

Εξατομικευμένη Ιατρική

● Εξατομικευμένη θεραπεία:
Παρελθόν, παρόν και μέλλον

● Διατροφογονιδιωματική

● Συνέντευξη: Καθηγητής
Λεωνίδας Ψυλακτού



www.permed.gr

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

Γεράσιμος Βουτσινάς

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

Θεοδώρα Κατσίδα

Ερευνήτρια Γ', Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

Ιωάννα Μαρουλάκου

Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη

Σωτηρία Μπουκουβάλα

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Αλεξανδρούπολη*

Αδαμαντία Παπαχατζοπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Ιατρικής, Πάτρα

Δέσποινα Σανούδου

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

Αργυρώ Σγουρού

Επίκουρη Καθηγήτρια, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Τμήμα Βιολογίας, Πάτρα

Γεώργιος Σπυρούλιας

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

Μαρία Σύρρου

Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής, Ιωάννινα

Μαρία Τζέτη

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

Ασπασία Τσέζου

Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα

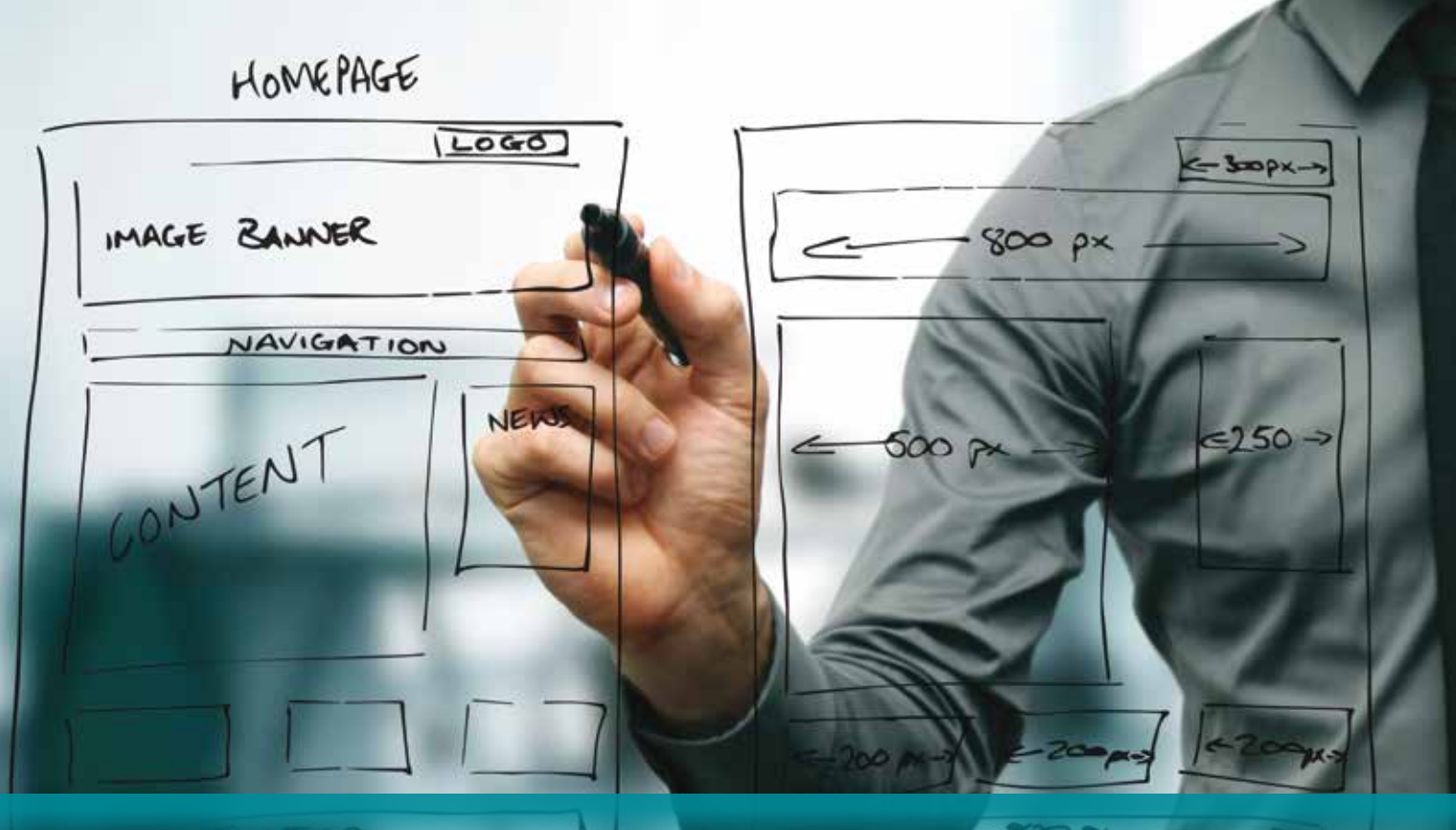
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μανούσος Ε. Καμπούρης

Ερευνητής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα



www.permed.gr



ZiTA MEDICAL MANAGEMENT

*Έχουμε τη τεχνογνωσία και την εξειδίκευση στον χώρο της Υγείας...
Το αξιοποιούμε για να κάνουμε τους στόχους σας πραγματικότητα!*

Η ZITA Medical Management είναι εταιρεία που ανήκει στην **ZITA Group** και δραστηριοποιείται στο χώρο της παροχής εξειδικευμένων υπηρεσιών management και marketing, σε επιστημονικές εταιρείες, ομίλους και επαγγελματίες, κυρίως από τον χώρο της υγείας. Ηλεκτρονική επικοινωνία, digital marketing, έντυπες και ηλεκτρονικές εκδόσεις και χορηγίες, είναι μερικές από τις βασικές υπηρεσίες, που τα έμπειρα στελέχη μας και η εμπειρία των 36 χρόνων εγγυώνται την **αποτελεσματικότητα στην ελληνική και διεθνή αγορά.**

- Σχεδιασμός, ανάπτυξη, διαχείριση ιστοσελίδων
- Αναβάθμιση & Hosting του ήδη υπάρχοντος Website
- Δημιουργία ή αναβάθμιση των ήδη υπαρχόντων Social Media
- Έντυπες & Ηλεκτρονικές Εκδόσεις
- Ειδικά τροποποιημένο λογισμικό για τη δημιουργία επιστημονικού ηλεκτρονικού περιοδικού
- Καθορισμός στρατηγικής Online Προώθησης (Digital Strategy)
- Προσδιορισμός στόχου (targeting)
- Διαχείριση λογαριασμών και δράσεων προβολής



Επικοινωνήστε μαζί μας για ένα ενημερωτικό ραντεβού... θα σας κοστίσει τίποτα

www.zita-group.com/zita-medical-management/

Γεράσιμος Κουλουμπής

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Τηλ: +30 22994 40962,

E-mail: g.kouloumpis@zita-management.com

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

2 - 3 **ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ**

4 - 6 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΝΕΑ**

7 - 13 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Είμαστε έτοιμοι να αποδεχτούμε την γονιδιωματική ως βάση για την εξατομίκευση της θεραπείας; Παρελθόν, παρόν, προκλήσεις και μελλοντικές συστάσεις

Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη, Ζωή Κορδού, Γεώργιος Π. Πατρινός

14 - 18 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Διατροφογονιδιωματική: Πραγματικότητα και προοπτικές

Μαρία – Ασημίνα Γεωργίου, Γεώργιος Π. Πατρινός

19 - 23 **ΑΡΘΡΟ ΓΝΩΜΗΣ**

Διατροφογονιδιωματική: Μια εξελισσόμενη επιστήμη

Γεωργία Παπαδοπούλου, Γεώργιος Π. Πατρινός

24 - 30 **ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Η Νόσος της Νάξου: Ένα παράδειγμα ιδρυτικού φαινομένου κληρονομικών νοσημάτων

Τριανταφυλλιά Αρβανίτη, Αναστασία Πιτσιγαυδάκη, Γεώργιος Π. Πατρινός

31 - 35 **ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ**

Καθηγητής Λεωνίδας Φυλακτού

Μανούσος Ε. Καμπούρης

36 - 38 **ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣ**

Διατροφογονιδιωματική και εξατομίκευση της δίαιτας: Είμαστε έτοιμοι;

Λιόπετας Ιωάννης, Τσικρικά Αθηνά

39 - 41 **ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ**

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

ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ

Το επιστημονικό περιοδικό «Εξατομικευμένη Ιατρική» αποτελεί μια ελληνόγλωσση κρινόμενη 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. Το περιοδικό καθιερώθηκε πρόσφατα στην χώρα μας και δέχεται και δημοσιεύει κλινικού και εργαστηριακού ενδιαφέροντος 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, την ψυχιατρική γονιδιωματική, την γονιδιωματική Δημόσιας Υγείας, την δεοντολογία στη Γονιδιωματική και την οικονομική αξιολόγηση τεχνολογιών και θεραπειών με γονιδιωματικές συνιστώσες, παραμένοντας ανοικτό σε οποιοσδήποτε εξελίξεις στους αντίστοιχους Κλάδους. Επιπρόσθετα, σκοπός του περιοδικού είναι να δημοσιεύει παρουσιάσεις συνεδρίων συναφών με το αντικείμενο της Γενετικής και Γονιδιωματικής του ανθρώπου και Εξατομικευμένης Ιατρικής, αφιερώματα σε αντίστοιχα εργαστήρια ελληνικών Πανεπιστημίων και ερευνητικών κέντρων που θέσει ή πράξει ασχολούνται με το αντικείμενο, ενώ επίσης φιλοξενεί συνεντεύξεις έγκριτων ερευνητών και ιατρών με έμπρακτη ενασχόληση στο πεδίο της Εξατομικευμένης Ιατρικής και θεραπείας. Με όλα αυτά αποσκοπεί στο να δημιουργήσει ένα ελληνόφωνο βήμα προσβάσιμο σε όλους, ιδίως στους φοιτητές αλλά και στα αναγνωρισμένα μέλη της επιστημονικής κοινότητας, όπου θα είναι εφικτή η διάδραση, ο συντονισμός και οι συνέργειες σε εθνικό πλαίσιο.

Μετά την επιτυχή έκδοση του πρώτου τεύχους του περιοδικού την προηγούμενη χρονιά, αποφασίσαμε να αφιερώσουμε το πρώτο τεύχος του 2020 στο πεδίο της διατροφोगονιδιωματικής. Η Διατροφोगονιδιωματική ή αλλιώς Διατροφική Γονιδιωματική είναι ένας αναδυό-

μενος τομέας έρευνας που έχει στόχο να μελετήσει την αλληλεπίδραση της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και αντίστοιχων παθολογικών καταστάσεων με το ανθρώπινο γονιδίωμα. Κατ' αναλογία με τη φαρμακογονιδιωματική που αποσκοπεί στην εξατομίκευση της χρήσης φαρμάκων, η διατροφोगονιδιωματική επιδιώκει να εξατομικεύσει τη διατροφή, και για το λόγο αυτό στα άρθρα που δημοσιεύονται οι αντίστοιχοι ορισμοί χρησιμοποιούνται κατ' αντιστοιχίαν νοηματικά και όχι με βάση την κατ' ειδήμονες δοκιμότητα και ευρύτητα χρήσης των όρων, αποσκοπώντας σε μια ευρέως κατανοητή συνδυαστική ορολογία αντί των διαδεδομένων όρων που αναπτύσσονται συχνά στο κάθε ένα πεδίο.

Σε αντίθεση με την φαρμακογονιδιωματική και την εξατομικευμένη θεραπεία, η έρευνα στο πεδίο της διατροφोगονιδιωματικής είναι ακόμη σε πολύ πρώιμα στάδια και έτσι δεν είναι ακόμα ώριμη για κλινική χρήση, δεδομένου ότι το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων παραμένει ανεπαρκές για γενικευμένη εφαρμογή ενώ επιβάλλεται ευρεία αλλά και σε βάθος ερευνητική και κλινική σύμπραξη προκειμένου να παρασχεθεί ικανοποιητική αξιολόγηση των στοιχείων, προς το συμφέρον της επιστημονικής κοινότητας, των παρόχων διατροφोगονιδιωματικών εξετάσεων αλλά και – κυρίως – των πολιτών. Δυστυχώς, στις μέρες μας παρατηρείται μια προσπάθεια προώθησης τέτοιου είδους διατροφोगονιδιωματικών αναλύσεων στους πολίτες από ορισμένα ιδιωτικά εργαστήρια γενετικής ανάλυσης, και σε ορισμένες περιπτώσεις με τη χρήση του μοντέλου προώθησης κατευθείαν στον καταναλωτή (Direct-To-Consumer, DTC), χωρίς τη διαμεσολάβηση κάποιου επαγγελματία υγείας.

Έτσι λοιπόν, το πρώτο τεύχος του 2020 περιλαμβάνει άρθρα ανασκόπησης και γνώμης σχετικά με την διατροφोगονιδιωματική, αποσκοπώντας έτσι όχι μόνο να συνοψίσει την υπάρχουσα γνώση στο πεδίο αλλά και να αναδείξει τα κυριότερα σημεία αντιπαράθεσης μεταξύ των ειδικών για την δυνητική ή άμεση κλινική εφαρμογή, ή όχι, της διατροφोगονιδιωματικής στην

διαιτολογία και τη θεραπευτική και τις προϋποθέσεις που θα πρέπει να πληρούνται για να υπερπηδηθούν τα υπάρχοντα εμπόδια ώστε να εφαρμοστεί η διατροφογονιδιωματική στην κλινική πράξη ευρέως και ασφαλώς. Το περιοδικό περιέχει ακόμη την επισκόπηση μιας συνεδρίας στο πρόσφατο 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εξατομικευμένης Ιατρικής που ενέπιπτε, και αυτή, στο πεδίο της Διατροφογονιδιωματικής, ενώ φιλοξενεί την συνέντευξη του Καθηγητή Λεωνίδα Φυλακτού, Γενικού Εκτελεστικού Ιατρικού Διευθυντή του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου και Γενικού Διευθυντή της Σχολής Μοριακής Ιατρικής Κύπρου.

Ευχαριστώ θερμά για μια ακόμη φορά τον Δρ. Μανούσο Ε. Καμπούρη, διευθυντή σύνταξης για την αμέ-

ριστη βοήθειά του στην επιμέλεια των άρθρων του ανά χείρας- ή οθόνης- τεύχους και, ασφαλώς, τους συγγραφείς των άρθρων και ευελπιστώ ότι η ύλη του συγκεκριμένου τεύχους θα συμβάλει στην καλύτερη, ακριβέστερη και αντικειμενικότερη κατανόηση του πεδίου της διατροφογονιδιωματικής που πραγματεύεται.

Κλείνοντας, θα ήθελα να αφιερώσω το τεύχος αυτό στην εκλιπούσα Χριστιάνα Παυλίδη, η οποία αποτέλεσε μέλος της ερευνητικής μας ομάδας και από τους πρωτοπόρους στο πεδίο της διατροφογονιδιωματικής στη χώρα μας, η οποία έφυγε από κοντά μας τόσο πρόωρα και δεν πρόλαβε να συνεισφέρει όπως θα μπορούσε στο πεδίο αυτό από την θέση της ως Λέκτορας στο Πανεπιστήμιο Middlesex στην Αγγλία.

Γεώργιος Παν. Πατρινός
Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής

Ελπιδοφόρες προσεγγίσεις για ανεύρεση θεραπείας για το AIDS

Μια ομάδα ερευνητών του Πανεπιστημίου του Πεκίνου προσπάθησε να θεραπεύσει έναν ασθενή από την HIV λοίμωξη τροποποιώντας τα βλαστοκύτταρα του ασθενούς με τη μέθοδο CRISPR, σύμφωνα με το διεθνές πρακτορείο ειδήσεων Associated Press (AP).

Το AP σημειώνει ότι ενώ η ομάδα δεν κατάφερε να θεραπεύσει τον ασθενή, η προσέγγισή φάνηκε ελπιδοφόρα και ασφαλής. «Είναι ένα πρώτο βήμα», λέει ο Carl June, καθηγητής της Ανοσοθεραπείας του Πανεπιστημίου της Πενσυλβανίας.

Ο Hongkui Deng και οι συνεργάτες του από το Πεκίνο προσπάθησαν να επιχειρήσουν το ίδιο με ασθενείς από το Βερολίνο και το Λονδίνο, οι οποίοι θεραπεύθηκαν αποτελεσματικά από τον ιό κατόπιν λήψης βλαστοκυττάρων με μεταλλάξεις στο γονίδιο CCR5 που τους κατέστησαν ανθεκτικούς στον ιό. Το γονίδιο CCR5 κωδικοποιεί μέλος της οικογένειας των υποδοχέων της χημειοκίνης, μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης παρόμοια με τους υποδοχείς που είναι συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G. Αυτή η πρωτεΐνη εκφράζεται από T κύτταρα και μακροφάγα και είναι γνωστό ότι είναι ένας σημαντικός συν-υποδοχέας για τον ιό του HIV, για να εισέλθει στα κύτταρα-ξενιστές. Τα παραλλαγμένα αλληλόμορφα αυτού του γονιδίου έχουν συσχετιστεί με την ανθεκτικότητα στην λοίμωξη HIV.

Ενώ ήταν σε θέση να επιτύχουν μακροπρόθεσμη ενσωμάτωση αυτών των τροποποιημένων κυττάρων, το ποσοστό τους κυμαινόταν μεταξύ του 5 και 8% των κυττάρων του αίματος. Ένα υψηλότερο ποσοστό είναι απαραίτητο για να είναι μια θεραπεία επιτυχής, σύμφωνα με τον June.

Αυτή η προσέγγιση διαφέρει από αυτήν του He Jiankui, που επικρίθηκε ευρέως από την επιστημονική κοινότητα, καθώς προσπάθησε να τροποποιήσει το γονίδιο CCR5 σε δίδυμα θηλυκά έμβρυα για να τα καταστήσει ανθεκτικά στον ιό HIV. Όμως, όπως επισήμαναν οι επιστήμονες, ήταν αβέβαιη η επιτυχία της προσέγγισης και πιθανόν περιττή, καθώς υπάρχουν και άλλα μέσα πρόληψης. ●

Η σύμπραξη των γιγάντων SkylineDX και Mayo Clinic και η επένδυση των 20 εκ. ευρώ

Επί δεκαετίες είναι γνωστό πως ασθενείς με την ίδια αρχική διάγνωση πιθανόν να εμφανίζουν διαφορετική απόκριση στην ίδια θεραπεία. Έτσι και οι συνιστώμενες θεραπείες για τον καρκίνο πρέπει να διαφέρουν κατά περίπτωση και να είναι εξατομικευμένες. Με τη σωστή και έγκαιρη εξατομικευμένη θεραπεία ο ασθενής μπορεί να αποφύγει αρνητικά ενδεχόμενα λόγω λήψης μεγαλύτερης ή μικρότερης δόσης από την καταλληλότερη, που σημαίνει μικρότερη νοσηλεία, λιγότερες επιπλοκές, μικρότερες ποσότητες φαρμάκων και καλύτερη ποιότητα ζωής εν τέλει.

Η Ολλανδική εταιρία διαγνωστικής SkylineDx, θέτοντας ως στόχο την παροχή κατάλληλων και εύχρηστων γενετικών εργαλείων στους γιατρούς για αποτελεσματικότερο θεραπευτικό προγραμματισμό και με την προέκταση της εξατομικεύσης, ανακοίνωσε σε ενθουσιώδεις τόνους τη συνεργασία της με την Mayo Clinic προς την ανάπτυξη νέων διαγνωστι-

κών εξετάσεων για τη βελτίωση της κλινικής πράξης και της λήψης αποφάσεων για τους ασθενείς με μελάνωμα.

Η εταιρεία δήλωσε ότι δανείζει την τεχνογνωσία της για ανάπτυξη ενός αλγο-

ρίθμου - που εφευρέθηκε και συντάχθηκε από τον δερματολόγο Alexander Meves της Mayo Clinic - βάσει του οποίου διευκολύνεται ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη μετάσταση. Ο Meves και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν αρχικά τα ευρήματά τους στο Journal of Clinical Oncology το 2015 και παρουσίασαν τα νέα στοιχεία τους στην ετήσια συνάντηση της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας το 2018 στο San Diego.

«Η επικύρωση του αλγορίθμου θα διευκόλυνε την κλινική πράξη ως προς την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης με βάση τον κίνδυνο της εξέλιξης της νόσου για τον εκάστοτε ασθενή» δήλωσε η Skyline.

Εκτός από αυτή τη νέα συνεργασία, η Skyline έχει εστιάσει σε μεγάλο βαθμό στην ανάπτυξη εξετάσεων για την πρόβλεψη βέλτιστων θεραπειών και για τους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, καθώς χρηματοδότηση 20 εκατομμυρίων ευρώ (21,9 εκατομμύρια δολάρια) έχει παρασχεθεί από τον ιδιώτη επενδυτή Aat van Herk και θα χρησιμοποιηθεί για την πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών με σκοπό την πρόβλεψη χωρίς βιοψία του κινδύνου μεταστάσεων στους λεμφαδένες σε περίπτωση μελανώματος. ●



Η ψυχική υγεία των υποψηφίων διδακτορικών ερευνητών απαιτεί προσοχή επειγόντως

Το άγχος και η κατάθλιψη στους μεταπτυχιακούς φοιτητές φαίνεται πως παρουσιάζει επιδείνωση. Η ψυχική υγεία της νέας γενιάς ερευνητών επιβάλλει συστηματική παρατήρηση και επανασχεδιασμό της τρέχουσας ερευνητικής κουλτούρας και ηθών.

Πριν από δύο χρόνια, ένας φοιτητής εξέφρασε το αίτημα να παράσχουν τα πανεπιστήμια ένα ήσυχο δωμάτιο για «κλάμα» όταν οι πιέσεις κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής μελέτης γίνονται συντριπτικές. Την εποχή εκείνη, 29% των 5.700 ερωτηθέντων ανέφεραν την ψυχική τους υγεία ως τομέα ανησυχίας, ενώ μόλις οι μισοί από αυτούς είχαν προσφύγει στην παροχή βοήθειας για τη διαχείριση του άγχους ή της κατάθλιψης που μπορεί να επιφέρει η διδακτορική έρευνα. Ωστόσο, τα πράγματα φαίνεται να χειροτερεύουν.

Ερωτηθέντες σε πρόσφατη δημοσκόπηση 6.300 μεταπτυχιακοί φοιτητές από όλο τον κόσμο αποκάλυψαν ότι είναι γενικά ικανοποιημένοι από την εμπειρία τους στην έρευνα σε ποσοστό 71%, αλλά ότι περίπου το 36% είχε αναζητήσει βοήθεια για τη διαχείριση του άγχους ή της κατάθλιψης που σχετίζονται με το διδακτορικό τους. Αυτά τα ευρήματα έρχονται να προστεθούν σε αυτά μιας άλλης έρευνας με 50.000 ερωτηθέντες μεταπτυχιακούς φοιτητές στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι ερωτηθέντες σε αυτήν την έρευνα, που πραγματοποίησε ο οργανισμός Advance HE, ένας οργανισμός ανώτερης εκπαίδευσης που εδρεύει στο York του Ηνωμένου Βασιλείου, ήταν επίσης θετικοί όσον αφορά την ερευνητική τους εμπειρία, αλλά το 86% αναφέρει σημαντικά επίπεδα άγχους.

Πώς γίνεται οι μεταπτυχιακοί φοιτητές να είναι ικανοποιημένοι, αλλά ταυτοχρόνως να χρειάζονται περισσότερη βοήθεια για τόνωση της ψυχικής τους υγείας; Το ένα πέμπτο των ερωτηθέντων δήλωσε ότι είναι θύμα εκφοβισμού και το ένα πέμπτο ανέφερε επίσης ότι υφίσταται κάποια ενόχληση ή διάκριση.

Μπορούν τα πανεπιστήμια να αναλάβουν πιο αποτελεσματική δράση; Αναμφίβολα. Από τους ερωτηθέντες που ανέφεραν ανησυχίες, το ένα τέταρτο δήλωσε ότι το ίδρυμά τους είχε παράσχει υποστήριξη, αλλά το ένα τρίτο δήλωσε ότι έπρεπε να ζητήσουν βοήθεια αλλού.

Όλο και περισσότερο, σε πολλές χώρες, η επιτυχία της σταδιοδρομίας είναι μετρημένη από δείκτες όπως δημοσιεύσεις, αναφορές, χρηματοδότηση, συμμετοχές σε συνέδρια και, τώρα, αν η έρευνα ενός ατόμου έχει θετικό αντίκτυπο στους ανθρώπους, την οικονομία ή το περιβάλλον. Οι θέσεις απασχόλησης στην πρώιμη σταδιοδρομία τείνουν να είναι επισφαλείς.

Οι περισσότεροι σπουδαστές ξεκινούν την έρευνα για το διδακτορικό δίπλωμά τους ως το πρώτο θεμέλιο μιας ακαδημαϊκής σταδιοδρομίας, επιλέγοντας αυτή τη σταδιοδρομία εν μέρει λόγω της ελευθερίας και της αυτονομίας να ανακαλύπτουν και να εφευρίσκουν και της ικανοποίησης που αυτό προσφέρει. Η κακή ψυχική υγεία είναι, τουλάχιστον εν μέρει, συνέπεια της υπερβολικής εστίασης στην εκπλήρωση απαιτήσεων βασισμένων σε δείκτες εκ μέρους των χρηματοδοτών, των ακαδημαϊκών ιδρυμάτων, των περιοδικών και των εκδοτών.

Πολλά έχουν γραφτεί για το πώς να αναδιαρθρωθεί το σύστημα και να βρεθεί ένας δοκιμότερος τρόπος ορισμού της επιτυχίας στην έρευνα, συμπεριλαμβανομένης της προώθησης των πολλών μη ακαδημαϊκών σταδιοδρομιών που είναι ανοικτές στους ερευνητές. Αλλά η αλήθεια είναι ότι το σύστημα συνεχίζει να καθιστά τους νέους ερευνητές ευάλωτους και πολλές φορές χρήζοντες βοήθειας.

Η ερευνητική κοινότητα πρέπει να προστατεύει και να ενισχύει την επόμενη γενιά ερευνητών με συστηματική αλλαγή της παρούσας ερευνητικής κουλτούρας, αλλιώς θα καταστεί απωθητική για υποψήφιους και νέους ερευνητές. ●

Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να καθοδηγήσουν τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μετά από επεμβάσεις καρδιάς

Μια ερευνητική μελέτη έδειξε ότι οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στην καθοδήγηση της χορήγησης φαρμάκων μετά από μία επέμβαση καρδιάς. Η πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (primary percutaneous coronary intervention, PCI), παλαιότερα γνωστή ως αγγειοπλαστική, είναι μια διαδικασία όπου ένα μπαλόνι εισάγεται σε ένα πεφραγμένο αιμοφόρο αγγείο και διαστέλλεται για να επιτευχθεί η μείωση της απόφραξης. Η πρωτογενής PCI είναι η επείγουσα χρήση της διαδικασίας σε άτομα που έχουν υποστεί καρδιακή προσβολή. Με επικεφαλής τον J Jurriën ten Berg από το Νοσοκομείο St. Antonius στο Nieuwegein της Ολλανδίας, οι ερευνητές της μελέτης POPular Genetics συνέκριναν μια στρατηγική καθοδήγησης βασισμένη στο γονότυπο για την επιλογή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μετά από PCI, με τυπική θεραπεία χορήγησης είτε τικαγρελόρης είτε πρασουγρέλης, που είναι ισχυρά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Μετά την πρωτογενή PCI, συνταγογραφούνται συχνά αναστολείς αιμοπεταλίων μαζί με την ασπιρίνη. «Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές ευνοούν τους πιο ισχυρούς αναστολείς αιμοπεταλίων τικαγρελόρη και πρασουγρέλη έναντι της κλοπιδογρέλης, επειδή αυτά τα φάρμακα είναι πιο αποτελεσματικά για την πρόληψη επεισοδίων θρόμβωσης», γράφουν οι συγγραφείς. «Ωστόσο, αυτή η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων οδηγεί σε μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας».

Η δημοσίευση των αποτελεσμάτων έγινε στο New England Journal of Medicine. Η μέθοδος καθοδηγούμενης θεραπείας «έχει ως αποτέλεσμα λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια», δήλωσε ο Claassens. «Αποδείξαμε ότι ο προσδιορισμός των γονότυπων είναι εύκολος και δίνει γρήγορα αποτελέσματα.»

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το Spartan Rx, ένα in-vitro διαγνωστικό τεστ βασισμένο σε PCR, το οποίο παρέχεται δωρεάν στους ερευνητές από την Spartan Bioscience του Καναδά. Το νοσοκομείο St. Antonius χρησιμοποίησε επίσης το σύστημα StepOnePlus Real-time PCR.

Περίπου το 30% των Καυκάσιων ασθενών εμφανίζουν

ανεπαρκή απόκριση στην κλοπιδογρέλη, λόγω απώλειας λειτουργίας του CYP2C19. «Σε ασθενείς που φέρουν αλληλόμορφα συσχετιζόμενα με απώλεια λειτουργίας του γονιδίου, η κλοπιδογρέλη έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τους ισχυρότερους αναστολείς της P2Y12» (δηλ τικαγρελόρη και πρασουγρέλη), δήλωσε ο



Claassens.

Προηγούμενες μελέτες είχαν υποδείξει ότι οι γενετικές εξετάσεις του CYP2C19 θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση των φαρμακευτικών αποφάσεων, αλλά «δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI επωφελούνται από την γονοτυπικά καθοδηγούμενη επιλογή των από του στόματος αναστολέων της οικογένειας των υποδοχέων P2Ytk των αιμοπεταλίων».

Οι ερευνητές με έδρα τις την Ολλανδία, το Βέλγιο και την Ιταλία, εξέτασαν την κλινική εικόνα σε βάθος 12 μηνών, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, την καρδιακή προσβολή, το εγκεφαλικό επεισόδιο και την σοβαρή αιμορραγία, ελέγχοντας 2.488 ασθενείς, εκ των οποίων 1.242 ανήκαν στην ομάδα θεραπείας με γονοτυπική καθοδήγηση και 1.246 στην ομάδα της τυπικής θεραπείας. ●

Της Σταυρούλας Σιαμόγλου

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Είμαστε έτοιμοι να αποδεχτούμε την γονιδιωματική ως βάση για την εξατομίκευση της θεραπείας; Παρελθόν, παρόν, προκλήσεις και μελλοντικές συστάσεις

Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη, Ζωή Κορδού, Γεώργιος Π. Πατρινός

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάδειξη της εξατομίκευσης της θεραπείας με βάση τη γενετική πληροφορία έχει διεγείρει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Πολλοί θεωρούν την εξατομικευμένη θεραπεία μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση αναφορικά με την βελτίωση της δημόσιας υγείας, στο μέλλον. Εντούτοις, η εξατομικευμένη θεραπεία βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο και συνεπώς η εφαρμογή της παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς. Είναι ανησυχητικό το κατά πόσο αυτή η προσέγγιση, θα μπορούσε ενδεχομένως να διαιωνίσει την ανομοιογένεια της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης ανά τον κόσμο. Ακόμη, η εξατομικευμένη θεραπεία είναι πιθανόν να υποβαθμίσει την κοινωνικο-οικονομική σημασία παραγόντων που καθορίζουν τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης ομάδας ασθενών ή εθνολογικών ομάδων. Δεδομένης της παγίωσης της εξατομικευμένης θεραπείας στην ιατρική πράξη, προκύπτει το

ερώτημα ως προς το αν μια τέτοια χρήση θα απειλούσε την κυριότητα των προσωπικών δεδομένων, την ιδιωτικότητα και την εμπιστευτικότητα, στοιχεία που μπορούν με τη σειρά τους να επηρεάσουν την απασχόληση και τα ασφαλιστικά δικαιώματα των ενδιαφερομένων. Επικροτώντας την προσπάθεια που καταβάλλουν κάποια κράτη για την αντιμετώπιση αυτών των ηθικών και κοινωνικών διλημάτων θα ήταν ορθό να παροτρυνθούν και άλλες χώρες να ακολουθήσουν το παράδειγμα αυτό. Ωστόσο, το ανερχόμενο πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής, απαλλαγμένο από τους πιθανούς ηθικοκοινωνικούς κινδύνους, παραμένει μια πρόκληση για την ανθρωπότητα. Η επισήμανση των παραπάνω διλημάτων αποτελεί το εφαλτήριο για να γίνει η γονιδιωματική και εξατομικευμένη θεραπεία, μια μέθοδος «πανάκεια» για την σύγχρονη ιατρική.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: Εξατομικευμένη θεραπεία, γονιδιωματική, ιδιωτικότητα, προσωπικά δεδομένα, κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, ηθικοκοινωνικοί κίνδυνοι

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: gpatrinos@upatras.gr

Εισαγωγή

Καθώς το υπάρχον σύστημα υγείας συνεχίζει να εξελίσσεται ως προς την πολυπλοκότητα και την εξειδίκευση του, η εξατομικευμένη θεραπεία (ΕΘ) κερδίζει έδαφος στην υγειονομική περίθαλψη και στο επιστημονικό γίγνεσθαι (1,2). Η ΕΘ αποτελεί μια αναδυόμενη προσέγγιση που χρησιμοποιείται στη χαρτογράφηση ασθενειών και την πρόληψη, συνυπολογίζοντας γενετικές και περιβαλλοντικές παραμέτρους, καθώς και τον τρόπο ζωής. Μερικές από τις σημαντικότερες συνεισφορές της στοχευμένης γονιδιωματικά θεραπείας είναι η κατανόηση της μεταβλητής δράσης των φαρμάκων μεταξύ διαφορετικών ατόμων, καθώς και η θεραπεία του άσθματος και του διαβήτη (3). Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους, η ΕΘ έχει χαρακτηριστεί ως «το νέο πρότυπο υγειονομικής περίθαλψης». Ο πρωταρχικός λόγος είναι ότι η ΕΘ πρόκειται να ανατρέψει την αποτυχία ενός συστήματος υγείας που αψηφά την ατομικότητα. Μέσα από την εξατομίκευση της ιατρικής περίθαλψης σύμφωνα με τη γενετική σύσταση του κάθε ατόμου αναμένεται ότι η πρακτική αυτή θα μπορούσε να ελαττώσει τη συχνότητα εμφάνισης των δυσμενών αντιδράσεων στα φάρμακα (adverse drug reaction, ADR), ενώ παράλληλα θα βελτιωθεί η έκβαση της θεραπείας. Αποτέλεσμα αυτών θα είναι να συνδράμει η ΕΘ στον περιορισμό του κόστους της ιατρικής περίθαλψης και στην ενίσχυση της σταθερότητας του συστήματος υγείας.

Ιστορική αναδρομή και ανάπτυξη

Η έννοια της εξατομικευμένης θεραπείας εισήχθη από τον Arno Motulsky στις αρχές της δεκαετίας του 1950, ως απόρροια παρατήρησης και ερμηνείας σημαντικών διαφορών στην επίδραση των φαρμάκων μεταξύ διαφορετικών ατόμων (4). Το συγκεκριμένο συμπέρασμα οδήγησε στην εμφάνιση της φαρμακογονιδιωματικής, ενός από τους πιο γνωστούς θεραπευτικούς κλάδους με βάση το γονιδίωμα. Όταν αργότερα, η Genset SA (πλέον υπάγεται στην Merck Serono) και η εταιρεία Abbott Laboratories συνεργάστηκαν σε ένα τεράστιο ερευνητικό σχέδιο φαρμακογονιδιωματικής σημειώθηκε σημαντική πρόοδος. Μέσω αυτής της συνεργασίας, η Genset συνέταξε έναν ιδιόκτητο χάρτη υψηλής πυκνότητας δεικτών του ανθρώπινου γονιδιώματος και ταυτοποίησε τους δείκτες και τα γονίδια που σχετίζονται με αποκρίσεις στη χορήγηση ειδικών οδηγιών φαρμάκων. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα η Abbott ανέπτυξε διαγνωστικά συστήματα για την κλινική εξέταση της ανταπόκρισης των ασθενών σε συγκεκριμένα φάρμακα. Αυτό αποτέλεσε ορόσημο και οποιαδήποτε άλλη

φαρμακευτική εταιρεία που θέλει να ενταχθεί στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής, πρέπει να το λαμβάνει υπόψη της (4).

Η ολοκλήρωση του Προγράμματος Ανθρώπινου Γονιδιώματος το 2003 και η ανακάλυψη περιοχών στο DNA που περιλαμβάνουν σύντομες επαναλήψεις αλληλουχιών βάσεων (τεχνολογία CRISPR), προκάλεσε την εντύπωση πως η ΕΘ θα σημείωνε ανελκτική πορεία, έπειτα από αυτό. Όμως, 21 χρόνια αργότερα η προσδοκία αυτή διαψεύστηκε εξαιτίας πολλών κοινωνικών και δεοντολογικών προκλήσεων, κυρίως αμφισβητήσεων (5). Μπορούμε όμως να προβλέψουμε ότι η ΕΘ μεταλλάσσεται ώστε να προληφθούν βλάβες και να μεγιστοποιηθούν τα οφέλη για τους πάσχοντες. Το σχήμα 1 συνοψίζει τις πιθανές προκλήσεις αλλά και τα πλεονεκτήματα της ΕΘ.

Η επιδίωξη μορφολογικών και λειτουργικών βελτιώσεων στον άνθρωπο

Η ΕΘ κατέχει ένα ελκυστικό προτέρημα: Μετατοπίζει το επίκεντρο της υγειονομικής περίθαλψης από τη διαχείριση των ασθενειών στην αποτελεσματική πρόληψη τους. Επί του παρόντος, ο προγεννητικός και μεταγεννητικός έλεγχος επιτρέπει στους γονείς να αντιληφθούν τη γενετική προδιάθεση των παιδιών τους σε ασθένειες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, σχεδόν όλες οι εγκυμονούσες γυναίκες υπόκεινται σε δοκιμασία συλλογής μητρικού ορού για τον εντοπισμό γενετικών ασθενειών όπως των νευρωνικών ελαττωμάτων σωληνώσεων, του συνδρόμου Down και της τρισωμίας 18. Η ΕΘ δύναται να παρέχει την πρόληψη των ασθενειών και συνεπώς να μειώσει το κόστος, τις παρεμβάσεις των επαγγελματιών υγείας και να προάγει τη γενική ευημερία για τον άνθρωπο (6).

Η πρόληψη των νόσων μέσω των γενετικών εξετάσεων μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες. Μια πρόληψη γενικά αποτρέπει τις κλινικές εκδηλώσεις μιας γενετικής νόσου σε ένα άτομο ενώ, μια παρεμποδίζει την κληροδότηση ενός ελαττωματικού γονιδίου στην επόμενη γενιά (7). Ωστόσο, η εφαρμογή της ΕΘ θέτει δύο ερωτήματα: Τι πρέπει να επιδιώκει να επιτύχει το τέστ γενετικής ευαισθησίας και ποια είναι τα κριτήρια για την εν λόγω επιτυχία;

Για παράδειγμα μέσω του προγεννητικού και μεταγεννητικού ελέγχου οι γονείς και τα μέλη της οικογένειας του εμβρύου μπορούν να παρεμβαίνουν στις αποφάσεις αναπαραγωγής ακόμη και για να διακοπεί η κύηση, όταν στα αποτελέσματα του γονοτυπικού ελέγχου εντοπισθεί γενετική ανωμαλία (6). Τα παραπάνω εγείρουν προβληματισμούς αναφορικά με το κατά πό-

σον είναι ηθικό να στερείται η ζωή ατόμων, όπως ένα έμβρυο, που δεν κατέχουν καμία ικανότητα λήψης αποφάσεων, βασιζόμενοι σε μία υπολογισμένη πιθανότητα. Η παρεμπόδιση της ύπαρξης τέτοιων εμβρύων πρωτίστως, καταργεί την ενδεχόμενη εύρεση θεραπείας των ασθενειών από τις οποίες πάσχουν.

Στον αντίποδα, η γονοτυπική πρόληψη μπορεί επίσης να παρέχει τα μέσα για τη «παραποίηση» του ανθρώπινου γονιδιώματος προκειμένου να επιτευχθούν κοινωνικές αναβαθμίσεις (8). Παρόλο που υπάρχει ήδη ένα ευρύ φάσμα πρακτικών κοινωνικής βελτίωσης, όπως π.χ. πλαστικές χειρουργικές επεμβάσεις και χρήση στεροειδών στον χώρο του αθλητισμού η γονιδιωματική και εξατομικευμένη θεραπεία ανοίγει την πόρτα σε απεριόριστες ευκαιρίες για βιολογικούς εξωραϊσμούς. Οι γονείς θα μπορούσαν, αξιοποιώντας την τεχνολογία, να ενισχύσουν τη νοημοσύνη του εμβρύου ή να αναδιαμορφώσουν κάποια χαρακτηριστικά του προσώπου του εμβρύου με γνώμονα τις αισθητικές προτιμήσεις τους. Θα μπορούν, λοιπόν, να «προσαρμόζουν» τα παιδιά τους με βάση τις προσωπικές τους αξίες, αντιλήψεις και πρότυπα. Πρέπει, παρ' όλα αυτά, να καταστεί σαφές ότι οι έννοιες του «ελαττώματος» και της «τελειότητας» ερμηνεύονται διαφορετικά από το κάθε άτομο, γεγονός που μετατοπίζει το επίκεντρο της ηθικής ευθύνης από την καθαρή τύχη ή για άλλους την απόφαση του Θεού (αναλόγως την προσωπική πεποίθηση), αποκλειστικά στους ίδιους τους γονείς, καθώς τα παιδιά τους θα γίνουν οι αποδέκτες των προσωπικών αποφάσεων τους.

Μεταξύ των υπαρχόντων εργαλείων ιατρικού ελέγχου, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να μας πληροφορήσει ενδελεχώς, σχετικά με την κατάσταση υγείας ενός ατόμου. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των εξετάσεων από τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς είναι υψίστης σημασίας γιατί μπορεί να αλλάξει άρδην ολόκληρη την κοσμοθεωρία του ατόμου για τη μελλοντική του ζωή, είτε θετικά είτε αρνητικά.

Γενετικές διακρίσεις, άνιση πρόσβαση στην υγεία και κοινωνική ανισορροπία

Η ευνοιοκρατία των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και η ανισοκατανομή των πόρων για την υγειονομική περίθαλψη, αποτελούν τις κύριες προκλήσεις για τα συστήματα υγείας, σε πολλές χώρες (9). Διαπιστώθηκε, ότι η ανεπάρκεια στον τομέα υγείας που διέπει τους αγροτικούς πληθυσμούς συνδέεται άρρηκτα, με κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες, όπως η ένδεια και η αδυναμία πρόσβασης στο σύστημα υγείας (10). Σε διεθνή κλίμακα, ο αποκλεισμός των παραγκωνισμένων, λόγω φτώχειας, πληθυσμών εξακολουθεί να εγείρει

έντονο σκεπτικισμό. Μέχρι το 2017, καταγράφεται ότι τουλάχιστον το ήμισυ του πληθυσμού δεν είχε πρόσβαση σε βασικές υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης ενώ η στήριξη των ιατρικών αποφάσεων στην ΕΘ μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω το ζήτημα. Τα εργαλεία της ΕΘ, όπως η φαρμακογονιδιωματική, χρησιμοποιούν μια πρακτική διαστρωμάτωσης, που σημαίνει ότι χωρίζεται ένας πληθυσμός σε διαφορετικές υποομάδες, όπως θετικά ανταποκρινόμενοι σε ένα φάρμακο και αρνητικά ανταποκρινόμενοι (11). Άρα, η ΕΘ δεν είναι τόσο εξατομικευμένη όσο θα αναμέναμε. Ο διαχωρισμός των κοινωνικών ομάδων, που ήδη παρατηρείται, δύναται να διαιωνισθεί με το μοντέλο διαστρωμάτωσης της ΕΘ, που αφορά την ανάπτυξη φαρμάκων, βασισμένων στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της εκάστοτε φυλής. Για παράδειγμα, το φάρμακο BiDil (Δινιτρικός Ισοσορβίτης/Υδραλαζίνη) αποτελεί το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) και διατέθηκε στο εμπόριο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ των Αφροαμερικανών (12). Τέτοιες πρακτικές μπορούν να υπονομεύσουν τη σημασία της επίδρασης των κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων στην υγεία των ανθρώπων. Οι διαφορές στην υγεία μεταξύ ετερόκλητων κοινωνικών συνόλων, Οι σε αμιγώς γενετικούς και βιολογικούς παράγοντες, διότι οι κοινωνικές ανισότητες, όπως η φτώχεια και η πρόσβαση στη στέγαση και στην εκπαίδευση διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην υγεία σε ατομικό επίπεδο.

Εξάλλου, η ιδέα της διαστρωμάτωσης κρίνεται ασύμφορη για την φαρμακευτική βιομηχανία. Από τη βιομηχανική σκοπιά, η υποδιαίρεση ενός πληθυσμού σε μικρότερες ομάδες δεν αποτελεί κίνητρο για τις εταιρίες να επενδύσουν οικονομικούς πόρους, χρόνο και ενέργεια στην ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν κατ' αρχάς ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Από επιχειρηματικής άποψης, είναι λογικό να παρασκευάζονται φάρμακα για τις επικρατέστερες πληθυσμιακές ομάδες ασθενών, κρίνοντας τις μειοψηφικές ομάδες ανά ασθένεια ως λιγότερο επικερδείς περιπτώσεις και άρα καθιστώντας τις ως «θεραπευτικά ορφανές» ομάδες (13). Παρά την εφαρμογή της πολιτικής προώθησης των «ορφανών φαρμάκων» μέσω π.χ. των φορολογικών εκπτώσεων, σε πολλές χώρες η χορήγηση τους παραμένει περιορισμένη όπως για παράδειγμα στην Κίνα και την Ινδία. Ο περιορισμός στη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων έγκειται ακόμη, στην αδρή κοστολόγησή τους και την ανεπάρκεια των επιστημονικών δεδομένων (14).

Η ΕΘ ακόμη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των γενετικών διακρίσεων από τους εργοδότες και τις

ασφαλιστικές εταιρείες. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ότι ενώ το 2008 στις Ηνωμένες Πολιτείες εφαρμόστηκε η νομοθετική πράξη «Genetic Information Non-discrimination Act» (GINA), που ήρθε να αντιμετωπίσει το ζήτημα, οι Αμερικάνοι εργοδότες διατηρούν ακόμη το δικαίωμα να ζητούν τους ιατρικούς φακέλους του προσωπικού. Εάν όμως οι δοκιμές γενετικής ευαισθησίας καταστούν υποχρεωτικά μέρος των ιατρικών αρχείων των εργαζομένων, μελλοντικά αυτό ίσως εγείρει το φόβο χρήσης των αποτελεσμάτων εναντίον τους και ναρκοθέτησης της επαγγελματικής τους σταδιοδρομίας. Μια ακόμη παράλειψη της πράξης GINA είναι ότι δεν αναφέρεται στις γενετικές διακρίσεις στην ασφάλιση ζωής, αναπηρίας, και μακροχρόνιας περιθαλψής (15).

Η ανισότητα της πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας ήταν ανέκαθεν ένα σημαντικό ζήτημα. Η ορθή εφαρμογή της ΕΘ θα μπορούσε να αποτελέσει ανάχωμα στο ζήτημα αυτό και να επιφέρει την ισότητα, έναν από τους βασικούς πυλώνες της κοινωνικής σταθερότητας. Έτσι λοιπόν, είναι αδήριτη η ανάγκη η ΕΘ να εφαρμοστεί ως ένα εργαλείο καταπολέμησης του προβλήματος και όχι διαιώνισής του.

Δημοσιοποίηση δεδομένων, ιδιωτικότητα, εμπιστευτικότητα

Η επεξεργασία μεγάλου όγκου δεδομένων σε κλινικούς χώρους έχει αρχίσει να αποκτά μεγάλη σημασία. Αξιοσημείωτο είναι ότι η παγκόσμια αγορά των αναλύσεων δεδομένων μεγάλου όγκου υπηρεσιών υγείας, αναμένεται να αυξηθεί από 5,5 δισεκατομμύρια δολάρια το 2016 σε 9,5 δισεκατομμύρια δολάρια το 2023, στις Ηνωμένες Πολιτείες, με ετήσιο ρυθμό ανάπτυξης (compound annual growth rate, CAGR) 11,5%. Η εμφάνιση της ΕΘ προκαλεί εκθετική αύξηση στον όγκο των κλινικών δεδομένων που συλλέγονται γι' αυτό και τα τελευταία χρόνια πολλές εταιρείες ανταγωνίζονται το μερίδιό τους σε αυτήν την κερδοφόρα αγορά. Παρ' όλα αυτά το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην πρόσβαση στα δεδομένα του γονιδιώματος, την ιδιωτικότητα και την εμπιστευτικότητα. Τα ερωτήματα που τίθενται είναι: Ποιος μπορεί να ελέγξει την πρόσβαση σε γονιδιωματικές πληροφορίες; Ποιος πρέπει να επωμιστεί την ευθύνη για τη διατήρηση της υγείας ενός ατόμου αν η γονιδιωματική πληροφορία δεν είναι προσβάσιμη στον αρμόδιο συνταγογράφο;

Τον Μάιο του 2016, η Ευρωπαϊκή Ένωση εφάρμοσε το Γενικό Κανονισμό Προστασίας Δεδομένων (General Data Protection Regulation, GDPR), το κυριότερο νομικό μέσο για την προάσπιση των προσωπικών δεδομέ-

νων, το οποίο συγκεκριμένα στο άρθρο 34 διατυπώνει ότι τα γενετικά δεδομένα πρέπει να θεωρούνται ως προσωπικά και συνεπώς να προστατεύονται από τον κανονισμό. Τα γενετικά δεδομένα μπορούν να παραχωρηθούν σε άλλους, μόνο με τη συναίνεση του κατόχου τους και έπειτα από συμφωνία μεταξύ του φορέα παροχής γενετικών πληροφοριών και του παραλήπτη. Παρά το γεγονός ότι ο κανονισμός GDPR δεν είναι αλάνθαστος (16), η Ε.Ε. έχει κάνει εξαιρετική δουλειά επί του θέματος. Παράλληλα όμως, σε πολλές χώρες εκτός Ε.Ε., η εφαρμογή της νομοθεσίας περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, κρίνεται ελλιπής, θέτοντας σε κίνδυνο πολλά άτομα.

Από την άλλη πλευρά, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί η σημασία της συγκαταλλογής δεδομένων, στη λήψη ιατρικών αποφάσεων. Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμακευτικής Ρύθμισης (National Pharmaceutical Regulatory Agency, NPRA) της Μαλαισίας έλαβε συνολικά 13.675 αναφορές αρνητικής ανταπόκρισης σε φάρμακα (Adverse drug reaction, ADR) το έτος 2015 οι οποίες σημείωσαν 5,2 % αύξηση από αυτές του 2014. Στις ΗΠΑ, η Υπηρεσία για την Έρευνα και την Ποιότητα στην υγεία (Agency For Health Care Research and Quality, AHRQ), ανέφερε ευρήματα ADR σε περισσότερους από 77.000 νοσήσεις και θανάτους ανά έτος. Αυτές οι στατιστικές μας επιβεβαιώνουν τη σημασία των γονιδιωματικών δεδομένων για τη εξαγωγή συμπερασμάτων από τον θεράποντα ιατρό και για τη συνταγογράφηση της θεραπείας. Όσο πιο ενήμερος είναι ο ιατρός σχετικά με την υγεία του ασθενούς, τόσο πιθανότερο είναι να επιλεγθούν κατάλληλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της νόσου. Το ερώτημα βέβαια που παραμένει είναι κατά πόσον ο ασθενής έχει πλήρη κυριότητα ως προς τις γενετικές του πληροφορίες και σε ποιο βαθμό μπορεί αυτή περάσει αυτόματα, με κανόνες αλλά χωρίς ανάγκη συναίνεσης του ενδιαφερομένου, σε άλλο άτομο (για παράδειγμα στην περίπτωση που το άτομο βρίσκεται σε κώμα).

Βρισκόμαστε ενώπιον μιας συγκυρίας όπου οι κλινικές αποφάσεις απαιτούν αποδεικτικά στοιχεία, όμως οι ευθύνες της διατήρησης της υγείας βαρύνουν τον ίδιο τον ασθενή. Ένα εξίσου αμφιλεγόμενο σενάριο είναι η οικογενειακή φύση των γενετικών πληροφοριών. Τα αποτελέσματα οποιωνδήποτε γονιδιακών εξετάσεων δεν αφορούν μόνο το άτομο, αλλά και το οικογενειακό του περιβάλλον, λαμβάνοντας υπόψιν την κληρονομική σχέση των μελών της οικογένειας. Για παράδειγμα μια κόρη που σκοπεύει να κάνει ένα τεστ γενετικής ευαισθησίας έλαβε ένα ιατρικό αρχείο με τα γενετικά δεδομένα του πατέρα της, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του τεστ.

Δεδομένου ότι το δικαίωμα ενός ατόμου, ως προς την προστασία της ιδιωτικής του ζωής και αυτονομίας, είναι πρωταρχικής σημασίας, πρέπει να αναλογιστούμε αν η δράση της κόρης παραβίασε τα δικαιώματα του πατέρα της. Εάν ο πατέρας δεν αποκάλυπτε οποιοδήποτε από τα αρχεία του, πρέπει επίσης να σκεφτούμε πώς η ενέργεια αυτή θα μπορούσε να επηρεάσει την απόφαση της κόρης αναφορικά με την κατάσταση της υγείας της.

Συστάσεις

Υπό το πρίσμα των παραπάνω ηθικών και κοινωνικών προκλήσεων της ΕΘ, όπως αυτές συνοψίζονται στην **Εικόνα 1**, τα παρακάτω αποτελούν μερικές από τις προτεινόμενες λύσεις:

- Ανάπτυξη συνεχούς διαλόγου για την κατανόηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων, των προσδοκιών και της εξελικτικής πορείας της ΕΘ στην υγεία.
- Προσδιορισμός των προσωπικών ενδιαφερόντων, των προοπτικών και των κινήτρων των φορέων της ΕΘ.
- Νομοθετικές παρεμβάσεις, που σχετίζονται με την προώθηση γενετικών τεστ, προς αποφυγή διάδοσης παραπλανητικών πληροφοριών στους καταναλωτές.
- Επένδυση στην έρευνα και την ανάπτυξη για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης μεροληπτικής πρόσβασης στην υγεία που προκαλείται από τη ΕΘ.
- Επένδυση στην έρευνα για την καλύτερη κατανόηση των περιορισμών των χρησιμοποιούμενων εργαλείων της ΕΘ.
- Εκπαίδευση και ενημέρωση για τους επαγγελματίες στον τομέα της υγείας για το πότε πρέπει να προσθέσουν τα γενετικά δεδομένα στις ιατρικές πληροφορίες των ασθενών τους.
- Εξασφάλιση της εμπιστοσύνης του κοινού στα γονιδιωματικά δεδομένα και αυστηρή τήρηση της εμπιστευτικότητάς τους.
- Αύξηση της διαφάνειας των κυβερνητικών υπηρεσιών, με επεξήγηση στο κοινό για τα επιστημονικά δεδομένα πίσω από τις αποφάσεις που αφορούν τη γονιδιωματική διάσταση της εξατομικευμένης ιατρικής.

Συμπεράσματα

Η εφαρμογή της ΕΘ στη λήψη κλινικών αποφάσεων, μπορεί να δημιουργήσει ηθικές και κοινωνικές τρι-

Εικόνα 1. Οι προκλήσεις της γονιδιωματικής και εξατομικευμένης ιατρικής

Επιδίωξη της ανθρώπινης βελτίωσης βάσει των κοινωνικών αξιών

Άμβλωση ενός γενετικά «ελαττωματικού» εμβρύου στερώντας του την ευκαιρία για ζωή

Ευγονική και γονιδιωματική αλλοίωση για την κοινωνική βελτίωση

Ανισότητα στην υγεία

Η προώθηση της ΕΘ μπορεί να εντείνει την ανισότητα στον τομέα της υγείας

Παραμέληση θεραπειών λόγω φυλετικών διακρίσεων και χαμηλότερων απολαβών σε μικρότερους πληθυσμούς

Γενετικές διακρίσεις στην εργασία

Κίνδυνος για ανεργία

Διακρίσεις στην κοινωνική ασφάλιση.

Ζητήματα προστασίας προσωπικών δεδομένων

Κίνδυνος παραβίασης και κατάχρησης προσωπικών γονιδιωματικών δεδομένων

βές. Ωστόσο, πιο ρεαλιστικό και ορθό θα ήταν να μην ανασταλεί η εφαρμογή της, έως ότου τελειοποιηθεί. Η προσεγγίση παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα που θα μπορούσαν να φέρουν επανάσταση στο σύστημα υγείας. Είναι επιτακτική λοιπόν η ανάγκη του άμεσου προσδιορισμού των πιθανών προβλημάτων και η λήψη προληπτικών μέτρων για την αποφυγή τους κατά την εφαρμογή της ΕΘ. Με την ενεργό πρόβλεψη και αντιμετώπιση των προβληματισμών, σχετικά με την εξατομικευμένη θεραπεία, θα επιτευχθεί ένα καλύτερο και πιο δίκαιο σύστημα υγείας. ●

ABSTRACT

Are we ready to accept genomics and individualized therapy? Past, present, challenges and future directions

Maria-Despina Tsatsaroni, Zoe Kordou, George P. Patrinos

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

In the recent years, individualized therapy has raised the interest of the scientific community. Many consider individualized therapy modalities to be a promising approach to improving public health in the future. However, individualized therapy is at an early stage and therefore its application is subject to several limitations. It is therefore an issue whether this multi-faceted approach could potentially perpetuate the heterogeneity of health care around the world. Furthermore, individualized therapy is likely to downgrade the significance of factors socio-economic that determine the treatment of a particular group of patients or ethnic groups. Given the consolidation of individualized therapy in medical

practice, the question arises as to whether such use would threaten the ownership of personal data, privacy and confidentiality, which may in turn affect the employment and social security rights of interested parties. The effort made by some countries and healthcare systems to address these ethical and social dilemmas, should to encourage other countries to follow their example. However, the emerging field of personalized medicine, free of potential ethical, legal and social risks, remains a challenge for humanity. Acknowledging it, is the starting point for regulating and accepting genomics and individualized therapy, which may to become a “panacea” for modern medicine.

KEY WORDS: Individualized Therapy, genomics, confidentiality, personal data, socio-economic factors, ethical and social risks

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Koelzer VH, Sirinukunwattana K, Rittscher J, Mertz KD. Precision immunoprofiling by image analysis and artificial intelligence. *Virchows Arch.* 2018; doi: 10.1007/s00428-018-2485-z
2. See HQ, Chan JN, Ling SJ, Gan SC, Leong CO, Mai CW. Advancing pharmacy service using Big Data - are we fully utilising the Big Data's potential yet? *J Pharm Pharm Sci.* 2018;21(1):217-21
3. Naomi K, Manami K, Eiko M, Hitomi K, Masumi K, Kuniyo K, Tomiko N, Sayuri T, Hiroshi M, Junko I, Yukari M, Yayoi F, Akiko S, Sumio Y, Chie T, Akiko A, Koutarou T, Kimiko H. Personalized medicine for bronchial asthma and allergies. *Pers Med Universe.* 2014; 3: 11-44.
4. Bob R. Arno Motulsky: Father of pharmacogenetics. *BMJ* 2018; 360: k884 5. S.
5. Genset, Abbott Join Forces To Develop New Drug Tests [Internet]. *WSJ.* 1997 [cited 11 August 2018]. Available from: <https://www.wsj.com/articles/SB870034014251196500>
6. Juengst E. Prevention and the goals of genetic medicine. *Hum Gene Ther.* 1995;6(12):1595-1605. 265
7. Norrgard, K. Human testing, the eugenics movement, and IRBs. *Nat Educ* 2008; 1(1):170
8. Thomas S, Beh L, Nordin R. Health care delivery in Malaysia: changes, challenges and 267 champions. *J Public Health Afr.* 2011;2(2):23
9. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. [Internet] 269 Switzerland: World Health Organization (WHO) and the In-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ternational Bank for 270 Reconstruction and Development. The World Bank 2017 [cited 15 October 2018] 271 Available from: http://www.who.int/healthinfo/universal_health_coverage/report/2017/en/
10. Webster A, Martin P, Lewis G, Smart A. Integrating pharmacogenetics into society: in search of a model. *Nat Rev Gen.* 2004;5(9):663-9.
 11. Brody H, Hunt L. BiDiL: Assessing a race-based pharmaceutical. *Ann Fam Med.* 2006;4(6):556-60. 277
 12. Rothstein M, Epps P. Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nat Rev Gen.* 2001;2(3):228-231.
 13. Gammie T, Lu C, Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS ONE.* 2015; 10(10): e0140002
 14. Hudson K, Holohan M, Collins F. Keeping pace with the times - The Genetic Information Non-discrimination Act of 2008. *N Eng J Med.* 2008;358(25):2661-3.
 15. Healthcare Big Data Analytics Market 2023 Top 10+ Players Size and Shares with Cognizant, Dell, Epic System Corporation, Philips and Siemens - Reuters [Internet] Reuters.com. 2018 [cited 12 August 2018]. Available from: <https://www.reuters.com/brandfeatures/venture-capital/article?id=34893>
 16. Chassang G. The impact of the EU general data protection regulation on scientific research. *ecancer-medicalscience.* 2017;11.

Διατροφογονιδιωματική: Πραγματικότητα και προοπτικές

Μαρία – Ασημίνα Γεωργίου, Γεώργιος Π. Πατρινός

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατευθυντήριες γραμμές πάνω στη διατροφή είναι γενικά γνωστές, αδιαμφισβήτητα χρήσιμες, ωστόσο περιορισμένα και απρόβλεπτα αποτελεσματικές όταν απευθύνονται σε όλους, ανεξαιρέτως βιολογικών ιδιαιτεροτήτων. Η συχνότητα εκδήλωσης νόσων σχετικών με την διατροφή, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και καρδιολογικές δυσλειτουργίες, αποτελούν έναυσμα για μια βαθύτερη μελέτη και για την πρόταση μιας κατάλληλης, εξατομικευμένης διατροφής αντί της τρέχουσας πρακτικής «μία διαιτητική προσέγγιση για όλους». Έρευνες της τελευταίας δεκαετίας, κυρίως ανάμεσα

σε δίδυμα άτομα, έχουν καταφέρει να καλύψουν κάποια κενά στη γνώση της γενετικής προδιάθεσης για επιβαρυμένες βιοαποκρίσεις σε δεδομένα τρόφιμα, ωστόσο χωρίς επαρκή ισχύ για διαγνωστική ή θεραπευτική αξιοποίησή τους. Η διαπίστωση ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου και το γονιδίωμά της, όχι μόνο διαφέρουν εξαιρετικά έντονα ανάμεσα στα άτομα, αλλά επίσης έχουν ρόλο σε πληθώρα βιολογικών αποκρίσεων σε συστατικά τροφής, ίσως αποτελεί ένα νέο κομμάτι του παζλ της εξατομικευμένης διατροφής, που η επιστήμη της διατροφογονιδιωματικής καλείται να λύσει εν καιρώ.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διατροφογονιδιωματική, γενετική προδιάθεση, εντερικό μικροβίωμα, διατροφή, παχυσαρκία

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ορίζεται ως η μη φυσιολογική ή υπέρμετρη συσσώρευση λίπους που μπορεί να αποβεί βλαβερή για την υγεία. Αποτελεί ένα από τα πιο συνήθη και σύνθετα προβλήματα υγείας παγκοσμίως, με ιδιαίτερα έντονη παρουσία στις Ηνωμένες Πολι-

τείες της Αμερικής [1, 2]. Η έκταση και η εμμονή του φαινομένου καθιστά εμφανές το γεγονός ότι, καμία διατροφική αγωγή δεν είναι επαρκώς αποτελεσματική για όλους. Βεβαίως, η κατανάλωση θερμίδων, η παρουσία ή απουσία σωματικής άσκησης και η μεταξύ τους ισορροπία, αποτελούν παράγοντες στην ανθρωπινή φυσιολογία. Είναι, άλλωστε, γενικά ευρέως

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: gpatrinos@upatras.gr

αποδεκτή η άποψη ότι η καθιστική ζωή και η πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και θερμίδες διατροφή του σύγχρονου ανθρώπου, απέχουν πολύ από τις πρωτόγονες συνθήκες, στις οποίες το ανθρώπινο γονιδίωμα «προσαρμόστηκε» μέσω της φυσικής επιλογής, ώστε να λειτουργεί υγιώς [3]. Εν τέλει, το γενετικό υπόβαθρο, ακόμα και του κάθε ατόμου διακριτά, αποτελεί το έδαφος στο οποίο καλλιεργούνται αυτές οι συνήθειες.

Η διατομική μεταβλητότητα της ανταπόκρισης σε συστατικά των τροφών και της επιρρέπειας στην παχυσαρκία, αποτελεί το βασικό αντικείμενο του τομέα της Διατροφολογικής. Η μεταβλητότητα αυτή έγκειται στις γενετικές παραμέτρους όλων των παραγόντων που σχετίζονται με την επεξεργασία τροφής, την όρεξη και την αίσθηση κορεσμού. Συνεπώς, ουσιαστικά, η Διατροφολογική (Nutritional genomics/ Nutrigenomics) μπορεί να οριστεί ως η μελέτη της αλληλεπίδρασης των τροφών με το γενετικό προγραμματισμό κάθε ατόμου [4].

Ερευνητικά εναύσματα

Ένα από τα σοβαρότερα γενετικά, μεταβολικά νοσήματα, οφειλόμενο σε μετάλλαξη μίας πρωτεΐνης, της PAH, ανακαλύφθηκε το 1934 από τον Νορβηγό Dr. Asbjørn Følling [5]. Η Φαινυλκετονουρία (PKU), όπως αργότερα ονομάστηκε, προκαλεί συσσώρευση του αμινοξέος φαινυλαλανίνη στο αίμα, λόγω αδυναμίας μετατροπής της σε τυροσίνη και οδηγεί σε μόνιμη νοητική καθυστέρηση και συμπεριφορικές διαταραχές. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει εφ' όρου ζωής διατροφή εξαιρετικά πτωχή σε φαινυλαλανίνη, από τη βρεφική κιόλας ηλικία.

Ακολούθησαν και άλλοι σταθμοί στην πορεία ανακάλυψης γενετικών νόσων συσχετιζόμενων με την τροφή, όπως το εύρημα έλλειψης του ενζύμου λακτάση σε ασθενείς με δυσανεξία στην λακτόζη, συστατικό κυρίως γαλακτοκομικών προϊόντων, τα οποία οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν [6].

Με την ολοκλήρωση της διεθνούς επιστημονικής έρευνας Human Genome Project, τον Απρίλιο του 2003 (<https://www.genome.gov/human-genome-project>), όχι μόνο παρουσιάστηκε για πρώτη φορά ολόκληρη η αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος, αλλά τέθηκαν οι βάσεις για την πληρέστερη από ποτέ μελέτη γενετικών πολυμορφισμών. Ακολούθησαν και άλλες διεθνείς επιστημονικές έρευνες, περιλαμβανομένων των The International HapMap Consortium, Human Variome Project και του 1000

Genomes Project Consortium [<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>, <https://www.humanvariomeproject.org/>, <https://www.internationalgenome.org/>]. Τα ερευνητικά ενδιαφέροντα περιλάμβαναν την καταγραφή και μελέτη γενετικών μεταλλάξεων και απλοτύπων και την κλινική σημαντικότητά τους, κυρίως μέσω των μελετών συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους - GWAS (Genome Wide Association Study) [7]. Αυτός ο νέος, μεγάλης κλίμακας όγκος πληροφοριών άνοιξε το δρόμο για τον προσδιορισμό των προοπτικών της Διατροφολογικής.

Το μακροπρόθεσμο ερώτημα ήταν αν η εξατομικευμένη διατροφή, προσαρμοσμένη με βάση τη γνώση του DNA του ατόμου, δύναται να αποτρέψει ή ακόμα και να θεραπεύσει νόσους σχετιζόμενες με την διατροφή, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

Ο ρόλος της Γενετικής στην παχυσαρκία

Τα αποτελέσματα έρευνας από το Harvard ήταν πολλά υποσχόμενα, καθώς σε αυξημένη πρόσληψη σακχαρούχων αφεψημάτων, φάνηκε πιο ακριβής η συσχέτιση γενετικής προδιάθεσης και του δείκτη μάζας σώματος σε Ευρωπαίους άντρες και γυναίκες [8].

Ο βαθμός επίδρασης του γενετικού υλικού στην εμφάνιση παχυσαρκίας μελετήθηκε σε αρκετές έρευνες, κυρίως μεταξύ μονοζυγωτικών και ετεροζυγωτικών διδύμων, μεταξύ ζευγών βιολογικών γονέων – απογόνων και μεταξύ σχέσεων υιοθεσίας, ώστε όχι μόνο να μελετηθεί η γενετική επίδραση, αλλά και να διακριθεί από την περιβαλλοντική [9, 10]. Μία μεταανάλυση τέτοιων ερευνών, παρουσιάζει το τελικό εκτιμώμενο εύρος του βαθμού επίδρασης γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη παχυσαρκίας ως 30-70% [11].

Η ανακάλυψη των γονιδίων και των παραλλαγών τους που συνδέονται με την παχυσαρκία και τις συσχετιζόμενες νόσους, προχώρησε σημαντικά με τις μελέτες συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους. Το 2009 συγκεκριμένη παραλλαγή του γονιδίου APOA2, ύστερα από μελέτη διάρκειας 10 ετών σε 3 διαφορετικούς πληθυσμούς, βρέθηκε να σχετίζεται με την μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες παραλλαγές [12].

Ο γενετικός τόπος που βρέθηκε να παρουσιάζει την μεγαλύτερη επικινδυνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, περιλάμβανε μεταλλάξεις στο γονίδιο FTO (fat mass and obesity associated) [13]. Σε ανασκοπήσεις των γνώσεων που έχουμε αποκομίσει από μελέτες συσχέ-

τισης γονιδιωματικού εύρους, μέχρι το 2011, παρουσιάζεται πληθώρα γενετικών τόπων σχετιζόμενων με την παχυσαρκία [14, 15]. Αξίζει να αναφερθεί επίσης, ότι πολλά από τα γονίδια που αποδεδειγμένα σχετίζονται με την παχυσαρκία, εκφράζονται σε σημαντικό βαθμό σε περιοχές του εγκεφάλου σχετικές με την ρύθμιση της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου [16], ενώ άλλοι γενετικοί τόποι βρέθηκε ότι σχετίζονται με την κατανομή του λίπους [17].

Γενετικά τεστ διαθέσιμα απευθείας στον καταναλωτή

Από τις αρχές του 2000 αναπτύχθηκαν αρκετές εταιρείες βασισμένες στο marketing φαινοτυπικής μετάφρασης γενετικού προφίλ και «DNA-διατροφών», δηλαδή διατροφών προσαρμοσμένων στα γενετικά χαρακτηριστικά κάθε ατόμου, απεσταλμένες απευθείας στον καταναλωτή [18, 19]. Τα «απευθείας στον καταναλωτή» γενετικά τεστ, παρείχαν στον ενδιαφερόμενο το γενετικό του προφίλ και τη «μετάφρασή» του σε πρόβλεψη εμφάνισης μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών νόσων, όπως παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος ή σε συμβουλές διατροφής ή ακόμα και προβλέψεις συμβατότητας ρομαντικών συντρόφων. Μεταγενέστερη μελέτη [20], απέτυχε να εντοπίσει σημαντικές διαφορές στην απώλεια βάρους μεταξύ ατόμων που ακολουθούσαν την κατάλληλη για τον γονότυπό τους διατροφή που παρείχαν τέτοιες εταιρείες και εκείνων που δεν την ακολουθούσαν, για το διάστημα των πρώτων 3 μηνών. Ύστερα από 12 μήνες όμως, η πρόσληψη νατρίου στα άτομα που ακολουθούσαν την προσαρμοσμένη σε αυτούς διατροφή ήταν συγκριτικά μικρότερη, υποδεικνύοντας την μακροχρόνια αγωγή εξατομικευμένης διατροφής.

Ωστόσο, σε μετα-ανάλυση του Πανεπιστημίου Πατρών, που περιλάμβανε δεδομένα περίπου μισού εκατομμυρίου ατόμων, βρέθηκε μηδενική ή βασισμένη σε ανεπαρκή δεδομένα συσχέτιση των γονιδίων που εξετάζονται από συγκεκριμένα γενετικά τεστ, με τον καταβολισμό θρεπτικών συστατικών και τον κίνδυνο εμφάνισης διατροφικά εξαρτώμενων δυσλειτουργιών [21]. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε μελέτη του Πανεπιστημίου του Rotterdam. [22]

Η θέση των επιστημόνων και του Academy of Nutrition and Dietetics των Ηνωμένων Πολιτειών για τα «διαθέσιμα απευθείας στον καταναλωτή γενετικά τεστ» είναι επιφυλακτική και προτείνει χρόνο, εμπέθυνση και υπευθυνότητα [19, 21, 23, 24]. Επισημαίνεται ότι η πολυπλοκότητα των πολυπαραγοντικών, χρόνιων νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά, η παχυσαρ-

κία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και ο καρκίνος, χρήζει περισσότερης γνώσης και εξειδίκευσης πάνω στην μετάφραση του γενετικού προφίλ, το οποίο όμως παραμένει ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο. Τέλος, ο αντίκτυπος αβάσιμης ερμηνείας του γονιδιώματός του στην ψυχολογία αλλά και στην ζωή του ενδιαφερόμενου, σημειώνεται και θεωρείται ηθικά κατακριτέος από επιστήμονες ογκολόγους ο αντίκτυπος της αβάσιμης ερμηνείας του γονιδιώματός του στην ψυχολογία αλλά και στην ζωή του ενδιαφερόμενου, [25].

Εντερικό μικροβίωμα ως νέος παράγοντας

Το 1992, ο Dr. Spector ξεκίνησε ένα ερευνητικό μητρώο γονοτύπων και φαινοτύπων, Βρετανών εθελοντών, το οποίο πλέον περιλαμβάνει περισσότερα από 15.000 δίδυμα άτομα, μονοζυγωτικά και ετεροζυγωτικά [26, <https://twinsuk.ac.uk/about-us/what-is-twinsuk/>]. Βασικά αντικείμενα μελέτης των ερευνητών του TwinsUK ήταν η γενετική βάση των μηχανισμών της υγιούς γήρανης, καθώς και πολύπλοκων νόσων, όπως καρδιαγγειακών, μεταβολικών, οφθαλμολογικών και μυοσκελετικών. Το συμπέρασμα ότι η εμφάνιση παχυσαρκίας σχετίζεται σε ποσοστό έως 70% με τη γενετική πληροφορία, αποτέλεσε έναυσμα για μια σειρά μελετών ώστε να διαλευκανθούν οι υπόλοιποι αιτιολογικοί παράγοντες [27]. Μελέτες όπως το British Gut Project (<http://britishgut.org/>) και το Predict1 (<https://joinzoe.com/studies/>), σκοπό είχαν την καταγραφή του εντερικού μικροβιώματος και την μελέτη της σχέσης της σύστασής του με μεταβολικές αποκρίσεις σε αυστηρά καθορισμένα γεύματα.

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου οργανισμού (μικροβίωμα) είναι γνωστό ότι μετέχει στην άμυνα του οργανισμού και στις μεταβολικές του λειτουργίες. Η παρουσία αυτών των συμβιωτικών μικροοργανισμών στο σώμα μας είναι τόσο σημαντική, ώστε συχνά να θεωρείται ότι ορίζομαστε από δύο γονιδιώματα, το δικό μας και της μικροχλωρίδας μας. Σε μία έρευνα το 2006, παρουσιάστηκε σαφής συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την απώλεια σωματικού βάρους, με αύξηση της παρουσίας του βακτηριακού γένους *Bacteroidetes* κατά την απώλεια σωματικού βάρους [28]. Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματός μας, φαίνεται λοιπόν, να επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, γεγονός που δυνητικά επιτρέπει την εξατομικευμένη τροποποίησή του, μέσω διατροφικών συνηθειών, ώστε να ευνοηθεί η απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι το συλλογικό γονιδίωμα είναι όμοιο κατά 99,9% σε όλους τους ανθρώπους, ενώ το μι-

κροβιακό γονιδίωμα του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ ξενιστών διαφέρει κατά 80-90%, ίσως αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο πεδίο για τις μελέτες της εξατομικευμένης ιατρικής και θεραπείας [29].

Προοπτικές

Η διατροφολογική, δύναται και χρειάζεται να βελτιώσει την δημόσια υγεία. Αυτός ο τελικός στόχος ωστόσο, πρέπει να διεκπεραιωθεί με συμμάχους την ολοκληρωμένη γνώση, την επιστημονική ευθύνη και την τεχνολογική δυναμική. Ήδη, η μηχανική εκμάθηση έχει αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο μελετών πρόβλεψης ατομικών αποκρίσεων [30], χρήζει όμως βελτίωσης στους τομείς της επικυροποίησής της και των δυνατοτήτων που προσφέρει. Δυνητικό εργαλείο στην αξιοποίηση της γενετικά εξατομικευμένης διατροφής, μπορεί να είναι και οι τηλεματικές διατρο-

φικές συμβουλές, μέσω εφαρμογών σε smartphones [31]. Η πραγματική ανάγκη που μπορούν να ικανοποιήσουν οι δυνατότητες της διατροφολογικής στην κατανόηση, την πρόβλεψη και την θεραπεία της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών νόσων, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ακόμα και μορφών καρκίνου που σχετίζονται με συστατικά τροφών, παρουσιάζονται σε μία ανασκόπηση του 2012 [32]. Σε καμία περίπτωση όμως, δεν πρέπει να υποτιμάται το ηθικό βάρος που φέρει η αποκρυπτογράφηση και διάδοση της γενετικής πληροφορίας και ο ψυχολογικός και κοινωνικός αντίκτυπος αυτής της γνώσης.

Αν και απέχουμε ακόμα από το όραμα της έγκυρης εφαρμογής της διατροφολογικής, η σύγχρονη υλοποίηση της διδασχής του Ιπποκράτη: «Φάρμακο σας ας γίνει η τροφή σας και η τροφή σας ας γίνει φάρμακό σας» συνεχίζει να αποτελεί εφικτό στόχο της επιστήμης. ●

ABSTRACT

Nutrigenomics: Realities and expectations

Maria-Asimina Georgiou, George P. Patrinos

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

Nutrition guidelines are generally known, undoubtedly useful, yet limited and unpredictably effective when addressed to everyone, regardless of their biological and genetic background. The incidence of diet-related illnesses, such as obesity, type 2 diabetes and cardiac dysfunctions, dictate a more in-depth study and suggest a proper, personalized diet instead of the current practice. Recent research studies, mainly among twins, have managed to fill some

gaps in the knowledge of genetic predisposition to bio-responses to given foods, however without sufficient power for diagnostic or therapeutic use. The finding that the gut microbiome and its genome not only differ enormously between individuals, but also play a role in a multitude of biological responses to food ingredients, may be part of a new piece of the personalized nutrition puzzle that nutrition science will need to resolve due in time.

KEY WORDS: Nutrigenomics, genetic predisposition, gut microbiome, nutrition, obesity

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chaput, J.P., Doucet, É. and Tremblay, A. Obesity: a disease or a biological adaptation? An update. *Obesity Rev* 2012; 13(8): 681-691.
2. Xia, Q. and Grant, S.F. The genetics of human obesity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013; 1281(1): 178-190.
3. Qi L. and Cho Y.A. Gene-environment interaction and obesity, *Nutrition Reviews* 2008; 66(12): 684-694.
4. Farhud, D., Zarif Yeganeh, M., and Zarif Yeganeh, M. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iranian J Public*

- Health, 2010; 39(4): 1–14.
5. Følling, I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Pædiatrica*, 1994; 83(407): 4-10.
 6. Swallow, D.M. Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37(1):197-219
 7. Burdett, T., Hall, P., Flicek, P., et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations, *Nucleic Acids Res* 2014; 42(Database issue): D1001–D1006
 8. Qi, Q., Chu, A.Y., Kang, J.H., et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012; 367(15): 1387–1396.
 9. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(6): 501-506.
 10. Maes, H.H., Neale, M.C., Eaves, L.J. Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behavior Genetics* 1997; 27(4): 325-351.
 11. Lyon, H.N., Hirschhorn, J.N. Genetics of common forms of obesity: a brief overview. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 215-217.
 12. Corella, D., Peloso, G., Arnett, D.K., et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med*. 2009;169(20): 1897–1906.
 13. Zhang, X., Qi, Q., Zhang, C., et al. FTO Genotype and 2-Year Change in Body Composition and Fat Distribution in Response to Weight-Loss Diets. *Diabetes* 2012; 61(11): 3005-3011.
 14. Ramachandrapa, S., Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity *J Clin Invest*. 2011;121(6): 2080-2086.
 15. Choquet, H., Meyre, D. "Genetics of Obesity: What have we Learned?". *Current Genomics* 2011; 12(3): 169-179.
 16. Speliotes, E., Willer, C., Berndt, S., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42(11): 937–948.
 17. Heid, I., Jackson, A., Randall, J., et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010; 42(11): 949–960.
 18. Collier, R. The DNA-based diet. *CMAJ* 2017; 189(1): E40-E41; doi: 10.1503/cmaj.109-5352
 19. Caulfield, T., Ries, N., Ray, P., Shuman, C., Wilson, B. "Direct-to-consumer genetic testing: good, bad or benign?". *Clin Genet* 2010; 77(2): 101-105.
 20. Nielsen, D.E., El-Sohemy, A. Disclosure of Genetic Information and Change in Dietary Intake: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2014; 9(11): e112665.
 21. Pavlidis, C., Lanara, Z., Balasopoulou, A., Nebel, J.C., Katsila, T., Patrinos, G.P. Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *OMICS* 2015; 19(9): 512-520
 22. Janssens, J.W., Gwinn, M., Bradley, L.A., Oostra, B.A., van Duijn, C.M., Khoury, M.J. A Critical Appraisal of the Scientific Basis of Commercial Genomic Profiles Used to Assess Health Risks and Personalize Health Interventions. *Am J Hum Genet* 2007; 82(3): 593-599
 23. Camp, K.M., Trujillo, E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114(2): 299-312
 24. Guasch-Ferré, M., Dashti, H.S., Merino, J. Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview. *Adv Nutr* 2018; 9(2): 128–135.
 25. No authors listed. *Lancet Oncol*. Direct-to-consumer genetic tests: flawed and unethical. *Leading Edge* 2008; 9(12): 1113.
 26. Moayyeri, A., Hammond, C., Hart, D., Spector, T. The UK Adult Twin Registry (TwinsUK Resource). *Twin Res Hum Genet* 2013; 16(1): 144-149.
 27. Hasselbalch, A.L. Genetics of dietary habits and obesity - a twin study. *Dan Med Bull* 2010; 57(9): 4182
 28. Ley, R., Turnbaugh, P., Klein, S. et al. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023.
 29. Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Parfrey, L.W., Knight, R. Defining the human microbiome, *Nutr Rev* 2012; 70(Supp1): S38–S44.
 30. Berry, S., Chan, A.T., Davies R, et al. Predicting Personal Metabolic Responses to Food Using Multi-omics Machine Learning in over 1000 Twins and Singletons from the UK and US: The PREDICT I Study (OR31-01-19), *Current Developments in Nutrition* 2019; 3(Supp1)
 31. Borgen, I., Garnweidner-Holme, L.M., Jacobsen, A.F., et al. Smartphone application for women with gestational diabetes mellitus: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013117
 32. Neeha, V.S., Kint, P. Nutrigenomics research: A review. *J Food Sci Technol* 2013; 50(3): 415–428.

ΑΡΘΡΟ ΓΝΩΜΗΣ

Διατροφογονιδιωματική: Μια εξελισσόμενη επιστήμη

Γεωργία Παπαδοπούλου, Γεώργιος Π. Πατρινός

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατροφογονιδιωματική και η διατροφογενετική, δυο νέοι επιστημονικοί κλάδοι, έχουν δημιουργήσει προσδοκίες για νέες ευεργετικές εφαρμογές τους. Στο μέλλον πιθανόν να καταστούν θεμελιώδεις για την πρόληψη ή/και την συμπληρωματική θεραπεία σχετιζόμενων με την διατροφή ασθενειών, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, οι μεταβολικές διαταραχές, οι χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές και ο καρκίνος. Ωστόσο, επί του παρόντος, το σύνολο των διατροφογονιδιωματικών δεδομένων δεν επαρκεί

για να δικαιολογήσει την παροχή διατροφογονιδιωματικών αναλύσεων. Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση του πεδίου ώστε να εκδοθούν συγκεκριμένα αποτελέσματα, επιστημονικά και κλινικά τεκμηριωμένα. Με αυτόν τον τρόπο, θα μπορέσει να δημιουργηθεί στο μέλλον το ανάλογο ρυθμιστικό πλαίσιο, που επιτρέποντας την διεξαγωγή μόνο των καλά τεκμηριωμένων διατροφογονιδιωματικών αναλύσεων, θα προστατεύει το κοινό και θα κατευθύνει τους επιστήμονες υγείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διατροφικές Επιστήμες, Δίαιτα, Διατροφογονιδιωματική, Μεταβολισμική

Εισαγωγή

Στην μεταγονιδιωματική εποχή, καθώς η κοινωνία ακόμα εξοικειώνεται με τα ζητήματα που προέκυψαν από την αλληλούχιση τον ανθρώπινου γονιδιώματος, η σχέση μεταξύ γενετικής και διατροφής λαμβάνει εξέχουσα θέση. Πράγματι, τις τελευταίες δεκαετίες, η έρευνα στον τομέα της διατροφής μετακινήθηκε από την επιδημιολογία και τη φυσιολογία στη μοριακή βιολογία και γενετική [1,2]. Έτσι προέκυψαν δύο νέοι επιστημονικοί κλάδοι που αφορούν την διατροφή και το ανθρώπινο

γονιδίωμα, η διατροφογονιδιωματική και η διατροφογενετική.

Η διατροφογενετική ερευνά το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού (whole genome), των οποίων η έκφραση αλληλεπιδρά διάφορους διατροφικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι είτε ένα συνολικό διατροφικό σχήμα, είτε συγκεκριμένα συστατικά του. Επομένως, η διατροφογενετική επικεντρώνεται στη γονιδιακή έκφραση (gene expression) εξετάζοντας ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα, ώστε να ανακαλύ-

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: gpatrinos@upatras.gr

ψει τις πολλαπλές, μικρές αλλαγές πιθανώς συνεργιστικής φύσης, που συμβαίνουν σε γονιδιακό επίπεδο [3]. Επιπλέον, εξετάζει την πλήρη πορεία γονιδίων-πρωτεϊνών-μεταβολιτών σε διατροφικό πλαίσιο [4]. Η διατροφογονιδιωματική εντοπίζει τις συγκεκριμένες κληρονομήσιμες ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου, δηλαδή τους συγκεκριμένους γονιδιακούς πολυμορφισμούς, που ευθύνονται για τις τυχόν θετικές ή αρνητικές επιδράσεις διατροφικών συνηθειών [3]. Ειδικότερα, μελετά τις διαφορετικές φαινοτυπικές αποκρίσεις (π.χ. σωματικό βάρος, πίεση αίματος, χοληστερόλη πλάσματος ή επίπεδα γλυκόζης) σε μια συγκεκριμένη δίαιτα (π.χ. δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή μεσογειακή δίαιτα), σε σχέση με τον γονότυπο του κάθε ατόμου [5]. Συνεπώς, η φογονιδιωματική επικεντρώνεται στην ιδιαίτερη γενετική κατατομή του καθενός, προκειμένου να εξαγάγει συμπεράσματα για την ευεργετική ή όχι δράση συγκεκριμένων διατροφικών συνηθειών.

Σήμερα, είναι ευρέως αποδεκτό, ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδιώματος και θρεπτικών συστατικών είναι ένας πολύπλοκος και αμφίδρομος μηχανισμός. Τα θρεπτικά συστατικά επηρεάζουν τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης, συμπεριλαμβανομένων των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων και των μεταβολιτών [1]. Αντίστοιχα, ο γονότυπος του ατόμου καθορίζει συγκεκριμένες αποκρίσεις, κατά την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών [6]. Έτσι, σε μοριακό επίπεδο, τα θρεπτικά συστατικά μπορούν να θεωρηθούν ως ή να μετατραπούν σε «μόρια σηματοδότησης» που μεταδίδουν σήματα κατευθύνοντας την συνολική λειτουργική συνιστώσα γονιδίου, πρωτεΐνης και μεταβολίτη, μέσω των κατάλληλων κυτταρικών μηχανισμών [2,7].

Ενόψει των ανωτέρω, γίνεται φανερό ότι η γονιδιωματική αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για το σχεδιασμό εξατομικευμένης διατροφής για την πρόληψη των πλέον συχνών ασθενειών που συνδέονται με τη διατροφή [6]. Αντίστοιχα, ο τομέας της διατροφογενετικής φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενος σχετικά με την ανακάλυψη γονιδίων που εμπλέκονται στις διαιτητικές αποκρίσεις. Επιπροσθέτως, ίσως να έχει σημαντικό ρόλο στη διασαφήνιση μεταβολικών μονοπατιών ενεχόμενων σε ορισμένες χρόνιες, σχετιζόμενες με τη διατροφή ασθένειες, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος ή το μεταβολικό σύνδρομο [8,9].

Μελέτες και ενδεικτικές εφαρμογές της διατροφογονιδιωματικής

Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθούν κάποια δεδομένα από σύγχρονες διατροφογονιδιωματικές έρευνες,

ώστε να γίνουν πιο κατανοητές οι πιθανές μελλοντικές εφαρμογές του πεδίου αυτού. Σήμερα είναι γνωστό ότι η βιοποικιλότητα μεταξύ των καλλιιεργειών έξτρα παρθένου ελαιόλαδου επηρεάζει την μεταβολική ομοίωση. Ειδικότερα, οι ποικιλίες ελαιόλαδου που χαρακτηρίζονται από υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και λιπαρά οξέα ρυθμίζουν την έκφραση αρκετών mRNAs και miRNAs που εμπλέκονται σε διάφορες οδούς, και τελικά μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία. Μέσω της διατροφογονιδιωματικής λοιπόν, ανοίγεται ένας νέος δρόμος για την ανακάλυψη νέων διατροφικών βιοδεικτών για την διερεύνηση των θετικών επιδράσεων συγκεκριμένων ποικιλιών ελαιόλαδου στην υγεία και πιθανόν για την πρόληψη ορισμένων ασθενειών, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, οι μεταβολικές διαταραχές και οι χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές [10].

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο μέλλον, ίσως να είναι δυνατή η συνεισφορά της διατροφογονιδιωματικής στην διαχείριση της διαίτας κατά την πρόληψη ή τη θεραπεία του καρκίνου, κάτι που υποδεικνύεται από τον μεγάλο αριθμό προκλινικών μελετών σχετιζόμενων με φυσικά συστατικά/φυτοχημικά [9]. Είναι γνωστό ότι ορισμένα φυσικά συστατικά μπορούν να επηρεάζουν τις μεταγραφωματικές κατατομές και να δρουν ως μόρια σηματοδότησης [9]. Για παράδειγμα, έχουν συλλεχθεί στοιχεία σχετικά με τα εξατομικευμένα οφέλη της διατροφής που βασίζεται στην μεσογειακή δίαιτα, όσον αφορά την προστασία από τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού και την μείωση της πιθανότητας επανεμφάνισής του. Πιο συγκεκριμένα, τα θρεπτικά συστατικά που περιέχονται στη μεσογειακή διατροφή επέδειξαν θετική επίδραση στους βιοδείκτες της φλεγμονής, της βλάβης του DNA, του οξειδωτικού στρες, οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Σε αυτήν την περίπτωση, η γενετική σύσταση του ασθενούς παίζει σημαντικό ρόλο, όχι μόνο στην προδιάθεση για καρκίνο του μαστού αλλά και στα οφέλη από τα στοιχεία της μεσογειακής διατροφής [11]. Ωστόσο, αξίζει να τονιστεί ότι το σύνολο των προκλινικών δεδομένων που υπάρχει σήμερα, όσον αφορά τα φυσικά συστατικά, δεν μπορεί να αξιοποιηθεί ακόμα κλινικά, επειδή υπάρχουν δυσκολίες στην εκτίμηση της επίδρασης ενός συγκεκριμένου συστατικού στην ανάπτυξη κακοήθειας των κυττάρων [9]. Με περαιτέρω εφαρμογή διατροφογονιδιωματικών προσεγγίσεων ίσως θα μπορούσε να επιτευχθεί η αποκρυπτογράφηση του δικτύου αλληλεπίδρασης θρεπτικών συστατικών – γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο και ο καθορισμός των δόσεων διατροφικών συστατικών που έχουν προληπτικές/θεραπευτικές ή επιβλαβείς επιδράσεις [9].

Η διατροφολογική μελλοντικά ίσως να μπορέσει να συνεισφέρει και στην αγροτική ανάπτυξη, αφού θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να μελετηθούν μερικά οικονομικά χαρακτηριστικά παραγωγής όσον αφορά το κτηνοτροφικό κεφάλαιο, όπως η απόδοση των ζωοτροφών, ο όγκος των μεταβολικών αποβλήτων, η επιλογή των φυλών. Οι μεταγραφωματικές αναλύσεις οργανισμών, μέσω της νέας τεχνολογίας RNA-Seq, θα μπορούσαν να παρακολουθήσουν ταυτόχρονα τις πολλαπλές αποκρίσεις γονιδίων στην διαιτητική παρέμβαση και εν τέλει να οδηγήσουν στην καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών όσον αφορά τις σχέσεις διατροφής-γονιδίου [12].

Υπο το πρίσμα των παραπάνω δεδομένων, γίνεται κατανοητό ότι η πρόοδος της διατροφολογικής και των ομικών τεχνολογιών είναι αλματώδης [13], με αποτέλεσμα να γνωρίζουμε πολύ περισσότερα για τις αιτιακές σχέσεις διατροφής και υγείας από ό,τι στο πρόσφατο παρελθόν. Ωστόσο, επειδή το πεδίο της διατροφολογικής είναι καινούργιο και αρκετά σύνθετο, υπάρχουν δεοντολογικά ερωτήματα, σχετικά με τις εφαρμογές του στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Κάποια από αυτά αφορούν την ύπαρξη επαρκούς επιστημονικού υποβάθρου και τεκμηριωμένων ερευνητικών αποτελεσμάτων, την κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και ενημέρωση του ευρέος κοινού και τις συνέπειες στην δημόσια υγεία [2].

Παροχή διατροφολογικών αναλύσεων

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχει δημοσιευθεί ένας μεγάλος αριθμός μελετών, οι οποίες συσχετίζουν γονίδια με αρκετές διατροφολογικές ασθένειες. Επίσης, έχουν αρχίσει να διεξάγονται διατροφολογικές αναλύσεις, οι οποίες συνοδεύονται από εξατομικευμένες διαιτητικές συστάσεις. Σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός ιδιωτικών εργαστηρίων σε αρκετές χώρες παρέχουν αναλύσεις διαφόρων γονιδιωματικών παραγόντων και ισχυρίζονται ότι οι παράγοντες αυτοί εμπλέκονται σε διατροφολογικές παθολογικές καταστάσεις [8]. Ειδικότερα, με βάση τα αποτελέσματα των αναλύσεων, τα εργαστήρια προσφέρουν εξατομικευμένες συμβουλές προσαρμοσμένες στη γενετική κατατομή των ενδιαφερομένων, σχετικά με την ιδανική για αυτούς διατροφή που θα μπορούσε να βελτιώσει την υγεία τους και να αποτρέψει την εμφάνιση διαφόρων ασθενειών [13]. Μέχρι σήμερα, οι διατροφολογικές εξετάσεις παρέχονται, ως επί το πλείστον, χρησιμοποιώντας το επιχειρηματικό μοντέλο άμεσης κατανάλωσης (DTC, direct-to-consumer) [5], το οποίο ορίζεται ως η πώληση

γενετικών αναλύσεων που δεν περιλαμβάνει την άμεση συμμετοχή (συνταγογράφηση, εκτίμηση, παραπομπή) παρόχου υγειονομικής περίθαλψης [14]. Οι εταιρείες αυτές εξαπλώνονται παγκοσμίως και αναπτύσσονται ραγδαία, προσφέροντας τέτοιες αναλύσεις μέσω του διαδικτύου, των φαρμακείων και με οποιονδήποτε άλλο εμπορικό τρόπο [8].

Δεδομένου ότι σήμερα υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες, σχετικά με την κλινική εγκυρότητα των αναλύσεων αυτών, αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό από την επιστημονική κοινότητα [5]. Η κατάσταση αυτή διαφέρει από τη φαρμακολογική και τη γενετική εξέταση μονογονιδιακών διαταραχών, στην οποία οι συσχετισμοί γονότυπου-φαινότυπου είναι καλά τεκμηριωμένοι από εκτενείς μελέτες [15]. Επομένως, είναι απαραίτητη η διερεύνηση της εγκυρότητας των διατροφολογικών αναλύσεων και ελέγχων με βάση τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία. Συγκεκριμένα, τα ερωτήματα που προκύπτουν σχετικά με τις διατροφολογικές αναλύσεις αφορούν τα εξής: (α) αν τα γονίδια που εξετάζονται συνδέονται πράγματι με διατροφολογικές σχέσεις με συγκεκριμένες παθολογίες/ασθένειες (β) αν υπάρχει σαφής κλινική τεκμηρίωση ώστε να δημιουργηθούν κατευθυντήριες οδηγίες, σχετικά με τη χρήση, ερμηνεία και συμβουλευτική εφαρμογή βάσει των διαθέσιμων διατροφολογικών αναλύσεων (γ) αν τα επιστημονικά αποτελέσματα και οι ενδείξεις επιβεβαιώνουν τη σχέση μεταξύ κάθε γονιδίου ή ομάδας γονιδίων και των διαφόρων διατροφικών νόσων, και της αντίστοιχης ομάδας τροφίμων (δ) αν η υπάρχουσα ερευνητική βιβλιογραφία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από επαγγελματίες υγείας για ιατρικούς διατροφολογικούς ελέγχους και θεραπείες προ της έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών ή και εκ παραλλήλου με αυτές [8].

Γίνεται κατανοητό, ότι ένας μεγάλος αριθμός επιστημονικών δεδομένων που αφορούν την εξατομικευμένη διατροφή βασίζεται σε μελέτες χαμηλής επαναληψιμότητας [5]. Συνεπώς, η θεωρητική βάση για την εξατομικευση της διατροφής είναι ελλιπής διότι η γνώση είναι ακόμα αποσπασματική [8] και λίγες σχέσεις διατροφής-γονιδίων έχουν διερευνηθεί για αιτιώδη συνάφεια. Επιπροσθέτως, υπάρχουν λίγες καλά σχεδιασμένες τυχοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της εξατομικευμένης διατροφής [5]. Επίσης, αξίζει να υπογραμμισθεί ότι οι διατροφολογικές αναλύσεις δεν έχουν λάβει ακόμα έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ [13,20]. Ως εκ τούτου, επί του παρόντος, το απαραίτητο κανονιστικό πλαίσιο λείπει, δεν υπάρχουν

συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες, ούτε αξιόπιστες επιστημονικές αποδείξεις [5], και συνεπώς δεν θα πρέπει να παρέχονται ακόμη διατροφογονιδιωματικές συμβουλευτικές υπηρεσίες από εργαστήρια.

Αναμφίβολα, πριν εφαρμοστεί συμβουλευτικά η διατροφογονιδιωματική, πρέπει να εξεταστούν κάποια στοιχεία αναλυτικότερα: τα γονίδια, το συνολικό δίκτυο εμπλεκόμενων γονιδίων-πρωτεϊνών και η στρατηγική για τον προσδιορισμό της δράσης των θρεπτικών συστατικών στην διαφορική έκφραση του ανωτέρω [2]. Επίσης, χρειάζεται να πραγματοποιηθούν καλά σχεδιασμένες παρεμβατικές μελέτες για να προσδιοριστεί με ακρίβεια η αποτελεσματικότητα και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των εφαρμογών της διατροφογονιδιωματικής. Αφού επιτευχθεί σημαντική αύξηση της επιστημονικής γνώσης, χρειάζεται να καθιερωθεί το ανάλογο ρυθμιστικό πλαίσιο που θα προστατεύει το κοινό και θα καθοδηγεί τους επαγγελματίες υγείας [5]. Είναι αναγκαίο λοιπόν, να δημιουργηθούν νέες πλατφόρμες αξιολόγησης, σύνθεσης και σύγκρισης δεδομένων, σχετικά με τις δοκιμές διατροφογονιδιωματικής πριν αυτές γίνουν εμπορικά διαθέσιμες [16]. Οι οργανώσεις που προωθούν την συνεργασία ερευνητών από διάφορες χώρες, θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε αυτό, προκειμένου να σχεδιαστούν κλινικές δοκιμές με αποτελεσματικό τρόπο, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την βιοηθική διάσταση και τα κοινωνικά δεδομένα [2,17]. Συνεπώς, η προτεινόμενη αξιολόγηση των δεδομένων διατροφογονιδιωματικής και η σύνδεσή τους με κλινικά δεδομένα και εφαρμογές πρέπει να διεξάγεται σε

δυναμική βάση, με περιοδικές παύσεις για ελέγχους, με διαφάνεια, όπου η ύπαρξη και δυνητικά αντίκρουση συμφερόντων θα αποκαλύπτεται πλήρως από τα εμπλεκόμενα μέλη [16,18,19]. Μέσω των δράσεων αυτών, θα μπορούσε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα λανθασμένων χρήσεων ή/και καταχρήσεων διατροφογονιδιωματικών αναλύσεων και των υλικών ή άυλων προϊόντων που προκύπτουν ή επηρεάζονται από αυτές. Έτσι, θα καλλιεργηθεί καινοτομία με υπευθυνότητα, βασισμένη στην γνώση και σε βιώσιμα και αειφόρα επιχειρηματικά μοντέλα [16].

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, μια διεξοδική και συνεχής έρευνα για τη διατροφογονιδιωματική κρίνεται απαραίτητη, καθώς είναι ένα πολύ ελπιδοφόρο εργαλείο για την εξατομικευμένη ιατρική. Οι αναλύσεις διατροφογονιδιωματικής δεν μπορούν ακόμη να διατεθούν ως εμπορική υπηρεσία από εργαστήρια στο ευρύ κοινό, καθώς επί του παρόντος, η επιστημονική τεκμηρίωση είναι ανεπαρκής [5]. Πιθανόν, αποτελέσματα επιστημονικά και κλινικά τεκμηριωμένα, με εφαρμογή στην καθημερινότητα απέχουν αρκετά και μπορούν να αναμένονται σε μεσοπρόθεσμη βάση. Επί του παρόντος, πρωτεύει η περαιτέρω διερεύνηση του πεδίου από την πλευρά της βιοηθικής, της ιατρικής, της γενετικής, της διατροφολογίας, και, το σημαντικότερο, από τη σύνθεση αυτών [2]. ●

Οι συγγραφείς δηλώνουν απουσία αντικρουόμενων συμφερόντων.

ABSTRACT

Nutrigenomics: An emerging scientific discipline

Georgia Papadopoulou, George P. Patrinos

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

Due to the development of two new disciplines, nutrigenomics and nutrigenetics, expectations have been raised for their new beneficial applications. Indeed, in the future, they may lay the foundations for the prevention and the complementary treatment of diet-related ailments such as cardiovascular

disease, metabolic disorders, chronic inflammatory disorders, and cancer. However, at present, nutrigenomic data is not sufficient to justify the of nutrigenomic tests. Therefore, further investigation of the field is needed to produce specific results, clinically and scientifically documented and relevant,

ABSTRACT

so as to create a regulatory framework, which allows only the conduct of well-documented nutrigenomic tests, while protecting the public and guiding health scientists.

KEY WORDS: Nutritional Sciences, Diet, Nutrigenomics, Metabolomics

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gasperi V, Vangapandu C, Catani MV, Savini I. Nutrigenomics. eLS. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017;1–10.
2. Pavlidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genomics*. 2015;4:50–53.
3. Ordoas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc*. 2004;63:145–152.
4. Affolter M, Raymond F, Kussmann M. Omics in Nutrition and Health Research. In: Y. Mine, K. Miyashita FS, editor. *Nutr Proteomics Heal Dis*. USA: Wiley. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 11–29.
5. Ordoas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:1–7.
6. Savini I, Gasperi V, Catani VM. Nutrigenetics. eLS. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 1–11.
7. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111–1119.
8. Pavlidis C, Lanara Z, Balasopoulou A, Nebel J-C, Katsila T, Patrinos GP. Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *OMICS*. 2015;19:512–520.
9. Braicu C, Mehterov N, Vladimirov B, Sarafian V, Nabavi SM, Atanasov AG, et al. Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. *Semin Cancer Biol*. 2017;46:84–106.
10. De Santis S, Cariello M, Piccinin E, Sabbà C, Moschetta A. Extra Virgin Olive Oil: Lesson from Nutrigenomics. *Nutrients*. 2019;11:2085.
11. Shaikh A Al, Braakhuis AJ, Bishop KS. The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2019;7:104.
12. Hasan MS, Feugang JM, Liao SF. A Nutrigenomics Approach Using RNA Sequencing Technology to Study Nutrient-Gene Interactions in Agricultural Animals. *Curr Dev Nutr*. 2019;3:nzz082.
13. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, Palladino MA. Concepts of genetics. 11th ed. Pearson. 2014;21.5:667
14. Goddard KAB, Robitaille J, Dowling NF, Parrado AR, Fishman J, Bradley LA, et al. Health-related direct-to-consumer genetic tests: a public health assessment and analysis of practices related to Internet-based tests for risk of thrombosis. *Public Health Genomics*. 2009;12:92–104.
15. Patrinos GP, Baker DJ, Al-Mulla F, Vasiliou V, Cooper DN. Genetic tests obtainable through pharmacies: the good, the bad, and the ugly. *Hum Genomics*. 2013;7:17.
16. Pavlidis C, Nebel J-C, Katsila T, Patrinos GP. Nutrigenomics 2.0: The Need for Ongoing and Independent Evaluation and Synthesis of Commercial Nutrigenomics Tests' Scientific Knowledge Base for Responsible Innovation. *OMICS*. 2016;20:65–68.
17. Patrinos GP, Prainsack B. Working towards personalization of Medicine: Genomics in 2014. *Per Med*. 2014;11:611–613.
18. De Vries R. How can we help? From "sociology in" to "sociology of" bioethics. *J Law Med Ethics*. 2004;32:279–92, 191.
19. Petersen A. From bioethics to a sociology of bio-knowledge. *Soc Sci Med*. 2013;98:264–270.
20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Lists of Direct-To-Consumer Tests with Marketing Authorization. Published December 20, 2019. Accessed February 12, 2020. Available from <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/direct-consumer-tests#list>.

Η Νόσος της Νάξου: Ένα παράδειγμα ιδρυτικού φαινομένου κληρονομικών νοσημάτων

Τριανταφυλλιά Αρβανίτη, Αναστασία Πιτσιγαυδάκη, Γεώργιος Π. Πατρινός *

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλές κληρονομήσιμες ασθένειες, επιπολλάζονται σε απομονωμένους πληθυσμούς, όπως οι νησιωτικοί, μια κατάσταση που στην Πληθυσμιακή Γενετική αποκαλείται Ιδρυτικό Φαινόμενο. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί και η Νόσος της Νάξου, μια σπάνια υπολειπόμενη αυτοσωμική αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC). Η νόσος αυτή, κατά κύριο λόγο, χαρακτηρίζεται από παλαμποεληματιαία κερατοδερμία, κατσαρά μαλλιά και καρδιολογικά προβλήματα, όπως αρρυθμίες αλλά και καρδιακή ανεπάρκεια. Τα φαινοτυπικά αυτά χαρακτηριστικά εκδηλώνονται από τα πρώτα χρόνια της ζωής του ασθενούς, με εξαίρεση την καρδιομυοπάθεια, η οποία συνήθως εμφανίζεται κατά την εφηβεία. Ο αρχικός της εντοπισμός ήταν στο νησί της Νάξου όπου και επιπολλάζεται λόγω γεωγραφικού περιορισμού, αλλά πλέον έχει υπερβεί τον γεωγραφικό φραγμό. Μια παραλλαγή της νόσου, το σύνδρομο Carvajal, παρατηρήθηκε σε περιοχές της Ινδίας και του Εκουαδόρ με μερικώς διαφοροποιημένες κλινικές εκδηλώσεις.

Υπεύθυνες για την πρόκληση της νόσου είναι πλαισιοτροποποιητικές μεταλλάξεις πρόωρης λήξης σε δυο γονίδια που κωδικοποιούν την πλακοσφαιρίνη και την δεσμοπλακίνη, πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην διακυτταρική προσκόλληση, ενεχόμενες έτσι στην ακεραιότητα του ιστού στο δέρμα και την καρδιά. Οι μεταλλάξεις αυτές, καθώς οδηγούν σε πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης λόγω σχηματισμού κωδικονίου λήξης, παράγουν μειωμένου μήκους πρωτεΐνη. Τα συμπτώματα της νόσου δεν είναι πάντα προειδοποιητικά. Ωστόσο, το επιβαρυνόμενο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί πιθανό σημάδι πρόγνωσης. Για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου, ο ασθενής υπόκειται σε καρδιολογικές εξετάσεις, οι οποίες κυρίως περιλαμβάνουν ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), υπερηχοκαρδιογράφημα (TTE) και καρδιακό μαγνητικό συντονισμό (CMR). Η θεραπεία έγκειται στην συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών με φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε προχωρημένο στάδιο της νόσου ακολουθείται επεμβατική αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Απομονωμένος πληθυσμός, νόσος της Νάξου, κληρονομικότητα, αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, Ιδρυτικό φαινόμενο, μετάλλαξη, πλακοσφαιρίνη, σύνδρομο Carvajal

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: gpatrinos@upatras.gr

Εισαγωγή

Η νόσος της Νάξου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1985, από τον καρδιολόγο Νίκο Πρωτονοτάριο σε περιστατικά που εμφανίστηκαν σε ορεινά χωριά της Νάξου, στο Φιλώτι, την Απείρανθο, τον Κόρωνο και τη Μονή [4, 7-11, 16-18]. Πρόκειται για μία κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, η οποία κυρίως προσβάλλει τους νέους, προκαλώντας αιφνίδιο θάνατο σε ηλικίες κάτω των 30 ετών. Η ετήσια θνησιμότητα της νόσου εκτιμάται σε 2,3%-3% [6, 23]. Το γονίδιο που εμπλέκεται, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη απαραίτητη για την διατήρηση της σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων και υφίσταται μία πλασισοτροποποιητική μετάλλαξη, υπεύθυνη για την εκδήλωση της νόσου. Συνήθως, οι γονείς των πασχόντων είναι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου με φυσιολογικό φαινότυπο, με πιθανότητα συνεπώς να αποκτήσουν άρρωστο παιδί 25%.

Εξαιτίας της εμφάνισης της υπεύθυνης μετάλλαξης του γονιδίου στο νησί της Νάξου και επομένως σε μια σχετικά απομονωμένη κοινωνία, η μετάδοση του γονιδίου, αρχικά, περιορίστηκε γεωγραφικά σε αυτήν. Παρ' ό' αυτά, λόγω των μετακινήσεων και των ανθρωπίνων σχέσεων, το γονίδιο μετανάστευσε τόσο σε άλλα νησιά του Αιγαίου, όπως η Μήλος, όσο και σε περιοχές της Μεσογείου, όπως η Ιταλία και η Τουρκία, καθώς και το Ισραήλ και η Σαουδική Αραβία. Μία σπάνια περίπτωση ήταν εκείνη που εκδηλώθηκε η νόσος της Νάξου σε έναν νεαρό στο Μπαγκλαντές [2]. Μία παραλλαγή της νόσου (σύνδρομο Carvajal) με τον ίδιο δερματικό φαινότυπο, αλλά κυρίως την εμπλοκή της αριστερής κοιλίας, έχει περιγραφεί σε οικογένειες στην Ινδία και στο Εκουαδόρ [5].

Ωστόσο, τα περιστατικά που εντοπίστηκαν στον Ελλαδικό χώρο υπερίσχυαν αριθμητικά έναντι των υπολοίπων, με επίπτωση στο νησί της Νάξου σε αναλογία 1:1000 (Ιδρυτικό Φαινόμενο), λόγω της ενδογαμίας που παρατηρείται σε κλειστούς πληθυσμούς, όπως σε νησιά. Γενικά, οι απομονωμένοι πληθυσμοί παρέχουν τη δυνατότητα μελέτης σπάνιων φαινοτύπων [2, 20-22].

Καρδιακός και Δερματικός Φαινότυπος

Η αρρυθμιογόνος δυσπλασία/καρδιομυοπάθεια δεξιάς κοιλίας (ARVD/C, Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy), της οποίας σύνδρομο αποτελεί η νόσος της Νάξου, αφορά κατά κύριο λόγο την προοδευτική απόπτωση των καρδιακών μυοκυττάρων της δεξιάς κοιλίας, κυρίως στις υποεπικαρδιακές και μεσοθωρακικές στιβάδες, στις οποίες παρεμβάλλονται λιπώδης ιστός και ινώδες [5].

Πρόκειται για μία κληρονομική κατάσταση στην οποία η εμπλοκή των δύο κοιλοτήτων σε μεταγενέστερα στάδια,

συνεπάγει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο [3]. Η νόσος της Νάξου, χαρακτηρίζεται από την γέννηση με πυκνά κατσαρά μαλλιά και κατά την διάρκεια της νηπιακής ηλικίας ή της πρώιμης παιδικής ηλικίας, εμφανίζεται μη επιδερμολυτική παλαμοπελματιαία κερατοδερμία, μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από πάχυνση της κεράτινης στιβάδας της επιδερμίδας και προσβάλλει συχνότερα τα χέρια και τα πόδια. Αρκετά είναι και τα περιστατικά εκείνα που οι ασθενείς γεννιούνται με ατροφικά μέλη [3, 5, 6].

Η καρδιομυοπάθεια εκδηλώνεται κλινικά από την εφηβεία με 100% διείσδυση. Η συμπτωματική παρουσίαση εκδηλώνεται, συνήθως, με συγκοπή ή/και αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου His (LBBB, Left Bundle Branch Block), που διακόπτει τη μεταφορά ηλεκτρικού ρεύματος μέσω αυτού προς την αριστερή κοιλία, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διέγερσης και της σύσπασής της από το ηλεκτρικό ρεύμα. Το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα πριν από το τριακοστό έτος ζωής, ενώ ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί να είναι η μοναδική εκδήλωση της νόσου. Σε ορισμένα περιστατικά μερικές κλινικές εκδηλώσεις μιας πρώιμης καρδιακής νόσου μπορούν να ανιχνευθούν κατά την παιδική ηλικία. Όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν ανωμαλίες επαναπόλωσης ή και εκπόλωσης σε ηλεκτροκαρδιογράφημα σε φάση ανάπαυσης και δομικές/λειτουργικές ανωμαλίες της δεξιάς κοιλίας σε υπερηχοκαρδιογράφημα.

Μια περίπτωση Νόσου της Νάξου, εκτός του συνήθους γεωγραφικού τόπου της, εντοπίστηκε σε έναν ασθενή στο Μπαγκλαντές. Ένα ανήλικο αγόρι παρουσίασε συμπτώματα έντονου αισθήματος παλμών, υποτροπιάζουσας δύσπνοιας και πρήξιμο του σώματος. Η κλινική του εικόνα προσομοίαζε αυτήν της νόσου της Νάξου, όσον αφορά την κερατοδερμία και το τριχωτό της κεφαλής. Επιπροσθέτως, εμφάνισε υψηλή φλεβική πίεση, ανωμαλίες των τρικυκλικών βαλβίδων κατά την διάρκεια της συστολής και ηπατομεγαλία. Παρά την συμπτωματική θεραπεία που του χορηγήθηκε, ο ασθενής κατέληξε αιφνίδια [2, 20-22].

Περισσότερο από το 50% των ασθενών με νόσο Νάξου, αναπτύσσουν προοδευτική καρδιακή νόσο που εμπλέκει την δεξιά ή αμφότερες τις κοιλίες [3, 5, 6]. Μια παραλλαγή της νόσου είναι αυτή του συνδρόμου Carvajal, όπου συμμετέχει κυρίως η αριστερή κοιλία. Στο σύνδρομο αυτό, οι καρδιακές παθήσεις εμφανίζονται νωρίτερα, κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας ως καρδιομυοπάθεια, με αποτέλεσμα οι περισσότεροι από αυτούς να εμφανίζουν θνησιμότητα κατά την εφηβεία. Η καρδιολογική εξέταση ενός μεμονωμένου περιστατικού, έδειξε ανευρύσματα και σημειώθηκε εκτεταμένη απώλεια μυοκαρδιοκυττάρων, καθώς και ινώδης αντικατάσταση, παθολογία παρεμφερής της ARVC/D, με τη διαφορά ότι δεν υφίσταται παρεμβολή

λιπώδους ιστού [1, 5, 19, 21]. Μια διαφοροποιημένη φαινοτυπικά περίπτωση συνδρόμου Carvajal, λόγω διαφορετικής μετάλλαξης στο γονίδιο της δεσμοπλακίνης (DSP), είναι εκείνη που παρουσιάστηκε σε ασθενή με αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής, των φρυδιών και των βλεφαρίδων, έναντι των κλασικών πυκνών κατσαρών μαλλιών. Τα συμπτώματα της παλαμποελεματίας κερατοδερμίας και της καρδιομυοπάθειας παρέμειναν κοινά [1, 5, 19, 21]. Υπάρχουν γενετικές, ιστολογικές και κλινικές ομοιότητες μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή καρδιομυοπάθεια και ARVC [1, 5, 19, 21].

Παθογένεια και γενετική βάση

Η φυσιολογική λειτουργία των διακυτταρικών συνδέσμων είναι υψίστης σημασίας σε ιστούς που παρουσιάζουν σταθερό μηχανικό στρες όπως το μυοκάρδιο, αλλά και το δέρμα- ιδίως στις παλάμες και στα πέλματα. Οι συνδέσεις αυτές είναι απαραίτητες, τόσο για την ακεραιότητα των ιστών όσο και για τον σχηματισμό μηχανικών συμπλεγμάτων και σηματοδοτικών οδύσεων. Η ύπαρξη δύο ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, της πλακοσφαιρίνης και της δεσμοπλακίνης, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απρόσκοπτη λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων. Συγκεκριμένα, η πλακοσφαιρίνη συνδέει το κυτταροσκελετό της ακτίνης με υποδοχείς καντερίνης, που συμβάλουν στην κυτταρική προσκόλληση, ενώ στα δεσμοσώματα συνδέει την δεσμοπλακίνη με τις δεσμοσωματικές καντερίνες. Συμβάλλει επίσης, σε μηχανισμούς απόπτωσης αλλά και πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των θηλακικών τριχών. Αλλοιώσεις στις θέσεις σύνδεσης της πλακοσφαιρίνης ή της δεσμοπλακίνης, λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων, αποσταθεροποιούν το συνεχές της διακυτταρικής προσκόλλησης και διαταράσσουν την ακεραιότητα του ιστού στο δέρμα και την καρδιά, ιδιαίτερα κάτω από συνθήκες έντονης μηχανικής καταπόνησης. Σημαντική είναι, λοιπόν, η διασαφήνιση των μεταλλάξεων που δύναται να ενσκήψουν στα εξώνια που κωδικογραφούν αυτές τις πρωτεΐνες, καθώς συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση νόσων ARVC [3, 5].

Η αρρυθμιογενής δεξιά κοιλιακή καρδιομυοπάθεια (ARVC) αποτελεί μια καρδιομυική διαταραχή, η οποία σε ποσοστό 30% είναι οικογενής νόσος που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Οι αυτοσωμικές επικρατείς μορφές της εντοπίστηκαν στους χρωμοσωματικούς τόπους 14q23, 1q42, 14q12, 2q32 και 3p23 [3]. Ωστόσο, έπειτα από έρευνα που διεξήχθη από τον Πρωτοντάριο στον πληθυσμό της Νάξου, ανακαλύφθηκε ένα σύνδρομο ARVC, η νόσος Νάξου, με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση [3, 5]. Παρατηρήθηκε ότι όσοι ήταν ομόζυγοι για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο έπασχαν από τη νόσο, ενώ οι ετερόζυγοι ήταν φορείς και εμφάνιζαν λίγα από τα

φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Το γενετικό αίτιο της συγκεκριμένης νόσου χαρτογραφήθηκε στον χρωμοσωμικό τόπο 17q21 [3, 4] και από γενετική ανάλυση βρέθηκε ότι προκαλείται από τη μετάλλαξη Pk2157del2, στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πλακοσφαιρίνη. Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στον κυτταρογενετικό τόπο εύρους 0,7 cM (centiMorgan) μεταξύ των γενετικών δεικτών D17S800 και D17S1789. Αυτός ο τόπος, πέρα από το γονίδιο της πλακοσφαιρίνης, περιέχει γονίδια και για άλλες πρωτεΐνες, όπως για μια πρωτεΐνη τύπου Armadillo και την δεσμοπλακίνη, που συμμετέχει στη διακυτταρική συγκόλληση και σε μονοπάτια σηματοδότησης [3, 4, 7-11, 16-18].

Στο γονιδίωμα ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Νάξου, τόσο στην Νάξο όσο και στους άλλους απομονωμένους πληθυσμούς που εντοπίστηκε η ασθένεια, ταυτοποιήθηκε μια απαλοιφή 2 βάσεων (TG) στο 3' άκρο του γονιδίου της πλακοσφαιρίνης. Η μετάλλαξη αυτή βρέθηκε σε όλους τους πληθυσμούς [3, 4].

Τα απαλειφθέντα νουκλεοτίδια εντοπίστηκαν στις θέσεις 2157 και 2158 (Pk2157del2), προκαλώντας μετατόπιση πλαισίου ανάγνωσης και πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης, λόγω σχηματισμού κωδικονίου λήξης. Αυτή η μετατόπιση πλαισίου έχει ως αποτέλεσμα να περικοπεί η C-τερματική περιοχή της κατά 56 αμινοξικά κατάλοιπα. Μετά από στύπωμα κατά Western, η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη βρέθηκε να έχει μοριακό βάρος 75 kDa, ενώ η φυσιολογική πλακοσφαιρίνη έχει 82 kDa, γεγονός που αποδεικνύει την πρόωμη διακοπή της σύνθεσής της [3, 4, 7-11, 16-18].

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο, μήκους 256 νουκλεοτιδίων, πέπτει από την περιοριστική ενδονουκλεάση BstOI σε δύο θραύσματα, μήκους 163 και 93 ζευγών βάσεων, ενώ το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, το οποίο αποτελείται από 254 ζεύγη βάσεων, παραμένει άπεπτο, καθώς η μετάλλαξη διαγραφής που πραγματοποιείται έχει ως αποτέλεσμα την απαλοιφή της αντίστοιχης θέσης περιορισμού [3]. Η διαπίστωση αυτή χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες για τον έλεγχο πιθανής εμπλοκής του μεταλλαγμένου γονιδίου Pk2157del2 και σε άλλες παθήσεις ARVC. Πραγματοποιήθηκε PCR σε δείγματα αίματος ασθενών με ARVC και με τη χρήση BstOI διαπιστώθηκε η παρουσία ή απουσία της προαναφερθείσας μετάλλαξης, στα προϊόντα ενίσχυσης. Βάσει αυτών των μελετών, διαπιστώθηκε ότι η παραλλαγή Pk2157del2 δεν εμφανίζεται στο γονιδίωμα των ασθενών με άλλα σύνδρομα ARVC, και ευθύνεται για την εκδήλωση μόνο ενός συγκεκριμένου συνδρόμου ARVC, της Νόσου της Νάξου [3].

Δεδομένου ότι ο γενετικός τόπος που εμπλέκεται στην υπό μελέτη νόσο εμπεριέχει και άλλα γονίδια που κωδικο-

ποιούν διαφορετικές πρωτεΐνες, η νόσος εμφανίζει μια παραλλαγή όπως προαναφέρθηκε, το σύνδρομο Carvajal. Το σύνδρομο αυτό προκαλείται από ομόζυγες ή συζευγμένες ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της δεσμοπλακίνης που συχνά εμφανίζονται στα εξώνια 23 και 24. Αποτελεί και αυτό μια αυτοσωμική υπολειπόμενη καρδιαγγειακή νόσο, που εντοπίζεται στον κυτταρογενετικό τόπο 6q24. Η αιτιολογική μετάλλαξη απαλοιφής, Dsp7901del1, προκαλεί τον σχηματισμό ενός κωδικονίου λήξης και τον πρώιμο τερματισμό της σύνθεσης της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Μια άλλη υπολειπόμενη μετάλλαξη αντικατάστασης, η DspG2375R, στο ίδιο γονίδιο οδηγεί σε υποκατάσταση της Γλυκίνης -Gly από Αργινίνη -Arg (Gly2375Arg) στο Καρβοξυτερματικό άκρο της παραχθείσας πρωτεΐνης [5]. Από γενετικές αναλύσεις που διεξήχθησαν, εντοπίστηκαν ακόμη 2 πιθανές μεταλλάξεις στο εξώνιο 24 του γονιδίου της δεσμοπλακίνης, η μεταστροφή c.7123G> C και η μετάπτωση c.6986T> C. Η πρώτη οδηγεί στην αμινοξική υποκατάσταση Gly από Arg (Gly2375Arg) και η δεύτερη έχει ως αποτέλεσμα την υποκατάσταση της Λευκίνης-Leu από την Προλίνη-Pro (Leu2329Pro) [1, 5, 12, 14]. Ένα άλλο είδος μεταλλάξεων οι οποίες σε συζευγμένη ετεροζυγωτία προκαλούν το σύνδρομο Carvajal, με κάποιες διαφοροποιήσεις στα κλασικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου, καταγράφηκαν στο εξώνιο 23 του γονιδίου της δεσμοπλακίνης. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι οι μεταστροφές c.3564T> A και c.4395T> A. Στις περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου Carvajal, παρατηρήθηκε ότι η μητέρα φέρει τη μια μετάλλαξη ενώ ο πατέρας την άλλη [1, 5, 19, 21].

Παράγοντες πρόγνωσης

Οι κυριότεροι παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης της νόσου είναι το νεαρό της ηλικίας εμφάνισης, το οικογενειακό ιστορικό με κακοήγη καρδιολογικά κρούσματα, η αναστροφή κύματος T πέραν της προκάρδιας απαγωγής V1, η αυξημένη διάρκεια του συμπλέγματος QRS (αντιπροσωπεύει την εκπόλωση του κοιλιακού μυοκαρδίου) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, η εμπλοκή της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, αλλά και φαινόμενα συγκοπής ή και καρδιακής ανακοπής. Πολλές φορές η διάγνωση της νόσου πραγματοποιείται έπειτα από αιφνίδιο θάνατο, ο οποίος αποτελεί και την μοναδική εκδήλωσή της [2, 20-22].

Διάγνωση και Θεραπεία

Σε περίπτωση υποψίας για αρρυθμογενή δεξιά κοιλιακή καρδιομυοπάθεια (ARVC) γενικά, όπως και για την νόσο της Νάξου ειδικότερα, ο μη επεμβατικός καρδιολογικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές κλινικό ιστορικό του ασθενούς, γενετική ανάλυση και μια σειρά

εξετάσεων: ανάλυση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG, Electrocardiogram), διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (TTE, TransThoracic Echocardiogram), με λεπτομερή αξιολόγηση της δεξιάς κοιλίας, καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR, Cardiovascular Magnetic Resonance imaging), τεστ κοπώσεως για τον εντοπισμό τυχόν αρρυθμιών, αλλά και παρακολούθηση των παλμών της καρδιάς μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος Holter. Σε ενδεχόμενο καρδιακής ανωμαλίας, το ηλεκτροκαρδιογράφημα δείχνει την αντιστροφή του κύματος T σε V1 έως V3, διάρκεια QRS>110 ms σε V1 έως V3 και κύματα E. Επίσης, στους πάσχοντες συνήθως παρατηρείται σχηματισμός ανευρίσματος και υποκινησίας, κυρίως στην επίμαχη περιοχή, στην οδό εκροής και στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Από την εξέταση λαμβάνονται δεδομένα για την καρδιακή μορφολογία, την λειτουργία και το είδος του ιστού. Λιπώδης ιστός που δύναται να εμφανιστεί στα μυοκαρδιακά κύτταρα παρουσιάζεται ως περιοχή υψηλής έντασης σήματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου η διάγνωση καθίσταται δυσχερής, ενδείκνυνται η υπερηχοκαρδιογραφία, η αγγειογραφία της δεξιάς κοιλίας, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία και οι γενετικές εξετάσεις. Εξίσου σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση της νόσου, η οποία πραγματοποιείται με ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις [2, 4, 7-11, 16-18].

Έπειτα από εμπεριστατωμένη διάγνωση του ασθενούς με την νόσο της Νάξου, πρωταρχικό μέλημα της θεραπείας είναι η αποφυγή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Για τον σκοπό αυτό, ο ασθενής θα πρέπει να απέχει από οποιαδήποτε έντονη αθλητική δραστηριότητα και για την συμπτωματική ανακούφιση συνιστάται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Αυτή περιλαμβάνει β-αναστολείς, όπως η σοτανολόλη και αντιαρρυθμικά όπως η αμιωδαρόνη. Για την καρδιακή ανεπάρκεια, χορηγούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης, β-αναστολείς και διουρητικά. Σε δευτερογενή πρόληψη ενδοκοιλιακού θρόμβου ή θρομβοεμβολής, ενδείκνυνται τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά [1, 5, 6, 19, 21, 23].

Η εμφύτευση ενός καρδιομετατροπέα-απινιδωτή (AICD, Automated Implantable Cardioverter Defibrillator) εφαρμόζεται σε περιστατικά που εμφανίζουν συμπτώματα και εξέλιξη της νόσου κυρίως πριν από την ηλικία των 35 ετών και αποτρέπει τον ξαφνικό θάνατο από αρρυθμίες. Το AICD χρησιμοποιείται σε ασθενείς που εμφάνισαν περισσότερα του ενός επεισόδια αιμοδυναμικής αστάθειας, παρατεταμένης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής ή σοβαρής συστολικής δυσλειτουργίας [1, 19, 21]. Η μέθοδος Radiofrequency Ablation (RFA) συνιστάται σε συνεχή κοιλιακή ταχυκαρδία ή όταν αυτή απαιτεί συχνή εφαρμογή του AICD [2]. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου,

όπου οποιαδήποτε άλλη θεραπεία καθίσταται ανώφελη, η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί την μόνη λύση. Η μεταμόσχευση αυτή συνήθως απαιτεί την συμμετοχή συγγενών πρώτου βαθμού του ασθενούς, κατόπιν ηλεκτροκαρδιογραφηματοκτικού ελέγχου και καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας [2, 20-22]. Συνεπώς, με τα έως τώρα ιατρικά δεδομένα, τα φαρμακολογικά σχήματα και οι εφαρμογές των ποικίλων μεθόδων αποσκοπούν στην πρόληψη του επικείμενου θανάτου και όχι στην πλήρη εκρίζωση της νόσου.

Συζήτηση και προοπτικές

Παρά την μακροχρόνια μελέτη της παθογένειας της νόσου της Νάξου, το αίτιο της προτιμωσιακής εμπλοκής της δεξιάς κοιλίας παραμένει μέχρι και σήμερα ασαφές [3, 5]. Σύμφωνα με ευρήματα, πιθανώς ένας από τους λόγους αυτής της προτίμησης είναι η καταπόνηση της δεξιάς κοιλίας ήδη από την εμβρυϊκή ηλικία του ασθενούς [6]. Εξίσου σημαντικό είναι και το γεγονός ότι η πλακοσφαιρίνη, η οποία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της νόσου, εμπλέκεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στην διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας της δεξιάς κοιλίας, από ότι της αριστερής. Ταυτόχρονα, οι διαφορές στην δομή αλλά και στην λειτουργία των δύο κοιλιών αιτιολογούν την αυξημένη ικανότητα αντιστάθμισης της ατελούς λειτουργίας των δεσμοσωμάτων στην αριστερή κοιλία. Έτσι, η αριστερή κοιλία επιδεικνύει καλύτερη προστασία από τις πιθανές αλλαγές των πρωτεϊνικών αλληλουχιών, καθιστώντας την δεξιά περισσότερο ευάλωτη σε αυτές [3].

Η χαρακτηριστική για τη νόσο υποκατάσταση των μυοκαρδιοκυττάρων από ινώδες και λιπώδη ιστό, αλλά και η μειωμένη ικανότητα αναγέννησης των μυοκαρδιοκυττάρων, αποτελούν την ανατομική βάση για την προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια, την αρρυθμία και τον αιφνίδιο θάνατο [5, 6, 23]. Όσον αφορά στην χαρακτηριστική μορφολογία του τριχωτού της κεφαλής των ασθενών, η εναπόθεση της πλακοσφαιρίνης στα τριχοθυλάκια, σε συνδυασμό με μελέτες της λειτουργίας άλλων δεσμοσωματικών πρωτεϊνών, υποδεικνύουν ότι αλλοιώσεις στην δομή της πλακοσφαιρίνης θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην υπο-

βάθμιση των δεσμοσωματικών ενώσεων στα κύτταρα της τρίχας [5]. Ακόμη, ο πρωταρχικός ρόλος της πλακοσφαιρίνης στην διατήρηση της κυτταρικής συνοχής του δέρματος διαταράσσεται και έτσι τα κύτταρα αποκολλώνται, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται σε συνεχή μηχανική καταπόνηση, όπως είναι οι παλάμες, οι εσωτερικές πλευρές των δακτύλων και τα πέλματα των ποδιών. Συνεπώς, αυτή η διαταραχή της κυτταρικής συνοχής του δέρματος, προκαλεί τον κλασικό δερματικό φαινότυπο των ασθενών με νόσο της Νάξου [5]. Το γεγονός ότι η Νάξος περιλαμβάνει - ή μάλλον περιελάμβανε - έναν απομονωμένο πληθυσμό, στον οποίο οι πιθανότητες ενδογαμίας είναι αυξημένες, επιτείνει την συχνότητα με την οποία κληρονομείται η νόσος εντός του πληθυσμού. Παρόμοια φαινόμενα έχουν καταγραφεί και σε άλλους απομονωμένους ή κλειστούς πληθυσμούς, καθώς η υπολειπόμενη κληρονομικότητα τέτοιων γενετικών νοσημάτων καθιστά την σταθεροποίησή τους στην τοπική γενετική δεξαμενή ευκολότερη και επομένως την εμφάνιση της όποιας νόσου συχνότερη.

Συμπεράσματα

Η νόσος της Νάξου, αν και σπάνια, δύναται να επηρεάσει και άλλους πληθυσμούς πέραν των γνωστών [1, 2, 5, 19, 21]. Οι ειδικοί θα πρέπει να διαθέτουν τα κατάλληλα μέσα και να βρίσκονται σε πλήρη εγρήγορση για την εμπεριστατωμένη διάγνωση αυτής της σπάνιας ασθένειας καθώς και να είναι σε θέση να διαμορφώνουν κατάλληλη θεραπεία για την μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των προσβεβλημένων. Αδιαμφισβήτητα, απουσία έγκαιρης διάγνωσης της νόσου, η πορεία του ασθενούς είναι δυσμενώς προδιαγεγραμμένη. Δεδομένου ότι σκοπός είναι η πρόληψη του θανάτου, οι πάσχοντες θα πρέπει να υποβάλλονται περιοδικά σε καρδιολογική εξέταση και να αποφεύγουν την έκθεση της καρδιάς σε υψηλές καταπονήσεις μηχανικού ή άλλου αιτίου. Σε μια προσπάθεια ελέγχου της νόσου της Νάξου, που αποσκοπεί στην αναγνώριση των φορέων της μετάλλαξης της πλακοσφαιρίνης, έχει ξεκινήσει εντατικός γενετικός έλεγχος των ευπαθών πληθυσμών προς ελαχιστοποίηση των δυσάρεστων καταλήξεων του φαινομένου, καθώς η πλήρης εξάλειψή τους φαίνεται να μετατίθεται για το απώτερο μέλλον [2, 20-22]. ●

ABSTRACT

Naxos Disease: An example of founder effect for genetic disorders

Triantaffylia Arvaniti, Anastasia Pitsigavdaki, George P. Patrinos

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

Many hereditary diseases are observed in relatively high frequencies within isolated populations, such as islanders, a phenomenon of Population Genetics called "Founder's Effect". One such case is Naxos' Disease, a rare residual autosomal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). This disease is mainly characterized by palmoplantar keratotomy, hair fatigue and cardiac problems such as arrhythmias and heart failure. The symptoms set in from the early years of the patient's life, with the exception of cardiomyopathy, which usually occurs during adolescence. Initially observed at Naxos island, Greece, where the percentage is higher due to geographical limitation, the disease has hitherto spread. A variant

of the disease, the Carvajal syndrome, was observed in areas of India and Ecuador with slightly different clinical manifestations. Frameshift mutations in two genes, which encode plagoglobin and desmoplakin, proteins involved in cell-cell adhesion, and thus affecting the tissue integrity in the skin and the heart, are responsible for the disease. These mutations lead to premature termination of translation and to truncated proteins. To assess clinical severity, the patient undergoes cardiac examinations, which include mainly ECG, TSC and CMR. The treatment consists of symptomatic relief of patients by administering special medication, while at advanced stage of the disease, invasive procedures are opted for.

KEY WORDS: Isolated population, Founder's effect, Naxos Disease, heredity, right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy, plagoglobin, Carvajal syndrome

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Erolu E., Akalin F., Cevik B.S., Yuselten D., Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cutaneous manifestations and desmoplakin mutation: Carvajal syndrome, Japan Pediatric Society, 2018; 60(10):987-989.
2. AKM Monwarul Islam, Rahman T., Chowdhury A.H., Cardiocutaneous syndrome (Naxos disease) in a Bangladeshi boy, Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2016; 6(5):462-465.
3. McKoy G., Protonotarios N., Crosby A., Tsatsopoulou A., et al, Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease), The Lancet, 2000; 355(9221):2119-24.
4. Li G., Saguner A., Fontaine G., Naxos disease: from the origin to today, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018; 13(1):3-7.
5. Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Cardiovascular Pathology, 2004; 13(4):185-94.
6. Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Naxos disease: Cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006; 1(1):4.
7. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogen-

- ic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, 2010; 121(7):1533–41.
8. Mast TP, James CA, Calkins H, Teske AJ, Tichnell C, Murray B, et al. Evaluation of structural progression in Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.*, 2017; 2(3):293–302.
 9. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc. Pathol.*, 2004; 13(4):185–94.
 10. Marino TC, Maranda B, Leblanc J, Pratte A, Barabas M, Dupere A, et al. Novel founder mutation in French-Canadian families with Naxos disease. *Clin Genet.*, 2017; 92(4):451–3.
 11. Dutta A, Ghosh SK, Majumder B, Majumdar R, Generalized woolly hair with diventricular arrhythmogenic cardiomyopathy: a rare variant of Naxos disease. *Dermatol Online J*, 2016; 22(9):2-3.
 12. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.*, 2015; 12(4):766–73.
 13. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Fontaine G. Naxos disease: keratoderma, scalp modifications, and cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44(2):309–11.
 14. Li J, Swope D, Raess N, Cheng L, Muller EJ, Radice GL. Cardiac tissue-restricted deletion of plakoglobin results in progressive cardiomyopathy and activation of β -catenin signaling. *Mol Cell Biol.*, 2011; 31(6):1134-1144.
 15. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21(4):245–74.
 16. Noain JA, et al. Living after sudden death: A case report of Naxos disease. *Indian J Crit Care Med.* 2012; 16(4):207-209.
 17. Kim C, Wong J, Wen J, Wang S, Wang C, Spiering S, et al. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature*, 2013; 494(7435):105–10.
 18. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 166(3): 36–45.
 19. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation*, 2015; 132(5): 441-53.
 20. Baykan A, Olgar Ş, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(5):404-8.
 21. Smith W; Members of CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2011; 20(12):757-60.
 22. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, Squarcioni CP, McKenna WJ, Thiene G, Basso C, Brousse N, Fontaine G, Saffitz JE: Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm*, 2004; 1(1):3-11.

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ



ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΦΥΛΑΚΤΟΥ

Συνέντευξη με τον Γενικό Εκτελεστικό Ιατρικό Διευθυντή του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου και Γενικό Διευθυντή της Σχολής Μοριακής Ιατρικής Κύπρου, Καθηγητή Λεωνίδα Φυλακτού

Μανούσος Ε. Καμπούρης

Χαίρετε κύριε Καθηγητά. Αρχικά θα ήταν ενδιαφέρουσα μια σύντομη ανασκόπηση της Ακαδημαϊκής και εκπαιδευτικής σας πορείας

Από τότε που θυμάμαι τον εαυτό μου πάντα αγαπούσα τις θετικές επιστήμες με ιδιαίτερη κλίση προς τα μαθηματικά όταν ήμουν στο σχολείο. Προς το τέλος, όμως άρχισε να με ενδιαφέρει και η βιολογία. Φοίτησα στο Πανεπιστήμιο του Birmingham όπου και απέκτησα το 1992, το πρώτο μου πτυχίο, το Bachelor's, στον Κλάδο της Ιατρικής Βιοχημείας. Κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, ομολογώ ότι με κέρδισε η γενετική. Το 1995 άρχισα το Διδακτορικό μου στη Μοριακή Γενετική/Γονιδιακή Θεραπεία. Κατά τη διάρκεια του Διδακτορικού μου πέρασα αρκετό από το χρόνο μου στο Πανεπιστήμιο του Connecticut Health Centre, όπου κατάφερα να αναπτύξω, και το λέω με μεγάλη ικανοποίηση γιατί αντιλαμβάνεστε τι σημαίνει αυτό για έναν

φοιτητή, μια προσέγγιση γονιδιακής θεραπείας για το Σύνδρομο Marfan. Στη συνέχεια, πήγα στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης ως Μεταδιδακτορικός επιστήμονας, όπου άρχισα να δημιουργώ μία ερευνητική ομάδα για τη χρήση του RNA ως εργαλείο για τη γονιδιακή θεραπεία για τον εγκέφαλο και τους μυς. Ήταν μια καθοριστική περίοδος για εμένα γεμάτη με νέες εμπειρίες.

Το 1998 επέστρεψα στην Κύπρο, όπου εργοδοτήθηκα στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου (ΙΝΓΚ). Ίδρυσα το Εργαστήριο Μοριακής Λειτουργίας και Θεραπείας, με σκοπό τη διερεύνηση και ανάπτυξη νέων τρόπων μελέτης της γονιδιακής λειτουργίας καθώς επίσης και το σχεδιασμό νέων προσεγγίσεων γενετικών θεραπειών. Έπειτα, το 2005, ανέλαβα το Τμήμα Μοριακής Γενετικής Γ του ΙΝΓΚ το οποίο στη συνέχεια μετονομάστηκε σε Τμήμα Μοριακής Γενετικής, Λειτουργίας και Θεραπείας. Έκτοτε διευθύνω το τμήμα αυτό.

Το 2012 δημιουργήθηκε η Σχολή Μοριακής Ιατρικής Κύπρου (ΣΜΙΚ), μεταπτυχιακή Σχολή του Ινστιτούτου, στην οποία διετέλεσα Κοσμήτορας τα πρώτα τρία χρόνια λειτουργίας της.

Από το Μάρτιο του 2014 μέχρι τον Ιούλιο του 2015, διετέλεσα Αναπληρωτή Γενικός Εκτελεστικός Ιατρικός Διευθυντής του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου και Αναπληρωτή Γενικός Διευθυντής της Σχολής Μοριακής Ιατρικής Κύπρου.

Τα ακαδημαϊκά και ερευνητικά μου ενδιαφέροντα εμπίπτουν στον τομέα της μοριακής γενετικής, γονιδιακής λειτουργίας και γονιδιακής θεραπείας και ως εκ τούτου η ομάδα μου και εγώ προσπαθούμε και εξασφαλίζουμε χρηματοδότηση για ερευνητικά προγράμματα σε αυτά τα πεδία, χρηματοδότηση η οποία προέρχεται από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς. Αντίστοιχα, τα αποτελέσματα της έρευνας στους πιο πάνω τομείς δημοσιεύονται σε διεθνή αναγνωρισμένα επιστημονικά επίπεδα με ψηλό συντελεστή απήχησης.

Επίσης, μέσα από την επιστημονική μου πορεία και εμπειρία, μου δίνεται η δυνατότητα και ευχέρεια, να συμμετέχω σε Συντακτικές Επιτροπές (Editorial Boards) επιστημονικών εκδόσεων.

Ποια ακριβώς είναι η τρέχουσα θέση σας και τι ευθύνες συνεπάγεται.

Από τον Νοέμβριο του 2015 είμαι ο Γενικός Εκτελεστικός Ιατρικός Διευθυντής του ΙΝΓΚ και ο Γενικός Διευθυντής της ΣΜΙΚ, διατηρώντας τη διεύθυνση στο Τμήμα Μοριακής Γενετικής, Λειτουργίας και Θεραπείας και διδακτικά καθήκοντα στη μεταπτυχιακή Σχολή του Ινστιτούτου.

Το Ινστιτούτο έχει διανύσει μια πορεία 30 χρόνων με δυσκολίες τόσο στα πρώτα του χρόνια όσο και κατά τη διάρκεια των ετών μέχρι σήμερα, με τα κοινωνικοοικονομικά προβλήματα που είχε να αντιμετωπίσει η χώρα μας. Σίγουρα τα προβλήματα στα αρχικά στάδια της λειτουργίας του ήταν πολύ περισσότερα, αφού οι τομείς δραστηριοποίησής του ήταν άγνωστοι στις αρχές τις δεκαετίας του '90. Όσοι πέρασαν από εδώ άφησαν το στίγμα τους για να γίνει το Ινστιτούτο αυτό που είναι σήμερα. Για να συνεχίσει να αναπτύσσεται, πολλές φορές χρειάζονται κρίσιμες και καίριες αποφάσεις, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια όπου η χώρα μας πέρασε από σφοδρή οικονομική κρίση, αλλά και με την έναρξη της μεγαλύτερης μεταρρύθμισης που βιώνει η χώρα μας στο θέμα της υγείας τους τελευταίους μήνες. Λόγω της φύσης των δραστηριοτήτων του Ινστιτούτου, οι ευθύνες πολλαπλασιάζονται, γιατί έχουμε να κάνουμε με τον ανθρώπινο παράγοντα.



Το ΙΝΓΚ αποτελείται από τμήματα που δραστηριοποιούνται σε διάφορους εξειδικευμένους τομείς και φέρνει τον εκάστοτε Διευθυντή καθημερινά αντιμέτωπο με διάφορα θέματα και προκλήσεις όπου ενίοτε απαιτείται άμεση αντίδραση. Η μεγαλύτερη πρόκληση που έχουμε να αντιμετωπίσουμε είναι ότι όλα τα τμήματα δραστηριοποιούνται ταυτόχρονα και παράλληλα και στους τρεις τομείς, υπηρεσίες, έρευνα, εκπαίδευση. Ακούγεται δύσκολο και χρονοβόρο, και είναι, αλλά η αλληλεπίδραση είναι θετική και αμοιβαία ενισχυτική. Συνεπώς είναι παραγωγικότερο το μοντέλο μικτών δραστηριοτήτων, όπου και οι τρεις τομείς συνυπάρχουν και λειτουργούν συνδυαστικά.

Θα ήθελα όμως να επισημάνω ότι όλα αυτά δεν είναι ενός ατόμου δουλειά – το Ινστιτούτο άρτια στελεχωμένο με επιστημονικό, ιατρικό, παραϊατρικό και διοικητικό προσωπικό και είμαι περήφανος για όλους γιατί όλοι μέσα από τη θέση τους και τις αρμοδιότητές τους έχουν αποδείξει έμπρακτα τι μπορούν να κάνουν. Είναι μια ομαδική δουλειά αυτή που γίνεται στο Ινστιτούτο μας και αυτό βγαίνει προς τα έξω μέσα από το έργο που παράγεται.

Ας προχωρήσουμε στην σύντομη περιγραφή των Σκοπών και του κοινωνικού ρόλου του ΙΝΓΚ

Το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου δημιουργήθηκε, με την Κυπριακή Κυβέρνηση να είναι πάντα στο πλευρό του και να το στηρίζει, για να καλύψει τις ανάγκες των πολιτών της χώρας μας, σε μια περίοδο που δεν υπήρχε κανένα άλλο όμοιό του, ανάγκες αυτές επιτακτικές και αυξανόμενες. Ξεκίνησε το 1990 από ένα δωμάτιο στο Μακάρειο Νοσοκομείο προφέροντας τις πρώτες υπηρεσίες, με λιγοστό προσωπικό, επιστημο-



νικό και διοικητικό, που παρείχε υπηρεσίες και συνάμα υλοποιούσε τα πρώτα ερευνητικά προγράμματα στους τομείς ενδιαφέροντός του, οι οποίοι ήταν άμεσα συνυφασμένοι με τις ασθένειες τις οποίες έπρεπε να αντιμετωπιστούν, και ταλαιπωρούσαν τον κόσμο τότε.

Είναι σημαντικό να αναφέρω ότι το 1990, το Ινστιτούτο ήταν το πρώτο κέντρο στην Κύπρο που αφενός εισήγαγε ιατρικές υπηρεσίες στην εξειδικευμένη νευρολογία, ιατρική γενετική και μοριακή διάγνωση, και αφετέρου διεξήγαγε έρευνα στην νευρολογία, και την ιατρική γενετική.

Πέντε χρόνια μετά, το 1995, το Ινστιτούτο μεταφέρθηκε στο ιδιόκτητο του κτήριο, αυτό που στεγάζεται σήμερα, σε γη που δώρισε η Κυπριακή Δημοκρατία. Η οικοδόμηση του κτηρίου και ο εξοπλισμός του κατέστη δυνατή με τη χορηγία ύψους 6,2 εκ που έδωσε η Αμερικάνικη Κυβέρνηση μέσω της Ύπατης Αρμοστείας των Ηνωμένων Εθνών για τους Πρόσφυγες από το πρόγραμμα USAID. Λόγω του διοικητικού του χαρακτήρα η Τουρκοκυπριακή πλευρά είχε συναινέσει για τη δημιουργία του Ινστιτούτου αφού θα εξυπηρετούσε και τις δύο κοινότητες. Για αυτό το λόγο και το κτήριο, 10.000μ², βρίσκεται στην «Πράσινη Γραμμή», βορειοδυτικά της Λευκωσίας, στην είσοδο του Διεθνούς Αερο-

δρομίου Λευκωσίας.

Η Κυπριακή Κυβέρνηση ήταν από την αρχή στο πλευρό του Ινστιτούτου. Πέραν της κρατικής γης που παρήχρησε για να κτιστεί το κτήριο, παρείχε ετήσια χορηγία από την ίδρυσή του μέχρι και σήμερα με αντάλλαγμα την προσφορά υπηρεσιών στα Νοσοκομεία της Κύπρου και στην Αστυνομία. Κρατική χορηγία δίδεται επίσης και για τις ερευνητικές και τις ακαδημαϊκές υποδομές του ΙΝΓΚ.

Το Ινστιτούτο είναι ένα ιατρικό, ερευνητικό και ακαδημαϊκό κέντρο του οποίου η αποστολή, από την ίδρυσή του, ήταν να παρέχει εξειδικευμένες ιατρικές και εργαστηριακές υπηρεσίες, να διεξάγει βασική και εφαρμοσμένη έρευνα, στοχεύοντας στην έγκαιρη ανακάλυψη ή/και πρόληψη ασθενειών που πλήττουν τους πολίτες μας, ενώ παρέχει μεταπτυχιακή εκπαίδευση μέσα από τη ΣΜΙΚ στους ίδιους τομείς. Κύριος και μοναδικός σκοπός του είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Σήμερα, τριάντα χρόνια μετά την ίδρυσή του, το ΙΝΓΚ έχει πλέον αναπτύξει διάφορα τμήματα τα οποία ανταποκρίνονται τόσο στις ανάγκες των ασθενών και της κοινωνίας μας σήμερα όσο και στις εξελίξεις που απαιτεί η εποχή μας. Το καθένα δραστηριοποιείται σε

διαφορετικά πεδία της εξειδικευμένης νευρολογίας και γενετικής, καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα παθήσεων. Συγκεκριμένα, προσφέρουν υπηρεσίες και διεκπεραιώνουν έρευνα για νευρολογικές παθήσεις, νευρογενετικές και νευρομυϊκές παθήσεις, γενετικές παθήσεις και σύνδρομα, θαλασσαιμία, λοιμώξεις και αυτοάνοσες παθήσεις, διάφορους τύπους κληρονομικού καρκίνου, καρδιοπάθειες, μεταβολικά νοσήματα και κυτταρογενετικά σύνδρομα. Τα προγράμματα σπουδών της Σχολής Μοριακής Ιατρικής Κύπρου, επίσης εστιάζουν σε αυτές τις θεματικές ενότητες.

Το ΙΝΓΚ είναι εξοπλισμένο με σύγχρονο εργαστηριακό και κλινικό εξοπλισμό, διαθέτει την εκτενέστερη ερευνητική υποδομή στην Κύπρο στον τομέα της νευρολογίας, γενετικής και βιοϊατρικών επιστημών και έχει οργανωθεί και στελεχωθεί με βάση Ευρωπαϊκά και διεθνή πρότυπα με πάνω από 200 άτομα προσωπικό, όπου περιλαμβάνονται επιστήμονες, ιατροί, παραϊατρικό προσωπικό, διοικητικό προσωπικό, όλοι έμπειροι και καταρτισμένοι στις ειδικότητές τους που λειτουργούν βάσει των αξιών του Ινστιτούτου.

Με την αποστολή του Ινστιτούτου να εστιάζεται στην προσφορά εξειδικευμένων υπηρεσιών, στη διεξαγωγή καινοτόμων ερευνητικών προγραμμάτων και στην παροχή μεταπτυχιακών προγραμμάτων, το Ινστιτούτο αναπτύσσεται σταθερά, καταγράφοντας μικρά και μεγάλα επιτεύγματα, εξίσου όμως σημαντικά, αφού όλα βάζουν το λιθαράκι τους προς τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών. Κάθε δραστηριότητα Ινστιτούτου, τελικά υπηρετεί τον ασθενή, ο τελικός αποδέκτης είναι ο ασθενής.

Πυλώνας ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ

Με την πάροδο των χρόνων, το Ινστιτούτο αναπτύχθηκε τόσο, που σήμερα έφτασε να προσφέρει πέραν των 500 διαφορετικών βιοϊατρικών υπηρεσιών και πάνω από 7.000 ασθενείς το χρόνο εξετάζονται στα ιατρικά μας κέντρα, με το μητρώο ασθενών να αριθμεί γύρω στις 13.000 καταγραφές. Επίσης, παρέχονται γύρω στις 80 με 85 χιλιάδες εργαστηριακές και ιατρικές υπηρεσίες το χρόνο, καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα νευρογενετικών και νευρομυϊκών παθήσεων, γενετικών ασθενειών και συνδρόμων ως αναφέρθηκε ανωτέρω. Επιπρόσθετα, προσφέρει υπηρεσίες δικανικής γενετικής και διερεύνησης αστυνομικών τεκμηρίων, καθώς επίσης συμμετέχει σε εθνικά προγράμματα πρόληψης, με τα σημαντικότερα και πιο γνωστά να είναι αυτό της Θαλασσαιμίας, του Σύνδρομο Down, του καρκίνου του μαστού και του Φριντρίχ.

Επίσης, παρέχονται υπηρεσίες για νευρολογικές,

νευρομυϊκές και γενετικές ασθένειες, όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος του Parkinson, επιληψία, οικογενειακή αμυλοειδής πολυνευροπάθεια, αταξίες, βαριά μυασθένεια. Το Ινστιτούτο το εθνικό κέντρο αναφοράς με μεγάλη εμπειρία στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών για νευρολογικές και σχετικές παθήσεις. Επιπρόσθετα, μέσω συνεργατών του, οι ασθενείς έχουν πρόσβαση σε Ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, εξειδικευμένους σε νευρολογικές παθήσεις όπως Καρδιολόγους, Ενδοκρινολόγους, Ορθοπεδικούς, Γαστρεντερολόγους αλλά και σε άλλους επαγγελματίες υγείας όπως λογοθεραπευτές, διαιτολόγους, ψυχολόγους.

Όπως προαναφέρθηκε, ακολουθούνται τα διεθνή πρότυπα για τη διασφάλιση της άριστης ποιότητας υπηρεσιών που προσφέρουμε και για το λόγο αυτό τα εργαστήρια του ΙΝΓΚ είναι διαπιστευμένα με το ISO 15189:2012, ISO 17025:2005 και το College American Pathologists. Επίσης, το Ινστιτούτο έχει διαπιστευθεί από το βρετανικό φορέα CHKS.

Τέλος, και με την πρόσφατη μεταρρύθμιση που άρχισε να γίνεται από τον περασμένο χρόνο στον τομέα της Υγείας, το Ινστιτούτο ήταν από τα πρώτα κέντρα που εντάχθηκε και προσφέρει πλέον τις υπηρεσίες του μέσα από το Γενικό Σύστημα Υγείας, πάλι έχοντας ως πρώτη σκέψη τον ασθενή και τη διευκόλυνση του, χωρίς εκπώσεις στην ποιότητα των υπηρεσιών μας.

Πυλώνας ΕΡΕΥΝΑ

Ο τομέας της έρευνας είναι σημαντικός και συνυπάρχει αρμονικά με την παροχή υπηρεσιών, εφόσον οι ερευνητικές δραστηριότητες του Ινστιτούτου εστιάζονται στην ανάπτυξη βασικής έρευνας στις βιοϊατρικές επιστήμες καθώς και πρωτοποριακής, εφαρμοσμένης κλινικής και εργαστηριακής έρευνας σε ιατρικά θέματα και ασθένειες που επηρεάζουν τον Κυπριακό λαό και τις γύρω περιοχές. Τα ερευνητικά προγράμματα είναι ανταγωνιστικά από εθνικούς και διεθνείς φορείς. Η έρευνα που διεξάγεται στο ΙΝΓΚ είναι άμεσα συνυφασμένη με τις ασθένειες όπου εστιάζεται η παροχή υπηρεσιών αυτού και από αυτή προκύπτουν νέες μεθοδολογίες, νέες προσεγγίσεις για γονιδιακές θεραπείες, νέα φάρμακα ακόμη και νέες υπηρεσίες.

Πυλώνας ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ο τρίτος πυλώνας, η εκπαίδευση, έρχεται να συνεισφέρει και να ενδυναμώσει τον τομέα της έρευνας, μέσα από τις διατριβές που εκπονούν οι φοιτητές, ως μέρος των σπουδών τους. Το Ινστιτούτο ανέκαθεν παρείχε μεταπτυχιακή εκπαίδευση και προγράμματα ειδίκευσης

σε γιατρούς και επιστήμονες. Μέχρι τη λειτουργία της μεταπτυχιακής Σχολής Μοριακής Ιατρικής Κύπρου το 2012, το Ινστιτούτο συνεργαζόταν με διάφορα πανεπιστήμια της Κύπρου και του εξωτερικού για την διεκπεραίωση διδακτορικών διατριβών στα εργαστήρια του Ινστιτούτου, με πάνω από 60 φοιτητές να έχουν ολοκληρώσει τις διδακτορικές τους διατριβές στο Ινστιτούτο. Με την υπάρχουσα εμπειρία, γνώση, τεχνογνωσία και υποδομές, το 2012 δημιουργήθηκε η μεταπτυχιακή Σχολή Μοριακής Ιατρικής Κύπρου του Ινστιτούτου που προσφέρει μεταπτυχιακά προγράμματα Μάστερ (MSc) στους κλάδους της Ιατρικής Γενετικής, Μοριακής Ιατρικής, Νευροεπιστήμης και Βιοϊατρικής Έρευνας και διδακτορικά προγράμματα (PhD) στους κλάδους της Ιατρικής Γενετικής, Μοριακής Ιατρικής και Νευροεπιστήμης.

Αν και μικρή και σχετικά νέα, η Σχολή, άρχισε σιγά-σιγά να εδραιώνεται στην συνείδηση των Κυπρίων με φοιτητές και από ξένες χώρες, που την επιλέγουν για συνεχίσουν την μεταπτυχιακή τους εκπαίδευση. Μέχρι σήμερα έχουν αποφοιτήσει 154 φοιτητές (137 MSc και 17 PhD) και κατά μέσο όρο φοιτούν γύρω στους 70 φοιτητές (MSc και PhD) το χρόνο.

Η επιμονή της διοίκησης για αριστεία, για μια Σχολή μικρή με λίγους και άριστους φοιτητές, προσέλκυσε ενδιαφερόμενους από Αίγυπτο, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο, Ισραήλ, Ινδία, Ιταλία, Λίβανο, Λιβύη, Ομάν, Ρωσία, Συρία και Υεμένη, ενώ εκτός από την ισοτιμία των τίτλων σπουδών με αντίστοιχους Πανεπιστημιακούς, έχει διαπιστευθεί και από ξένες/ τρίτες χώρες όπως Κίνα, Ομάν και Ιορδανία, με την προσπάθεια να συνεχίζεται. Παράλληλα, και με την έγκριση των Υπουργείων Υγείας της Κύπρου και της Ελλάδας, προσφέρεται εκπαίδευση ειδικότητας στη Νευρολογία διάρκειας ενός έτους.

Το διεθνές στίγμα και οι προοπτικές του εγγύς μέλλοντος συμβαδίζουν με την ανάπτυξη εντός των κυπριακών κρατικών δομών;

Το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου τυγχάνει διεθνούς αναγνώρισης και διαδραματίζει ενεργό και ουσιαστικό ρόλο τόσο ως Διεθνές Κέντρο Αριστείας προσφοράς υψηλού επιπέδου υπηρεσιών, πρωτοποριακής έρευνας και μεταπτυχιακής εκπαίδευσης όσο και ως Περιφερειακό Ευρωπαϊκό Κέντρο Αναφοράς. Υπό τη δεύτερη ιδιότητα προσφέρονται διαγνωστικές υπηρεσίες σε διεθνείς χρήστες και αρκετά Τμήματα του Ινστιτούτου συμμετέχουν ως μέλη ή ως συνεργάτες στα

Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς για τις ασθένειες όπου εξειδικεύεται.

Η αναγνώριση του έργου και του επιπέδου του ΙΝΓΚ φαίνεται και μέσα από τα Μνημόνια Συναντίληψης που έχουν υπογραφεί με διάφορες χώρες σε θέματα παροχής ιατρικών υπηρεσιών, έρευνας και εκπαίδευσης στους οικείους τομείς εξειδίκευσης. Μέχρι σήμερα έχουν υπογραφεί συμφωνίες με οργανισμούς και κέντρα σε χώρες όπως το Κατάρ, τη Ρωσία, την Παλαιστίνη, την Αίγυπτο, το Ιράν και την Αυστρία και ο προοπτικές διευρύνονται ολοένα, όπως με αντίστοιχα κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο, Αυστραλία κ.α.

Το Ινστιτούτο και οι άνθρωποι του, παρόλα αυτά, δεν επαναπαύονται. Στόχοι τίθενται και επιτυγχάνονται αένα, σε μια σπειροειδή ανοδική πορεία. Η ικανοποίηση που προέρχεται από τη σημασία της προσπάθειάς μας για τον ασθενή, τον πολίτη, την κοινωνία και το κράτος γενικότερα παρέχει δύναμη και δημιουργεί αποφασιστικότητα ώστε, δια της επιμονής και της προσαρμογής να έρχονται εις πέρας, ενίοτε αποδίδοντας σημαντικότερα αποτελέσματα από τα αναμενόμενα. Ως εκ τούτου η έρευνα στο Ινστιτούτο δυναμοδοτεί τους άλλους δύο πυλώνες, ενισχύοντας την εκπαίδευση και βελτιώνοντας τις παρεχόμενες υπηρεσίες. Η έρευνα δεν σταματά ποτέ, είναι ένας ζωντανός οργανισμός που ενδυναμώνεται, αναπτύσσεται, κινεί τα νήματα και δίνει ζωή.

Ένα όραμα χρόνων, ένας στόχος δεκαετιών αρχίζει να γίνεται πραγματικότητα. Το μεγαλύτερο αναπτυξιακό έργο του Ινστιτούτου από την ίδρυσή του άρχισε ήδη να παίρνει σάρκα και οστά. Με χρηματοδότηση από την Ευρωπαϊκή Τράπεζα Επενδύσεων και με τη στήριξη του Υπουργείου Οικονομικών της Κύπρου, προχωρά η ανέγερση ενός νέου ερευνητικού κέντρου ίδιου μεγέθους με το υφιστάμενο, περίπου 10.000μ², το οποίο θα αναπτυχθεί ακριβώς δίπλα από το υφιστάμενο με σκοπό τη συνέχιση και ενδυνάμωση των δραστηριοτήτων του Ινστιτούτου.

Σκοπός της ανέγερσης του νέου κτηρίου είναι η ανάπτυξη έξι νέων ερευνητικών ομάδων σε νέους αναδυόμενους τομείς της υγείας με τον πλέον εξελιγμένο εξοπλισμό και υποδομή που απαιτεί η νέα γενιά της επιστήμης - αλλά και η ενδυνάμωση των υφιστάμενων ερευνητικών ομάδων που δραστηριοποιούνται στο Ινστιτούτο με αποτέλεσμα την προσθήκη περίπου 50 επιπλέον ατόμων στο δυναμικό του με την ολοκλήρωση του έργου, ενώ θα υπάρχει περιθώριο για περαιτέρω ανάπτυξη και στο μέλλον. ●



ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες είναι απαραίτητες για την παροχή ικανοποιητικών επιστημονικών στοιχείων για συσχετίσεις. Ακολούθως εξήγησε παραδείγματα διατροφολογικών μελετών που οδήγησαν στην ταυτοποίηση συγκεκριμένων γονιδίων, όπως ADRB2 και POLK, που σχετίζονται με την επίδραση των πολυφαινόλων του παρθένου ελαιολάδου, όπως η INF, καθώς και με τα οφέλη της κατανάλωσης ελαιολάδου πλούσιου σε πολυφαινόλες ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Αναφέρθηκε επίσης στις Μελέτες Συσχέτισης Γονιδιωμικού Εύρους (GWAS), οι οποίες οδήγησαν στη συσχέτιση συγκεκριμένων SNPs με φαινοτυπικούς χαρακτήρες που αφορούν την διατροφή και την υγεία όπως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης με στόχο την παροχή εξατομικευμένων διατροφικών οδηγιών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη για την συσχέτιση του πολυμορφισμού APOA2 -265 T> C και της πρόσληψης κορεσμένων λιπών με τον δείκτη σωματικής μάζας (BMI) και την παχυσαρκία σε 3.462 άτομα από τρεις πληθυσμούς. Επίσης, σχολίασε την ανάγκη διεξαγωγής μετα-ανάλυσης για την περαιτέρω επικύρωση της συσχέτισης των παραλλαγών με τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και τη δυσκολία μιας τέτοιας μετα-ανάλυσης λόγω της φύσης του σχεδιασμού των διατροφικών μελετών. Τέλος, εστίασε στον τρόπο με τον οποίο οι έννοιες της διατροφολογικής, διατροφολογικής, εξατομικευμένης διατροφής μπορούν να παρερμηνευτούν κατά την εμπορική τους αξιοποίηση. Συγκεκριμένα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμοσμένη διατροφολογική μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω σύνθεσης διεπιστημονικών γνώσεων και αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφόρων ερευνητικών και κλινικών πεδίων.

Τελευταίος ομιλητής της συνεδρίας ήταν ο καθηγητής Γεώργιος Πατρινός (Εργαστήριο Φαρμακολογικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Πατρών) που έκλεισε την ενότητα ξεκινώντας την παρουσίασή του

“Εξατομικευση της διατροφής: Δεν είμαστε έτοιμοι ακόμη για την κλινική εφαρμογή της” με την ερμηνεία της έννοιας της εξατομικευμένης ιατρικής ή ιατρικής ακριβείας, η οποία είναι επιτεύξιμη με τεχνολογικές και ερευνητικές εξελίξεις στον τομέα της γενετικής, της βιοπληροφορικής και της φαρμακολογικής. Υπογράμμισε το γεγονός ότι η προγνωστική γονιδιωματική έχει ως τώρα επιστημονική βάση για συγκεκριμένες μονογονιδιακές διαταραχές (π.χ. κυστική ίνωση) και για φαρμακολογικούς δείκτες (π.χ. απόκριση σε βαρφαρίνη ή ιρινοτεκάνη), με πολλά παραδείγματα αυτών των περιπτώσεων στην κλινική πράξη. Ωστόσο, η διατροφολογική δεν μπορεί να εφαρμοστεί ακόμα στην κλινική πράξη, λόγω της έλλειψης ισχυρών και επαναλήψιμων επιστημονικών δεδομένων συσχέτισης. Συνέχισε την ομιλία του με μια σφαιρική προσέγγιση των γενετικών αναλύσεων και των προδιαγραφών που πρέπει να πληρούν προτού διατεθούν ως υπηρεσίες εμπορικά, και υπογράμμισε το γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών που αφορούν την διατροφολογική είναι μελέτες GWAS, οι οποίες επιτυγχάνουν συνήθως τον εντοπισμό σχετιζόμενων γονοτυπικών παραλλαγών αλλά όχι την ταυτοποίηση των αιτιακών αντίστοιχων. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν μελέτες μετα-ανάλυσης ακριβείας προκειμένου να επικυρωθούν περαιτέρω οι όσες αναγνωρισμένες διατροφολογικές συσχετίσεις και να διευκρινιστεί η αιτιαιότητα τους. Τέλος, αναφέρθηκε σε μια δημοσίευτη εργασία που αφορά μια προσέγγιση αυτόματης αναγνώρισης κειμένου προκειμένου να εξαγονται διατροφολογικές και διατροφολογικές συσχετίσεις από τη βιβλιογραφία.

Η ενότητα ολοκληρώθηκε με μια συζήτηση στρογγυλής τραπέζης, στην οποία τόσο το κοινό όσο και οι ομιλητές είχαν την ευκαιρία να συζητήσουν για τα προς υπέρβαση εμπόδια ώστε να εφαρμοστεί η διατροφολογική και η διατροφολογική στην κλινική πράξη. Υπήρξε συμφωνία μεταξύ των ομιλητών ότι η διατροφολογική και η

διατροφογονιδιωματική είναι ένα αναδυόμενο ερευνητικό πεδίο που δεν είναι ακόμη έτοιμο για ευρεία και απεριόριστη κλινική χρήση με αυτοματοποιημένο τρόπο, καθώς απαιτείται περισσότερη έρευνα και ισχύουν μεμονωμένα συμπεράσματα και κριτήρια και όχι - ακόμη - γενικευμένοι ερμηνευτικοί και προγνωστικοί αλγόριθμοι. Ακολουθώντας, επισημάνθηκε ότι η διαθεσιμότητα διατροφογενετικών εξετάσεων στο ευρύ κοινό, ειδικά εκείνων που χρησιμοποιούν το εμπορικό μοντέλο άμεσης απόκτησης από τον ενδιαφερόμενο, όπου δεν συμμετέχει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων εκπαιδευμένος πάροχος βιοϊατρικών υπηρεσιών, θα προκαλούσε σύγχυση και ενδεχομένως θα έβλαπτε το κοινό και τους ασθενείς. Επιπλέον, το κόστος που ενέχουν αυτές τις εξετάσεις είναι σημαντικό. Συζητήθηκε επίσης κατά πόσον σήμερα απαιτείται η γενετική για να υποβοηθηθεί η χρήση ήδη γνωστών και αποτελεσματικών παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, όπως η μεσογειακή διατροφή, η συχνή άσκηση κ.λπ.

Προκειμένου η διατροφογενετική και η διατροφογονιδιωματική να εφαρμοστούν κλινικά, η επιστημονική κοινότητα και οι ενδιαφερόμενοι, όπως οι πολίτες και οι πάροχοι διατροφογενετικών εξετάσεων, πρέπει να συμμετάσχουν σε μια αντικειμενική και δημιουργική προσπάθεια αξιολόγησης, συνεχώς και δυναμικά, τόσο των διατροφογενετικών εξετάσεων που πρόκειται να καταστούν διαθέσιμες προσεχώς, όσο και εκείνων που είναι ήδη εμπορικά διαθέσιμες. Στις προσπάθειες αυτές περιλαμβάνεται η διαφάνεια από τους εμπλεκόμενους φορείς με αντικρουόμενα συμφέροντα, όπως οι επιστήμονες, η βιομηχανία, οι κυβερνήσεις, οι κοινωνικοί επιστήμονες και οι ειδικοί επί της δεοντολογίας, και ενδεχομένως η αξιόπιστη επίβλεψη από εξουσιοδοτημένα ρυθμιστικά όργανα. Μια



τέτοια προσπάθεια θα διευκόλυνε την επιστημονική κοινότητα και θα βοηθούσε στην εύρεση ασφαλών λύσεων που είναι κατάλληλες για εμπορική χρήση.

Το συμπέρασμα αυτής της ενότητας ήταν ότι η διατροφογονιδιωματική δεν είναι ακόμα έτοιμη για κλινική χρήση, δεδομένου ότι το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων είναι ακόμη ανεπαρκές για γενικευμένη εφαρμογή ενώ επιβάλλεται σύμπραξη προκειμένου να παρασχεθεί ικανοποιητική αξιολόγηση των στοιχείων, προς συμφέρον της επιστημονικής κοινότητας, των πολιτών αλλά και των παρόχων διατροφογενετικών εξετάσεων. ●

ABSTRACT

Nutrigenomics: Are we ready yet

Ioannis Liopetas, Athina Tsikrika

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

Nutritional Genomics or Nutrigenomics is an emerging area of research aiming to delineate the interplay between nutrients intake and the reciprocal pathologies with the human genome. Coupled with other omics disciplines, such as metabolomics, proteomics and transcriptomics, nutrigenomics aspires to individualize nutrition,

reminiscent of pharmacogenomics and the individualization of drug use. Here, we provide an overview of a session focused on nutrigenomics, organized in conjunction with the Panhellenic Bioscientists Association during the 1st Greek National Personalized Medicine Conference in Athens, Greece on December 15th, 2019.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

1. Θεματολογία και αναγνωστικό κοινό

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

2. Γλώσσα

Δημοτική Ελληνική, στην οποία πρέπει να είναι συγγεγραμμένες όλες οι υποβαλλόμενες εργασίες, συνοδευόμενες από τίτλο, συγγραφική ομάδα και φορείς προέλευσης, περίληψη 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 δήλωση

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

8. Τύποι εργασιών

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

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

ροϊκό διάγραμμα. (<http://www.stard-statement.org>). Οι προδιαγραφές του άρθρου είναι: απλή περιλήψη 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 μεταanalύσεις.

Οι προδιαγραφές της Ανασκόπησης είναι: απλή περιλήψη 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 περιλήψη και λέξεις ευρετηρίου.

Σχόλια/Άρθρα γνώμης/Συνεντεύξεις/Βιβλιοπαρουσιάσεις/Ανασκοπήσεις συνεδρίων/Παρουσιάσεις ιδρυμάτων: Τα άρθρα αυτά έχουν σαν σκοπό τη γνωστοποίηση της άποψης διεθνούς φήμης ακαδημαϊκών και ερευνητών σε θέματα επιστημονικής επικαιρότητας, δημοσίου διαλόγου ή μείζονος σημασίας τρεχουσών ανακαλύψεων στους τομείς της φαρμακογονιδιωματικής, 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 περιλήψη 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. Περιλήψη: Η περιλήψη περιλαμβάνει τα σημαντικότερα ευρήματα και συμπεράσματα της εργασίας.

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

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

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

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

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

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

10. Εικόνες και Πίνακες

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

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

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

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

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

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

11. Βιβλιογραφία

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

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

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

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

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

Για 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 Σύntαξης βάσει των εισηγήσεων των κριτών. Οι συγγραφείς οφείλουν να ολοκληρώσουν τις απαιτούμενες διορθώσεις στα τελικά δοκίμιο εντός 5 ημερών από την αποστολή αυτών σε μορφή αρχείου pdf, οι οποίες περιλαμβάνουν χωρίς να περιορίζονται σε έλεγχο της αρτιότητας του κειμένου, αποδοχή ορθογραφικών, γραμματικών και συντακτικών διορθώσεων και έλεγχο της εισαγωγής και ορθής αρίθμησης και αναφοράς πινάκων και εικόνων. Μετά την ψηφιακή δημοσίευση της εργασίας δεν είναι εφικτές διορθώσεις, εκτός από τη δημοσίευση διορθώσεων (Erratum) σε επόμενα τεύχη. ●