

Εξατομικευμένη Ιατρική

- Κυβερνοβιοασφάλεια: Κίνδυνοι και Προκλήσεις στη Διασφάλιση της εξατομικευμένης θεραπείας στο σύγχρονο κοινωνικοοικονομικό γίνεσθαι
- Φαρμακογονιδιωματική και αξιολόγηση νέων φαρμάκων
- Ψυχιατρική Φαρμακογονιδιωματική



PERMed4HEALTH

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΨΕΙΑ

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. Πατρinός***Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΦΕΘ, Πάτρα*ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Κλειώ Αναστασοπούλου***Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα***Δημήτριος Βλαχάκης***Επίκουρος Καθηγητής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών***Γεράσιμος Βουτσινάς***Ερευνητής Α', Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»
Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών, Αθήνα***Σίσσυ Ευθυμιάδου***Ερευνήτρια Β', Ελληνικός Γεωργικός Οργανισμός "ΔΗΜΗΤΡΑ"***Ιωάννα Μαρουλάκου***Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη***Σωτηρία Μπουκουβάλα***Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη***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

- 41 - 46 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΝΕΑ**
- 48 - 53 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**
Κυβερνοβιοασφάλεια: Κίνδυνοι και Προκλήσεις στη Διασφάλιση της εξατομικευμένης θεραπείας στο σύγχρονο κοινωνικοοικονομικό γίγνεσθαι
Ιωάννης Γ. Χατζής, Αγγελική Γριβοπούλου, Περικλής Ρόμπολας
- 54 - 75 **ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**
Φαρμακογονιδιωματική και αξιολόγηση νέων φαρμάκων
Ελένη Μερκούρη-Παπαδήμα, Γεώργιος Π. Πατρinός
- 76 - 82 **ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ**
Ψυχιατρική Φαρμακογονιδιωματική
Μανούσος Ε. Καμπούρης
- 84-86 **ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ**

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

Η επίδοση Γενετικών δεικτών κινδύνου Αφροαμερικανικής προέλευσης διαφέρει μεταξύ αφρικανικών πληθυσμών

Τα αποτελέσματα πολυγονιδιακών δεικτών κινδύνου που προκύπτουν από αφροαμερικανούς σύμφωνα με μια νέα μελέτη στο Nature's Medicine είναι μεν περισσότερο συμβατά με υποσαχάριους πληθυσμούς απ' όση είναι τα αντίστοιχα που προκύπτουν από Ευρωπαίους, αλλά όχι με ομοιογενή τρόπο, καθώς οι επιδόσεις συμβατότητας ποικίλλουν ανά αφρικανικό πληθυσμό όπου εφαρμόζονται

Οι περισσότερες μελέτες συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους αναφέρονται σε ομάδες εν πολλοίς ευρωπαϊκού υποβάθρου, επομένως οι πολυγονιδιακοί δείκτες κινδύνου που αναπτύχθηκαν με βάση αυτές δεν έχουν ιδανική επίδοση σε γενετικά διαφορετικούς πληθυσμούς, όπως είναι οι Αφρικανοί. Κατά τον Segun Fatumo εκ των πρώτων συγγραφέων και μέλος της Ερευνητικής ομάδας Αφρικανικής Υπολογιστικής Γονιδιωματικής «η έλλειψη τέτοιων δεικτών βασισμένων σε Αφρικανικούς πληθυσμούς δυσχεραίνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου και συνεπώς τις στοχευμένες θεραπείες στα πλαίσια της Ιατρικής Ακρίβειας, οδηγώντας σε ανισότητες στην περίθαλψη»

Στην νεότερη εργασία τους οι ερευνητές συνέκριναν την επίδοση σε υποσαχάριους Αφρικανούς πολυγονιδιακών δεικτών λιπιδαιμικής πρόγνωσης οι οποίοι προκύπτουν από δεδομένα από αφροαμερικανούς ή πολυεθνικούς πληθυσμούς σε σχέση με αυτούς από δεδομένα ευρωπαϊκών πληθυσμών. Αν και οι δείκτες που αναπτύχθηκαν από Αφροαμερικανούς γενικώς ήταν καταλληλότεροι, η επίδοσή τους διέφερε μεταξύ των δύο εξετασθεισών ομάδων: τους νοτιοαφρικανούς Ζουλού και τους ιθαγενείς της Ουγκάντα. Οι πολυγονιδιακοί δείκτες που αναπτύχθηκαν βασίστηκαν σε συνοπτικά στατιστικά δεδομένα από το πρόγραμμα του Ενός Εκατομμυρίου Βετεράνων που ξεκίνησε το 2011 για να συλλέξει από

Αμερικανούς βετεράνους γενετικά και άλλα δεδομένα. Χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα εκτίμησης λιπιδαιμικής πρόγνωσης από υποπληθυσμούς ευρωπαϊκής, αφροαμερικανικής και πολυεθνικής (λατινοαμερικανικής, αφροαμερικανικής και ευρωπαϊκής) καταγωγής και εξετάστηκαν επί των δύο προαναφερθέντων πληθυσμών υποσαχάριων Αφρικανών.

Όσον αφορά τους Ζουλού, ο ακριβέστερος προγνωστικός δείκτης για την παράμετρο LDL-C (χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) προέκυψε από αφροαμερικανούς, ακολουθούμενος από τον δείκτη του πολυεθνικού πληθυσμού. Στους Ουγκαντιανούς, αν και ο αφροαμερικανικός προέλευσης δείκτης ήταν πάλι ο καλύτερος, η επίδοσή του ήταν πολύ υποβαθμισμένη. Το ίδιο συμπέρασμα βγήκε και με πολυγονιδιακό δείκτη για την πρόγνωση της ολικής χοληστερόλης (αποτελούμενο από 286 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς). Εκτός από τις διαφορές στις αλληλικές συχνότητες των εν λόγω δεικτών, υπήρξαν διαφορές στην ηλικία και τον ενδείκτη μάζας σώματος στις δύο ομάδες, που μπορεί να επηρέασαν την αναγωγή. Επιπλέον η ομάδα των Ζουλού ήταν αστικοποιημένη ενώ των Ουγκαντιανών όχι. Συνεπώς τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την επίδοση των πολυγονιδιακών δεικτών κινδύνου. Το συμπέρασμα, κατά τους ερευνητές είναι η ανάγκη για περισσότερη προσπάθεια βελτιστοποίησης της πολυγονιδιακής πρόβλεψης στην Αφρική, λόγω της ακαταλληλότητας των προαναφερθέντων δεικτών για προληπτική υγειονομική φροντίδα, καθώς οι φτωχές και διαφέρουσες επιδόσεις τους σε πληθυσμούς με κοινή γενετική καταγωγή υποδεικνύουν πιθανότητα ανακριβών εκτιμήσεων σε διαφορετικούς υποσαχάριους πληθυσμούς. ●

Αλληλούχηση αρχαίου γονιδιώματος αποκαλύπτει στοιχεία ατόμου που πέθανε στην Πομπηία

Μια ομάδα από Ιταλία, Δανία και ΗΠΑ χρησιμοποίησε γενετικά δεδομένα από λείψανα που βρέθηκαν στην Πομπηία, για να χαρακτηρίσει το πληθυσμό που κατοικούσε την αρχαία ιταλική πόλη που καταστράφηκε από την ηφαιστιακή έκρηξη του Βεζούβιου σχεδόν 1,900 χρόνια πριν, το 79 μΧ. Η δημοσίευση έγινε στο Scientific Reports και ο Fabio Macchiardi, εκ των Αντεπιστελλόντων Συγγραφέων ερευνητής μοριακής ψυχιατρικής, στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, δήλωσε ότι πριν από την εργασία τους, μόνο μικρά τμήματα γενετικού υλικού είχαν απομονωθεί από οστά, παρέχοντας σπαράγματα πληροφοριών, ενώ η ομάδα του αλληλούχησε πλήρως τουλάχιστον ένα γονιδίωμα νεαρού άνδρα, διότι το κρανίο του είχε καλυφθεί μέσα σε κέλυφος ελαφρόπετρας που διατήρησε την ακεραιότητα του DNA.

Οι ερευνητές απομόνωσαν DNA από τα πετρώδη οστά του υποκειμένου (ηλικίας 35-40, ανευρέθηκε στον Οίκο των Τεχνητών «Casa del Fabbro») επαρκές για την σύνθεση πλήρους γονιδιώματος με μέση κάλυψη 0.4X. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αλληλουχίες 471 ατόμων από πληθυσμούς της δυτικής Ευρασίας αλλά και αλληλουχίες από υποκείμενα αρχαίων που εκτείνονται ως την ανώτερη παλαιολιθική περίοδο. Έτσι, η ομάδα μπόρεσε να διαπιστώσει ότι το γονιδίωμα του υποκειμένου είχε κοινά χαρακτηριστικά με ιταλικά και ρωμαϊκά γονιδιώματα, που ανάγονται σε μια ομάδα από την νεολιθική Ανατολία αλλά και με γονιδιώματα του ευρύτερου μεσογειακού χώρου. Συγκεκριμένα μιτοχονδριακοί απλότυποι και απλότυποι του χρωμοσώματος Y παραπέμπουν σε αντίστοιχα ευρήματα από τη Σαρδηνία, που δεν έχουν βρεθεί σε ρωμαϊκά αυτοκρατορικά λείψανα στην κυρίως Ιταλία, κάτι

που υπαινίσσεται γενετική ετερογένεια στον ιταλικό πληθυσμό της εποχής.

Εξετάζοντας τα λείψανα οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το υποκείμενο ασθενούσε από τη Νόσο του Pott, που ενέχει τον μικροοργανισμό *Mycobacterium tuberculosis*, που μολύνει την σπονδυλική στήλη. Ερευνώντας με μεταγονιδιωμιακές προσεγγίσεις για παρουσία αλληλουχιών του συμπλέγματος ειδών *Mycobacterium tuberculosis* βρέθηκαν μόλις 400 σχετικά τμήματα DNA, αν και υπήρξαν πολύ περισσότερα απ' το ευρύτερο γένος *Mycobacterium*, πιθανολογώντας διαφορετικό πλην συγγενές παθογόνο και πιθανώς μικτή λοίμωξη.

Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα ευρήματά τους θεμελιώνουν την εφεξής έντονη και εκτενή παλαιογενετική ανάλυση ως μέσο ανασύστασης της γενετικής ιστορίας του πληθυσμού της Πομπηίας, η οποία αποτελεί ένα μοναδικό αρχαιολογικό χώρο. Χάρη στον τεράστιο όγκο συμβατικών αρχαιολογικών δεδομένων που έχουν συλλεχθεί τον προηγούμενο αιώνα, η παλαιογενετική ανάλυση θα επιτρέψει την ανασύσταση του τρόπου ζωής στην πόλη της Αυτοκρατορικής Περιόδου της Ρώμης.

Αν και η ομάδα προσπάθησε να ανακτήσει γενετικό υλικό και από ένα δεύτερο, θήλυ άτομο που βρέθηκε στον ίδιο χώρο, οι αλληλουχίες που ανακτήθηκαν αντιστοιχούσαν σε πολύ περιορισμένη κάλυψη του γονιδιώματος, μόλις 0.0013X. Οι υπεύθυνοι του Αρχαιολογικού χώρου ενδιαφέρονται για αλληλούχηση επιπλέον γονιδιωμάτων και περισσότερες παλαιογενετικές μελέτες, καθώς πολλά ιταλικά εργαστήρια διαγκωνίζονται για πόρους που έχουν προβλεφθεί για τέτοιες προσπάθειες κατά τον Macchiardi. ●

Η γονιδιωμιακή ανάλυση του SARS-CoV-2 αποκαλύπτει καλύτερα προσαρμοσμένες μεταλλάξεις

Χρησιμοποιώντας μια νέα μέθοδο μοντελοποίησης μια ομάδα με επικεφαλής ερευνητές από το Broad Institute, το Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης και το Πανεπιστήμιο του Χάρβαρντ εξόρυξε δεδομένα από πλήρεις αλληλουχίες του γονιδιώματος εκατομμυρίων απομονωμένων δειγμάτων SARS-CoV-2, όπου προέκυψαν υποκαταστάσεις που φαίνεται να ενισχύουν την προσαρμοστικότητα του κορωνοϊού.

Όπως ανέφεραν στο Science, οι ερευνητές βασίστηκαν σε μια ιεραρχική μπαλεσουανή πολυωνυμική μέθοδο μοντελοποίησης λογιστικής παλινδρόμησης γνωστή ως PyR0 για να αξιολογήσουν τις κατανομές ιικής γενεαλογίας, τη γεωγραφική επικράτηση και την εκτιμώμενη προσαρμογή σε σχέση με ιικές μεταλλάξεις με βάση τις δημόσια διαθέσιμες αλληλουχίες γονιδιώματος για σχεδόν 6,4 εκατομμύρια απομονωμένων δειγμάτων SARS-CoV-2 που

συλλέγονται παγκοσμίως.

«Το [P]yR0 παρέχει μια αυτοματοποιημένη προσέγγιση σε όλο το γονιδίωμα για την ανίχνευση γενεαλογικών με αυξημένη προσαρμοστικότητα. Συνδυάζοντας μια μοντελοποιημένη αξιολόγηση της προσαρμογής των διαφόρων στελεχών με τους απόλυτους αριθμούς κρουσμάτων, το μοντέλο μας παρέχει μια συνολική εικόνα των γεγονότων των δύο πρώτων ετών της πανδημίας.» έγραψαν οι Jacob Lemieux (με υπαγωγή στο Broad Institute και το Massachusetts General Hospital) και Pardis Sabeti (με υπαγωγή στο Broad, Harvard, the Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness, και στο Howard Hughes Medical Institute), που είναι οι αντεπιστέλλοντες συγγραφείς της μελέτης. Συνδυαστικά, αυτά τα δεδομένα αποκάλυψαν μεταλλάξεις υποκατάστασης σε αλληλουχίες κωδικοποίησης πρωτεϊνών οι οποίες ενισχύουν την προσαρμοστικότητα και φαίνεται να έχουν βελτιώσει την προσαρμογή του SARS-CoV-2 με την πάροδο του χρόνου. Εκτός της πρωτεΐνης ακίδας, για παράδειγμα, η ομάδα επισήμανε ύποπτες υποκαταστάσεις σε αλληλουχίες που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου ή και μη δομικές πρωτεΐνες.

«Εφαρμοσμένο στο σύνολο των δημοσίων διαθέσιμων γονιδιωμάτων SARS-CoV-2, το [PyR0] παρέχει μια γονιδιωματική άποψη των μεταλλάξεων που οδηγούν σε βελτιστη προσαρμογή του ιού, εντοπίζοντας πειραματικά επιβεβαιωμένες αιτιακές μεταλλάξεις στην αλληλουχία κωδικοποίησης της πρωτεΐνης της ακίδας και υπογραμμίζοντας τον ρόλο των μεταλλάξεων που δεν αφορούν την ακίδα» έγραψαν οι συγγραφείς. Σημείωσαν περαιτέρω τη σημασία του εντοπισμού μεταλλάξεων στις αλληλουχίες ORF1b και ORF1a που κωδικοποιούν το πρωτεϊνικό τμήμα του νουκλεοκαψιδίου, και οι οποίες έχουν προκα-

λέσει σχετικά μικρότερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Η προσέγγιση μοντελοποίησης κατέστησε επίσης δυνατή την πρόβλεψη της σχετικής προσαρμοστικότητας και των πιθανών προτύπων ανάπτυξης για τις νεοανιχνευθείσες γενεαλογίες SARS-CoV-2 με βάση τις κατατομές των γονιδιωματικών αλληλουχιών, εξήγησαν οι ερευνητές. «Το PyR0 προβλέπει την ανάπτυξη νέων γενεαλογικών γραμμών από τη μεταλλακτική τους κατατομή, τις κατατάσσει ως προς την προσαρμογή τους καθώς προκύπτουν νέες αλληλουχίες και δίνει προτεραιότητα σε μεταλλάξεις ενδιαφέροντος (βιολογικού και δημόσιας υγείας) για λειτουργικό χαρακτηρισμό», κατά τους συγγραφείς.

Γενικότερα, οι ερευνητές επεσήμαναν ότι το νέο τους μοντέλο μπορεί να προσφέρει μια ματιά στις μοριακές διεργασίες που διέπουν την βελτιωμένη προσαρμογή των ιών, ενώ αποκαλύπτει ευρύτερα πρότυπα εξέλιξης του ιού κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Με βάση τα δεδομένα για τις γενεαλογικές γραμμές που έχουν χαρακτηριστεί μέχρι στιγμής, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι κύριες εξ' αυτών τείνουν να διαφοροποιούνται σε σχετικά περισσότερο προσαρμοσμένες υποκατηγορίες που στη συνέχεια αντικαθίστανται από νέες γενεαλογικές γραμμές ή από παραλλαγές με περαιτέρω προσαρμοστικές αναβαθμίσεις.

«Ορισμένες γενεαλογικές γραμμές βελτιώθηκαν σε όρους προσαρμογής περισσότερο από άλλες κατά τη διάρκεια της πανδημίας», ανέφεραν οι συγγραφείς, σημειώνοντας ότι οι διαφορές προσαρμοστικότητας εντός των γενεαλογικών γραμμών υποδηλώνουν ότι «η τάση για απόκτηση νέων μεταλλάξεων ακίδας εξαρτάται από το σύνολο των μεταλλάξεων που καθορίζουν μια γενεαλογική γραμμή, γεγονός συμβατό με φαινόμενα επίστασης». ●

Η μηχανική εκμάθηση βοηθά στην ταυτοποίηση γονιδίων και κυτταρικών τύπων που ενέχονται σε βαριάς μορφής COVID-19

Mε τη βοήθεια της μηχανικής εκμάθησης μια ομάδα από τις ΗΠΑ, το ΗΒ, την Ολλανδία και την Ιταλία προσεγγίζει γονίδια και κυτταρικούς τύπους που φαίνεται να ενέχονται στην εμφάνιση σοβαρής μορφής COVID-19 σε σχετικώς νεαρές ηλικίες.

Σύμφωνα με τον Michael Snyder, κάτοχο της έδρας της γενετικής στο Stanford Medicine και της μελέτης που δημοσιεύτηκε στο Cell Systems., το γονιδιακό τοπίο της βαρύτητας της COVID-19 αναφάνεται και οδηγεί σε καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης της νόσου και συνεπώς

ενέχει τη δυναμική για ανάπτυξη νέων στρατηγικών πρόληψης και εντοπισμό θεραπευτικών στόχων. Οι ερευνητές εντόπισαν άνω των 1000 γονιδίων που ενέχονται στον κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής COVID-19, τα οποία φαίνεται να αντιπροσωπεύουν το 77% των αντιστοιχών κληρονομικών παραγόντων κινδύνου, ενώ συνέδεσαν τον κίνδυνο για σοβαρή νόσηση με συγκεκριμένους τύπους κυττάρων όπως τα NK και τα T κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και με την προχωρημένη ηλικία, υποκείμενα νοσήματα όπως διαβήτης, υψηλός ενδείκτης

μάζας σώματος (υπέρβαροι) και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες κινδύνου.

Η ομάδα ανέλυσε δεδομένα ομικής φύσης, όπως αλληλούχηση RNA από μοναδικό πυρήνα, και αλληλούχηση ATAC από μοναδικό πυρήνα από 5,101 κρούσματα COVID-19 και σχεδόν 1,4 εκατομμύρια δείγματα ελέγχου από προηγούμενες μελέτες ανθρώπινου πνευμονικού ιστού και συναφών κυταρικών τύπων ευρωπαϊκής προέλευσης, προερχόμενα από το αρχείο της «Πρωτοβουλίας για την Γενετική των Ξενιστών της COVID-19» με μια μέθοδο μηχανικής εκμάθησης RefMap. Ο σκοπός ήταν η διαπίστωση συσχέτισης παραλλαγών που εηρεάζουν την σοβαρότητα της νόσησης με την γονιδιακή ρύθμιση σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων

Κατά τον Michael Snyder είναι η πρώτη φορά που συνδυάστηκαν δεδομένα μονήρων κυττάρων που χαρτογραφούν ρυθμιστικές περιοχές σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους με δεδομένα συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους και μηχανική εκμάθηση ώστε να εντοπιστούν και τα γονίδια και οι κυτταρικοί τύποι που ευθύνονται για την βαριά συνδρομή COVID-19 σε νεαρά άτομα.

Τα αποτελέσματα φιλτραρίστηκαν επιπλέον με περιληπτική στατιστική από μια μεγάλη μελέτη συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους για COVID-19 της εταιρείας 23andMe με περισσότερα από 15,000 κρούσματα και άνω του ενός εκατομμυρίου μάρτυρες αρνητικούς για SARS-CoV-2. Οι ερευνητές επίσης ανέλυσαν σχέσεις μεταξύ των κυτταρικών τύπων που εκφράζουν γονίδια τα οποία ενέχονται, βάσει της ανάλυσης που διεξήχθη με την μηχανική εκμάθηση RefMap. Έτσι, παρατηρήθηκαν διακυτταρικές

αλληλεπιδράσεις που είναι ύποπτες για επιδείνωση της βαρύτητας της νόσησης από λοίμωξη με SARS-CoV-2 σε άτομα κάτω των 60 ετών.

Συνολικά, οι ερευνητές ανίχνευαν 1.370 γονίδια με προφανείς ρυθμιστικές αλληλεπιδράσεις με γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με σοβαρή νόσο COVID-19 σε πολλούς τύπους κυττάρων. Τόνισαν ότι οι σπάνιες και κοινές παραλλαγές που εμπίπτουν σε περιοχές RefMap που συσχετίζονται με σοβαρή νόσηση COVID-19 ήταν ιδιαίτερα συχνές στα αιμοποιητικά κύτταρα, πχ συγκριτικά με τα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά σε T κύτταρα και σε ένα υποσύνολο κυττάρων NK που, κατά τον Snyder, εμπλέκονται στην παραγωγή κυττοκινών. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα βαρύτερα προσβεβλημένα άτομα έχουν λιγότερο αποτελεσματική έκφραση των εντοπισθέντων γονιδίων, και επομένως εικάζεται ότι οι ευπαθείς ασθενείς μπορεί να έχουν αποδυναμωμένη κυτταρική ανοσία.

Αν και οι συγγραφείς της μελέτης προειδοποίησαν ότι «τα δεδομένα γενετικής ανακάλυψης επικεντρώνονται σε μεγάλο βαθμό σε άτομα με ευρωπαϊκή καταγωγή, η οποία μπορεί να περιορίσει την ευρεία εφαρμοσιμότητα», σημείωσαν ότι τα ευρήματα μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε στρατηγικές για την ενίσχυση της δραστηριότητας των NK κυττάρων σε ασθενείς με COVID-19 ή για τη γενετική πρόβλεψη του κινδύνου σοβαρής COVID-19 σε ενήλικες κάτω των 60 ετών, οι οποίοι είναι λιγότερο πιθανό να έχουν ηλικιακά υποβαθμισμένη ανοσοαπόκριση, θέτοντας τα θεμέλια για ένα γενετικό τεστ που μπορεί να προβλέψει ποιος γεννιέται με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρό COVID-19 κατά τον Σνάιντερ. ●

Η δημογραφική προτυποποίηση αρχαίων γονιδιωμάτων υποδεικνύει την προέλευση των πρώτων αγροτικών κοινοτήτων από μικτούς πληθυσμούς

Οι πρώτοι αγρότες στον κόσμο πιθανότατα δεν προέκυψαν ως ένας ομοιογενής πληθυσμός στην Εύφορη Ημισέληνο, αλλά μέσω μιας ανάμιξης ομάδων, σύμφωνα με μια νέα μελέτη αρχαίων γονιδιωμάτων. Η γεωργία θεωρείται ότι εμφανίστηκε πριν από περίπου 13.000 χρόνια στη Νοτιοδυτική Ασία και τη Μέση Ανατολή πριν εξαπλωθεί μέσω Τουρκίας και Ελλάδας ως τη Δυτική Ευρώπη. Αλλά η ακριβής γενετική προέλευση αυτών των πρώτων αγροτών ήταν ασαφής.

Μια διεθνής ομάδα ερευνητών αλληλούχησε τα γονιδιώματα 15 αρχαίων ατόμων που ζούσαν στη Νοτιοδυτική

Ασία, τη Μέση Ανατολή και την Ευρώπη κατά τη διάρκεια του πρώιμου Ολόκαινου και τα συνέκρινε με έναν αριθμό προηγούμενων αλληλουχημένων γονιδιωμάτων από άλλα αρχαία άτομα. Όπως ανέφεραν στο Cell, οι ερευνητές εισήγαγαν αυτά τα δεδομένα σε δημογραφικά μοντέλα για το πώς άλλαξαν τόσο οι πληθυσμοί των κυνηγών-τροφοσυλλεκτών όσο και οι αντίστοιχοι πρώιμοι αγροτικοί με την πάροδο του χρόνου.

«Βλέπω τη μελέτη ως την πρώτη απόπειρα επίδειξης δημογραφικής μοντελοποίησης με βάση το αρχαίο DNA», δήλωσε ο αρχαιότερος συγγραφέας Laurent Excoffier

από το Πανεπιστήμιο της Βέρνης. Οι ερευνητές ανέλυσαν αρχικά τα ουδέτερα τμήματα των γονιδιωμάτων από 25 αρχαία άτομα για να τα ομαδοποιήσουν σε τρεις περιληπτικές ομάδες: Ευρωπαίους κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες, Δυτικούς πρώιμους αγρότες και ένα σύμπλεγμα που αποτελείται από έναν πρώιμο Ιρανό αγρότη και έναν Μεσολιθικό κυνηγό-τροφοσυλλέκτη από τον Καύκασο.

Χρησιμοποιώντας αυτές τις τρεις ομάδες, οι ερευνητές δημιούργησαν στη συνέχεια έναν αριθμό μοντέλων για να περιγράψουν πώς θα μπορούσαν να έχουν διαφοροποιηθεί οι πληθυσμοί. Αυτά τα μοντέλα προϋπέθεσαν ότι τα μελετούμενα άτομα κατάγονταν από τρεις μεγαλύτερους μεταπληθυσμούς που ονόμασαν Δυτικούς, Κεντρικούς και Ανατολικούς. Προσθέτοντας σιγά σιγά δεδομένα από επιπλέον αρχαία άτομα στα μοντέλα, οι ερευνητές συνέθεσαν μια πιθανή δημογραφική ιστορία. Συνολικά, παρατήρησαν ότι ο προγονικός πληθυσμός όλων των ατόμων του δείγματος ήταν γενετικά στενά συνδεδεμένος με τους πρώτους Ιρανούς αγρότες και τους κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες από τον Καύκασο, αλλά στη συνέχεια χωρίστηκε, με τους προγόνους των Ευρωπαίων κυνηγών-τροφοσυλλεκτών να μετακινούνται στην Ευρώπη και άλλους να παραμένουν στη Νοτιοδυτική Ασία.

Το μοντέλο υποδεικνύει περαιτέρω ότι οι Ευρωπαίοι κυνηγοί-τροφοσυλλέκτες χωρίστηκαν περαιτέρω σε δύο υποομάδες πριν από περίπου 23.000 χρόνια, αφού αντιμετώπισαν ένα ακραίο σημείο πληθυσμιακής στενωπού κατά τη διάρκεια του Τελευταίου Μεγίστου της εποχής των Παγετώνων, το οποίο πιθανότατα ευθύνεται για το χαμηλό επίπεδο γενετικής ποικιλότητας στην ομάδα. «Αυτό είναι ένα νέο εύρημα και οδηγεί σε μια διαφορετική ερμηνεία για την κοινωνική δομή αυτών των πληθυσμών κυνη-

γών-τροφοσυλλεκτών», είπε ο Excoffier. «Αυτό που σημαίνει για εμάς είναι ότι ίσως υπήρχαν περισσότερες συνδέσεις μεταξύ διαφορετικών ομάδων».

Οι ερευνητές ανακάλυψαν περαιτέρω ότι οι πρόγονοι των δυτικών πρώιμων αγροτών είχαν κοινό πρόγονο με κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες από τον Καύκασο, αλλά ότι είχαν επίσης κοινό πρόγονο με τους Ευρωπαίους κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες που είχαν διέλθει μια πληθυσμιακή στενωπό. Αυτοί οι πρώτοι αγρότες της Ανατολίας και της Ευρώπης υπέστησαν περαιτέρω γενετική παρέκκλιση καθώς επεκτάθηκαν προς τα δυτικά. Αυτή η μοντελοποίηση, σημείωσαν, δείχνει ότι δεν υπήρχε μια ενιαία πολιτιστική ή γενετική προέλευση όλων των αγροτών.

Τα ευρήματα των ερευνητών υπογραμμίζουν περαιτέρω την επίδραση του κλίματος και των μεταβολών της θερμοκρασίας στους ανθρώπινους πληθυσμούς. Πριν από το τελευταίο μέγιστο των παγετώνων (27.000 χρόνια στο παρελθόν), οι άνθρωποι πληθυσμοί στην περιοχή δεν ήταν πολύ δομημένοι. Αλλά διαχωρίστηκαν κατά τη διάρκεια του τελευταίου μεγίστου παγετώνων - καθώς οι πληθυσμοί υποχώρησαν σε παγετωνικά καταφύγια - σε δύο δυτικούς και έναν ανατολικό πληθυσμό. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της Διασταδιακής περιόδου Bølling, προέκυψαν επιμιξίες και ακολούθησε ο διαχωρισμός κατά τη διάρκεια της Παλαιότερης Δρυάδας πριν από περίπου 13.800 χρόνια. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της περιόδου Allerød, περίπου πριν από 12.900 χρόνια, οι πρόγονοι των πρώιμων αγροτών επεκτάθηκαν και υπέστησαν γεγονότα επιμιξίας, τα οποία στη συνέχεια οδήγησαν στη νεολιθική επέκταση του πληθυσμού. Οι ερευνητές σχεδιάζουν στη συνέχεια να αναλύσουν επιπλέον αρχαία γονιδιώματα από διαφορετικές εποχές και τοποθεσίες. ●

Ερευνητές εξορύσσουν από τη βρετανική Biobank Data ευρωπαϊκά δεδομένα πληθυσμιακής γενετικής

Μια ερευνητική ομάδα από την Ιρλανδία διαλεύκανε μερικές από τις πρόσφατες γενετικές σχέσεις και γεγονότα διαφοροποίησης μεταξύ πληθυσμών στην Ευρώπη αξιοποιώντας τα πρότυπα απλοτύπων που υπάρχουν κατατεθειμένα στη UK Biobank.

«Εκτός από την αξιοποίηση και την επαύξηση της προηγούμενης γνώσης στην Ευρώπη, τα αποτελέσματά μας καθιστούν το UKBB πόρο διαφορετικών γενεαλογιών πέρα από τη Βρετανία. Αυτές οι παγκόσμιες καταβολές που δειγματίστηκαν στο UKBB μπορεί να συμπληρώνουν

και να ενημερώνουν τα δεδομένα ερευνητών που ενδιαφέρονται για συγκεκριμένες κοινότητες ή περιοχές που δεν περιορίζονται στη Βρετανία». δήλωσε ο πρώτος και αντεπιστέλλων συγγραφέας Edmund Gilbert, ερευνητής φαρμακευτικών και βιομοριακών επιστημών στο Royal College of Surgeons.

Όπως ανέφεραν στα Πρακτικά της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών, οι ερευνητές ανέλυσαν κατατομές απλοτύπων για 5.550 ευρωπαϊκής καταγωγής συμμετέχοντες στη Βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου που προέρχονται από 47 χώρες ή περιοχές, ερευνώντας τα κοινά τμή-

ματα της ταυτότητας ανά καταγωγή (IBD) για να εξετάσουν το εύρος των ευρωπαϊκών προγονικών καταβολών που υπάρχουν στην πληθυσμιακή μελέτη και στις προφανείς σχέσεις μεταξύ αυτών των πληθυσμών. «Πρόσφατες αναλύσεις κοινών απλοτύπων σε συγκεκριμένους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς έχουν αποκαλύψει ήπια γενετική διαφοροποίηση που απηχεί την ιστορία», εξήγησαν οι συγγραφείς. «Η αντίστοιχη κατανόηση σε ολόκληρη την ευρωπαϊκή ήπειρο θα τοποθετούσε αυτές τις γνώσεις σε ένα ευρύτερο πλαίσιο και θα επεξέτεινε την κατανόηση σε περιοχές που δεν περιγράφονται καθόλου.»

Η ομάδα προσπάθησε να επιλέξει για την ανάλυση συμμετέχοντες στη Βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου προερχόμενους από όσο το δυνατόν περισσότερα μέρη της Ευρώπης, χρησιμοποιώντας φαινοτυπικά δεδομένα για να υποβοηθηθεί η ανεύρεση ατόμων από ευρύ φάσμα πληθυσμών.

Από τα διαθέσιμα γενετικά δεδομένα, οι ερευνητές ανακάλυψαν δεκάδες γενετικές ομαδοποιήσεις, καθώς και ευρύτερες ομάδες καταγωγής που περιλαμβάνουν πληθυσμούς στη Βορειοδυτική Ευρώπη, την Κεντρική/Ανατολική Ευρώπη και τη Νότια Ευρώπη. Επίσης αντιλήφθηκαν λεπτομερέστερα τις γενετικές διαβαθμίσεις που συνέδεαν πληθυσμούς εντός και μεταξύ αυτών των περιοχών, συμπεριλαμβανομένης μιας συνεχούς εξελικτικής γραμμής από Βορρά προς Νότο.

Ενώ άτομα από ορισμένες περιοχές είχαν σε σημαντικό βαθμό κοινούς απλότυπους, οι αναλύσεις της ομάδας εντόπισαν περισσότερο γενετικώς ανομοιογενή μέρη της Ευρώπης και άτομα με καταγωγή που δεν εξηγούνταν εύκολα μόνο από τη χώρα γέννησης.

Οι ερευνητές επίσης πήραν μια ιδέα από μικρότερης κλίμακας ομαδοποιήσεις πληθυσμών ή γενετικά πρότυπα που επικρατούσαν σε ορισμένα μέρη της ηπείρου, όπως οι βρετανικές, ιρλανδικές, σκανδιναβικές και άλλες ομαδοποιήσεις καταγωγής στη Βόρεια Ευρώπη, ομαδοποιήσεις στην περιοχή της Βαλτικής και άλλες στην Κεντρική, Ανατολική και Νότια Ευρώπη.

Με βάση αυτά και άλλα ευρήματα, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το σύνολο δεδομένων του UK Biobank φαίνεται να φιλοξενεί «έναν πλούτο καταγωγής που δεν περιορίζεται στους προγόνους των κατοίκων της Βρετανίας ή της Ιρλανδίας, ο οποίος μπορεί να ενδιαφέρει τους ερευνητές που ασχολούνται με κοινότητες με μη ευρωπαϊκή καταγωγή που ενδεχομένως μετείχαν στη δειγματοληψία του UKBB». «Συνολικά», έγραψαν, «η εργασία μας έχει αποδείξει τη χρησιμότητα μελετών εντός μεγάλων κοσμοπολίτικων βιοτραπεζών στην σύνθεση ενός διαφωτιστικού ηπειρωτικού δείγματος ευρωπαϊκών γονότυπων. Το χρησιμοποιήσαμε για να επεκτείνουμε τον χάρτη του ευρωπαϊκού γενετικού τοπίου και να δείξουμε γενετικές υπογραφές που ενδιαφέρουν τους γενετιστές.» ●

Κυβερνοβιοασφάλεια: Κίνδυνοι και Προκλήσεις στη Διασφάλιση της εξατομικευμένης θεραπείας στο σύγχρονο κοινωνικοοικονομικό γίγνεσθαι

Ιωάννης Γ. Χατζής^{1*}, Αγγελική Γριβοπούλου², Περικλής Ρόμπολας³

¹Δημόσιο Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης Μεσολογγίου, Μεσολόγγι

²Σχολείο Δεύτερης Ευκαιρίας Μεσολογγίου, Μεσολόγγι

³Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λεμεσός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Κυβερνοβιοασφάλεια αποτελεί ένα νέο αναδυόμενο πεδίο της παγκόσμιας βιοασφάλειας που δίνει έμφαση στη συνεχώς αυξανόμενη αλληλεξάρτηση του κυβερνοχώρου και της βιοασφάλειας. Η ανάπτυξη αυτού του επιστημονικού και επιχειρησιακού πεδίου προκύπτει παράλληλα με τη σύγχρονη πραγματικότητα ψηφιοποίησης των οικονομικών, κοινωνικών και πολιτικών δραστηριοτήτων που καθίσταται ζωτική στην πραγματοποίηση εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων και η σημασία της θα αυξάνει καθώς η τεχνητή νοημοσύνη και η ψηφιοποίηση θα επιταχύνονται ποσοτικά και ποιοτικά. Ταυτόχρονα η κυβερνοβιοασφάλεια θέτει τις βάσεις για νέες προ-

σεγγίσεις και προτεραιότητες σε επείγοντα και πολύπλοκα θέματα διεθνούς και εθνικής βιοασφάλειας, ειδικά σε καταστάσεις όπως η πανδημία COVID-19 και άλλες ταχέως εξελισσόμενες και μεταδιδόμενες επιδημίες, με πιθανή υπαρξιακή επίπτωση, όπως οι Βιοκίνδυνοι Πλανητικά Καταστρεπτικής Επίπτωσης (ΒΠΚΕ-GCΒR). Σε ένα τέτοιο πλαίσιο αναδύονται διάφοροι κίνδυνοι ασφάλειας και σημεία τρωτότητας για τους πολίτες και τα κράτη. Υπό αυτή την έννοια είναι ποικίλες οι προκλήσεις που κάθε χώρα καλείται να αντιμετωπίσει για έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση τέτοιων απειλών, τόσο σε εθνικό αλλά και σε διεθνές επίπεδο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κυβερνοβιοασφάλεια, Βιοκίνδυνοι Πλανητικά Καταστρεπτικής Επίπτωσης, εξατομικευμένη θεραπεία, τεχνητή νοημοσύνη

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Δημόσιο Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης Μεσολογγίου, Τέρμα Σπύρου Τρικούπη, 302 00, Μεσολόγγι. Τηλ: 26310-50100
Email: yhatzis@gmail.com

Εισαγωγή

Η Κυβερνοασφάλεια είναι μια αναδυόμενη υβριδική επιστήμη στο πεδίο της οποίας συζεύγνυται η Κυβερνοασφάλεια και η Βιοασφάλεια (1) αλλά και η φυσική ασφάλεια στον κυβερνοχώρο που σχετίζεται με τα βιολογικά συστήματα (2). Ουσιαστικά η Κυβερνοασφάλεια αποτελεί μέρος ενός συστήματος μέτρων που συλλογικά στοχεύουν στη «Διαφύλαξη της Βιοοικονομίας», ένας στόχος που περιγράφεται από τις Εθνικές Ακαδημίες Επιστημών, Μηχανικής και Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (3).

Εξάλλου η ανάπτυξη δικτύων συνεργασίας οργανισμών τα τελευταία χρόνια, έχει επιτρέψει τη δημιουργία δικτυακών υποδομών που είναι ειδικά προσαρμοσμένες στις ανάγκες διαφορετικών εφαρμογών δικτύου. Παράλληλα δύναται να υποστηρίξει τη δημιουργία ευνοϊκών περιβαλλόντων για την ανάπτυξη και αξιολόγηση νέων αρχιτεκτονικών δικτύων και πρωτοκόλλων (4). Παρά την ευρεία εφαρμογή των δικτύων, η κοινή χρήση συσκευών δρομολόγησης και καναλιών επικοινωνίας οδηγεί σε μια σειρά ανησυχιών που σχετίζονται με την ασφάλεια. Έτσι λοιπόν είναι απαραίτητο να παρέχεται προστασία στις υποδομές αυτών των δικτύων, προκειμένου να καταστεί δυνατή η χρήση τους σε πραγματικά, μεγάλης κλίμακας περιβάλλοντα (5), όπως είναι οι πληθυσμιακής κλίμακας υγειονομικές και κλινικές πληροφορίες, ιδίως εκτελεστικής μορφής.

Απειλές και προκλήσεις Κυβερνοβιοασφάλειας

Οι απειλές Κυβερνοβιοασφάλειας γίνονται όλο και πιο σημαντικές στο σύγχρονο κόσμο, καθώς σημειώνεται μεγάλη τεχνολογική πρόοδος η οποία συνεχίζει να επιταχύνεται σε τομείς όπως η τεχνητή νοημοσύνη, η αυτοματοποίηση και η Συνθετική Βιολογία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι κακόβουλες κυβερνοεπιθέσεις (6). Υπό αυτή την έννοια τα μέτρα Κυβερνοβιοασφάλειας αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη σημασία για την πρόληψη ή την προστασία των εφαρμογών των Βιοεπιστημών (7). Εξάλλου οι νέες προκλήσεις της Κυβερνοβιοασφάλειας σχετίζονται με την κατανόηση του εξελισσόμενου πεδίου των απειλών και τον προσδιορισμό νέων κινδύνων, την ανάπτυξη κατάλληλων μέτρων διασφάλισης των δεδομένων, την επικύρωση και εφαρμογή τους και τους ειδικούς κρίσιμους κινδύνους και συνέπειες, σχετιζόμενες με τις επιστήμες της ζωής (6).

Το ερευνητικό ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο πεδίο τα τελευταία χρόνια είναι αυξημένο μιας και ένας σημαντικός αριθμός μελετών πραγματοποιούνται ζητήματα απειλών Κυβερνοβιοασφάλειας με έμφαση στους κινδύνους στον τομέα της Βιοτεχνολογίας, αλλά και συ-

στάσεων όσον αφορά προληπτικά μέτρα και προστασία από σχετικές απειλές των νέων ψηφιακών εργαλείων των επιστημών ζωής και υγείας, ιδία δε στην παροχή υγειονομικών υπηρεσιών μέσω ψηφιακού ορίζοντα, με χαρακτηριστικό αλλά όχι αποκλειστικό παράδειγμα την τηλεϊατρική (2).

Οι προκλήσεις σε σχέση με απειλές Κυβερνοβιοασφάλειας είναι υπαρκτές λόγω και των πιθανών κοινωνικών, οικονομικών, ψυχολογικών επιπτώσεων και άλλων δυσμενών συνεπειών που μπορεί να προκύψουν από τέτοιου είδους συμβάντα (8). Έτσι έμφαση θα πρέπει να δοθεί στις τυπικές αρχιτεκτονικές δικτύων και στους πιθανούς τρόπους εκμετάλλευσης των τρωτών σημείων τους από εισβολείς, μέσω μελέτης δεικτών έκθεσης και ανάπτυξης συστημάτων ανίχνευσης εισβολών (1).

Κίνδυνοι Κυβερνοβιοασφάλειας

Η Κυβερνοασφάλεια για μια βιολογική εφαρμογή έχει διαφορετικές πτυχές από την κανονική ασφάλεια στον κυβερνοχώρο (6). Η διευρυνόμενη ψηφιοποίηση των βιολογικών επιστημών δίνει υπεραξία στα δεδομένα που προκύπτουν, στις πληροφορίες που αλιεύονται, συγκεντρώνονται ή εξορύσσονται και στη γνώση που αποκτάται. Η αδυναμία προστασίας των δεδομένων θα επηρεάσει την ικανότητα μιας εταιρείας ή μιας χώρας να μετάσχει επωφελώς στην επικείμενη τέταρτη βιομηχανική επανάσταση (7) διότι η αυξημένη εξάρτηση από την αυτοματοποίηση διαδικασιών και τη διακίνηση μεγάλου όγκου πληροφορίας με χρήση διαδικτύου καθιστά τις σχετικές υποδομές ευάλωτους στόχους εξαιρετικά υψηλής επίπτωσης (3).

Η έλλειψη προστασίας αυτών των ανθρωποσχετιζόμενων πόρων και των πόρων υλικού και λογισμικού από εισβολή αυξάνει τον κίνδυνο τυχαίας ή εσκεμμένης βλάβης, για παράδειγμα από την απώλεια του ελέγχου της παραγωγικής αλυσίδας ή των αυτοματισμών Βιοασφάλειας και ποιοτικού ελέγχου των βιολογικών προϊόντων. Ως εκ τούτου, τα ισχυρά μέτρα Κυβερνοβιοασφάλειας είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την ασφάλεια των δεδομένων που παράγονται από τον τομέα της Βιοτεχνολογίας όσο και για τη διασφάλιση βασικών υποδομών και των προϊόντων/υπηρεσιών που αυτές προσφέρουν, δηλαδή εκτείνεται στο πλήρες φάσμα παροχών και παραγωγής (1). Η διατήρηση μικροβιακών πληθυσμών βιοτεχνολογικού ενδιαφέροντος σε αποδεκτά επίπεδα, ο έλεγχος της τοξινοπαραγωγής τους σε συνδυασμό με την θαλλική ή βλαστική τους μορφή (αερομεταφερόμενη ή μη) γενικώς ελέγχονται στη βιομηχανία, από εξελιγμένα συστήματα περιβαλλοντικού ελέγχου που λειτουργούν υπό κυβερνοέλεγχο.

Ένα πλαίσιο επιτυχίας της Βιοασφάλειας στον τομέα της γεωργίας και των τροφίμων περιλαμβάνει συμμετοχή των εμπλεκόμενων μερών, συνεργασία στην επίλυση του προβλήματος, απλούστευση του ορισμού της Κυβερνοβιοασφάλειας και ανάπτυξη κοινής γλώσσας μεταξύ των ειδικών. Παράλληλα απαιτείται ευαισθητοποίηση σχετικά με την Κυβερνοβιοασφάλεια εντός και μεταξύ των τομέων του συμπλέγματος γεωργίας και τροφίμων. Η αντιμετώπιση των κινδύνων για το σύστημα γεωργίας και τροφίμων δεν είναι απλώς ένα ζήτημα της επιστήμης της πληροφορικής καθότι εμπλέκονται και άλλες πτυχές ασφάλειας (9), ιδίως η Αγροασφάλεια/Αντιαγροτρομοκρατία.

Ειδικότερα στον 21ο αιώνα, καθώς το πεδίο της βιοάμυνας διασταυρώνεται με τον κυβερνοχώρο οι κυβερνοασφαλείς μπορούν να έχουν σοβαρή οικονομική και κοινωνική επίπτωση. Στον τομέα της Κυβερνοβιοασφάλειας, η σύζευξη της βιοτεχνολογίας και της Κυβερνοασφάλειας προκαλεί ποικίλα σημεία συνδυαστικής τρωτότητας- ένα ασύμμετρο και νεοφανές, σοβαρότατο πρόβλημα για τη βιοάμυνα: Νέες απειλές μπορούν να προκύψουν/σχηματιστούν/παραχθούν και να διαδοθούν με τρόπους που συνδυάζουν τις οδούς των επιθέσεων στον τομέα της Βιοασφάλειας και της Κυβερνοασφάλειας (3). Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η κακόβουλη υποβάθμιση δικτύου που ελέγχει, αυτοματοποιημένα ή υβριδικά, διαδικασίες συνθετικής βιολογίας που δημιουργούν νέους οργανισμούς. Η κακόβουλη παραποίηση δεδομένων μπορεί να δημιουργήσει υπερπαθόγνο η υπεραλλοιογόνο αντί ενός νέου, αποτελεσματικού παραγωγικού μικροοργανισμού. Ο τελευταίος μπορεί να είναι ένα στέλεχος βιοεπεξεργασίας (πχ ζύμωσης) και, το σημαντικότερο, να αποτελεί το βασικό συστατικό ενός βιοτεχνολογικού θεραπευτικού σκευάσματος ή βιοφαρμακευτικών θεραπευτικών σχημάτων, με συναφές παράδειγμα την παραγωγή προβιοτικών.

Για τον προσδιορισμό των αντιληπτικών κινδύνων κατά τη διεπαφή μεταξύ Κυβερνοασφάλειας και Βιοασφάλειας, η Biosecure διεξήγαγε διαδικτυακά μια πιλοτική μελέτη που εξέτασε τις απόψεις ενός διακριτού διεθνούς συνόλου πρωτοπόρων στον τομέα της Βιοτεχνολογίας και της Κυβερνοασφάλειας το διάστημα Οκτωβρίου – Νοεμβρίου 2017. Τα βασικά ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι οι κίνδυνοι Βιοασφάλειας στον κυβερνοχώρο θεωρούνταν δύσκολο να διακριθούν λόγω των διαφοροποιήσεων στους τύπους απειλών, των στόχων και των πιθανών επιπτώσεων τους σε πτυχές της κοινωνικής ζωής. Επίσης φάνηκε ότι οι κίνδυνοι γίνονται μεγαλύτεροι όσο αυξάνει το επίπεδο πολυπλοκότητάς τους σε συνάρτηση με τα υπαρκτά μη αποτελεσματικά

μέτρα αντιμετώπισής τους (1).

Φαίνεται λοιπόν ότι είναι απαραίτητη η συνεχής έρευνα για τη συνεργασία και διεπαφή των διαφορετικών τομέων δραστηριότητας που ενέχονται σε αυτά τα ζητήματα για την ανάπτυξη μιας κοινής γλώσσας επικοινωνίας – και πιθανώς περιληπτικής ορολογίας – αλλά και για τον καλύτερο προσδιορισμό των απειλών και τη συζήτηση πιθανών τρόπων, μεθόδων και πρακτικών αντιμετώπισης των κινδύνων (10). Η ανάπτυξη κατάλληλων στρατηγικών για την προληπτική μείωση των κινδύνων/τρωτότητας Κυβερνοβιοασφάλειας απαιτεί επίσης μια διεπιστημονική προσέγγιση στα συναφή ζητήματα (5). Υπό αυτή την έννοια μια καλή πρακτική αποτελεί η πλατφόρμα Cybersecurity Atlas της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Η πλατφόρμα αυτή υποστηρίζει τη διαχείριση της γνώσης για τη χαρτογράφηση, την κατηγοριοποίηση και την τόνωση της συνεργασίας μεταξύ ευρωπαίων εμπειρογνομόνων στον τομέα της Κυβερνοασφάλειας για την υποστήριξη της ψηφιακής στρατηγικής της Ευρωπαϊκής Ένωσης (11).

Κυβερνοβιοασφάλεια και πανδημία COVID-19

Η Βιολογία και η Βιοτεχνολογία έχουν αλλάξει δραματικά τα τελευταία χρόνια, αφού η εξάρτησή τους από την ψηφιοποίηση και τον αυτοματισμό αλλά και οι επικαλύψεις τους στον κυβερνοχώρο έχουν δημιουργήσει νέα τρωτά σημεία για ακούσιες συνέπειες και δυνατότητες σκοπούμενης εκμετάλλευσης που σε μεγάλο βαθμό υποτιμώνται (6). Στο πλαίσιο της πανδημίας COVID-19, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στις επιπτώσεις της πανδημίας στον κυβερνοχώρο (3).

Με βάση την υπαρκτή τεχνογνωσία και την τρέχουσα κατάσταση της Βιοοικονομίας υπάρχουν ποικίλες αιτιολογικές πτυχές ως συνάρτηση των μοναδικών χαρακτηριστικών της που δύνανται να προκαλέσουν ακούσια ή εκούσια βλάβη στην ανθρώπινη υγεία ή στο περιβάλλον με διαστάσεις που σχετίζονται με τη δημόσια υγεία ή την εθνική ασφάλεια. Ειδικότερα μέσω των θεωρητικών προσεγγίσεων της ανθρώπινης ασφάλειας και της Βιοασφάλειας σε έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής προκύπτει ότι, μέσα από τη θέαση των απειλών για την ασφάλεια υπό το πρίσμα του ατόμου και του κράτους η πανδημία COVID-19 αποτελεί απειλή για την παγκόσμια ασφάλεια (2).

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, υπήρξαν αναφορές για αυξανόμενες απειλές στον κυβερνοχώρο για τις ερευνητικές βάσεις δεδομένων και τις σχετιζόμενες δραστηριότητες (π.χ. παραγωγή θεραπευτικών, εμβολίων, χημικών αντισηπτικών κ.λπ.). Ο έλεγχος των δεδομένων δημιουργεί το πλαίσιο ελέγχου στον κλάδο

της υγειονομικής περιθαλψης, την παγκόσμια οικονομία και την εθνική ασφάλεια, γι' αυτό και δεν θα πρέπει να διακυβεύεται (3). Είναι προφανές το ότι η αλλοίωση των βάσεων εμβολιαστικών δεδομένων, θα μπορούσε να προκαλέσει πραγματικό χάος και πολλές απώλειες υγείας αν ακυρώνονταν τα εμβολιαστικά πιστοποιητικά, ή αν εμφανίζονταν άτομα υψηλού κινδύνου μετάδοσης ως εμβολιασμένα και ως εκ τούτου αποκλείονταν από το εμβολιαστικό πρόγραμμα ενώ διατηρούνταν, λόγω ψηφιακού σφάλματος στην εμβολιαστική κατατομή, ενεργά σε εργασία με μεγάλο αριθμό πιθανών μεταδοτών. Με βάση ότι το πιστοποιητικό εμβολιασμού είναι μια πρώτη και σχετικά ακατέργαστη μορφή εξατομικευμένης θεραπείας/ιατρικής μέριμνας που εκτείνεται στο σύνολο του πληθυσμού ενός κράτους, μπορούν να αντληθούν χρησιμότητα διδάγματα και τις πιθανές επιπτώσεις και τις περιοχές τρωτότητας υπό το πρίσμα της Κυβερνοβιοασφάλειας, τόσο έναντι αυθόρμητων/ατυχηματικών όσο και εναντίον εσκεμμένων προκλήσεων και απειλών.

Κυβερνοβιοασφάλεια και βάσεις δεδομένων υγείας/ Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας και άυλη συνταγογράφηση

Η Ηλεκτρονική Υγεία αφορά τα εργαλεία και τις υπηρεσίες που βασίζονται σε Τεχνολογίες Πληροφορίας και Επικοινωνίας και μπορούν να βελτιώσουν την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπεία, την παρακολούθηση και τη διαχείριση της υγείας (12). Η Ηλεκτρονική Υγεία αποτελεί προτεραιότητα και για την Ευρωπαϊκή Ένωση γεγονός που αποτυπώνεται στο σχέδιο δράσης 2012 – 2020 για την ανάπτυξη της Ηλεκτρονικής Υγείας που διέθεσε στα κράτη – μέλη της. Στο σχέδιο αυτό, εξέχουσα θέση έχει ο σχεδιασμός, η εφαρμογή και υλοποίηση του Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας με έμφαση στις διασυνοριακές υπηρεσίες όπως η ανάπτυξη και διακίνηση μητρώων υγείας ασθενών και η ηλεκτρονική συνταγογράφηση (13,14).

Οι εφαρμογές Ηλεκτρονικής Υγείας στα συστήματα υγείας διεθνώς όπως η χρήση του Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας εγείρει πλήθος νομικών, ηθικών και οικονομικών ερωτημάτων καθώς και ζητημάτων ασφάλειας. Ειδικότερα, λόγω του μεγάλου όγκου των πληροφοριών υγείας διευκολύνεται η λήψη της κατάλληλης κλινικής απόφασης κατά περίπτωση, καθώς επίσης και η έγκαιρη αναγνώριση του λάθους των επαγγελματιών υγείας. Παράλληλα, η μη υιοθέτηση τεκμηριωμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων από τους επαγγελματίες υγείας μπορεί να εγείρει επίσης νομικά ζητήματα σε περίπτωση βλάβης του ασθενούς (15), αλλά από την άλλη μεριά εξασφαλίζει την προσαρμογή της θεραπείας στον ασθε-

νή η οποία ακόμη, και για το ορατό μέλλον, δεν μπορεί να βασιστεί σε διαγνωστικούς αλγόριθμους αποκλειστικά. Κι αυτό επειδή η ποικιλομορφία στους ανθρώπινους παθοφαινότυπους είναι εξαιρετικά εκτεταμένη και εν πολλοίς ασυνεχής ως συνάρτηση και συνεπώς μη επακριβώς προβλέψιμη. Δηλαδή τελικά είναι απαραίτητος ο ιατρός ως ανθρώπινος παράγοντας, και όχι μόνο οι αλγόριθμοι και οι κλινικές οδηγίες.

Βέβαια το απόρρητο και η ασφάλεια των δεδομένων και πληροφοριών υγείας αποτελούν κυρίαρχα ζητήματα στο πλαίσιο εφαρμογής υπηρεσιών Ηλεκτρονικής Υγείας στα συστήματα υγείας. Η ανάπτυξη νομικών πλαισίων για την ιδιωτικότητα και την εμπιστευτικότητα των δεδομένων ασθενών και η χρήση προτύπων ενισχύει την ασφαλή ανταλλαγή δεδομένων και την υποστήριξη κλινικών αποφάσεων (16).

Όμως τα νομικά πλαίσια ανεπαρκούν: σε περίπτωση κακόβουλης επέμβασης είναι προφανές ότι, στους ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας ενός πληθυσμού όπου εφαρμόζεται η εξατομικευμένη θεραπεία, η μαζική αλλαγή μερικών μόνο, επιλεκτικών σημείων/καταγραφών (πχ η απαλοιφή κλινικών σημείων αντένδειξης έναντι συχνά συνταγογραφούμενου φαρμάκου) θα οδηγήσει, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται θεραπευτικά πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες, σε χορήγηση λανθασμένων θεραπειών με τεράστιο κόστος και πιθανότητα εξαιρετικά μεγάλου εύρους απώλειες ζωής και υγείας. Αν και μικρότερης καταστροφικότητας, μια άλλη αντίστοιχη επέμβαση μπορεί να ευνοήσει ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό σκεύασμα ως προς τη συνταγογράφηση, αυξάνοντας το φαρμακευτικό κόστος/δαπάνη, καταστρέφοντας τον ανταγωνισμό και πιθανόν υποβαθμίζοντας την παράμετρο ασφάλειας και εν γένει ποιότητας.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά οι απειλές της Κυβερνοβιοασφάλειας μπορούν να προκύψουν μέσα στο διεθνές πλαίσιο είτε εκούσια, είτε ακούσια. Κάθε χώρα, ή μάλλον πολιτική οντότητα (με λειτουργικό ορισμό, στην συγκεκριμένη περίπτωση βασισμένο στην ύπαρξη ανεξάρτητου συστήματος καταγραφής φακέλου υγείας, που μπορεί να είναι σε τοπικό επίπεδο, πχ Αμερικανικές Πολιτείες ή στην Ευρώπη σε επίπεδο περιφερειών) καλείται να λειτουργήσει προληπτικά για την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση τους, τόσο μεμονωμένα σε θεσμικό επίπεδο όσο και σε συνεργασία με άλλες χώρες/πολιτικές οντότητες. Η συνεργασία είναι ιδιαίτερα σημαντική όπου οι έλεγχοι μετακινήσεων ανθρώπων και αγαθών πιθανόν προκαλούν κινδύνους βιοασφάλειας και τα πρωτόκολλα τηλεπικοινωνιών και κυβερνοδραστηρι-

οτήτων (πχ κοινοί πάροχοι διαδικτυακής πρόσβασης) δημιουργούν θέματα Κυβερνοασφάλειας.

Παράλληλα είναι αναγκαία η ενίσχυση των γνώσεων, δεξιοτήτων και ικανοτήτων πολλαπλών ενδιαφερομένων για να εργαστούν στη διασύνδεση μεταξύ της Κυ-

βερνοασφάλειας και Βιοασφάλειας. Τέλος θα πρέπει να επενδυθούν υποστήριξη και πόροι για την περαιτέρω κατανόηση των κινδύνων στον τομέα της Κυβερνοασφάλειας στον τομέα της βιοτεχνολογίας προκειμένου να αναπτυχθούν κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης. ●

ABSTRACT

Cybersecurity: risks and challenges in safeguarding Individualized therapy within the current socioeconomic continuum

Eloannis G. Hatzis^{*}, Angeliki Grivopoulou², Periklis Rompolas¹

^{1*} Public Institute of Vocational Training of Messolonghi, Messolonghi, Greece

² Second Change School of Messolonghi, Messolonghi, Greece

³ Department of Nursing, Cyprus University of Technology, Limassol, Cyprus

Cyberbiosecurity is a new emerging field of Global Biosecurity that emphasizes the ever-increasing interdependence of Cyberspace and Biosecurity. The development of this scientific field occurs in parallel with the digitization of economic, social and political activities and as the individualized therapy proposes a quantum leap in health services but with serious security liabilities due to ever increasing impact of Artificial Intelligence amenities in a more extensively and deeply networked setting. At the same time, the cyberbiosecurity lays the foundations for new,

nimbler and streamlined approaches and optimized priorities in international and national biosecurity, especially in situations such as the COVID-19 pandemic and other rapidly evolving and speedily communicated infectious diseases of potentially existential threat level. In such a context, various security risks emerge for individuals and states at large, while in this sense the challenges that each country might tackle in terms of timely detection and response to such threats, both nationally and internationally, vary.

KEY WORDS: PCyberbiosecurity, GCBR, Individualized therapy, Artificial intelligence

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. Millett K, Dos Santos E, Millett PD. Cyber-Biosecurity Risk Perceptions in the Biotech Sector. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 Jun 19;7:136.
- 2. Albert C, Baez A, Rutland J. Human security as biosecurity. *Polit Life Sci.* 2021;40(1):83–105.
- 3. Potter L, Ayala O, Palmer X-L. Biocybersecurity: A Converging Threat as an Auxiliary to War. *Int Conf Cyber Warf Secur* [Internet]. 2021;291-298,XIV. Available from: <https://www.proquest.com/conference-papers-proceedings/biocybersecurity-converging-threat-as-auxiliary/docview/2505729708/se-2?accountid=17225>
- 4. George AM. The National Security Implications of Cyberbiosecurity. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7(MAR):51.
- 5. Bays LR, Oliveira RR, Barcellos MP, Gaspary LP, Mauro Madeira ER. Virtual network security: threats, countermeasures, and challenges. *J Internet Serv Appl.* 2015;6(1):1–19.
- 6. Mueller S. Facing the 2020 pandemic: What does cyberbiosecurity want us to know to safeguard the future? *Biosaf Heal* [Internet]. 2021;3(1):11–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.09.007>
- 7. Mantle JL, Rammohan J, Romantseva EF, Welch JT, Kauffman LR, McCarthy J, et al. Cyberbiosecurity for Biopharmaceutical Products. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 May 31;7:116.
- 8. Craig Reed J, Dunaway N. Cyberbiosecurity Implications for the Laboratory of the Future. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7(AUG):182.
- 9. Murch RS, So WK, Buchholz WG, Raman S, Peccoud J. Cyberbiosecurity: An Emerging New Discipline to Help Safeguard the Bioeconomy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018 Apr 5;6(APR):39.
- 10. Richardson LC, Lewis SM, Burnette RN. Building Capacity for Cyberbiosecurity Training. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 Jun 26;7:112.
- 11. European Commission. European Cybersecurity Atlas | Cybersecurity Atlas [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://cybersecurity-atlas.ec.europa.eu/>
- 12. Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ, ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ, ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΩΝ για την τηλεϊατρική, προς όφελος των ασθενών, των συστημάτων υγείας και της κοινωνίας [Internet]. COM(2008)689 τελικό. 2008 [cited 2021 Nov 10]. p. 1–16. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0689:FIN:EL:PDF>
- 13. European Commission. EHealth priorities and strategies in European countries : eHealth ERA report : March 2007 : towards the establishment of a European eHealth research area. Publications Office; 2006. 96 p.
- 14. European Union. e-Health Network Guidelines [Internet]. EU Member States and the European Commission. Bucharest; 2019. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/ev_20190611_co922_en.pdf
- 15. Tsai CH, Eghdam A, Davoody N, Wright G, Flowerday S, Koch S. Effects of electronic health record implementation and barriers to adoption and use: A scoping review and qualitative analysis of the content. *Life.* 2020 Dec 1;10(12):1–27.
- 16. Chao WC, Hu H, Ung COL, Cai Y. Benefits and challenges of electronic health record system on stakeholders: A qualitative study of outpatient physicians. *J Med Syst.* 2013;37(4).

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φαρμακογονιδιωματική και αξιολόγηση νέων φαρμάκων

Ελένη Μερκούρη-Παπαδήμα, Γεώργιος Π. Πατρινός

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φαρμακογονιδιωματική, ένας από τους ακρογωνιαίους λίθους της εξατομικευμένης ιατρικής, έχει τη δυνατότητα να αλλάξει τον τρόπο που παρέχεται η ιατρική φροντίδα ως σήμερα, κατατάσσοντας τους ασθενείς σε διάφορες κατηγορίες πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, δηλαδή σε ασθενείς με τάση να ανταποκριθούν στη θεραπεία, να μην ανταποκριθούν ή να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Με σκοπό την πρόοδο της διαδικασίας ανάπτυξης

φαρμάκων, οι ρυθμιστικές αρχές, έχουν εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές για τον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής εδώ και μια δεκαετία. Στο άρθρο αυτό συνοψίζονται οι νέες κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων, με μία κοινή ρυθμιστική οπτική μεταξύ της Ευρώπης, των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ιαπωνίας, με έμφαση στη κλινική φαρμακοκινητική.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εξατομικευμένη Ιατρική, φαρμακογονιδιωματική, ρυθμιστικές αρχές, EMA, FDA, PMDA, κατευθυντήριες γραμμές

* 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 φαρμακογονιδιωματική αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων (Katz, Murray, Bhathena, & Sahelijo, 2008; Phillips & Van Bebber, 2005; Weinsilbbaum & Wang, 2004; Williams et al., 2008; Zineh & Pacanowski, 2011). Μέχρι σήμερα, τα αποτελέσματα μελετών με αντικείμενο τη φαρμακογονιδιωματική έχουν αξιοποιηθεί με διάφορους τρόπους, όπως:

- Τη διαλεύκανση της μοριακής βάσης ή του μηχανισμού στον οποίο οφείλεται η έλλειψη αποτελεσματικότητας σε ένα φάρμακο ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Την αιτιολόγηση της ποικιλίας της κλινικής ανταπόκρισης σε ένα φάρμακο αποκλείοντας ως σημαντικούς παράγοντες μεταβλητότητας των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραμέτρων και το ρόλο των μονοπατιών στα οποία συμμετέχουν πρωτεϊνικά προϊόντα γνωστών πολυμορφικών γονιδίων.
- Την εκτίμηση της έκτασης των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.
- Το σχεδιασμό κλινικών μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης ενός φαρμάκου σε γενετικούς υποπληθυσμούς (Zineh & Pacanowski, 2011).

Πρόσφατα, η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) δημοσίευσε μια κατευθυντήρια γραμμή για το ρόλο της φαρμακογονιδιωματικής στην αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (Food and Drug Administration, FDA) κοινοποίησε ένα προσχέδιο για τη χρήση κλινικών φαρμακογονιδιωματικών μελετών στις πρώτες φάσεις των κλινικών μελετών. Αυτά τα έγγραφα, σε συνδυασμό με την κατευθυντήρια γραμμή της αντίστοιχης ρυθμιστικής αρχής της Ιαπωνίας πάνω στο ζήτημα, αναμένονται να επηρεάσουν την διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, σκιαγραφώντας ένα πλαίσιο για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων κατά τη «διάρκεια ζωής του φαρμάκου», από τις προκλινικές φάσεις ως τη φαρμακοεπαρύπνηση.

Το άρθρο αυτό έχει σαν στόχο να παραθέσει τις κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν από τις παραπάνω αρμόδιες αρχές, αφού πρώτα παράσχει το θεωρητικό υπόβαθρο ως προς το πώς οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν την ανταπόκριση σε διάφορα φάρμακα. Οι κατευθυντήριες γραμμές επικεντρώνονται κυρίως σε κρίσιμα ζητήματα που αφορούν τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών μελετών κατά τις κλινικές φάσεις και ιδίως τη συσχέτιση γενετικών τόπων με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Αυτά περιλαμβάνουν τον ορισμό

τιμών που θα καθορίσουν την απόφαση για τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών μελετών στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης του φαρμάκου και τις απαραίτητες ενέργειες σχετικά με τη δειγματοληψία, τη γονοτύπηση και τον προσδιορισμό του φαινοτύπου (**Πίνακας 1**). Στις επόμενες παραγράφους, παρατίθενται και γίνεται σύγκριση των οδηγιών κάθε ρυθμιστικής αρχής και επισημαίνονται οι μελλοντικές προοπτικές.

Γενετικοί πολυμορφισμοί και ανταπόκριση σε φάρμακα

Η ανταπόκριση, πρακτικά σε όλα τα φάρμακα, μπορεί να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών ατόμων είτε εξαιτίας ενδογενών παραγόντων όπως η ηλικία, η φυσική κατάσταση και το γενετικό τους υλικό είτε λόγω εξωγενών παραγόντων όπως η διατροφή, αλληλεπιδράσεις με συγχωρηγούμενα φάρμακα και η μη συμμόρφωση στην αγωγή. Οι παραπάνω παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική και/ή τη φαρμακοδυναμική των φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση της επίδρασης διαφόρων γενετικών αλλαγών στην ανταπόκριση στο ίδιο φάρμακο, μεταξύ διαφορετικών ατόμων, έχει αυξηθεί ραγδαία χάρις στη γνώση της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος και στην τεχνολογία, που παρέχει υψηλής απόδοσης αλληλούχιση του DNA (Ozsolak, 2012; Phillips & Van Bebber, 2005; Weinsilbbaum & Wang, 2004). Παραδείγματα γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την ανταπόκριση είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs), ενθέσεις/διαγραφές και παραλλαγές αριθμού αντιγράφων γονιδίων.

Η ανταπόκριση ενός ατόμου στη χορήγηση ενός φαρμάκου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες: (α) γονίδια που σχετίζονται με την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απομάκρυνση (ΑΚΜΑ) του φαρμάκου, και επομένως καθορίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, (β) γονίδια που κωδικοποιούν στόχους του φαρμάκου (είτε στόχους που να διαμεσολαβούν την θεραπευτική του δράση, είτε μη επιθυμητούς στόχους) και τα αντίστοιχα μονοπάτια, τα οποία καθορίζουν τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, (γ) γονίδια που σχετίζονται με προδιάθεση για μια ασθένεια ή με την πρόβλεψη της εξέλιξης της.

Οι νέες κατευθυντήριες γραμμές των ρυθμιστικών αρχών αφορούν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες που προκαλούν οι πολυμορφισμοί του DNA, καθώς όσον αφορά τις γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με φαρμακοκινητικές ιδιότητες, ιδιαίτερα στα πλαίσια του μεταβολισμού των φαρμάκων, είναι ένα σχετικά ώριμο πεδίο για το οποίο υπάρχουν επαρκή δεδομένα και

εμπειρία διαθέσιμα στις ρυθμιστικές υπηρεσίες ώστε να συντάξουν λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές. Ωστόσο, οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν και τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην ετερογένεια που υπάρχει στην κλινική ανταπόκριση. Για κάποιες φαρμακευτικές ουσίες, για παράδειγμα, στην ογκολογία, γενετικές αλλαγές που σχετίζονται με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες επηρεάζουν περισσότερο την ανταπόκριση σε σχέση με εκείνες που σχετίζονται με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Στην πρώτη περίπτωση, έχουμε λιγότερα δεδομένα για να βασιστεί μια ρυθμιστική κατευθυντήρια οδηγία και επιπλέον η διαδικασία συσχέτισης φαρμακοδυναμικών παραμέτρων είναι πιο περίπλοκη από το να συσχετιστεί ένας γενετικός δείκτης με τη συγκέντρωση του φαρμάκου.

Η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απομάκρυνση εξαρτώνται από περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων, όπως το καρδιαγγειακό και των μοριακών στόχων, όπως οι μεταφορικές πρωτεΐνες και τα ένζυμα μεταβολισμού. Η φαρμακογονιδιωματική εστιάζει κυρίως στους μοριακούς στόχους. Μέχρι τώρα, τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ενέχονται στον μεταβολισμό έχουν μελετηθεί διεξοδικά (~80%) και συχνά αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του κάθε φαρμάκου, κυρίως στο εξωτερικό (Frueh et al., 2008).

Τα πολυμορφικά ένζυμα στο μεταβολισμό πρώτης ή δεύτερης διόδου είναι δυνατό να οδηγήσουν στα ακόλουθα αποτελέσματα:

- Αυξημένη ή μειωμένη κάθαρση του μητρικού φαρμάκου ή/και των φαρμακολογικά ενεργών ή τοξικών μεταβολιτών του,
- Αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή ενεργών μεταβολιτών από τα αντίστοιχα προφάρμακα, και
- Αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή τοξικών μεταβολιτών

Σε όρους μεταβολικής ικανότητας ως καλός μεταβολιστής (“extensive metabolizer”) χαρακτηρίζεται ο φυσιολογικός ή αγρίου τύπου φαινότυπος. Ως υπερ-μεταβολιστής (“ultrarapid metabolizer”) ορίζεται ο φαινότυπος που παρουσιάζει αυξημένο μεταβολισμό σε σχέση με το φυσιολογικό (πιο σύνηθες) φαινότυπο καλού μεταβολιστή και συνήθως οφείλεται σε πολλαπλά ενεργά αλληλόμορφα ή μεταλλάξεις που προσδίδουν στο ένζυμο αυξημένη ενεργότητα. Οι κακοί ή φτωχοί μεταβολιστές (“poor metabolizers”) χαρακτηρίζονται από μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού που συχνά οφείλεται σε αλληλόμορφα με μειωμένη ή καθόλου έκφραση ή λειτουργία του αντίστοιχου ενζύμου (οι αλλαγές που προκαλούν

απώλεια λειτουργίας συνήθως εμφανίζονται ομόζυγες). Ετερόζυγοι για αλληλόμορφα που μεταφράζονται σε ένζυμα με απώλεια λειτουργίας έχουν φαινότυπο ενδιάμεσου μεταβολιστή (“intermediate metabolizer”) με μεταβολική ικανότητα που κυμαίνεται από αυτή του καλού έως αυτή του κακού μεταβολιστή.

Σήμερα, εκ των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων 30-50% μεταβολίζονται από ένζυμα που προέρχονται από πολυμορφικά γονίδια (Eichelbaum, Ingelman-Sundberg, & Evans, 2006; Evans & Relling, 1999), συμπεριλαμβανομένου των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) που ευθύνονται για το μεταβολισμό της πρώτης διόδου (Daly, 2010) και ένζυμα που συμμετέχουν στη δεύτερη φάση του μεταβολισμού όπως οι UDP-γλυκουρονόσυλοτρανσφεράσες, N-ακετυλοτρανσφεράσες - 2, σουλφοτρανσφεράσες και κάποιες μεθυλοτρανσφεράσες. Ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιπηκτικά τείνουν να παρουσιάζουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε γενετικούς υποπληθυσμούς. Συγκεκριμένα, πολλά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά είναι γνωστά υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6 και τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα μπορεί να διαφέρουν από 5 έως 20 φορές μεταξύ των ασθενών. Επιπλέον έκθεση σε αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη, εξαρτώνται από το γονότυπο του γονιδίου CYP2C9 (Lenzini et al., 2010; Teichert et al., 2009). Πολλές δημοσιεύσεις αναφέρουν συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα με φτωχό μεταβολισμό που πιθανολογείται ότι οφείλονται στη μεγάλη έκθεση στο ακέραιο μητρικό φάρμακο (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011). Αντίθετα, στην περίπτωση της κωδεΐνης και της τραμαδόλης (υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6) και της κλοπιδογρέλης (υπόστρωμα του ενζύμου CYP2C19), υπερβολική ενεργοποίηση των προφαρμάκων τους, από τους υπερ-μεταβολιστές, μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια τους (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011). Όσον αφορά τους Ασιάτες, το 20% του πληθυσμού φέρει το φαινότυπο κακού μεταβολιστή για το γονίδιο CYP2C19. Σε αυτούς η μετατροπή της κλοπιδογρέλης στο ενεργό φάρμακο είναι μειωμένη και κατά επέκταση και η αντιπηκτική και καρδιαγγειοπροστατευτική της δράση (Mega, Close, et al., 2010; Mega, Simon, et al., 2010; Shuldiner et al., 2009). Αυτό το παράδειγμα αντικατοπτρίζει και το πώς η ποικιλομορφία των φαρμακοκινητικών (ΦΚ) ιδιοτήτων, που φέρουν γενετικό υπόβαθρο, επηρεάζει και τις φαρμακοδυναμικές (ΦΔ) ιδιότητες ενός φαρμάκου και τη σχέση κινδύνου-οφέλους.

Προς το παρόν, όσες φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες έχουν συμπεριληφθεί στο φύλλο οδηγιών

χρήσης του φαρμάκου για να βελτιωθεί η σχέση κινδύνου-οφέλους, όπως τα παραδείγματα που αναφέρονται παραπάνω, βασίζονται σε μελέτες που έγιναν μετά την έγκριση κυκλοφορίας τους. Παρόλα αυτά, καθώς η γνώση στον τομέα συσσωρεύεται και οι τεχνολογικές μέθοδοι εξελίσσονται, εξασφαλίζοντας στοχευόμενο, γρήγορο και οικονομικό χαρακτηρισμό των πολυμορφισμών, παρουσιάζονται νέες ευκαιρίες για ενσωμάτωση της φαρμακογενετικής στις κλινικές φάσεις που προηγούνται της έγκρισης ενός φαρμάκου. Αναγνωρίζοντας την αξία των νέων δεδομένων, οι ρυθμιστικές υπηρεσίες παγκοσμίως εδώ και μερικά χρόνια αναπτύσσουν κατευθυντήριες οδηγίες για τους παραγωγούς, στοχεύοντας στην αποτελεσματικότητα και στη μείωση των παρενεργειών των νέων φαρμάκων (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011) (Shuldiner et al., 2009).

Πρόσφατα μάλιστα δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες από τις ρυθμιστικές αρχές EMA (Ευρώπη), FDA (ΗΠΑ) και PMDA (Ιαπωνία) όπου παρέχονται συστάσεις σχετικά με τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών μελετών κατά την κλινική αξιολόγηση ώστε να βελτιστοποιηθεί η πρόβλεψη της φαρμακοκινητικής του εκάστοτε φαρμάκου. Καταστάσεις όπου οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες προτείνονται ή απαιτούνται είναι η: (α) Φύλαξη του DNA όσων συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές των νέων ουσιών, ώστε να εξασφαλιστεί ότι άγνωστες γενετικές παραλλαγές ή σημαντικά μεταβολικά μονοπάτια μπορούν να αναγνωριστούν ακόμα και μεταγενέστερα και να εκτιμηθούν σε στατιστικά σημαντικό δείγμα, (β) Αξιοποίηση των αποτελεσμάτων ώστε να προστεθούν, παραδείγματος χάρι ως συστάσεις για προσαρμογή της δόσης, στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αρχικά όμως, θα συνοψιστούν τα καίρια σημεία των κατευθυντήριων οδηγιών από κάθε ρυθμιστική αρχή και θα συζητηθούν οι διαφορές τους αλλά και οι μελλοντικές προοπτικές για αναθεώρησή τους.

Στη συνέχεια παρατίθενται περιληπτικά και συγκρίνονται τα σημαντικότερα σημεία των Κατευθυντήριων Οδηγιών της EMA, του FDA και της PMDA που αφορούν: (α) Καταστάσεις και στάδια κατά τη κλινική ανάπτυξη του φαρμάκου στα οποία θα πρέπει να εκτιμηθεί η επίδραση φαρμακογενετικών παραγόντων στη ΦΚ, (β) Δειγματοληψία DNA κατά την κλινική ανάπτυξη, (γ) Αξιολόγηση των επιπτώσεων των γενετικών παραλλαγών, (δ) Μετάφραση των παραπάνω σε συστάσεις για τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής

Η κατευθυντήρια γραμμή της EMA

Η νέα κατευθυντήρια γραμμή της EMA παρέχει πληροφορίες πάνω σε κάποια καίρια ζητήματα που αφορούν

την εφαρμογή φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων στη φαρμακοκινητική αξιολόγηση των νέων φαρμάκων (**Πίνακας 1**). Η Ομάδα Εργασίας σε Θέματα Φαρμακογονιδιωματική (Pharmacogenomics Working Party, PGWP) της Επιτροπής Φαρμακευτικών Προϊόντων για Χρήση στον Άνθρωπο (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) της EMA παρουσίασε την περίληψη του πρώτου εγγράφου προβληματισμού (reflection paper) για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων στη φαρμακοκινητική εκτίμηση φαρμακευτικών προϊόντων το 2007. Από τις αρχές του 2009, αυτή η αρχική δημοσίευση ενημερώθηκε και τελικά αναβαθμίστηκε σε κατευθυντήρια γραμμή. Για την πραγματοποίηση αυτού του εγχειρήματος η PGWP συνεργάστηκε με τη Ομάδα Εργασίας σε Θέματα Φαρμακοκινητικής (Pharmacokinetics Working Party, PKWP) της CHMP της EMA. Το 2010, το προσχέδιο της κατευθυντήριας γραμμής δημοσιοποιήθηκε στο ευρύ κοινό για διαβούλευση και σχολιασμό από ακαδημαϊκούς και ανθρώπους της βιομηχανίας. Η CHMP ενέκρινε τη νέα κατευθυντήρια γραμμή το Φεβρουάριο του 2012, η οποία και ισχύει στην Ευρωπαϊκή Ένωση από τον Αύγουστο του 2012.

Η κατευθυντήρια γραμμή της EMA περιγράφει καταστάσεις και στάδια κατά την κλινική αξιολόγηση του φαρμάκου στις οποίες θα έπρεπε να γίνονται φαρμακογονιδιωματικές μελέτες, σχετιζόμενες με τη φαρμακοκινητική. Δηλώνονται κανονιστικά ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη ή/και υποχρεώσεις (όπως ο σχεδιασμός της μελέτης, η επιλογή των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες και η δειγματοληψία) σχετικά με τις φαρμακογονιδιωματικές μελέτες που γίνονται στα πλαίσια φαρμακοκινητικών μελετών και διερευνούν την επίδραση πολυμορφισμών σε επίπεδο απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ένζυμα, μεταφορείς φαρμάκων, πρωτεΐνες που δεσμεύουν φάρμακα και άλλες εμπλεκόμενες πρωτεΐνες). Παρέχει πληροφορίες για το πότε ο αντίκτυπος των γενετικών παραλλαγών στην φαρμακοκινητική πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, καθώς και συμβουλές για το είδος των υποστηρικτικών μελετών που χρειάζονται για τον προσδιορισμό νέου δοσολογικού σχήματος και ιδιαίτερων συστάσεων σε γενετικούς υποπληθυσμούς. Επιπροσθέτως, συζητούνται οι πιθανές συνέπειες των γενετικών αλλαγών, που χαρακτηρίστηκαν ως σημαντικοί για τη φαρμακοκινητική, στην τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής και του φύλλου οδηγιών χρήσεως. Τέλος, παρατίθενται συμπληρωματικές προτάσεις για την ένταξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων, καθώς και των επιπτώσεων μη φυσιολογικής λειτουργίας των οργάνων σε ΦΚ μελέτες που σχετίζονται με φαρμακογονιδιωματική.

Πίνακας 1. Ρυθμιστικά ζητήματα κλειδιά στην εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων.

Σημείο Συζήτησης	Ρυθμιστική Υπηρεσία		
	European Medicines Agency – EMA (Ευρωπαϊκός οργανισμός Φαρμάκων)	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA (Υπηρεσία Φαρμάκων και Ιατρικών συσκευών) Ιαπωνία	US Food and Drug Administration – FDA (Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων)
Δειγματοληψία DNA κατά τη διαδικασία ανάπτυξης	<ul style="list-style-type: none"> • Προτείνεται δειγματοληψία DNA και αποθήκευση για ΦΓο αναλύσεις, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν εμφανείς ενδείξεις επίδρασης πολυμορφισμών στη ΦΚ, ώστε να είναι δυνατό να γίνουν αναδρομικές αναλύσεις όταν γίνει εμφανής μια τέτοια σύνδεση 	<ul style="list-style-type: none"> • Δείγματα για γονιδιακή ανάλυση από τις κλινικές δοκιμές κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το σκοπό για τον οποίο προορίζονται και τα χαρακτηριστικά της ΦΓο ανάλυσης • Για κάθε κατηγορία περιγράφονται πρακτικά ζητήματα, όπως τα στοιχεία που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται έντυπο συγκατάθεσης και στο πρωτόκολλο της μελέτης 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενθαρρύνεται συλλογή δειγμάτων DNA και αποθήκευση τους, από όλους τους συμμετέχοντες και σε όλα τα στάδια των κλινικών δοκιμών, ξεκινώντας από την έναρξη • Αν δεν είναι δυνατή η απόκτηση δειγμάτων από όλους, να εξασφαλιστούν όσο το δυνατόν περισσότερα δείγματα • Πρέπει να περιγράφονται οι λόγοι που δεν αποκτήθηκαν όλα τα δείγματα και να εκτιμούνται οι πιθανότητες μεροληψίας
ΤΦΓο Δειγματοληψία και γονοτύπηση (φαινοτύπηση) στις ΦΚ μελέτες	<ul style="list-style-type: none"> • Δειγματοληψία DNA και γονοτύπηση απαιτείται στις παρακάτω περιπτώσεις: όταν υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στη ΦΚ που δεν αιτιολογείται από άλλους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, όταν υπάρχουν διαφορές στο βαθμό έκθεσης στο φάρμακο μεταξύ γενετικών υποπληθυσμών και συνεπώς απαιτούνται προσαρμογές στη δόση ή ειδικές συστάσεις για την αγωγή στους συγκεκριμένους υποπληθυσμούς • Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει φαινοτύπηση μόνο αν οι παρατηρήσεις είναι επαναλήψιμες σε ασφαλή επίπεδα του φαρμάκου, στους πληθυσμούς που παρουσιάζουν ακραίες τιμές ΦΚ παραμέτρων • Η γονοτύπηση στην πρώτη δοκιμή στον άνθρωπο και στη συνέχεια στη Φάση I απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις: όταν τα in vitro αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι >50% του φαρμάκου προβλέπεται ότι μεταβολίζεται από ένα μόνο πολυμορφικό ένζυμο, όταν τα αποτελέσματα in silico μοντέλων που προσομοιώνουν φυσιολογικές συνθήκες υποδεικνύουν τη σημασία ενός πολυμορφικού ενζύμου • Η γονοτύπηση στη Φάση II (φάση εύρεσης δόσης) απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις: όταν τα in vivo αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι >25% του μητρικού φαρμάκου 	<ul style="list-style-type: none"> • Αν ένα ένζυμο μεταβολισμού εμπλέκεται στο κύριο μονοπάτι μεταβολισμού του φαρμάκου συνιστάται να εκτιμηθεί η έκταση στην οποία επηρεάζονται από τον πολυμορφισμό οι ΦΚ παράμετροι • Αν αναμένονται μεγάλες διαφορές στις ΦΚ παραμέτρους λόγω ενός γενετικού πολυμορφισμού συνιστάται να διερευνηθούν οι επιδράσεις του • Στην ενότητα ερωτήσεων και απαντήσεων της κατευθυντήριας γραμμής, αναφέρεται ότι αποτελέσματα ΦΚ μελετών από μη Ιάπωνες μπορούν να κατατεθούν ως ρυθμιστικά αν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο είναι σπάνιο στους Ιάπωνες και είναι δύσκολο να συλληθούν ΦΚ δεδομένα από Ιάπωνες σχετικά με αυτό • Αν ένα πολυμορφικό ένζυμο εμπλέκεται σημαντικά στον μεταβολισμό του φαρμάκου πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων λαμβάνοντας υπόψη τον φαινότυπο και/ή τον γονότυπο κάθε ασθενή • Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η φυλετική ποικιλομορφία των γονοτύπων • Αν οι γενετικοί πολυμορφισμοί μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων αναμένεται να επηρεάσουν τις ΦΚ ιδιότητες του φαρμάκου τότε συνιστάται διεξαγωγή γενετικών τεστ κατά τη διάρκεια των ΦΚ μελετών για να υπολογιστεί η επίπτωση του πολυμορφισμού ανά εθνικότητα και να εξεταστεί η σχέση γονοτύπου-ΦΚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Αν ο μεταβολισμός είναι κύριο μονοπάτι στην κάθαρση του φαρμάκου και μεταβολίζεται (ή μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη) κατά κύριο λόγο από ένζυμο γνωστού πολυμορφικού γονιδίου συνιστώνται ΦΚ μελέτες απλής ή πολλαπλής αυξανόμενης δόσης • Όταν υπάρχουν γνωστοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση, των οποίων ο επιπολασμός διαφέρει μεταξύ φυλετικών ή εθνικών ομάδων πρέπει να εξετάζονται και οι επιλεγμένοι γενετικοί δείκτες να εμφανίζονται αρκετά συχνά στον πληθυσμό που μελετάται • Μέθοδοι μαζικής γονοτύπησης (μικροσυστοιχίες γονιδίων απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης), μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντί για στρατηγική στόχευσης υποψηφίων γονιδίων στις πρώτες φάσεις των κλινικών μελετών • Αν κάποιοι γονότυποι φαίνεται να προβλέπουν την έκθεση κατά τις πρώτες φάσεις κλινικών δοκιμών, οι επόμενες μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν αναλόγως (προσαρμογή της δόσης βάσει γονοτύπου, στρωματοποίηση/ κατηγοριοποίηση των δόσεων βάσει γονοτύπου)

	<p>μεταβολίζεται από ένα λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο, όταν >25% του σχηματισμού ή απομάκρυνσης ενός ενεργού μεταβολίτη in vivo -ο οποίος συμβάλει σε >50% της ΦΔ δράσης ή αποτελεσματικότητας- ρυθμίζεται από ένα λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο, όταν δεν έχει προσαρμοστεί η δοσολογία ούτε βάση γονοτύπησης ή φαινοτύπησης ή παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου ή με τιτλοδότηση ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής και ασφαλής έκθεση στο φάρμακο παρόλο που είναι γνωστό ότι η έκθεση ποικίλει λόγω κάποιου γενετικού πολυμορφισμού</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η γονοτύπηση σχετιζόμενων γονιδίων στη Φάση III σε όλους τους ασθενείς απαιτείται για να επαληθεύσει τα ακόλουθα: την προσαρμογή της δοσολογίας βάση γονοτύπησης ή φαινοτύπησης ή παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου ή με τιτλοδότηση σε υποπληθυσμούς, σε συνδυασμό με σποραδικά ΦΚ δείγματα, την υποτιθέμενη έλλειψη κλινικής σημασίας της διαφορετικής έκθεσης στο φάρμακο ανάμεσα σε διαφορετικούς γενετικούς υποπληθυσμούς, την έλλειψη κλινικής σημασίας όταν η κανονικοποίηση της έκθεσης δεν είναι δυνατή 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες τιμές για το πότε πρέπει να γίνονται ΦΚ μελέτες σε συνδυασμό με ΦΓο μελέτες (τέτοιου είδους ζητήματα αν χρειαστεί συζητούνται σε επιστημονικές διαβουλεύσεις αν κριθεί απαραίτητο) 	
<p>ΦΓο δειγματοληψία και γονοτύπηση στις ΦΔ μελέτες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Παρόλο που δεν είναι το κύριο μέλημα της κατευθυντήριας γραμμής η έρευνα είναι σε εξέλιξη • Ωστόσο, καλύπτεται εν μέρει από το έγγραφο προβληματισμού (reflection paper) σχετικά με την ΦΓο στην ογκολογία 	<ul style="list-style-type: none"> • Καλύπτεται εν μέρει από την κατευθυντήρια γραμμή που αφορά την κλινική αξιολόγηση αντι-καρκινικών φαρμάκων • Τέτοιου είδους ζητήματα προβλέπεται να συζητούνται σε επιστημονικές διαβουλεύσεις αν κριθεί απαραίτητο 	<ul style="list-style-type: none"> • Αν βρεθούν γονότυποι, κατά τα πρώτα στάδια κλινικών δοκιμών, που να φαίνεται ότι προβλέπουν τις δράσεις του φαρμάκου, οι επόμενες μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν αναλόγως (για παράδειγμα, σχεδιασμός μελετών με επιλεγμένους υποπληθυσμούς, δηλαδή εμπλουτισμένος (enrichment) ή στρωματοποιημένος (stratified) σχεδιασμός)
<p>Δειγματοληψία DNA και γονοτύπηση (φαινοτύπηση) μετά την έγκριση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Σε εξέλιξη βρίσκεται η ενσωμάτωση της ΦΓο στην κατευθυντήρια γραμμή για την φαρμακοεπαγρύπνηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Είναι απαραίτητη η συνεργασία στην έρευνα για δερματικές ανεπιθύμητες δράσεις και σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις (παθήσεις του δέρματος και ραβδομυόλυση) • Τέτοιου είδους ζητήματα μπορεί να συζητηθούν κατά τη διάρκεια ανασκοπήσεων για έγκριση κυκλοφορίας στην αγορά και/ή σε επιστημονικές διαβουλεύσεις, αν κριθεί απαραίτητο 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα

Αναφορές στην συλλογή και διαχείριση δειγμάτων	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στα ακόλουθα έγγραφα προβληματισμού (reflection papers): ταυτόχρονη ανάπτυξη φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών και αναλύσεων στα πλαίσια της ανάπτυξης φαρμάκων, ΦΓο δείγμα, ΦΓο ανάλυση, διαχείριση ΦΓο δεδομένων, εργαστήρια που κάνουν αναλύσεις ή αξιολογήσεις δειγμάτων από κλινικές δοκιμές 	<ul style="list-style-type: none"> Εν μέρει καλύπτεται στην ακόλουθη κατευθυντήρια γραμμή: γενικές αρχές χρήσης φαρμακογονιδιωματικής σε κλινικές δοκιμές Τέτοιου είδους ζητήματα μπορεί να συζητηθούν σε επιστημονικές διαβουλεύσεις, αν κριθεί απαραίτητο 	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: κατάθεση φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων – συνοδευτική κατευθυντήρια γραμμή, αποτελέσματα γονιδιωματικών μελετών και κατηγορίες κωδικοποίησης δειγμάτων
Εξουσιοδοτημένες ΦΓο αναλύσεις	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται σε έγγραφα προβληματισμού (reflection papers) πάνω στην ταυτόχρονη ανάπτυξη φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών και αναλύσεων στα πλαίσια της ανάπτυξης φαρμάκων 	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: αξιολόγηση διαγνωστικών συσκευών για ανάλυση γενετικών προφίλ βασισμένη σε μικροσυστοιχίες DNA, αξιολόγηση διαγνωστικών συσκευών για ανάλυση προφίλ RNA Σε εξέλιξη βρίσκεται έγγραφο που αφορά την ανάπτυξη δοκιμασίας με βιοδείκτες παράλληλα με τη διαδικασία ανάπτυξης του φαρμάκου 	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: σύστημα γονοτύπησης ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, ΦΓο και γενετικά τεστ για κληρονομικούς δείκτες, in vitro συνοδευτικές διαγνωστικές συσκευές
Πρότυπες ΦΓο αναλύσεις για χρήση κατ' οίκον	<ul style="list-style-type: none"> Αναμένεται ότι το ζήτημα θα διευθετηθεί από τη νομοθεσία Μεγάλα δημόσια δίκτυα προμηθευτών είναι σε θέση να αναπτύξουν τυποποιημένες αναλύσεις 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα
Εξέταση γονοτύπου από άλλους παρόχους υπηρεσιών	<ul style="list-style-type: none"> Σε εξέλιξη βρίσκεται η ευρωπαϊκή νομοθεσία 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα
Επικύρωση μελετών συσχέτισης	<ul style="list-style-type: none"> Έρευνα σε εξέλιξη Το ζήτημα εξετάζεται ανά περίπτωση στην αξιολόγηση νέων μεθοδολογιών για τη διαδικασία ιατρικής ανάπτυξης 	<ul style="list-style-type: none"> Το θέμα μελετάται ανά περίπτωση σε ειδικά συμβούλια ΦΓο και βιοδεικτών ή σε κοινές επιστημονικές διαβουλεύσεις 	<ul style="list-style-type: none"> Συνιστάται ανεξάρτητη αναπαραγωγή νέων δεικτών

Πότε η φαρμακογενετική διερεύνηση απαιτείται ή προτείνεται

Η κατευθυντήρια γραμμή της EMA παρέχει διάκριση μεταξύ των σημείων όπου προτείνονται ή απαιτούνται συγκεκριμένες διεργασίες κατά της φάσεις προκλινικής και κλινικής αξιολόγησης. Η διάκριση μεταξύ των δύο όρων έγκειται σε οριακές τιμές που ορίζουν ένα «σημαντικό μονοπάτι» και διευκολύνουν τη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Η μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης ενός φαρμακογονιδιωματικού δείκτη στη φαρμακοκινητική της ενεργού ουσίας (μητρική ουσία και/ή ο ενεργός της μεταβολίτης) και των επιπτώσεων στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, είναι απαραίτητη όταν δεδομένης της έκτασης των ενδοατομικών διαφορών στα επίπεδα έκθεσης είναι πιθανό σε κάποιους γενετικά καθορισμένους πληθυσμούς να επηρεαστεί αρνητικά η ανταπόκριση ή/και ασφάλεια. Παράγοντες που βοηθούν να

διακρίνουμε πότε τέτοιου είδους μελέτες είναι απαραίτητες παρατίθενται στην **Εικόνα 1**.

Αν υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στην φαρμακοκινητικές ιδιότητες και καμία εμφανής γενετική συσχέτιση τότε η προσαρμογή της δόσης στις επόμενες φάσεις βασίζεται κατηγοριοποίηση βάση του φαινοτύπου. Παράγοντες που βοηθούν να διακρίνουμε πότε η μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης ενός φαρμακογονιδιωματικού δείκτη στη φαρμακοκινητική της ενεργού ουσίας και των επιπτώσεων του στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, είναι προτεινόμενη παρατίθενται στην **Εικόνα 1**. Γονοτύπηση ή φαινοτύπηση δεν απαιτείται κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, όταν οι φαρμακοκινητικές μελέτες πριν την πρώτη κλινική μελέτη στον άνθρωπο δείχνουν ξεκάθαρα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλινικού αποτελέσματος και κάποιου γενετικού παράγοντα.

Εικόνα 1: Οι Φαρμακογονιδιωματικές μελέτες στην κατευθυντήρια γραμμή της EMA

Παράγοντες που καθιστούν την φαρμακογενετική διερεύνηση απαραίτητη

Αν οι in vitro ή/και οι in vivo κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι γνωστό, λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας είναι πιθανό να έχει σημαντικό ρόλο στη διάθεση του φαρμάκου

Ή

Αν οι in vitro ή/και οι in vivo κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι γνωστό, λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας είναι πιθανό να αποτελεί σημαντικό παράγοντα στο σχηματισμό, απομάκρυνση ή κατανομή ενός φαρμακολογικά ενεργού ή τοξικού μεταβολίτη

Ή

Αν οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ουσιώδεις διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου μεταξύ ατόμων που δεν μπορούν να εξηγηθούν από άλλους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες είναι πιθανό να επηρεάσουν την ασφάλεια του φαρμάκου σε γενετικά πολυμορφικούς υποπληθυσμούς

Περιπτώσεις στις οποίες συνιστάται φαρμακογενετική διερεύνηση

Αν τα διαθέσιμα in vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένα λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας εμπλέκεται στη φαρμακοκινητική της δραστικής ουσίας, αλλά η συμβολή του είναι σχετικά μικρή σύμφωνα με τα in vitro δεδομένα

Ή

Αν υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ ατόμων, ή υπάρχουν ακραίες μεγάλες ή μικρές τιμές έκθεσης στην δραστική ουσία που δεν αποδίδονται σε άλλους γνωστούς ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, αλλά βάση των ήδη υπάρχοντων γνώσεων θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια

Ή

Αν εμφανίζονται μεγάλες διακυμάνσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ ατόμων διαφορετικών εθνικοτήτων που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες

Περιπτώσεις στις οποίες πρέπει να εξεταστεί η προοπτική να διεξαχθούν φαρμακογενετικές μελέτες κατά τη Φάση III

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν (αλλά δεν αποδεικνύουν) ότι μια εμφανής διαφορά στην έκθεση στο φάρμακο δεν έχει κλινική σημασία και η προσαρμογή της δόσης βάση γονοτύπου ή φαινοτύπου δεν είναι υπό συζήτηση. Σε αυτή τη περίπτωση, στόχος της Φάσης III θα έπρεπε να είναι να

επιβεβαιωθεί η έλλειψη κλινικής σημασίας. Το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και/ή ασφάλεια θα είναι συγκρίσιμες μετά από έκθεση των συμμετεχόντων σε χαμηλά ή υψηλά επίπεδα του μητρικού φαρμάκου, λόγω του γονοτύπου τους, πρέπει να συνοδεύεται από συμπεράσματα που εξάχθηκαν από την παρακολούθηση των επιπέδων έκθεσης. Για αυτό το σκοπό επαρκής αριθμός ασθενών με γνωστό γονότυπο πρέπει να συμμετέχει στη Φάση III (μελέτες εμπλουτισμού-σχεδιασμένες έτσι ώστε να εξυπηρετούν την ενίσχυση της υπόθεσης). Για περιπτώσεις στις οποίες ο επιπολασμός των κακών μεταβολιστών είναι χαμηλός, πιθανώς χρειάζεται μια επιπλέον ομάδα ατόμων οι οποίοι μεταβολίζουν φυσιολογικά και στους οποίους θα χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις. Τα δεδομένα του λαμβάνονται από μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής, σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια, μπορεί να ενισχύουν την άποψη ότι η διαφορά στα επίπεδα έκθεσης δεν έχει κλινική σημασία.

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν ότι οι διαφορές στη δοσολογία είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία και σχεδιάστηκε δοσολογικό σχήμα βάση γονοτύπου ή φαινοτύπου ώστε να χορηγούνται συγκρίσιμες δόσεις, στις Φάσεις I και II, η δοσολογία της δραστικής ουσίας που χρησιμοποιείται στη Φάση III θα προσαρμοστεί βάση γονοτύπου ή φαινοτύπου, και μπορεί να εφαρμοστεί σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με αραιή δειγματοληψία για να επιβεβαιωθεί η σωστή προσαρμογή (κανονικοποίηση) των δόσεων.

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι οι διαφορές στη δοσολογία είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία και επιδιώκεται τιτλοδότηση της δόσης ανεξαρτήτως γονοτύπου (αν υπάρχουν κατάλληλοι δείκτες), στη Φάση III πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχει ανησυχία για την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια για κανένα γενετικό υποπληθυσμό όταν η εφαρμόζεται η προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή. Σε αυτή τη περίπτωση, τη σημασία προσαρμογής της δόσης μπορεί να υποστηρίζουν τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μελετών.

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι οι διαφορές στην έκθεση στο φάρμακο είναι πιθανό να σχετίζονται με την κλινική ανταπόκριση, αλλά λόγω των διαθέσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών δεν είναι δυνατή η αναπροσαρμογή της δόσης, οι ασθενείς που εξετάζονται και βγαίνουν θετικοί για τον εν λόγω γονότυπο ή φαινότυπο θα εξαιρούνται από τις κλινικές δοκιμές.

Ανάγκη μακροπρόθεσμης φύλαξης γενετικού υλικού

Σε όλες τις κλινικές φάσεις ανάπτυξης συνιστάται προαιρετική αποθήκευση του DNA για γονοτύπηση, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις γενετικών επιδράσεων στις ΦΚ ιδιότητες. Στόχος είναι να εξασφαλιστεί ότι άγνωστες γενετικές παραλλαγές ή σημαντικά βιοχημικά μονοπάτια να μπορούν να αναγνωριστούν και μεταγενέστερα και να εκτιμηθούν οι επιδράσεις τους σε στατιστικά σημαντικό δείγμα. Ωστόσο, στις κλινικές μελέτες το δείγμα των ατόμων που λαμβάνουν μέρος είναι περιορισμένο και είναι πιθανό σπάνιες παρενέργειες να διαπιστωθούν μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δηλαδή στη φάση IV. Παραδείγματος χάρη στην κλοπιδογρέλη, η ενεργοποίηση του προφαρμάκου γίνεται μετά την είσοδο στον οργανισμό και εξαρτάται από πολυμορφικά ένζυμα. Αυτή η ιδιαιτερότητα της κλοπιδογρέλης εντοπίστηκε αφού το φάρμακο κυκλοφόρησε στο ευρύ κοινό (Shuldiner et al., 2009). Σε αυτή την περίπτωση θα ήταν χρήσιμη η φύλαξη του DNA όσων συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες για να διαλευκανθούν ευκολότερα οι συνέπειες των γενετικών παραλλαγών.

Ένταξη του φαρμακογονιδιωματικού ελέγχου στην διαδικασία ανάπτυξης του φαρμάκου για τη διερεύνηση των ΦΚ ιδιοτήτων

Ο τελικός στόχος ενός προγράμματος ανάπτυξης ενός φαρμάκου κατά τις φάσεις κλινικής αξιολόγησης είναι να οριστεί το δοσολογικό σχήμα ή ο προτεινόμενος τρόπος χορήγησης που θα εφαρμοστεί όταν κυκλοφορήσει το φάρμακο στην αγορά, προκειμένου η χορήγηση του φαρμάκου να βελτιώνει αποτελεσματικά την κατάσταση του ασθενούς χωρίς οι ανεπιθύμητες ενέργειες να ξεπερνούν τα οφέλη, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους γενετικά ή φαινοτυπικά καθορισμένους υποπληθυσμούς.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* θα έπρεπε να προηγούνται της πρώτης φάσης κλινικών δοκιμών. Κατά προτίμηση, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν ταυτοποίηση των ενζύμων που μεταβολίζουν την φαρμακευτική ένωση *in vitro* και ταυτοποίηση - χαρακτηρισμός των μεταβολιτών (φαρμακολογικά ενεργών ή/και τοξικών). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της EMA, ένα μονοπάτι πρέπει να θεωρείται «σημαντικό», σε αυτή τη φάση, όταν >50% της ουσίας μεταβολίζεται *in vitro* από ένα μόνο ένζυμο (Πίνακας 2). Παρόλο που αυτή η διαπίστωση είναι κάπως αυθαίρετη, βασίζεται στην υπόθεση ότι η αυξημένη έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο υπό αυτές τις συνθήκες είναι πιθανό να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα και/ή την ασφάλεια, καθώς η

μείωση της κάθαρσης του φαρμάκου *in vivo* μπορεί να διπλασιάσει την έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο. Η μειωμένη κάθαρση θεωρείται ισοδύναμη με αύξηση της δόσης στις ακόλουθες ΦΚ μελέτες στον άνθρωπο. Στόχος αυτού του περιορισμού είναι η προφύλαξη των κακών μεταβολιστών από μεγάλες δόσεις που μπορεί να προξενήσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμμετοχή μεταφορέων φαρμάκων μπορεί να διαπιστωθεί ήδη από τις μελέτες *in vitro*. Πληροφορίες για τους μεταφορείς φαρμάκων και την *in vivo* σημασία τους παίρνουμε και από μελέτες σε μοντέλα ζώων και *in vitro* συστήματα ή από ήδη γνωστές παρόμοιες ουσίες. Ωστόσο, είναι δύσκολο να κάνουμε ποσοτικές προβλέψεις για την *in vivo* συμπεριφορά τους και αυτός είναι ο λόγος που στις κατευθυντήριες γραμμές δεν έχει οριστεί κάποια τιμή που να καθορίζει τη σημαντικότητα ως τώρα.

Όταν τα *in vitro* αποτελέσματα υποδεικνύουν >50% κάθαρση από ένα μόνο πολυμορφικό ένζυμο, συνιστάται η γονοτύπηση του αντίστοιχου γονιδίου στη πρώτη δοκιμή στον άνθρωπο (Πίνακας 2). Έτσι θα αποφύγουμε στη συνέχεια ανεπιθύμητα γεγονότα, που σχετίζονται με γενετικά εξαρτώμενες διαφορές στην έκθεση στο φάρμακο. Οι υποψήφιοι των οποίων ο γονότυπος προβλέπει μεγαλύτερη έκθεση στο ενεργό φάρμακο ή μεταβολίτη καλύτερα να αρχίζουν με μικρότερες δόσεις από ότι οι καλοί μεταβολιστές.

Στη Φάση I, ερευνάται το μέγεθος της επίδρασης σημαντικών πολυμορφικών ενζύμων στην φαρμακοκινητική του φαρμάκου ή του ενεργού μεταβολίτη, *in vivo*. Όταν αυτό είναι εφικτό, η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του γονότυπου σημαντικών μεταβολικών ενζύμων και της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου προτείνεται να στηρίζεται σε συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε γενετικά καθορισμένους πληθυσμούς. Όταν αυτό δεν είναι δυνατό και συγχρόνως υπάρχει επαρκές βιβλιογραφικό υλικό, μπορούμε χρησιμοποιώντας αναστολέα του αντίστοιχου ενζύμου να αξιολογήσουμε την επίδραση της γενετικής/ών αλλαγής/ών. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να συνυπολογιστούν και τυχόν άλλες δράσεις του αναστολέα. Σύμφωνα με την EMA, αν η ένωση μεταβολίζεται σε βαθμό > 25% από ένα πολυμορφικό ένζυμο *in vivo*, προτείνεται η γονοτύπηση του αντίστοιχου γονιδίου σε όσο το δυνατόν περισσότερους συμμετέχοντες σε μελέτες Φάσης I και στις επόμενες φάσεις (Πίνακας 2). Με αυτό τον τρόπο μεγιστοποιείται η ποσότητα του υποστηρικτικού υλικού για επιπλέον συστάσεις που αφορούν μελέτες σε γενετικά καθορισμένους πληθυσμούς. Επιπρόσθετα, όπου χρειάζεται, παρατείνονται οι μελέτες Φάσης

Πίνακας 2: Σύνοψη των διαφορών μεταξύ των κατευθυντήριων γραμμών των τριών ρυθμιστικών αρχών σχετικά με τη φαρμακογονιδιωματική

Θέμα	EMA	PMDA	FDA
Φάσεις ανάπτυξης που καλύπτονται από τις κατευθυντήριες γραμμές/ οδηγίες	Προκλινική και Κλινική ανάπτυξη (Φασεις I-IV, εστιάζει στη ΦΚ)	Κλινική ανάπτυξη (Φασεις I-IV)	Πρώτες φάσεις κλινικής ανάπτυξης (Φασεις I-II)
Φύλαξη δειγμάτων DNA	Συνιστάται ανεπιφύλακτα	Ενθαρρύνεται*	Ενθαρρύνεται έντονα
Γενετικός έλεγχος	Απαιτείται [#]	Συνιστάται	Συνιστάται
In vitro όρια τιμών [§]	>50%	Καμία	Καμία
In vivo όρια τιμών [§]	>25%	Καμία	Καμία

* Δεν απευθύνεται στην κατηγορία A

Είναι έντονη απαίτηση μόνο όταν πληρούνται τα κριτήρια in vitro (>50%) ή in vivo (>25%)

§ Πότε απαιτείται φαρμακογονιδιωματική εξέταση στις φαρμακοκινητικές μελέτες

Ι ώστε να αξιολογηθούν σε γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και οι συνέπειες μη ανεπτυγμένων ή δυσλειτουργικών οργάνων, πριν γίνει μετάβαση στην κλινική Φάση II.

Ο απώτερος στόχος της φάσης II είναι η βελτιστοποίηση της δοσολογίας και ο σχεδιασμός της Φάσης III, συμπεριλαμβανομένης της απόφασης αν πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης βάση γονοτύπου. Φαρμακογονιδιωματικά ευρήματα που επηρεάζουν την φαρμακοκινητική και φαίνεται να σχετίζονται με το κλινικό αποτέλεσμα όταν εντοπιστούν στην Φάση I, πρέπει να συνυπολογιστούν στο σχεδιασμό της Φάσης II. Η διερεύνηση τους στη Φάση II περιλαμβάνει είτε προσαρμογή της δοσολογίας βάση γονοτύπου ή βάση φαινοτύπου, είτε παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου για χορήγηση της κατάλληλης δοσολογίας (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) ή σχεδιασμός του δοσολογικού σχήματος με τη βοήθεια βιοδεικτών.

Όταν κατά τη Φάση II είναι πλέον ξεκάθαρο ότι οι διαφορές του βαθμού έκθεσης στο φάρμακο μεταξύ γενετικά χαρακτηρισμένων υποπληθυσμών είναι κλινικά σημαντικές, διεξάγονται επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες σε άτομα με φαινότυπο ενδιάμεσου μεταβολιστή, δηλαδή που μεταβολίζουν με ενδιάμεσο ρυθμό. Ακόμα και αν ο χορηγός αποφασίσει ότι δεν είναι απαραίτητο να γίνει προσαρμογή της δόσης βάσει γονοτύπου ή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου βάσει βιοδεικτών, στη Φάση II πρέπει να συνεχίζεται η μέτρηση του επιπέδου έκθεσης στην μη προσαρμοσμένη δόση του φαρμάκου σε γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς.

Τα δεδομένα που εξάγονται κατά την δεύτερη φάση κλινικών μελετών καθορίζουν το αν θα χρειαστεί κατά

την Φάση III να γίνει γονοτύπηση ή/και φαινοτύπηση όλων των ασθενών που συμμετέχουν σε αυτή και να προσαρμοστεί η δόση αναλόγως. Αυτό φυσικά εξαρτάται από το πόσο διαφέρει ο βαθμός έκθεσης του οργανισμού ή η κατανομή του φαρμάκου (ή κύριου μεταβολίτη) σε πληθυσμούς με γενετικά καθορισμένους πολυμορφισμούς. Η γνώση που αποκτάμε κατά τη Φάση II σχετικά με τις συνέπειες ενός πολυμορφισμού στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα εξυπηρετεί και το σχεδιασμό της Φάσης III (**Εικόνα 1**).

Όσον αφορά γενετικές αλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που δρουν ως μεταφορείς φαρμάκων, μπορεί άτομα με διαφορετικούς γονοτύπους να μην παρουσιάζουν διαφορές στα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Αντιθέτως, ως αποτέλεσμα των πολυμορφισμών μπορεί να αλλάξει η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ή η κατανομή στα όργανα (επηρεάζοντας σε κυτταρικό επίπεδο την επαφή του φαρμάκου με το στόχο). Το τι θα συμβεί σε αυτή την περίπτωση εξαρτάται από τη σχέση της τοπικής συγκέντρωσης στην περιοχή του στόχου και των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της ουσίας. Αν φαίνεται να εμπλέκονται πολυμορφικοί πρωτεϊνικοί μεταφορείς φαρμάκων ενθαρρύνεται και εδώ η γονοτύπηση.

Τη στιγμή της έγκρισης του φαρμάκου λίγα είναι αυτά που γνωρίζουμε για την ασφάλειά του. Τα αίτια της έλλειψης πληροφοριών για την ασφάλεια έγκειται κυρίως στον περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικών υποπληθυσμών, τα αυστηρά κριτήρια για την επιλογή τους και οι αυστηρές συνθήκες κατά τη θεραπευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις είναι πιθανό να γίνουν αντιληπτές και

να χαρακτηριστούν στα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης ή ακόμα και μετά την έγκριση όπου μεγάλος αριθμός ατόμων εκτίθεται στο φάρμακο. Τα παραπάνω δικαιολογούν την ανάγκη για συστηματική ένταξη των φαρμακογονιδιωματικών εφαρμογών στο πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνου (risk management plan).

Η EMA επί του παρόντος συντάσσει μια κατευθυντήρια γραμμή για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθοδολογιών στη φάση της φαρμακοεπαγρύπνησης. Αναδρομικές αναλύσεις υψηλής ποιότητας των αποθηκευμένων γονιδιωμάτων που συλλέχθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες ή μετά την έγκριση και κυκλοφορία του προϊόντος πιστεύεται ότι θα αποδειχτούν αναντικατάστατες στην εξακρίβωση της εμπλοκής φαρμακογονιδιωματικών παραγόντων στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή στην έλλειψη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Είναι σημαντικό ωστόσο να υπάρχει επαρκές ιστορικό, ώστε να μπορεί να γίνει σύνδεση με τις πληροφορίες από το γενετικό υλικό στις αναδρομικές αναλύσεις. Επιπλέον, τέτοιου είδους αναλύσεις φέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα, όταν η συλλογή δεδομένων είναι πλήρης και ολοκληρωμένη (πλήρες γονιδίωμα και κλινικές παρατηρήσεις). Για αυτό το σκοπό, η κατευθυντήρια γραμμή της EMA, δηλώνει ρητά να φυλάσσονται τα DNA όλων όσων συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες των Φάσεων I – III.

Ο ρόλος των πολυμορφικών πρωτεϊνών που αναγνωρίζεται η συσχέτιση τους κατά τις Φάσεις I - IV

Η ιδανική περίπτωση και ο τρόπος λήψης των αποφάσεων όπως διατυπώθηκε από την EMA περιλαμβάνει τον εντοπισμό του φαρμακογονιδιωματικού δείκτη, που φέρεται να επηρεάζει κάποιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους, στα πρώτα στάδια ανάπτυξης και η διερεύνηση και επαλήθευση του σε όλα τα επόμενα στάδια. Ωστόσο, η πραγματικότητα μπορεί να διαφέρει και η γνώση όσον αφορά γενετικές αλλαγές που να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της υπό μελέτη ουσίας είναι συνήθως περιορισμένη κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης. Τα δεδομένα που αποκτώνται στα επόμενα στάδια και αφορούν την φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μπορεί να ενθαρρύνουν φαρμακογονιδιωματικές μελέτες, στις οποίες να αξιολογείται η συμβολή των γενετικών παραγόντων στη κλινική ανταπόκριση. Ο εντοπισμός πιθανών γενετικών παραγόντων στην πορεία της ανάπτυξης είναι συνήθης στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Όταν ένας εντελώς άγνωστο ή ελάχιστα μελετημένο πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας φαρμάκων, φέ-

ρεται να σχετίζεται με τον μεταβολισμό ή την μεταφορά της ουσίας, αντίστοιχα.

2. Όταν ανακαλύπτονται λειτουργικές γενετικές αλλαγές γονιδίου, γνωστού ενζύμου ή μεταφορέα φαρμάκων που συμμετέχει στην φαρμακοκινητική της ουσίας.
3. Όταν στις φαρμακοκινητικές μελέτες των Φάσεων I-IV, παρατηρούνται ακραίες τιμές σε κάποια πεδία.

Για τις περιπτώσεις 1 και 2 υπάρχει ανάγκη να εφαρμοστούν κατάλληλες πρότυπες φαρμακογονιδιωματικές διαδικασίες στα επόμενα στάδια αξιολόγησης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις ακραίες τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων (όπως στην τρίτη περίπτωση) καθώς μπορεί να προέρχονται από κάποιο σπάνιο αλληλόμορφο το οποίο προκαλεί λειτουργικές τροποποιήσεις στην αντίστοιχη πρωτεΐνη. Όταν οι ακραίες τιμές εντοπίζονται κατά τις Φάσεις I και II προτείνεται επιπρόσθετη διερεύνηση. Οι επιπρόσθετες μελέτες περιλαμβάνουν λεπτομερή γονοτύπηση (όχι μόνο σε γνωστά υποψήφια γονίδια), φαινοτύπηση ή/και μελέτες συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους. Στις παραπάνω περιπτώσεις ενδείκνυται εκ των προτέρων ανάλυση όλων των γονιδίων που σχετίζονται λογικά με κάποιο τρόπο. Στην καθοδήγηση της διαδικασίας ανάπτυξης, συμβάλουν και οι μετα-αναλύσεις συγκεντρωτικών δεδομένων, που εξήχθηκαν ως αποτελέσματα διαφορετικών φαρμακοκινητικών ή κλινικών μελετών. Όποτε είναι δυνατό, οι μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στις μετα-αναλύσεις προτιμάται να είναι παρόμοιες όσον αφορά τους μη γενετικούς παράγοντες. Στις παραπάνω τρεις περιπτώσεις, πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες χρησιμεύουν στη δημιουργία νέων υποθέσεων.

Συμπεράσματα αναδρομικών αναλύσεων σχετικά με νέους γενετικούς παράγοντες που πιθανολογείται ότι επηρεάζουν κάποιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους, γίνονται δεκτά εφόσον υποστηρίζεται ο μηχανισμός τους από τα υπάρχοντα *in vitro* ή φαρμακοκινητικά δεδομένα. Θα ήταν προτιμότερο να έχει εξασφαλιστεί ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα γενετικού υλικού ατόμων που συμμετείχαν στις Φάσεις I-III. Στην περίπτωση που κατά τις αναδρομικές αναλύσεις ανακαλυφθεί μια νέα συσχέτιση πολυμορφισμού είναι επόμενο να πραγματοποιηθούν συμπληρωματικές *in vitro* και φαρμακοκινητικές αναλύσεις. Στόχος των συμπληρωματικών μελετών είναι να επιβεβαιωθεί η επίδραση του πολυμορφισμού στην φαρμακοκινητική του φαρμάκου και να βρεθεί ο μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου επηρεάζει τη φαρμακοκινητική.

Κλινικές συνέπειες των πολυμορφικών γονιδίων και μετάφραση σε συστάσεις για τη

Θεραπευτική αγωγή

Οι κλινικές συνέπειες της παρατηρούμενης ποικιλομορφίας στην έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο, εξαιτίας των γενετικών παραλλαγών σε ένα γονίδιο σε γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς, εξαρτώνται από τα παρακάτω:

1. Τις μεταβολές του βαθμού έκθεσης στο φάρμακο που προκαλείται από τον πολυμορφισμό
2. Τη σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του φαρμάκου
3. Τη σχέση δόσης / αποτελέσματος / ανεπιθύμητων δράσεων
4. Τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών και/ή των συνεπειών της μειωμένης ανταπόκρισης στο φάρμακο

Οι δοσολογικές συστάσεις πρέπει να εξασφαλίζουν ότι ο ασθενής θα λάβει ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο. Ως αρχή, ο EMA θεωρεί ότι η επίδραση της γενετικής παραλλαγής πρέπει να αντισταθμιστεί με προσαρμογή της δόσης, εκτός και αν αποδειχτεί ότι η μεταβολή στον βαθμό έκθεσης στην δραστική ουσία και στο μεταβολίτη δεν επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Για αυτό το σκοπό μπορεί να γίνει προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος βάση γονότυπου ή φαινοτύπου ή να γίνει εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης βασισμένη σε παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται βελτίωση της ανταπόκρισης ή μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ανάλογα με τις ανάγκες. Αν γίνει τιτλοδότηση της δόσης βάση βιοδεικτών, πρέπει παράλληλα να υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια του φαρμάκου στους γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς, που φέρουν τα διαφορετικά αλληλόμορφα.

Η κατευθυντήρια γραμμή της ρυθμιστικής αρχής PMDA της Ιαπωνίας

Η ρυθμιστική αρχή Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) της Ιαπωνίας προωθεί με διάφορους τρόπους τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων στην διαδικασία ανάπτυξης των φαρμάκων. Καταρχήν, η PMDA σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας, Εργασίας και Ευημερίας της Ιαπωνίας, διαμορφώνει κατευθυντήριες γραμμές, διοργανώνει επιστημονικά συμβούλια με τις φαρμακευτικές εταιρίες και τις βιομηχανίες παραγωγής ιατρικών μηχανημάτων και συσκευές για την ανάπτυξη κατάλληλων βιοδεικτών (Ishiguro, 2008; Uyama, 2012). Η ακόλουθη ενότητα αποτελεί μια σύνοψη του περιεχομένου των πρόσφα-

των κατευθυντήριων γραμμών της PMDA όσον αφορά τον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής και τις μελλοντικές προοπτικές της φαρμακογονιδιωματικής στην διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων (**Πίνακας 1**).

Αξιολόγηση της φαρμακογονιδιωματικής σε φαρμακοκινητικές μελέτες

Το 2001 δημοσιεύτηκαν δύο κατευθυντήριες γραμμές που σχετίζονται με τις φαρμακοκινητικές μελέτες και προτείνουν ότι ο χορηγός πρέπει να εξακριβώσει πως οι πολυμορφισμοί σε μεταβολικά ένζυμα επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Συστήνουν επίσης να καθιερωθούν οι γενετικές αναλύσεις στις φαρμακοκινητικές μελέτες, έτσι ώστε όταν αναμένονται να σημειωθούν διαφορές στη φαρμακοκινητική του φαρμάκου από άτομο σε άτομο ή/και όταν ένα φάρμακο μεταβολίζεται κυρίως από πολυμορφικά ένζυμα να μπορούν να επιλέξουν από ένα ήδη κατηγοριοποιημένο βάσει γονότυπου πληθυσμό. Ο γονότυπος ή/και ο φαινότυπος ενός ατόμου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερευνώνται πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Στο έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων που επισυνάπτεται στη κατευθυντήρια γραμμή για τις κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αναφέρεται επίσης ότι όταν δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί μελέτη φαρμακοκινητικής με Ιάπωνες κακούς μεταβολιστές, η PMDA μπορεί να εισηγηθεί εξαγωγή συμπερασμάτων από επέκταση σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε μη Ιάπωνες και ανασκόπηση των δεδομένων.

Σε σύγκριση με τη κατευθυντήρια γραμμή της EMA, δεν διευκρινίζονται συγκεκριμένα κριτήρια (αριθμητικές τιμές) για το πότε είναι καλό να γίνονται φαρμακογονιδιωματικές μελέτες που σχετίζονται με την φαρμακοκινητική. Παρόλο που τέτοιες συζητήσεις γίνονται ανά περίπτωση μεταξύ της PMDA και του αντίστοιχου ενδιαφερόμενου χορηγού μέχρι στιγμής, οι γενικές αρχές είναι παρόμοιες με αυτές της κατευθυντήριας γραμμής από την EMA. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό ποσοστό γνώσης έχει συσσωρευτεί από τότε που δημοσιεύτηκαν αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές, όπως η επίδραση των μεταφορέων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική των ουσιών και η απόκτηση εμπειρίας σε φαρμακογονιδιωματικές μελέτες που εντάσσονται σε φαρμακοκινητικές μελέτες.

Απαιτήσεις σχετικά με τη συλλογή και αποθήκευση του DNA

Η PMDA ενθαρρύνει τους χορηγούς να συλλέγουν δείγματα DNA στις κλινικές δοκιμές για την ενδεχό-

μενη ή/και αναδρομική ανάλυση γενετικών δεικτών (**Πίνακας 2**). Στις κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύτηκαν το 2008, η δειγματοληψία κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών κατατάσσεται σε τρεις υποκατηγορίες βάση του σκοπού και των χαρακτηριστικών της φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης για την οποία προορίζεται το δείγμα.

Στην πρώτη και δεύτερη κατηγορία (κατηγορία A και B, αντίστοιχα), τα προς ανάλυση γονίδια καθορίζονται πριν την έναρξη των κλινικών μελετών και περιορίζονται στα πλαίσια του φαρμάκου που ερευνάται. Η διαφορά μεταξύ των κατηγοριών A και B έγκειται στον ορισμό της χρονικής στιγμής που θα διεξαχθούν οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες. Στην κατηγορία A, φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις τελούνται σε όλη τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, ενώ στη B η έναρξη και η διάρκεια της γονιδιωματικής ή της γενετικής ανάλυσης δεν είναι προκαθορισμένη. Στην κατηγορία C, μπορούν να γίνουν και διερευνητικές φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις που δεν σχετίζονται άμεσα στο φάρμακο που μελετάται. Αποθήκευση του DNA επιτρέπεται μόνο στις κατηγορίες B και C. Στη κατηγορία A, δεν θεωρείται απαραίτητο γιατί όλα τα γενετικά τεστ γίνονται κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της PMDA περιέχουν εισηγήσεις για το σχεδιασμό της φαρμακογονιδιωματικής μελέτης κάθε κατηγορίας. Περιλαμβάνουν πληροφορίες για το τι πρέπει να αναγράφεται στο έντυπο συγκατάθεσης που συμπληρώνεται από τον ασθενή και στο πρωτόκολλο. Συνεπώς, αυτά τα έγγραφα σαφώς υποστηρίζουν τη συλλογή DNA στις κλινικές μελέτες. Παρόλο που η EMA παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες και οι δύο υπηρεσίες βαδίζουν σε ένα κοινό σκοπό.

Η Φαρμακογονιδιωματική στην παγκοσμιοποίηση της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων

Είναι σημαντικό να αναλογιστούμε την ένταξη της φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων και σε παγκόσμιο επίπεδο. Η χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων σε κλινικές μελέτες που λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές ακλουθώντας τα ίδια πρωτόκολλα (Multi-Regional Clinical Trials, MRCTs), παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τις ομοιότητες και τις διαφορές στην απόκριση (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) μεταξύ ατόμων διαφορετικών εθνικοτήτων. Ειδικότερα, όταν παρατηρούνται διαπληθυσμιακές διαφορές σε φαρμακοκινητικές παραμέτρους, η φαρμακογονιδιωματική ανάλυση μπορεί να εξηγήσει το λόγο ή τους λόγους που τις προκαλούν. Επιπλέον σε μεταγενέστερες κλινικές μελέτες

αυτή η γνώση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για κάθε πληθυσμό (παραδείγματος χάρη σε μια διερευνητική μελέτη εύρεσης δόσης).

Όταν οι γενετικές παραλλαγές του γονιδίου μεταβολικού ενζύμου ή μεταφορέα αναμένεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του υπό μελέτη φαρμάκου, η PMDA ενθαρρύνει τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων σε MRCTs, για να χαρακτηριστεί η επίπτωση της γενετικής παραλλαγής σε άτομα διαφορετικών εθνικοτήτων καθώς και η σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων και γονότυπου. Η PMDA συνέταξε ένα νέο έγγραφο που περιέχει εισηγήσεις για το σχεδιασμό MRCTs και την αξιολόγηση των δεδομένων που εξάγονται από αυτές. Αυτό το έγγραφο συνοδεύει την παλιότερη ανακοίνωση του 2007 με τίτλο "Basic Principles On Global Clinical Trials" («Βασικές Αρχές στις Παγκόσμιες Κλινικές Μελέτες») και ανακοινώθηκε το Σεπτέμβριο του 2012.

Οι κατευθυντήριες γραμμές του FDA στις Ηνωμένες Πολιτείες

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) συνειδητοποίησε ότι η ολοκλήρωση του Προγράμματος Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος θα έφερνε σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής και επομένως θα δημιουργείτο ανάγκη αναθεώρησης της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων, με την προσθήκη της φαρμακογονιδιωματικής (Lesko & Woodcock, 2002). Συνεπώς, ανέπτυξαν προγράμματα φαρμακογονιδιωματικής (π.χ. το Εθελοντικό Πρόγραμμα Κατάθεσης Γονιδιώματος (F. Goodsaid & Rapaluca, 2010; F. M. Goodsaid et al., 2010), σε συνεργασία με την EMA, και εξέδωσαν κατευθυντήριες γραμμές για να διευκολυνθεί η επικοινωνία και η μετάφραση των φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων σε βελτίωση της διαδικασίας ανάπτυξης και σε νέα ρυθμιστικά πλαίσια. Ως επακόλουθο ενισχύθηκε η ενσωμάτωση των αρχών της φαρμακογονιδιωματικής σε διάφορα στάδια της κλινικής ανάπτυξης (**Πίνακας 1**). Αξιοσημείωτη είναι η ενσωμάτωση των αρχών της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική φαρμακολογία και στην επιλογή δείγματος ασθενών για μελέτες επιβεβαίωσης.

Το προσχέδιο της κατευθυντήριας γραμμής του FDA δόθηκε στο ευρύ κοινό για διαβούλευση και σχολιασμό το Φεβρουάριο του 2011 και κατατάσσεται ανάμεσα σε μια σειρά κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την εξατομικευμένη θεραπεία και την «ομαδοποιημένη ιατρική». Δημιουργήθηκε για να βοηθήσει τους υπεύθυνους

της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων και το προσωπικό των ρυθμιστικών αρχών, στις πρώτες φάσεις των κλινικών μελετών, να χαρακτηρίσουν τα γενετικά αίτια της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής ετερογένειας και να εξακριβώσουν πως γενετικά αίτια μπορεί να επηρεάζουν την ασφάλεια. Ο FDA τροφοδοτείται και από εξωτερικούς ενδιαφερόμενους και στην παρούσα φάση αναβαθμίζει/αναθεωρεί το αρχικό προσχέδιο.

Στις ακόλουθες παραγράφους παρατίθεται μια σύνοψη των κατευθυντήριων οδηγιών του FDA και οι σκέψεις του πάνω στις δυνατότητες της γονιδιωματικής να λύσει ερωτήματα που προκύπτουν στις πρώτες φάσεις της κλινικής ανάπτυξης των φαρμάκων. Η κατευθυντήρια οδηγία εστιάζει κυρίως σε μελέτες παρατήρησης και διερεύνησης που στοχεύουν να προσδιορίσουν την επίδραση των γενετικών παραλλαγών στη φαρμακοκινητική, στη φαρμακοδυναμική, στην ασφάλεια ή στην ανταπόκριση και να καταλήξουν σε κάποια υπόθεση που θα επαληθευτεί αργότερα στις δοκιμές επιβεβαίωσης των τελευταίων φάσεων. Από την άλλη, η κατευθυντήρια οδηγία δεν απευθύνεται στο σχεδιασμό μιας μελέτης ή στη στατιστική ανάλυση σε επόμενες φάσεις, ούτε σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες επιβεβαιωτικές κλινικές δοκιμές, ούτε την ανάπτυξη διαγνωστικών τεστ παράλληλα με την ανάπτυξη του φαρμάκου. Όπως συμβαίνει και με άλλες κατευθυντήριες γραμμές του FDA, η παρούσα δεν κατοχυρώνει την απόδοση νομικών ευθυνών στις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Αντιθέτως, περιγράφει την σημερινή οπτική του FDA και πρέπει να αντιμετωπιστεί σα συμβουλή, εκτός από τα σημεία όπου παρατίθενται ειδικά ρυθμιστικά ή θεσπισμένα μέτρα.

Γενικά θέματα φαρμακογονιδιωματικής στην διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων

Ο FDA, με βάση την υπάρχουσα εμπειρία, αναφέρει ότι οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση των διαφορών στον βαθμό έκθεσης ή στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Επιπλέον, η σχέση δόσης - ανταπόκρισης ή συγκέντρωσης - ανταπόκρισης επηρεάζεται από γενετικές αλλαγές γονιδίων που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική του φαρμάκου. Όσον αφορά μη γενετικούς παράγοντες (ενδογενείς ή εξωγενείς), οι γενετικές αλλαγές πιθανώς λειτουργούν ως προγνωστικοί παράγοντες της πορείας της ασθένειας ή ως δείκτες πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή.

Ο FDA αναγνωρίζει την χρησιμότητα των γενετικών φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών δεικτών ως

παράγοντες πρόγνωσης ή πρόβλεψης και θεωρεί ότι εμπλουτίζουν τις κλινικές δοκιμές. Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τον FDA, οι γενετικοί δείκτες αυξάνουν την αποδοτικότητα των κλινικών δοκιμών (για παράδειγμα, μειώνοντας το μέγεθος του δείγματος ή τη διάρκεια της αγωγής έως ότου ανταποκριθούν οι ασθενείς). Δεδομένα από τις πρώτες φάσεις δοκιμών χρησιμεύουν στο σχεδιασμό βελτιωμένων δοκιμών στις μετέπειτα φάσεις. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα των φαρμακογονιδιωματικών μελετών μπορούν να εμπλουτίσουν τις γνώσεις σε ένα θέμα με διάφορους τρόπους (Zineh & Pacanowski, 2011).

Απαιτήσεις σχετικά με τη συλλογή και αποθήκευση του DNA

Ένα καίριο ζήτημα στη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων είναι η διαθεσιμότητα DNA από επαρκή αριθμό ασθενών. Η κατευθυντήρια οδηγία του FDA, που κινείται στο ίδιο μήκος κύματος με αυτή της EMA, ενθαρρύνει έντονα τη βασική συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων DNA από όλους τους συμμετέχοντες σε όλους τους τομείς όλων των κλινικών μελετών. Αυτές περιλαμβάνουν επαρκείς διερευνητικές, αυστηρά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που προορίζονται να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων φαρμάκων. Πλήρης συλλογή γονιδιωμάτων συστήνεται να γίνεται εξ αρχής, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι δυσκολίες που προκύπτουν από την καθυστερημένη δειγματοληψία. Η έγκαιρη δειγματοληψία είναι ακόμα πιο σημαντική σε περιπτώσεις όπου μελετώνται θανατηφόρες ή νοσηρές καταστάσεις, υπάρχει υψηλό ποσοστό ατόμων που εγκαταλείπουν την μελέτη ή υπάρχει υψηλή πιθανότητα η θεραπεία να μη γίνει ανεκτή. Επιπρόσθετα, η κατευθυντήρια οδηγία συστήνει την αποθήκευση των δειγμάτων DNA, καθώς ερωτήματα για την ποικιλομορφία στην ανταπόκριση ή στην ασφάλεια που επιδέχονται φαρμακογονιδιωματικές διερεύνησης μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και πιθανά υποψήφια γονίδια μπορεί να μην έχουν υπολογιστεί εκ των προτέρων στο σχεδιασμό της κλινικής μελέτης.

Ο FDA έλαβε ποικίλα σχόλια από το κοινό σχετικά με τη στάση του για την απόκτηση των DNA δειγμάτων. Πολλοί επικρότησαν την θέση του για συλλογή των δειγμάτων από όλους τους συμμετέχοντες στα πλαίσια των πρώιμων, διερευνητικών κλινικών δοκιμών και τη θεώρησαν απαραίτητη προϋπόθεση για να υπάρξει πρόοδος στον τομέα. Κάποιοι επιχειρηματολόγησαν προς την αντίθετη κατεύθυνση, υποστηρίζοντας ότι δεδομένου της παγκόσμιας φύσης της ανάπτυξης

φαρμάκων και της ετερογένειας μεταξύ των επιτροπών δεοντολογίας και των Επιστημονικών Συμβουλίων Εγκρίσεων ανά περιοχή σχετικά με την ανασκόπηση πρωτοκόλλων φαρμακογονιδιωματικού περιεχομένου, η απόκτηση δείγματος από όλους τους συμμετέχοντες των κλινικών δοκιμών δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί. Ο FDA αναγνωρίζει τις προκλήσεις διεξαγωγής κλινικών δοκιμών σε παγκόσμιο επίπεδο. Παρόλα αυτά, η συλλογή DNA όταν αφορά τον χαρακτηρισμό του ρόλου των γενετικών παραλλαγών για τα φάρμακα είναι ιδιαίτερα σημαντική για πολλούς λόγους. Αυτοί οι λόγοι συμπεριλαμβάνουν τον χαρακτηρισμό της μεγάλης ενδοατομικής ποικιλομορφίας στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, κατανομές πολλών κορυφών για τις μετρούμενες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους, παρατήρηση διακυμάνσεων στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ ατόμων διαφορετικών φυλών και εθνικοτήτων, το μικρό θεραπευτικό εύρος κάποιων φαρμάκων και πιθανά ζητήματα ασφάλειας που έχουν συνδεθεί και παλαιότερα με γενετική προδιάθεση (για παράδειγμα, ηπατική βλάβη, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, επιμήκυνση του διαστήματος QT στο καρδιογράφημα). Είναι γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά αυτών των φαρμάκων μπορεί να μην είναι δυνατόν να προβλεφθούν πριν το φάρμακο εισέλθει στη φάση κλινικών δοκιμών, έτσι ο FDA θεωρεί ορθή πρακτική την εξασφάλιση ενός υψηλού ποσοστού DNA δειγμάτων για τα περισσότερα φάρμακα που εισέρχονται στη φάση κλινικών δοκιμών. Αν η πλήρης συλλογή DNA δεν είναι δυνατή, πρέπει να γίνουν προσπάθειες συλλογής DNA από όσο το δυνατόν μεγαλύτερο ποσοστό συμμετεχόντων. Επιπροσθέτως, είναι σημαντικό να περιγράφονται οι ακριβείς λόγοι που δεν επέτρεψαν την πλήρη συλλογή δειγμάτων DNA. Πρέπει να αναφέρεται το που υφίστανται οι απώλειες (εγχώριες ή εξωχώριες) και να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο μεροληψίας, όπου είναι πιθανό.

Αξιολόγηση της φαρμακογονιδιωματικής σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του FDA τονίζουν τη σημασία των προκλινικών εκτιμήσεων στον καθορισμό της βέλτιστης προσέγγισης για την ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής στα αρχικά στάδια των κλινικών μελετών. Τις *in vitro* μελέτες ακολουθούν οι μελέτες κλινικής φαρμακολογίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποκαλυφθεί μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, δηλαδή μεταξύ των γενετικών παρα-

λλαγών στα ένζυμα μεταβολισμού και μεταφοράς και στους στόχους των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις όπου ο μεταβολισμός είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης στους ανθρώπους και το φάρμακο μεταβολίζεται πρωτίστως από γονίδιο που είναι γνωστό ότι είναι πολυμορφικό (για παράδειγμα, CYP2D6 και CYP2C19), όπως διαπιστώθηκε στις προκλινικές μελέτες, θα πρέπει να εκτιμηθεί η συμβολή γενετικών παραλλαγών στην φαρμακοκινητική ποικιλομορφία και εν συνεχεία στην επιλογή της δόσης ή της αγωγής σε επόμενες μελέτες στον άνθρωπο. Παρόλο που η κατευθυντήρια γραμμή της EMA συστήνει ότι η συμβολή ενός συγκεκριμένου πολυμορφικού μεταβολικού ενζύμου στην φαρμακοκινητική ποικιλομορφία θα πρέπει να εκτιμάται όταν τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι >50% του φαρμάκου προβλέπεται να υποστεί κάθαρση από αυτό το ένζυμο, ο FDA δεν προτείνει κάποιο τέτοιο περιορισμό καθώς μεταβολισμός σε μικρότερο βαθμό θα μπορούσε να είναι σημαντικός όταν η σχέση μεταξύ έκθεσης και απόκρισης είναι απότομη (η απόκριση αυξάνεται απότομα με την παραμικρή αύξηση της έκθεσης).

Γενικά συνιστάται οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες να γίνονται σε συνδυασμό με φαρμακοκινητικές μελέτες απλής ή πολλαπλών αυξανόμενων δόσεων. Αυτές οι μελέτες θα μπορούσαν να παρέχουν πληροφορίες για γενετικές παραλλαγές, γονιδίων που σχετίζονται με την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και με την απομάκρυνση του φαρμάκου, με μεγάλες επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Θα έπρεπε να συλλέγονται δείγματα DNA από όλους τους συμμετέχοντες στις πρώτες φάσεις κλινικών μελετών. Η συλλογή εξυπηρετεί πιθανές αναλύσεις με στόχο να βρεθεί η γενετική αιτία εμφάνισης ακραίων τιμών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και να καθοριστεί η επίδραση των γενετικών παραλλαγών στην κατανομή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Ενδεχομένως να χρειαστεί γονοτύπηση όταν υπάρχει υψηλή πιθανότητα μια ομάδα ασθενών να εκτεθεί υπερβολικά στο φάρμακο εξαιτίας ελαττωματικού μεταβολισμού που οφείλεται σε γενετική παραλλαγή (αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό όταν υποπτευόμαστε δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα). Οι συμμετέχοντες που διαθέτουν αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν είτε να λάβουν προσαρμοσμένη δόση στις πρώτες κλινικές δοκιμές όπου προσαρμόζεται η δόση ή να εξαιρεθούν από τις αρχικές ομάδες μέχρι η *in vivo* αιτία της φαρμακοκινητικής ποικιλομορφίας να κατανοηθεί καλύτερα.

Για περιπτώσεις στις οποίες οι *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το φάρμακο μεταβολίζεται εκτενώς από πολυμορφικό ένζυμο η κατευθυντήρια οδηγία του FDA

συνιστά ότι οι φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε συνδυασμό με φαρμακοκινητικές μελέτες μονής ή/και πολλαπλής δόσης ώστε να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος κοινών γενετικών παραλλαγών στη συγκέντρωση, in vivo (και στις μετρούμενες τιμές φαρμακοδυναμικής αν είναι δυνατό). Στο σχεδιασμό τέτοιων αναλύσεων θα πρέπει να συνυπολογίζονται γνωστές διαφορές στον επιπολασμό γενετικών παραλλαγών σχετικών με την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απομάκρυνση του φαρμάκου, μεταξύ φυλετικών ομάδων ή ομάδων διαφορετικής εθνικότητας. Επιλεγμένες γενετικές παραλλαγές πρέπει να μελετώνται όταν έχουν αξιοσημείωτο επιπολασμό στον πληθυσμό. Μια ειδική μελέτη κλινικής φαρμακολογίας με στοχευόμενη καταγραφή βάση γονοτύπου μπορεί να είναι επιθυμητή σε κάποιες περιπτώσεις και θα πρέπει να επιτρέπει χρήσιμες αναδρομικές αναλύσεις.

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε φάρμακα για τα οποία η μετατροπή σε ενεργούς μεταβολίτες διαμεσολαβείται από ένα πολυμορφικό μονοπάτι μεταβολισμού, καθώς οι ενδοατομικές διαφορές στην έκθεση στο μεταβολίτη μπορεί να επηρεάσουν τον καθορισμό της δόσης, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Αξίζει να σημειωθεί, ότι άλλες στρατηγικές εκτός από την προσέγγιση στόχευσης υποψήφιου γονιδίου, μπορεί να φανούν χρήσιμες στην εκτίμηση της ΦΚ ποικιλότητας στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του φαρμάκου. Για παράδειγμα σταχυολόγηση των συμμετεχόντων στις αρχικές κλινικές δοκιμές με τη βοήθεια μεθόδων υψηλής απόδοσης (μικροσυστοιχίες γονιδίων που σχετίζονται με απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση), μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τα αίτια της ΦΚ ή/και ΦΔ ποικιλότητας. Η κατευθυντήρια οδηγία του FDA αναγνωρίζει ότι αν υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία των ΦΚ ιδιοτήτων ενός φαρμάκου (ή μεταβολίτη) και παρατηρηθεί στις δοκιμές Φάσης I, θα πρέπει να διαμορφώσει το σχεδιασμό των επακόλουθων κλινικών μελετών (για παράδειγμα, μελέτες δόσης-ανταπόκρισης σε γενετικούς υποπληθυσμούς). Για περιπτώσεις στις οποίες ο γονότυπος μπορεί να προβλέψει τα επίπεδα έκθεσης και τη δράση του φαρμάκου, αυτή η γνώση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών που θα ακολουθήσουν. Για παράδειγμα, μπορεί να γίνεται επιλογή των ασθενών που θα συμμετάσχουν στις δοκιμές βάση γονοτύπου (όπως εμπλουτισμός με επιλογή ατόμων που ανταποκρίνονται ή με απόρριψη των ασθενών που είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν τοξικότητα), κατάταξη των ασθενών σε ομάδες και προσαρμογή των δόσεων. Αυτή η στρατηγική αυξάνει τη

μέση δράση, μειώνει την τοξικότητα και αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας της μελέτης.

Μια άλλη σημαντική πλευρά στο σχεδιασμό μελετών κλινικής φαρμακολογίας είναι η φαρμακογονιδιωματική αξιολόγηση της σχέσης δόσης – ανταπόκρισης. Αν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και συστημικής έκθεσης στο φάρμακο – ανταπόκρισης (αποτελεσματικότητας και/ή ασφάλειας) σε πρώιμες ΦΚ ή ΦΔ μελέτες, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να γίνουν μελέτες δόσης – ανταπόκρισης οι οποίες θα περιλαμβάνουν στρωματοποίηση της δοσολογίας βάση γονοτύπου, αλλά δεν θα περιορίζονται σε αυτή τη προσέγγιση.

Συζήτηση και μελλοντικές προοπτικές

Οι τρεις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφονται στο παρόν άρθρο, αντιπροσωπεύουν τις θέσεις των ρυθμιστικών αρχών Ευρώπης, Ιαπωνίας και ΗΠΑ σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής σε φαρμακοκινητικές μελέτες και στοχεύουν να ολοκληρώσουν συνεχείς επιστημονικές συζητήσεις μεταξύ παραγωγών και ρυθμιστικών αρχών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Οι κατευθυντήριες γραμμές κατά κύριο λόγο σχετίζονται με τα φάρμακα που είναι ακόμα υπό ανάπτυξη και η εφαρμογή τους θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι η εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων θα γίνει πριν την κυκλοφορία, σε αντίθεση με τις περιπτώσεις παλαιότερων φαρμάκων όπως η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη, η κωδεΐνη, η τραμαδόλη και η κλοπιδογρέλη, στις οποίες έγινε μετά την κυκλοφορία. Όσον αφορά τα φάρμακα που ήδη κυκλοφορούν (πρωτότυπα ή γενόσημα), μπορεί να είναι απαραίτητες έρευνες που σχετίζονται με φαρμακογονιδιωματική και έχουν ενθαρρυνθεί από παρατηρήσεις κατά τη Φάση IV του κύκλου ζωής του φαρμάκου. Αυτές οι έρευνες, αυτή τη στιγμή, δεν καλύπτονται επαρκώς από τις κατευθυντήριες γραμμές των τριών ρυθμιστικών οργανισμών (**Πίνακας 1**). Η διευθέτηση αυτών των κρίσιμων ζητημάτων ήδη αποτελεί πρόκληση για την μελλοντική θεσμοθέτηση και άλλων κατευθυντηρίων γραμμών σχετικών με τη φαρμακογονιδιωματική. Για τον λόγο αυτόν υπάρχει αμοιβαία συνεργασία μεταξύ EMA και FDA, ενώ τον Οκτώβριο του 2012 διοργανώθηκε στο Λονδίνο διεπιστημονική συνάντηση εργασίας μεταξύ εμπειρογνομόνων-μελών των Ομάδων Εργασίας Φαρμακογονιδιωματικής από τους προαναφερθέντες ρυθμιστικούς Οργανισμούς.

Διαφορές στην προσέγγιση των βασικών

Ζητημάτων

Υπάρχουν αρκετές διαφορές στον τρόπο η κάθε ρυθμιστική αρχή αντιμετωπίζει τα κρίσιμα ζητήματα που αφορούν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής στις φαρμακοκινητικές μελέτες (**Πίνακας 2**).

Πρώτον, ενώ η κατευθυντήρια γραμμή της EMA καλύπτει τις προκλινικές και κλινικές Φάσεις I-IV, εστιάζοντας κυρίως στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, η κατευθυντήρια γραμμή της PMDA καλύπτει μόνο κλινικές Φάσεις I-IV και η κατευθυντήρια οδηγία του FDA εστιάζει μόνο σε πρώιμες κλινικές φάσεις (I-II). Ένα πιθανώς παράγοντας στον οποίο οφείλονται οι διαφορές αυτές είναι ότι η EMA, σε αντίθεση με τον FDA και τον PMDA, δεν αναμιγνύεται συστηματικά στο σχεδιασμό πρώιμων κλινικών δοκιμών. Ως εκ τούτου, η EMA υιοθέτησε μια ρεαλιστική και εστιασμένη προσέγγιση που διευκολύνει τις συζητήσεις σε επιστημονικές συμβουλευτικές συναντήσεις (scientific advice meetings) και επιτρέπει τη συλλογή δεδομένων με ένα σύστημα προ-καθορισμένο από ρυθμιστικής απόψεως.

Δεύτερον, υπάρχουν διαφορές στην αυστηρότητα των συστάσεων σχετικά με τη φύλαξη των δειγμάτων DNA για φαρμακογονιδιοματικές αναλύσεις. Η φύλαξη δειγμάτων DNA συνιστάται έντονα από την EMA και ενθαρρύνεται έντονα από τον FDA, ενώ μόνο ενθαρρύνεται από την PMDA και μόνο για εκείνες τις περιπτώσεις κατά τις οποίες οι φαρμακογονιδιοματικές αναλύσεις δεν αποτελούν προτεραιότητα. Οι διαφορές αυτές οφείλονται στο ότι η φύλαξη DNA από τις κλινικές μελέτες απαιτεί την έγκριση των περιφερειακών επιτροπών δεοντολογίας και μπορεί επίσης να υπόκεινται στις εθνικές νομοθετικές και ρυθμιστικές διατάξεις. Ως εκ τούτου, μπορεί μόνο να δοθεί εντολή για γενική φύλαξη DNA για φαρμακογονιδιοματικές μελέτες στο πλαίσιο των κατευθυντήριων γραμμών, εφόσον επιτρέπεται από τη νομοθεσία και οι επιτροπές δεοντολογίας συμφωνούν ότι αυτή η διαδικασία είναι προς το συμφέρον του συμμετέχοντα ή/και του ευρύτερου κοινού. Για παράδειγμα, επιτρέποντας αναδρομικές αναλύσεις σε περιπτώσεις στις οποίες είναι εμφανής η σύνδεση μεταξύ γενετικού παράγοντα και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων. Πλήρεις επιστημονικά τεκμηριωμένες ρυθμιστικές κατευθυντήριες οδηγίες, θα μπορούσαν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τις επιτροπές δεοντολογίας σχετικά με την ανάγκη για φαρμακογονιδιοματικές μελέτες και να ενθαρρύνουν την ανάπτυξη σταθερών και ισχυρών προσεγγίσεων για την εποπτεία της συλλογής δειγμάτων, τη συλλογή δεδομένων και την προστασία των δεδομένων.

Το τρίτο σημείο στο οποίο υπάρχουν διαφορές μετα-

ξύ των τριών ρυθμιστικών αρχών, είναι τότε οι φαρμακοκινητικές μελέτες που περιλαμβάνουν φαρμακογονιδιοματική προσέγγιση απαιτούνται ή συνιστώνται. Τα σαφή in vitro και in vivo όρια τιμών, που χρησιμοποιούνται για την καθοδήγηση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων των παραγωγών κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης ανάπτυξης φαρμάκων, που ορίστηκαν από την EMA δεν τα ενστερνίστηκαν οι αντίστοιχες αρχές στις ΗΠΑ ή την Ιαπωνία. Η εμπειρία της EMA με τα αντίστοιχα όρια τιμών αναμφίβολα θα συμβάλει στην τόνωση των συζητήσεων σχετικά με την διαδικασία εναρμόνισης των τριών οργανισμών. Η μελλοντική εναρμόνιση των αντίστοιχων κατευθυντήριων γραμμών είναι και θα συνεχίσει να είναι μια μεγάλη πρόκληση, αλλά θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά τα παγκόσμια προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων (Issa, 2002) με την παροχή ρεαλιστικής, ενιαίας και διαφανούς καθοδήγησης για τους παραγωγούς φαρμάκων. Ένα τέτοιο εγχείρημα ωστόσο, θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει τις εθνικές νομοθεσίες, καθώς οι περιφερειακές επιτροπές δεοντολογίας συμμετέχουν άμεσα στον έλεγχο της κλινικής ανάπτυξης φαρμάκων.

Άλλα ζητήματα σχετικά με ρυθμιστικές οδηγίες για τη φαρμακογονιδιοματική

Ένα μείζον ζήτημα στην έγκυρη «μετάφραση» των φαρμακογονιδιοματικών δεδομένων στη καθημερινή φροντίδα των ασθενών, είναι η δυσκολία να καταστούν χρήσιμα για τους κλινικούς ιατρούς. Αντιστρόφως, η ταχεία εξάπλωση μη αξιολογημένων φαρμακογονιδιοματικών συσχετίσεων και εργαλείων, θα μπορούσε να οδηγήσει στην πρόωρη ή ανάρμοστη ένταξη τους στην διαδικασία λήψης αποφάσεων από τους κλινικούς ιατρούς. Για παράδειγμα, η έρευνα με πίνακες από μελέτες συσχέτισης γονιδιοματικού εύρους με μικροσυστοιχίες ή άλλες αναλύσεις μαζικής γονότυπησης μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις (που ονομαστήκαν 'incidentalome' (Kohane, 2012; Kohane, Hsing, & Kong, 2012; Kohane, Masys, & Altman, 2006)), που θα μπορούσαν να υπονομεύσουν τα επιτεύγματα στη «μετάφραση» σημαντικών, λειτουργικά, μεταλλάξεων, στην προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου. Η χρήση «informed cohorts» (γενετικά καθορισμένων και φαινοτυπικά χαρακτηρισμένων υποπληθυσμών) (Kohane et al., 2007) σε όλη τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης φαρμάκων θα μπορούσε να βοηθήσει την διατύπωση συστάσεων, επαληθευμένων από εμπειρογνώμονες σχετικά με την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου, καθώς και προτάσεις σχετικά με την υγειονομική περι-

θαλψη (Shah, 2003).

Η EMA εφαρμόζει πολιτική διαφάνειας και συνεργασίας των ενδιαφερομένων όπως η PGWP, σε ανοικτά συνέδρια, όπως την διεπιστημονική συνάντηση για τη Φαρμακογονιδιωματική: από την επιστήμη στην κλινική φροντίδα (Οκτώβριος 2012). Αυτή η προσέγγιση εξυπηρετεί στη μελλοντική διάδοση υψηλότερου επιπέδου πληροφοριών, για να διασφαλιστεί η κατανόηση της συμβολής των επικυρωμένων φαρμακογονιδιωματικών δοκιμών στη δημόσια υγεία. Οι τρέχουσες αναθεωρήσεις της νομοθεσίας για τα *in vitro* διαγνωστικά πειράματα στην Ευρώπη θα ενισχύσει περαιτέρω την εποπτεία των γονιδιωματικών τεστ και θα περιορίσει τους αβάσιμους ισχυρισμούς. Ο FDA έχει πραγματοποιήσει επίσης μια σειρά ανοικτών ημερίδων, σε συνεργασία με τον Drug Information Association, προκειμένου να προωθήσουν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων, την ενημέρωση σχετικά με την πολιτική ανάπτυξης για την φαρμακογονιδιωματική και την αύξηση της διαφάνειας μεταξύ των ενδιαφερομένων. Οι τρέχουσες και μελλοντικές προκλήσεις στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής περιλαμβάνουν την επιτυχή και ομαλή εφαρμογή της παράλληλης ανάπτυξης φαρμάκων και συσκευών, προκειμένου να αναβαθμιστεί η κλινική χρησιμότητα και η εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής. Όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες, εκτός από τα ένζυμα μεταβολισμού άλλοι μοριακοί καθοριστικοί παράγοντες της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απομάκρυνσης περιλαμβάνουν τους μεταφορείς φαρμάκων ή/και διαύλους, οι οποίοι επιτρέπουν τη διακίνηση φαρμάκων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης (Paulmichl et al., 1992). Τα τελευταία χρόνια, έχει δημοσιευτεί πλήθος άρθρων που περιγράφουν τις πιθανές επιπτώσεις των γενετικών παραλλαγών των μεταφορέων στην αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων (Giacomini et al., 2010). Ένα παράδειγμα είναι ορισμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο *SLCO1B1*, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μεταφορά οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), η οποία μεταβάλλει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τις ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων όπως οι στατίνες (Ho et al., 2006; Link et al., 2008; Pasanen, Neuvonen, Neuvonen, & Niemi, 2006). Εξίσου σημαντικό είναι το γεγονός ότι γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν την μεταφορά του φαρμάκου μπορεί να μεταβάλλουν και την έκθεση του στόχου σε κυτταρικό επίπεδο, η οποία είναι πιο πολύπλοκο να μετρηθεί και να παρακολουθηθεί σε σύγκριση με συστηματική έκθεση. Γενικά, οι επιδράσεις αυτών των

γενετικών παραλλαγών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες δεν έχουν εξετασθεί εκτενώς συγκριτικά με εκείνες των μεταβολικών ενζύμων και αναμένεται ότι καθώς η έρευνα συνεχίζεται, θα εντοπίζονται και θα χαρακτηρίζονται και άλλες σημαντικές γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν την λειτουργία των μεταφορέων και κατά επέκταση τη μεταφορά φαρμάκου.

Μέχρι σήμερα, η «μετάφραση» της γνώσης που αφορά την επίδραση των γενετικών παραλλαγών (τόσο των ενζύμων μεταβολισμού όσο των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά των φαρμάκων) σε συγκεκριμένες ρυθμιστικές συστάσεις έχει αποδειχθεί πρόκληση. Με την αναμενόμενη επέκταση των γνώσεων σχετικά με αυτές τις γενετικές παραλλαγές και το λειτουργικό 'interactome' (κυτταρικό δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών) (Fürst et al., 2006; Ge, Liu, Church, & Vidal, 2001; Lim et al., 2006; Rual et al., 2005; Stumpf et al., 2008; Venkatesan et al., 2009; Vidal, Cusick, & Barabási, 2011; Yu et al., 2011) στο οποίο εμπλέκονται - καθώς και τις έρευνες σχετικά με το ρόλο των microRNA, και των επιγενετικών τροποποιήσεων των γονιδίων που εμπλέκονται στην απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απομάκρυνση αναμένεται ότι η κατανόηση της βάσης των ενδοατομικών διαφορών στην έκφραση και στη λειτουργία των γονιδίων AKMA θα αυξηθεί εκθετικά τα επόμενα χρόνια και έτσι νέα εργαλεία θα αναπτυχθούν στον τομέα αυτόν, με αντίκτυπο στις διάφορες πτυχές του κύκλου ζωής φαρμάκου. Για αυτό το λόγο, μηχανισμοί, όπως οι συνδριάσεις της διεπιστημονικής ομάδας 'Innovation Task Force', η διαδικασία εκτίμησης των νέων μεθοδολογιών για τα φάρμακα και οι επιστημονικές συμβουλές (που παρέχονται μέσω των ρυθμιστικών αρχών), είναι στη διάθεση της επιστημονικής κοινότητας. Αξιοποίηση των παραπάνω μηχανισμών μπορεί να εξασφαλίσει πλατφόρμες διαλόγου και εξέλιξη των ρυθμιστικών προτύπων, σύμφωνα με την επιστημονική πρόοδο.

Τέλος, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, ακόμη και η πλήρης κατανόηση της επιρροής των γενετικών παραλλαγών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων θα ήταν μόνο ένα συστατικό της στοχευμένης ιατρικής ('precision medicine') (Mirnezami, Nicholson, & Darzi, 2012). Για ορισμένα φάρμακα, οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται άμεσα με τη ΦΔ - για παράδειγμα, μία γενετική παραλλαγή της πρωτεΐνης-στόχου - θα μπορούσαν να επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την ποικιλομορφία στην ανταπόκριση από ότι οι γενετικές παραλλαγές σχετικές με τις ΦΚ παραμέτρους. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για τα φάρμακα στοχευμένης θεραπείας, για τα οποία η γενετική παραλλαγή του μονοπα-

τιού είναι το κλειδί για το κλινικό αποτέλεσμα, όπως η βεμουραφενίβη, η κετουξιμάβη και η πανιτουμουμάβη. Η μελέτη τέτοιων γενετικών παραλλαγών είναι πιο προηγμένη στον τομέα της ογκολογίας, η οποία υπήρξε το επίκεντρο της ιδιαίτερης προσοχής των ρυθμιστικών αρχών. Για παράδειγμα, η εμπειρία της EMA με τη φαρμακογονιδιωματική στον τομέα της ογκολογίας έχει συνοψιστεί σε ένα έγγραφο προβληματισμού (reflection paper), ενώ τα επόμενα χρόνια οι ρυθμιστικές αρχές πρέπει να αναλογιστούν την ανάγκη για νέες κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον, η επίδραση των γενετικών παραλλαγών, μέσω του μοριακού στόχου του φαρμάκου και των μη επιθυμητών θέσεων πρόσδεσης, στην ενδοατομική ποικιλομορφία στην ανταπόκριση στο φάρμακο θα μπορούσε να είναι ακόμα μεγαλύτερη, αν αυτές οι παραλλαγές επηρεάζουν πρωτεΐνες που είναι

μέρος μεγάλων δικτύων αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών (και ιδίως αν οι πρωτεΐνες αυτές είναι κόμβοι). Ωστόσο, η επίδραση των γενετικών παραλλαγών δεν είναι τόσο μεγάλη όταν οι πρωτεΐνες είναι μόνο συστατικά του μονοπατιού-στόχου. Τελικά, όπως επισημαίνεται (Kohane, 2012), η στοχευμένη ιατρική (precision medicine) (Mirnezami et al., 2012) «... ενημερωμένη με μοριακούς φαινότυπους, με περιβαλλοντικούς παράγοντες ρύθμισης της φυσιολογίας και με μια προσέγγιση πολλαπλών συστημικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων ...», μαζί με την ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής (Lesko & Woodcock, 2004; Lindpaintner, 2002; Ma & Lu, 2011; Sim & Ingelman-Sundberg, 2011; Wang, McLeod, & Weinshilboum, 2011) στα φαρμακοκινητικά δεδομένα, θα αποτελέσει το θεμέλιο για την εξατομικευμένη ιατρική. ●

ABSTRACT

Pharmacogenomics and regulatory aspects for the evaluation of new drug treatment interventions

Eleni Merkouri Papadima and George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, University Campus, Rion, GR-26504, Patras, Greece

Pharmacogenomics, one of the cornerstones of personalized medicine, has the potential to change the way medical care is delivered today, classifying patients into different categories before treatment initiation, i.e. patients that will most likely respond to treatment, not respond or develop adverse effects. In order to advance the drug development process,

regulatory authorities have issued guidelines for the field of pharmacogenomics. This article summarizes the new guidelines for the application of pharmacogenomics in new drug development process, with a common regulatory perspective between Europe, the United States and Japan, with an emphasis on clinical pharmacokinetics.

KEY WORDS: Personalized Medicine, Pharmacogenomics, regulatory bodies, EMA, FDA, PMDA, guidelines

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Maliepaard, M. (2013). Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 12, 103-115.
- Daly, A. K. (2010). Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J*, 429(3), 435-449. doi: 10.1042/BJ20100522
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M., & Evans, W. E. (2006). Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*, 57, 119-137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724
- Evans, W. E., & Relling, M. V. (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 286(5439), 487-491.
- Frueh, F. W., Amur, S., Mummaneni, P., Epstein, R. S., Aubert, R. E., DeLuca, T. M., . . . Lesko, L. J. (2008). Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*, 28(8), 992-998. doi: 10.1592/phco.28.8.992
- Fürst, J., Bottà, G., Saino, S., Dopinto, S., Gandini, R., Dossena, S., . . . Paulmichl, M. (2006). The ICIn interactome. *Acta Physiol (Oxf)*, 187(1-2), 43-49. doi: 10.1111/j.1748-1716.2006.01549.x
- Ge, H., Liu, Z., Church, G. M., & Vidal, M. (2001). Correlation between transcriptome and interactome mapping data from *Saccharomyces cerevisiae*. *Nat Genet*, 29(4), 482-486. doi: 10.1038/ng776
- Giacomini, K. M., Huang, S. M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L., Chu, X., . . . Consortium, I. T. (2010). Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 9(3), 215-236. doi: 10.1038/nrd3028
- Goodsaid, F., & Papaluca, M. (2010). Evolution of biomarker qualification at the health authorities. *Nat Biotechnol*, 28(5), 441-443. doi: 10.1038/nbt0510-441
- Goodsaid, F. M., Amur, S., Aubrecht, J., Burczynski, M. E., Carl, K., Catalano, J., . . . Zineh, I. (2010). Voluntary exploratory data submissions to the US FDA and the EMA: experience and impact. *Nat Rev Drug Discov*, 9(6), 435-445. doi: 10.1038/nrd3116
- Ho, R. H., Tirona, R. G., Leake, B. F., Glaeser, H., Lee, W., Lemke, C. J., . . . Kim, R. B. (2006). Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics. *Gastroenterology*, 130(6), 1793-1806. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.034
- Ishiguro, A. (2008). Current Japanese regulatory situations of pharmacogenomics in drug administration. In S. a. U. Toyoshima, Y. (Ed.), (Vol. 1, pp. 505-514). *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*
- Issa, A. M. (2002). Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process. *Nat Rev Drug Discov*, 1(4), 300-308. doi: 10.1038/nrd771
- Katz, D. A., Murray, B., Bhatena, A., & Sahelijo, L. (2008). Defining drug disposition determinants: a pharmacogenetic-pharmacokinetic strategy. *Nat Rev Drug Discov*, 7(4), 293-305. doi: 10.1038/nrd2486
- Kohane, I. S. (2012). (Mis)treating the pharmacogenetic incidentalome. *Nat Rev Drug Discov*, 11(2), 89-90. doi: 10.1038/nrd3659
- Kohane, I. S., Hsing, M., & Kong, S. W. (2012). Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome. *Genet Med*, 14(4), 399-404. doi: 10.1038/gim.2011.68
- Kohane, I. S., Mandl, K. D., Taylor, P. L., Holm, I. A., Nigrin, D. J., & Kunkel, L. M. (2007). Medicine. Reestablishing the researcher-patient compact. *Science*, 316(5826), 836-837. doi: 10.1126/science.1135489
- Kohane, I. S., Masys, D. R., & Altman, R. B. (2006). The incidentalome: a threat to genomic medicine. *JAMA*, 296(2), 212-215. doi: 10.1001/jama.296.2.212
- Lenzi, P., Wadelius, M., Kimmel, S., Anderson, J. L., Jorgensen, A. L., Pirmohamed, M., . . . Gage, B. F. (2010). Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 87(5), 572-578. doi: 10.1038/clpt.2010.13
- Lesko, L. J., & Woodcock, J. (2002). Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective. *Pharmacogenomics J*, 2(1), 20-24.
- Lesko, L. J., & Woodcock, J. (2004). Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 3(9), 763-769. doi: 10.1038/nrd1499
- Lim, J., Hao, T., Shaw, C., Patel, A. J., Szabó, G., Rual, J. F., . . . Zoghbi, H. Y. (2006). A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*, 125(4), 801-814. doi: 10.1016/j.cell.2006.03.032

- Lindpaintner, K. (2002). The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 1(6), 463-469. doi: 10.1038/nrd823
- Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., . . . Group, S. C. (2008). SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*, 359(8), 789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936
- Ma, Q., & Lu, A. Y. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*, 63(2), 437-459. doi: 10.1124/pr.110.003533
- Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Walker, J. R., Simon, T., . . . Sabatine, M. S. (2010). Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 376(9749), 1312-1319. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1
- Mega, J. L., Simon, T., Collet, J. P., Anderson, J. L., Antman, E. M., Bliden, K., . . . Sabatine, M. S. (2010). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 304(16), 1821-1830. doi: 10.1001/jama.2010.1543
- Mirnezami, R., Nicholson, J., & Darzi, A. (2012). Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*, 366(6), 489-491. doi: 10.1056/NEJMp1114866
- Moving toward precision medicine. (2011). *Lancet*, 378(9804), 1678. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61725-X
- Ozsolak, F. (2012). Third-generation sequencing techniques and applications to drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*, 7(3), 231-243. doi: 10.1517/17460441.2012.660145
- Pasanen, M. K., Neuvonen, M., Neuvonen, P. J., & Niemi, M. (2006). SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*, 16(12), 873-879. doi: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90
- Paulmichl, M., Li, Y., Wickman, K., Ackerman, M., Peralta, E., & Clapham, D. (1992). New mammalian chloride channel identified by expression cloning. *Nature*, 356(6366), 238-241. doi: 10.1038/356238a0
- Phillips, K. A., & Van Bebber, S. L. (2005). Measuring the value of pharmacogenomics. *Nat Rev Drug Discov*, 4(6), 500-509. doi: 10.1038/nrd1749
- Rual, J. F., Venkatesan, K., Hao, T., Hirozane-Kishikawa, T., Dricot, A., Li, N., . . . Vidal, M. (2005). Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network. *Nature*, 437(7062), 1173-1178. doi: 10.1038/nature04209
- Shah, J. (2003). Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nat Biotechnol*, 21(7), 747-753. doi: 10.1038/nbt0703-747
- Shuldiner, A. R., O'Connell, J. R., Bliden, K. P., Gandhi, A., Ryan, K., Horenstein, R. B., . . . Gurbel, P. A. (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 302(8), 849-857. doi: 10.1001/jama.2009.1232
- Sim, S. C., & Ingelman-Sundberg, M. (2011). Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 32(2), 72-81. doi: 10.1016/j.tips.2010.11.008
- Stumpf, M. P., Thorne, T., de Silva, E., Stewart, R., An, H. J., Lappe, M., & Wiuf, C. (2008). Estimating the size of the human interactome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(19), 6959-6964. doi: 10.1073/pnas.0708078105
- Teichert, M., Eijgelsheim, M., Rivadeneira, F., Uitterlinden, A. G., van Schaik, R. H., Hofman, A., . . . Stricker, B. H. (2009). A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. *Hum Mol Genet*, 18(19), 3758-3768. doi: 10.1093/hmg/ddp309
- Uyama, Y., Ishiguro, A., Nakamura, H. & Nakamura, H. (2012). Predictive approaches in drug discovery and development: biomarkers and in vitro/in vivo correlations (J. Williams, Lalonde, R., Koup, J. & DD, C. Ed. Vol. Ch. 11): John Wiley & Sons.
- Venkatesan, K., Rual, J. F., Vazquez, A., Stelzl, U., Lemmens, I., Hirozane-Kishikawa, T., . . . Vidal, M. (2009). An empirical framework for binary interactome mapping. *Nat Methods*, 6(1), 83-90. doi: 10.1038/nmeth.1280
- Vidal, M., Cusick, M. E., & Barabási, A. L. (2011). Interactome networks and human disease. *Cell*, 144(6), 986-998. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.016
- Wang, L., McLeod, H. L., & Weinshilboum, R. M. (2011). Genomics and drug response. *N Engl J Med*, 364(12), 1144-1153. doi: 10.1056/NEJMra1010600
- Weinshilboum, R., & Wang, L. (2004). Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov*, 3(9), 739-748. doi: 10.1038/nrd1497

- Williams, J. A., Andersson, T., Andersson, T. B., Blanchard, R., Behm, M. O., Cohen, N., . . . Wrighton, S. A. (2008). PhRMA white paper on ADME pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*, 48(7), 849-889. doi: 10.1177/0091270008319329
 - Yu, H., Tardivo, L., Tam, S., Weiner, E., Gebreab, F., Fan, C., . . . Vidal, M. (2011). Next-generation sequencing to generate interactome datasets. *Nat Methods*, 8(6), 478-480. doi: 10.1038/nmeth.1597
 - Zineh, I., & Pacanowski, M. A. (2011). Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: inside the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*, 31(8), 729-735. doi: 10.1592/phco.31.8.729
- Περισσότερες πληροφορίες**
- Committee for Medicinal Products for Human Use:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&mid=WC0b01ac0580028c79
 - EMA — Qualification of novel methodologies for medicine development:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0
 - EMA workshop on pharmacogenomics: from science to clinical care:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/04/event_detail_000559.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3
 - Innovation Task Force:
 - http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9
 - International Conference on Harmonisation — Guidelines:
 - <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
 - Pharmacogenomics Working Party:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000018.jsp&mid=WC0b01ac0580028d91
 - Pharmacokinetics Working Party:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000070.jsp&mid=WC0b01ac05802327c9
 - Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels:
 - <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

Ψυχιατρική Φαρμακογονιδιωματική

Μανούσος Ε. Καμπούρης

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έρευνα στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής έχει προοδεύσει εκθετικά τις τελευταίες 2 δεκαετίες, με αποτέλεσμα εκτενέστατη βιβλιογραφία που διερευνά την επίδραση των γονιδιακών παραλλαγών στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική συμπεριφορά των φαρμάκων. Παράλληλα με αυτή την πρόοδο, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών δοκιμών (PGx) για την ενημέρωση της συνταγογραφικής πρακτικής και για την αναγνώριση και ρύθμιση του ρόλου της γενετικής ανάλυσης του ασθενούς στην χορήγηση φαρμάκων. Πιστεύεται ότι η ιχνηλάτηση των γενετικών παραλλαγών που φέρουν οι ασθενείς, και η εξ' αυτής πρόβλεψη εκ των προτέρων του συναφούς λειτουργικού

φαινότυπου («εργοφαινότυπος») μπορεί να μεγιστοποιήσει το όφελος της θεραπείας και να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μέσω της εξατομίκευσης της συνταγογράφησης. Ωστόσο, αυτός ο πολλαπλασιασμός γνωστικών πόρων και επιλογών μπορεί να προκαλέσει σύγχυση και, χωρίς την κατάλληλη επιστημονική βάση, μπορεί να οδηγήσει τους κλινικούς ιατρούς σε εσφαλμένα και ακόμη και επικίνδυνα μονοπάτια. Καταλήγοντας, προτείνεται να αξιολογηθεί από όλους τους άμεσα εμπλεκόμενους στον χώρο της υγείας η σημαντικότητα της υιοθέτησης της φαρμακογονιδιωματικής, επενδύοντας αρχικά στην κατάλληλη εκπαίδευση των φοιτητών και την συνεχή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Φαρμακογονιδιωματική, ψυχιατρική, βιοδείκτες, ασθενείς, συνταγογράφηση

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Εισαγωγή

Οι 3 πυλώνες της γνώσης για την ορθολογική συνταγογράφηση φαρμάκων είναι η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική και η φαρμακογονιδιωματική. Ένας από τους μεγαλύτερους πρωτοπόρους στην ψυχιατρική φαρμακογονιδιωματική ήταν ο ιατρός David A. Mrazek, που θήτευσε στο Mayo Clinic College of Medicine and Science στο Ρότσεστερ της Μινεσότα. Ο Mrazek έγραψε ένα εγχειρίδιο (1) και μια περιεκτική δημοσίευση (2) που έθεσαν τα θεμέλια αυτού του νέου πεδίου.

Προβλέποντας την ανάγκη σύνδεσης βάσει ενδείξεων των αλληλεπιδράσεων γονιδίου/φαρμάκου με κλινικές εφαρμογές, δημιουργήθηκαν 2 οργανισμοί για να επιμελούνται αυτά τα δεδομένα:

- Το Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) – «Σύμπραξη για την Υλοποίηση της Κλινικής Φαρμακογενετικής» - που παρέχει μια συνεχώς ανανεούμενη διαδικτυακή βάση δεδομένων ανοικτής πρόσβασης για την τεκμηρίωση του ενδεικτικού υποβάθρου για όλα τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί.
- Η International Society of Psychiatric Genetics (ISPG) – «Διεθνής Εταιρία Ψυχιατρικής Γενετικής» - που εστιάζει μόνο στα ψυχιατρικά φάρμακα.

Το 2009, το Pharmacogenomics Global Research Network (Παγκόσμιο Ερευνητικό Δίκτυο Φαρμακογονιδιωματικής) και η Βάση δεδομένων φαρμακογονιδιωματικής PharmGKB, η οποία εδράζεται στο Πανεπιστήμιο Stanford στην Καλιφόρνια από το 2001 και χρηματοδοτείται από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ/Εθνικό Ινστιτούτο Ερευνών Ανθρώπινου Γονιδιώματος/Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης, συντάχθηκαν στην ανάπτυξη του CPIC, του οποίου η αποστολή είναι να αξιολογεί όλες τις δημοσιεύσεις που σχετίζονται με φαρμακευτική αγωγή βάσει ενδείξεων σε περιοδικά ομότιμης κρίσης, και να διατηρεί μια βάση δεδομένων ανοικτής πρόσβασης για να ενημερώνει τους κλινικούς γιατρούς σχετικά με τις θεραπευτικές οδηγίες συσχέτισης γονιδίων με φάρμακα όλων των κατηγοριών.

Αυτή είναι μια σημαντική διαφορά από τον ρόλο του ISPG, επειδή η γονοτύπηση βιοδεικτών σε ένα γονίδιο μπορεί να θεωρείται αξιοποιήσιμη για ένα συγκεκριμένο φάρμακο βάσει δημοσιεύσεων επαρκών κλινικών δεδομένων, αλλά όχι για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα που συσχετίζονται με αυτό, συμπεριλαμβανομένων των ψυχιατρικών φαρμάκων. Ένα τρέχον παράδειγμα αυτού είναι η υπόδειξη του CPIC ότι για το φάρμακο Efavirenz προτείνεται συνταγογραφική τροποποίηση με βάση τον γονότυπο του ασθενούς στο κυτόχρωμα P450 2B6 (CYP2B6), αλλά δεν υπάρχουν αντίστοιχα κλινικά δεδο-

μένα σχετικά με το πώς - ή εάν - ο γονότυπος του CYP2B6 μπορεί να επηρεάσει τη συνταγογράφηση της βουπροπύνης, η οποία μεταβολίζεται κυρίως από αυτό.

Το CPIC δημιουργήθηκε για να καθοδηγήσει την κλινική ερμηνεία συγκεκριμένων συνδυασμών φαρμάκου-γονιδίου όσον αφορά τις επιπτώσεις και την ενδεδειγμένη χρήση των υπαρχουσών φαρμακογονιδιωματικών πληροφοριών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του CPIC δημοσιεύονται για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να κατανοήσουν καλύτερα το πώς να λαμβάνουν υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες PGx, για τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας, όχι για να προτείνουν ποια φάρμακα πρέπει να αξιολογούνται με φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές ή τότε πρέπει να προτείνονται φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές σε ασθενείς.

Μια σημαντική πρόοδος στην ψυχιατρική φαρμακογονιδιωματική σημειώθηκε το 2015, όταν το CPIC δημοσίευσε μια ολοκληρωμένη οδηγία που συνοψίζει τις συνθήκες για την λήψη κλινικών αποφάσεων βάσει ενδείξεων κατά τη συνταγογράφηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης που επηρεάζονται από τα γονίδια CYP2D6 και CYP2C19 (3). Το επόμενο έτος, η CPIC δημοσίευσε πρόσθετες οδηγίες για τα γονίδια CYP2D6 και CYP2C19 και τη δοσολογία τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (4).

Ο δεύτερος οργανισμός, ο ISPG, διατηρεί επίσης έναν ενεργό ιστότοπο για λήψη κλινικών αποφάσεων βάσει ενδείξεων, τον οποίο ενημερώνει καθώς προκύπτουν νέες πληροφορίες. Η πιο πρόσφατη πρόταση γενετικών ελέγχων για ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνει τα ακόλουθα (5):

«Συνιστούμε τη δοκιμή βιοδεικτών σε HLA-A και HLA-B πριν από τη χρήση καρβαμαζεπίνης και οξκαρβαζεπίνης, σε ευθυγράμμιση με ρυθμιστικούς φορείς και ομάδες εμπειρογνομόνων».

«Οι γενετικές πληροφορίες για το CYP2C19 και το CYP2D6 θα ήταν πιθανότατα πιο ωφέλιμες για άτομα που έχουν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή ανεπιθύμητη αντίδραση σε προηγούμενη χρήση αντικαταθλιπτικών ή αντιψυχωσικών» (6).

Επιπλέον, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) αναγνώρισε ότι απαιτείται προσοχή όταν εξετάζονται οι γενετικές παραλλαγές σε σχέση με τη χρήση αντικαταθλιπτικών: «Ο FDA γνωρίζει ότι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης έχουν προβεί σε τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με βάση τα αποτελέσματα εμπορικά διατιθέμενων γενετικών δοκιμών που ισχυρίζονται ότι παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με την εξατομίκευση της δοσολογίας ή με

θεραπευτικά σχήματα για ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να προβούν επιβλαβείς για την υγεία των ασθενών». Μετά από αυτήν την προειδοποίηση το 2018, ο FDA δημιούργησε έναν πίνακα φαρμακογονιδιωματικών συσχετίσεων που ενημερώνεται τακτικά (7).

Είναι σημαντικό ότι και οι 3 βάσεις δεδομένων — CPIC, ISPG και FDA— κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, προς το παρόν, η κλινική έρευνα επί ενδεικτικής βάσης για τα ψυχιατρικά φάρμακα υποστηρίζει τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών συσχετίσεων μόνο για 5 γονίδια. Συγκεκριμένα, για 3 γονίδια κυτοχρώματος P450 (*CYP2D6*, *CYP2C19* και *CYP2C9*) και για 2 γονίδια *HLA* (*HLA-B* *15:02 και *HLA-A* *31:01).

Αξίζει να σημειωθεί το ότι στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε μια ομάδα εμπειρογνομόνων που συνανέπτυξε το ISPG και η οποία πραγματοποίησε μια διεξοδική ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τις φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές στην ψυχιατρική, η οποία δημοσιεύτηκε το 2021 (8).

Ο κλινικός ιατρός μπορεί να ζητήσει εξέταση από τα περισσότερα εργαστήρια για οποιοδήποτε από αυτά τα 5 γονίδια τα οποία συνιστούν επιβεβαιωμένη ενδεικτική βάση. Εάν τα εργαστήρια δεν πραγματοποιούν τα ίδια την εξέταση, μπορούν να προβούν σε εξωτερική ανάθεση σε άλλα συνεργαζόμενα εργαστήρια, και συνήθως η έκδοση αποτελεσμάτων είναι μάλλον ταχεία, και ποικίλλει σε δομή και περιεχόμενο ανάλογα με το γονίδιο που αφορά. Για τα γονίδια του κυτοχρώματος P450, το αποτέλεσμα εκφράζεται τυπικά ορίζοντας τον υποθετικό φαινότυπο της προβλεπόμενης ενζυμικής δραστηριότητας με βάση τον γονότυπο. Η προβλεπόμενη ενζυμική δραστηριότητα που ανάγεται σε λειτουργικό φαινότυπο (εργοφαινότυπο) που ανάγεται στην αποτελεσματικότητα μεταβολισμού («μεταβολιστής») περιγράφεται σε μια τετραβάθμια κλίμακα, της οποίας οι βαθμίδες είναι οι ακόλουθες: (i) «υπερταχεία», (ii) «φυσιολογική» - η οποία αποτελεί μετονομασία της παλαιότερης «εκτενής» (9), (iii) «ενδιάμεση» και (iv) «ανεπαρκής». Οι αναφορές για τα γονίδια *HLA*, αντιθέτως, είναι δυαδικές και απλά αναφέρουν το αλληλόμορφο ενδιαφέροντος ως παρόν ή απόν.

CYP2D6

Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 60 παραλλαγές του ανθρώπινου μεταβολικού ενζύμου *CYP450*. Από αυτά, 6 είναι υπεύθυνα για το 90% της οξείδωσης των φαρμάκων στον άνθρωπο: τα *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1* και *CYP3A4*. Όχι τυχαία, τα 2 ένζυμα που έχουν μελετηθεί περισσότερο παίζουν σημαντικό ρόλο στο

μεταβολισμό πολλών κοινών ψυχιατρικών φαρμάκων και παρουσιάζουν τον υψηλότερο αριθμό αλληλομόρφων: το *CYP2D6* εμφανίζεται με περισσότερα από 100 αλληλόμορφα και το *CYP2C19* με περισσότερα από 30, γεγονός που οδηγεί σε περισσότερους πιθανούς λειτουργικούς φαινοτύπους, που κυμαίνονται από τον «ανεπαρκή» έως τον «υπερταχύ» μεταβολιστή.

Θεωρείται ότι ο μεγάλος αριθμός αλληλομόρφων του γονιδίου *CYP2D6*, του οποίου το προϊόν έχει αποτοξινωτική δράση, είναι αποτέλεσμα της εξελικτικής πίεσης καθώς οι άνθρωποι μετανάστευσαν σε νέα γεωγραφικά περιβάλλοντα που περιείχαν διαφορετικά διατροφικά στοιχεία. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο *CYP2D6* που δημιουργεί ένα νέο αλληλόμορφο θα διατηρηθεί αν παρέχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στο μεταβολισμό και την αποτοξίνωση νέων τροφίμων. Ως εκ τούτου, ο υψηλός βαθμός γενετικού πολυμορφισμού του γονιδίου *CYP2D6* μπορεί να αναχθεί στα πρότυπα μεταναστεύσεων των προγόνων μας. Υπάρχει καλά τεκμηριωμένη εθνοτική παραλλακτικότητα του ενζυμικού προϊόντος του *CYP2D6*, με το 10% των Καυκάσιων να είναι γονοτυπικώς ανεπαρκείς μεταβολιστές, έναντι του 2% των Ασιατών. Το 1% του πληθυσμού των ΗΠΑ αποτελείται από γονοτυπικώς υπερταχείς μεταβολιστές, με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε άτομα με καταγωγή από τη Μέση Ανατολή ή τη Βόρεια Αφρική.

HLA

Τα *HLA* είναι μια μεγάλη οικογένεια γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που αποτελούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, ένα σημαντικό στοιχείο του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος. Το *HLA* είναι ένα σημαντικό συστατικό του συμπλέγματος πρωτεϊνών στην επιφάνεια των κυττάρων το οποίο βοηθά το ανοσοποιητικό σύστημα στην διαφορική αναγνώριση των ίδιων από τα ξένα στοιχεία, προβάλλοντας μικρά πεπτιδία από το εσωτερικό του κυττάρου στην επιφάνεια αυτού, όπου μπορούν να ελέγχονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Για παράδειγμα, το γονίδιο *HLA-B* έχει αλληλόμορφα που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με διαφορετικές τεταρτοταγείς δομές. Υπάρχουν αλληλόμορφα των οποίων το πρωτεϊνικό προϊόν θα συνδυαστεί με ένα συγκεκριμένο φάρμακο έτσι ώστε το προκύπτον σύμπλεγμα να ταυτοποιηθεί ως «ξένοισβολέας», που πιθανόν θα πυροδοτήσει έντονη ανοσοαπόκριση, δυνητικά μοιραία για τον ασθενή.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα τέτοιο φάρμακο δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται για τον ασθενή που φέρει το αντίστοιχο αλληλόμορφο του τύπου *HLA*. Αυτά τα αποτελέσματα είναι φαρμακοδυναμικής φύσης και η

παρουσία ενός συγκεκριμένου αλληλόμορφου *HLA* συχνά είναι σημαντικά αυξημένη σε συγκεκριμένες εθνοτήτες. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αντένδειξης βάσει φαρμακογονιδιωματικής δοκιμασίας για το *HLA* στην ψυχιατρική είναι η αποτροπή χορήγησης καρβαμαζεπίνης σε άτομο που φέρει το αλληλόμορφο *HLA-B *15:02*, το οποίο εμφανίζεται 10 έως 50 φορές πιο συχνά σε ασθενείς ασιατικής καταγωγής από ό,τι σε άλλους πληθυσμούς (10). Ως αποτέλεσμα του πληθυσμιακά αυξημένου κινδύνου, ο FDA εξέδωσε προειδοποίηση για την καρβαμαζεπίνη, συμβουλευόντας ότι οι πληθυσμοί σε κίνδυνο θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία *HLA-B *15:02* πριν από την έναρξη της καρβαμαζεπίνης και όσοι έχουν αυτό το αλληλόμορφο δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο εκτός εάν ο συνταγογράφος προσδιορίσει ότι το όφελος υπερτερεί σημαντικά του κινδύνου (11), που αφορά σοβαρή δερματική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Άλλα φάρμακα που ενέχουν αυτόν τον κίνδυνο είναι οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη/φωσφαινοτοΐνη, (12) και λαμοτριγίνη.

Το δεύτερο *HLA* που έχει υπερβεί το όριο για κλινικώς αξιοποιήσιμα δεδομένα είναι το *HLA-A *31:01*. Η συνταγογράφηση καρβαμαζεπίνης παρουσία αυτού του αλληλόμορφου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ενός συνδρόμου που ονομάζεται Αντίδραση Φαρμάκου με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Η εμφάνιση του DRESS συμβαίνει συνήθως μεταξύ 2 και 8 εβδομάδων μετά την έναρξη της καρβαμαζεπίνης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένα ηωσινόφιλα, εξάνθημα, πυρετό, οίδημα προσώπου, διόγκωση λεμφαδένων και πιθανή βλάβη στα νεφρά ή στο συκώτι. Σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη ενώ έχουν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο, η πιθανότητα για ανάπτυξη DRESS είναι 13,2, αλλά αυξάνεται σε 57,6 στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και σε 23 σε Κινεζικούς (13).

Φαρμακογονιδιωματικές συλλογές

Κατά την τελευταία δεκαετία, εξειδικευμένα εργαστήρια διέθεταν στο κοινό εξετάσεις συλλογών (ομάδων) γονιδίων ψυχιατρικού ενδιαφέροντος για την καθοδήγηση των παρόχων ιατρικών υπηρεσιών σχετικά με την επιλογή σχήματος για την αντιμετώπιση μιας συγκεκριμένης ψυχιατρικής διαταραχής με βάση το συλλογικό αποτέλεσμα όλων των γονιδίων της συλλογής. Τις περισσότερες φορές αυτά τα εργαστήρια ισχυρίζονται χρήση ιδιόκτητων αλγορίθμων που ανέπτυξαν οι επιστήμονές τους για να τεκμηριώσουν τις συστάσεις τους. Περιέρ-

γως, πολλές τέτοιες συλλογές περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό γονιδίων των οποίων η γονοτύπηση δεν έχει κριθεί κλινικά αξιοποιήσιμη κατά CPIC, ISGP και FDA.

Επιπλέον, οι συναινετικές δημοσιεύσεις εμπειρογνομόνων και τα εκδοτικά σημειώματα από πρωτοπόρους της Ψυχιατρικής που δημοσιεύονται από το 2016 καταλήγουν σταθερά στο συμπέρασμα ότι οι ψυχιατρικές φαρμακογονιδιωματικές συλλογές (δηλαδή οι συνδυαστικές φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές) δεν μπορούν να θεωρηθούν, επί του παρόντος, ως ενδεικτικής βάσης και οι κλινικές αποφάσεις δεν πρέπει να βασίζονται στα αποτελέσματά τους (14-21). Κοινά γονίδια που η συσχέτισή τους δεν εμπίπτει στην κατηγορία «βάσει ενδείξεων» παρ' ότι περιλαμβάνονται σε πολλές τέτοιες φαρμακογονιδιωματικές συλλογές είναι τα *DRD2*, *UGT2B15*, *HTR2A*, *HTR2C*, *SLC6A4*, *MTHFR*, *COMT*, *CYP1A2*, *CYP3A4* και *CYP2B6*. Υπάρχουν δημοσιεύσεις που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ορισμένες από αυτές τις συλλογές γονιδίων επιφέρουν οριακά καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπευτική πρακτική, αλλά αυτές οι μελέτες χρηματοδοτούνται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τους φορείς που παράγουν και εμπορεύονται αυτά τα πινάκια (22, 23).

Συμπεράσματα

Κάθε σημαντική επιστημονική και ιατρική πρόοδος συνοδεύεται συχνά από μια σύντομη αίσθηση ευφορίας ότι επιτέλους έχει ανοίξει μια πόρτα για εκθετική πρόοδο στην προσπάθειά μας να κατανοήσουμε τον ρόλο μας σε αυτό το πεδίο. Όντως, η πρόοδος που έχει γίνει σε όλες τις επιστήμες τα τελευταία 200 χρόνια είναι αρκετά αξιοσημείωτη, όμως όσο περισσότερα μαθαίνουμε, τόσο λιγότερα ξέρουμε.

Ο τομέας της φαρμακογονιδιωματικής έχει σημειώσει πραγματικά ταχεία πρόοδο. Οι προκύπτουσες εξελίξεις στις διαγνώσεις και τις θεραπείες στην αιματολογία και την ογκολογία είναι δραματικές και εξαιρετικά σημαντικές. Όμως στην ψυχιατρική η φαρμακογονιδιωματική έρευνα μόλις έχει αρχίσει να αποδίδει. Και, με την εμπειριστατωμένη καθοδήγηση από το CPIC και το ISPG, συντάσσεται σταδιακά ένα αρχείο αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και γονιδίων με βάση ενδείξεις το οποίο συνεχίζει να βελτιώνει την ποιότητα της φροντίδας για τους ψυχιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, η αρχική ευφορία και ο ενθουσιασμός στην ψυχιατρική φαρμακογονιδιωματική οδήγησε σε μια φρενίτιδα έρευνας που εξελίχθηκε πρόωρα σε μια αντίληψη ότι πολλά γονίδια ενδιαφέροντος έχουν κατανοηθεί επαρκώς για κλινική χρήση στους ψυχιατρικούς ασθενείς. Αυτό απέχει πολύ από την πραγματικότητα.

Ορισμένοι κλινικοί γιατροί επιλέγουν το αντικαταθλιπτικό ή αντιψυχωτικό που θα χρησιμοποιήσουν με βάση πληροφορίες από εταιρείες παροχής υπηρεσιών γενετικής ανάλυσης, οι οποίες εμπορεύονται συνδυαστικές εξετάσεις σε συλλογές βιοδεικτών γενετικών τόπων ψυχιατρικού φαρμακογονιδιωματικού ενδιαφέροντος, των οποίων τα αποτελέσματα προκύπτουν από αλγόριθμους χωρίς επιβεβαίωση από αντίστοιχου κύρους δημοσιεύσεις.

Το CPIC και το ISPG πρέπει να επικροτηθούν για την επιμονή στην απαρέγκλιτη τήρηση της επιστημονικής μεθόδου όσον αφορά τον χαρακτηρισμό γονιδίων ως κλινικώς αξιοποιήσιμων για ψυχιατρικά νοσήματα μόνο με βάση την ποιότητα και την αναπαραγωγιμότητα της σχετικής φαρμακογονιδιωματικής έρευνας και με απόλυτη διαφάνεια, αφού όλα τα σχετικά δεδομένα είναι ανοιχτής πρόσβασης και ατελώς διαθέσιμα.

Υπάρχουν πολλά κενά στην υπάρχουσα γνώση στον τομέα της Γενετικής: προτού καταστεί εφικτός ο προσδιορισμός με βεβαιότητα του λειτουργικού φαινότυπου (εργοφαινότυπου) ενός συγκεκριμένου φαρμακογονιδίου σε ψυχιατρικό ασθενή, απαιτείται εμπειριστικώς κατανοήση και ανάλυση των πολλαπλών διεργασι-

ών που τον μεταβάλλουν σε σχέση με τον γονοτυπικό προσδιορισμό του, ο οποίος είναι ανιχνεύσιμος από τις φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις είτε στην αλληλουχία του υποκινητή ενός γονιδίου, είτε στις εφραπτόμενες ιστόνες μπορεί να τροποποιήσουν την προσβασιμότητα ενός γονιδίου σε μεταγραφικούς παράγοντες και να επηρεάσουν, ποσοτικά αλλά και ποιοτικά, την μεταγραφή του. (24, 25).

Ο νεοφανής και συναρπαστικός τομέας της ψυχιατρικής φαρμακογονιδιωματικής παρέχει έναν τρίτο πυλώνα κατανόησης για να βοηθήσει στην αποτελεσματική και ενημερωμένη συνταγογράφηση φαρμάκων, ενισχύοντας τους ήδη εδραιωμένους πυλώνες της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής. Μια νότα αισιοδοξίας αποτελούν τα περισσότερα από 30.000 ερευνητικά άρθρα σχετικά με τη φαρμακογονιδιωματική που έχουν δημοσιευθεί από τότε που δημοσιοποιήθηκε το πρώτο προσχέδιο του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2003. Η πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς είναι να χρησιμοποιήσουν το μικρό υποσύνολο πληροφοριών που έχει ελεγχθεί και έχει επιβεβαιωθεί αντικειμενικά ότι αποτελεί «ενδεικτική βάση» για την υποβοήθηση της λήψης κλινικών αποφάσεων. ●

ABSTRACT

Psychiatric Pharmacogenomics

Manousos E. Kambouris

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

The advent of pharmacogenetics and pharmacogenomics became highly advantageous in treatment management and constitutes the third informing pillar, along pharmacodynamics and pharmacokinetics, in prescribing regimens for a number of ailments. For psychiatric patients the procedure is less well-established and should be pursued only in well-validated cases. Such are the guidelines compiled by recognized regulatory bodies, as are the CPIC and, more importantly, the ISPG. Due to the intricacies in determining the ergophenotype (functional phenotype)

to specific genotypic biomarkers either causatively or statistically, the commercial distribution of pharmacogenomic test panels over-the-counter or by (e-) mail is pernicious, as in many cases the validation is based on studies not satisfying conflicting interests criteria and /or on supposed proprietary algorithms inaccessed by regulatory bodies. Such practices should be discouraged and the prescription of tests in terms of ailment, biomarker and regimen (qualitatively and quantitatively) should follow the guidelines of official regulatory bodies.

KEY WORDS: Psychiatric pharmacogenomics, prescription, ergophenotypes/functional phenotypes, ISPG, regulatory bodies, validation studies

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. Mrazek DA. Psychiatric Pharmacogenomics. Oxford University Press; 2010.
- 2. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(1):69-76.
- 3. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-134.
- 4. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44.
- 5. Genetic testing statement. International Society of Psychiatric Genetics. Updated March 11, 2019. Accessed June 2, 2022. <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>
- 6. Jeffrey Shuren, M.D., J.D., director of the FDA's Center for Devices and Radiological Health and Janet Woodcock, M.D., director of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research on agency's warning to consumers about genetic tests that claim to predict patients' responses to specific medications. News release. FDA. November 1, 2018. Accessed June 2, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/jeffrey-shuren-md-jd-director-fdas-center-devices-and-radiological-health-and-janet-woodcock-md>
- 7. Table of Pharmacogenetic Associations. FDA. Updated May 24, 2022. Accessed June 2, 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
- 8. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5-17.
- 9. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
- 10. Man CBL, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B 1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015-1018.
- 11. Tegretol. Package insert. Novartis; 2009. Accessed June 2, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2009/016608s101,018281s0481-bl.pdf
- 12. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-309.
- 13. Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(3):281-288.
- 14. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry*. 2018;175(9):873-886.
- 15. Nurnberger JI Jr, Austin J, Berrettini WH, et al. What should a psychiatrist know about genetics? Review and recommendations from the Residency Education Committee of the International Society of Psychiatric Genetics. *J Clin Psychiatry*. 2018;80(1):17nr12046.
- 16. Zubenko GS, Sommer BR, Cohen BM. On the marketing and use of pharmacogenetic tests for psychiatric treatment. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):769-770.
- 17. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):720-729.
- 18. Singh AB, Bousman CA. Antidepressant pharmacogenetics. *Am J Psychiatry*. 2017;174(5):417-418.
- 19. Preskorn SH. Genetic and related laboratory tests in psychiatry: what mental health practitioners need to know. *Curr Psychiatry*. 2016;15(4):19-22,58.
- 20. Rosenblat JD, Lee Y, Mansur RB, et al. Letter to the editor: inadequate evidence to support improved patient outcomes with combinatorial pharmacogenomics. *J Psychiatr Res*. 2018;107:136-137.
- 21. Goldberg JF. Do you order pharmacogenetic testing? Why? *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1155-1156.
- 22. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. Impact

of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res.* 2019;111:59-67.

- 23. Brown L, Vranjkovic O, Li J, et al. The clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing for patients with depression: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2020;21(8):559-569.
- 24. Miller JJ. Exploring the epigenetic paradigm shift. *Psychiatric Times.* 2021;38(6):1,6-8.
- 25. Miller JJ. Epigenetics collide with pharmacogenomics. *Psychiatric Times.* 2021;38(10):8,10.



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 συγγραμμένες όλες οι υποβαλλόμενες εργασίες, συνοδευόμενες από τίτλο, συγγραφική ομάδα και φορείς προέλευσης, περιληψη 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 αντεπιστέλλων συγγραφέας είναι συνήθως το αρχαιότερο μέλος της συγγραφικής ομάδας που αναλαμβάνει τη γενική ευθύνη για όλες τις απόψεις της εργασίας (δεοντολογία, πρωτοτυπία, συναίνεση, διαχείριση δεδομένων και όλες τις διαστάσεις της Ορθής Ιατρικής Πρακτικής). Το περιοδικό αποποιείται κάθε ευθύνης σε περιπτώσεις αιτημάτων αποζημίωσης/επανορθώσεων. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να υπογράψουν τη δή-

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

5. Δήλωση αντικρουόμενων συμφερόντων

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

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

6. Δεοντολογία έρευνας και συμμόρφωση

Η Εξατομικευμένη Ιατρική ακολουθεί τις οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών (www.icmje.org). 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 ενήμερης 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 ή/δη 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/Συνηντεύξεις/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. Αταυτοποίητο δοκίμιο

1. Τίτλος: Αταυτοποίητη 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, Υλικό 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.

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

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

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

10. Εικόνες και Πίνακες

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

Οι εικόνες πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης. Ανυσματικά γραφήματα, σαρωμένα και πρωτότυπα γραμμικά σχέδια πρέπει να υποβάλλονται σε μορφή bitmap και σε ελάχιστη ανάλυση 1,200 στιγμών (dpi). Φωτογραφίες, σχέδια και ζωγραφιές πρέπει να υποβάλλονται σε μορφή TIFF ή JPEG, σε διαστάσεις 174 mm πλάτους 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 αποκλειστικούς 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 Σύναξης 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 έλεγχος 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 επόμενη τεύχη. ●