

Εξατομικευμένη Ιατρική

- Νέες μοριακές διαγνωστικές μέθοδοι για την πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS)
- Αντιλήψεις επαγγελματιών υγείας για την Εξατομικευμένη Ιατρική
 - Το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής



REd4HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.permed.gr



ZITA CONGRESS & EVENT
M A N A G E M E N T

εμείς τον ενθουσιασμό και την εμπειρία . . .

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



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

www.zita-group.com

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΚΔΟΤΗΣ**Γεώργιος Π. Παρινός***Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΦΕΘ, Πάτρα*ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Κλειώ Αναστασοπούλου***Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα***Δημήτριος Βλαχάκης***Επίκουρος Καθηγητής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών***Γεράσιμος Βουτσινάς***Ερευνητής Α, Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»
Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών, Αθήνα***Σίσσυ Ευθυμιάδου***Ερευνήτρια Β, Ελληνικός Γεωργικός Οργανισμός «ΔΗΜΗΤΡΑ»***Ιωάννα Μαρουλάκου***Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη***Σωτηρία Μπουκουβάλα***Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη***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***Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα***Ασπασία Τσέζου***Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα*ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**Μανούσος Ε. Καμπούρης***Ερευνητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα*

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

www.permed.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- 1 - 3 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΝΕΑ**
- 4 - 19 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**
Νέες μοριακές διαγνωστικές μέθοδοι και βιοδείκτες για την Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS)
Ειρήνη Σπαράκη, Γεώργιος Π. Πατρινός
- 20 - 33 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**
Αντιλήψεις των επαγγελματιών υγείας και των φοιτητών επιστημών υγείας σχετικά με την Φαρμακογονιδιωματική και την Εξατομικευμένη Ιατρική
Δήμητρα Μακρυγιάννη, Μαργαρίτα-Ιωάννα Κουφάκη, Κωνσταντίνος Ζ. Βασιλείου
- 34 - 37 **ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ**
Το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής
Μαρία Θεριανού, Αλεξάνδρα Γέρου, Κωνσταντίνος Μητρόπουλος, Γεώργιος Π. Πατρινός
- 38-40 **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.

Ερευνητές βρήκαν ένα άλλο επίπεδο του γενετικού κώδικα

Ο γενετικός κώδικας διασαφηνίστηκε μια δεκαετία μετά την επίλυση της δομής του DNA (1953) και η βασική του αρχή αφορά την κωδικογράφηση από ομάδα τριών συνεχόμενων νουκλεοτιδίων (κωδικόνιο) ενός αμινοξέος, με 20 από τα τελευταία να συμμετέχουν στη δομή των πρωτεϊνών. Επιπλέον, ο γενετικός κώδικας είναι εκφυλισμένος. Αν εξαιρεθούν τα αμινοξέα μεθειονίνη και τρυπτοφάνη, που το καθένα κωδικοποιείται από ένα μόνο κωδικόνιο, τα υπόλοιπα 18 κωδικοποιούνται από 2-4 διαφορετικά κωδικόνια. Αυτός ο γενετικός κώδικας χρησιμοποιούσε 61 διαφορετικά τριπήφια κωδικόνια για μόνο 20 αμινοξέα, που σημαίνει ότι συνώνυμα κωδικόνια χρησιμοποιούνταν για το ίδιο αμινοξύ.

Η «σιωπηλή μετάλλαξη» αναφέρεται στην μεταβολή των βάσεων ενός κωδικονίου εις τρόπον ώστε να προκύπτει συνώνυμο και συνεπώς το αμινοξύ που κωδικογραφείται να παραμένει. Όταν όμως ερευνητές (DOI: 10.7554/eLife.76893) προέβησαν σε βιοπληροφορική επεξεργασία μαζικών δεδομένων αλληλούχησης βρήκαν σημα-

ντικά διαφορετική συχνότητα μεταξύ συνώνυμων κωδικονίων, με διαφοροποιήσεις ανά ιστό του ίδιου οργανισμού, όπως προέκυψε από έρευνες στην *Drosophila melanogaster*, την ξυδόμευγα.

Η παρατήρηση διαφορετικών συχνοτήτων μεταξύ συνώνυμων κωδικονίων σε διαφορετικούς ιστούς (προτίμηση ή μεροληψία) έχει θεωρηθεί ότι επηρεάζει την παραγωγή πρωτεΐνης. Ωστόσο, σχετικά λίγες μελέτες έχουν αναλύσει τις επιπτώσεις διαφορεικής χρήσης συνώνυμων κωδικονίων στην έκφραση του mRNA και την παραγωγή πρωτεΐνης στο επίπεδο του ιστού.

Οι ερευνητές της ανωτέρω εργασίας, από το Πανεπιστήμιο Duke, διαπίστωσαν ότι διαφορετικοί ιστοί, κυρίως ο εγκέφαλος και οι όρχεις, φέρουν σπάνια κωδικόνια για την παραγωγή μιας δεδομένης πρωτεΐνης. Οι όρχεις τόσο των μυγών όσο και των ανθρώπων φαίνεται να εμπεριέχουν μεγάλο ποσοστό πρωτεϊνών μερικώς κωδικογραφούμενων από σπάνια συνώνυμα κωδικόνια, υποδηλώνοντας ένα άλλο επίπεδο γενετικού ελέγχου στο γονιδίωμα με ιδιαίτερη σημασία στη βιολογία των ιστών. ●

Μειωμένη εκνοσήσεως ανοσοεπάρκεια σε τρέχοντα στελέχη του SARS-CoV-2

Αν και μια υποπαραλλαγή Όμικρον του ιού SARS-CoV-2 ευθύνεται πλέον για την πλειοψηφία των κρουσμάτων COVID-19 στις ΗΠΑ, τμήματα της Παραλλαγής Δέλτα εμφανίζονται ως μέρος της, κατά το Associated Press. Ως αποτέλεσμα αυτού, ίσως η εν λόγω υποπαραλλαγή BA.2.12.1 (υπεύθυνη σε μια εβδομάδα για το 58% των κρουσμάτων) όχι μόνο εξαπλώνεται ταχύτερα από άλλες υποπαραλλαγές της Όμικρον, αλλά εκφεύγει και της ανοσίας, αν και άλλες υποπαραλλαγές της Όμικρον, όπως οι BA.4 και BA.5, που εμφανίζονται στην Ν Αφρική, επίσης παρουσιάζουν χαρακτηριστικά της Δέλτα. Αυτό το γεγονός ίσως έχει συνέπειες ως προς την επάρκεια της εμβολιαστικής κάλυψης και της ανάπτυξης επαρκούς ανοσίας εν γένει. Νοσήσαντες από το στέλεχος Όμικρον μπορεί να έχουν μικρή προστασία έναντι επαναμόλυνσης από στελέχη τροποποιημένα που εμπεριέχουν και στοιχεία της Δέλτα, ενώ αντίθετα υποκειμένα που έχουν εκτεθεί στην Δέλτα ίσως είναι λιγότερο ευάλωτα στις νέες μικτές υποπαραλλαγές. Ο Shan-Lu Liu, αντεπιστέλλον συγγραφέας της σχετικής δημοσίευσης (DOI: 10.1101/2022.05.16.492158) από το πολιτειακό πανεπιστήμιο του Οχάιο δήλωσε ότι καθώς η ανοσιακή προστασία εξ' ορισμού φθίνει με το χρόνο οι εκτεθειμένοι στη Δέλτα μπορεί τελικά να εμφανίζουν ανεπαίσθητο πλεονέκτημα προστασίας έναντι των νέων υποπαραλλαγών και υποστηρίζει ότι οι αναμνηστικές δόσεις εμβολίων παρέχουν ισχυρή προστασία. ●

Στρατηγική συνεργασία για Ιατρική Ακριβείας στη Σιγκαπούρη

Στα πλαίσια μιας μελέτης που αναφέρεται ως SG100K η Illumina και η Precision Health Research Singapore (PRECISE) δήλωσαν ότι υπέγραψαν στρατηγική σύμπραξη για να αλληλουχήσουν και ακολούθως να αναλύσουν 100,000 γονιδιώματα Σιγκαπουριανών.

Το έργο χρηματοδοτείται από επιχορήγηση που διαχειρίζεται το Εθνικό Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας του Υπουργείου Υγείας της Σιγκαπούρης και υποστηρίζεται από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών της Σιγκαπούρης. Θα περιλαμβάνει 100.000 εθελοντές συμμετέχοντες από τη Σιγκαπούρη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κινεζική, μαλαιϊκή και ινδική εθνότητα καταγωγή. Με τη

ματος, σύμφωνα με τους συνεργαζόμενους. Στο πλαίσιο του έργου, οι τοπικές εταιρείες αλληλούχησης στη Σιγκαπούρη θα έχουν την ευκαιρία να λάβουν εκπαίδευση και πιστοποίηση στη χρήση των πλατφορμών της Illumina, η οποία επέλεξε επίσης έναν τοπικό πάροχο υπηρεσιών αλληλούχησης, τη NovogeneAIT Genomics Singapore, για να πραγματοποιήσει τον προσδιορισμό των γονιδιωματικών αλληλουχιών του έργου SG100K. Η σύμπραξη θα ενισχύσει επίσης τις βιομηχανικές συνεργασίες και θα δημιουργήσει νέες ευκαιρίες σταδιοδρομίας για να καταλύσει την ανάπτυξη στους τομείς της τοπικής βιοϊατρικής τεχνολογίας, τεχνητής νοημοσύνης και πληροφορικής της Σιγκαπούρης, σύμφωνα με τις PRECISE και Illumina. «Μας τιμά το ότι συμπράττουμε με την PRECISE για τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας και πιστεύουμε ότι αυτή η καινοτόμος μελέτη θα χρησιμεύσει ως σημαντικός καταλύτης για την ανάπτυξη των δυνατοτήτων ιατρικής ακριβείας σε όλη τη Νοτιοανατολική Ασία», δήλωσε η Σούζαν Τούσι, επικεφαλής εμπορικός αντιπρόσωπος της Illumina. «Η δημιουργία συνεργασιών όπως αυτή με την PRECISE είναι σημαντικό μέρος των παγκόσμιων επενδυτικών μας αποφάσεων».

«Το Εθνικό Πρόγραμμα Ιατρικής Ακριβείας της Σιγκαπούρης θα αφήσει μια διαρκή κληρονομιά με λύσεις υγείας που βασίζονται σε δεδομένα που έχουν δημιουργηθεί σε εθνικές πλατφόρμες, για να οικοδομηθεί ένα ανθεκτικό και βιώσιμο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης», δήλωσε ο John Chambers, επισημονικός διευθυντής της PRECISE και κύριος ερευνητής του SG100K. «Η πρόσβαση, η διαχείριση και η αποθήκευση που θα παράσχουμε στα δεδομένα υγείας θα συγκριθούν με τις διεθνείς βέλτιστες πρακτικές και διασφαλίσεις. Ανυπομονούμε να συνθέσουμε κυβερνητικές δομές, ιδιωτικό τομέα, φορείς έρευνας και παρόχους υγείας της Σιγκαπούρης για να ξεκινήσουν ένα μετασχηματιστικό ταξίδι για μια πιο υγιή Σιγκαπούρη.» Το PRECISE είναι μια επιχειρηματική μονάδα της Κοινοπραξίας για την Κλινική Έρευνα και Καινοτομία, Σιγκαπούρη (CRIS), θυγατρική του Υπουργείου Υγείας Holdings, η οποία αναπτύσσει εθνικά προγράμματα κλινικής έρευνας και μετάφρασης για λογαριασμό του Υπουργείου Υγείας της Σιγκαπούρης. ●



συμμετοχή ερευνητικών και κλινικών εταίρων, το έργο θα είναι σε θέση να παρακολουθεί μακροπρόθεσμα την κατάσταση υγείας των συμμετεχόντων, προκειμένου να διευκρινίσει την ασιατική γονιδιωματική ποικιλομορφία και ειδικότερα τις ασθένειες με ιδιαίτερη ή αποκλειστική επίπτωση σε ασιατικούς πληθυσμούς.

Η τριετής συνεργασία θα αξιοποιήσει την εμπειρία και τις δυνατότητες της Illumina στη γονιδιωματική αλληλούχηση μεγάλης κλίμακας για τη δημιουργία πλατφορμών ανταλλαγής δεδομένων εταιρικού επιπέδου για ασφαλή χειρισμό και κοινή χρήση δεδομένων και ανάπτυξη τεχνητής νοημοσύνης για ανάλυση γονιδιώ-

Επανεξέταση ωφέλειας από ανάλυση γονιδιώματος

Σύμφωνα με μια νέα μελέτη (10.1016/j.gim.2022.04.024) υπάρχει διάσταση στα αναμενόμενα οφέλη από την γονιδιωματική αλληλούχηση μεταξύ Καναδών παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και των Υπεύθυνων πολιτικής/ρυθμιστικών δομών. Όταν το αίτημα για την εν λόγω εξέταση απορρίπτεται από τον ασφαλιστικό φορέα, αυτό μερικές φορές οδηγεί τους κλινικούς γιατρούς να αναζητούν την πραγματοποίηση μέσω εναλλακτικών οδών χρηματοδότησης αντί του καναδικού ΕΣΥ. Σύμφωνα με την συγγραφική ομάδα της ανωτέρω εργασίας, με επικεφαλής ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Τορόντο, η γονιδιωματική αλληλούχηση στον Καναδά συνταγογραφείται και εγκρίνεται από τις ελεγκτικές αρχές, όταν οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να υποστηρίξουν ότι τέτοιου είδους εξετάσεις θα οδηγήσουν σε διάγνωση και θα βελτιώσουν την κλινική διαχείριση. Από συνεντεύξεις με περισσότερους από δύο δωδεκάδες κλινικούς γιατρούς, η ομάδα διαπίστωσε ότι ενώ οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης εκτιμούν και αυτοί τα συγκεκριμένα οφέλη της γονιδιωματικής αλληλούχησης, εκτιμούν επιπλέον και άλλα, έμμεσα οφέλη όπως ο τερματισμός της διαγνωστικής οδύσσειας ή η σύνδεση των ασθενών με την Πρόνοια. Όπως ανέφεραν στο *Genetics in Medicine*, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ορισμένοι κλινικοί γιατροί θα ακολουθούσαν άλλους τρόπους για να λάβουν δεδομένα αλληλούχησης για τους ασθενείς τους εκτός των συνηθισμένων προσεγγίσεων χρηματοδότησης. «Διαπιστώσαμε ότι, παρόλο που οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί έδιναν προτεραιότητα στη διάγνωση και την κλινική διαχείριση, όπως και οι ρυθμιστικές και ελεγκτικές αρχές, οι κλινικοί γιατροί που ασκούσαν παιδιατρική και γενική γενετική συνειδητοποιούσαν και εκτιμούσαν επιπλέον οφέλη», έγραψαν στην εργασία τους η Yvonne Bombard και οι συνεργάτες της προσθέτοντας ότι «... αυτά τα οφέλη συνήθως δεν εκτιμώνται από τους λήπτες αποφάσεων και από τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς και αυτό περιορίζει την πρόσβαση σε δεδομένα αλληλούχησης και συνεπώς οδήγησε τους κλινικούς ιατρούς να αναζητήσουν τρόπους να παρακάμψουν το σύστημα για να πραγματοποιηθούν οι έλεγχοι ώστε να επιτύχουν τα πρόσθετα οφέλη για τους ασθενείς τους».

Για τη μελέτη, η Bombard και οι συνεργάτες της διεξήγαγαν ημι-δομημένες συνεντεύξεις με 25 κλινικούς γιατρούς, αριθμός που περιλάμβανε γενετιστές, γενετικούς συμβούλους, ογκολόγους και άλλους, για να εξετάσουν τις απόψεις τους σχετικά με την κλινική χρησιμότητα της γονιδιωματικής αλληλούχησης. Στις συνεντεύξεις, οι συμμετέχοντες σημείωσαν τα τυπικά οφέλη που ήταν σύμφωνα με τα κριτήρια

που χρησιμοποιούν οι Αρχές για να εγκρίνουν χρηματοδότηση για την αλληλούχηση του γονιδιώματος. Ωστόσο, οι ερωτηθέντες συζήτησαν επίσης άλλα οφέλη της εξέτασης, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής σημασίας του τερματισμού της «Διαγνωστικής Οδύσσειας» με συνεχείς διαδοχικές δοκιμαστικές θεραπείες και επανεκτίμηση αυτών. Επιπλέον υπάρχουν και οικογενειακά οφέλη, όπως έκδοση σταθμισμένου κινδύνου για τρέχουσες ή μελλοντικές εγκυμοσύνες και διαχείριση γενετικού ελέγχου συγγενών. Τόνισαν επίσης οφέλη όπως η εκπαιδευτική υποστήριξη και η πρόσβαση σε κοινωνική μέριμνα και πρόνοια, ευεργετήματα που γενικά δεν είναι προσβάσιμα χωρίς τεκμηριωμένη, οριστική διάγνωση. Αυτή η ιεράρχηση των πρόσθετων πλεονεκτημάτων της γονιδιωματικής αλληλούχησης πέρα από τη διάγνωση και την κλινική/θεραπευτική διαχείριση είναι σύμφωνη με ορισμένες προηγούμενες μελέτες, σημείωσαν οι ερευνητές αν και αυτά τα οφέλη εκτιμήθηκαν περισσότερο από τους παρόχους παιδιατρικής και γενικής φροντίδας παρά από τους ογκολόγους. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο ότι οι ογκολόγοι είναι λιγότερο πιθανό να ζητήσουν αλληλούχηση για άλλο λόγο πλην διάγνωσης και κλινικής διαχείρισης, ενώ πρόσφατα έγινε αντιληπτό ότι η διαγνωστική υπεραξία της αλληλούχησης σε παιδιατρικούς πληθυσμούς ασθενών εκτιμάται μεταξύ 36% και 51%, ενώ στον τομέα της ογκολογίας περιορίζεται μεταξύ 10 και 20%.

Ωστόσο, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι λόγω αυτής της διάστασης μεταξύ του τι οφέλη ανέμεναν ορισμένοι κλινικοί γιατροί από τη γονιδιωματική αλληλούχηση και τι θα ενέκριναν οι ρυθμιστικές και ελεγκτικές αρχές, ορισμένοι εκ των πρώτων στράφηκαν σε άλλες οδούς για να λάβουν δεδομένα αλληλούχησης για τους ασθενείς τους. Για παράδειγμα, ορισμένοι κλινικοί γιατροί θα παρήγγειλαν έλεγχο σε λιγότερο εκτενές άθροισμα γενετικών βιοδεικτών, ο οποίος θα ήταν πιο πιθανό να εγκριθεί, γνωρίζοντας ότι ορισμένα εμπορικά εργαστήρια θα προσφέρουν δωρεάν αλληλούχηση σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος στους αρχικούς βιοδείκτες. Άλλοι στράφηκαν σε ερευνητικές μελέτες για εξασφάλιση αλληλούχησης.

Αλλά αυτή η προσέγγιση, σημείωσαν οι ερευνητές, τροφοδοτεί περαιτέρω τις ανισότητες στη φροντίδα των ασθενών. Αντίθετα, πρότειναν να υιοθετηθεί μια διευρυμένη έννοια της «κλινικής χρησιμότητας» από τους λήπτες αποφάσεων. «Τα ευρήματά μας υπαινίσσονται αναγκη για έρευνα για τη συλλογή στοιχείων για την ποσοτικοποίηση των πρόσθετων οφελών [της γονιδιωματικής αλληλούχησης] και την τυποποίηση των δεικτών για την εκτίμησή τους, διασφαλίζοντας εκτενέστερες αξιολογήσεις της κλινικής χρησιμότητας [της γονιδιωματικής αλληλούχησης]», πρόσθεσαν. ●

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Νέες μοριακές διαγνωστικές μέθοδοι και βιοδείκτες για την Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS)

Ειρήνη Σπαράκη¹, Γεώργιος Π. Πατρινός^{1,2*}

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

²Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Ιατρικής και Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ηνωμένων Αραβικών Εμιράτων, Αλ Αϊν, ΗΑΕ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση ή αλλιώς νόσος του κινητικού νευρώνα (ALS) είναι μια σπάνια διαταραχή η οποία κατατάσσεται σε δύο μορφές: την οικογενή, με ποσοστό 5-10 % των περιπτώσεων, και την σποραδική. Αξίζει να σημειωθεί η κρισιμότητα της έγκαιρης διάγνωσης της για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η οποία βασίζεται σε μια κλινική αξιολόγηση που απαιτεί περίπου 12 μήνες. Συνέπεια αυτού αποτελεί η καθυστερημένη χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων, με αποτέλεσμα, νέες μέθοδοι για την διάγνωση της ALS να κρίνονται αναγκαίες. Ο έλεγχος παθογόνων γονιδίων που σχετίζονται με την ALS, αποτελεί ήδη διαγνωστι-

κό εργαλείο. Ωστόσο, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προσυμπτωματικό στάδιο. Επομένως απαιτούνται νέοι βιοδείκτες οι οποίοι θα ευνοήσουν την έγκαιρη ανίχνευση. Συγκεκριμένα, τα λιπίδια εμφανίζονται ως πολλά υποσχόμενοι βιοδείκτες για τον πληθυσμιακό έλεγχο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Επιπλέον, η γενετική ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου μέσω της ανάλυσης γονιδίων που την τροποποιούν όπως, το ERHA4 και το CHGB. Στο παρόν κείμενο αναλύονται νέες τεχνικές οι οποίες είναι δυνατό να εφαρμοστούν για την διάγνωση της ALS.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, γονιδιωματικοί βιοδείκτες, βιοδείκτες λιπιδίων

* 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

Εισαγωγή

Η ALS χαρακτηρίζεται από έλλειψη των άνω και κάτω κινητικών νευρώνων στον εγκέφαλο και στην σπονδυλική στήλη. Αρχικά, η αδυναμία ξεκινάει εστιακά αλλά επεκτείνεται σε διάφορους μυς. Συνήθως ο θάνατος επέρχεται μέσα σε 3-5 χρόνια, ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής έχει επιβιώσει έως και 40 χρόνια (Brown & Al-Chalabi, 2017). Η παγκόσμια συχνότητα αυτής της ασθένειας είναι 2 άτομα στα 100.000, εντούτοις, υπάρχουν ορισμένες περιοχές όπως η χερσόνησος Kii στην Ιαπωνία και η νήσος Guam στον Ειρηνικό στις οποίες οι συχνότητα είναι μεγαλύτερη (Brown και συν 2009). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει γίνει αποδεκτό ότι περίπου το 15-20% των ατόμων με ALS εμφανίζουν άνοια. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι διάφορα βιολογικά μονοπάτια επηρεάζονται σε αυτή την ασθένεια, συμπεριλαμβανομένου, εκείνου της διεγερτοτοξικότητας που προκαλείται από την μεσολάβηση του υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος ενώ, εμφανίζονται και δυσλειτουργίες στην δυναμική του κυτταροσκελετού, στην αξονική μεταφορά, στον μεταβολισμό του RNA, στην ομοιόσταση, στο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, κ.λπ. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται επίσης από μη φυσιολογική συσσώρευση πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων στο κυτταρόπλασμα. Το ένζυμο TDP-43 υπάρχει στα περισσότερα από τα πρωτεϊνικά συσσωματώματα ασθενών με ALS εκτός από τις περιπτώσεις που προκαλούνται από παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου *SOD1* ή του *FUS*, εκείνα δηλαδή που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες *SOD1* και *FUS* (Blokhuys και συν 2013). Επί του παρόντος, η διάγνωση της ALS βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση και την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Συνήθως υπάρχει σημαντική καθυστέρηση μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της τελικής διάγνωσης. Η εξέλιξη της ALS εκτιμάται από το ALSFRS-R, που είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο αξιολογεί ορισμένες ικανότητες (ομιλία, σιελόρροια, κατάποση, γραφή, κοπή φαγητού, ντύσιμο και υγιεινή, συστολή κατά τον ύπνο, περπάτημα, αναρρίχηση, δύσπνοια, ορθόπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια) για κάθε ικανότητα δίνεται μια βαθμολογία μεταξύ 0 και 4, με το 4 να είναι η φυσιολογική και το 0 να είναι η πλήρης ανικανότητα για την εκτέλεση. Γενικά, η ALS είναι μια εξαιρετικά γενετικά ετερογενής ασθένεια στην εξέλιξη της οποίας εμπλέκονται πολλά γονίδια (Chen και συν 2013; Dion και συν, 2009; Hardiman και συν, 2017).

Η ετερογένεια αυτή αυξάνεται περαιτέρω, αφού έχουν προταθεί ως αίτια εμφάνισης ενός υποσυνόλου περιπτώσεων της ALS και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Παραδείγματα περιβαλλοντικών παραγόντων που πι-

θανώς εμπλέκονται στην ALS είναι τα οργανοφωσφορικά, τα φυτοφάρμακα, τα βαρέα μέταλλα, οι νευροτοξίνες κ.λπ. Η έκθεση σε β-μεθυλαμινο-L-αλανίνη, μια νευροτοξίνη που βρίσκεται στα κυκαδόφυτα, οι σπόροι των οποίων καταναλώνονται στη νήσο Γκουάμ, θεωρείται ότι ευθύνεται για την αύξηση του αριθμού κρουσμάτων της ALS (Mitchell, 2000; Yu και συν 2017). Μια ευρεία μελέτη ανέλυσε δεδομένα από 6.274 ασθενείς με ALS και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εκδήλωση της ALS είναι μια διαδικασία που αποτελείται από 6 βήματα (Al-Chalabi και συν, 2014).

Επί του παρόντος, δύο φάρμακα έχουν εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία της ALS: η Ριλουζόλη και η Εδαραβόνη. Η Ριλουζόλη καταστέλλει την υπερβολική διέγερση των νευρικών κινητικών ινών, παρέχοντας έτσι ελαφρά βελτίωση των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, αδρανοποιεί τα τασεοεξαρτώμενα κανάλια νατρίου και είναι ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας των υποδοχέων του N-μεθυλο- γ -ασπαρτικού οξέος (NMDA). Ενώ η Εδαραβόνη εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες, μειώνει το οξειδωτικό στρες και ως αποτέλεσμα καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου. Συνεπώς, συνήθως συστήνεται ένας συνδυασμός των δύο αυτών φαρμάκων (Sawada, 2017).

Διάγνωση της ALS

Η διαδικασία της διάγνωσης μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από ένα χρόνο, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική καθυστέρηση της θεραπείας. Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης έγκειται στο ότι αν και η Ριλουζόλη έχει χαμηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα, η έγκαιρη χορήγησή της έχει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (Zoing και συν 2006). Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη νέων μοριακών βιοδεικτών για τη διάγνωση της ALS έχει μεγάλη σημασία. Τα βιορευστά είναι τα πιο σημαντικά βιολογικά δείγματα για την πραγματοποίηση της κλινικής διάγνωσης. Συγκεκριμένα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) αποτελεί μια πολύ καλή πηγή βιοδεικτών για νευροεκφυλιστικές διαταραχές καθώς έρχεται σε επαφή με τον νευρικό ιστό. Συνεπώς, περιέχει πρωτεΐνες και μεταβολίτες που μπορούν να υποδείξουν την παρουσία και την έκταση του νευροεκφυλισμού. Από την άλλη πλευρά, η λήψη αίματος αποτελεί μια εύχρηστη τεχνική. Κατά συνέπεια, το αίμα είναι το κύριο βιολογικό υγρό που χρησιμοποιείται στην ανίχνευση βιοδεικτών διαφόρων διαταραχών (Robelin & De Aguilar, 2014). Επιπροσθέτως, τα ούρα δεν απαιτούν επεμβατικές μεθόδους για να συλλεχθούν και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως πηγή βιοδεικτών. Τέλος, υπό εξέταση βρίσκεται το ενδεχόμενο να αποτελέσουν οι βιοψίες πηγή βιοδεικτών.

Γονιδιωματικοί βιοδείκτες: Προσδιορισμός της γενετικής βάσης της ALS

Η γενετική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για :

1. Κλινική διάγνωση
2. Προσδιορισμό των παραλλαγών της ασθένειας
3. Προσδιορισμό του κινδύνου εκδήλωσης της ασθένειας
4. Προσδιορισμό του μηχανισμού υπό τον οποίο εξελίσσεται η ασθένεια
5. Καλύτερη ομαδοποίηση των ασθενών, το οποίο οδηγεί σε αποτελεσματικότερες κλινικές δοκιμές και θεραπευτικές στρατηγικές

Η έγκαιρη αναγνώριση των προσυμπτωματικών ατόμων που έχουν στο γονιδίωμά τους παθολογικές παραλλαγές ορισμένων γονιδίων θα οδηγήσει στην ταχύτερη έναρξη της θεραπείας, γεγονός που θα καθυστερήσει την έναρξη των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με τις μελέτες, ο αριθμός των γονιδίων που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ALS αυξάνεται συνεχώς. Πρακτικά, κάθε γενετική παραλλαγή ορισμένων γονιδίων αποτελεί έναν νέο γενετικό βιοδείκτη, ο οποίος μπορεί να αξιοποιηθεί στην διάγνωση της ασθένειας. Επί του παρόντος, οι δύο κύριες διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση νέων παθογόνων μεταλλάξεων που σχετίζονται με την ALS είναι η μελέτη συσχέτισης των πολυμορφισμών των γονιδίων με χαρακτηριστικά του φαινοτύπου, σε γονιδιωματικό εύρος (GWAS) και η διαδικασία της αλληλούχησης όλων των εξωνίων του γονιδιώματος (WES). Στον Πίνακα 1 Παρουσιάζονται γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της ALS σε χρονολογική σειρά.

Πρόσφατα, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η πιο συχνή παραλλαγή γονιδίου στον ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι η επανάληψη του εξανουκλεοτιδίου GGGGCC στο γονίδιο *C9ORF72* ενώ ακολουθούν οι παθογόνες παραλλαγές των γονιδίων *SOD1*, *TDP-43* και στην συνέχεια του *FUS*. Στους ασιατικούς πληθυσμούς, η πιο κοινή παθογόνος παραλλαγή είναι του γονιδίου *SOD1* μετά είναι του *FUS* και ακολουθεί η επανάληψη του εξανουκλεοτιδίου GGGGCC στο *C9ORF72*. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, πάνω σε παραλλαγές γονιδίων που έχουν παρατηρηθεί, οι παθογόνες παραλλαγές του *KIF5A* φαίνεται να εμφανίζονται κατά κόρον στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Μεταξύ των παραλλαγών, που έχουν πρόσφατα παρατηρηθεί, οι παραλλαγές του γονιδίου *FTO* εντοπίζονται κυρίως στον ελληνικό πληθυσμό. Οι παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου *NEK1* αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τον πληθυσμό της Κίνας (Gratten και συν,

2017). Αυτά τα ευρήματα μπορούν να αξιοποιηθούν στην δημιουργία νέων γενετικών τεχνικών. Πρόσφατα η *NeuroX* τροποποιήθηκε ώστε να μπορεί να συντελέσει στην διάγνωση νευροεκφυλιστικών ασθενειών, μεταξύ αυτών και της ALS. Ενδεχομένως, οι προαναφερθείσες παραλλαγές να αποτελούν την αιτία άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Για παράδειγμα, μια παραλλαγή του γονιδίου *OPTN* είναι γνωστό ότι προκαλεί και πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Επιπλέον, οι παραλλαγές στο N-τελικό άκρο του προϊόντος του *KIF5A* αναφέρεται ότι προκαλούν σπαστική παραπληγία (*HSP10*) και νόσο *Charcot-Marie-Tooth* τύπου 2 (*CMT2*), ενώ οι παραλλαγές στο C-τελικό άκρο συνδέονται με την εξέλιξη της ALS.

Γονίδια τα οποία επηρεάζουν την εξέλιξη της ALS

Παραλλαγές ορισμένων γονιδίων μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη της ALS και την επιβίωση ασθενών με ALS. Η ταυτοποίηση των γονιδίων που επηρεάζουν την επιβίωση ασθενών με ALS θα μπορούσε να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στρατηγικών, γιατί παρέχει νέους πιθανούς φαρμακολογικούς στόχους. Πιο αναλυτικά, το *GWAS* έχει εντοπίσει γονίδια που επηρεάζουν τον φαινότυπο της ALS, συγκεκριμένα το *CX3CR1* και το *EPHA4* είναι τα πιο εκτενώς μελετημένα. Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι η αποσιώπηση ορισμένων παραλλαγών του *EPHA4* επηρεάζει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών (Van Hoecke και συν, 2012). Επίσης, η έλλειψη ενός αλληλομόρφου του *EPHA4* σε διαγονιδιακά ποντίκια *SOD1G93A* συνέβαλε στην επιβίωσή τους. Οι ασθενείς με ALS που φέρουν το αλληλόμορφο *CX3CR1 249I/I* και το *V/I* σε σχέση με αυτούς που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο *V/V* φαίνεται να έχουν περίπου 25 μήνες μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης (Lopez-Lopez και συν, 2014).

Ακόμη, μελετάται ο ρόλος του *CXCR1* στην εξέλιξη της ALS σε ζώα. Πιο συγκεκριμένα, διασταυρώθηκαν ποντίκια *Cx3cr1-/-* με ποντίκια *Tg-SOD1G93A*, και πρόέκυψαν ποντίκια με *Tg-SOD1G93A Cx3cr1-/-* τα οποία εμφάνιζαν μικρότερο ποσοστό επιβίωσης (Cardona και συν, 2006). Πρόσφατα βρέθηκε ότι η παραλλαγή *V249I* του γονιδίου *CX3CR1* επηρεάζει την νόσο του Alzheimer. Ένας ακόμη βιοδείκτης κινδύνου για την ALS είναι η παραλλαγή *P413L* της χρωμογρανίνης *B4 (CHGB)* η οποία έχει συσχετιστεί με την πρόωμη έναρξη της ALS σε ασθενείς γαλλοκαναδικής καταγωγής (Gross-Louis και συν, 2009). Μεταγενέστερη μελέτη έδειξε ότι η παραλλαγή

Πίνακας 1. Παρουσιάζονται γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της ALS σε χρονολογική σειρά.

Γονίδιο	Θέση στο Χρωμόσωμα	Χρονολογία	Γενετικός Υπότυπος	Συσχέτιση με άλλη ασθένεια	Αναφορές
ERLIN1	10q24.31	2018	Δ.Ε.	NAI	Tunca et al., 2018
KIF5A	12q13.3	2018	Δ.Ε.	NAI	Brenner et al., 2018
TIA1	2p13.3	2017	Δ.Ε.	NAI	Mackenzie et al., 2017
FTO	16q12.2	2017	Δ.Ε.	NAI	Mitropoulos et al., 2017
CFAP410 (C21ORF2)	21q22.3	2016	Δ.Ε.	NAI	van Rheenen et al., 2016
CCNF	16p13.3	2016	Δ.Ε.	Δ.Α.	Williams et al., 2016
NEK1	4q33	2016	Δ.Ε.	NAI	Kenna et al., 2016
TBK1	12q14.2	2015	ALS-FTD4	Δ.Α.	Cirulli et al., 2015
GLE1	9q34.11	2015	Δ.Ε.	NAI	Kaneb et al., 2015
CHCHD	22q11.23	2014	ALS-FTD2	NAI	Bannwarth et al., 2014
MATR3	5q31.2	2014	ALS21	NAI	Johnson et al., 2014
TUBA4A	2q35	2014	ALS22	Δ.Α.	Smith et al., 2014
HNRNPA1	12q13	2013	ALS20	NAI	Kim et al., 2013
HNRNPA1	7p15 2013	2013	Δ.Ε.	NAI	Kim et al., 2013
ERBB4	2q34	2013	ALS19	Δ.Α.	Takahashi et al., 2013
PFN1	17p13	2012	ALS18	Δ.Α.	Wu et al., 2012
C9ORF72	9p21	2011	ALS-FTD1	NAI	Renton et al., 2011; DeJesusHernandez et al., 2011
SQSTM1	5q35	2011	ALS-FTD3	NAI	Fecto et al., 2011
UBQLN2	Xp11	2011	ALS15	Δ.Α.	Deng et al., 2011
SIGMAR1	9p13.3	2011	ALS16	NAI	Al-Saif, Al-Mohanna, & Bohlega, 2011
TAF15	17q12	2011	Δ.Ε.	Δ.Α.	Couthouis et al., 2011
ATXN2	12q24	2010	ALS13	NAI	Elden et al., 2010
OPTN	10p13	2010	ALS12	NAI	Maruyama et al., 2010
SPG11	15q14	2010	ALS5	NAI	Orlacchio et al., 2010
VCP	9p13	2010	Δ.Ε.	NAI	Johnson et al., 2010
DAO	12q24	2010	Δ.Ε.	Δ.Α.	Mitchell et al., 2010
ELP3	8p21	2009	Δ.Ε.	Δ.Α.	Simpson et al., 2009
FUS	16p11	2009	ALS6	NAI	Vance et al., 2009
TARDBP	1p36	2009	ALS10	NAI	Sreedharan et al., 2008
FIG4	6q21	2009	ALS11	NAI	Chow et al., 2009
ANG	14q11	2006	ALS9	Δ.Α.	Greenway et al., 2006
CHMP2B	3p11	2006	Δ.Ε.	NAI	Parkinson et al., 2006
VAPB	20q13	2004	ALS8	NAI	Nishimura et al., 2004
DCTN1	2p13	2003	Δ.Ε.	NAI	Puls et al., 2003
ALS2, ALSIN	2q33	2001	ALS2	NAI	Hadano et al., 2001; Yang et al., 2001
SETX	9q34	1998	ALS4	NAI	Chance et al., 1998
NEFH	22q12	1994	Δ.Ε.	NAI	Figlewicz et al., 1994
SOD1	21q22	1993	ALS1	Δ.Α.	Bowling, Schulz, Brown, & Beal, 1993

Υποσημείωση: Δ.Ε. = Δεν εφαρμόζεται

P413L σχετίζεται με την καθυστερημένη έναρξη των συμπτωμάτων της ALS σε γυναίκες με Ιαπωνική ή Γαλλοκαναδική προέλευση (Ohta και συν, 2016). Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με Γάλλους (Blasco και συν, 2011a; Ohta και συν, 2016), Σουηδούς (Ohta και συν, 2016) και Ιταλούς (Ricci και συν, 2015) ασθενείς. Αντίστοιχα, ο πολυμορφισμός (SNP) rs11737023 στο γονίδιο *PPARGC1A* σχετίζεται με την κατά 8 χρόνια νωρίτερα εμφάνιση της ALS στον ανδρικό πληθυσμό (Eschbach και συν, 2013).

Επιπλέον, σύμφωνα με γαλλική μελέτη που επικεντρώνεται στον πολυμορφισμό rs407135 (αλληλόμορφο C) του γονιδίου *SLC11A2* που κωδικοποιεί τον μεταφορέα I δισθενούς σιδήρου, ο οποίος μεσολαβεί στη μεταφορά σιδήρου στα εγκεφαλικά ενδοκυτταρικά διαμερίσματα και η οποία περιελάμβανε 579 ασθενείς με ALS οι φορείς αυτού του αλληλομόρφου (A/C ή C/C) εμφάνιζαν επιβίωση μειωμένη κατά 17 μήνες. Τα SNPs που έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την επιβίωση ασθενών με ALS περιλαμβάνουν το rs1541160 στο γονίδιο *KIFAP3*, που σχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με ALS κατά 14-14,9 μήνες (Landers και συν, 2009) και το rs12608932 στο γονίδιο *UNC13A*, που σχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης 5-10 μήνες (Diekstra και συν, 2012).

Από την άλλη, μελέτη με 185 Ισπανούς ασθενείς με ALS κατέληξε στο ότι οι ασθενείς με ALS, η οποία ξεκινάει από τους προμηκικούς κινητικούς νευρώνες μυών, οι οποίοι έφεραν ομόζυγο γονότυπο (G/G) στον μονοουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs4148646 στο γονίδιο *ABCC8*, είχαν αυξημένη επιβίωση κατά 81 μήνες. Ομοίως, ασθενείς με ALS, η οποία ξεκινάει από τους προμηκικούς κινητικούς νευρώνες, οι οποίοι έφεραν T/T στον πολυμορφισμό rs5219 στο γονίδιο *KCNJ11*, παρουσίαζαν επιβίωση κατά 66 μήνες μεγαλύτερη. Το προϊόν του γονιδίου *KCNJ11* είναι ένα συστατικό του τασσοευαίσθητου ATP διαύλου καλίου, και επομένως μπορεί να αξιοποιηθεί τόσο για διαγνωστικές εφαρμογές όσο και για την ανάπτυξη μελλοντικών θεραπευτικών προσεγγίσεων (Vidal-Taboada και συν, 2018).

Μια μετα-ανάλυση 4.243 ασθενών με ALS και 5.112 μαρτύρων εντόπισε ότι ο γονιδιακός τόπος 1p34.1 σχετίζεται με την πρώιμη έναρξη της ALS (Fogh και συν, 2016). Επίσης, εντοπίστηκε ότι ο γονιδιακός τόπος 1p36 σχετίζεται με αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ALS. Πιο συγκεκριμένα, πολλαπλά SNPs έχουν εντοπιστεί σε μια περιοχή 90 kb, που περιέχει 3 έως 4 εσώνια του γονιδίου *CAMTA1* και σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση ασθενών με ALS. Επίσης, ορισμένες παθογόνες παραλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με την ALS μπορούν να καθορίσουν την πορεία

της ασθένειας. Επιπλέον, η παραλλαγή D91A του *SOD1* σχετίζεται με αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Συγκεκριμένα, οι ετεροζυγώτες μπορούν να επιβιώσουν πάνω από 40 έτη χωρίς να εμφανίσουν συμπτώματα ασθένειας. Από την άλλη πλευρά, η παραλλαγή A5V σχετίζεται με την μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης, το οποίο οριοθετείται σε 12 μήνες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου. Οι τρινουκλεοτιδικές επαναλήψεις στο γονίδιο *ATXN2*, αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση της ALS. Είναι ενδιαφέρον, ότι ≥ 34 επαναλήψεις στο *ATXN2* σχετίζονται με το σύνδρομο της παρεγκεφαλιδικής αταξίας (Sironiό και συν, 2017).

Υπάρχουν επίσης παραλλαγές στα γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό φυτοφάρμακων και βαρέων μετάλλων, τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της ALS. Τέτοια γονίδια αποτελούν οι παραοξονάσες (*PON1*, *PON2*, *PON3*), οι μεταλλοθειονεΐνες και άλλα. Τέλος, οι παραλλαγές του γονιδίου *SP110* έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση εκφυλιστικής μυελοπάθειας σε σκύλους, που είναι το ανάλογο της ALS στους ανθρώπους. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί αν οι παραλλαγές του *SP110* θα μπορούσαν να αποτελέσουν βιοδείκτες κινδύνου στους ανθρώπους (Ivansson και συν, 2016). Όπως έχει αναφερθεί, το εξανουκλεοτιδικό GGGGCC στο γονίδιο *C9ORF72* είναι η πιο κοινή παθολογική παραλλαγή που επηρεάζει την εξέλιξη της ALS. Φυσιολογικά, το γονίδιο *C9ORF72* περιέχει περίπου 30 επαναλήψεις GGGGCC μέσα στο πρώτο του εσώνιο ωστόσο, στους φορείς ALS αυτές οι επαναλήψεις είναι εκατοντάδες ή ακόμα και χιλιάδες (Brown & Al-Chalabi, 2017; Gitler & Tsuiji, 2016). Τα RNA που μεταγράφονται από το γονίδιο *C9ORF72* στη συνέχεια μεταφράζονται με έναν μηχανισμό, κατά τον οποίο δεν χρησιμοποιείται το κωδικόνιο έναρξης, και παράγονται πέντε διαφορετικά πολυπεπτίδια τα πολυ(GA), πολυ(GR), πολυ(GP), πολυ(PR) και πολυ(PA) τα οποία συσσωρεύονται στα κύτταρα και βρίσκονται στο ENY. Επομένως, ένας συνδυασμός του γενετικού ελέγχου και της μέτρησης των πολύ-διπεπτιδίων στο ENY θα ήταν ωφέλιμος για την κλινική διάγνωση. Ωστόσο, οι μέθοδοι μέτρησης πολυ-διπεπτιδίων σε κλινικά δείγματα πρέπει να τυποποιηθούν (συνθήκες, επιλογή αντισωμάτων, κ.λπ.), και να προσδιοριστεί η ακρίβεια των εργαστηριακών δοκιμών προτού μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλες κλινικές μελέτες.

Βιοδείκτες βασισμένοι σε πρωτεΐνες για την διάγνωση της ALS

Πολλές έρευνες ασχολούνται με τον εντοπισμό νέων

πρωτεϊνικών βιοδεικτών για τη διάγνωση της ALS (Mitropoulos και συν, 2018). Με βάση τις ακόλουθες έρευνες, φαίνεται ότι τα νευρονημάτια (NFs), πολυ-διπεπτιδία που προέρχονται από τις επεκτάσεις GGGGCC στο *C9ORF72*, και η TDP-43, αποτελούν εν δυνάμει πρόσφορους πρωτεϊνικούς βιοδείκτες για τη διάγνωση της ALS.

Νευρονημάτια

Τα NF είναι ενδιάμεσα νευρονημάτια που αποτελούνται από τέσσερις υπομονάδες, το βαρύ NF (NFH), το μεσαίο (NFM), το ελαφρύ (NFL) και α -ιντερνεξίνη στο ΚΝΣ ή περιφερική στο περιφερικό νευρικό σύστημα (Yuan, Rao και συν 2017). Υποβάλλονται σε διάφορες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, ιδίως φωσφορυλίωση. Από πολυάριθμες μελέτες ερευνητικών ομάδων και μεγάλων κοορτών ασθενών έχει συναχθεί, ότι οι πρωτεΐνες NFL και οι φωσφορυλιωμένες NFH (pNFH), οι οποίες εμφανίζονται στο ΕΝΥ και στο αίμα θα μπορούσαν να αποτελέσουν εν δυνάμει κατάλληλο βιοδείκτη (Costa & de Carvalho, 2016). Έχουν ξεκινήσει πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης των πρωτεϊνών NF στη διάγνωση της ALS. Επιπλέον, έχουν πραγματοποιηθεί μετα-αναλύσεις σύμφωνα με τις οποίες οι pNFH και NFL είναι αυξημένες στο ΕΝΥ ασθενών με ALS, ενώ στο αίμα ήταν αυξημένη τη NFL. Άρα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την ανίχνευση της ALS.

Η λειτουργία της πρωτεΐνης TDP-43

Η TDP-43 είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη, ένα μικρό ποσοστό της οποίας βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Όταν η TDP-43 έχει μεταφραστεί από παραλλαγμένο γονίδιο ή υπό κατάσταση στρες, μετατοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, όπου υποβάλλεται σε υπερφωσφορυλίωση και συσσωμάτωση, σχηματίζοντας συσσωματώματα θετικά στην ουβικουτίνη (Neumann και συν, 2006 & 2009). Επιπροσθέτως, σε ασθενείς με ALS η TDP-43 είναι κατακερματισμένη και τα C-τελικά άκρα των θραυσμάτων είναι επιρρεπή σε συσσωμάτωση (Yang και συν, 2010). Συσσωματώματα που αποτελούνται από την TDP-43 βρίσκονται στο >97% των περιπτώσεων ασθενών με ALS. Εξαιρέσεις αποτελούν οι ασθενείς με ALS που προκαλείται από παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου *SOD1* ή του *FUS* (Feneberg και συν, 2018b). Τα ευρήματα σχετικά με τη χρήση της TDP-43 ως βιοδείκτη για τη διάγνωση της ALS αποτέλεσαν αντικείμενο πρόσφατης μελέτης, όπου δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των επιπέδων της TDP-43 στο ΕΝΥ σε ασθενείς με ALS η οποία να σχετίζεται με τις επεκτάσεις εξανουκλεοτιδίου GGGGCC

στο γονίδιο *C9ORF72* (Junttila και συν, 2016). Σε μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα που μπορούσαν να στοχεύσουν διαφορετικές μορφές της TDP-43 (Williams και συν, 2017). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι υπάρχουν παραλλαγές της TDP-43 οι οποίες σχετίζονται ειδικά με τη νόσο. Δηλαδή, οι φορείς του γονιδίου *C9ORF72* με επέκταση εξανουκλεοτιδίων έχουν διαφορετικές μορφές TDP-43 στο πλάσμα τους σε σύγκριση με άλλους ασθενείς με ALS. Επομένως, αυτά τα αντισώματα θα μπορούσαν να βοηθήσουν όχι μόνο στη διάγνωση της ALS αλλά και στην κατανομή των ασθενών σε διαφορετικούς υποτύπους

Μεταβολικές αλλαγές στα λιπιδικά προφίλ ασθενών με ALS

Μια μελέτη κατέληξε στο ότι οι ασθενείς με ALS είναι υπολιπιδαιμικοί με χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL και αναλογίας LDL/HDL. Η υπολιπιδαιμία φαίνεται να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της ασθένειας και όχι με τη διατροφική πρόσληψη (Yang και συν, 2013). Η έρευνα κατέληξε στο ότι δίαιτα πλούσια σε λιπαρά επέκτεινε την επιβίωση των διαγονιδιακών ποντικών Tg-SODG86R κατά 20%. Αντίστοιχα, μελέτη σε πληθυσμό της Κίνας (413 ασθενείς με ALS και 400 μάρτυρες) έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό σχετίζονται με μεγαλύτερη επιβίωση (5,8 μήνες αύξησης του προσδόκιμου ζωής σε ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων πάνω από 127,5 mg/dl). Παρατηρείται ακόμη, ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη μέση ολική χοληστερόλη, στην LDL και στην αναλογία LDL/HDL. Ως αποτέλεσμα, τα τριγλυκερίδια μπορεί να αποτελούν προστατευτικό παράγοντα (Huang και συν, 2015). Όταν οι συγγραφείς της παραπάνω μελέτης έκαναν την μετα-ανάλυσή της, η οποία δημοσιεύτηκε μαζί με την αρχική μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1.930 δείγματα ασθενών με ALS και 3.635 δείγματα ελέγχου, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των λιπιδίων σε υγιείς μάρτυρες και σε ασθενείς με ALS (Huang και συν, 2015). Η παραπάνω υπόθεση θα μπορούσε να διερευνηθεί σε μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν ασθενείς με ALS από διαφορετικές εθνότητες (π.χ. Κάτω Χώρες, Ιταλοί, Κορεάτες, Κινέζοι). Ως εκ τούτου, οι αλλαγές ανάλογα με την εθνότητα στα λιπιδικά προφίλ ασθενών θα πρέπει να διερευνηθούν στο μέλλον. Επίσης, τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος ποικίλλουν σε υγιή άτομα διαφορετικής καταγωγής. Μάλιστα μια μελέτη στη Γερμανία με 488 ασθενείς, κατέληξε στο ότι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης στον ορό παρατείνουν

την επιβίωση ασθενών με ALS (Dorst και συν, 2011). Συγκεκριμένα, συσχετίστηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό $\geq 1,47$ mmol/L με 14 μήνες αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, ενώ τα επίπεδα χοληστερόλης $\geq 5,23$ mmol/L με αύξηση του προσδόκιμου ζωής κατά 11 μήνες (Dorst και συν, 2011). Οι Dupuis και συν (2008) πρότειναν ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί προστατευτικό παράγοντα σε ασθενείς που πάσχουν από ALS. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η ηπατική στεάτωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ALS παρά σε ασθενείς με Πάρκινσον. Η αυξημένη αναλογία LDL/HDL συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση της επιβίωσης (περισσότερο από 12 μήνες). Έτσι, η υπερλιπιδαιμία είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με ALS. Σε μια μελέτη πληθυσμού Ιταλών και συγκεκριμένα 275 ασθενών με ALS, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα φάνηκε να έχουν αντιστρόφως ανάλογες σχέσεις με τις πιθανότητες θανάτου (Mandrioli και συν, 2017). Μια άλλη μελέτη πληθυσμού Ιταλών και συγκεκριμένα 658 ασθενών έδειξε ότι τα μέσα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL, LDL και LDL/HDL ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ALS και στους μάρτυρες. Ωστόσο, η ολική χοληστερόλη, η HDL, τα τριγλυκερίδια και η LDL/HDL μειώθηκαν σε ασθενείς με εξαναγκασμένη ζωτική ικανότητα (FVC) < 70 σε σύγκριση με ασθενείς με FVC $\geq 90\%$. Συνεπώς, συσχετίστηκε η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας με τον χαμηλότερο λόγο LDL/HDL (Chio και συν, 2009). Σε μια σουηδική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 636.132 άνδρες και γυναίκες, τα υψηλά επίπεδα LDL και οι υψηλές αναλογίες LDL/HDL συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ALS (Marisa και συν, 2017). Με βάση αυτά έχουν σχεδιαστεί μελέτες και κλινικές δοκιμές που εξετάζουν την επίδραση της διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στην εξέλιξη της ALS.

Λιπιδομική

Η Λιπιδομική (Lipidomics) είναι, η μεγάλης κλίμακας μελέτη της σύνθεσης των λιπιδίων σε βιολογικά συστήματα, κύτταρα, ιστούς και βιορευστά. Η σύνθεση λιπιδίων έχει μελετηθεί κυρίως με υγρή χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μάζας (LC / MS), αέρια χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μάζας (GC / MS), Πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR) και αποτελεί μέρος της μεταβολομικής (Wenk, 2005). Αν και αυτές οι τεχνικές είναι αναγκαίες για αναλύσεις που απαιτούν υψηλή απόδοση, μεμονωμένα μόρια λιπιδίων μπορούν να αναλυθούν με λιγότερο περίπλοκο τρόπο

για την κλινική διάγνωση ρουτίνας. Στο Εγκεφαλονωτιαίο υγρό τα επίπεδα της 24-υδροξυχοληστερόλης (HC) και της 25-HC ήταν υψηλότερα στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία για την ALS σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ως θεραπεία για την ALS την Ριλουζόλη και με τους μάρτυρες. Στον ορό, τα επίπεδα 27-HC και τα επίπεδα 25-HC ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που έπασχαν από ALS σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτή η μελέτη περιελάμβανε 30 ασθενείς με ALS, 9 ασθενείς με ALS που έλαβαν θεραπεία με Ριλουζόλη και 33 μάρτυρες. Το επίπεδο της 25-HC στον ορό ασθενών με ALS σχετίστηκε σημαντικά με τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, μόνο τα επίπεδα της 25-HC έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τη βαθμολογία ALSFRS-R που όπως αναφέρθηκε καθορίζει τον ρυθμό εξέλιξης. Ως αποτέλεσμα, η 25-HC θα μπορούσε να αποτελεί έναν νέο βιοδείκτη (Kim και συν, 2017).

Επιπλέον, η 25-HC προκαλεί απόπτωση και νευρικό θάνατο στην υβριδική κυτταρική γραμμή NSC34, δηλαδή την κυτταρική γραμμή που λαμβάνεται από εμβρυϊκά κύτταρα νωτιαίου μυελού ποντικού και νευροβλαστώματος με χαρακτηριστικά πρωτοπαγών κινητικών νευρώνων, και επομένως φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ALS. Επίσης, η έκφραση των ενζύμων που συνθέτουν την 25-HC είναι σημαντικά αυξημένη στους εγκεφάλους των διαγονιδιακών ποντικών SOD1G93A με πρώιμα συμπτώματα (Kim και συν, 2017). Επιπλέον, ένας συνδυασμός της μελέτης της αλληλουχίας RNA και του λιπιδιομικού προφίλ έδειξε ότι ο μεταβολισμός των σφιγγολιπιδίων ήταν μειωμένος στον νωτιαίο μυελό των συμπτωματικών διαγονιδιακών ποντικών Tg-SOD1G86R σε σύγκριση με των ποντικών WT (άγριου τύπου). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα σφιγγομυελίνης, φωσφορυλιωμένου κεραμιδίου (κεραμιδίου-P) και κεραμιδίου βρέθηκαν εξαιρετικά μειωμένα. Επιπρόσθετα, οι μεταβολίτες των φωσφολιπιδίων απορρυθμίστηκαν.

Στο αίμα διαγονιδιακών ποντικών Tg-SOD1G93A, η συγκέντρωση του 12-υδροξυεικοσατετρανοϊκού οξέος (12-HETE), παράγωγου της οδού της λιποξυγενάσης, έχει βρεθεί ότι αυξάνεται, όταν τα συμπτώματα της ALS εμφανίζονται (Trostchansky και συν, 2016). Μια μελέτη που περιελάμβανε 40 ασθενείς με ALS και 45 μάρτυρες διαπίστωσε ότι τα επίπεδα φωσφατιδυλοχολίνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, στο ENY (Blasco και συν, 2017). Τα επίπεδα χοληστερόλης στο ENY ασθενών με ALS είναι αυξημένα σε σύγκριση με των μαρτύρων (20 ασθενείς, 15 μάρτυρες). Γενικά, οι μεταβολίτες της χοληστερόλης είναι

μειωμένοι στο ENY των ασθενών με ALS. Άλλα μόρια μειωμένα στο ENY ασθενών με ALS αποτελούν η 24-HC και η 25-υδρόξυ βιταμίνη D3 (Καλσιφεδιόλη). Συμπληρωματικά, ο μεταβολίτης της 26-HC εμφανίζει σημαντική μείωση στον ορό ασθενών με ALS (Abdel-Khalik και συν, 2017). Μια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της 27-HC είναι μειωμένα στο πλάσμα ασθενών με ALS σε σύγκριση με αυτό των υγιών μαρτύρων (Wuolikainen και συν, 2014). Ένα δείγμα πλάσματος από έναν ασθενή (με επιβεβαιωμένη παθολογία παραλλαγή SOD1A4V) που λήφθηκε 8 χρόνια πριν από την εμφάνιση της ALS αναλύθηκε και έδειξε μειωμένα την χοληστερόλη, την VLDL-χοληστερόλη, τα VLDL-τριγλυκερίδια και την 27-HC (Wuolikainen και συν, 2014). Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να υποδηλώνει ότι ορισμένα από αυτά τα μικρά μόρια είναι πιθανό να αλλοιωθούν στην προσυμπτωματική φάση.

Άλλοι μέθοδοι για την μελλοντική διάγνωση της ALS

Εκτός από τους προαναφερθέντες βιοδείκτες, με πιθανές εφαρμογές για τη διάγνωση της ALS στο άμεσο μέλλον, υπάρχουν πρόσθετες ανακαλύψεις που θα μπορούσαν να συντελέσουν στην διάγνωση αλλά βρίσκονται ακόμη σε πρώιμα στάδια.

Οι βιοψίες δέρματος στη διάγνωση της ALS

Η εμβρυϊκή προέλευση του δέρματος και των νευρικών ιστών είναι κοινή, από το εξώδερμα. Αυτός είναι πιθανώς ο λόγος για τον οποίο οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές συνοδεύονται από αλλαγές στην δομή του δέρματος. Δερματικές αλλοιώσεις στην ALS αναφέρθηκαν για πρώτη φορά από τον Charcot τον 19ο αιώνα, όταν παρατήρησε ότι οι ασθενείς με ALS δεν παρουσίαζαν έλκη (Paré & Gros-Louis, 2017). Οι αλλαγές περιλαμβάνουν διαφοροποιήσεις στις ίνες κολλαγόνου: συγκεκριμένα στην διάμετρο, στην πυκνότητα, στη σύνδεση κολλαγόνου και ελαστίνης, κ.λπ. (Paré & Gros-Louis, 2017). Πολλές πρωτεΐνες έχουν βρεθεί ότι εκφράζονται εσφαλμένα στο δέρμα ασθενών με ALS. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η έκφραση του γονιδίου *FUS* στον πυρήνα αυξήθηκε στα επιδερμικά κύτταρα ασθενών με ALS σε σύγκριση με αυτά των ατόμων που πάσχουν από κάποια άλλη νευρολογική διαταραχή και έχουν εκφράσει δερματολογικές διαταραχές και με τους μάρτυρες (μελέτη με 22 ασθενείς με ALS και 22 μάρτυρες με άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως Πάρκινσον, νόσο Alzheimer, κ.λπ.). Η έκφραση αυξήθηκε καθώς προχωρούσε η ασθένεια (Oketa και συν 2013). Ωστόσο,

οι αλλαγές στο δέρμα δεν μπορούν να συνδεθούν αποκλειστικά με την ALS επομένως, δεν έχουν διαγνωστική σημασία την παρούσα στιγμή. Εντούτοις, η περίπτωση με την TDP-43 μπορεί να είναι διαφορετική καθώς η TDP-43 είναι το πιο ευρέως διαδεδομένο κλινικό εύρημα. Σε ασθενείς με ALS, αποθέσεις TDP-43 παρατηρούνται σε ιστούς και μετά τον θάνατό τους. Ωστόσο, η βιοψία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού για ανάλυση είναι μια πολύ επεμβατική τεχνική και επομένως περιορισμένης εφαρμογής στη διάγνωση. Πρόσφατα, μια ομάδα ανέπτυξε ένα τεχνητό μοντέλο δέρματος ιστοειδικό για την ALS (ALS-TES) με κύτταρα ασθενών (6 ασθενείς με ALS και 6 ασθενείς με ALS και φορείς του *C9ORF72* με επαναλαμβανόμενη επέκταση του GGGGCC και 6 μάρτυρες), προκειμένου να παρέχει μια απεριόριστη πηγή ανθρώπινου ιστού ώστε να βοηθήσει στην αναγνώριση βιοδεικτών και στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Το ALS-TES περιείχε τόσο ινοβλάστες όσο και κερατινοκύτταρα. Στο ALS-TES, παρατηρούνται συσσωματώματα TDP-43, υποδεικνύοντας ότι αυτά τα συσσωματώματα μπορούν να ανιχνευθούν εκτός του νευρικού συστήματος. Επιπλέον, σε TES ανακατασκευασμένο από ασυμπτωματικούς φορείς *C9ORF72* με επαναλαμβανόμενη επέκταση του GGGGCC παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με την παθολογική παραλλαγή *TDP43* (A315T) είχαν αυξημένα επίπεδα της TDP-43, των πρωτεϊνικών δεικτών ER (GRP-78) και των πρωτεϊνών της οδού της αυτοφαγίας (LC3) στο δέρμα (Wang και συν, 2015). Ωστόσο αυτό δεν φάνηκε να ισχύει σε όλες τις μελέτες και συνεπώς παραμένουν ανοιχτά ερωτήματα, σχετικά με το εάν η TDP-43 παρουσιάζει σχηματισμό συσσωματωμάτων στο κυτταρόπλασμα. Τέλος, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την επικύρωση των ευρημάτων της λειτουργίας της TDP-43 στο δέρμα ασθενών με ALS καθώς η χρήση βιοψιών δέρματος χρήζει περαιτέρω διερεύνηση.

ΣΥΝΟΨΗ

Οι γενετικοί βιοδείκτες παρέχουν οριστική διάγνωση της ALS, περιορισμένης όμως εφαρμοσιμότητας καθώς αυτή περιορίζεται μόνο σε μια μικρή υποομάδα ασθενών με ALS. Γενικά, ο γενετικός έλεγχος δεν αποτελεί μια δοκιμασία ρουτίνας για προσυμπτωματικό έλεγχο του γενικού πληθυσμού. Επομένως, η επιβεβαίωση των πρωτεϊνικών βιοδεικτών θα προτιμάται για εξέταση πληθυσμού μεγάλης κλίμακας, ενώ για την παρακολούθηση ατόμων με υψηλό δείκτη κινδύνου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν βιοδείκτες λιπιδίων για την ιχνηλάτηση της εξέλιξης της νόσου. ●

ABSTRACT

New molecular diagnostic trends and biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Eirini Sparaki¹, George P. Patrinos^{*1,2}

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

²Department of Pharmacy, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al Ain, UAE

ALS is a rare disorder which is divided into two categories. The first one is familial, with 5-10 % of cases and the second one is sporadic. Prompt diagnosis is crucial to improving therapeutic efficacy. Diagnosis is based on clinical assessment that requires 12 months. As a result, the treatment is delayed and hence new methods of diagnosis are necessary. The testing of genes that are related to ALS is already a tool. Nevertheless, it

is not used for initial screening and therefore new biomarkers are needed. Specifically, lipids are considered to be promising biomarkers for population-based screening and for monitoring disease progression. In addition, genetic analysis can help the prediction of disease progression by analyzing disease-modifying genes as EPHA4 and CHGB. This paper addresses current diagnostic strategies.

KEY WORDS: Amyotrophic lateral sclerosis, biomarkers, genomic biomarkers, lipid biomarkers

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdel-Khalik, J., Yutuc, E., Crick, P. J., Gustafsson, J. A., Warner, M., Roman, lateral sclerosis. *Journal of Lipid Research*, 58(1), 267–278.
- Abe, K., Aoki, M., Tsuji, S., Itoyama, Y., Sobue, G., Togo, M., Yoshino, H. (2017a). Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 16(7), 505–512.
- Abe, K., Ohkubo, T., & Yokota, T. (2017b). TDP-43 in the skin of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 64(1), 9–17.
- Ahmeti, K. B., Ajroub-Driss, S., Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Armstrong, J., Birve, A., Zheng, J. G. (2013). Age of onset of amyotrophic lateral sclerosis is modulated by a locus on 1p34.1. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 357.e7–19.
- Al-Chalabi, A., Calvo, A., Chio, A., Colville, S., Ellis, C. M., Hardiman, O., Pearce, N. (2014). Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: A population-based modeling study. *Lancet Neurology*, 13(11), 1108–1113.
- Al-Saif, A., Al-Mohanna, F., & Bohlega, S. (2011). A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 70(6), 913–919.
- Andersen, P. M., Nilsson, P., Ala-Hurula, V., Käranen, M.-L., Tarvainen, I., Haltia, T., Marklund, S. L. (1995). Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nature Genetics*, 10(1), 61–66.
- Andersen, P. M., Nilsson, P., Keränen, M. L., Forsgren, L., Hägglund, J., Ronnevi, L. O., Marklund, S. L. (1997). Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain*, 120(Pt 10), 1723–1737.
- Balendra, R., Moens, T. G., & Isaacs, A. M. (2017). Spe-

cific biomarkers for C9orf72 FTD/ALS could expedite the journey towards effective therapies. *EMBO Molecular Medicine*, 9(7), 853–855.

- Bannwarth, S., Ait-El-Mkadem, S., Chaussent, A., Genin, E. C., LacasGervais, S., Fragaki, K., ... Paquis Flucklinger, V. (2014). A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain*, 137(Pt 8), 2329–2345.
- Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Lombardi, V., & Malaspina, A. (2018). Neurofilament light: A candidate biomarker of pre-symptomatic ALS and phenotypic conversion. *Annals of Neurology*, 84(1), 130–139.
- Blasco, H., Corcia, P., Veyrat-Durebex, C., Coutadeur, C., Fournier, C., Camu, W., Praline, J. (2011a). The P413L chromogranin B variation in French patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12(3), 210–214.
- Blasco, H., Veyrat-Durebex, C., Bocca, C., Patin, F., Vourc'h, P., Kouassi Nzoughe, J., Reynier, P. (2017). Lipidomics reveals cerebrospinal fluid signatures of ALS. *Scientific Reports*, 7(1), 17652.
- Blasco, H., Vourc'h, P., Nadjar, Y., Ribourtout, B., Gordon, P. H., Guettard, Y. O., Praline, J. (2011b). Association between divalent metal transport1 encoding gene (SLC11A2) and disease duration in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 303(1-2), 124–127.
- Blauwendraat, C., Faghri, F., Pihlstrom, L., Geiger, J. T., Elbaz, A., Lesaga, S., Scholz, S. W. (2017). Neuron-Chip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases. *Neurobiology of Aging*, 57, 247.e9–e247.
- Blokhuis, A. M., Groen, E. J. N., Koppers, M., van den Berg, L., & Pasterkamp, J. (2013). Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 125(6), 777–794.
- Bowling, A. C., Schulz, J. B., Brown, R. H. Jr., & Beal, M. F. (1993). Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 61(6), 2322–2325.
- Brenner, D., Yilmaz, R., Müller, K., Grehl, T., Petri, S., Meyer, T., Weishaupt, J. H. (2018). Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. *Brain*, 141(3), 688–697.
- Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 377(2), 162–172.
- Cardona, A. E., Pioro, E. P., Sasse, M. E., Kostenko, V., Cardona, S. M., Dijkstra, M., Ransohoff, R. M. (2006). Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nature Neuroscience*, 9(7), 917–924.
- Chance, P. F., Rabin, B. A., Ryan, S. G., Ding, Y., Scavina, M., Crain, B., Cornblath, D. R. (1998). Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *American Journal of Human Genetics*, 62(3), 633–640.
- Chen, S., Sayana, P., Zhang, X., & Le, X. (2013). Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Molecular Neurodegeneration*, 8, 28.
- Chia, R., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2017). Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: Diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurology*, 17(1), 94–102.
- Chio, A., Calvo, A., Ilardi, A., Cavallo, E., Moglia, C., Mutani, R., Mora, G. (2009). Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology*, 73(20), 1681–1685.
- Chow, C. Y., Landers, J. E., Bergren, S. K., Sapp, P. C., Grant, A. E., Jones, J. M., Meisler, M. H. (2009). Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *American Journal of Human Genetics*, 84(1), 85–88.
- Cirulli, E. T., Lasseigne, B. N., Petrovski, S., Sapp, P. C., Dion, P. A., LeBlond, C. S., Goldstein, D. B. (2015). Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science*, 347(6229), 1436–1441.
- Clos, A. L., Kaye, R., & Lasagna-Reeves, C. A. (2012). Association of skin with the pathogenesis and treatment of neurodegenerative amyloidosis. *Frontiers in Neurology*, 3, 5.
- Codron, P., Cassereau, J., Vourc'h, P., Veyrat-Durebex, C., Blasco, H., Kane, S., Chevrollier, A. (2018). Primary fibroblasts derived from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients do not show ALS cytological lesions. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 19(5–6), 446–456.
- Costa, J., & de Carvalho, M. (2016). Emerging molecular biomarker targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 455, 7–14.
- Couthouis, J., Hart, M. P., Shorter, J., DeJesus-Hernandez, M., Erion, R., Oristano, R., Gitler, A. D. (2011). A yeast functional screen predicts new 370 PAM-

PALAKIS ET AL. candidate ALS disease genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(52), 20881–20890.

- Cruz, P. T. (2018). Edaravone (Radicava). *Pharmacy and Therapeutics*, 43(1), 25–28.
- Cudkovicz, M. E., McKenna-Yasek, D., Sapp, P. E., Chin, W., Geller, B., Hayden, D. L., Brown, R. H. (1997). Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 41(2), 210–221.
- Dardiotis, E., Siokas, V., Sokratous, M., Tsouris, Z., Michalopoulou, A., Andravizou, A., Hadjigeorgiou, G. M. (2018). Genetic polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for implication in detoxification pathways of environmental toxicants. *Environment International*, 116, 122–135.
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256.
- Deng, H. X., Chen, W., Hong, S. T., Boycott, K. M., Gorrie, G. H., Siddique, N., Siddique, T. (2011). Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*, 477(7363), 211–215.
- Diekstra, F. P., van Vught, P. W. J., van Rheenen, W., Koppers, M., Pasterkamp, R. J., van Es, M. A., Veldink, J. H. (2012). UNC13A is a modifier of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 630.e3–e8.
- Dion, P. A., Daoud, H., & Rouleau, G. A. (2009). Genetics of motor neuron disorders: New insights into pathogenic mechanisms. *Nature Reviews Genetics*, 10(11), 769–782.
- Dorst, J., Kühnlein, P., Hendrich, C., Kassubek, J., Sperfeld, A. D., & Ludolph, C. (2011). Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 258(4), 613–617.
- Dupuis, L., Corcia, P., Fergani, A., Gonzalez De Aguilar, J. L., Bonnefont-Rousselot, D., Meininger, V. (2008). Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 70(13), 1004–1009.
- Dupuis, L., Oudart, H., René, F., Gonzalez de Aguilar, J. L., & Loeffler, J. P. (2004). Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(30), 11159–11164.
- Elden, A. C., Kim, H. J., Hart, M. P., Chen-Plotkin, A. S., Johnson, B. S., Fang, X., Gitler, A. D. (2010). Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*, 466(7310), 1069–1075.
- Eschbach, J., Schwalenstöcker, B., Soyal, S. M., Bayer, H., Wiesner, D., Akimoto, C., Weydt, P. (2013). PGC-1a is a male-specific disease modifier of human and experimental amyotrophic lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 22(17), 3477–3484.
- Fecto, F., Yan, J., Vemula, S. P., Liu, E., Yang, Y., Chen, W., Siddique, T. (2011). SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 68(11), 1440–1446.
- Feneberg, E., Oeckl, P., Steinacker, P., Verde, F., Barro, C., Van Damme, P., Otto, M. (2018a). Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 90(1), e22–e30.
- Feneberg, E., Gray, E., Ansorge, O., Talbot, K., & Turner, M. R. (2018b). Towards a TDP-43-based biomarker for ALS and FTLD. *Molecular Neurobiology*, 55(10), 7789–7801.
- Ferraiuolo, L., Kirby, J., Grierson, A. J., Sendtner, M., & Shaw, P. J. (2011). Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 7(11), 616–630.
- Figlewicz, D. A., Krizus, A., Martinoli, M. G., Meininger, V., Dib, M., Rouleau, G. A., & Julien, J. P. (1994). Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 3(10), 1757–1761.
- Fogh, I., Lin, K., Tiloca, C., Rooney, J., Gellera, C., Diekstra, F. P., Powell, J. (2016). Association of a locus in the CAMTA1 gene with survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology*, 73(7), 812–820.
- Gitler, A. D., & Tsuiji, H. (2016). There has been an awakening: Emerging mechanisms of C9orf72 mutations in FTD/ALS. *Brain Research*, 1647, 19–29.
- Gratten, J., Zhao, Q., Benyamin, B., Garton, F., He, J., Leo, P. J., Fan, D. (2017). Whole-exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis suggest NEK1 is a

risk gene in Chinese. *Genome Medicine*, 9, 97.

- Greenway, M. J., Andersen, P. M., Russ, C., Ennis, S., Cashman, S., Donaghy, C., Hardiman, O. (2006). ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 38(4), 411–413.
- Gross-Louis, F., Andersen, P. M., Dupre, N., Urushitani, M., Dion, P., Souchon, F., Julien, J. P. (2009). Chromogranin B P413L variant as risk factor and modifier of disease onset for amyotrophic lateral sclerosis. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(51), 21777–21782.
- Hadano, S., Hand, C. K., Osuga, H., Yanagisawa, Y., Otomo, A., Devon, R. S., Ikeda, J. E. (2001). A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nature Genetics*, 29(2), 166–173.
- Hand, C. K., Khoris, J., Salachas, F., Gros-Louis, F., Lopes, A. A., MayeuxPortas, V., Rouleau, G. A. (2002). A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *American Journal of Human Genetics*, 70(1), 251–256.
- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17071.
- He, X., Zhang, L., Yao, X., Hu, J., Yu, L., Jia, H., Xu, Y. (2013). Association studies of MMP-9 in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, 8(9), 1–5.
- Henriques, A., Croixmarie, V., Bouscary, A., Mosbach, A., Keime, C., BoursierNevret, C., Loeffler, J. P. (2018). Sphingolipid metabolism is dysregulated at transcriptomic and metabolic levels in the spinal cord of an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 433.
- Henriques, A., Croixmarie, V., Priestman, D. A., Rosenbohm, A., DirrigGrosch, S., Boursier-Neyret, C., De Aguilar, J. L. G. (2015). Amyotrophic lateral sclerosis and denervation alter sphingolipids and upregulate glucosylceramide synthase. *Human Molecular Genetics*, 24(25), 7390–7405.
- Hosokawa, M., Arai, T., Yamashita, M., Tsuji, H., Nonaka, T., MasudaSuzukake, M., Akiyama, H. (2014). Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barré syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid. *The International Journal of Neuroscience*, 124(5), 344–349.
- Huang, R., Guo, X., Chen, X., Zheng, Z., Wei, Q., Cao, B., Shang, H. (2015). The serum lipid profiles of amyotrophic lateral sclerosis patients: A study from south-west China and a meta-analysis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 16(5–6), 359–365.
- Ivansson, E. L., Megquier, K., Kozyrev, S. V., Murén, E., Körberg, I. B., Swofford, R., Lindblad-Toh, K. (2016). Variants within the SP110 nuclear body protein modify risk of canine degenerative myelopathy. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 113(22), E3091–E3100. PAMPALAKIS ET AL. 371
- Jia, R., Shephard, S., Jin, J., Hu, F., Zhao, X., Xue, L., Dang, J. (2017). Urinary extracellular domain of neurotrophin receptor p75 as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis in a Chinese cohort. *Scientific Reports*, 7(1), 5127.
- Johnson, J. O., Mandrioli, J., Benatar, M., Abramzon, Y., Van Deerlin, V. M., Trojanowski, J. Q., Traynor, B. J. (2010). Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron*, 68(5), 857–864.
- Johnson, J. O., Pioro, E. P., Boehringer, A., Chia, R., Feit, H., Renton, A. E., Traynor, B. J. (2014). Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Neuroscience*, 17(5), 664–666.
- Junttila, A., Kuvaja, M., Hartikainen, P., Siloaho, M., Helisalml, S., Moilanen, V., Herukka, S. K. (2016). Cerebrospinal fluid TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis patients with and without the C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 6(1), 142–149.
- Kaneb, H. M., Folkmann, A. W., Belzil, V. V., Jao, L. E., Leblond, C. S., Girard, S. L., Dion, P. A. (2015). Deleterious mutations in the essential mRNA metabolism factor, hGle1, in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 24(5), 1363–1373.
- Kasai, T., Tokuda, T., Ishigami, N., Sasayama, H., Foulds, P., Mitchell, D. J., Nakagawa, M. (2009). Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 117(1), 55–62.
- Kenna, K. P., Van Doormaal, P. T., Dekker, A. M., Ticozzi, N., Kenna, B. J., Diekstra, F. P., Landers, J. E. (2016). NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic

- lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 48(9), 1037–1042.
- Kim, S. M., Kim, H., Kim, J. E., Park, K. S., Sung, J. J., Kim, S. H., & Lee, K. W. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis is associated with hypolipidaemia at the presymptomatic stage in mice. *PLoS One*, 6(3), e17985.
 - Kim, H. J., Kim, N. C., Wang, Y. D., Scarborough, E. A., Moore, J., Diaz, Z., Taylor, J. P. (2013). Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*, 495(7442), 46773.
 - Kim, S.-M., Noh, M.-Y., Kim, H., Cheon, S.-Y., Lee, K. M., Lee, J., Kim, S. H. (2017). 25-hydroxycholesterol is involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Oncotarget*, 8(7), 11855–11867.
 - Landers, J. E., Melki, J., Meininger, V., Glass, J. D., van den Berg, L. H., van Es, M. A., Brown, R. H. Jr (2009). Reduced expression of the kinesin-associated protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(22), 9004–9009.
 - Lehnert, S., Costa, J., de Carvalho, M., Kirby, J., Kuzma-Kozakiewicz, M., Morelli, C., Otto, M. (2014). Multicentre quality controls evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 15(5–6), 344–350.
 - Li, D., Shen, D., Tai, H., & Cui, L. (2016). Neurofilaments in CSF as diagnostic biomarkers in motor neuron disease: A meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 290.
 - Lopez-Lopez, A., Gamez, J., Syriani, E., Morales, M., Salvado, M., Rodríguez, M. J., Vidal-Taboada, J. M. (2014). CX3CR1 is a modifying gene of survival and progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Plos One*, 9(5), e96528.
 - López-López, A., Gelpi, E., Lopategui, D. M., & Vidal-Taboada, M. (2018). Association of the CX3CR1-V249I variant with neurofibrillary pathology progression in late-onset Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 55(3), 2340–2349.
 - Louvel, E., Hugon, J., & Doble, A. (1997). Therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 18(6), 196–203.
 - Mackenzie, I. R., Nicholson, A. M., Sarkar, M., Messing, J., Purice, M. D., Pottier, C., Rademakers, R. (2017). TIA1 mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia promote phase separation and alter stress granule dynamics. *Neuron*, 95(4), 808–816.
 - Mandrioli, J., Rosi, E., Fini, N., Fasano, A., Raggi, S., Fantuzzi, A. L., & Bedogni, G. (2017). Changes in routine laboratory tests and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological Sciences*, 38(12), 2177–2182.
 - Mariosa, D., Hammar, N., Malmstrom, H., Ingre, C., Jungner, I., Ye, W., Walldius, G. (2017). Blood biomarkers of carbohydrate, lipid, and apolipoprotein metabolisms and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A more than 20-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort. *Annals of Neurology*, 81(5), 718–728.
 - Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., Kato, H., Watanabe, Y., Kawakami, H. (2010). Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 465(7295), 223–226.
 - Mitchell, J. D. (2000). Amyotrophic lateral sclerosis: Toxins and environment. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 1(4), 253–250.
 - Mitchell, J., Paul, P., Chen, H. J., Morris, A., Payling, M., Falchi, M., de Bellroche, J. (2010). Familial amyotrophic lateral sclerosis is associated with a mutation in D-amino acid oxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(16), 7556–7561.
 - Mitropoulos, K., Katsila, T., Patrinos, G. P., & Pampalakis, G. (2018). Multiomics for biomarker discovery and target validation in biofluids for amyotrophic lateral sclerosis diagnosis. *OMICS*, 22(1), 52–64.
 - Mitropoulos, K., Merkouri Papadima, E., Xiromerisiou, G., Balasopoulou, A., Charalampidou, K., Patrinos, G. P. (2017). Genomic variants in the FTO gene are associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Greek patients. *Human Genomics*, 11(1), 30.
 - Nails, M. A., Bras, J., Hernandez, D. G., Keller, M. F., Majounie, E., Renton, E., Singleton, A. B. (2015). NeuroX, a fast and efficient genotyping platform for investigation of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1605.e7–e12.
 - Neumann, M., Kwong, L. K., Lee, E. B., Kremmer, E., Flatley, A., Xu, Y., Lee, V. M. (2009). Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopa-

thies. *Acta Neuropathologica*, 117(2), 137–149.

- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M.C., Chou, T. T., Lee, V. M. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314(5796), 130–134.
- Nishimura, A. L., Mitne-Neto, M., Silva, H. C., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., Zatz, M. (2004). A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 822–831.
- Noto, Y., Shibuya, K., Sato, Y., Kanai, K., Misawa, S., Sawai, S., Kuwabara, S. (2011). Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: Specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12(2), 140–143.
- Oberstadt, M., Claen, J., Arendt, T., & Holzer, M. (2018). TDP-43 and cytoskeletal proteins in ALS. *Molecular Neurobiology*, 55(4), 3143–3151.
- Oeckl, P., Jardel, C., Salachas, F., Lamari, F., Andersen, P. M., Bowser, R., Otto, M. (2016). Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 17(5–6), 404–413.
- Ohta, Y., Soucy, G., Phaneuf, D., Audet, J.N., Gros-Louis, F., Rouleau, G. A., Julien, J. P. (2016). Sex-dependent effects of chromogranin B P413L allelic variant as disease modifier in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 25(21), 4771–4786. 372 PAMPALAKIS ET AL.
- Oketa, Y., Higashida, K., Fukasawa, H., Tsukie, T., & Ono, S. (2013). Abundant FUS-immunoreactive pathology in the skin of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(4), 257–264. Orlicchio, A., Babalini, C., Borreca, A., Patrono, C., Massa, R., Basaran, S., Kawarai, T. (2010). SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 133(Pt 2), 591–598.
- Paré, B., & Gros-Louis, F. (2017). Potential skin involvement in ALS: Revisiting Charcot’s observation—a review of skin abnormalities in ALS. *Reviews in Neurosciences*, 28(5), 551–572.
- Paré, B., Touzel-Deschênes, L., Lamontagne, R., Lamarre, M. S., Scott, F. D., Khuong, H. T., Gros-Louis, F. (2015). Early detection of structural abnormalities and cytoplasmic accumulation of TDP-43 in tissue-engineered skin derived from ALS patients. *Acta Neuropathologica Communications*, 3, 5 (1–12).
- Parkinson, N., Ince, P. G., Smith, M. O., Highley, R., Skibinski, G., Andersen, P. M., Fisher, E. M. (2006). ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). *Neurology*, 67(6), 1074–1077.
- Puls, I., Jonnakuty, C., LaMonte, B. H., Holzbaur, E. L., Tokito, M., Mann, E., Fischbeck, K. H. (2003). Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nature Genetics*, 33(4), 455–456.
- Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257–268.
- Ricci, C., Battistini, S., Avemaria, F., Benigni, M., Tarlarini, C., Giannini, F., Penco, S. (2015). Lack of relationship between the P413L chromogranin B variant and a SALS Italian cohort. *Gene*, 568(2), 186–189.
- Robelin, L., & De Aguilar, J. L. (2014). Blood biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: Myth of reality? *Biomed Research International*, 2014, 525097.
- Sapp, P. C., Hosler, B. A., McKenna-Yasek, D., Chin, W., Gann, A., Genise, H., Brown, R. H. Jr. (2003). Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, 73(2), 397–403.
- Sawada, H. (2017). Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(7), 735–738.
- Shephard, S. R., Chataway, T., Schultz, D. W., Rush, R. A., & Rogers, M. L. (2014). The extracellular domain of neurotrophin receptor p75 as a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, 9(1), e87398.
- Shephard, S. R., Wu, J., Cardoso, M., Wiklendt, L., Dinning, P. G., Chataway, T., Benatar, M. (2017). Urinary p75ECD: A prognostic, disease progression, and pharmacodynamic biomarker in ALS. *Neurology*, 88(12), 1137–1143.
- Simpson, C. L., Lemmens, R., Miskiewicz, K., Broom, W. J., Hansen, V. K., van Vught, P. W., Al-Chalabi, A. (2009). Variants of the elongator protein 3 (ELP3) gene are associated with motor neuron degeneration. *Human Molecular Genetics*, 18(3), 472–481.
- Smith, B. N., Ticozzi, N., Fallini, C., Gkazi, A. S., Topp,

- S., Kenna, K. P., Landers, J. E. (2014). Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron*, 84(2), 324–331.
- Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, van Rheenen W, Jones A. R., Al-Chalabi, A (2017). ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. *Neurobiology of Aging*, 51, 178.e1–e178.e9.
 - Sreedharan, J., Blair, I. P., Tripathi, V. B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Shaw, E. (2008). TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 319(5870), 1668–1672.
 - Steinacker, P., Hendrich, C., Sperfeld, A. D., Jesse, S., von Arnim, C. A., Lehnert, S., Otto, M. (2008). TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 65(11), 1481–1487.
 - Suzuki, M., Mikami, H., Watanabe, T., Yamano, T., Yamazaki, T., Nomura, M., Ono, S. (2010). Increased expression of TDP-43 in the skin of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(5), 367–372.
 - Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Toyoda, A., Kurppa, K., Moritoyo, H., Tsuji, S. (2013). ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *American Journal of Human Genetics*, 93(5), 900–905.
 - Trostchansky, A., Mastrogiovani, M., Miquel, E., Rodriguez-Bottero, S., Cassina, P., & Rubbo, H. (2016). Lipidomic analysis in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Looking for footprints of disease onset and progression. *Free Radical Biology and Medicine*, 100(Supplement), S68–S69.
 - Tunca, C., Akçimen, F., Coşkun, C., Gündoğdu-Eken, A., Kocoglu, C., Cevik, B., Başak, A. N. (2018). ERLIN1 mutations cause teenage-onset slowly progressive ALS in a large Turkish pedigree. *European Journal of Human Genetics*, 26(5), 745–748.
 - Van Hoecke, A., Schoonaert, L., Lemmens, R., Timmers, M., Staats, K. A., Laird, A. S., Robberecht, W. (2012). EPHA4 is a disease modifier of amyotrophic lateral sclerosis in animal models and in humans. *Nature Medicine*, 18(9), 1418–1422.
 - Van Rheenen, W., Shatunov, A., Dekker, A. M., McLaughlin, R. L., Diekstra, F. P., Pulit, S. L., Veldink, J. H. (2016). Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 48(9), 1043–1048.
 - Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., De Vos, K. J., Nishimura, A. L., Sreedharan, J., Shaw, C. E. (2009). Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*, 323(5918), 1208–1211.
 - Vejux, A., Namsi, A., Nury, T., Moreau, T., & Lizard, G. (2018). Biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis: Current status and interest of oxysterols and phytosterols. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 12.
 - Verstraele, E., Kuiperij, H. B., van Blitterswijk, M. M., Veldink, J. H., Schelhaas, H. J., van den Berg, L. H., & Verbeek, M. M. (2012). TDP-43 plasma levels are higher in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 13(5), 446–451.
 - Vidal-Taboada, J. M., Pugliese, M., Salvadó, M., Gámez, J., Mahy, N., & Rodríguez, M. J. (2018). KATP channel expression and genetic polymorphisms associated with progression and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurobiology*, 55(10), 7962–7972.
 - Wang, X., Zhou, S., Ding, X., Ma, M., Zhang, J., Zhou, Y., Teng, J. (2015). Activation of ER stress and autophagy induced by TDP-43 A315T as pathogenic mechanism and the corresponding histological changes in skin as potential biomarker for ALS with the mutation. *International Journal of Biological Sciences*, 11(10), 1140–1149.
 - Wenk, M. R. (2005). The emerging field of lipidomics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(7), 594–610.
 - Weydt, P., Oeckl, P., Huss, A., Müller, K., Volk, A. E., Kuhl, J., Otto, M. (2016). Neurofilaments levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 79(1), 152–158.
 - Williams, K. L., Topp, S., Yang, S., Smith, B., Fifita, J. A., Warraich, S. T., Blair, P. (2016). CCFN mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nature Communications*, 7, 11253.
 - Williams, S. M., Khan, G., Harris, B. T., Ravis, J., & Sierks, M. R. (2017). TDP43 protein variants as biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neuroscience*, 18(1), 20.
 - Wu, C. H., Fallini, C., Ticozzi, N., Keagle, P. J., Sapp, P. C., Piotrowska, K., Landers, J. E. (2012). Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 488(7412), 499–503. PAM-PALAKIS ET AL. 373

- Wuolikainen, A., Acimovic, J., Lövgren-Sandblom, A., Parini, P., Andersen, P. M., & Björkhem, I. (2014). Cholesterol, oxysterol, triglyceride, and coenzyme Q homeostasis in ALS. Evidence against the hypothesis that elevated 27-hydroxycholesterol is a pathogenic factor. *PLoS One*, 9(11), e113619.
- Xu, Z., Henderson, R. D., David, M., & McCombe, P. A. (2016). Neurofilaments as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 11(10), e0164625.
- Yang, C., Tan, W., Whittle, C., Qiu, L., Cao, L., Akbarian, S., & Xu, Z. (2010). The C-terminal TDP-43 fragments have a high aggregation propensity and harm neurons by a dominant-negative mechanism. *PLoS One*, 5(12), e15878.
- Yang, J. W., Kim, S. M., Kim, H. J., Kim, J. E., Park, K. S., Kim, S. H., Sung, J. J. (2013). Hypolipidemia in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A possible gender difference? *Journal of Clinical Neurology*, 9(2), 125– 129.
- Yang, Y., Hentati, A., Deng, H. X., Dabbagh, O., Sasaki, T., Hirano, M., Siddique, T. (2001). The gene encoding alsin, a protein with three guaninenucleotide exchange factor domains is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 29(2), 160–165.
- Yu, B., & Pamphelet, R. (2017). Environmental insults: Critical triggers for amyotrophic lateral sclerosis. *Translational Neurodegeneration*, 6, 15.
- Yuan, A., Rao, M. V., Veeranna, & Nixon, R. A. (2017). Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(4), pii: A018309.
- Zoing, M. C., Burke, D., Pamphelet, R., & Kiernan, M. C. (2006). Riluzole therapy for motor neurone disease: An early Australian experience (1996– 2002). *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(1), 78–83.
- Zou, Z. Y., Zhou, Z. R., Che, C. H., Liu, C. Y., He, R. L., & Huang, H. P. (2017). Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(7), 540–549.

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντιλήψεις των επαγγελματιών υγείας και των φοιτητών επιστημών υγείας σχετικά με την Φαρμακογονιδιωματική και την Εξατομικευμένη Ιατρική

Δήμητρα Μακρυγιάννη, Μαργαρίτα-Ιωάννα Κουφάκη, Κωνσταντίνος Ζ. Βασιλείου*
Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κλάδος της φαρμακογονιδιωματικής στοχεύει στην αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών με όσο το δυνατόν λιγότερα βασικά μειονεκτήματα συγκριτικά με τη συμβατική φαρμακολογική θεραπεία. Ωστόσο, η υιοθέτηση της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη είναι περιορισμένη. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει τις γνώσεις, στάσεις και προθέσεις των επαγγελματιών υγείας και των φοιτητών επιστημών υγείας για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής, και την πρόθεσή τους για εξειδικευμένη εκπαίδευση σε συναφή ζητήματα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι επαγγελματίες υγείας έχουν χαμηλό γνωστικό επίπεδο αλλά θετική στάση ως προς το εξεταζόμενο αντικείμενο, ενώ διακατέχονται από διάφορες ανησυχίες σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Παράλληλα, αναδεικνύεται η προθυμία τους για την ενσωμάτωση των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων στην

κλινική πράξη, αλλά και ενδιαφέρον για την περαιτέρω επιμόρφωση τους στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Όσον αφορά τους φοιτητές σχολών επιστημών υγείας, παρατηρείται ότι έχουν σχετικά χαμηλό επίπεδο γνώσεων, παρόλα αυτά αντιλαμβάνονται τα οφέλη της φαρμακογονιδιωματικής και εντοπίζουν κινδύνους από την εφαρμογή της. Ως εκ τούτου, δηλώνουν πρόθυμοι να εφαρμόσουν στο μέλλον την φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη. Παρόλα αυτά, δεν εκδηλώνουν έντονο ενδιαφέρον ως προς την συνέχιση των σπουδών τους στην φαρμακογονιδιωματική και την εξατομικευμένη ιατρική σε μεταπτυχιακό επίπεδο. Επίσης, παρουσιάζεται η τρέχουσα κατάσταση σχετικά με τα προπτυχιακά και μεταπτυχιακά προγράμματα σπουδών στα ελληνικά Πανεπιστήμια αναφορικά με τη φαρμακογονιδιωματική, τη γενετική και την εξατομικευμένη ιατρική. Επιπλέον, καταγράφεται η έλλειψη θεσμικού πλαισίου για τον ρόλο του

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα. Τηλέφωνο: 2610-962322, Email: konvasil@upatras.g

φαρμακοποιού στην εφαρμογή των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων στην Ελλάδα. Καταλήγοντας, προτείνεται να αξιολογηθεί από όλους τους άμεσα εμπλεκόμενους στον χώρο της υγείας η σημαντικό-

τητα της υιοθέτησης της φαρμακογονιδιωματικής, επενδύοντας αρχικά στην κατάλληλη εκπαίδευση των φοιτητών και την συνεχή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Επαγγελματίες Υγείας, φοιτητές Επιστημών Υγείας, Φαρμακογονιδιωματική, Εξατομικευμένη Ιατρική, μεταπτυχιακές σπουδές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη των βιοεπιστημών σε συνδυασμό με την ολοκλήρωση του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρωπίνου γονιδιώματος (Human Genome Project) έφεραν επανάσταση στους κλάδους της Ιατρικής και της Φαρμακευτικής, δίνοντας ώθηση στην ανάπτυξη νέων θεραπειών, που αποσκοπούν στην αύξηση του προσδόκιμου της ζωής του πληθυσμού με την ταυτόχρονη βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανάπτυξη της εξατομικευμένης ιατρικής και των εφαρμογών της όπως αυτή της φαρμακογονιδιωματικής (Aneesh και συν., 2009).

Η πλειονότητα των ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για τις διάφορες νόσους έχουν αναπτυχθεί με γνώμονα την παραδοχή ότι κάθε φάρμακο είναι εξίσου αποτελεσματικό για όλους τους ασθενείς και πως λειτουργεί με σχεδόν πανομοιότυπο τρόπο σε όλες τις περιπτώσεις. Μάλιστα, το συγκεκριμένο μοντέλο συχνά αναφέρεται στην βιβλιογραφία με τον όρο "one-size-fits-all approach" (δηλαδή προσέγγιση του «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους») και αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους για τους οποίους τα ποσοστά εσφαλμένων συνταγογραφήσεων κυμαίνονται σε υψηλά επίπεδα σε ετήσια βάση (FDA, 2018). Τέτοιου είδους περιστατικά θα μπορούσαν να αποφευχθούν με την εφαρμογή μιας εξατομικευμένης φαρμακολογικής θεραπείας, ένα γεγονός που θα οδηγούσε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αλλά ταυτόχρονα θα μείωνε τις ανθρώπινες απώλειες (Primorac και συν., 2020).

Τα τελευταία χρόνια διεξάγονται ολοένα και περισσότερες κλινικές μελέτες με κύριο αντικείμενο την μακροπρόθεσμη κλινική, αλλά και οικονομική, αποτελεσματικότητα της φαρμακογονιδιωματικής, μια αρκετά διαδεδομένη εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής, σε σύγκριση με τις ισχύουσες συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα δεδομένα παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα της φαρμακογονιδιωματικής στην αντιμετώπιση σοβαρών

χρόνιων και μη παθήσεων όπως ψυχιατρικές, νευρολογικές, νεοπλασματικές, καρδιαγγειακές ασθένειες κ.α. (Mehta και συν., 2020). Αυτό έχει ως συνέπεια, την ύπαρξη αυξημένου ενδιαφέροντος για την ευρύτερη εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην αντιμετώπιση διάφορων παθήσεων, καθώς η κλινική σημασία των εφαρμογών της εξατομικευμένης θεραπείας είναι αποδεδειγμένη (Ehmann και συν., 2015). Παρόλα αυτά, η υιοθέτησή τους στην κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη, ενώ παρατηρούνται διαφορετικά ποσοστά υιοθέτησης ανά χώρα.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, φαίνεται ότι υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους παρατηρούνται τέτοιου είδους φαινόμενα μη ενσωμάτωσης της φαρμακογονιδιωματικής όπως π.χ. η έλλειψη σαφούς νομικού πλαισίου ή ασφαλιστικής κάλυψης (Horgan και συν., 2014), ωστόσο οι περισσότερες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι κομβικό ρόλο για την εκτενέστερη εφαρμογή τέτοιων ιατρικών καινοτομιών αποτελούν και οι στάσεις των επαγγελματιών υγείας καθώς επίσης και η επιμόρφωσή τους (Just και συν., 2017). Η διερεύνηση, λοιπόν, των αντιλήψεων όλων των εμπλεκόμενων μελών στον χώρο των επιστημών υγείας σχετικά με την χρησιμότητα της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης ιατρικής, είναι αναγκαία, προκειμένου να υπάρξει κατάλληλη ενημέρωση και να προωθηθεί η ευρύτερη εφαρμογή τους σε ασθενείς (Klein και συν., 2017).

Γενικά, ο φαρμακοποιός δύναται να διαδραματίζει έναν ενεργό ρόλο στην εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής (Elewa & Awaisu, 2019). Ειδικότερα, η ειδικότητα του φαρμακοποιού είναι σημαντική στην έρευνα και την εφαρμογή προσεγγίσεων για την κατανόηση των παραγόντων που μεταβάλλουν την απόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή (Hicks και συν., 2019). Στην Ελλάδα παρατηρείται μια τάση περιορισμού της κλινικής υπόστασης του φαρμακοποιού, αφού ο ρόλος και οι αρμοδιότητες του στην εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης ιατρικής δεν είναι σαφώς ορισμένος, γεγονός που κα-

θιστά δυσχερή την εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής στην κλινική πράξη (ΦΕΚ 1355/Β/19-4-2019). Παρόλα αυτά, μέσα από τα διάφορα προσφερόμενα προγράμματα σπουδών των σχολών Φαρμακευτικής στην Ελλάδα, υπάρχει η δυνατότητα για περαιτέρω εξειδίκευση των φαρμακοποιών στον τομέα της φαρμακογονιδιοματικής και της εξατομικευμένης θεραπείας, τόσο σε προπτυχιακό όσο και σε μεταπτυχιακό επίπεδο. Αξίζει να τονιστεί ότι σε άλλες χώρες (π.χ. ΗΠΑ, Ηνωμένο Βασίλειο, Αυστραλία) ο φαρμακοποιός δύναται να αναλάβει άμεσα ενεργό ρόλο στην κλινική πράξη (ως *clinical pharmacist*) συνεργαζόμενος άμεσα με το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό για την φροντίδα των ασθενών σε νοσηλευτικά ιδρύματα.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών αντιλήψεων και στάσεων, οι οποίες απευθύνονται σε προπτυχιακούς φοιτητές επιστημών υγείας, αν και παρατηρείται μεγάλο ενδιαφέρον γύρω από αυτό το θέμα, αναγνωρίζοντας τη σημασία της στάσης των φοιτητών στην εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής, ως μελλοντική γενιά επιστημόνων υγείας. Λαμβάνοντας υπόψη δημοσιοποιημένες μελέτες που εστιάζουν σε επιστήμονες υγείας αλλά και σε φοιτητές επιστημών υγείας (Cheung και συν., 2021; Polivka και συν., 2014; Bakir και συν., 2019; Siamoglou και συν., 2021; Rahma και συν., 2021; Alzoubi και συν., 2021; Moen & Lamba, 2012) διαπιστώθηκε πως υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σε ότι αφορά την διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόθεση των προπτυχιακών φοιτητών να ακολουθήσουν μεταπτυχιακές ή διδακτορικές σπουδές στο συγκεκριμένο κλάδο.

Το επιστημονικό αντικείμενο που σχετίζεται με την εξατομικευμένη ιατρική και την φαρμακογονιδιοματική υπόσχεται ένα μοντέλο παροχής υπηρεσιών υγείας με πολλαπλά οφέλη. Η εξατομικευμένη θεραπεία και οι μέθοδοι εφαρμογής της αποτελούν ένα καινοτόμο σχήμα για ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη φαρμακευτική αγωγή, έχοντας ως αρχή την διαφορετικότητα της απόκρισης του κάθε ατόμου-οργανισμού στην ίδια θεραπεία. Έτσι, η ευρύτερη εφαρμογή σύγχρονων γενετικών ελέγχων με βάση την φαρμακογονιδιοματική θα επιτευχθεί μέσω την εξοικείωσης των ενδιαφερομένων με τις συγκεκριμένες μεθόδους. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σημαντικοί παράγοντες, που επηρεάζουν την ευρύτερη εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής είναι η εκπαίδευση, οι γνώσεις και οι αντιλήψεις σχετικά με το επιστημονικό αντικείμενο των εμπλεκόμενων επαγγελματιών υγείας (γιατροί, φαρμακοποιοί), που είναι αρμόδιοι για την πραγματοποίηση των συγκεκριμέ-

νων ελέγχων.

Βάσει των ανωτέρω, ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν οι στάσεις των επαγγελματιών υγείας, αλλά και των φοιτητών σε σχολές επιστημών υγείας, σε θέματα που άπτονται της εφαρμογής της εξατομικευμένης ιατρικής και της φαρμακογονιδιοματικής, να διερευνηθεί η διάθεση τους για περαιτέρω εκπαίδευση καθώς επίσης και να καταγραφεί η τρέχουσα κατάσταση που επικρατεί στην Ελλάδα σχετικά με την φαρμακογονιδιοματική.

Ειδικότερα, στην αρχή γίνεται παράθεση των αντιλήψεων των επαγγελματιών υγείας, ως προς τις γνώσεις, τις στάσεις, τις προθέσεις για εφαρμογή και την διάθεση για εκπαίδευση τους σε θέματα φαρμακογονιδιοματικής. Στην συνέχεια, ακολουθεί η παράθεση των αντιλήψεων των φοιτητών ως προς τις γνώσεις, την αξιολόγηση των οφελών και των εμποδίων σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής, τις στάσεις τους έναντι των γενετικών ελέγχων, τις προθέσεις τους για κλινική εφαρμογή τους, καθώς και για μετακπαίδευση σε θέματα φαρμακογονιδιοματικής και εξατομικευμένης ιατρικής. Τέλος, γίνεται λόγος στην παρούσα κατάσταση στην Ελλάδα σε ότι αφορά το ρόλο του φαρμακοποιού στην εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής και τα τρέχοντα προγράμματα σπουδών (προπτυχιακών και μεταπτυχιακών).

Επίπεδο γνώσεων των επαγγελματιών υγείας για την φαρμακογονιδιοματική

Η υιοθέτηση της φαρμακογονιδιοματικής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις γνώσεις που κατέχουν οι επαγγελματίες υγείας στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο. Σε μελέτη που αφορά την Αιθιοπία στην οποία συμμετείχαν ιατροί, φαρμακοποιοί και νοσηλευτές, (Abdela και συν., 2017) διαπιστώθηκε πως οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας είναι περιορισμένες σε βασικά θέματα φαρμακογονιδιοματικής, καθώς επίσης παρατηρήθηκε και σημαντική γνωστική απόκλιση μεταξύ των επαγγελματιών υγείας ανά ειδικότητα. Τα αποτελέσματα της έρευνας συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνών ως προς το χαμηλό επίπεδο γνώσης και εξειδίκευσης των επαγγελματιών υγείας για την φαρμακογονιδιοματική (Elewa και συν., 2015; Algahtani, 2020; Frigon και συν., 2019; Johansen Taber & Dickinson, 2014; Karuna και συν., 2020; Mufwambi και συν., 2021). Αυτή η έλλειψη γνώσεων προκαλεί καθυστερήσεις στην υιοθέτηση και εφαρμογή των φαρμακογενετικών ελέγχων στην κλινική πράξη, αφού μόνο μία μικρή μερίδα γιατρών έχουν επίσημα εκπαιδευτεί και εξοικειωθεί με την

αποτελεσματικότητα της γενετικής καθοδήγησης στην φαρμακοθεραπεία (Johansen Taber and Dickinson, 2014).

Στάσεις επαγγελματιών υγείας για την χρησιμότητα της φαρμακογονιδιωματικής

Σημαντικό παράγοντα για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής από τους επαγγελματίες υγείας αποτελεί και ο τρόπος που αυτοί αξιολογούν τα οφέλη και τα εμπόδια της ενσωμάτωσής της στην κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, σε έρευνα που συμμετείχαν κλινικοί γιατροί και φαρμακοποιοί και αφορούσε την χρήση ψυχιατρικών φαρμάκων, συνολικά το 81% των ερωτηθέντων διατύπωσαν την άποψη ότι οι φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές θα ήταν χρήσιμες για την ταυτοποίηση κατάλληλων θεραπειών και το 71% πίστευε ότι ένας φαρμακογονιδιωματικός έλεγχος είναι χρήσιμος για την αποφυγή φαρμακευτικών αντενδείξεων (Chan και συν., 2017). Ωστόσο, μόνο το 46,4% ένιωσε σίγουρο να παραπέμψει ασθενή για την διεξαγωγή των συγκεκριμένων δοκιμών (Chan και συν., 2017). Ανάλογα με το φύλο, την ειδικότητα (γιατροί έναντι φαρμακοποιών) και την εμπειρία των συμμετεχόντων παρατηρήθηκαν διαφορές στις απαντήσεις. Πράγματι, η συντριπτική πλειονότητα (94,3%) των ερωτηθέντων ανέφερε ως βασικό περιορισμό για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής το κόστος των ελέγχων, ενώ το 84,5% ανησυχούσε για την έλλειψη σαφών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη χρήση τους, παρόλο που το 98,5% των ερωτηθέντων ήθελε να μάθει περισσότερα για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής μέσω διαλέξεων (Chan και συν., 2017). Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι οι επαγγελματίες υγείας διατύπωσαν ενδοιασμούς σχετικά με την διατήρηση των προσωπικών δεδομένων των γενετικών ελέγχων (Eum και συν., 2018) ενώ μόνο το 30,1% συμφώνησαν ότι ο γενετικός έλεγχος πρέπει να συμπεριληφθεί στο εθνικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου υγείας. Οι κλινικοί γιατροί που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη εξέφρασαν την πεποίθηση ότι η γνώση των αποτελεσμάτων των δοκιμών μπορεί να οδηγήσει σε διακρίσεις (Eum και συν., 2018). Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώνονται και από εκτενή ανασκόπηση (Klein και συν., 2017) σχετικά με τα τρέχοντα προγράμματα κλινικής εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής, όπου αναφέρονται ως κύρια εμπόδια, πέραν των ανωτέρω, η περιορισμένη αξιοποίηση της ΤΠΕ (Τεχνολογίας Πληροφοριών και Επικοινωνίας) και η έλλειψη αποζημίωσης των συγκεκριμένων ελέγχων.

Πρόθεση εφαρμογής φαρμακογονιδιωματι-

κής από επαγγελματίες υγείας

Παρόλο που αναφέρονται συχνά σημαντικές ελλείψεις στις γνώσεις των επαγγελματιών υγείας, αυτό δεν δημιουργεί αρνητική στάση απέναντι στην εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής. Πιο συγκεκριμένα, στις προαναφερθείσες έρευνες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την διερεύνηση του γνωστικού επιπέδου των επαγγελματιών υγείας, μελετήθηκε και η στάση των συμμετεχόντων ως προς την διάθεση για εφαρμογή φαρμακογενετικών ελέγχων στην κλινική πράξη και το ενδιαφέρον τους να εκπαιδευτούν επαρκώς σε θέματα γενετικής και φαρμακογονιδιωματικής. Γενικότερα, οι συγκεκριμένες μελέτες παρουσίασαν θετικό αποτέλεσμα σε ό,τι αφορά στην πρόθεση για κλινική εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής. Μάλιστα, σε έρευνα που αφορούσε νοσοκομειακούς φαρμακοποιούς στην Σαουδική Αραβία (Algahtani, 2020), το 76% των ερωτηθέντων δήλωσε ότι τα φαρμακογενετικά τεστ πρέπει να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη, παρόλο που το 83% δήλωσε πως δεν είναι επαρκώς καταρτισμένο και το 50% θεωρεί πως η νοσοκομειακή διοίκηση βρίσκεται σε άγνοια σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε μελέτη σε νοσοκομειακούς φαρμακοποιούς στη Ταϊλάνδη (Karuna και συν., 2020). Επιπρόσθετα, σε έρευνα στην Μαλαισία (Mustara και συν., 2020), στην οποία συμμετείχαν και επαγγελματίες υγείας, έδειξε πως υπάρχει θετική διάθεση από την πλευρά των συμμετεχόντων, να υιοθετηθεί η φαρμακογονιδιωματική σε κλινικό επίπεδο αλλά διατηρούν αρκετές επιφυλάξεις. Αξίζει να σημειωθεί, πως σε έρευνα στην Ζάμπια (Mufwambi και συν., 2021), από τους επαγγελματίες υγείας που συμμετείχαν (νοσοκόμοι, ιατροί, φαρμακοποιοί, βιοιατρικό προσωπικό), οι φαρμακοποιοί έδειξαν την πιο θετική στάση απέναντι σε ζητήματα φαρμακογονιδιωματικής, με τους νοσοκόμους να σημειώνουν την λιγότερο θετική στάση αντίστοιχα. Τέλος, σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και η έρευνα στο Κατάρ (Elewa και συν., 2015) που σύγκρινε την στάση ιατρών και φαρμακοποιών, με τους φαρμακοποιούς να επιδεικνύουν μεγαλύτερη προθυμία για το ενδεχόμενο κλινικής εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής σε σχέση με τους ιατρούς.

Αξιολόγηση ενδιαφέροντος επαγγελματιών υγείας για εκπαίδευση σε θέματα φαρμακογονιδιωματικής

Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη γνώσεων και τη θετική διάθεση των επαγγελματιών υγείας σε θέματα φαρμακογονιδιωματικής, οι προαναφερθείσες μελέ-

τες διερευνούν και το ενδιαφέρον των επαγγελματιών υγείας για την κατάλληλη εκπαίδευση. Ειδικότερα, πάρα τις περιορισμένες γνώσεις, σύμφωνα με τους Frigon και συν., 2019, στο Καναδά υπάρχει η διάθεση από την πλειοψηφία των επαγγελματιών υγείας να εκπαιδευτούν, ώστε να αισθάνονται προετοιμασμένοι να εφαρμόσουν την φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη. Η ενσωμάτωση των φαρμακογενετικών τεστ στην διαγνωστική διαδικασία είναι ο δρόμος για την εδραίωση της εξατομικευμένης ιατρικής, και αυτό έχει ως επακόλουθο την ανάγκη για εκπαίδευση τόσο των επαγγελματιών υγείας, όσο και των φοιτητών σχολών επιστημών υγείας. Όσον αφορά τους επαγγελματίες υγείας, μέσα από έρευνες στην Αμερική (Johansen Taber & Dickinson, 2014), την Σαουδική Αραβία (Algahtani, 2020) και την Αιθιοπία (Abdela και συν., 2017), στοιχειοθετείται η επιθυμία τους να υπάρξουν εκπαιδευτικά προγράμματα που εστιάζουν στην χρήση φαρμακογενετικών τεστ. Τέλος, οι συγκεκριμένες έρευνες αναφέρουν πως είναι απαραίτητη η αναδιαμόρφωση του προγράμματος σπουδών σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο με εισαγωγή μαθήματος που αφορά στην ειδική εκπαίδευση σε φαρμακογενετικά ζητήματα, ώστε οι φοιτητές ως μελλοντικοί επιστήμονες υγείας να μπορέσουν να εφαρμόσουν αποτελεσματικά την φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη.

Επίπεδο γνώσεων φοιτητών επιστημών υγείας σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική

Σύμφωνα με μελέτη σε φοιτητές Ιατρικής στην Ιορδανία (Alzoubi και συν., 2021), διαπιστώθηκε ότι υπάρχει χαμηλό γνωστικό επίπεδο καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως υπάρχει ανάγκη αναπροσαρμογής του προγράμματος σπουδών. Παρόμοια μελέτη σε φοιτητές Ιατρικής στην Τσεχία (Polínka και συν., 2014) έδειξε επίσης αρκετά χαμηλό γνωστικό επίπεδο και κατέληξε στην διεύρυνση των δραστηριοτήτων που αφορούν την φαρμακογονιδιωματική προκειμένου να υπάρξει σχετική ευαισθητοποίηση. Σε άλλη έρευνα στην Ιορδανία και την Δυτική Όχθη της Παλαιστίνης (Jarrar και συν., 2019) στην οποία συμμετείχαν φοιτητές Φαρμακευτικής, το επίπεδο γνώσεων ήταν μέτριο, ενώ το ίδιο έδειξε και μελέτη σε φοιτητές σχολών επιστημών υγείας στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα (Rahma και συν., 2020). Στην τελευταία μελέτη, διατυπώθηκε πως υπήρχαν μεγάλες γνωστικές διαφορές μεταξύ των φοιτητών ανάλογα με το επίπεδο σπουδών τους (προπτυχιακό, μεταπτυχιακό, κ.α.) και με το πρόγραμμα σπουδών του τμήματος που φοιτούν.

Αξιολόγηση των ωφελειών της εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής από φοιτητές επιστημών υγείας

Σύμφωνα με έρευνα σε φοιτητές Ιατρικής και Φαρμακευτικής στην Μαλαισία (Siomoglou και συν., 2020), οι συμμετέχοντες αξιολόγησαν θετικά τα οφέλη της εξατομικευμένης ιατρικής στην διαχείριση μιας νόσου (disease management). Ειδικότερα, περίπου το 80% των συμμετεχόντων συμφώνησαν ότι οι γνώσεις σχετικά με τις εφαρμογές της εξατομικευμένης ιατρικής, όπως η φαρμακογονιδιωματική, είναι χρήσιμες στη διαχείριση μίας νόσου (π.χ. πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία). Στην ίδια έρευνα έγινε και διερεύνηση των οφελών στην διαχείριση των φαρμάκων (drug management). Οι συμμετέχοντες φάνηκε να πιστεύουν πως η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική για διάφορα ζητήματα που άπτονται της διαχείρισης φαρμάκων. Οι περισσότεροι φοιτητές θεωρούν πως η εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής αυξάνει την φαρμακολογική απόδοση και μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Επίσης, παρεμφερείς ήταν και οι απαντήσεις των φοιτητών που αφορούσαν την μείωση της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών, την μείωση των εξόδων ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και την μείωση συχνότητας εξάρσεων μίας νόσου, με πολύ λίγους φοιτητές να διαφωνούν με αυτές τις απόψεις. Ακόμη, σε έρευνα σε φοιτητές Ιατρικής στην Ιορδανία (Alzoubi και συν., 2021), αυτοί ανέφεραν ως μελλοντικές προσδοκίες από την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής κυρίως την αποτελεσματική επιλογή φαρμάκου ή δόσης και τις μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (το 81%). Σε άλλη έρευνα στην Ελλάδα (Siomoglou και συν., 2021), οι φοιτητές που συμμετείχαν, παρά το σχετικά χαμηλό γνωστικό επίπεδο για την γενετική και την φαρμακογονιδιωματική, θεωρούσαν ότι η φαρμακογονιδιωματική δύναται να συνεισφέρει σημαντικά στην διαχείριση μίας νόσου.

Επιπρόσθετα, έγινε και αξιολόγηση των οφελών που αποκομίζονται από τον έλεγχο του προσωπικού γονιδιώματος που γίνεται απευθείας στον ασθενή ως «διαγνωστικό εργαλείο». Στην έρευνα στην Μαλαισία (Siomoglou και συν., 2020), οι φοιτητές δήλωσαν αρκετά πεπεισμένοι σχετικά με τα οφέλη του φαρμακογενετικού ελέγχου, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την ενημέρωση υφιστάμενων και μελλοντικών καταστάσεων υγείας των ίδιων ή των οικογενειών τους και τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά τους. Επίσης, οι συμμετέχοντες δήλωσαν πως πιστεύουν στην χρησιμότητα του απευθείας διαγνωστικού ελέγχου για ζητήματα κληρονομικότητας. Επιπρόσθετα, σε παρόμοια έρευνα στο Χονγκ Κονγκ

(Cheung και συν, 2021), το 66% των φοιτητών γνώριζε την ύπαρξη γενετικού τεστ του προσωπικού γονιδιώματος, και μάλιστα αποτυπώθηκε η πρόθεση από το μεγαλύτερο μέρος των συμμετεχόντων να υποβληθούν σε προσωπικό γενετικό έλεγχο για να προβλέψουν κάποια μελλοντική ασθένεια, ώστε να λάβουν τις κατάλληλες αποφάσεις προς αποφυγή. Βέβαια, στην ίδια έρευνα πάνω από το 50% των φοιτητών εκδήλωσαν αρνητική στάση για τον προσωπικό γενετικό έλεγχο στην περίπτωση ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, διότι αισθάνονται πως αυτό θα έχει ηθικές και κοινωνικές συνέπειες στην καθημερινότητά τους.

Εμπόδια σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής από φοιτητές επιστημών υγείας

Οι ανησυχίες των φοιτητών και τα εμπόδια της εφαρμογής της γενετικής στην εξατομικευμένη θεραπεία έχουν καταγραφεί σε αρκετές έρευνες. Σε μελέτη στην Ιορδανία (Alzoubi και συν., 2021), η πλειοψηφία των φοιτητών θεωρεί ως κύριο πρόβλημα στην εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής το υψηλό κόστος των φαρμακογενετικών τεστ. Ακολουθούν ως εμπόδια, η έλλειψη κλινικών οδηγιών, η περιορισμένη γνώση και ευαισθητοποίηση και η έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης. Άλλοι λόγοι που εμποδίζουν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής αλλά αξιολογούνται ως λιγότερο σημαντικοί είναι: η έλλειψη χρόνου και πόρων εκπαίδευσης ασθενών, η καθυστέρηση στα αποτελέσματα για την διαμόρφωση της θεραπείας και το άγχος των ασθενών για τα αποτελέσματα των ελέγχων. Κάποιοι συμμετέχοντες, επίσης, πιστεύουν ότι τα αποτελέσματα από τα φαρμακογενετικά τεστ δεν θα επηρεάσουν την τελική διαμόρφωση της θεραπείας, ενώ πολύ λίγοι ήταν εκείνοι που πιστεύουν ότι ο πολιτισμός και η θρησκεία τους επηρεάζουν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη στην Βόρεια Ιορδανία. Ακόμη, σε άλλη έρευνα στην Ολλανδία (Bank και συν., 2018), οι φοιτητές Φαρμακευτικής, δήλωσαν έντονη ανησυχία για το ότι οι ασφαλιστικές εταιρείες θα μπορούσαν να συναγάγουν τον γονότυπο ενός ασθενούς με βάση το φάρμακο ή τη δόση που του συνταγογραφείται. Έντονη ανησυχία καταγράφηκε και για το ενδεχόμενο που τα αποτελέσματα χρησιμοποιηθούν από μη πιστοποιημένα άτομα/φορείς, καθώς επίσης και για την πιθανότητα τα αποτελέσματα να δείξουν προδιάθεση για άλλη νόσο. Οι φοιτητές είχαν ηπιότερες ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο απουσίας κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής για κάποιον ασθενή, ενώ δι-

ατύπωσαν και ανησυχίες για ψυχολογικές επιπτώσεις στους ασθενείς και τις οικογένειές τους, για έλλειψη ιδιωτικότητας και εμπιστευτικότητας και θέματα αποζημίωσης φαρμακογενετικών τεστ από τα ασφαλιστικά ταμεία (το 21,6% δήλωσε πως πρέπει να υπάρχει πάντα ασφαλιστική κάλυψη). Τέλος, στο Χονγκ Κονγκ (Cheung και συν., 2021), οι συμμετέχοντες σε έρευνα σχετικά με την εφαρμογή των γενετικών ελέγχων δήλωσαν πως πέρα από τα ζητήματα εμπιστευτικότητας και καταπάτησης της προσωπικών δεδομένων, φοβούνται τον κοινωνικό στιγματισμό στην περίπτωση ενός δυσμενούς αποτελέσματος γενετικού ελέγχου.

Στάσεις φοιτητών έναντι της εφαρμογής γενετικών ελέγχων

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που διερευνούν τη στάση των φοιτητών επιστημών υγείας ως προς την χρήση των γενετικών δοκιμών. Σε έρευνα στην Βοσνία-Ερζεγοβίνη (Mahmutovic και συν., 2018), οι φοιτητές βιοιατρικών επιστημών εκδήλωσαν θετική διάθεση ως προς τους γενετικούς ελέγχους και την εξατομικευμένη ιατρική, με το 57% των φοιτητών να αναφέρει πως η εφαρμογή των γενετικών ελέγχων στην κλινική πράξη είναι ένα πολλά υποσχόμενο μοντέλο ιατρικής περίθαλψης. Επίσης, σε συναφείς μελέτες στην Ιορδανία και την Παλαιστίνη (Jarrar και συν., 2019; Alzoubi και συν., 2021), οι φοιτητές Φαρμακευτικής εκδήλωσαν θετική στάση. Μάλιστα, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων δήλωσε πως ενδιαφέρεται να μάθει περισσότερα σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική και έχει διάθεση για κλινική εφαρμογή της στο μέλλον.

Σε πρόσφατη έρευνα στην Ελλάδα (Siamoglou και συν., 2021), οι φοιτητές παρουσίασαν θετική γνώμη ως προς την αποτελεσματικότητα και χρησιμότητα των γενετικών δοκιμών στην εξατομικευμένη ιατρική. Ακόμη, σε μελέτη στο New Jersey των Η.Π.Α (Cariolan και συν., 2019), μεγάλο ποσοστό φοιτητών Φαρμακευτικής διατύπωσε την άποψη πως οι φαρμακογενετικοί έλεγχοι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τους φαρμακοποιούς, αλλά στο πρόγραμμα σπουδών δεν υπάρχει επαρκής προετοιμασία ώστε να είναι εφικτή η μελλοντική εφαρμογή. Μάλιστα, σε έρευνα στην Ολλανδία (Bank και συν., 2018), όλοι οι συμμετέχοντες δήλωσαν πως πιστεύουν στην έννοια της μερικώς κληρονομικής απόκρισης σε φάρμακα, ενώ η πλειονότητα αυτών θεώρησε πως ένας φαρμακογενετικός έλεγχος δύναται να περιορίζει τα φαινόμενα λανθασμένης επιλογής φαρμάκου και δόσης, συμβάλει στην εύρεση της πιο αποδοτικής δόσης και φαρμάκου για τον κάθε οργανισμό και προκαλεί τις λιγότερες παρενέργειες.

Προθέσεις φοιτητών για εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής

Οι φοιτητές αποτελούν την μελλοντική γενιά επιστημόνων υγείας και συνεπώς, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η μελέτη των προθέσεων τους ως προς την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Στη συστηματική ανασκόπηση των Talwar και συν. (2019) αναφέρονται τρεις μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκε η πρόθεση των φοιτητών επιστημών υγείας να εφαρμόσουν, μελλοντικά, τις γνώσεις και δεξιότητες που απέκτησαν κατά την διάρκεια των σπουδών τους σχετικά με την Γενετική και τις εφαρμογές της εξατομικευμένης ιατρικής. Μεταξύ των τριών μελετών, δύο έδειξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα ποσοστά πρόθεσης των φοιτητών, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της διάθεσης για εφαρμογή πριν και μετά την σχετική εκπαίδευσή τους.

Σε άλλη έρευνα (Lee και συν., 2015), το 80% των φοιτητών μετά την εκπαίδευση δήλωσε την συμφωνία τους ως προς την ενεργή συμμετοχή του φαρμακοποιού στην ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τις φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές, το 82% δήλωσε πως οι φαρμακοποιοί πρέπει να έχουν πρόσβαση στα αποτελέσματα των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων των ασθενών που πρέπει να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη, το 77% δήλωσε πως οι φαρμακοποιοί πρέπει να συμμετέχουν στην εκπαίδευση άλλων επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους φαρμακογονιδιωματικούς ελέγχους και τέλος, το 62% θεωρεί απαραίτητη την ύπαρξη υποχρεωτικού μαθήματος φαρμακογονιδιωματικής στο πρόγραμμα σπουδών των φαρμακευτικών σχολών. Επίσης, οι φοιτητές σε συναφή έρευνα (Coriolan και συν., 2019), υποστήριξαν σε ποσοστό 81%, ότι η φαρμακογονιδιωματική αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για φαρμακοποιούς και άλλους επαγγελματίες υγείας και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων ή την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών. Μάλιστα, το 63% θεωρούσαν ότι είναι αναπόσπαστο μέρος του επαγγέλματος του φαρμακοποιού και το 61% αντιλήφθηκε ότι η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να είναι αναπόσπαστο μέρος της επαγγελματικής πρακτικής τους ως μελλοντικοί φαρμακοποιοί, ενώ το 69% προέβλεψαν ότι μπορεί να αντιμετωπίσουν ερωτήματα που σχετίζονται με τη φαρμακογονιδιωματική κατά τη διάρκεια της επαγγελματικής ζωής τους ως φαρμακοποιοί.

Πρόθεση για μετεκπαίδευση των φοιτητών στην φαρμακογονιδιωματική και την εξατομικευμένη θεραπεία

Εκτός από την πρόθεση των φοιτητών να υιοθετήσουν

τις μεθόδους φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων στην κλινική πράξη, είναι σημαντικό να διερευνηθεί και η πρόθεση των φοιτητών να συνεχίσουν την εκπαίδευσή τους στην φαρμακογονιδιωματική και την εξατομικευμένη ιατρική, ώστε μελλοντικά να είναι σε ετοιμότητα να την εφαρμόσουν στην κλινική πράξη. Σύμφωνα με έρευνα σε φοιτητές Φαρμακευτικής στην Αμερική, περίπου 75% από τους ερωτηθέντες δήλωσαν ότι η φαρμακογονιδιωματική πρέπει να καλύπτεται λεπτομερώς σε όλα τα προγράμματα σπουδών των σχολών Φαρμακευτικής. Ωστόσο, μόνο το 40% θεώρησε ότι αποτελούσε μέρος του προγράμματος σπουδών τους κατά την φοίτηση στην Φαρμακευτική. Επιπλέον, 51% συμφώνησαν ότι οι τελειόφοιτοι θα πρέπει να έχουν ουσιαστική γνώση της φαρμακογονιδιωματικής πριν την αποφοίτησή τους και 56% δήλωσαν τις προθέσεις τους να ενημερώνονται βιβλιογραφικά σχετικά με τη φαρμακογονιδιωματική μετά την αποφοίτησή τους (Coriolan και συν., 2019).

Ακόμη, σε άλλη έρευνα σε φοιτητές επιστημών υγείας στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα (Rahma και συν., 2020), οι συμμετέχοντες δήλωσαν πρόθυμοι να εκπαιδευτούν στην εξατομικευμένη ιατρική και τις εφαρμογές της, όπως η φαρμακογονιδιωματική, και τόνισαν ως προτιμητέες μεθόδους μελλοντικής εκπαίδευσης, τα εργαστήρια, τα σεμινάρια και την πρακτική άσκηση στα συγκεκριμένα επιστημονικά αντικείμενα. Οι φοιτητές αξιολόγησαν τις διαδικτυακές πηγές επιμόρφωσης ως τρίτη κατά σειρά εκπαιδευτική προσέγγιση, η οποία μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση του παρόντος κενού στη γνώση. Η συγκεκριμένη μελέτη καταλήγει στην πρόταση για δημιουργία αυτόνομων μαθημάτων συναφούς αντικείμενου με την εξατομικευμένη ιατρική τόσο για προπτυχιακούς όσο και για μεταπτυχιακούς φοιτητές επιστημών υγείας.

Επιπλέον, σε μελέτη διερεύνησης των απόψεων φοιτητών Φαρμακευτικής σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική στην Ιορδανία και την Δυτική Παλαιστίνη, οι ερωτηθέντες δήλωσαν σε ποσοστό 92,7% πως ενδιαφέρονται να μάθουν περισσότερα σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική, ενώ το 82,4% αυτών ήταν πρόθυμοι να εφαρμόσουν φαρμακογονιδιωματικούς ελέγχους στην κλινική εργασία τους. Ωστόσο, από το σύνολο των ερωτηθέντων μόνο το ένα τρίτο αυτών επιθυμούσε να διευρύνει τις γνώσεις του στο επιστημονικό αυτό αντικείμενο μέσω παρακολούθησης κάποιου μεταπτυχιακού προγράμματος (Jarrar και συν., 2019). Τέλος, σε συναφή μελέτη σε προπτυχιακούς φοιτητές διάφορων Πανεπιστημιακών σχολών στο Χονγκ Κονγκ (Cheung και συν., 2021), μόλις το 12% των συμμετεχόντων δή-

λωσαν ότι ενδεχομένως να συνέχιζαν τις σπουδές τους κάνοντας μεταπτυχιακό στην εξατομικευμένη ιατρική και μάλιστα το ποσοστό αυτό φαίνεται να μην διαφέρει μεταξύ των ατόμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό υπόβαθρο, αφού το ποσοστό των προπτυχιακών φοιτητών από τις σχολές επιστημών υγείας που ενδιαφέρονται να κάνουν μεταπτυχιακό στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής είναι ελάχιστα υψηλότερο, 16%. Η έρευνα αυτή λοιπόν καταλήγει ότι είναι δύσκολο για τους προπτυχιακούς φοιτητές να αναπτύξουν έντονο ενδιαφέρον σε θέματα εξατομικευμένης ιατρικής όπως φαρμακογονιδιωματικής και γενετικών ελέγχων λόγω ελλιπούς γνώσης. Αυτό εκτιμάται ότι επηρεάζει την πρόθεσή τους να ασχοληθούν με σχετικές σπουδές στο μέλλον, κάτι που επιβεβαιώνεται από το χαμηλό ποσοστό πρόθεσης των φοιτητών να ακολουθήσουν την συγκεκριμένη κατεύθυνση σπουδών εξειδίκευσης.

Ρόλος του φαρμακοποιού στην εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην Ελλάδα

Ο φαρμακοποιός διαδραματίζει ένα κομβικό ρόλο στην κλινική εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής, χάρη στη δυνατότητα του να προσαρμόζει τη φαρμακευτική θεραπεία των ασθενών με γνώμονα τις διαθέσιμες γενετικές πληροφορίες (Elewa & Awaissu, 2019). Ειδικότερα, το επάγγελμα του φαρμακοποιού έχει καθοριστικό ρόλο στην έρευνα και την εφαρμογή προσεγγίσεων για την κατανόηση των παραγόντων που μεταβάλλουν την απόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή και οδηγούν στην βελτίωση της περίθαλψης των ασθενών (Hicks et al., 2019).

Στην Ελλάδα δεν παρατηρείται μια αντίστοιχη ενεργή εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη, καθώς ο κλινικός χαρακτήρας του φαρμακοποιού δεν είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένος και διαδεδομένος. Αξίζει να αναφερθεί πως ο ρόλος του φαρμακοποιού σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης ιατρικής δεν είναι σαφώς ορισμένος νομικά στην Ελλάδα. Σύμφωνα με την υπουργική απόφαση 27057/2019 (ΦΕΚ 1355/Β/19-4-2019), ορίζεται επίσημα η ιατρική ειδικότητα της εργαστηριακής γενετικής και αναλύεται η σύσταση του εκπαιδευτικού προγράμματός της. Μέρος της συγκεκριμένης ειδικότητας αποτελεί και η εκπαίδευση στην φαρμακογονιδιωματική και την ιατρική ακριβείας, στην οποία όμως έχουν την δυνατότητα να συμμετέχουν οι έχοντες πτυχίο Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Ιατρικής Α.Ε.Ι., αποκλείοντας κατόχους πτυχίων Φαρμακευτικής από το να συμμετέχουν στην ειδικότητα της εργαστηριακής γενετικής.

Παρόλα αυτά, για τους φαρμακοποιούς υπάρχουν μαθήματα συναφούς επιστημονικού αντικείμενου σε προπτυχιακό επίπεδο καθώς επίσης και η δυνατότητα για περαιτέρω εκπαίδευση στην φαρμακογονιδιωματική και την εξατομικευμένη θεραπεία μέσω ποικίλων μεταπτυχιακών προγραμμάτων.

Προγράμματα εκπαίδευσης φοιτητών και φαρμακοποιών στην Ελλάδα

Λειτουργούν τρία τμήματα Φαρμακευτικής στην Ελλάδα: στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), και στο Πανεπιστήμιο Πατρών (Παν. Πατρών), στα οποία οι φοιτητές μπορούν να λάβουν εκπαίδευση και στον κλάδο της φαρμακογονιδιωματικής/ εξατομικευμένης ιατρικής. Μελετώντας το πρόγραμμα σπουδών των ελληνικών αυτών τμημάτων Φαρμακευτικής, παρατηρήθηκε πως σε προπτυχιακό επίπεδο το μάθημα της φαρμακογονιδιωματικής υπάρχει σε δύο από τα τρία τμήματα είτε ως μάθημα επιλογής όπως στο ΑΠΘ μέσω του μαθήματος «Φαρμακογονιδιωματική και Εξατομικευμένη Ιατρική» είτε ως υποχρεωτικό μάθημα όπως συμβαίνει στο Πανεπιστήμιο Πατρών με το μάθημα «Μοριακή Γενετική και Φαρμακογονιδιωματική».

Μελετώντας τα προπτυχιακά προγράμματα σπουδών ως προς την ύπαρξη ή όχι μαθήματος εξατομικευμένης ιατρικής/ φαρμακογονιδιωματικής από τις επτά σχολές Ιατρικής στην Ελλάδα, παρατηρήθηκε ότι σχεδόν σε όλα τα τμήματα οι φοιτητές έχουν ως μάθημα (είτε υποχρεωτικό είτε επιλογής) την «Ιατρική Γενετική», εκτός από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης (Π.Κ.), ενώ σε κάθε σχολή υπάρχει και κάποιο επιπρόσθετο μάθημα σχετικό με το αντικείμενο. Για παράδειγμα, στην Ιατρική Σχολή του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Δ.Π.Θ) υπάρχει το μάθημα επιλογής «Φαρμακογενετική», στην Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων υπάρχει αντίστοιχα το μάθημα επιλογής «Φαρμακογονιδιωματική» και στην Ιατρική Σχολή Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α) η «Ιατρική Ακριβείας» ως μάθημα επιλογής. Από τη συνολική συγκριτική μελέτη των προγραμμάτων σπουδών των τμημάτων Ιατρικής και Φαρμακευτικής στην Ελλάδα, παρατηρείται ότι στα περισσότερα τμήματα υπάρχουν διάφορα μαθήματα σχετικά με την Φαρμακογονιδιωματική και την Εξατομικευμένη Ιατρική είτε αυτούσια είτε ως μέρος του μαθήματος της Γενετικής. Αυτό συμβαίνει καθώς η Φαρμακογονιδιωματική αποτελεί υποκλάδο της Γενετικής και της γονιδιωματικής, αφού μελετά τον τρόπο με τον οποίο η γενετική σύσταση ενός ατόμου καθορίζει την αντίδρασή του σε διάφορα φάρμακα.

Σε μεταπτυχιακό επίπεδο, υπάρχουν κάποια σχετικά

προγράμματα με συναφές αντικείμενο. Στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ υφίσταται το μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση». Αντίστοιχα, στην Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων αλλά και την Ιατρική Σχολή Θεσσαλίας, υπάρχουν προγράμματα μεταπτυχιακών σπουδών στην Γενετική. Ακόμη, στην Ιατρική και στη Φαρμακευτική Σχολή Α.Π.Θ. υπάρχει το διατμηματικό μεταπτυχιακό πρόγραμμα με τίτλο «Ιατρική Ακριβείας». Τέλος, στο Παν. Πατρών δημιουργήθηκε πρόσφατα το διατμηματικό πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στην «Εξατομικευμένη Ιατρική» με συνεργασία των Τμημάτων της Ιατρικής και της Φαρμακευτικής.

Συζήτηση

Η διερεύνηση των αντιλήψεων επαγγελματιών υγείας (γιατρών, φαρμακοποιών κ.α.) και των φοιτητών σε σχολές επιστημών υγείας για θέματα που αφορούν την εξατομικευμένη ιατρική και τη φαρμακογονιδιωματική έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού οι συγκεκριμένες ειδικότητες εμπλέκονται άμεσα στην κλινική εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής. Οι επιστήμονες υγείας, όπως και οι φοιτητές ως μελλοντικοί επιστήμονες, καλούνται να αξιολογήσουν την κατάσταση ενός ασθενούς, να συστήσουν την διεξαγωγή ενός φαρμακογονιδιωματικού ελέγχου, να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα του και να προτείνουν την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή με βάση αυτά. Τα οφέλη που προκύπτουν από την ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής στην θεραπεία του κάθε πάσχοντος είναι σημαντικά, καθώς βελτιστοποιούν την απόκριση του οργανισμού στην φαρμακευτική αγωγή, ενώ παράλληλα γίνεται άμεσα η επιλογή της ασφαλέστερης εναλλακτικής θεραπείας με τις λιγότερες παρενέργειες.

Αναφορικά με τους επαγγελματίες υγείας, παρατηρείται χαμηλό επίπεδο γνώσεων σχετικά την φαρμακογονιδιωματική, με αποτέλεσμα, ενώ θεωρούν τους φαρμακογονιδιωματικούς ελέγχους ιδιαίτερα χρήσιμους στην διαμόρφωση της φαρμακοθεραπείας να μην αισθάνονται έτοιμοι να τους εφαρμόσουν στην κλινική πράξη. Η έλλειψη ετοιμότητας προκύπτει ως επακόλουθο της ελλιπούς σχετικής θεωρητικής και εργαστηριακής κατάρτισης. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι οι επαγγελματίες υγείας αντιλαμβάνονται την ανεπάρκεια στις γνώσεις τους σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική δημιουργεί την επιθυμία να επιμορφωθούν στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Μάλιστα, γίνεται συχνά λόγος για την ιδιαίτερη διάθεσή τους να εκπαιδευτούν, ώστε να είναι σε θέση να μπορούν να παρέχουν την ιατρική υπηρεσία του φαρμακογονιδιωματικού ελέγχου και την

ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων του.

Τα βασικότερα εμπόδια για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη αποτελούν το κόστος διεξαγωγής των ελέγχων, η έλλειψη κατάλληλων κατευθυντήριων οδηγιών, η διασφάλιση της προστασίας των προσωπικών δεδομένων αλλά και των γενετικών αποτελεσμάτων, καθώς και ο φόβος για στιγματισμό σε ενδεχόμενο αρνητικού αποτελέσματος. Παρόλο που οι φαρμακογονιδιωματικοί έλεγχοι μελετούν τον τρόπο απόκρισης ενός οργανισμού σε μία φαρμακευτική αγωγή, διατυπώνονται έντονες ανησυχίες σχετικά με την διεξαγωγή τους, την ποιότητα, αξιοπιστία και ακρίβεια των αποτελεσμάτων, ενδεχομένως λόγω ταύτισής τους με άλλα είδη γενετικών ελέγχων. Όμως, η ύπαρξη αυτών των εμποδίων δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόθεση της παρούσας γενιάς επιστημόνων υγείας να εφαρμόσουν την φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη. Είναι αλήθεια ότι οι επαγγελματίες υγείας εξέφρασαν την θετική τους στάση ως προς την ένταξη των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων στην κλινική πρακτική, με τους φαρμακοποιούς να δηλώνουν πιο πρόθυμοι σε σχέση με τους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας (γιατρούς, νοσηλευτές κ.α.).

Αναφορικά με τους φοιτητές επιστημών υγείας, παρατηρούνται αρκετές ομοιότητες με τους επαγγελματίες υγείας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το επίπεδο γνώσεων των φοιτητών σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική χαρακτηρίζεται χαμηλό προς μέτριο. Όμως, οι φοιτητές, όπως και οι επαγγελματίες υγείας, αντιλαμβάνονται τόσο τα οφέλη όσο και τα εμπόδια τα οποία προκύπτουν κατά την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Ως προς τα οφέλη, σημειώνεται πως οι φοιτητές πιστεύουν ότι η φαρμακογονιδιωματική είναι χρήσιμη στην συνολική διαχείριση της εκάστοτε νόσου (διάγνωση, θεραπεία) αλλά και στην φαρμακολογική διαχείριση (αυξημένη φαρμακολογική απόδοση, μείωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, μείωση κόστους αγωγής). Μάλιστα, θεωρούν ότι η φαρμακογονιδιωματική συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην διάγνωση υφιστάμενων και στην πρόγνωση μελλοντικών παθολογικών καταστάσεων υγείας, και στην κατάλληλη αντιμετώπιση κληρονομικών ασθενειών. Επίσης, το γεγονός ότι έχουν κατανοήσει τα οφέλη των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων τονίζεται και από την επιθυμία τους να υποβληθούν οι ίδιοι σε κάποιο σχετικό έλεγχο παρά τις όποιες ανησυχίες τους.

Επιπρόσθετα, αναφέρθηκαν και επιπλέον εμπόδια στην εφαρμογή των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων από τους φοιτητές. Όπως και στην διερεύνηση των αντιλαμβανόμενων κινδύνων από τους επαγγελματίες

υγείας, έτσι και οι φοιτητές περιγράφουν τις ίδιες γενικές ανησυχίες. Αυτές εντοπίζονται στο υψηλό κόστος των ελέγχων, την έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης, την έλλειψη κλινικών οδηγιών, την ανεπάρκεια γνώσης, τις ψυχολογικές επιπτώσεις και τον φόβο διαρροής προσωπικών δεδομένων από τα αποτελέσματα των ελέγχων. Ωστόσο, σύμφωνα με την βιβλιογραφία οι φοιτητές δηλώνουν πρόθυμοι να εντάξουν τους φαρμακογονιδιωματικούς ελέγχους στην επαγγελματική πρακτική τους και η στάση τους δεν επηρεάστηκε ιδιαίτερα από τα προαναφερθέντα. Γενικά, παρατηρείται θετική διάθεση ως προς την υιοθέτηση των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων στην κλινική πράξη, όμως υπογραμμίζεται η ελλιπής εκπαίδευσή τους και η ανάγκη για πιο εξειδικευμένη κατάρτιση. Ακόμη, οι φοιτητές Φαρμακευτικής διατυπώσανε την άποψη ότι οι φαρμακοποιοί θα πρέπει να έχουν ενεργό ρόλο τόσο στην ενημέρωση των ασθενών όσο και στην εκπαίδευση των υπολοίπων επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους φαρμακογονιδιωματικούς ελέγχους. Τόνισαν ότι θεωρούν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής αναπόσπαστο κομμάτι του επαγγέλματος του φαρμακοποιού και του γιατρού, και πως είναι αναγκαία η πρόσβαση στα αποτελέσματα των γενετικών ελέγχων, ώστε αυτά να ερμηνευθούν και να ληφθεί η κατάλληλη απόφαση για την φαρμακευτική αγωγή. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί πως κάποιοι φοιτητές μετά από την εκπαίδευσή τους αισθάνονται ετοιμότητα να απαντήσουν σε ερωτήματα σχετικά με την φαρμακογονιδιωματική.

Αναφορικά με την πρόθεση των φοιτητών να συνεχίσουν την εκπαίδευσή τους στην φαρμακογονιδιωματική, παρατηρείται χαμηλό ποσοστό ενδιαφέροντος. Ενώ οι φοιτητές δηλώνουν ότι η φαρμακογονιδιωματική πρέπει να καλύπτεται λεπτομερώς στο πρόγραμμα σπουδών τους, στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό δεν συμβαίνει. Ακόμη, παρόλο που υπάρχει η πεποίθηση ότι οι τελειόφοιτοι κατέχουν ουσιαστική γνώση της φαρμακογονιδιωματικής για να μπορέσουν να προχωρήσουν στην εφαρμογή της, το ίδιο περίπου ποσοστό δηλώνει πως αισθάνεται την ανάγκη να συνεχίσει να ενημερώνεται και να παρακολουθεί τις εξελίξεις στον τομέα μετά την αποφοίτησή τους. Μάλιστα, προτιμούν η εκπαίδευση και ενημέρωση στην εξατομικευμένη ιατρική και τις εφαρμογές της να συνεχιστεί με κύριες εκπαιδευτικές μεθόδους την διεξαγωγή εργαστηρίων, σεμιναρίων, πρακτικής άσκησης και την χρήση διαδικτυακών πόρων. Καταλήγοντας, το χαμηλό ποσοστό που εν τέλει επιθυμεί να επενδύσει γνωστικά στον κλάδο της φαρμακογονιδιωματικής μέσω μεταπτυχιακού ή διδακτορικού προγράμματος σπουδών μπορεί να απο-

δοθεί, μεταξύ άλλων παραγόντων, στην επιφανειακή προσέγγιση στο συγκεκριμένο επιστημονικό κομμάτι. Γι' αυτό το λόγο, είναι δύσκολο από την μεριά των φοιτητών να ενδιαφερθούν έντονα για αυτό το αντικείμενο και κατ' επέκταση να δημιουργηθεί η επιθυμία για περαιτέρω εκπαίδευση με μεταπτυχιακές και διδακτορικές σπουδές.

Στην Ελλάδα, δυστυχώς, δεν έχει οριστεί η κατάλληλη νομοθεσία για την πλαισίωση του επαγγέλματος του φαρμακοποιού σχετικά με την διεξαγωγή και ανάλυση φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων. Παρόλο που οι φαρμακοποιοί εμπλέκονται άμεσα στην φαρμακοθεραπεία του κάθε ασθενούς και γενικότερα στην περίθαλψή του, τα ελληνικά δεδομένα δεν επιτρέπουν την ανάπτυξη του κλινικού χαρακτήρα των φαρμακοποιών. Ειδικότερα, στην Ελλάδα, γίνονται προσπάθειες επικαιροποίησης της θεματολογίας των προπτυχιακών προγραμμάτων σπουδών των σχολών επιστημών υγείας ιδίως (Ιατρικής και Φαρμακευτικής) μέσω δημιουργίας μαθημάτων (επιλογής ή υποχρεωτικών) που αφορούν την φαρμακογονιδιωματική, εξατομικευμένη ιατρική και γενετική. Ακόμη, έχουν δημιουργηθεί και συναφούς επιστημονικού προσανατολισμού Προγράμματα Μεταπτυχιακών Σπουδών, ώστε να παρέχεται η δυνατότητα σε επαγγελματίες υγείας και φοιτητές αντίστοιχων σχολών να εμβαθύνουν την εκπαίδευσή τους στον τομέα.

Αξιολογώντας συνολικά τα αποτελέσματα των ερευνών της παρούσας ανασκόπησης σχετικά με τους επαγγελματίες υγείας και τους φοιτητές αντίστοιχων σχολών, διαπιστώνεται πως η έλλειψη γνώσεων και επάρκειας εκπαίδευσης καθώς και η ύπαρξη ανησυχιών κοινωνικής, ηθικής και νομικής φύσεως, συνιστούν κύριους ανασταλτικούς παράγοντες στην υιοθέτηση της εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη. Γενικότερα, η ενσωμάτωση των φαρμακογονιδιωματικών ελέγχων στην διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία αποτελεί βασικό στάδιο στην προσπάθεια καθιέρωσης της εξατομικευμένης ιατρικής στην κλινική πρακτική. Ως εκ τούτου, η ανάγκη για εκπαίδευση και επιμόρφωση των εμπλεκόμενων στο χώρο της υγείας κρίνεται απαραίτητη τόσο για λόγους επαρκούς κατάρτισης όσο και για λόγους ευαισθητοποίησης.

Τα ευρήματα των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση υποδεικνύουν πως υπάρχει ένα έντονο ενδιαφέρον για τον επιστημονικό τομέα της φαρμακογονιδιωματικής, καθώς επίσης και αποδοχή από τους επαγγελματίες υγείας για την ευρύτερη και ταχύτερη υιοθέτησή της στην κλινική πρακτική. Εκτός από το γενικό ενδιαφέρον και την εκτίμηση των οφελών της φαρμακογονιδιωματικής, θα ήταν σημα-

ντικό οι επιστήμονες υγείας, να κατευθυνθούν πιο στοχευμένα στο συγκεκριμένο επιστημονικό αντικείμενο. Ειδικότερα, εντοπίζεται η ανάγκη για περισσότερη και καλύτερη ενημέρωση τους στις τελευταίες επιστημονικές εξελίξεις προκειμένου να αναβαθμιστεί η θεωρητική και εργαστηριακή κατάρτισή τους. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω της συμμετοχής τους σε σεμινάρια, συνέδρια, ημερίδες, εργαστηριακές δράσεις,

καθώς και μέσω της φοίτησής τους σε αντίστοιχα μεταπτυχιακά και διδακτορικά προγράμματα σπουδών. Καταλήγοντας, θα ήταν ωφέλιμο να δοθεί έμφαση στην προσέλκυση του ενδιαφέροντος και την παροχή των κατάλληλων κινήτρων σε όλους τους εμπλεκόμενους στο χώρο της υγείας για την περαιτέρω ενασχόλησή τους με την φαρμακογονιδιωματική, την εξατομικευμένη ιατρική και την γενετική. ●

ABSTRACT

Healthcare professionals and health science students' perceptions about Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Dimitra Makrygianni, Margarita-Ioanna Koufaki, Konstantinos Z. Vasileiou

The field of Pharmacogenomics aims at the treatment of various diseases with the least possible disadvantages compared to conventional pharmacological treatment. However, the adoption of Pharmacogenomics (PGx) in clinical practice is limited. This literature review presents the knowledge, attitudes and intentions of health professionals and health science students about the application of pharmacogenomics, and their intention for specialized training in related issues. According to the literature, healthcare professionals have a low level of knowledge, but positive attitude towards the PGx clinical implementation, while they have several concerns about it. Moreover, their willingness for the integration of the pharmacogenomic tests in the clinical practice is highlighted, as well as their interest for being further trained in this field. Regarding health science students, it was found that they have a relatively low

level of knowledge, however they claimed to understand the benefits and risks of PGx implementation. Therefore, they declare their willingness to apply pharmacogenomics in clinical practice in the future. However, they do not show much interest in continuing their studies in pharmacogenomics and personalized medicine at postgraduate level. Moreover, the current situation regarding the undergraduate and postgraduate programs in Greek Universities regarding pharmacogenomics, genetics and personalized medicine is presented. Finally, the lack of regulatory framework about the role of the pharmacist in the implementation of pharmacogenomics in Greece is recorded. In conclusion, it is suggested to stakeholders in healthcare to evaluate the significance of PGx testing, starting with the appropriate training for health science students and continuous updating for healthcare professionals.

KEY WORDS: healthcare professional, health science students, Pharmacogenomics, Personalized Medicine, postgraduate studies

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdela, O. A., Bhagavathula, A. S., Gebreyohannes, E. A., & Tegegn, H. G. (2017). Ethiopian health care professionals' knowledge, attitude, and interests toward pharmacogenomics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 10, 279–285.
- Algahtani, M. (2020). Knowledge, Perception, and Application of Pharmacogenomics Among Hospital Pharmacists in Saudi Arabia. *Risk Management and Healthcare Policy*, 13, 1279–1291.
- Alzoubi, A., Kanaan, H., Alhazaimeh, D., Gharai-beh, S., Mukattash, T. L., & Kheirallah, K. (2021). Knowledge, attitude, future expectations and perceived barriers of medical students and physicians regarding pharmacogenomics in Jordan. *International Journal of Clinical Practice*, 75(1), e13658.
- TP, A., M, S. S., Jose, A., Chandran, L., & Zachariah, S. M. (2009). Pharmacogenomics: the right drug to the right person. *Journal of Clinical Medicine Research*, 1(4), 191–194.
- Bakir, I. A., Sebepos-Rogers, G. M., Burton, H., & Monahan, K. J. (2019). Mainstreaming of genomic medicine in gastroenterology, present and future: a nationwide survey of UK gastroenterology trainees. *BMJ Open*, 9(10), e030505.
- Bank, P. C., Swen, J. J., & Guchelaar, H.-J. (2018). A nationwide cross-sectional survey of pharmacy students on pharmacogenetic testing in The Netherlands. *Pharmacogenomics*, 19(4), 311–319.
- Chan, C. Y. W., Chua, B. Y., Subramaniam, M., Suen, E. L. K., & Lee, J. (2017). Clinicians' perceptions of pharmacogenomics use in psychiatry. *Pharmacogenomics*, 18(6), 531–538.
- Cheung, N. Y. C., Fung, J. L. F., Ng, Y. N. C., Wong, W. H. S., Chung, C. C. Y., Mak, C. C. Y., & Chung, B. H. Y. (2021). Perception of personalized medicine, pharmacogenomics, and genetic testing among undergraduates in Hong Kong. *Human Genomics*, 15(1), 54.
- Coriolan, S., Arikawe, N., Moscati, A., Zhou, L., Dym, S., Donmez, S., Garba, A., Falbaum, S., Loewy, Z., Lull, M., Saad, M., Shtaynberg, J., & Obeng, A. (2019). Pharmacy students' attitudes and perceptions toward pharmacogenomics education. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76(11), 836–845.
- Ehmann, F., Caneva, L., Prasad, K., Paulmichl, M., Maliepaard, M., Llerena, A., Ingelman-Sundberg, M., & Papaluca-Amati, M. (2015). Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *The Pharmacogenomics Journal*, 15(3), 201–210.
- Elewa, H., & Awaisu, A. (2019). Pharmacogenomics In Pharmacy Practice: Current Perspectives. *Integrated Pharmacy Research & Practice*, 8, 97–104.
- Eum, H., Lee, M., Yoon, J., Cho, J., Lee, E. S., Choi, K. S., Lee, S., Jung, S.-Y., Lim, M. C., Kong, S.-Y., & Chang, Y. J. (2018). Differences in attitudes toward genetic testing among the public, patients, and health-care professionals in Korea. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 26(10), 1432–1440.
- FDA, C. for D. E. and. (2018, March 6). Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. FDA.
- Frigon, M.-P., Blackburn, M.-È., Dubois-Bouchard, C., Gagnon, A.-L., Tardif, S., & Tremblay, K. (2019). Pharmacogenetic testing in primary care practice: opinions of physicians, pharmacists and patients. *Pharmacogenomics*, 20(8), 589–598.
- Hicks, J. K., Aquilante, C. L., Dunnenberger, H. M., Gammal, R. S., Funk, R. S., Aitken, S. L., Bright, D. R., Coons, J. C., Dotson, K. M., Elder, C. T., Groff, L. T., & Lee, J. C. (2019). Precision Pharmacotherapy: Integrating Pharmacogenomics into Clinical Pharmacy Practice. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy : JAC-CP*, 2(3), 303–313.
- Horgan, D., Jansen, M., Leyens, L., Lal, J. A., Sudbrak, R., Hackenitz, E., Bußhoff, U., Ballensiefen, W., & Brand, A. (2014). An Index of Barriers for the Implementation of Personalised Medicine and Pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics*, 17(5–6), 287–298.

- Jarrar, Y., Mosleh, R., Hawash, M., & Jarrar, Q. (2019). Knowledge And Attitudes Of Pharmacy Students Towards Pharmacogenomics Among Universities In Jordan And West Bank Of Palestine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 247–255.
- Johansen Taber, K. A., & Dickinson, B. D. (2014). Pharmacogenomic knowledge gaps and educational resource needs among physicians in selected specialties. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 7, 145–162.
- Just, K. S., Steffens, M., Swen, J. J., Patrinos, G. P., Guchelaar, H.-J., & Stingl, J. C. (2017). Medical education in pharmacogenomics—results from a survey on pharmacogenetic knowledge in healthcare professionals within the European pharmacogenomics clinical implementation project Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(10), 1247–1252.
- Karuna, N., Tragulpiankit, P., Mahasirimongkol, S., & Chumnumwat, S. (2020). Knowledge, attitude, and practice towards pharmacogenomics among hospital pharmacists in Thailand. *Pharmacogenetics and Genomics*, 30(4), 73–80.
- Klein, M. E., Parvez, M. M., & Shin, J.-G. (2017). Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2368–2379.
- Lee, K. C., Hudmon, K. S., Ma, J. D., & Kuo, G. M. (2015). Evaluation of a shared pharmacogenomics curriculum for pharmacy students. *Pharmacogenomics*, 16(4), 315–322.
- Mahmutovic, L., Akcesme, B., Durakovic, C., Akcesme, F. B., Maric, A., Adilovic, M., Hamad, N., Wjst, M., Feeney, O., & Semiz, S. (2018). Perceptions of students in health and molecular life sciences regarding pharmacogenomics and personalized medicine. *Human Genomics*, 12(1), 50.
- Mehta, D., Uber, R., Ingle, T., Li, C., Liu, Z., Thakkar, S., Ning, B., Wu, L., Yang, J., Harris, S., Zhou, G., Xu, J., Tong, W., Lesko, L., & Fang, H. (2020). Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discovery Today*, 25(5), 813–820.
- Moen, M., & Lamba, J. (2012). Assessment of healthcare students' views on pharmacogenomics at the University of Minnesota. *Pharmacogenomics*, 13(13), 1537–1545.
- Mufwambi, W., Stingl, J., Masimirembwa, C., Manasa, J., Nhachi, C., Stadler, N., Mwila, C., Kalungia, A. C., Mukosha, M., Mutiti, C. S., Kamoto, A., Kaonga, P., Godman, B., & Munkombwe, D. (2021). Healthcare Professionals' Knowledge of Pharmacogenetics and Attitudes Towards Antimicrobial Utilization in Zambia: Implications for a Precision Medicine Approach to Reducing Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2183.
- Mustapa, M. A. C., Amin, L., & Mahadi, Z. (2020). Determinants of stakeholders' intention to adopt pharmacogenomic. *The Pharmacogenomics Journal*, 20(6), 801–812.
- Polivka, J., Polivka, J., Karlikova, M., & Topolcan, O. (2014). Pre-graduate and post-graduate education in personalized medicine in the Czech Republic: statistics, analysis and recommendations. *The EPMA Journal*, 5(1), 22.
- Primorac, D., Bach-Rojecky, L., Vađunec, D., Juginović, A., Žunić, K., Matišić, V., Skelin, A., Arsov, B., Boban, L., Erceg, D., Ivkošić, I. E., Molnar, V., Čatić, J., Mikula, I., Boban, L., Primorac, L., Esquivel, B., & Donaldson, M. (2020). Pharmacogenomics at the center of precision medicine: challenges and perspective in an era of Big Data. *Pharmacogenomics*, 21(2), 141–156.
- Rahma, A. T., Ahmed, L. A., Elsheik, M., Elbarazi, I., Ali, B. R., Patrinos, G. P., & Al-Maskari, F. (2021). Mapping the Educational Environment of Genomics and Pharmacogenomics in the United Arab Emirates: A Mixed-Methods Triangulated Design. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 25(5), 285–293.
- Rahma, A. T., Elsheik, M., Elbarazi, I., Ali, B. R., Patrinos, G. P., Kazim, M. A., Alfalasi, S. S., Ahmed, L. A., & Al Maskari, F. (2020). Knowledge and Attitudes of Medical and Health Science Students in the United Arab Emirates toward Genomic Medicine and Pharmacogenomics: A Cross-Sectional Study. *Journal of*

Personalized Medicine, 10(4), E191.

- Siamoglou, S., Koromina, M., Moy, F.-M., Mitropoulou, C., Patrinos, G. P., & Vasileiou, K. (2021). What Do Students in Pharmacy and Medicine Think About Pharmacogenomics and Personalized Medicine Education? Awareness, Attitudes, and Perceptions in Malaysian Health Sciences. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 25(1), 52–59.
- Siamoglou, S., Koromina, M., Politopoulou, K., Samiou, C.-G., Papadopoulou, G., Balasopoulou, A., Kanavos, A., Mitropoulou, C., Patrinos, G. P., & Vasileiou, K. (2021). Attitudes and Awareness Toward Pharmacogenomics and Personalized Medicine Adoption Among Health Sciences Trainees: Experience from Greece and Lessons for Europe. *Omics: A Journal of Integrative Biology*, 25(3), 190–199.
- Talwar, D., Chen, W.-J., Yeh, Y.-L., Foster, M., Al-Shagrawi, S., & Chen, L.-S. (2019). Characteristics and evaluation outcomes of genomics curricula for health professional students: a systematic literature review. *Genetics in Medicine*, 21(8), 1675–1682.
- ΑΠΘ, (n.d.). ΠΜΣ Ιατρικής Ακριβείας | Μαθήματα. Available via.
- ΑΠΘ, (n.d.). Συνοπτική Περιγραφή Μαθημάτων – Τμήμα Φαρμακευτικής. Available via Accessed March 28, 2022.
- ΕΚΠΑ, (n.d.). ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ.
- ΕΚΠΑ, (n.d.). Κανονισμός Πρόγραμμα Σπουδών Ιατρικής Σχολής Αθηνών.
- Παν. Πατρών, (n.d.). Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών: Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στην “Εξατομικευμένη Ιατρική - Personalized Medicine.”
- Παν. Πάτρων, (n.d.). Πρόγραμμα σπουδών - Τμήμα Φαρμακευτικής | Πανεπιστήμιο Πατρών.
- ΑΠΘ, (n.d.). Πρόγραμμα Προπτυχιακών Σπουδών 1ου-3ου έτους. Τμήμα Ιατρικής.
- Παν. Ιωαννίνων, (n.d.). Πρόγραμμα Σπουδών. Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
- Παν. Πάτρων, (n.d.). Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών : ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ.
- Παν. Θεσσαλίας, (n.d.). Τμήμα Ιατρικής, Κεντρική Ιστοσελίδα.
- Υπουργική Απόφαση Αριθμ. Γ5α/Γ.Π.οικ.27057/2019 ΦΕΚ 1355/Β/19-4-2019(2019), Εκπαίδευση στην ιατρική ειδικότητα της εργαστηριακής γενετικής. .
- Δ.Π.Θ., (n.d.). Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής

Μαρία Θεριανού¹, Αλεξάνδρα Γέρου², Κωνσταντίνος Μητρόπουλος³, Γεώργιος Π. Πατρινός^{1,4,5*}

¹Πανεπιστήμιο Πάτρας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα, Ελλάδα

²Ανάλυση Ιατρική Α.Ε., Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

³Ερευνητικό και Εκπαιδευτικό Ινστιτούτο Υγείας, Αθήνα, Ελλάδα

⁴Πανεπιστήμιο Ηνωμένων Αραβικών Εμιράτων, Κολλέγιο Ιατρικής & Επιστημών Υγείας, Τμήμα Γενετικής και Γονιδιωματικής, Al-Ain, HAE

⁵Πανεπιστήμιο Ηνωμένων Αραβικών Εμιράτων, Κέντρο Επιστημών Υγείας Zayed, Al-Ain, HAE

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εφαρμογή της Εξατομικευμένης Ιατρικής στην κλινική πράξη αποτελεί μια μακροσκελή και πολύπλευρη προσέγγιση, που εξαρτάται από την αύξηση της ευαισθητοποίησης του κοινού ως προς την γονιδιωματική. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων. Το 2021 πραγματοποιήθηκε το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής, ως δράση με σκοπό την ευαισθητοποίηση του ευρύτερου κοινού σχετικά με τη γενετική και την εξατομικευμένη ιατρική. Το Φεστιβάλ συνδιοργανώθηκε στο πλαίσιο του δεύτερου Ελληνικού Εθνικού Συνεδρίου για την Εξατομικευμένη Ιατρική και επιδίωξε να εξοικειώσει το ευρύ κοινό με τις αρχές και τις εφαρμογές της Γενετικής και της Εξατομικευμένης Ιατρικής με

ποικίλες προσεγγίσεις. Πραγματοποιήθηκαν δράσεις όπως μια θεατρική παράσταση, μια συζήτηση στρογγυλής τραπέζης αναδυόμενων θεμάτων στον τομέα, συμπεριλαμβανομένων της φαρμακογονιδιωματικής, της κλινικής γενετικής, της βιοπληροφορικής, της βιοηθικής και των οικονομικών υγείας, η έκθεση «Genome: Unlocking Life's Code» σε μορφή Do-it-Yourself καθώς και μια ζωντανή επίδειξη του 2MoBiL, ενός φορητού εργαστηρίου μοριακής βιολογίας. Οι παραπάνω δράσεις προσέλκυσαν περισσότερους από εννιακόσιους (900) συμμετέχοντες, κέντρισαν το ενδιαφέρον όλων των ηλικιακών ομάδων και βοήθησαν στην διάχυση των αρχών της γενετικής και της εξατομικευμένης ιατρικής σε ένα ευρύτερο κοινό.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: Εξατομικευμένη ιατρική, φαρμακογονιδιωματική, ευρύ κοινό, ευαισθητοποίηση γονιδιωματικής, φεστιβάλ

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας
gpatrinos@upatras.gr

Η Εξατομικευμένη Ιατρική στοχεύει στην εκμετάλλευση του γενετικού προφίλ ενός ατόμου για να βοηθήσει στην πρόγνωση γενετικών ασθενειών και στην εξατομίκευση των τρόπων θεραπείας [Squassina και συν., 2010]. Η κλινική εφαρμογή εξατομικευμένων ιατρικών παρεμβάσεων είναι μια πολύπλευρη προσέγγιση που περιλαμβάνει προσεγγίσεις εγαστηριακές μεθόδους (wet lab approaches) και μεθόδους βιοπληροφορικής (dry lab approaches). Συγκεκριμένα, αφορά τυποποιημένες και διαπιστευμένες μεθόδους φαρμακογενετικών δοκιμών, καθώς και την ανάπτυξη μεταφραστικών εργαλείων τεχνολογίας πληροφοριών για την ερμηνεία της γενετικής πληροφορίας σε μια κλινικά εφαρμόσιμη μορφή [Kamroukakis και συν., 2014]. Παράλληλα, η γονιδιωματική της δημόσιας υγείας (public health) είναι εξίσου σημαντική για την ομαλή ενσωμάτωση της εξατομικευμένης ιατρικής στην κλινική πράξη, καθώς αντιμετωπίζει μια σειρά θεμάτων υψίστης σημασίας (π.χ. ηθικά, νομικά, οικονομικά και κοινωνικά ζητήματα) τα οποία συμπεριλαμβάνουν την διεύρυνση των γνώσεων των επαγγελματιών υγείας καθώς και την ευαισθητοποίηση του κοινού ως προς την γονιδιωματική [Reydon και συν., 2012]. Για να αντιμετωπιστεί η τελευταία πρόκληση, πρέπει να γεφυρωθεί αυτό το χάσμα γνώσης και πληροφόρησης, χρησιμοποιώντας μια πληθώρα προσεγγίσεων.

Το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής υλοποιήθηκε ως μια δραστηριότητα ειδικά σχεδιασμένη να εμβαθύνει στην γνώση της γονιδιωματικής και να ευαισθητοποιήσει την έννοια της γονιδιωματικής στο ευρύ κοινό, που μεταξύ άλλων απαρτίζεται από μαθητές όλων των βαθμίδων και φοιτητές βιοϊατρικής και διαφόρων άλλων ειδικοτήτων. Οι δραστηριότητες του Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής είναι πολυεπιστημονικές, σε μια προσπάθεια να ενθαρρυνθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ των ομιλητών και του κοινού και η ενεργή συμμετοχή αυτού. Οι δραστηριότητες συμπεριλαμβάνουν αρχικά ένα διαδραστικό θεατρικό παιχνίδι, το οποίο προσαρμόστηκε ώστε να αιχμαλωτίζει την περιέργεια του κοινού και να σκιαγραφεί τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων τύπων γενετικών εξετάσεων, όπως τον φαρμακογενετικό, προγεννητικό και μεταγεννητικό και διατροφογενετικό έλεγχο, την εθνικότητα, την πατρότητα και τον γενετικό έλεγχο ταυτότητας. Ακόμα διεξήχθη, μια διαδραστική συζήτηση στρογγυλής τραπέζης για αναδυόμενα θέματα στον τομέα της γονιδιωματικής, μια έκθεση για τη γενετική και την εξατομικευμένη ιατρική και τέλος μια επίδειξη ενός φορητού εργαστηρίου μοριακής βιολογίας. Οι δραστηριότητες αυτές τήρησαν όλα τα μέτρα και τους κανονι-

σμούς υγειονομικής ασφάλειας, που επιβλήθηκαν λόγω της πανδημίας CoVid-19.

Περιγραφή του φεστιβάλ

Το 1ο Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής διοργανώθηκε με επιτυχία στο Ζάππειον Μέγαρον στην Αθήνα, στο πλαίσιο του 2ου Πανελληνίου Συνεδρίου Εξατομικευμένης Ιατρικής, που διοργανώθηκε από το Ερευνητικό και Εκπαιδευτικό Ινστιτούτο Υγείας (REdI4Health, www.redi4health.gr). Το Φεστιβάλ συνδιοργανώθηκε από το έργο Ubiquitous Pharmacogenomics (www.upgx.eu; van der Wouden και συν., 2017), ως μία από τις δραστηριότητες επαφής με το κοινό.

Η εκδήλωση ξεκίνησε το πρωί με μια διαδραστική θεατρική παράσταση διάρκειας εξήντα (60) λεπτών και τίτλο «DNA: Κοίτα ποιος μιλάει τώρα». Στόχος ήταν η σύγκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων υπηρεσιών γενετικών εξετάσεων και η πρακτική εφαρμογή στην σύγχρονη ζωή. Σε αυτό το θεατρικό έργο, οι βασικοί ήρωες, τα τέσσερα μέλη μιας τυπικής οικογένειας, αποφασίζουν να υποβληθούν, ο καθένας για τους δικούς του σκοπούς, σε γενετικό έλεγχο, για να (α) προσδιοριστεί η γενετική προδιάθεση, (β) εξατομικευτούν οι τρόποι θεραπείας και οι επιλογές διατροφής, (γ) προσδιοριστεί η πιθανότητα να υπάρξει εξαιρετική αθλητική απόδοση και (δ) επιβεβαιώσει βιολογικής ταυτότητας. Με αυτόν τον τρόπο, το κοινό εκτίθεται σε μύθους και αλήθειες των διαφόρων τύπων γενετικών εξετάσεων, ιδιαίτερα την αξιοπιστία τους και την πιθανότητα λήψης πραγματικά χρήσιμων πληροφοριών αναφορικά με την υγειονομική περίθαλψη [Patrinos και συν., 2013].

Η επόμενη δραστηριότητα αφορά μια συζήτηση στρογγυλής τραπέζης διάρκειας ενενήντα (90) λεπτών αποτελούμενη από μία σειρά διαλέξεων, που εξετάζουν διάφορα αναδυόμενα θέματα. Οι διαλέξεις από διάσημους ομιλητές, αφορούσαν τις αρχές των εμβολίων RNA, τις διάφορες γενετικές παραλλαγές SARS-CoV-2 και τις κλινικές τους διαφορές, την έννοια της υγρής βιοψίας και πώς μπορεί να εφαρμοστεί στη σύγχρονη διάγνωση καρκίνου, την κλινική γενετική για κληρονομικές ασθένειες και ηθικά διλήμματα που ακολουθούν αυτή τη σύγχρονη επιστήμη. Οι διαλέξεις αυτές οδήγησαν σε έναν ευχάριστο διάλογο μεταξύ κοινού και ομιλητών.

Μετά από ένα σύντομο διάλειμμα, οι αίθουσες συνεδριάσεων αναδιατάχθηκαν για να φιλοξενήσουν την έκθεση «Genome: Unlocking Life's Code» (<https://www.genome.gov/outreach/unlocking-lifes-code-exhibition>) σε μία Do-It-Yourself μορφή. Η έκθεση οργανώθηκε αρχικά από το ινστιτούτο Smithonian,

ένα από τα μεγαλύτερα ερευνητικά ινστιτούτα στον κόσμο, με δεκαεννέα (19) μουσεία και εννέα (9) ενεργά ερευνητικά κέντρα. Ωστόσο, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί ο αντίκτυπός της, η έκθεση είναι διαθέσιμη για να «ταξιδέψει» σε όλο τον κόσμο σε μορφή Do-It-Yourself. Συγκεκριμένα παρουσιάζεται σε δεκάξι (16) roll-up banner. Η έκθεση δεν εξετάζει μόνο την πολυπλοκότητα του γονιδιώματος, αλλά εξιστορεί και τις αξιοσημείωτες ανακαλύψεις που έχουν σημειωθεί από την ολοκλήρωση του Έργου Ανθρώπινου Γονιδιώματος πριν από είκοσι (20) χρόνια. Με τα δεκάξι (16) διαδραστικά της banners, που παρουσιάζονται από εκπαιδευμένους προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές, η έκθεση σκιαγραφεί τόσο τα οφέλη όσο και τις προκλήσεις που παρουσιάζει η γονιδιωματική στη σύγχρονη κοινωνία και καλύπτει με κατανοητό και ευχάριστο τρόπο τα πιθανά ερωτήματα για τον κόσμο της γενετικής όχι μόνο για σύγχρονα θέματα αλλά και για θέματα μείζονος ενδιαφέροντος για το ευρύ κοινό, όπως η χρήση της γενετικής για την καταπολέμηση της πανδημίας CoViD. Η έκθεση άνοιξε, στους περισσότερους από 900 επισκέπτες από το ευρύ κοινό, ένα παράθυρο στη γονιδιωματική που παρέχει νέους τρόπους να οραματίζονται τον εαυτό τους ως άτομα, ως μέλη μιας οικογένειας και ως είδος και ως μέλη της ποικιλομορφίας της ζωής στη γη.

Το Φεστιβάλ ολοκληρώθηκε με την επίδειξη του 2MoBiL, ενός φορητού εργαστηρίου μοριακής βιολογίας που χρησιμοποιείται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας για διαγνωστικούς και εκπαιδευτικούς σκοπούς. Με την δραστηριότητα 2MoBiL, το κοινό και ιδιαίτερα οι μαθητές του λυκείου, μυήθηκαν στις βασικές αρχές της μοριακής γενετικής, όπως η απομόνωση DNA, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και η ηλεκτροφόρηση και οπτικοποίηση DNA [Psariás και συν., 2021].

Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Οι δραστηριότητες του Φεστιβάλ, που περιγράφονται εδώ, περιστράφηκαν γύρω από την εφαρμογή της γονιδιωματικής στην ιατρική και είχαν ως στόχο την ευαισθητοποίηση του κοινού σχετικά με τη γονιδιωματική,

μία επιδίωξη που είναι σημαντικά διαφορετική σε σύγκριση με κάποιες άλλες δραστηριότητες που διοργανώθηκαν από το 2015 σε διάφορα μέρη (<https://www.festivalofgenomics.com>) και που είχαν ως επί το πλείστον εμπορικούς σκοπούς.

Στόχος είναι στο μέλλον να επεκταθεί το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής σε όλη την Ελλάδα και τις γειτονικές χώρες, με βάση τον μη κερδοσκοπικό χαρακτήρα της διοργανώτριας οντότητας και τον εθελοντισμό των διοργανωτών του. Συγκεκριμένα, προγραμματίζονται αρκετές δραστηριότητες για το 2022 σε τρεις μεγάλες πόλεις της Ελλάδας, στο πλαίσιο φοιτητικών συνεδρίων και φόρουμ ευαισθητοποίησης του κοινού. Ταυτόχρονα, αποτελεί εγχείρημα η συνεργασία με έργα που χρηματοδοτούνται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, έτσι ώστε οι δραστηριότητες του Φεστιβάλ να επεκταθούν στην περιοχή και να μεγιστοποιηθεί ο αντίκτυπός τους. Επί του παρόντος εξετάζεται το ενδεχόμενο να συμπεριληφθούν στο Φεστιβάλ πρόσθετες δραστηριότητες, όπως διαδραστικά διαδικτυακά και μη παιχνίδια για μαθητές.

Εν κατακλείδι, στόχος είναι το Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής να αποτελεί σημαντικό γεγονός ευαισθητοποίησης για τη γονιδιωματική που θα συμβάλλει στην αύξηση της γενετικής εκπαίδευσης του ευρύτερου κοινού, ώστε να κατανοήσει περαιτέρω την ενσωμάτωση της εξατομικευμένης ιατρικής στην κλινική πράξη.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν θερμά και τους 24 εθελοντές του 1ου Φεστιβάλ Γενετικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής, ιδιαίτερα την κα Δήμητρα Ταρούση και την κα Σταυρούλα Σιάμογλου για την επίβλεψη της θεατρικής παράστασης και της επίδειξης 2MoBiL αντίστοιχα για την πολύτιμη προσφορά τους και τους πάνω από 900 συμμετέχοντες. Ευχαριστούμε επίσης τη ZITA Medical Management για την υλικολογική υποστήριξη. Αυτή η εκδήλωση υποστηρίχθηκε από το έργο Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx H2020-668353), ως μέρος των δραστηριοτήτων διάδοσης και προβολής του. ●

ABSTRACT

The Festival of Genetics and Personalized Medicine

Maria Therianou¹, Alexandra Gerou², Konstantinos Mitropoulos³, George P. Patrinos^{1,4,5}

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

²ANALYSI Medical Laboratories S.A., Thessaloniki, Greece

³Research and Educational Institute for Health, Athens, Greece

⁴United Arab Emirates University, College of Medicine and Health Sciences, Department of Genetics and Genomics, Al-Ain, UAE

⁵United Arab Emirates University, Zayed Center for Health Sciences, Al-Ain, UAE

Implementation of Personalized Medicine in the clinic is a lengthy and multifaceted approach that is also dependent on the raising of the general public's genomics awareness. This can be achieved using a variety of activities. In 2021, we have introduced the Festival of Genetics and Personalized Medicine, as an activity to raise awareness of the general public over genetics and personalized medicine. Co-organized as part of the second Greek National Conference on Personalized Medicine, the Festival of Genetics and Personalized Medicine sought to familiarize the general public with the principles and applications of

Genetics and Personalized Medicine with a variety of approaches, such as a theatrical performance, a round-table discussion of emerging topics in the field, such as pharmacogenomics, clinical genetics, bioinformatics, bioethics and health economics, the "Genome: Unlocking Life's Code" exhibition in a Do-it-Yourself format and a live demonstration of the 2MoBiL, a portable molecular biology laboratory. This activity has attracted more than 900 participants, intrigued both young and older participants and helped outreach to a broader audience the principles of genetics and personalized medicine.

KEY WORDS: Personalized medicine, pharmacogenomics, general public, genomics awareness, festival

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kampurakis K, Vayena E, Mitropoulou C, van Schaik RH, Cooper DN, Borg J, Patrinos GP. Key challenges for next-generation pharmacogenomics. *EMBO Rep.* 2014;15(5):472-6.
- Patrinos GP, Baker DJ, Al-Mulla F, Vasiliou V, Cooper DN. Genetic tests obtainable through pharmacies: the good, the bad, and the ugly. *Hum Genomics.* 2013;7(1):17.
- Psarias G, Iliopoulou E, Liopetas I, Tsironi A, Spanos D, Tsirikia A, Kalafatis K, Tarousi D, Varitis G, Koromina M, Siamoglou S, Patrinos GP. Development of Rapid Pharmacogenomic Testing Assay in a Mobile Molecular Biology Laboratory (2MoBiL). *OMICS.* 2020;24(11):660-666
- Reydon TA, Kampurakis K, Patrinos GP. Genetics, genomics and society: the responsibilities of scientists for science communication and education. *Per Med.* 2012;9(6):633-643.
- Squassina A, Manchia M, Manolopoulos VG, Artac M, Lappa-Manakou C, Karkabouna S, Mitropoulos K, Del Zompo M, Patrinos GP. Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: impact of translating genetic knowledge into clinical practice. *Pharmacogenomics.* 2010;11(8):1149-67.
- van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, Dolžan V, Ingelman-Sundberg M, Jönsson S, Karlsson MO, Kriek M, Mitropoulou C, Patrinos GP, Pirmohamed M, Samwald M, Schaeffeler E, Schwab M, Steinberger D, Stingl J, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Turner RM, van Rhenen MH, Swen JJ, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(3):341-358.

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 ενημερωσης συγκατάθεσης από τους μετέχοντες ασθενείς. Για μελέτες με πειραματόζωα απαιτείται και η ακόλουθη δήλωση: «Τηρήθηκαν όλες οι διεθνείς, εθνικές ή/και εταιρικές ισχύουσες προβλέψεις για τη φροντίδα και μεταχείριση ζώων».

7. Άδειες και Λογοκλοπή

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

8. Τύποι εργασιών

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

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

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

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

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

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

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

9. Δομή δοκιμίου

Ένα δοκίμιο προς υποβολή πρέπει να ικανοποιεί τις κάτωθι προδιαγραφές

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

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

III. Αταυτοποιητό δοκίμιο

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Εικόνες και Πίνακες

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

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

Η ανωνυμία των ασθενών πρέπει να διασφαλίζεται. Όλα τα δεδομένα που μπορούν να οδηγήσουν σε ταυτοποίηση (ονόματα, αρχικά, αριθμοί ταυτότητας/ταυτοποίησης/καταγραφής) πρέπει

να μην εμφανίζονται στο κείμενο στις εικόνες και σε πίνακες. Αν είναι απαραίτητο να εμφανίζεται το πρόσωπο ασθενούς, πρέπει να μαυρίζονται τα μάτια. Αν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του ασθενούς από φωτογραφία, λεζάντα ή αντίστοιχο μέρος του κειμένου, πρέπει να συνοποβάλλεται γραπτώς η συγκατάθεσή του.

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

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

11. Βιβλιογραφία

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

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

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

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

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

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

Παραδείγματα βιβλιογραφικών αναφορών:

Άρθρα περιοδικών:

Özdemir V, Patrinos GP. David Bowie and the Art of Slow Innovation: A Fast-Second Winner Strategy for Biotechnology and Precision Medicine Global Development. OMICS 2017; 21(11): 633-637.

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

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

Βιβλία:

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

Κεφάλαια βιβλίων:

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

Πρακτικά συνεδρίων:

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

Ψηφιακά έγγραφα:

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

Σε περίπτωση αμφιβολίας, αναγράψτε τον πλήρη τίτλο του περιοδικού.

12. Διαδικασία Κρίσης και αναθεώρησης υποβληθεισών εργασιών

Η αποδοχή προς δημοσίευση αποφασίζεται από τον Διευθυντή Σύστασης 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 αρτιότητας του κειμένου, αποδοχή ορθογραφικών, γραμματικών και συντακτικών διορθώσεων και έλεγχο της εισαγωγής και ορθής αρίθμησης και αναφοράς πινάκων και εικόνων. Μετά την ψηφιακή δημοσίευση της εργασίας δεν είναι εφικτές διορθώσεις, εκτός από τη δημοσίευση διορθώσεων (Erratum) σε επόμενα τεύχη. ●