποδομών

Ο πρώτος πυλώνας περιλαμβάνει την επιλογή των γονιδίων και των φαρμάκων που είναι καταγεγραμμένα και επιστημονικά τεκμηριωμένα, σύμφωνα με τις Οδηγίες της Ολλανδικής ομάδας Εργασίας Φαρμακογονιδιωματικής (DPWG – Dutch Pharmacogenomic Working Group), την ανάπτυξη της κατάλληλης πλατφόρμας και τεχνολογίας για την γονοτύπηση των ασθενών που θα ενταχθούν στην μελέτη, την ανάπτυξη κατάλληλων βιοπληροφορικών συστημάτων για την «μετάφραση» των γονιδιωματικών δεδομένων σε πληροφορία αξιοποιήσιμη από τον ιατρό στην κλινική πράξη, καθώς και την εκπαίδευση των εμπλεκόμενων στη μελέτη ιατρών και επαγγελματιών υγείας, όσον αφορά την χρησιμότητα και τον τρόπο αξιοποίησης των αποτελεσμάτων της φαρμακογονιδιωματικής εξέτασης. Αξίζει να αναφερθεί ότι στα πλαίσια της μελέτης, θα αξιολογηθεί το επίπεδο

των γνώσεων φαρμακογονιδιωματικής και η στάση των ιατρών και των επαγγελματιών υγείας προς το νεοφανές αυτό επίπεδο κλινικώς σχετιζόμενης πληροφορίας, τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της μελέτης.

Όλα τα παραπάνω στοχεύουν στην άρση των εμποδίων και ανοίγουν τον δρόμο στην μελέτη με τίτλο «Προληπτική Φαρμακογονιδιωματική ανάλυση για την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων» ή αλλιώς «PREPARE» (PREemptive Pharmacogenomic testing for Preventing Adverse drug REactions) που αφορά την εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη.

Η μελέτη PREPARE

Στο κομμάτι της ένταξης των ασθενών συμμετέχουν συνολικά επτά χώρες της Ευρώπης, και συγκεκριμένα η Ολλανδία, η Ιταλία, η Ισπανία, η Σλοβενία, η Αγγλία, η Αυστρία και η Ελλάδα. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών υπό ένταξη στην μελέτη PREPARE ανέρχεται στους 8100 και περιλαμβάνει ασθενείς που θα χρειαστεί να λάβουν για πρώτη φορά κάποιο από τα φάρμακα για

Πίνακας 1. Φάρμακα ένταξης των ασθενών στην μελέτη	
Αντιαρρυθμικά φάρμακα	Φλεκαϊνίδη
	Προπαφενόνη
Αναλγητικά φάρμακα	Κωδεΐνη
	Τραμαδόλη
Ογκολογικά φάρμακα	Καπεσιταμπίνη
	Φθοριοουρακίλη
	Ιρινοτεκάνη
	Ταμοξιφένη
	Τεγκαφούρη
Αντιπηκτικά φάρμακα	Ασενοκουμαρόλη
	Κλοπιδογρέλη
	Φαινπροκουμόνη
	Βαρφαρίνη
Αντιεπιληπτικά φάρμακα	Φαινυτοΐνη
Αντιυπερτασικά φάρμακα	Μετοπρολόλη
Αντι-μολυσματικά φάρμακα	Εφαβιρένζη
	Φλουκλοξακιλλίνη
	Βορικοναζόλη
Φάρμακα για μείωση της χοληστερίνης	Ατορβαστατίνη
	Σιμβαστατίνη
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	Αζαθειοπουρίνη
	Μερκαπτοπουρίνη
	Τακρόλιμους
	Θειογουανίνη
Αντικαταθλιπτικά φάρμακα	Σιταλοπράμη
	Εσιταλοπράμη
	Παροξετίνη
	Σερτραλίνη
	Βενλαφαξίνη
	Αμιτριπτυλίνη
	Κλομιπραμίνη
	Δοξεπίνη
	Ιμιπραμίνη
	Νορτριπτυλίνη
Αντιψυχωτικά φάρμακα	Αριπιπραζόλη
	Αλοπεριδόλη
	Πιμοζίδη
	Ζουκλοπενθιζόλη
Ψυχοδιεγερτικά φάρμακα	Ατομοξετίνη

τα οποία υπάρχουν φαρμακογονιδιωματικές συστάσεις σύμφωνα με το DPWG. Τα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, ψυχοδιεγερτικά, αντιαρρυθμικά, αναλγητικά, ογκολογικά, αντιπηκτικά, αντιεπιληπτικά, αντιυπερτασικά, αντιμολυσματικά, ανοσοκατασταλτικά και αντιχοληστεριναιμικά (Πίνακας 1).

Στα πλαίσια της μελέτης, θα ενταχθούν δυο ομάδες ασθενών που θα ανήκουν σε δυο βραχίονες. Η διάρκεια του κάθε βραχίονα της μελέτης (με και χωρίς φαρμακογονιδιωματικά καθοδηγούμενη χορήγηση φαρμάκου) είναι 18 μήνες και οι γιατροί και ερευνητές που συμμετέχουν στην μελέτη επικοινωνούν με τους ασθενείς, στον ένα μήνα και στους τρεις μήνες από την ένταξη, αλλά και στο τέλος του κάθε βραχίονα με σκοπό να αξιολογείται η ποιότητα ζωής τους και να καταγράφονται τυχόν παρενέργειες που έχουν εμφανιστεί μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Κατά την ένταξη, οι ασθενείς ενημερώνονται για την μελέτη και θα συμμετέχουν δίνοντας την έντυπη συγκατάθεσή τους, ώστε να ληφθεί βιολογικό υλικό και να καταγραφούν τα δημογραφικά και τα κλινικά τους στοιχεία. Οι ασθενείς που ανήκουν στον βραχίονα με φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση, ενημερώνονται για τα φαρμακογονιδιωματικά δεδομένα τους εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Ο γιατρός ενημερώνεται για τα αποτελέσματα και προσαρμόζει την δόση ανάλογα με τα ως άνω δεδομένα ή αλλάζει το φάρμακο εάν συστήνεται από τις οδηγίες. Στην περίπτωση των ασθενών του βραχίονα χωρίς φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση, το βιολογικό υλικό αποθηκεύεται προς αναδρομική ανάλυση, μετά το πέρας της μελέτης, οπότε θα γίνει σύγκριση των δεδομένων του κάθε βραχίονα ως προς την μείωση της εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς που ακολούθησαν την σύσταση της φαρμακογονιδιωματικής πληροφορίας σε σχέση με αυτούς όπου ακολουθήθηκε η συνήθης κλινική πράξη.

Υπο-μελέτες

Κατά την διάρκεια του προγράμματος U-PGx θα πραγματοποιηθούν και δυο υπομελέτες, η μελέτη «Ακραιών φαινοτύπων» και η «Φαρμακοκινητική» μελέτη, που θα βασίζονται στην αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS – Next Generation Sequencing) και στις συστηματικές φαρμακολογικές προσεγγίσεις, αντίστοιχα.

Η μελέτη «Ακραιών φαινοτύπων» αφορά ασθενείς που βιώνουν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων, η οποία σχετίζεται με το φάρμακο που λαμβάνουν. Η αλληλούχηση νέας γενιάς στοχεύει στην ταυτοποίηση

ση των σπάνιων γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης υλοποιούνται και μέθοδοι όπως η υψηλών επιδόσεων υγρή χρωματογραφία έτσι ώστε να αναδειχθούν επιπλέον συσχετισμοί μεταξύ φαινοτύπου και γονοτύπου.

Η «Φαρμακοκινητική» μελέτη βασίζεται στην ενσωμάτωση μεταβλητών που σχετίζονται με την απόκριση των ασθενών σε κάποιο φάρμακο, όπως το φύλο, η ηλικία και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, με σκοπό την ανάπτυξη μοντέλων εξατομικευμένης θεραπείας. Στην μελέτη συμμετέχουν ασθενείς που λαμβάνουν βορικοναζόλη, μετοπρολόλη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, φλουορουρακίλη ή καπεσιταμπίνη.

Η μελέτη PREPARE στην Ελλάδα

Η ομάδα PREPARE στην Ελλάδα, συντονίζεται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Πανεπιστημίου Πατρών και επικεντρώνεται σε ασθενείς που πάσχουν από κάποια ψυχική νόσο. Η ένταξη των ασθενών ξεκίνησε τον Μάρτιο του 2016 και ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2020. Βασική προϋπόθεση για την συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά ή αντιψυχωτικά φάρμακα και συγκεκριμένα με σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, παροξετίνη, σετραλίνη, βενλαφαξίνη, αμιτριπυλίνη ή κλομιπραμίνη και αριπιπραζόλη, αλοπεριδόλη ή ζουκλοπενθιξόλη, αντίστοιχα.

Συνολικά συμμετείχαν στην μελέτη 1283 ασθενείς, 654 στον βραχίονα με φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση και 629 στον βραχίονα χωρίς φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση. Από τους 654 ασθενείς του βραχίονα με φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση, οι 175 είχαν σύσταση για το φάρμακο ένταξης που λάμβαναν και οι 116 εμφάνισαν παρενέργειες. Όσον αφορά του ασθενείς του βραχίονα που ακολούθησαν την συνήθη κλινική πράξη και ο γιατρός δεν είχε την επιπλέον φαρμακογονιδιωματική πληροφορία, εμφανίστηκαν παρενέργειες σε 197 ασθενείς. Αξίζει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς που δεν έλαβαν φαρμακογονιδιωματικά καθοδηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, παρατηρήθηκε, στις περισσότερες περιπτώσεις, εμφάνιση περισσότερων από δυο παρενεργειών. Επίσης, οι παρενέργειες που βίωσαν οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης σοβαρότητας σε σχέση με αυτές των ασθενών του βραχίονα με φαρμακογονιδιωματικά καθοδηγούμενη θεραπεία.

Συζήτηση

Η φαρμακογονιδιωματική είναι πολύ πιθανόν να μπο-

ρέσει να προσεγγίσει την κλινική πράξη ως προληπτικός πόρος. Ο γιατρός μπορεί να εξατομικεύσει την επιλογή του φαρμάκου και την δόση ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό ο γιατρός να γνωρίζει τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες του κάθε ασθενούς προοπτικά, ώστε ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο-γονότυπο θα μειωθεί.

Το πιο σημαντικό όμως πλεονέκτημα είναι το γεγονός ότι από τη στιγμή που θα γίνεται η γονοτύπηση του ασθενούς, τα αποτελέσματά της θα μπορούν να

χρησιμοποιηθούν και σε οποιαδήποτε άλλη μελλοντική συνδρομή απαιτηθεί, παράγοντας και εκεί τα ίδια οφέλη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αποφεύγοντας λανθασμένες επιλογές αλλά και χρονοβόρες επανεξετάσεις.

Το πρόγραμμα U-PGx οραματίζεται την μετακίνηση από την παραδοσιακή πρακτική «δοκιμής-διόρθωσης», στην εξαρχής βελτιστοποίηση της επιλογής της κατάλληλης δόσης του κατάλληλου φαρμάκου για τον κατάλληλο ασθενή με απώτερο σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής τόσο των ασθενών, όσο και των φροντιστών τους. ●

ABSTRACT

PREPARE: The first prospective European pharmacogenomics clinical study

Evangelia Eirini Tsermpini¹, Maria Skokou², Kariofyllis Karamperis¹, Stavroula Siamoglou¹, Ouliana Ivantsik¹, Georgia Xrisa Samiou¹, Zoe Kordou¹, Panagiotis Ferentinos³, Katerina Karaivazoglou², Georgios Rigas², Charis Gerasimou³, Georgia Voukelatou², Eleni Georgila², Mendrinou Eyfrosini¹, Konstantina Xalikiopoulou¹, Alexandra Kolliopoulou¹, Konstantinos Mitropoulos¹, Apostolos Stratopoulos¹, Ioannis Liopetas¹, Athina Tsikrika¹, Evaggelia Barba¹, Georgia Emmanouil, Theano Stamopoulou¹, Andreas Stathoulas¹, Panagiotis Giannopoulos¹, Filippos Kanellakis¹, Marina Kalogeropoulou¹, Panagiotis Kollios¹, Marina Bartsakoulia¹, Theodora Katsila¹, Athanasios Douzenis², Philippos Gourzis², Konstantinos Assimakopoulos², George P. Patrinos^{1*}

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

²General University Hospital of Patras, Psychiatric Clinic, Patras

³General University Hospital of Athens "Attikon", 2nd Psychiatric Clinic, Athens

The PREPARE study is the central pillar of the "Ubiquitous Pharmacogenomics" project (U-PGx, www.upgx.eu), the 1st European study of the implementation of Pharmacogenomics in clinical practice. It started in 2016, within the Horizon 2020 program, and involves seven European countries, including Greece, represented by the Laboratory of Pharmacogenomics and Personalized Therapy of the Department of

Pharmacy of the University of Patras. The study aims to determine whether preemptive analysis of clinically important pharmacogenomic biomarkers will lead to a reduction in adverse drug reactions associated with each patient's genotype. The study results are expected to lead to safer and more economically and clinically effective treatments, helping to improve the quality of life of patients and their caregivers.

KEY WORDS: Pharmacogenomics, clinical study, psychiatry, genetic analysis, quality of life, cost-effectiveness

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Drew, L., 2016. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature* 537, S60–S62.
2. Eadon, M.T., Desta, Z., Levy, K.D., Decker, B.S., Pierson, R.C., Pratt, V.M., Callaghan, J.T., Rosenman, M.B., Carpenter, J.S., Holmes, A.M., McDonald, C.A., Benson, E.A., Patil, A.S., Vuppalachchi, R., Gufford, B.T., Dave, N., Robarge, J.D., Hyder, M.A., Haas, D.M., Kreutz, R.P., Dexter, P.R., Skaar, T.C., Flockhart, D.A., 2016. Implementation of a pharmacogenomics consult service to support the INGENIOUS trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 100, 63–6.
3. Gottesman, Omri, Kuivaniemi, H., Tromp, G., Faucett, W.A., Li, R., Manolio, T.A., Sanderson, S.C., Kannry, J., Zinberg, R., Basford, M.A., Brilliant, M., Carey, D.J., Chisholm, R.L., Chute, C.G., Connolly, J.J., Crosslin, D., Denny, J.C., Gallego, C.J., Haines, J.L., Hakonarson, H., Harley, J., Jarvik, G.P., Kohane, I., Kullo, I.J., Larson, E.B., McCarty, C., Ritchie, M.D., Roden, D.M., Smith, M.E., Böttinger, E.P., Williams, M.S., eMERGE Network, 2013. The Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network: past, present, and future. *Genet. Med.* 15, 761–71.
4. Gottesman, O, Scott, S.A., Ellis, S.B., Overby, C.L., Ludtke, A., Hulot, J.-S., Hall, J., Chatani, K., Myers, K., Kannry, J.L., Bottinger, E.P., 2013. The CLIPMERGE PGx Program: clinical implementation of personalized medicine through electronic health records and genomics-pharmacogenomics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 94, 214–7.
5. Mai, Y., Mitropoulou, C., Papadopoulou, X.E., Vozikis, A., Cooper, D.N., van Schaik, R.H., Patrinos, G.P., 2014. Critical appraisal of the views of healthcare professionals with respect to pharmacogenomics and personalized medicine in Greece. *Per. Med.* 11, 15–26.
6. Manson, L.E., van der Wouden, C.H., Swen, J.J., Guchelaar, H.-J., 2017. The Ubiquitous Pharmacogenomics consortium: making effective treatment optimization accessible to every European citizen. *Pharmacogenomics* 18, 1041–1045.
7. Mooney, S.D., 2015. Progress towards the integration of pharmacogenomics in practice. *Hum. Genet.* 134, 459–465.
8. Moyer, A.M., Caraballo, P.J., 2017. The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 17, 567–577.
9. Relling, M. V., Evans, W.E., 2015. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526, 343–350.
10. Teng, K., DiPiero, J., Meese, T., Doerr, M., Leonard, M., Daly, T., Lacbawan, F., Chalmers, J., Stowe, D., Knoer, S., Hicks, J.K., 2014. Cleveland Clinic's Center for personalized healthcare: setting the stage for value-based care. *Pharmacogenomics* 15, 587–91.
11. van der Wouden, C., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K., Dávila-Fajardo, C., Deneer, V., Dolžan, V., Ingelman-Sundberg, M., Jönsson, S., Karlsson, M., Kriek, M., Mitropoulou, C., Patrinos, G., Pirmohamed, M., Samwald, M., Schaefeler, E., Schwab, M., Steinberger, D., Stingl, J., Sunder-Plassmann, G., Toffoli, G., Turner, R., van Rhenen, M., Swen, J., Guchelaar, H.-J., 2017. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin. Pharmacol. Ther.* 101, 341–358.
12. Weitzel, K.W., Alexander, M., Bernhardt, B.A., Calman, N., Carey, D.J., Cavallari, L.H., Field, J.R., Hauser, D., Junkins, H.A., Levin, P.A., Levy, K., Madden, E.B., Manolio, T.A., Odgis, J., Orlando, L.A., Pyeritz, R., Wu, R.R., Shuldiner, A.R., Bottinger, E.P., Denny, J.C., Dexter, P.R., Flockhart, D.A., Horowitz, C.R., Johnson, J.A., Kimmel, S.E., Levy, M.A., Pollin, T.I., Ginsburg, G.S., IGNITE Network, 2016. The IGNITE network: a model for genomic medicine implementation and research. *BMC Med. Genomics* 9, 1.

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η γενετική ιστορία των Ελλήνων

Κωνσταντίνος Τριανταφυλλίδης*

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Βιολογίας, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άρθρο περιγράφει τη γενετική κληρονομιά των Ελλήνων ξεκινώντας από την καταγραφή της γενετικής σύστασης των σύγχρονων Ελλήνων και τη διασύνδεσή τους με άλλους λαούς και φθάνοντας μέχρι την ιχνηλάτηση των προγονικών βιολογικών ριζών μας. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται προσπάθεια να δοθούν τεκμηριωμένα απαντήσεις που αφορούν

το ζήτημα της ταυτότητάς μας. Τα γενετικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η πληθυσμιακή ιστορία των Ελλήνων έχει χαρακτηριστικά σημαντικής γενετικής συνέχειας: οι πληθυσμοί που διαβιούν στον ελλαδικό χώρο, τουλάχιστον από την Εποχή του Χαλκού, έχουν φυσική συνέχεια και οι σημερινοί Έλληνες προέρχονται από αυτούς.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Γενετική κληρονομιά Ελλήνων, DNA, Μινωίτες, Μυκηναίοι, Συνέχεια ή Ασυνέχεια Ελλήνων

Εισαγωγή

Η μελέτη DNA ειλημμένου από αρχαιολογικές θέσεις και ανθρωπολογικά ευρήματα και η συγκριτική του αντιπαραβολή με το DNA των σημερινών κατοίκων είναι δυνατόν να δια φωτίσει το θέμα της συνέχειας ενός πληθυσμού.

Μετακινήσεις πληθυσμών προ του 23.000 π.Χ.

Ο ανατομικά σύγχρονος άνθρωπος (*Homo sapiens*) πρωτοεμφανίστηκε στην Αφρική πριν 320.000 χρόνια. Μικρές πληθυσμιακές ομάδες κυνηγών-τροφοσυλλεκτών *Homo sapiens* άφησαν την Αφρική από την περιοχή της σημερινής Αιθιοπίας και εξαπλώθηκαν στη σημερινή Υεμένη πριν τουλάχιστον 300.000 χρόνια, κατά τη διάρκεια ενός ήπιου και υγρού κλιματικού διαλείμματος. Από την Αραβική Χερσόνησο ο ανατομικά σύγχρονος άνθρωπος μετακινήθηκε προς την Εγγύς Ανατολή, όπου ήδη υπήρχαν πληθυσμοί του είδους *Homo neanderthalensis*. Τα άτομα των δύο ειδών έζησαν, συναντήθηκαν και ζευγάρωσαν στην Εγγύς Ανατολή, έστω και σπάνια, κατά τη Μέση Παλαιολιθική

εποχή. Τα δύο είδη μάλλον διασταυρώθηκαν και στην Ευρώπη. Παρόλα αυτά, το μεγαλύτερο μέρος (>97,5%) της γενετικής σύστασης των ανατομικά σύγχρονων ανθρώπων που ζουν εκτός Αφρικής, άρα και των Ελλήνων, έχει προέλευση την Αφρική.

Ο ανατομικά σύγχρονος άνθρωπος έφτασε στην Ελλάδα πριν τουλάχιστον 210.000 χρόνια. Αυτό υποστηρίζεται (Harvati et al., 2019) από κρανίο που βρέθηκε στο σπήλαιο Απήδημα-1 στην Μάνη -που αντιπροσωπεύει το αρχαιότερο δείγμα σύγχρονου ανθρώπου στην Ευρώπη. Οι αρχαϊκές πληθυσμιακές ομάδες ανέπτυξαν, στην περιοχή της Ερμιονίδας της Ανατολικής Αργολίδας (σπήλαια Φράγγχι και Κλεισούρας), καθώς και της Απουλίας στη ΝΑ Ιταλία, τον Ουλούτσιο πολιτισμό που ονοματοδοτήθηκε από τον κόλπο Ουλούτσιο της Απουλίας στη Νότια Ιταλία όπου βρέθηκαν παλαιολιθικά λίθινα εργαλεία σε σπήλαια και υπαίθριες θέσεις.

Τη Μέση Παλαιολιθική εποχή, οι πρώτες πληθυσμιακές ομάδες κυνηγών-τροφοσυλλεκτών *Homo sapiens* που έφθασαν στην Ελλάδα από τη Μέση Ανατολή ήταν φορείς της μιτοχονδριακής απλοομάδας R, αλλά κυρί-

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Email: triant@bio.auth.gr

ως γενεαλογικών κλάδων της μιτοχονδριακής απλοομάδας U, **καθώς και φορείς των απλοομάδων F και IJ του χρωμοσώματος Y**. Αυτές οι πληθυσμιακές ομάδες κυνηγών-τροφοσυλλεκτών διέδωσαν τον Ωρινάκιο πολιτισμό που ονοματοδοτήθηκε από το σπήλαιο Aurignac στη ΝΔ Γαλλία. Αναπτύχθηκε στην Ευρώπη κατά τη Μέση και Ύστερη Παλαιολιθική εποχή (40.000 π.Χ. έως 30.000 π.Χ.). Την περίοδο αυτή οι πληθυσμοί *Homo sapiens* κατασκευάζουν λίθινες μικρολεπίδες, καθώς και εργαλεία από οστά και κέρατα για την επεξεργασία του ξύλου.

Ο Bryan Sykes, διακεκριμένος Βρετανός Καθηγητής Γενετικής του Ανθρώπου, θεωρεί ότι η υπο-απλοομάδα U5 είναι ίσως η πρώτη που δημιουργήθηκε στην Ευρώπη από την απλοομάδα U, σε μια γυναίκα (Ουρανία) που ήταν μέλος μιας μικρής πληθυσμιακής ομάδας που ζούσε στη Στερεά Ελλάδα (Sykes 2001). Η Ουρανία μεγάλωσε στους πρόποδες του Παρνασσού, όπου αργότερα ιδρύθηκε το φημισμένο μαντείο των Δελφών. Σύμφωνα με τον Βρετανό Γενετιστή, επρόκειτο για μια λεπτή, ψηλή και μελαχρινή γυναίκα. Ανήκε στην πληθυσμιακή ομάδα *Homo sapiens* που διέφερε από τους Νεάντερνταλ με τους οποίους συνυπήρχε και ίσως ερχόταν σε πολιτισμική και σεξουαλική επαφή. Γνώριζε να χρησιμοποιεί εργαλεία από πυριτόλιθο και επέλεξε κάποιον από την πληθυσμιακή ομάδα της ως σύντροφό της. Από τις κόρες τους γεννήθηκαν παιδιά, οι απόγονοι των οποίων ιχνηλατούνται ανάμεσα στους Έλληνες. Σήμερα, γύρω στο 5% των Ελλήνων είναι απευθείας μητροπλευρικοί απόγονοι γυναικών που ήταν φορείς της υπο-απλοομάδας U5, ενώ το σύνολο των απογόνων γυναικών που ήταν φορείς της απλοομάδας U είναι περίπου 16%.

Τη Μέση Παλαιολιθική εποχή διαπιστώνεται ανθρώπινη δραστηριότητα σχεδόν σε όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα του ελλαδικού χώρου. Οι αρχέγονοι *Homo sapiens* ζούσαν σε μικρές πληθυσμιακές ομάδες. Οι νομάδες έπρεπε να περιπλανηθούν σε μεγάλες εκτάσεις για να μπορέσουν να εξασφαλίσουν την διαβίωσή τους. Ήταν κυνηγοί που χρησιμοποιούσαν τα δέρματα από το κυνήγι (βοοειδών, ελαφιών, αλόγων) για ιματισμό και υπόδηση. Συνέλεγαν επίσης καρπούς και άλλες φυτικές τροφές για να συμπληρώσουν τη διατροφή τους (τροφοσυλλέκτες). Η ζωή τους καθοριζόταν από την περίξια διαθεσιμότητα τροφής. Γι' αυτό και μετανάστευαν συνεχώς ακολουθώντας τα κοπάδια των θηραμάτων τους. Επέλεγαν φυσικά καταφύγια (σπήλαια ή βραχοσκεπές) ως χώρους διαμονής, γιατί έτσι εξασφάλιζαν προστασία από δυσμενή καιρικά φαινόμενα και δυνατότητα

επεξεργασίας της τροφής. Σε αυτά κατέφευγαν αναζητώντας ασφάλεια και μέσα σε αυτά δημιούργησαν κατάλληλο περιβάλλον από τη μια μεριά για να εξυπηρετήσουν τις ζωτικές ανάγκες τους και από την άλλη για να εκφράσουν τις καλλιτεχνικές ανησυχίες τους δημιουργώντας βραχογραφίες με ομοιώματα άγριων ζώων.

Την Ύστερη Παλαιολιθική εποχή, το πρώτο κύμα εξάπλωσης των ανατομικά σύγχρονων ανθρώπων από τη Μέση Ανατολή στην Ευρώπη ακολουθείται από το δεύτερο σημαντικό κύμα εξάπλωσης (32.000-22.000 χρόνια πριν). Πληθυσμιακή ομάδα του δεύτερου κύματος εξάπλωσης του ανατομικά σύγχρονου ανθρώπου ανέπτυξε τον *Γκραβέτιο πολιτισμό*. Η ονομασία προέρχεται από την περιοχή *La Gravette* της ΝΔ Γαλλίας, όπου βρέθηκαν τα πρώτα ευρήματα της λιθοτεχνίας του. Χαρακτηρίζεται από κατασκευή πέτρινων εργαλείων, αριστουργήματα μικρών ειδωλίων *Αφροδίτης*, μικρών λεπίδων για το κυνήγι και πρόωρα δείγματα τέχνης των σπηλαίων.

Σχεδόν την ίδια χρονική περίοδο η απλοομάδα IJ-429 του χρωμοσώματος Y εξελίχθηκε στην απλοομάδα J στην Εγγύς Ανατολή, ενώ πριν από 30.000 χρόνια δημιουργήθηκε στη Βαλκανική Χερσόνησο η απλοομάδα I. Φορείς της απλοομάδας αυτής (I) του χρωμοσώματος Y και της μητροπλευρικής απλοομάδας H εξαπλώθηκαν από τη Βαλκανική προς όλη την Ευρώπη και διέδωσαν τον *Γκραβέτιο πολιτισμό*.

Ανάμεσα στα εξαιρετικά σημαντικά και μοναδικά παλαιοανθρωπολογικά ευρήματα για τη χώρα μας αποτελεί η ταφή γυναίκας που βρέθηκε (Pitsios 1999) σε σύμπλεγμα σπηλαιωδών κοιλοτήτων στη θέση Απήδημα της Δυτικής Μάνης. Το λείψανο της γυναίκας ανήκει στον τύπο του ανατομικά σύγχρονου ανθρώπου και χρονολογείται στα 30.000 χρόνια από σήμερα.

Πληθυσμιακές μετακινήσεις από το 23.000 π.Χ. έως τη Νεολιθική εποχή

Κατά τη διάρκεια του μέγιστου της τελευταίας περιόδου των παγετώνων, το μέγεθος των πληθυσμών των κυνηγών-τροφοσυλλεκτών *Homo sapiens* συρρικνώθηκε επειδή ήταν περιορισμένοι οι διαθέσιμοι τροφικοί πόροι. Δεν υπήρχαν ούτε αρκετά ζώα για να κυνηγήσουν, ούτε άγριοι καρποί ή δημητριακά για να συγκεντρώσουν, εξαιτίας των δυσμενών καιρικών συνθηκών. Οι κυνηγοί-τροφοσυλλέκτες με *Ωρινάκιο* ή *Γκραβέτιο πολιτισμό*, που ζούσαν στην Ευρώπη πριν την έναρξη της τελευταίας περιόδου παγετώνων, μην μπορώντας να αντέξουν το ψύχος της Βόρειας Ευρώπης υποχώρησαν προς τα Νότια –ακολουθώντας και τις αγέλες των θηραμάτων– έως όπου κατέληξαν και εγκαταστάθηκαν σε

τέσσερα θερμά καταφύγια της Ευρώπης. Αυτά ήταν: της Ιβηρικής Χερσονήσου σε συνδυασμό με τη νότια Γαλλία (καταφύγιο Γάλλο-Κανταβρίας), της Ιταλικής Χερσονήσου, της Βαλκανικής Χερσονήσου, καθώς και αυτό των βόρειων ακτών της Μαύρης και της Κασπίας Θάλασσας, που ήταν πολύ νοτιότερα από τη σημερινή θέση τους.

Τη σταδιακή αναθέρμανση του κλίματος (19.000 έως 13.500 χρόνια πριν) ακολούθησε το δεύτερο στάδιο επαναποικισμού της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης από κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες και από όλα τα παγετωνικά καταφύγια. Από το Βαλκανικό καταφύγιο πληθυσμιακές ομάδες που ήταν φορείς των μιτοχονδριακών απλοομάδων I, U5b1, U4, H1, H3 και V εξαπλώθηκαν στην Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη. Παρόμοια, άνδρες *The "R1b Iberians"* colonized the European Atlantic coast, from Gibraltar to Jutland including the British Isles and some parts of Italy and Germany; the *"R1a Caucasics"* colonized all Eastern Europe; and finally the *"I Balkanics"* colonized Central Europe and the Scandinavian Peninsula. του καταφυγίου των Βαλκανίων, με γενετική σύσταση απλοομάδας I του χρωμοσώματος Υ, επαναποίκισαν την Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη μέχρι τη Σκανδιναβική Χερσόνησο, καθώς και μέρος της Ανατολικής Ευρώπης.

Η μεταβατική *Μεσολιθική εποχή* είναι μικρής σχετικά διάρκειας, αρχίζει περίπου το 11.500 π.Χ. στην Εγγύς Ανατολή και αργότερα (περίπου το 10.000 π.Χ.) στην Ελλάδα, όπου και ολοκληρώνεται περίπου το 9.000 π.Χ., ενώ κατ' άλλους το 6.700 π.Χ. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου παρατηρείται σταθεροποίηση των κλιματολογικών συνθηκών, το κλίμα προοδευτικά γίνεται θερμότερο, με άμεσα αποτελέσματα στην κατοίκηση και την ποικιλία των τεχνικών κυνηγιού και τροφοσυλλογής. Παράλληλα βελτιώθηκε η ναυσιπλοΐα και οι τεχνικές συστηματικής αλιείας με προηγμένο εργαλειακό εξοπλισμό.

Τα παλαιότερα ίχνη ανθρώπινου οικισμού της *Επιπαλαιολιθικής εποχής* (12.000 π.Χ.) στη χώρα μας εντοπίστηκαν στη θέση Ουριακός στη ΝΑ Λήμνο (Efstratiou et al., 2013). Πρόκειται για πολυάριθμα λίθινα εργαλεία, καμωμένα από ντόπιο πυριτόλιθο. Τα ευρήματα στην προϊστορική τοποθεσία υποδεικνύουν ότι πρόκειται για εγκατάσταση κυνηγών, τροφοσυλλεκτών και ψαράδων.

Σκελετικά και άλλα σπουδαία αρχαιολογικά ευρήματα της *Μεσολιθικής εποχής* στη χώρα μας βρέθηκαν (σε σπήλαια της Μάνης, στον οικισμό Μαρουλά της νήσου Κύθνου, στα λατομεία της Μήλου, στις βραχοσκεπές στο Σιδάρι Κέρκυρας, στο Φαράγγι Κλεισούρας Πρόσυμνας στην Αργολίδα και στο Σπήλαιο της Θεόπετρας¹⁶

στα Τρίκαλα, μεταξύ 7.500 και 7.000 π.Χ. (Stravropodi et al. 1994). Στο σπήλαιο ανακαλύφθηκε η πρώτη Μεσολιθική ταφή γυναίκας ηλικίας 18-25 ετών. Η γυναίκα είχε ήπιες αλλοιώσεις από επεισόδια φλεγμονής, πιθανά αναιμίας ή/και σκορβούτου, καθώς και κάποιο ενδοκρινολογικό ή και μεταβολικό νόσημα. Λόγω της άριστης κατάστασης του ευρήματος αποφασίστηκε να προχωρήσει και ήδη ολοκληρώθηκε η ανάπλαση του αρχαίου προσώπου (ονομάστηκε Αυγή), από τον Καθηγητή Ορθοδοντικής Μανώλη Παπααργηγοράκη.

Πληθυσμιακές μετακινήσεις κατά τη Νεολιθική εποχή

Πριν 12.000 χρόνια οι κυνηγοί-τροφοσυλλέκτες της Εύφορης ημισελήνου αναπτύσσουν την καλλιέργεια των δημητριακών, εξημερώνουν άγρια ζώα και εκτρέφουν παραγωγικά ζώα. Η μετάβαση από τη ζωή του κυνηγού-τροφοσυλλέκτη στην ανάπτυξη της γεωργοκτηνοτροφίας θεωρείται το πιο σημαντικό πολιτισμικό, τεχνολογικό και καινοτόμο γεγονός στην ιστορία του ανθρώπου. Οι κύριες διαδρομές μετακίνησης/άφιξης πρωτοπόρων Νεολιθικών πληθυσμιακών ομάδων ανθρώπου στην Ελλάδα φαίνονται στις Εικόνα 1. Η χερσαία μέσω Δαρδανελίων και η θαλάσσια μέσω των νησιών του Αιγαίου. Ως κύρια αφετηρία των Νεολιθικών πληθυσμιακών ομάδων αγροτών που έφθασαν στην Ελλάδα θεωρείται η Δυτική Ανατολία, δηλαδή η θαλάσσια διαδρομή, αν και σε μικρότερο βαθμό χρησιμοποιήθηκε και η χερσαία μέσω Δαρδανελίων.

Από τα γενετικά στοιχεία προκύπτει ότι ο ελλαδικός ηπειρωτικός γεωγραφικός χώρος θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ο πρώτος στην Ευρώπη όπου εμφανίστηκε Νεολιθική τεχνολογία (γεωργία) και πολιτισμός. Η καλλιέργεια των δημητριακών και η εκτροφή παραγωγικών ζώων άρχισε τουλάχιστον το 7.000 π.Χ.

Στη συνέχεια, η επέκταση των Νεολιθικών πληθυσμιακών ομάδων, της γεωργικής τεχνολογίας και της κεραμικής τέχνης από τον ελλαδικό γεωγραφικό χώρο προς την υπόλοιπη Ευρώπη έγινε με δύο κυρίως διαδρομές, *μεσογειακή διαδρομή* και *χερσαία διαδρομή μέσω των κοιλάδων των ποταμών Αξιού-Δούναβη*.

Στην πρώτη διαδρομή, ένα μέρος των Νεολιθικών εποίκων/αγροτών συνέχισε τη θαλάσσια μετακίνησή του δυτικά και έφθασε στη Σικελία, τη Νότια Ιταλία, τη Νότια Γαλλία και την Ανατολική Ισπανία (Εικ. 1, *άσπρο χρώμα*). Οι πληθυσμιακές ομάδες αυτές συνέβαλαν στον εποίκισμό της Νότιας Ιταλίας (περ. το 6.000 π.Χ.) και στη συνέχεια εξαπλώθηκαν μέσω της Τυρρηνικής θάλασσας προς τις βορειοδυτικές ακτές της Μεσογείου,



Εικ. 1. Πιθανές διαδρομές εξάπλωσης Νεολιθικών πληθυσμιακών ομάδων αγροτών από την Εγγύς Ανατολή στον ελλαδικό/ευρωπαϊκό γεωγραφικό χώρο. Τα DNA δεδομένα δείχνουν ότι Νεολιθικές πληθυσμιακές ομάδες ακολούθησαν στην εξάπλωσή τους από την Εγγύς Ανατολή στον ελλαδικό/ευρωπαϊκό γεωγραφικό χώρο κυρίως νησιώτικο δρομολόγιο (άσπρα βέλη) μέσω νησιών του Αιγαίου (Δυτική Ανατολία/Ακτές Νότιας Μικράς Ασίας – Λέσβος/Δωδεκάνησα – Κυκλάδες – Πελοπόννησος και υπόλοιπη Ευρώπη). Προτάθηκαν επίσης και δύο ακόμη εναλλακτικές θαλάσσιες διαδρομές: i) Κόκκινα βέλη: Λίβανος/Ισραήλ – Κύπρος – νησιά Αιγαίου– και (άσπρα βέλη) ηπειρωτική Ελλάδα και μετά υπόλοιπη Ευρώπη. ii) Κίτρινο βέλος: ΒΔ Ανατολία – Ποταμός Δούναβης και μετά υπόλοιπη Ευρώπη. Προτάθηκε επίσης μία χερσαία (πράσινα βέλη) διαδρομή: ΒΔ Ανατολία – στενά Δαρδανελίων και Βοσπόρου – Θράκη – Μακεδονία – Νότια Βαλκανική και μετά υπόλοιπη Ευρώπη (Boric and Price, 2013; Paschou et al., 2014).

συμβάλλοντας στον εποικισμό εύφορων περιοχών της Μεσογειακής Γαλλίας και της Ιβηρικής. Κατά τη διάρκεια της μετακίνησής τους κατά μήκος των ακτογραμμών της Βόρειας Μεσογείου, οι Νεολιθικές πληθυσμιακές ομάδες διέδωσαν τη γεωργική οικονομία στους αυτόχθονες κατοίκους και συνέβαλαν στον εκνεολιθισμό των κυνηγών-τροφοσυλλεκτών και τη δημιουργία στην Κεντρική και Δυτική Μεσόγειο πρώιμων γεωργικών εγκαταστάσεων που αναγνωρίζονται από διαφορετική τεχνοτροπία στην κεραμική που ονομάζεται εγχάρακτη αγγειοπλαστική *Cardium*.

Από τα αποτελέσματα των γενετικών αναλύσεων συμπεραίνεται ότι κατά τη Νεολιθική εποχή έφθασαν στον ελλαδικό γεωγραφικό χώρο πληθυσμιακές ομάδες αγροτών με χαρακτηριστικές πατροπλευρικές και μητροπλευρικές απλοομάδες. Άτομα φορείς π.χ. της πατροπλευρικής γενεαλογικής γραμμής J, καθώς και της E ζούσαν στα νησιά του Αιγαίου πριν από 7.000 χρόνια.

Η παρουσία αυτών των γενεαλογικών γραμμών στους κατοίκους της Νότιας Ιταλίας και της Γαλλικής Προβηγκίας αντικατοπτρίζει την δια θαλάσσης αποίκιση αυτών των περιοχών από κατά τη Νεολιθική εποχή, αλλά κυρίως την Εποχή του Σιδήρου.

Στη χερσαία διαδρομή, τα κύματα μετανάστευσης Νεολιθικών πληθυσμιακών ομάδων μέσω της Βαλκανικής διαδρομής πρέπει να είχαν ως αφητηρία μια περιοχή με μεγάλο πληθυσμιακό μέγεθος. Η Θεσσαλική πεδιάδα πιστεύεται πως ήταν η μοναδική περιοχή στη ΝΑ Ευρώπη, η οποία παρείχε μια αρκετά εξασφαλισμένη και πλούσια παραγωγή δημητριακών, αλλά και πλήθος άλλων προϊόντων για την ουσιαστική αύξηση του πληθυσμού που οδήγησε στην επόμενη μεταναστευτική κίνηση προς τη Βόρεια Βαλκανική. Εκτιμήθηκε πως οι αγρότες του Θεσσαλικού κάμπου χρειάστηκαν τουλάχιστον 1.000 χρόνια για να φτάσουν στο σημείο "πληθυσμιακού κορεσμού" ώστε να αρχίζουν να μεταναστεύουν προς τα Βόρεια Βαλκάνια.

Τότε, Νεολιθικές πληθυσμιακές ομάδες με καστανά μάτια από τις πεδιάδες της Θεσσαλίας και της Μακεδονίας κινήθηκαν (Εικ. 1, άσπρο χρώμα) προς την Κεντρική Βαλκανική Χερσόνησο καθώς και από εκεί, μέσω του διαδρόμου που σχηματίζουν οι κοιλάδες των ποταμών Αξιού-Δούναβη-Ρήνου και Δνείπερου, προς την Κεντρική Ευρώπη (όπου οι Μεσολιθικοί κυνηγοί τροφουσλλέκτες είχαν διαφορετική γενετική σύσταση, όπως γαλανά μάτια), αλλά και προς την Ανατολική Ευρώπη. Η εξάπλωση της γεωργοκτηνοτροφίας, της ειδωλοπλαστικής και της κεραμικής από την Ελλάδα προς την Κεντρική Ευρώπη –περί το 6.500 π.Χ.– έδωσε γέννηση σε αρκετούς νέους Νεολιθικούς πολιτισμούς στη Βαλκανική Χερσόνησο, όπως του Στάρτσεβο.

Αποδείξεις για τη μετακίνηση πληθυσμιακών ομάδων από τα Βαλκάνια προς στην Κεντρική Ευρώπη και από την Ουγγαρία προς τη Γαλλία (γύρω στο 5.500 π.Χ.) προέρχονται από την ύπαρξη σε αυτές πρώιμων εγκαταστάσεων που χαρακτηρίζονται από την ιδιαίτερη διακοσμητική τεχνοτροπία που ονομάζεται πολιτισμός της γραμμικής ταινιωτής αγγειοπλαστικής (LBK).

Η γεωγραφική εξάπλωση φορέων της απλοομάδας G από τη Θεσσαλία στη Σικελία, στη ΝΔ Γαλλία και στην Ιβηρική Χερσόνησο έχει συσχετιστεί με τη διάδοση του πολιτισμού της εμπίεστης κεραμικής με κέλυφος θαλάσσιων οστράκων από το 5.000 π.Χ. έως το 1.500 π.Χ. Επιπρόσθετα, η απλοομάδα αυτή ταυτοποιήθηκε σε αρχαϊκά ανθρώπινα λείψανα από την Κεντρική Ευρώπη (Γερμανία και Ουγγαρία) με πολιτισμό γραμμικής ταινιωτής αγγειοπλαστικής (LBK) και στη Βόρεια Ιταλία στο λείψανο του Ötzi ή άνθρωπο των πάγων που βρέθηκε στις Άλπεις. Κατά συνέπεια, αυτή η γενεαλογική γραμμή αντιπροσωπεύει μία από τις απλοομάδες του χρωμοσώματος Y που βρέθηκε σε σημαντικό αριθμό Νεολιθικών λειψάνων της Κεντρικής Ευρώπης. Τα νέα στοιχεία της Αρχαιογενετικής ισχυροποιούν την άποψη ότι Νεολιθικές πληθυσμιακές ομάδες, που ήταν φορείς αυτής της γενεαλογικής γραμμής, διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση της γεωργίας από την Ελλάδα στην υπόλοιπη Ευρώπη.

Μέθοδοι και πληθυσμοί

Οι μελέτες της γενετικής κληρονομιάς των σημερινών κατοίκων της Ελλάδας με ποικίλους γενετικούς δείκτες, όπως αυτοσωματικών DNA μικροδορυφορικών δεικτών και μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs), αποκάλυψαν ότι ο Ελληνικός πληθυσμός είναι παμμεικτικός. Αυτό σημαίνει δηλαδή ότι οι γάμοι γίνονται τυχαία. Επιπρόσθετα, ο συνολικός πληθυσμός της έχει υψηλότερες τιμές γενετικής ποικιλότητας από λαούς της Κεντρικής, Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης. Αυτό αποδεικνύει ότι πληθυσμιακές ομάδες –από τη Μέση Παλαιολιθική

εποχή μέχρι και πολύ πρόσφατα– μετακινούνταν από τον ελλαδικό γεωγραφικό χώρο προς τη Δυτική και Κεντρική Ευρώπη και ότι ο ελλαδικός χώρος αποτέλεσε κομβικό σημείο στη διαμόρφωση της Βιολογικής ιστορίας των κατοίκων της Ευρώπης.

Η γενετική (DNA) κληρονομιά των Ελλήνων σε σχέση με δεκάδες άλλους Ευρασιατικούς πληθυσμούς μελετήθηκε διεξοδικά χρησιμοποιώντας μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς. Η μεθοδολογία αυτή επέτρεψε να εξετάζονται ταυτόχρονα χιλιάδες άτομα, για να αποκαλυφθεί η λεπτομερής γενετική ποικιλότητα και δομή ανθρώπινων πληθυσμών και η γενετική σχέση τους.

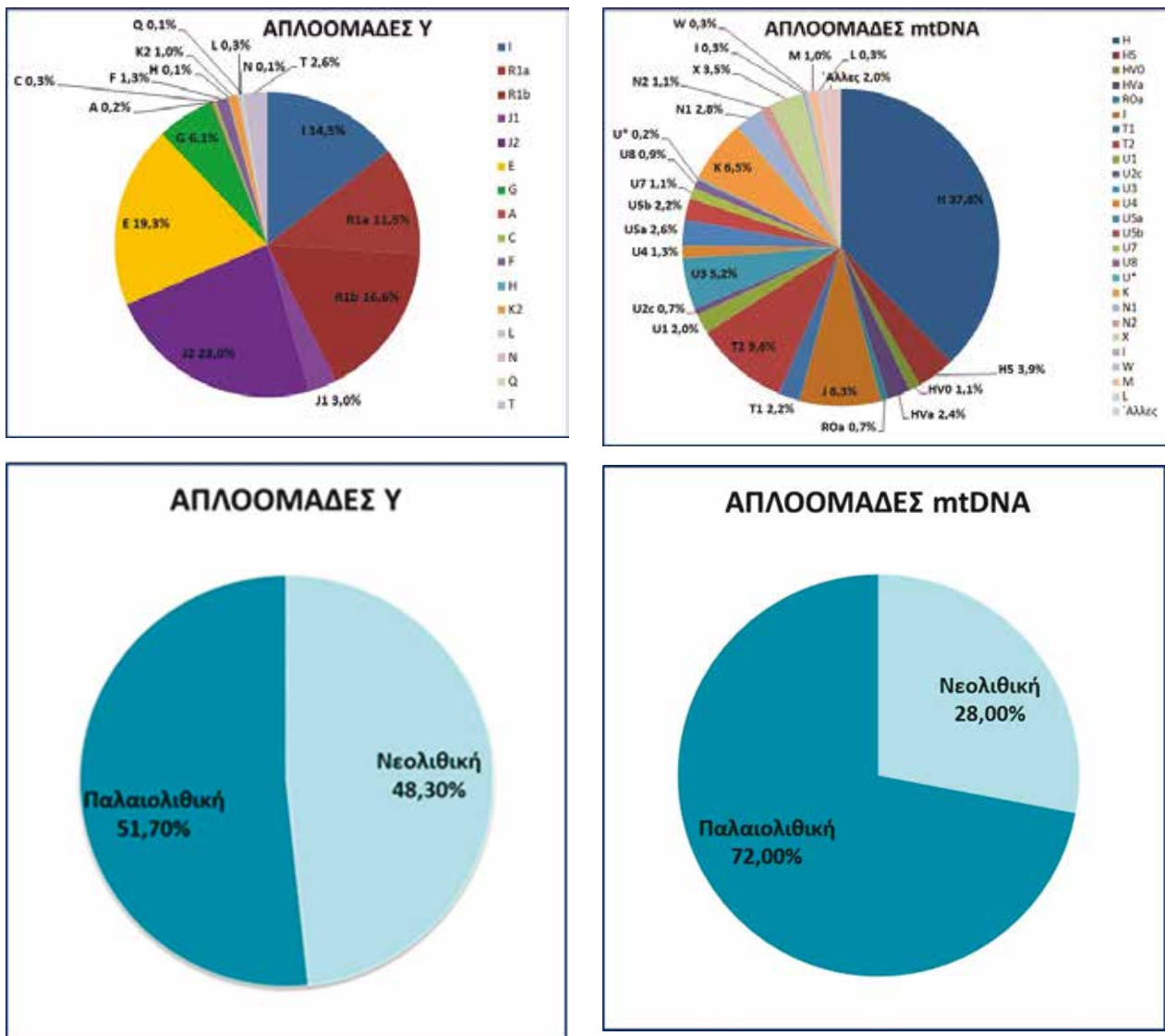
Από τις συγκρίσεις προέκυψε ότι ο Ελληνικός πληθυσμός διαφέρει από τους Σλάβους παρά τη γειτνίαση. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές γενετικές ομοιότητες μεταξύ της DNA σύστασης των Ελλήνων και ατόμων από Σλαβόφωνες χώρες. Χαρακτηριστικά, οι Έλληνες δείχνουν μεγαλύτερη γενετική συγγένεια με τους Ιταλούς, παρά με τους προς βορρά Σλάβους γείτονες.

Μάλιστα, οι σημερινοί Έλληνες έχουν μεγαλύτερη γενετική συγγένεια με τους Ιταλούς απ' ό,τι με τους κατοίκους άλλων Μεσογειακών χωρών. Επιπροσθέτως αποκαλύπτονται και νέα στοιχεία. Ακόμη και σήμερα μπορεί να ανιχνευθεί η γενετική υπογραφή των Ελλήνων στους πληθυσμούς που σήμερα είναι εγκατεστημένοι εκεί όπου υπήρχαν αποικίες Ελλήνων κατά την αρχαιότητα: Νότια Ιταλία, Σικελία, Νότια Γαλλία, και ίσως, πολύ αμυδρά, ακόμη και στον δρόμο του Μεταξιού. Ειδικά τα στοιχεία για την Νότια Ιταλία και την Ανατολική Σικελία δείχνουν ότι η Μεγάλη Ελλάδα δεν ήταν μόνο γλωσσικά και πολιτισμικά Ελληνική, αλλά σε μεγάλο βαθμό και γενετικά.

Αποτελέσματα

Ποσοστά απλοομάδων Ελλήνων

Από την ανάλυση των απλοομάδων του χρωμοσώματος Y σε 1.707 Έλληνες, και την ανάλυση των μιτοχονδριακών απλοομάδων σε 702 προέκυψε ότι η πλειοψηφία (ποσοστό >95%) των Ελλήνων είναι απόγονοι ατόμων που ήταν φορείς κυρίως 8 μητροπλευρικών και 5 πατροπλευρικών απλοομάδων (Εικ. 2). Γνωρίζουμε, ακόμα, ότι οι απλοομάδες I, R1a, R1b και N του χρωμοσώματος Y, καθώς επίσης μερικοί υποκλάδοι της μιτοχονδριακής απλοομάδας E, μαζί με τις μιτοχονδριακές απλοομάδες U, H, I, K, V, W και T χαρακτηρίζουν τη γενετική σύσταση των Παλαιολιθικών/Μεσολιθικών κυνηγών-τροφουσλλεκτών. Αντίθετα, οι πατροπλευρικές γενεαλογικές γραμμές E, J2, G και F και οι μητροπλευρικές J, K2a και T1 σηματοδοτούν τη γενετική σύσταση των πρώιμων γεωργών που έφθασαν κατά τη Νεολιθική εποχή στην



Εικ. 2. Πάνω. Απλοομάδες του χρωμοσώματος Y (Αριστερά) και του μιτοχονδριακού DNA (Δεξιά) στους Έλληνες. Κάτω. Τα ποσοστά των απλοομάδων του χρωμοσώματος Y (Αριστερά) και των μιτοχονδριακών απλοομάδων (Δεξιά) που αντιπροσωπεύουν Παλαιολιθική και Νεολιθική προέλευση στους Έλληνες¹⁸.

Ελλάδα από τη Μέση Ανατολή. Οι πληθυσμιακές αυτές ομάδες ήταν φορείς του Νεολιθικού τρόπου ζωής, όπως η εξημέρωση άγριων ζώων (προβάτων, αιγών και βοοειδών), η καλλιέργεια φυτικών ειδών (σιτάρι, κριθάρι, φακή και μπιζέλι), η οργάνωση ανεπτυγμένων κοινωνιών και η κατασκευή πρώιμων μόνιμων οικισμών.

Τα γενετικά στοιχεία δείχνουν πως το μεγαλύτερο ποσοστό της γενετικής κληρονομιάς των σημερινών κατοίκων της Ελλάδας, αλλά και της Ευρώπης, έχει Παλαιολιθική προέλευση (Εικ. 2). Με βάση αυτήν την παραδοχή, κυρίως κυνηγοί-τροφοσυλλέκτες και όχι Νεολιθικοί αγροτοκαλλιεργητές είναι πρόγονοι της πλειονότητας των κατοίκων της Ελλάδας. Υπάρχει γενε-

τική συνέχεια ανάμεσα στους κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες της Μέσης και Ύστερης Παλαιολιθικής εποχής και τους σημερινούς Έλληνες. Αυτό σημαίνει ότι βασικά στάδια της γενετικής ιστορίας των Ελλήνων είχαν γραφτεί την εποχή των κυνηγών-τροφοσυλλεκτών, πολύ πριν από την άφιξη των Νεολιθικών γεωργών.

Η γενετική θέση των Ελλήνων στον Ευρωπαϊκό γενετικό χάρτη

Ερευνητικές ομάδες, προκειμένου να διερευνήσουν τη γενετική δομή των Ευρωπαϊκών λαών, ανέλυσαν δεκάδες μονονουκλεοτιδικούς δείκτες σε άτομα που προέρχονταν από όλο τον Ευρωπαϊκό χώρο (Lao et al., 2008;

Novembre et al., 2008). Κατ' αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται η αποτύπωση της γενετικής διαστρωμάτωσης των επιμέρους ευρωπαϊκών πληθυσμών και η ιστορική/γενετική σχέση των Ελλήνων με το ευρύτερο γεωγραφικό και ιστορικό πλαίσιο.

Παρά τον χαμηλό βαθμό της γενετικής διαφοροποίησης ανάμεσα στους Ευρωπαίους, διακριβώθηκε σημαντικός βαθμός αντιστοιχίας ανάμεσα στις γενετικές και γεωγραφικές αποστάσεις των διάφορων λαών. This was probably made possible by the inclusion of a wider range of populations, including many from eastern Europe. Στην πραγματικότητα, δημιουργείται ο γεωγραφικός χάρτης της Ευρώπης ως αποτέλεσμα της δισδιάστατης παρουσίασης των αποτελεσμάτων της ανάλυσης κυρίων συνιστωσών της γενετικής ποικιλότητας των Ευρωπαίων. Πληθυσμοί που είναι γεωγραφικά γειτονικοί, τυπικά εφάπτονται και γενετικά ο ένας με τον άλλον και είναι ευδιάκριτες ορισμένες χαρακτηριστικές περιοχές της Ευρώπης, όπως: Η Ιβηρική Χερσόνησος, η Ιταλική Χερσόνησος και η Βαλκανική Χερσόνησος (Novembre et al., 2008).

Γενετικά και αρχαιολογικά στοιχεία για τον Μινωικό πολιτισμό

Γνωρίζουμε ότι ο Άγγλος αρχαιολόγος Σερ Άρθουρ Έβανς (Evans 1921) ανακάλυψε στις αρχές του εικοστού αιώνα λείψανα πολιτισμού της εποχής του Χαλκού στην Κρήτη, που ονόμασε Μινωικό. Ο ίδιος πρότεινε –με βάση τις φαινομενικές ομοιότητες ανάμεσα στα αρχαιολογικά ευρήματα της Μινωικής περιόδου και αυτά της Αιγύπτου και της Λιβύης– ως ιδρυτές του Μινωικού πολιτισμού απογόνους προσφύγων προερχομένων από την πολιτισμικά προηγμένη περιοχή του Δέλτα της Αιγύπτου. Αργότερα ο ίδιος ο Έβανς (Evans 1925) αλλά και σύγχρονοι αρχαιολόγοι αμφισβήτησαν αυτή την εκδοχή των γεγονότων. Πρότειναν ότι οι Μινωίτες μπορεί να είναι απόγονοι εποίκων στην Κρήτη από άλλες γεωγραφικές περιοχές, όπως η Μέση Ανατολή, η Ανατολία ή οι Κυκλάδες ή τέλος, ότι επρόκειτο για αυτόχθονη ανάπτυξη του Μινωικού πολιτισμού από τους απογόνους των αρχικών Παλαιολιθικών ή Νεολιθικών εποίκων της Κρήτης. Η τελική απάντηση σε αυτό το αρχαιολογικό ζήτημα δόθηκε από τη μοριακή γενετική ανάλυση αρχαϊκού DNA σε λείψανα Μινωιτών (Hughey et al., 2013).

Κανένα από τα αρχαϊκά δείγματα από την Κρήτη δεν έφερε την απλοομάδα L που χαρακτηρίζει πληθυσμούς της Αφρικής. Αλλά και οι στατιστικές προσεγγίσεις έδειξαν ότι το μητρικό κληρονομούμενο DNA των Μινωιτών δεν είχε γενετικές ομοιότητες με αυτό των Αιγυπτίων.

Τα αποτελέσματα αυτά, σύμφωνα με τους συγγραφείς, καταρρίπτουν ή τουλάχιστον εγείρουν πειστικές αμφιβολίες για την ορθότητα της θεωρίας του Έβανς, ότι οι ιδρυτές του Μινωικού πολιτισμού είχαν Βορειοαφρικανική καταγωγή. Η ενδιαφέρουσα μελέτη αντίθετα αποδεικνύει ότι το DNA των Μινωιτών δείχνει μεγάλες γενετικές ομοιότητες με αυτό των σύγχρονων και αρχαίων (Νεολιθικών και Εποχής του Χαλκού) Ευρωπαϊκών πληθυσμών. Στην πραγματικότητα, το υψηλότερο ποσοστό γενετικής ομοιότητας του DNA των Μινωιτών παρατηρήθηκε σε Νεολιθικά πληθυσμιακά δείγματα που προέρχονταν από τη Νότια Ευρώπη.

Επιπρόσθετα, είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι μεταξύ των 10 γενετικά πλησιέστερων συγγενικών πληθυσμιακών δειγμάτων με το αρχαϊκό δείγμα από τη Μινωική Κρήτη υπήρχαν τέσσερα Ελληνικά πληθυσμιακά δείγματα (δύο από τα οποία προέρχονταν από το Νομό Λασιθίου). Επιπλέον, η στενή γενετική σχέση των Μινωιτών με τους σύγχρονους Κρητικούς είναι επίσης εμφανής, όταν η ανάλυση περιορίζεται στους πληθυσμούς που προέρχονται μόνο από την Ελλάδα. Ειδικότερα, οι Μινωίτες είναι πολύ κοντά γενετικά με τους σύγχρονους κατοίκους του Λασιθίου, καθώς επίσης της Χίου, της Εύβοιας, της Αργολίδας και της Λακωνίας (οι τρεις τελευταίες ήταν Μινωικές αποικίες). Κατά συνέπεια, το κύριο συμπέρασμα της πρωτοποριακής Αρχαιογενετικής μελέτης για τα Νεολιθικά λείψανα του οροπεδίου Λασιθίου της Κρήτης ήταν ότι οι σημερινοί κάτοικοι του οροπεδίου του Λασιθίου εξακολουθούν να φέρουν τις μητροπλευρικές γενετικές υπογραφές των αρχαίων προγόνων τους που ανέπτυξαν τον φημισμένο Μινωικό πολιτισμό. Άρα, υπάρχει σημαντικός βαθμός συνέχειας ανάμεσα στη γενετική σύσταση των Μινωιτών και των σύγχρονων κατοίκων της Κρήτης από την Εποχή του Χαλκού μέχρι σήμερα.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η ιχνηλάτηση της πορείας ενός λαού στον ιστορικό χρόνο, μέσα από τα διάφορα ίχνη που αφήνει στο διάβα του, αποτελεί ένα γνωστικό αντικείμενο, το οποίο εκτός της επιστημονικής αναζήτησης, ικανοποιεί και τη φυσιολογική ανθρώπινη ανάγκη διαπίστωσης της ίδιας καταγωγής. Οι θεωρίες σχετικά με την καταγωγή του σημερινού Ελληνικού πληθυσμού διακρίνονται σε δύο πόλους: σε αυτόν της φυσικής συνέχειας των Ελλήνων και στη θεωρία ασυνέχειας των Ελλήνων. Η δεύτερη θεωρία, ότι οι σύγχρονοι Έλληνες δεν σχετίζονται βιολογικά ή πολιτισμικά με τους Έλληνες της κλασικής αρχαιότητας, διατυπώθηκε κυρίως από ορισμένους ιστορικούς, ανάμεσά τους ξεχωρίζει ο Αυστριακός Ιάκωβος Φίλιππος Φαλμεράυερ.

Αλλά, ας θυμηθούμε τι υποστήριζε, το 1830, ο Φαλμεράουερ. Στο δίτομο έργο του «Ιστορία της Χερσονήσου της Πελοποννήσου κατά τους Μεσαιωνικούς χρόνους» διατύπωσε την άποψη ότι οι Έλληνες της εποχής του δεν κατάγονται από τους αρχαίους Έλληνες, αλλά προέρχονται από Σλάβους που εισέβαλαν ή μετανάστευσαν σε διαδοχικά κύματα στην Ελλάδα μετά την επίθεσή τους κατά της Βυζαντινής Αυτοκρατορίας. Εξιστορεί: “Ούτε μια σταγόνα αίματος, γνησίου Ελληνικού αίματος, δεν τρέχει στις φλέβες των Χριστιανών κατοίκων της σημερινής Ελλάδας”. Υποστήριζε δε ότι οι σημερινοί Νεοέλληνες είναι απόγονοι Σλάβων.

Η θεωρία που διατύπωσε ο Φαλμεράουερ, το 1830, προκάλεσε έντονες αντιδράσεις και εξοργισμένες απαντήσεις. Η αντίδραση που προκάλεσε η πολύκροτη θεωρία του συνέβαλε ιδιαίτερα στην ανάπτυξη της ιστορικής έρευνας για την εθνική ταυτότητα του Μεσαιωνικού Ελληνισμού. Γύρω στο 1840 άρχισαν να εμφανίζονται οι πρώτες μελέτες που αποσκοπούσαν να αποδείξουν την ιστορική συνέχεια του γένους. Εκείνοι που συνέβαλαν με το έργο τους στην αποκατάσταση της ιστορικής συνέχειας του Ελληνισμού και της εθνικής ταυτότητας του Ελληνισμού των Μέσων χρόνων ήταν ο ιστορικός και λογοτέχνης Σπυρίδων Ζαμπέλιος και κυρίως ο ιστορικός Κωνσταντίνος Παπαρρηγόπουλος.

Ο Κωνσταντίνος Παπαρρηγόπουλος ήταν ο πρώτος ιστορικός που το 1843 έλεγξε ως εσφαλμένη τη θεωρία του Φαλμεράουερ στη μελέτη του “Περί εποικίσεως τινών φύλων εις την Πελοπόννησον”. Το δημοσίευμα αυτό συνοδεύτηκε κατόπιν με σειρά εργασιών του μέσα στο πλαίσιο της συγγραφής του μνημειώδους έργου του, της “Ιστορίας του Ελληνικού Έθνους”. Ειδικότερα, ο Παπαρρηγόπουλος είναι ο θεμελιωτής της ιδέας της ιστορικής συνέχειας της Ελλάδας από την αρχαιότητα έως σήμερα και έδωσε μάχες για να αρθεί η αντίληψη ότι οι Βυζαντινοί χρόνοι ήταν μια περίοδος παρακμής που δεν αποτελούσε μέρος της Ελληνικής Ιστορίας. Ακόμη πιο εντυπωσιακό, η θεωρία του Φαλμεράουερ απορρίφθηκε ως υποκειμενική και από τη Βαυαρική Ακαδημία Επιστημών και Κλασικών Μελετών.

Στη βιβλιογραφία, επιπρόσθετα, υπάρχουν, και σήμερα, δύο απόψεις σχετικά με την έννοια του έθνους, και συγκεκριμένα του Ελληνικού έθνους (Κοντογιώργης 2017). Σύμφωνα με την πρώτη άποψη, «Όλα τα έθνη είναι σχετικά πρόσφατα και σχετικά τεχνητά δημιουργήματα. Αυτό ισχύει και για το Ελληνικό έθνος που δεν υπήρχε πριν από τον 19ο αιώνα». Η έννοια του Ελληνικού έθνους δεν αποτελεί σε τελική ανάλυση παρά (τεχνητό) δημιουργήμα του Ελληνικού κράτους-έθνους. Ως εκ τούτου, δεν υπήρχε Ελληνικό έθνος πριν την αναγνώριση του Ελληνικού κράτους, το 1830. Το κράτος αυτό δημιούργησε το ελληνικό

έθνος. Σύμφωνα με την δεύτερη άποψη, η Ελληνική ταυτότητα αποτελεί μία σταθερά που έχει τις απαρχές της και συγκροτείται ήδη κατά τους Μυκηναϊκούς/Μινωικούς χρόνους και έκτοτε εξελίσσεται μεταλλασσόμενη αδιάκοπα έως τη σύγχρονη εποχή. Το κράτος δηλ. δεν δημιούργησε το Ελληνικό έθνος, αλλά ο χρονικός ορίζοντας του αρχίζει τουλάχιστον 2.500 χρόνια πριν, σύμφωνα με την άποψη του Θουκυδίδη, του Ισοκράτη και άλλων αρχαίων που αναγνωρίζουν Ελληνικό έθνος, καθώς η λέξη ενέχει αυστηρά βιολογική/γενετική συνέχεια.

Στοιχεία από την μελέτη της γενετικής κληρονομιάς των Ελλήνων

Η έννοια εθνοτική ιθαγένεια -ευρύτερη του όρου εθνοτική καταγωγή- είναι και θέμα πολιτισμού, παιδείας, θρησκείας, γλώσσας και συνειδήσεως. Παρόλα αυτά, η θεωρία του Φαλμεράουερ έχει βιολογικό υπόβαθρο και ως εκ τούτου η φυσική συνέχεια των Ελλήνων θα πρέπει να εξεταστεί με βάση και γενετικά στοιχεία.

A) Η διερεύνηση της γενετικής θέσης των Ελλήνων στον Ευρασιατικό και Αφρικανικό γενετικό χάρτη με τη χρήση χιλιάδων μονονουκλεοτιδικών δεικτών (και από την ερευνητική ομάδα μας) έδειξε ότι οι Έλληνες γενετικά συγγενεύουν με Ιταλούς και Ισπανούς και διακρίνονται γενετικά από τους Σλάβους π.χ. Βούλγαρους, Κροάτες, Ουκρανούς, Πολωνούς, Ρώσους και Λευκορώσους (Behar et al., 2013) σε πλήρη αντίθεση με τις απόψεις του Φαλμεράουερ, που υποστήριζε ότι πρόγονοι των σύγχρονων Ελλήνων είναι οι Σλάβοι. Αν ήταν ορθή η άποψη του Φαλμεράουερ θα έπρεπε οι Έλληνες να εντάσσονται στην ίδια τοπολογική θέση με τους Σλαβικούς λαούς, και όχι με τους Ιταλούς και τους Ισπανούς.

B) Σε εμπειριστατωμένη μελέτη (2017) εξετάστηκε (Stamatoyannopoulos et al., 2017) η γενετική σύσταση των Πελοποννησίων με τις πλέον σύγχρονες γενετικές μεθόδους. Προκειμένου να διερευνηθεί αν εξαλειφθηκαν οι Μεσαιωνικοί πληθυσμοί της Πελοποννήσου ή/και αν ο εξελληνισμός των Σλάβων έγινε από τη μεταφορά στην Πελοπόννησο εξελληνισμένων πληθυσμών της Μικράς Ασίας, αλλά και Αρμενίων κατά τους Βυζαντινούς χρόνους, οι ερευνητές προέβησαν σε αντίστοιχες συγκρίσεις: Διαπιστώθηκε, ότι υπάρχει σαφής διάκριση των Πελοποννησίων από τους Σλαβικούς πληθυσμούς, οι οποίοι εντάσσονται σε ενιαία γενετική ομάδα. Επιπρόσθετα, όλοι οι πληθυσμοί από τη Μικρά Ασία ομαδοποιούνται γενετικά ξεχωριστά από τους Πελοποννησίους. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι συμβατά με τη θεωρία της εξαίλιψης των Μεσαιωνικών Πελοποννησίων και της αντικατάστασής τους από Σλάβους ή/και εποίκους από τη

Μικρά Ασία. Η ανάλυση επιμειξίας της γενετικής σύστασης των Πελοποννησίων με την αντίστοιχη από τέσσερις Σλαβικούς πληθυσμούς (Λευκορώσους, Ρώσους, Πολωνούς και Ουκρανούς) έδειξε ότι ναι μεν υπήρξε Σλαβική μετανάστευση στην Πελοπόννησο, αλλά το ποσοστό Σλαβικής επιμειξίας μεταξύ των Πελοποννησιακών πληθυσμών κυμαίνεται από 0,2% έως 14,4%. Με άλλα λόγια, οι Σλάβοι δεν εξάλειψαν τους γηγενείς Ελληνικούς πληθυσμούς και δεν πήραν τη θέση τους, όπως υπέθεσε ο Φαλμεράυερ. Η μελέτη επίσης καταρρίπτει οποιονδήποτε ισχυρισμό ότι οι Τσάκωνες και οι Μανιάτες έχουν Σλαβική καταγωγή. Στη Μέσα Μάνη και στη Νότια Τσακωνία η Σλαβική γενετική επιμειξία δεν ξεπερνά το 1%, ενώ αντίστοιχη ανάλυση κοινής καταγωγής με τους Ιταλούς έδωσε τιμές που κυμαίνονταν από 14,2% έως 25,3%. Με άλλα λόγια, οι Μανιάτες και οι Τσάκωνες, που κατά τον Φαλμεράυερ ήταν Σλαβικής καταγωγής, έχουν ελάχιστα ποσοστά Σλαβικής επιμειξίας. Σε ευρύτερο πλαίσιο, σύμφωνα με τη μελέτη, οι Πελοποννήσιοι διαφέρουν γενετικά από τους τέσσερις Σλαβικούς πληθυσμούς, ενώ έχουν σημαντική κοινή γενετική κληρονομιά με πληθυσμούς της Νότιας Ευρώπης (Ιταλούς=85%-96%, Ισπανούς=54%-62%, Γάλλους=39%-43%). Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά δεν συνάδουν με τη θεωρία της εξάλειψης των Μεσαιωνικών Πελοποννησίων και της αντικατάστασής τους από Σλάβους ή/και Μικρασιάτες αποίκους και καταρρίπτουν θεωρίες για την προέλευση των σημερινών Πελοποννησίων/Ελλήνων από Σλάβους.

Γ) Μελέτη ανάλυσης πλήρους γονιδιώματος από αρχαία λείψανα, στα οποία συμπεριλαμβάνονταν Μινωίτες από την Κρήτη και Μυκηναίοι από την ηπειρωτική Ελλάδα, προσέφερε περαιτέρω υποστήριξη στην παραπάνω άπο-

ψη (Lazaridis et al., 2017). Σύμφωνα με την Αρχαιογενετική μελέτη: «Τα γενετικά ευρήματα αντανάκλουν τα ιστορικά γεγονότα του Ελλαδικού χώρου» και «η εικόνα της ιστορικής/γενετικής συνέχειας των Ελλήνων είναι ξεκάθαρη, όπως ξεκάθαρο επίσης είναι το γεγονός ότι διά μέσου των αιώνων οι Έλληνες εξελίχθηκαν δεχόμενοι γενετικές επιδράσεις από άλλους πληθυσμούς, αλλά ποτέ δεν έσβησε (Renfrew 1996) η γενετική κληρονομιά των πληθυσμών του Αιγαίου, πριν και μετά την εποχή των πρώιμων πολιτισμών της Εποχής του Χαλκού».

Δ) Η επόμενη περίοδος πιθανής αλλαγής της γενετικής σύστασης των Ελλήνων ήταν όταν στο πρώτο μισό του 5^{ου} αιώνα π.Χ. οι Πέρσες εισέβαλαν στην Ευρώπη, αλλά οι Έλληνες τους νίκησαν στη μάχη του Μαραθώνα, στη ναυμαχία της Σαλαμίνας και τις μάχες των Πλαταιών και της Μυκάλης. Από τα διαθέσιμα γενετικά στοιχεία (Τριανταφυλλίδης, 2021) προκύπτει ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι στην προαναφερόμενη χρονική περίοδο συνέβησαν μεγάλα μεταναστευτικά γεγονότα και ροή πληθυσμιακών ομάδων, άρα και γονιδίων, από το Ιράν προς τον Ελλαδικό γεωγραφικό χώρο. Ως εκ τούτου, οι συνέπειες της Ναυμαχίας της Σαλαμίνας και των δύο άλλων μαχών υπήρξαν καθοριστικές για την εξέλιξη των ιστορικών γεγονότων για την Ελλάδα, και για την Ευρώπη γενικότερα, αλλά και για τη γενετική σύσταση των κατοίκων των Βαλκανίων και της Ευρωπαϊκής ηπείρου.

Συνοπτικά, το DNA των Ελλήνων είναι σε μεγάλο βαθμό ίδιο με το αρχαίο DNA των Μυκηναίων, γεγονός που υποστηρίζει την ιδέα ότι γενετικά οι Νεοέλληνες είμαστε απόγονοι των αρχαίων Ελλήνων. Τα γενετικά δεδομένα υποστηρίζουν δηλαδή την ιδέα της φυσικής συνέχειας των Ελλήνων, από την Εποχή του Χαλκού έως σήμερα. ●

ABSTRACT

The Genetic History of the Greeks

Constantinos Triantaphyllidis

Aristotle University of Thessaloniki, Department of Biology, Thessaloniki, Greece

The article describes the genetic heritage of the Greeks starting from the investigation of the genetic composition of modern Greeks and their relation (interface) with other populations and reaching to the tracing of their ancestral biological roots. In this way, an attempt is made to provide substantiated answers

regarding the issue of their identity. The genetic data indicate that the population history of the Greeks has characteristics of important genetic continuity: the results support the idea of continuity but not isolation in the history of populations of the Greece, at least since the Bronze Age.

KEY WORDS: Genetic heritage of Greeks, DNA, Minoans, Mycenaeans, Continuity or Discontinuity of Greeks

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Behar DM, et al. No evidence from genome-wide data of a Khazar origin for the Ashkenazi Jews. *Hum Biol*, 2013; 85: 859-900.
2. Boric D and Price TD. Strontium isotopes document greater human mobility at the start of the Balkan Neolithic. *PNAS USA*, 2013; 110: 3298-3303.
3. Efstratiou N., et al. A late Palaeolithic site at Ouriakos (Limnos, Greece) in the northeastern Aegean. *Antiquity*, 2013; 87: 335.
4. Evans AJ. The Palace of Minos at Knossos. Volume I. MacMillan and Co, London, UK, 1921.
5. Evans AJ. The early Nilotic, Libyan and Egyptian relations with Minoan Crete. The Huxley Memorial Lecture for 1925. *J Royal Anthr Inst* 1925; 55: 199-228.
6. Harvati K, et al. Apidima Cave fossils provide earliest evidence of Homo sapiens in Eurasia. *Nature*, 2019; 571: 500-504.
7. Hughey J, et al. A European population in Minoan Bronze Age Crete. *Nature Commun.* 2013; 4: 1861.
8. Κοντογιώργης Γ (2017). Έθνος και «εκσυγχρονιστική» νεωτερικότητα. Εναλλακτικές εκδόσεις, σελ. 176.
9. Lao O, et al. Correlation between genetic and geographic structure in Europe. *Curr. Biol.* 2008; 18: 1241-1248.
10. Novembre J, et al. Genes mirror geography within Europe. *Nature*, 2008; 456: 98-101.
11. Lazaridis I, et al. Genetic origins of the Minoans and Mycenaeans. *Nature*, 2017; 548: 214-218.
12. Paschou P, et al. Maritime route of colonization of Europe. *PNAS USA*, 2014; 111: 9211-9216.
13. Pitsios T. Paleoanthropological research at the cave site of Apidima and the surrounding region (South Peloponnese, Greece). *Anthropol Anz*, 1999; 57: 1-11.
14. Renfrew C. 'Ever in Process of Becoming': The Autochthony of the Greeks, In JA Koumoulides (ed.), *The Good Idea: Democracy in Ancient Greece*. Aristide d Caratzas Pub, Athens, Greece 1996.
15. Stamatoyannopoulos G, et al. Genetics of the Peloponnesean populations and the theory of extinction of the medieval Peloponnesean Greeks. *Eur J Hum Genet*, 2017; 25: 637-645.
16. Stravopodi H, et al. Paleoanthropological findings from Theopetra cave in Thessaly: A preliminary report. International Conference. The Palaeolithic of Greece and Adjacent Areas (I.CO.PA.G.). Conference, 1994; 24: 271-281.
17. Sykes B. *The Seven Daughters of Eve: The Science That Reveals Our Genetic Ancestry*. W.W. Norton & Company Ltd. NY, USA, 2001
18. Τριανταφυλλίδης Κ. Η γενετική σπουδαιότητα της Ναυμαχίας της Σαλαμίνας. *Εξατομικευμένη Ιατρική* 2021; 2: 112-117.

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Γενετική και Ανεπιθύμητες Ενέργειες φαρμάκων

Δήμητρα Δεδούση*, Κωνσταντίνα Καρλή*, Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη*, Παναγιώτης Χ. Μπαντούνας*,
Γεώργιος Π. Πατρινός

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση του ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα (ΑΕ). Αν και οι περισσότερες από αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες και προβλέψιμες (τύπος Α), υπάρχει άλλη μια κατηγορία αντιδράσεων σε φάρμακα οι οποίες είναι πιο σπάνιες, ιδιόμορφες και χαρακτηρίζονται από αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας (τύπος Β). Οι αντιδράσεις τύπου Β έχουν έντονο γενετικό χαρακτήρα και η εμφάνιση τους σχετίζεται με αλληλόμορφα γονιδίων ιστοσυμβατότητας (HLA, Human Leukocyte Antigen) με γονίδια ενζύμων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό φαρμάκων, με

γονίδια μεταφορέων φαρμάκων και με διάφορους επιγενετικούς παράγοντες. Η σοβαρότητα των ΑΕ που εντάσσονται στον τύπο Β, όπως η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, τονίζει την ανάγκη άμεσης αντιμετώπισης του προβλήματος. Το συγκεκριμένο άρθρο εστιάζει στην παρουσίαση του γενετικού υπόβαθρου των ανεπιθύμητων ενεργειών τύπου Β καθώς και στον ρόλο της επιστήμης της φαρμακογονιδιοματικής, η οποία βασίζεται στη γενετική δομή κάθε ατόμου και με την αξιοποίηση σύγχρονων μεθόδων μοριακής βιολογίας θα συμβάλει σε μεγάλο βαθμό, στην μείωση των περιστατικών ΑΕ.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ανεπιθύμητες ενέργειες, Φαρμακογονιδιοματική, μεταβολισμός φαρμάκων, τοξικότητα φαρμάκων, γονοτυπική ανάλυση

Εισαγωγή

Είναι γνωστό πως τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερο οι επιστήμονες δείχνουν έντονο ενδιαφέρον για την άμβλυνση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ) των φαρμάκων [1]. Συγκεκριμένα, γίνεται έντονος λόγος για τις ΑΕ ή ADRs (Adverse Drug Reactions) που

είναι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα παρά το γεγονός ορθής χορήγησης της δόσης [2]. Παράλληλα, μπορεί να προκληθεί διαταραχή της ομοιόστασης, αποτελώντας έτσι βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι ΑΕ αποτελούν το 6.2% των καθολικών νοσηλειών ετησίως [3], ενώ είναι και η

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

* Οι συγγραφείς αυτοί συνέβαλαν ισότιμα στη σύνταξη αυτού του άρθρου.

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

4η αιτία θανάτου, με 106.000 ασθενείς να αποβιώνουν κάθε χρόνο [4]. Επιπλέον, συνιστούν κύριο λόγο απόρριψης έγκρισης αλλά και απόσυρσης ενός φαρμάκου από την κυκλοφορία [5].

Οι ΑΕ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις τύπου Α και τύπου Β, βάσει των χαρακτηριστικών που τις διέπουν. Οι ΑΕ τύπου Α είναι αντιδράσεις προβλέψιμες, δοσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τη θεραπευτική δράση του φαρμάκου [6]. Η συγκεκριμένη κατηγορία αποτελεί το 80% των συνολικών ΑΕ [7]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η πρόκληση αιμορραγίας μετά τη χορήγηση αντιπηκτικών. Αντιθέτως, οι ΑΕ τύπου Β είναι απρόβλεπτες, δεν εξαρτώνται από τη δόσολογία της δραστικής ουσίας του σκευάσματος και συνήθως είναι ανεξάρτητες από τον στόχο του φαρμάκου, ιδιόμορφες και αρκετά σοβαρές ενέχοντας αυξημένη πιθανότητα θανάτου.

Τα κύρια όργανα και συστήματα οργάνων όπου παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΑΕ τύπου Β είναι το δέρμα, το κυκλοφορικό και το πεπτικό σύστημα [8]. Οι δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες παρατηρούνται έντονα, είναι τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα, το σύνδρομο Στίβενς Τζόνσον (SJS) και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) [9, 10]. Μία σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα ΑΕ του κυκλοφορικού, αποτελεί το Σύνδρομο Φαρμακευτικής Υπερευαισθησίας (ΣΦΥ), που συνοδεύεται από ηωσινοφιλία και συστηματικές εκδηλώσεις. Τέλος, αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα εμφανίζουν ως ΑΕ τη Φαρμακοεπαγόμενη Ηπατοτοξικότητα (ΦΕΗ) [10].

Τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα είναι μια σχετικά ήπια δερματική βλάβη στην οποία περιλαμβάνονται κηλίδες και βλατίδες οι οποίες δεν εμφανίζουν απολέπιση, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να παρατηρηθεί μέτριος ή σοβαρός κνησμός [11]. Τα δύο δερματικά σύνδρομα τα οποία αναφέρθηκαν, το SJS και το TEN, στην πραγματικότητα αφορούν τον ίδιο τύπο ΑΕ. Είναι σπάνιες και οξείες δερματικές αντιδράσεις λόγω φαρμάκων. Παρουσιάζεται απώλεια στρωμάτων του δέρματος ή των βλεννογόνων. Τα υπαίτια φαρμακευτικά προϊόντα συνήθως είναι σουλφοναμίδες και η πενικιλίνη [12]. Συγκεκριμένα, το SJS χαρακτηρίζεται από ποσοστό απώλειας δέρματος μικρότερο του 10%. Στο TEN το αντίστοιχο ποσοστό, είναι μεγαλύτερο από 30% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος και των βλεννογόνων, και έτσι καθίσταται δυνητικά θανατηφόρο [13].

Οι πιο σοβαρές ΑΕ τύπου Β είναι το ΣΦΥ και το ΦΕΗ. Το ΣΦΥ χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, φλεγμονή των σπλάχνων, διόγκωση των λεμφαδένων και αιματο-

λογικές αλλοιώσεις, όπως η ηωσινοφιλία των λεμφοκυττάρων [14]. Η θνητότητά του υπολογίζεται περίπου στο 10%, ενώ αρκετά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του συγκεκριμένου συνδρόμου, ιδίως αντιβιοτικά αλλά και φαρμακευτικά σκευάσματα που μειώνουν τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα [15]. Ο θάνατος στις περιπτώσεις αυτές επέρχεται, συνήθως, από οξεία φλεγμονή των σπλαχνικών οργάνων. Ωστόσο, η ΦΕΗ αποτελεί την πιο συχνή ΑΕ. Υψηλό κίνδυνο εμφάνισης παρουσιάζουν τα άτομα άνω των 50 ετών [16]. Αξιοσημείωτο ποσοστό για ΦΕΗ αποδίδεται κυρίως σε ουσίες για απώλεια σωματικού βάρους και μυϊκή γράμμωση όσο και σε διάφορα αντιβιοτικά, καθιστώντας αυτή την ΑΕ συχνότερη αιτία απόσυρσης φαρμάκου από την αγορά [17].

Η εμφάνιση των ΑΕ στα συγκεκριμένα συστήματα οργάνων οφείλεται στον μηχανισμό του μεταβολισμού των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό. Κατά το μεταβολισμό του φαρμάκου τα λιποφιλικά στοιχεία του προφαρμάκου (parent drug) μετατρέπονται σε περισσότερο πολικά και υδρόφιλα στοιχεία, τα οποία ονομάζονται μεταβολίτες. Αυτή η διαδικασία χωρίζεται σε δύο φάσεις, τη φάση I που είναι και η καταβολική και στην οποία τα λιποφιλικά στοιχεία συνδέονται με κάποιο ένζυμο μετατροπής, όπως τα ένζυμα της υπεροξειδογενέας των CYP, και μετατρέπονται σε μεταβολίτες και στη φάση II στην οποία είναι το αναβολικό τμήμα της διαδικασίας ώστε να προκύψει η τελική, ενεργή μορφή [18]. Η προαναφερθείσα πορεία συμβαίνει κατά κανόνα στο ήπαρ και σε μικρότερη συχνότητα στους νεφρούς, στο πλάσμα και στους πνεύμονες. Για τον λόγο αυτό οι ΑΕ συνήθως είναι ηπατικές βλάβες ή δυσλειτουργίες, για παράδειγμα, του κυκλοφορικού συστήματος [19].

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε φάρμακα ή σε μεταβολίτες τους που γίνονται αντιληπτά από το ανοσοποιητικό σύστημα ως αντιγόνα, και συνεπώς παρουσιάζονται από ειδικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA, Human Leukocyte Antigens) στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ύστερα αναγνωρίζονται από τα Τ λεμφοκύτταρα (T-cells) μέσω των υποδοχέων τους (TCRs, T-Cell Receptors), οδηγώντας σε ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων [2].

HLA μόρια και υπερευαισθησία σε φάρμακα

Η συσχέτιση του αλληλόμορφου HLA-B*58:01 με το φάρμακο αλλοπουρινόλη, και την εκδήλωση ΑΕ σε αυτό, όπως τα σύνδρομα SJS και TEN, είναι μη εθνο-ειδική, σε αντίθεση με άλλα αλληλόμορφα [21]. Ο έλεγχος για την ύπαρξη του γονιδίου προασπίζει δυνητικά τους

ασθενείς από την εκδήλωση TEN και SJS. Έχει παρατηρηθεί υψηλή συχνότητα του αλληλόμορφου στους Χαν (8,8-10,9%) που είναι βασική εθνότητα της Κίνας, και σε άλλους πληθυσμούς όπως στην Ταϊλάνδη, στην Κορέα και στην Ιαπωνία [22]. Το HLA-B*58:01 έχει αποδειχθεί έγκυρος γενετικός δείκτης και ακολουθείται ανάλογη θεραπευτική στρατηγική με γονοτύπηση και εντοπισμό του. Σε ασθενείς που στερούνται το αλληλόμορφο χορηγείται αλλοπουρινόλη, ενώ σε φορείς αλληλόμορφου ακολουθείται εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα με άλλες δραστικές ουσίες όπως η φεβουξοστάτη [23].

Άλλο αλληλόμορφο της οικογένειας των HLA, το HLA*57:01, έχει συσχετιστεί με ΑΕ κατά τη θεραπεία με αμπακαβίρη. Πρόκειται για έναν νουκλεοσιδικό αναστολέα της αντίστροφης μεταγραφάσης που είθισται να χορηγείται συνδυαστικά για την αντιμετώπιση του HIV [24]. Το 5-8% των ασθενών που λάμβαναν αμπακαβίρη εμφάνισαν μέσα σε μόλις 6 εβδομάδες συμπτώματα υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων πυρετός, αίσθημα κόπωσης, αναπνευστικά και γαστρεντερικά συμπτώματα καθώς και δερματικά εξανθήματα όπως το σύνδρομο SJS/TEN και συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Με γονοτυπική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί ήταν φορείς του αλληλομόρφου HLA*57:01 [25]. Εντούτοις, καθώς μόλις ένα 5% του πληθυσμού εμφανίζει υπερευαισθησία λόγω κάποιου μεταλλαγμένου HLA αλληλομόρφου, δεν συνηθίζεται προληπτικός γενετικός έλεγχος [26]. Ωστόσο, σε πρόθεση χρήσης αμπακαβίρης προτείνεται γενετικός έλεγχος συγκεκριμένα για το HLA*57:01, για την πρόληψη τυχόν συμπτωμάτων υπερευαισθησίας.

Ένα ακόμα φάρμακο που αλληλεπιδρά με το προαναφερθέν μεταλλαγμένο HLA μόριο είναι η φλουκλοξακιλλίνη, μια ημισυνθετική πενικιλίνη με στενό φάσμα δράσης έναντι Gram-θετικών βακτηρίων. Το φάρμακο προσδένεται ομοιοπολικά με κατάλοιπα λυσίνης στην αλβουμίνη, πετυχαίνοντας αυξημένη συγγένεια με το HLA-B*57:01 [27]. Ποσοστό 1:500 έως 1:1000 των φορέων του αλληλομόρφου HLA-B*57:01, που ακολουθούν θεραπεία με φλουκλοξακιλλίνη, εμφανίζουν ΦΕΗ, ενώ το 85% των ατόμων που πάσχουν από ΦΕΗ φέρουν το συγκεκριμένο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Τα χαμηλά ποσοστά εμφάνισης ΦΕΗ αιτιολογούν την έλλειψη πρόληψης μέσω γενετικής ανίχνευσης σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται φλουκλοξακιλλίνη [28].

Η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ είναι δύο ευρέως γνωστές δραστικές ουσίες οι οποίες πολύ συχνά βρίσκονται στο ίδιο φαρμακευτικό σκεύασμα. Η αμοξικιλίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση

βακτηριακών λοιμώξεων καθώς αναστέλλει ένζυμα της βιοσύνθεσης της βακτηριακής πεπτιδογλυκάνης. Από την άλλη το κλαβουλανικό οξύ συνεργεί με την αμοξικιλίνη διότι βασικά απενεργοποιεί τα ένζυμα που την απενεργοποιούν. Αυτός ο συνδυασμός οδηγεί σε ένα πολύ ισχυρό και αποτελεσματικό αντιβιοτικό για τη θεραπεία πνευμονιών, βρογχίτιδας, ωτίτιδας και λοιμώξεων του ουροποιητικού [29]. Εντούτοις, η χρήση του αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΕΗ, με πιθανότητα ως 31% στα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-DRB1*15:01, το οποίο και βρίσκεται σε υψηλή συχνότητα στους Καυκάσιους [30]. Επίσης ΦΕΗ, σε ποσοστό 24%, παρουσίασαν μετά τη χορήγηση συνδυασμού κλαβουλανικού οξέος με αμοξικιλίνη, άτομα με το αλληλόμορφο HLA-A*02:01 (στους Καυκάσιους) και το HLA-B*18:01 (μόνο στους Λατινογενείς) [31].

Φορείς του HLA-DRB1*15:01 παρουσίασαν αυξημένη εμφάνιση ηπατικών ΑΕ μετά από χορήγηση λουμιρακοξίμης [32]. Πρόκειται για μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο της κατηγορίας των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 [33]. Ενδεικνύεται για τη οστεοαρθρίτιδα γονάτου και ισχίου. Ωστόσο έχει ανακληθεί η άδεια κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που το περιέχουν. Η λουμιρακοξίμη και το κλαβουλανικό οξύ, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΦΕΗ, δεν εμφανίζουν ομολογία στην δομή τους ούτε στον εντοπισμό της δράσης τους. Η λουμιρακοξίμη προκαλεί συνήθως ηπάτωμα, ενώ ο συνδυασμός κλαβουλανικού και αμοξικιλίνης προκαλεί χολόσταση.

Υπάρχουν δύο αλληλόμορφα (HLA B*15:02 και HLA A*31:01) που έχουν ενοχοποιηθεί για την υπερευαισθησία στην καρβαμαζεπίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της επιληψίας, επώδυνων νευρολογικών παθήσεων καθώς και της διπολικής διαταραχής. Αν όμως χορηγηθεί καρβαμαζεπίνη σε άτομα που φέρουν αυτά τα αλληλόμορφα υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ΚΕ, SJS και TEN [34, 35]. Ιδιαίτερο όμως ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα της Πληθυσμιακής Φαρμακογονιδιωματικής σύμφωνα με τα οποία πληθυσμοί διαφορετικών εθνικοτήτων παρουσιάζουν διαφορετική συχνότητα εμφάνισης τόσο των διαφόρων αλληλομόρφων όσο και των παθήσεων με τις οποίες αυτά σχετίζονται. Αυτό συμβαίνει καθώς η ομάδα των γονιδίων HLA είναι από τις κορυφαίες σε πολυμορφικότητα στους ανθρώπους. Έτσι η κατανομή των διαφόρων αλληλομόρφων διαφέρει αρκετά από μία πληθυσμιακή ομάδα σε άλλη [36]. Πιο συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο HLA B*15:02 έχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους

Κινέζους Χαν και τους Ταϊλανδούς και σχετίζεται κυρίως με την εμφάνιση SJS [35, 37]. Αντίθετα, το αλληλόμορφο HLA A*31:01 εμφανίζεται συχνότερα στους Κινέζους Χαν, τους Ιάπωνες και τους Καυκάσιους, και σχετίζεται τόσο με την εμφάνιση SJS όσο και με ΣΦΥ. Μάλιστα ει- κάζεται ότι το HLA-A*31:01 μπορεί να αυξήσει το ρίσκο εμφάνισης SJS/TEN στους Ευρωπαίους κατά 8-26%. Αντίθετα, η απουσία του μειώνει το ρίσκο κατά 3-5% στους Ευρωπαίους.

Ένζυμα και ΑΕ φαρμάκων

Υπεροικογένεια CYP

Το CYP2C19 είναι ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό τουλάχιστον του 10% των πλέον συνταγογραφούμενων φαρμάκων, ενώ είναι και το σημαντικότερο ένζυμο για το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης, ενός προφαρμάκου αντιθρομβωτικής δραστικής ουσίας [38, 39]. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο του CYP2C19 δημιουργούν διάφορους μεταβολικούς φαινότυπους. Ένας φορέας δυο αλληλομόρφων μειωμένης λειτουργικότητας -CYP2C19*2, CYP2C19*3- αντιστοιχεί σε έναν φτωχό μεταβολιστή (PM, Poor Metabolizer). Ομοίως, υπερταχύς μεταβολιστής (UM, Ultrarapid Metabolizer) καλείται όποιος φέρει 1 ή και 2 αλληλόμορφα CYP2C19*17. Ο τελευταίος είναι ένας αρκετά συχνός φαινότυπος, με ποσοστό που υπερβαίνει το 30% στους Καυκάσιους πληθυσμούς [40].

Λόγω αυτής της διαφοροποίησης στο ρυθμό μεταβολισμού του προφαρμάκου, η δόση που χορηγείται στον κάθε ασθενή θα πρέπει να προσαρμόζεται, ώστε να προληφθούν τυχόν ΑΕ, όπως περιστατικά αιμορραγίας ή θρομβώσεις λόγω μεγαλύτερης ή μικρότερης, αντίστοιχα, δόσης από αυτή που φυσιολογικά μπορεί να μεταβολίσει ο ασθενής. Η ανάγκη ελέγχου της δόσης έχει ληφθεί υπόψη από τον FDA με την ανανέωση του φύλλου οδηγιών της κλοπιδογρέλης, στο οποίο επισημαίνεται η σημασία της γνώσης του γονοτύπου του ασθενή ως προς τα αλληλόμορφα του CYP2C19 πριν την έναρξη θεραπείας με το φάρμακο αυτό [41].

Η βαρφαρίνη, επίσης αντιθρομβωτικό φάρμακο, μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ειδικότερα, το CYP2C9 καταβολίζει το κατά 8 φορές δραστικότερο εναντιομερές της βαρφαρίνης άρα είναι και το κύριο υπεύθυνο ένζυμο για την επεξεργασία της [42]. Πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP2C9, όπως ο CYP2C9*2 και ο CYP2C9*3, συναντώνται με συχνότητα 11% και 7% αντίστοιχα στους Καυκάσιους, και προκαλούν μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της βαρφαρίνης, με φυσικό επακόλουθο τη συσσώρευσή της στον

οργανισμό. Αυτό μπορεί να προληφθεί με μείωση της δόσης στο 1/3 για τους φορείς του CYP2C9*2 και στο 1/5 για τους φορείς του CYP2C9*3 [43].

Συμπληρωματικά με το CYP2C9, αλληλεπιδρά με τη βαρφαρίνη και το ένζυμο VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1). Πρόκειται για ένα ένζυμο που ενεργοποιεί τη βιταμίνη K και μέσω αυτής τις πρωτεΐνες που σχηματίζουν το θρόμβο [44]. Γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο VKORC1 σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βαρφαρίνη μπορεί να προκαλέσουν ανοχή στη βαρφαρίνη, όπου το ένζυμο VKORC1 είναι ανίκανο να προσδέσει ισχυρά το φάρμακο, με αποτέλεσμα μικρότερη απόδοση, καθώς δεν αναστέλλεται η φυσιολογική δράση του ενζύμου, απλά απαιτείται μεγαλύτερη δόση βαρφαρίνης από την κανονική. Από την άλλη, μεταλλαγμένα αλληλόμορφα του γονιδίου είναι δυνατόν να παράξουν μειωμένη ποσότητα ενζύμου. Με φυσιολογική δόση βαρφαρίνης, σε άτομα που φέρουν τα συγκεκριμένα αλληλόμορφα, υπερκαλύπτεται η δράση του VKORC1 και απαιτείται μείωση της δόσης ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγιών [45]. Τα παραπάνω αποδεικνύουν τη σημασία ενός προληπτικού γενετικού ελέγχου τόσο για τα αλληλόμορφα του CYP2C9 όσο και για τα VKORC1 αλληλόμορφα πριν από τη χορήγηση βαρφαρίνης, και την επακόλουθη προσαρμογή της δόσης, ώστε να προληφθούν ανεπιθύμητα συμβάντα που αφορούν τόσο την έλλειψη όσο και τη συσσώρευση της στον οργανισμό του ασθενή.

Το ένζυμο υδροξυλάση της 4-δεβρυσκοκουλίνης (CYP2D6) συνιστά έως και το 2% της ηπατικής περιεκτικότητας σε κυτοχρώματα P450 και εμπλέκεται στον μεταβολισμό του 25% περίπου των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Βιομετατρέπει κυρίως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά φάρμακα όπως αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, β-αναστολείς, αναλγητικά και οπιοειδή, καταγράφοντας αξιοσημείωτη συνεισφορά ως διαγνωστικός δείκτης στον τομέα της Ψυχιατρικής. Κωδικοποιείται από ένα έντονα πολυμορφικό γονίδιο αφού έως τώρα εντοπίζονται πάνω από 80 γενετικές παραλλαγές, ωστόσο σε συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες αρκεί η ταυτοποίηση κοινών αλληλομόρφων. Σε Καυκάσιους πληθυσμούς η ανάλυση τεσσάρων κοινών πολυμορφισμών του CYP2D6 (*3, *4, *5, *6) αντιστοιχεί στο 95% φτωχών και υπερταχέων μεταβολιστών του ενζύμου ενώ σε ασιατικούς πληθυσμούς τα αλληλόμορφα CYP2D6 (*10, *14), που προκαλούν μειωμένη έκφραση, έχουν συχνότητα 10-50% [46, 47].

Το CYP2D6 ρυθμίζει τη δράση και την τοξικότητα που

ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει το προφάρμακο κωδεΐνη κατά τη βιομετατροπή του στο μεταβολικά ενεργό προϊόν του, τη μορφίνη, η οποία δρα αποτελεσματικότερα κατά του πόνου. Σημειώνεται πως το 1-10% των Καυκάσιων πληθυσμών έχουν αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου και, ως υπερταχείς μεταβολιστές, στις συνήθεις δόσεις κωδεΐνης εκδηλώνουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υψηλών επιπέδων μορφίνης στο πλάσμα [48].

Η εκ των προτέρων γνώση πολυμορφισμών που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του CYP2D6 έχει επίσης σημαντική εφαρμογή στη θεραπεία γυναικών με καρκίνο του μαστού με ταμοξιφαίνη, ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό κυτταροτοξικό φάρμακο που όμως χαρακτηριστικό της δράσης του είναι η πρόκληση εξάψεων στους ασθενείς. Η ταμοξιφαίνη θεωρείται κλασικό προφάρμακο που ενεργοποιείται μέσω του ενζύμου CYP2D6. Επομένως, γυναίκες με δύο αλληλόμορφα CYP2D6 (CYP2D6 *4/*4) εμφανίζουν μειωμένη εμφάνιση εξάψεων αλλά αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού συνηθίζεται η συγχορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, για την ανακούφιση των εξάψεων και την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Αρχικά, τα αποτελέσματα της συγχορήγησης ήταν θετικά, μακροπρόθεσμα όμως διαπιστώθηκε ότι ενώ γονοτυπικά το ένζυμο CYP2D6 ήταν λειτουργικό, στο φαινότυπο ο ασθενής εμφανιζόταν ως φτωχός μεταβολιστής. Αυτό συμβαίνει λόγω της ισχυρής καταστολής του ενζύμου από τα αντικαταθλιπτικά, με συνέπεια μειωμένο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών. Αποδεικνύεται, λοιπόν, πως στο πλαίσιο της εξατομίκευσης της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι παράμετροι που επηρεάζουν την ανταπόκριση ενός ασθενούς [49].

Άλλα μεταβολικά ένζυμα

Αναφορικά με το ένζυμο UGT1A1 και συγκεκριμένα με την παρουσία του αλληλόμορφου UGT1A1*28 σε ασθενείς που λαμβάνουν ιρινοτεκάνη, παρατηρείται εκδήλωση ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού και διάρροιας 3ου-4ου βαθμού, που εμφανίζονται προσεγγιστικά στο 35% και 25% των ασθενών αντίστοιχα, ιδίως σε περίπτωση ομοζυγωτία. Βάσει των δεδομένων ο FDA προέβη στην ανανέωση των οδηγιών του σκευάσματος ιρινοτεκάνης, ώστε να μειωθεί η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Ομοίως, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (EEO) συστά τη γονοτύπηση για το γονίδιο, πριν τη χορήγηση

του φαρμάκου, σε ασθενείς με υποψία ανεπάρκειας UGT1A1 [50, 51].

Το ένζυμο TPMT ή αλλιώς θειοπουρινική 5-μεθυλτρανσφεράση είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό των θειοπουρινών, δηλαδή της 6-μερκαπτοπουρίνης, της 6-θειογουανίνης και της αζαθειοπρίνης [52]. Οι ουσίες αυτές είναι ανοσοκατασταλτικές και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του νεοπλασματικού συνδρόμου και την καταπολέμηση παιδιατρικών παθήσεων, όπως η λεμφοβλαστική λευχαιμία, καθώς και διαταραχές στην λειτουργία του ανοσοποιητικού. Ο γονότυπος κάθε ατόμου αναφορικά με τα μεταλλαγμένα (TPMT *2,*3A,*3C κ.α.) αλληλόμορφα του TPMT έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση έως και παντελή έλλειψη της ενεργότητας του ενζύμου στους ενδιάμεσους και φτωχούς μεταβολιστές αντίστοιχα, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 11% του πληθυσμού. Η θεραπεία με πλήρη δόση θειοπουρινών σε αυτά τα άτομα μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπλοκές (λευκοπενία, μυελοτοξικότητα, αναιμίες, αυτοάνοσα νοσήματα κ.α.) έως και θάνατο [53, 54]. Για αυτό κρίνεται απαραίτητη η γονοτύπηση των ασθενών και η κατάλληλη τροποποίηση των θεραπειών, ήτοι μείωση τόσο της δόσης των φαρμάκων, όσο και της συχνότητας λήψης τους και σε ακραίες περιπτώσεις, την επιλογή εναλλακτικών θεραπευτικών μεθόδων [52].

Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) είναι αρκετά συχνό φαινόμενο, αφού περίπου 400 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από αυτή. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται στην Αφρική, στην Ασία, και στη Μεσόγειο. Χαρακτηρίζεται από φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα, επομένως υπάρχουν άτομα με ενεργότητα του ενζύμου μικρότερη του 30% και έντονα συμπτώματα της υπολειτουργίας του, ενώ υπάρχουν γυναίκες ετεροζυγώτες που φέρουν μόνο ένα X χρωμόσωμα με την G6PD μετάλλαξη και εμφανίζουν ήπια συμπτώματα. Ουσιαστικά ο ρόλος του ενζύμου είναι να προστατεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια από οξειδωτική καταστροφή, διατηρώντας το NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) και την γλουταθειόνη σε υψηλά επίπεδα [55]. Όταν τα επίπεδα του G6PD είναι χαμηλά, δεν υπάρχει η απαιτούμενη ποσότητα NADPH. Αυτό οδηγεί σε αδυναμία μετατροπής του H₂O₂ σε H₂O, άρα σε τοξικότητα και αιμόλυση. Σε ασθενείς με έλλειψη του G6PD παρατηρείται αυξημένη εμφάνιση αιμόλυσης μετά τη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, όπως ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Αντιβιοτικά φάρμακα με σουλφοναμίδες ή σαλικυλικό οξύ αλλά και ανθε-

λονοσιακά, όπως είναι η χλωροκίνη, δεν χορηγούνται σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου [56]. Πλέον, υπάρχουν ενγκεκριμένοι πίνακες που υποδεικνύουν τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία πρέπει να αποφεύγονται από τα άτομα αυτά, ώστε να μην εμφανίσουν ΑΕ.

Μεταφορείς Φαρμάκων

Οι μεταφορείς φαρμάκων συνιστούν υπεροικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών μεγάλης φαρμακολογικής και τοξικολογικής σημασίας, καθώς εμπλέκονται στη διακυτταρική μεταφορά ουσιών. Κατέχουν σημαίνοντα ρόλο σε κυτταρικούς φραγμούς (αιματοεγκεφαλικός, αιματορχικός φραγμός) υψηλής ευαισθησίας σε ουσίες, διατηρώντας τη διαπερατότητα τους σε χαμηλά επίπεδα και περιορίζοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων. Πολυμορφισμοί στα γονίδια των μεταφορέων φαρμάκων μπορούν να τροποποιήσουν τον ρυθμό απορρόφησης και απέκκρισης και την κατανομή των σχετιζόμενων χορηγούμενων φαρμάκων επηρεάζοντας τελικά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους [57].

Στην πρώτη κατηγορία των μεταφορέων ανήκουν 49 γονίδια που χωρίζονται σε 7 υποοικογένειες από το ABCA έως το ABCG [58]. Ο πιο μελετημένος μεταφορέας της κατηγορίας αυτής, είναι η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1976 λόγω της υπερέκφρασής της σε καρκινικά κύτταρα και της ανθεκτικότητας που προσδίδει σε αυτά ενάντια σε πληθώρα αντινεοπλασματικών φαρμάκων (βινκριστίνη). Η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη απαντά σε όλο το μήκος του εντερικού αυλού με έντονη παρουσία στο λεπτό έντερο. Ως αντλία εκροής περιορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων που λαμβάνονται δια του στόματος και είναι προσδέτες της, προωθώντας την αποβολή τους πίσω στον εντερικό αυλό. Μια χαρακτηριστική περίπτωση αποτελεί η ταξόλη, ένα αντικαρκινικό φάρμακο, που χορηγείται ενδοφλεβίως, καθώς ως προσδέτης της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης δεν απορροφάται από το έντερο. Με τον μεταφορέα αλληλεπιδρούν αρκετά φάρμακα πολλών κατηγοριών όπως αναστολείς πρωτεασών, στεροειδή, καρδιακά φάρμακα (π.χ. διγοξίνη) [59,60]. Είναι γνωστό επίσης ότι η κυκλοσπορίνη (αναστολέας καλσινευρίνης) απεκκρίνεται φυσιολογικά από τα νεφρά μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Σε σύγκριση με φορείς αρχέγονων αλληλομόρφων, άτομα που φέρουν αλληλόμορφα παραλλαγμένα στα εξώνια 21 ή 26 εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα του μεταφορέα και συνεπακουλούθως υψηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση κυκλοσπορίνης που οδηγεί σε νεφροτοξικότητα [61].

Η δεύτερη κατηγορία μεταφορέων ταξινομείται σε 46 υποοικογένειες με αναγνωρισμένα περίπου 360 γονίδια. Ιδιαίτερη σημασία στη διάθεση φαρμάκων στο ήπαρ, και συγκεκριμένα της μεταφορμίνης, κατέχει ο μεταφορέας οργανικών κατιόντων-1 (ΜΟΚ1) που εκφράζεται σε ηπατοκύτταρα, επιτελώντας την πρόσληψη των αντίστοιχων ουσιών σε αυτά. Η μεταφορμίνη χορηγείται για τη θεραπεία του διαβήτη τα τελευταία 50 χρόνια, ενώ μόλις το 2007 δημοσιεύτηκαν τα πρώτα αποτελέσματα φαρμακογονιδιωματικών μελετών. Προσδιορίστηκε ότι αλληλεπιδρά με το ΜΟΚ1 και η εισροή της στο ηπατοκύτταρο και, άρα, η θεραπευτική δράση υποβαθμίζεται από πολυμορφισμούς του γονιδίου του ΜΟΚ-1. Οι ασθενείς με τις παραλλαγές που προκαλούν μειωμένη λειτουργία του ΜΟΚ-1 εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη υπογλυκαιμική ανταπόκριση στη μεταφορμίνη, και δεν επιτυγχάνεται η θεραπευτική δράση του φαρμάκου.

Αντίστοιχη περίπτωση αποτελεί ο μεταφορέας οργανικών ανιόντων (ΜΟΑ) των ηπατικών κυττάρων που αλληλεπιδρά με μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων, τις στατίνες. Οι στατίνες, ως αναστολείς της αναγωγής ΗΜG-CoA, χορηγούνται για τη θεραπεία της χοληστερολαιμίας και τη διαχείριση της αθηροσκλήρυνσης, και δρουν στο ηπατοκύτταρο, όπου εισέρχονται μέσω του μεταφορέα. Σε ασθενείς φέροντες το αλληλόμορφο SLCOB1*5, υπεύθυνο για την μειωμένη λειτουργικότητα του μεταφορέα, οι στατίνες παραμένουν στη συστηματική κυκλοφορία, γεγονός που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ραβδομυόλυσης και μυοπάθειας [62, 63]

Επιγενετικοί παράγοντες

Το γενετικό υπόβαθρο των ΑΕ δεν περιορίζεται μόνο στο επίπεδο των γονιδίων αλλά συμπεριλαμβάνει και μηχανισμούς που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση και την εν γένει λειτουργία του γονιδιώματος χωρίς να κωδικογραφούνται από την νουκλεοτιδική αλληλουχία. Αυτοί ονομάζονται επιγενετικοί παράγοντες [64] και παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με την απορρόφηση, τη κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμακευτικών ουσιών από τον οργανισμό, γνωστών ως ADME. Η επιγενετική ρύθμιση περιλαμβάνει τις διαδικασίες της μεθυλίωσης του DNA, των τροποποιήσεων των ιστονών καθώς και τις λειτουργίες των μη κωδικών μορίων RNA [64, 65]. Η μεθυλίωση του DNA είναι η προσθήκη μιας μεθυλομάδας σε μια κυτοσίνη ή γουανίνη (CpG dinucleotide sites ή CpG islands), η οποία επιτελείται από το ένζυμο DNA μεθυλοτρανσφεράση (DNMT) [66]. Οι μεταμεταφρα-

στικές τροποποιήσεις των ιστονών περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση, την ακετυλίωση ή τη φωσφορυλίωση (προσθήκη ομάδας -CH₃, -COCH₃ ή -PO₄- αντίστοιχα) στις ουρές που σχηματίζουν οι ιστόνες (histone tails) [67]. Τόσο η μεθυλίωση του DNA όσο και οι τροποποιήσεις των ιστονών επηρεάζουν σημαντικά την ενεργοποίηση ή την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Τέλος, τα μη κωδικά RNA συμβάλλουν στην τελική διαμόρφωση των πρωτεϊνικών προϊόντων της μετάφρασης. Μεταβολές στη λειτουργία των επιγενετικών παραγόντων από την εμβρυϊκή κιάλας περίοδο μπορεί να επιφέρουν τη γέννηση ατόμων με λανθασμένο «επιγενετικό προγραμματισμό» (epigenetic programming) που έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση ατόμων με γενετική προδιάθεση σε ασθένειες και αποτελεί αίτιο εμφάνισης σοβαρών ΑΕ, περιλαμβανομένων των τερατογενέσεων (teratogenic drug properties) [68].

Διάφορα φάρμακα, μεταξύ των οποίων και το βαλπροϊκό οξύ (VPA), έχει δείχθει ότι αλληλεπιδρούν με επιγενετικούς στόχους. Το VPA είναι φάρμακο των παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος και χρησιμοποιείται είτε μόνο του κατά της επιληψίας είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά της μανίας και της διπολικής διαταραχής, ενώ σε κάποιες χώρες έχει εγκριθεί και για χρήση κατά της ημικρανίας. [69]. Ενδοκυτταρικά, στοχεύει στις απακετυλάσες των ιστονών (HDAC), και με την αναστολή τους πετυχαίνει την ενεργοποίηση ή την καταστολή γονιδίων [70]. Ένα γονίδιο-στόχος είναι και το προαναφερθέν CYP2C9, βασικό γονίδιο στο μεταβολισμό φαρμάκων. Οι αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων λόγω της δράσης του VPA έχουν συσχετισθεί με την πρόκληση τερατογένεσης και γνωστικών διαταραχών σε βρέφη που εκτέθη-

καν στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [71, 72]. Αυτές και άλλες ΑΕ οδήγησαν σε σύσταση αποφυγής χορήγησης του VPA τόσο στις εγκύους όσο και σε οποιαδήποτε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ενώ αναζητήθηκαν εναλλακτικές θεραπείες κατά της επιληψίας, ώστε το περιβάλλον της μήτρας να είναι ασφαλές για την ανάπτυξη του εμβρύου [73].

Συμπεράσματα

Οι ΑΕ φαρμάκων αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα το οποίο επηρεάζει ένα αξιοσημείωτο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού ετησίως. Συνεπώς, ο κλάδος υγείας καλείται να λάβει δραστικότερα μέτρα, τόσο για την επαρκή ενημέρωση των πολιτών σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις που μπορούν να επιφέρουν οι φαρμακευτικές αγωγές, όσο και για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ίδιου του προβλήματος εμφάνισης τους.

Ειδικότερα, οι γενετικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με ΑΕ αποτελούν μια σημαντική πληροφορία που συνιστάται να λαμβάνουν υπόψιν τους οι επαγγελματίες υγείας [74]. Με αυτόν τον τρόπο, θα γίνονται ανά περίπτωση τροποποιήσεις στην θεραπευτική προσέγγιση από τον θεράποντα, με στόχο την βέλτιστη ανάρρωση του πάσχοντος.

Γίνεται σταδιακά αντιληπτό, πως η εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής για τον περιορισμό της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων κατά την εκάστοτε θεραπεία είναι άκρως επωφελής. Οι τεχνικές που αναπτύσσει και η παραγόμενη γνώση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στην προσπάθεια μείωσης ή εξάλειψης των περιστατικών ΑΕ. ●

ABSTRACT

Genetics and Adverse Drug Reactions

Dimitra Dedousi, Konstantina Karli, Maria-Despoina Tsatsaroni, Panagiotis C. Bantounas, George P. Patrinos

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

Over the last few years there has been a noticeable increase in the interest in adverse drug reactions (ADRs). Even though most reactions are dose-dependent and predictable (type A), there are cases idiosyncratic, less frequent, and incurring increased mortality (type B). These last, possess a strong genetic predisposition and relate to HLA genes, enzymes participating in the drug metabolism, drug transporter proteins and to various epigenetic

factors. The severity of type B ADRs, like Drug Induced Liver Injury or Toxic Epidermal Necrolysis, highlights the need to effectively deal with this problem. The present article focuses on presenting the genetic background of Type B ADRs as well as the contribution of Pharmacogenomics which will pave the way to the steady reduction of ADR incidents around the world, by using modern biomedical tools and methods.

KEY WORDS: adverse drug reactions, Pharmacogenomics, drug metabolism, drug toxicity, genetic analysis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(5): 481–485.
2. Wang CW, Chung WH, Hung SI. Genetics of Adverse Drug Reactions. *eLS* 2017: 1-10.
3. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol* 2018; 9: 350.
4. Lazarou J, Corey PN, Pomeranz B. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-1205.
5. Alomar M, Palaian S, Al-tabakha MM. Pharmacovigilance in perspective: drug withdrawals, data mining and policy implications. *F1000Res* 2019; 8: 2109.
6. Shibbiru TM, Tadesse F. Adverse Drug Reactions: An Overview. *Journal of Medicine, Physiology and Biophysics* 2016; 23: 7-14.
7. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Sangma MC. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(2): 91–94.
8. Lobo MG, Pinheiro SM, Castro JG, Momenté VG, Pranchevicius MC. Adverse drug reaction monitoring: Support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14(1): 5.
9. Carr DF, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 243(3): 291-299.
10. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Med* 2013; 5(1): 5.
11. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S et al. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(3): 547–563.

12. Sethuraman G, Sharma VK, Pahwa P, Khetan P. Causative Drugs and Clinical Outcome in Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and SJS-TEN Overlap in Children. *Indian J Dermatol* 2012; 57(3): 199–200.
13. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39.
14. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol* 2018; 63(1): 30–40.
15. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6(6): 31–37.
16. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1): 95-106.
17. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(11): 1169-1187.
18. Oesch F, Hengstler JG, Arand M. Detoxication Strategy of Epoxide Hydrolase—The Basis for a Novel Threshold for Definable Genotoxic Carcinogens. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2004; 2(1): 21-26.
19. Zhou Y, Qin S, Wang K. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Current Biomarker Findings* 2013; 3: 1-9.
20. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Philips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 219-234; quiz 235.
21. Li Y, Liu M, Zhang X, Lu Y, Meng J. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and safety in the treatment of hyperuricemia in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2019; 41(1): 595-599.
22. Yu KH, Yu CY, Fang YF. Diagnostic utility of HLA-B*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(9): 1057-1071.
23. Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3567-3572.
24. MedlinePlus. Abacavir. Available via <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a699012.html>. Accessed October 30, 2020.
25. Ma JD, Lee K, Kuo G. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr* 2010; 2: RRN1203.
26. Phillips EJ, Mallal SA. Active suppression rather than ignorance: tolerance to abacavir-induced HLA-B*57:01 peptide repertoire alteration. *J Clin Invest*. 2018; 128(7): 2746-2749.
27. Monshi MM, Faulkner L, Gibson A, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology* 2013; 57(2): 727-739.
28. Willemin N, Adam J, Fontana S, Krähenbühl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA Haplotype Determines Hapten or p-i T Cell Reactivity to Flucloxacillin. *J Immunol* 2013; 190(10): 4956-4964.
29. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin/Clavulanic Acid: A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. *Drugs* 1981; 22(5): 337–362.
30. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury is Influenced by Multiple HLA Class I and II Alleles. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 338–347.
31. Stephens C, López-Nevot MA, Ruiz-Cabello F, et al. HLA Alleles Influence the Clinical Signature of Amoxicillin-Clavulanate Hepatotoxicity. *PLoS One* 2013; 8(7): e68111.
32. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; 42(8): 711-714.
33. EMA. Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι ανάκλησης της άδειας κυκλοφορίας που παρουσιάστηκαν από τον ΕΜΕΑ. Παράρτημα ΙΙ. Διαθέσιμο https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lumiracoxib-article-107-procedures-annex-ii_el.pdf. Εκδόθηκε Δεκέμβριος 13, 2007. Επίσκεψη Δεκέμβριος 7, 2020.

34. Fan WL, Shiao MS, Hui RCY, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3186328.
35. Hung SI, Chung WH, Wen-Hungb C, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(4): 297-306.
36. Choo SY. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J* 2007; 48(1): 11–23.
37. Man CB, Kwan P, Baum L, et. al. Association between HLA-B*1502 Allele and Antiepileptic Drug-Induced Cutaneous Reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48(5): 1015-1018.
38. Brown HA, Pereira N. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *J Pers Med* 2018; 8(1): 8.
39. MedlinePlus. Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19. Available via <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp2c19/>. Accessed June 9, 2020.
40. Iverson Genetics. Clopidogrel GenoSTAT. Available via <http://www.iversongenetics.com/clopidogrel-genoSTAT.html>. Accessed May 15, 2020.
41. Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1799-1817.
42. Βαλαβανίδης Α, Ευσταθίου Κ. Η χημική ένωση του μήνα. Βαρφαρίνη: από ποντικοφάρμακο σε θαυματουργό φάρμακο. Διαθέσιμο http://195.134.76.37/chemicals/chem_warfarin.htm. Εκδόθηκε Μάρτιος, 2013. Επίσκεψη Μάιος 15, 2020.
43. MedlinePlus. Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9. Available via <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp2c9/>. Accessed June 9, 2020.
44. Schneider KL, Kunst M, Leuchs AK, et al. Phenprocoumon Dose Requirements, Dose Stability and Time in Therapeutic Range in Elderly Patients With CYP2C9 and VKORC1 Polymorphisms. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1620.
45. MedlinePlus. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. Available via <https://medlineplus.gov/genetics/gene/vkorc1/>. Accessed June 9, 2020.
46. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(11): 689-723.
47. Μαρσέλος Μ, Λεονταρίτης Γ, Αντωνίου Α, και συν. Βιοχημική φαρμακολογία. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. 2015 Διαθέσιμο: <http://hdl.handle.net/11419/4252>.
48. Tirona RG, Kim RB. Introduction to Clinical Pharmacology, Robertson D, Williams G (ed) *Clinical and Translational Science* (2nd Edition), Academic Press, London, United Kingdom, 2017, pp. 365-388.
49. Goetz MP, Kamal A, Ammes MM. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(1): 160-166.
50. Paulík A, Někviňová J, Filip S. Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer: focus on pharmacogenomics and personalized medicine. *Tumori* 2020; 106(2): 87-94.
51. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenetics J* 2014; 14(2): 120-129.
52. Abaji R and Krajinovic M. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia, inflammatory bowel disease and autoimmune disorders: influence on treatment response. *Pharmgenomics Pers Med* 2017; 10: 143–156.
53. Asadov C, Aliyeva G, Mustafayeva K. Thiopurine S-Methyltransferase as a Pharmacogenetic Biomarker: Significance of Testing and Review of Major Methods. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2017; 15(1): 23–30.
54. Tamm R, Mägi R, Tremmel R, et al. Polymorphic variation in TPMT is the principal determinant of TPMT phenotype: a meta-analysis of three genome-wide association studies. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(5): 684–695.
55. Frank JE. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72(7): 1277-1282.
56. Bubp J, Jen M, Matuszewski K. Caring for Glu-

- cose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Patients: Implications for Pharmacy. *P T* 2015; 40(9): 572-574.
57. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2016; 14(5): 298-313.
58. Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(6): 682-699.
59. Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Aust Prescr* 2014; 37: 137-139
60. Abraham J, Salama NN, Azab AK. The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(1): 26-33.
61. Cattaneo D, Ruggenenti P, Baldeli S, et al. ABCB1 Genotypes Predict Cyclosporine-Related Adverse Events and Kidney Allograft Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1404-1415.
62. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(8): 543-560.
63. Nichols GA, Koro CE. Does Statin Therapy Initiation Increase the Risk for Myopathy? An Observational Study of 32, 225 Diabetic and Nondiabetic Patients. *Clin Ther* 2007; 29: 1761-1770.
64. Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013; 34(4): 753-764.
65. Corso-Díaz X, Jaeger C, Chaitankar V, Swaroop A. Epigenetic Control of Gene Regulation during Development and Disease: A View from the Retina. *Prog Retin Eye Res* 2018; 65: 1-27.
66. Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(1): 23-38.
67. Sadakierska-Chudy A, Filip M. A Comprehensive View of the Epigenetic Landscape. Part II: Histone Post-translational Modification, Nucleosome Level, and Chromatin Regulation by ncRNAs. *Neurotox Res* 2015; 27(2): 172-197.
68. Campo CM, Martínez-Rosas M, Guarner-Lans V. Epigenetic Programming of Synthesis, Release, and/or Receptor Expression of Common Mediators Participating in the Risk/Resilience for Comorbid Stress-Related Disorders and Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 1224.
69. MedlinePlus. Valproic Acid. Available via <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682412.html>. Accessed October 30, 2020.
70. Milutinovic S, D'Alessio AC, Detich N, Szyf M. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis* 2007; 28(3): 560-571.
71. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in Epilepsy. *Drug Safety* 2006; 29(1): 1-21.
72. Tomson T, Marson A, Boon P et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1006-1019.
73. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Η PRAC συστήνει νέα μέτρα για την αποφυγή της έκθεσης σε βαλπροϊκό οξύ κατά την εγκυμοσύνη. Διαθέσιμο https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=ded174e5-b7da-436a-bb3a-6dff79c4b056&groupId=12225. Επίσκεψη Νοέμβριος 3, 2020.
74. Πατρινός ΓΠ, Μπουκουβάλα Σ (επιμ.). Φαρμακογονιδιωματική και Πρωτεϊνωματική, Τα εργαλεία της Εξατομικευμένης Ιατρικής (1η Έκδοση). Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, Ελλάδα, 2011.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

1. Θεματολογία και αναγνωστικό κοινό

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

2. Γλώσσα

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

3. Τρόπος υποβολής

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

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

4. Πρωτοτυπία της εργασίας και πνευματικά δικαιώματα

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

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

5. Δήλωση αντικρουόμενων συμφερόντων

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

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

6. Δεοντολογία έρευνας και συμμόρφωση

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

7. Άδειες και Λογοκλοπή

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

8. Τύποι εργασιών

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

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