

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



*Ανάπτυξη ενός νέου γενετικού τεστ: Προσδιορισμός και Ανάλυση
πολυμορφισμών που σχετίζονται με καρδιολογικές παθήσεις*

iDNA
GENOMICS

ΚΡΙΘΑΡΑΣ ΠΕΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2023

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



Development of a new genetic test for the definition and analysis of variations related to cardiovascular diseases.

iDNA
GENOMICS

ΚΡΙΘΑΡΑΣ ΠΕΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε
συνεργασία με *χώρος εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας* (αν υπάρχει).

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

(Επιβλέπων/ουσα)

ΖΩΓΡΑΦΟΣ ΣΠΥΡΟΣ

(Μέλος 1)

ΓΙΑΚΟΥΝΤΗΣ ΑΝΤΩΝΗΣ

(Μέλος 2)

ΣΑΡΑΦΙΔΟΥ ΘΕΟΛΟΓΙΑ

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΣΚΟΠΟΣ.....	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
I. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	8
II. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	10
III. ΜΟΝΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ (SNPs).....	16
IV. ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ.....	17
2. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
2.1 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ.....	19
2.2 ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ.....	20
2.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ.....	21
2.3.1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ – ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ.....	21
2.3.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	23
2.4. ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΝΕΛ.....	24
2.5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	28
2.6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΤΕΣΤ.....	30
3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	32
4. ΠΙΝΑΚΕΣ.....	34
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	151

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντίληψη που κυριαρχεί στην ιατρική προσέγγιση της θεραπείας ενός ασθενή που πάσχει από συγκεκριμένη ασθένεια, είναι λίγο έως πολύ τετριμμένη, χρησιμοποιώντας τα πλέον συνηθισμένα φάρμακα σε μεγάλο εύρος ασθενών με ελάχιστες παραλλαγές εάν και εφόσον ο ασθενής παρουσιάζει μια αρκετά διαφορετική φαινοτυπική εικόνα ή έχοντας αντίστοιχο ιστορικό και κρίνεται από τον ιατρό. Όμως κάθε ασθενής πρέπει να κρίνεται εντελώς ανεξάρτητα ως μια αυτόνομη προσωπικότητα/ περίπτωση. Στην συνταγογράφηση ενός φαρμάκου ο ιατρός βασίζεται στην πλειοψηφία όπου το συγκεκριμένο φάρμακο έδειξε να λειτουργεί για την αντίστοιχη ασθένεια. Η πρακτική αυτή πλέον θεωρείται αναχρονιστική και δεν είναι ικανή να καλύψει πλήρως τις ανάγκες του κάθε ασθενή από τη στιγμή που το κάθε άτομο είναι εντελώς διαφορετικό γονιδιακά. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητη μια εξατομικευμένη προσέγγιση. Αυτό που κάνει έντονη την ανάγκη εξατομικευμένης προσέγγισης στον κάθε ασθενή είναι οι διαφορετικές γενετικές παραλλαγές που παρατηρούνται κατά την ανάλυση/αλληλούχιση του γονιδιώματος. Οι παραλλαγές αυτές είναι ικανές να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός απαντά στη χορήγηση ενός φαρμάκου, με το να απαιτείται για παράδειγμα η αύξηση ή η μείωση της δόσης του φαρμάκου ή/και αλλαγή εξ ολοκλήρου της φαρμακευτικής αγωγής. Τις τελευταίες δεκαετίες αυτό επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη ειδικών διαγνωστικών τεστ που αναλύουν το γονιδίωμα και ανάλογα με τις ειδικές παραλλαγές που εμφανίζονται στο ασθενή συνιστούν και αντίστοιχη προσέγγιση. Στην παρούσα εργασία γίνεται επιστημονική μελέτη και ανάπτυξη ενός τέτοιου γενετικού τεστ – με τη συνεργασία της εταιρείας iDNA Genomics - που θα στοχεύει στην εξατομικευμένη προσέγγιση ασθενών ή υγείων ατόμων όσον αφορά καρδιολογικά προβλήματα και η μετέπειτα συμβουλευτική πρακτική.

ABSTRACT

The prevailing perception in the medical approach of treating a patient suffering from a specific disease is less or more trivial, using the most common drugs in a wide range of patients with minimal variations only if the patient presents a different phenotypic picture or with a similar history and it is judged by the doctor. But each patient must be judged completely independently as an autonomous personality / case. In the prescription of a drug, the doctor relies on the majority that this drug has been expected to work for a disease. This practice is now considered anachronistic and is not able to fully meet the needs of each patient since each person has completely different genotype. An individualized approach is therefore necessary. What intensifies the need for an individualized approach in each patient is the difference in genetic variants that are observed during the analysis / sequencing of the genome. These variants can affect the way the body responds to a drug, requiring for example an increase or decrease in the dose of the drug or a complete change in medication. In the last decades this has been achieved with the development of special genetic tests that analyze the genome and - depending on the specific variants that appear in the patient- constitute a corresponding medical approach. In the present thesis, a scientific study and development of such a genetic test is carried out - in collaboration with the company iDNA Genomics - which will aim at the individualized approach of patients or healthy people regarding heart problems and the subsequent counseling practice.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της τρέχουσας διπλωματικής εργασίας υπόψιν του τμήματος «Βιοεπιχειρειν» του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών σε συνεργασία με την εταιρεία iDNA Genomics είναι η ανάπτυξη ενός διαγνωστικού *in vitro* (IVD) τεστ, το οποίο αξιολογεί με τη χρήση ερμηνευτικού λογισμικού τη γενετική ανάλυση, από δείγμα στοματικού επιχρίσματος, και σε συνδυασμό με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αποδίδει το εξατομικευμένο ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως την εταιρεία iDNA Genomics για την άριστη συνεργασία και τη ζεστή φιλοξενία που παρείχε στους χώρους της. Προσωπικά ήταν μεγάλη μου χαρά που είχα την τύχη να συνεργαστώ με άψογους επαγγελματίες και με μια εταιρεία με σοβαρό όραμα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω προσωπικά και εγκάρδια τον καθηγητή κ. Ζουμπουλάκη για την προσωπική του πρωτοβουλία και διάθεση να μεσολαβήσει για να πραγματοποιηθεί η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία σε συνεργασία με την εταιρεία iDNA Genomics.

Ξεχωριστά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις φίλες μου Δώρα και Τζο για την έμπρακτη στήριξή τους στην προσπάθεια ολοκλήρωσης της τρέχουσας διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ένα ένα τα μέλη της οικογένειάς μου, Διονύση, Βούλα και Άγγελο, που βρίσκονται πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

I.ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ένα από τα βασικά συστήματα ενός οργανισμού, καθώς είναι υπεύθυνο για την διανομή οξυγόνου, ύδατος, θρεπτικών συστατικών ή την αποβολή μεταβολικών αποβλήτων από και προς τα κύτταρα του οργανισμού, ρυθμίζοντας την ομοιόσταση και τη βιωσιμότητά τους. Το σύστημα αυτό αποτελείται από την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή αγγεία), ένα σύστημα αγωγών που διανέμει, συλλέγει το αίμα και μεσολαβεί στην ανταλλαγή ουσιών μεταξύ ιστών και αίματος. Συνεπώς, το καρδιαγγειακό σύστημα συστήνει ένα ζωτικής σημασίας δίκτυο μεταφοράς, απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία κάθε ζωντανού οργανισμού. (Raheel Chaudhry, Julia H. Miao et al., 2022)

ΚΑΡΔΙΑ

Η καρδιά είναι το πλέον βασικό τμήμα του καρδιαγγειακού συστήματος και ο σημαντικότερος μυς του ανθρώπινου οργανισμού. Η καρδιά είναι ένα μυϊκό όργανο που περικλείεται από το περικάρδιο, έναν ινώδη σάκο, ενώ βρίσκεται στο θώρακα. Η καρδιά εσωτερικά χωρίζεται σε τέσσερις κοιλότητες και συγκεκριμένα σε δύο κόλπους και δύο κοιλίες που διαχωρίζονται από το μεσοκόλπιο και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, αντίστοιχα. (Vander A., Sherman J., et. al., Human Physiology, 2001)

Ο συγκεκριμένος, κοίλος μυς, υπεύθυνος για τη διατήρηση της ροής του αίματος, λειτουργεί σαν φυσική αντλία, δηλαδή ασκεί πίεση και εξωθεί το αίμα, αναγκάζοντάς το να κυκλοφορήσει στην περιφέρεια. Πιο συγκεκριμένα, στο δεξιό κόλπο -θεωρώντας ότι ο κύκλος ξεκινάει από αυτό το στάδιο- εισέρχεται το αποξυγονωμένο αίμα από την περιφέρεια στην καρδιά, μέσω του φλεβικού συστήματος, ενώ στη συνέχεια περνάει στη δεξιά κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας που διαχωρίζει τις δύο κοιλίες. Με την πλήρωση της δεξιάς κοιλίας ανοίγει η πνευμονική βαλβίδα και το πλούσιο σε διοξείδιο του άνθρακα αίμα μεταφέρεται στους πνεύμονες, όπου πραγματοποιείται ανταλλαγή αερίων, δηλαδή πρόσληψη οξυγόνου και αποβολή διοξειδίου του άνθρακα μέσω της αναπνοής. Το πλούσιο σε οξυγόνο αίμα επιστρέφει στην καρδιά και από τον αριστερό κόλπο,

εισέρχεται μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας στην αριστερή κοιλία. Αφού αυτή γεμίσει πλήρως, ανοίγει μία άλλη βαλβίδα, η αορτική, από την οποία περνά το αίμα και μεταφέρεται σε ολόκληρο το σώμα. Η έξοδος αυτή, μέχρι την επαναπρόσληψη του αίματος από τον δεξί κόλπο ονομάζεται συστηματική/μεγάλη κυκλοφορία, ενώ η έξοδος από τη δεξιά κοιλία, μέχρι την εισροή στον αριστερό κόλπο ονομάζεται πνευμονική/μικρή κυκλοφορία. (Raheel Chaudhry, Julia H. Miao et al., 2022)

ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΓΩΓΩΝ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ

Το σύστημα αγωγών μεταφοράς του αίματος προς και από την καρδιά αποτελείται από τις αρτηρίες, τις φλέβες και τα τριχοειδή αγγεία. Οι αρτηρίες ξεκινούν από την καρδιά και διακλαδίζονται σε ολόκληρο το σώμα. Όσο απομακρύνονται από την καρδιά, τόσο μειώνεται η διατομή και η φυσιολογία τους. Στις μεγάλες αρτηρίες επικρατούν τα ελαστικά στοιχεία (αρτηρίες ελαστικού τύπου), ενώ στις αρτηρίες που είναι μακριά από την καρδιά (αρτηρίες μέσου μεγέθους) και στα αρτηρίδια επικρατούν τα μυϊκά στοιχεία. Κύριος ρόλος των αρτηριών είναι η μεταφορά του πλούσιου σε οξυγόνο αίμα από την καρδιά προς τα διάφορα όργανα. Αντίθετα, οι φλέβες με τη βοήθεια των φλεβιδίων συλλέγουν το αίμα από όργανα και ιστούς, προκειμένου να το επιστρέψουν στην καρδιά και στους πνεύμονες. Η διατομή τους αυξάνεται όσο πλησιάζουν προς την καρδιά. Οι φλέβες έχουν κατά κανόνα λεπτότερο τοίχωμα από αντίστοιχες αρτηρίες, διότι υπάρχει χαμηλότερη πίεση του αίματος στο φλεβικό σκέλος του κυκλοφορικού συστήματος. Η προαναφερθείσα ανταλλαγή αερίων επιτελείται από τα τριχοειδή αγγεία, τα οποία δομούνται από μία μόνο, πολύ λεπτή στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων. Διαταραχές αυτής της συντονισμένης λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος δυνητικά οδηγούν σε παθήσεις απειλητικές για την ευημερία του οργανισμού. (Joel M. Felner, An Introduction to Cardiovascular Physiology, 1990)

II.ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι μια ομάδα διαταραχών που αφορούν παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων μεταφοράς αίματος. (*World Health Organization – cardiovascular diseases, 2021*). Στις παθήσεις αυτές περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα εξής :

- Στεφανιαία Νόσος: Διαταραχή που αφορά τα αγγεία που μεταφέρουν αίμα στον καρδιακό μυ
- Περιφερική Αγγειοπάθεια: Πάθηση που επηρεάζει την μεταφορά αίματος στα άκρα του σώματος
- Εγκεφαλική Αγγειακή Νόσος: Αφορά διαταραχές στα αγγεία που προμηθεύουν με αίμα τον εγκέφαλο
- Συγγενείς καρδιοπάθειες: Μη φυσιολογική ανάπτυξη των λειτουργιών της καρδιάς που οφείλονται σε λανθασμένο πρότυπο σχηματισμού από τη γέννηση

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (CORONARY ARTERY DISEASE)

Η Στεφανιαία Νόσος είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου. (*Müller-Nordhorn, J, et al., 2016*). Οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι οι αρτηρίες που αιματώνουν τον καρδιακό μυ και τον τροφοδοτούν με τα απαραίτητα συστατικά για τη λειτουργία του. Ο όρος «στεφανιαία νόσος» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη στένωση αυτών των αρτηριών, η οποία προκαλείται από τη συσσώρευση αθηρωματικού υλικού στον αυλό τους. Εξαιτίας της στενώσεως, ο καρδιακός μυς δεν τροφοδοτείται επαρκώς με αίμα –ιδιαίτερα σε καταστάσεις που αυτός έχει αυξημένες ανάγκες- και έτσι προκαλείται η «μυοκαρδιακή ισχαιμία». Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η στεφανιαία νόσος δημιουργείται από την προοδευτική συσσώρευση αθηρωματικού υλικού το οποίο μικραίνει τον αυλό των αρτηριών και προκαλεί ισχαιμία του μυοκαρδίου. Το αθηρωματικό υλικό είναι ένα μαλακό, λιπώδες υλικό το οποίο δημιουργείται στην έσω επιφάνεια των αρτηριών από την αλληλεπίδραση με τα στοιχεία του αίματος (κύτταρα και παράγοντες πήξης) και τα λίπη που μεταφέρονται με το αίμα. Η αθηρωματική πλάκα με την πάροδο των ετών «σκληραίνει» από την εναπόθεση ασβεστίου. (*Libby P. et al., 2005*)

Ο καρδιακός μυς, όπως και κάθε άλλος ιστός στο ανθρώπινο σώμα, χρειάζεται οξυγόνο για να ζήσει. Το έμφραγμα προκύπτει όταν η ροή του αίματος, η οποία και τροφοδοτεί την καρδιά με το απαραίτητο οξυγόνο, μειωθεί σοβαρά ή διακοπεί πλήρως. Αυτό συμβαίνει όταν τα στεφανιαία αγγεία, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αιμάτωση του μυοκαρδίου, σταδιακά εμφανίζουν στενώσεις σαν αποτέλεσμα της συσσώρευσης χοληστερόλης και άλλων ουσιών στο τοίχωμα τους, οργανώνοντας έτσι τις λεγόμενες αθηρωματικές πλάκες. Η αργή αυτή διαδικασία ονομάζεται αθηρωμάτωση. Όταν μια τέτοια πλάκα διαρραγεί, ένας θρόμβος αίματος σχηματίζεται γύρω από την περιοχή της σχάσης. Ο θρόμβος αυτός μπορεί να αποκλείσει τον αυλό του αγγείου και να παρεμποδίσει τη ροή του αίματος. Η επακόλουθη στέρωση του οξυγόνου και των λοιπών συστατικών του αίματος προς τον καρδιακό μυ ονομάζεται ισχαιμία. Όταν εξαιτίας της ισχαιμίας αυτής επέλθει θάνατος καρδιακών κυττάρων, αυτό ονομάζεται έμφραγμα του μυοκαρδίου. (*Libby P. et al., 2005*)

Τα φάρμακα που χορηγούνται κατά της Στεφανιαίας Νόσου χωρίζονται σε τρεις επιμέρους κατηγορίες.

1. Φάρμακα που ελέγχουν τους παράγοντες κινδύνου (υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά)
2. Φάρμακα που βελτιώνουν την αιμάτωση της καρδιάς και μειώνουν την κατανάλωση οξυγόνου όπως οι β-αναστολείς (βραδυκαρδία) και οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα νιτρώδη (αγγειοδιαστολή)
3. Φάρμακα που μειώνουν τη συγκόλληση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου που προκαλεί την απόφραξη του αγγείου, όπως η ασπιρίνη

Μια γενικότερη φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της Στεφανιαίας Νόσου περιλαμβάνει:

- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ – Κλοπιδογρέλη
- Στατίνη
- Αντιπηκτική αγωγή
- B-blockers
- Ανασταλτές ασβεστίου
- Νιτρώδη, K^+ , Mg^{2+}

Το επόμενο και τελευταίο βήμα στην αντιμετώπιση της Στεφανιαίας Νόσου είναι η αγγειοπλαστική. Η αγγειοπλαστική διακρίνεται σε πρωτογενή (άμεση), σε αγγειοπλαστική ύστερα από τη θρόμβωση (διάσωσης) και την ενδοστεφανιαία πρόθεση (stent). Στόχος είναι η διάνοιξη και επαναφορά των αγγείων στην πρότερη φυσιολογική τους μορφή έτσι ώστε να συνεχιστεί η φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος και η μεταφορά του οξυγόνου. (Takeshi Hozumi, Junichi Yoshikawa 3D Echocardiography, 2022)

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE)

Η περιφερική αρτηριακή νόσος ή περιφερική αγγειοπάθεια αφορά την απόφραξη των περιφερειακών αρτηριών, κυρίως των ποδιών, εκτός των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αγγείων και εμφανίζεται σε ποσοστό 20% στον πληθυσμό. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η μειωμένη ροή αίματος εντός των αγγείων προκαλείται από τη συσσώρευση χοληστερόλης και άλλων συστατικών προς τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών και θρόμβων. Παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση της νόσου είναι το κάπνισμα, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή/και σακχάρου στο αίμα, η υπέρταση, διάφορες μολύνσεις, το περιβάλλον, κ.λ.π. Υπό τις δεδομένες συνθήκες, η ποσότητα οξυγόνου που μεταφέρεται στους πληγέντες ιστούς είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή τους. Συνεπώς, οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια αντιμετωπίζουν τριχόπτωση, μούδιασμα, αίσθημα βάρους, κράμπες ή αλλαγή χρώματος του δέρματος στα άκρα, πόνο σε συγκεκριμένα σημεία, μειωμένο παλμό ή δερματικά έλκη. (Graeme J. Hankey, Paul E. Norman, et al. 2006)

Η αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται τόσο από τη σοβαρότητά της στον κάθε ασθενή, όσο και από τα αίτια πρόκλησής της. Αρχικά, ο ασθενής καλείται να αποβάλλει συνήθειες όπως για παράδειγμα το κάπνισμα και να ασχοληθεί και τακτική άσκηση και υγιεινή διατροφή. Στη συνέχεια, μπορεί να του χορηγηθεί κάποια φαρμακευτική αγωγή για τη διατήρηση των επιπέδων σακχάρου, χοληστερόλης και πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα. Το τελικό στάδιο αντιμετώπισης αφορά τη χειρουργική παρέμβαση. Εν κατακλείδι, η αντιμετώπιση της περιφερικής αγγειοπάθειας ομοιάζει με αυτή της στεφανιαίας νόσου που αναφέρθηκε προηγουμένως. (Graeme J. Hankey, Paul E. Norman, et al. 2006)

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ (CEREBROVASCULAR DISEASE)

Η εγκεφαλική αγγειακή νόσος συμπεριλαμβάνει διάφορες παθογένειες των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου που προκαλούν εγκεφαλικά επεισόδια ποικίλης σοβαρότητας. Ως εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται η διακοπή της σταθερής ροής αίματος στον εγκέφαλο που επηρεάζει ή/και προκαλεί απώλεια της νευρολογικής λειτουργίας. Αντίστοιχα με τις προαναφερθείσες ασθένειες, ο μηχανισμός πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου, γεγονός που μπορεί να προκύψει από τη δημιουργία θρόμβων, τη στένωση, τον εμβολισμό ή/και τη ρήξη των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου. (David C. Good Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, 1990)

Τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν να διαχωριστούν σε αποφρακτικά (ισχαιμικά και εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια) που αφορούν το μεγαλύτερο ποσοστό και σε πιο θανατηφόρα αιμορραγικά. Η κυριότερη αιτία πρόκλησης ενός εγκεφαλικού επεισοδίου είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η οποία διαφοροποιεί τη δομή των αγγείων, προκαλώντας αθηροσκλήρωση. Πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή, γνωστή και ως αρρυθμία, ή με ιστορικό ισχαιμικού επεισοδίου έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων. Τις βασικές αυτές αιτίες πλαισιώνουν και άλλοι παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής σε συνήθειες και διατροφή, το φύλο, η ηλικία ή δευτερεύουσες παθήσεις (διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία). Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων, εκτός της υπέρτασης που προαναφέρθηκε, η ρήξη κάποιου ανευρύσματος, πιθανή αγγειακή δυσπλασία, ακόμα και επιπλοκές από χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες. Στα προειδοποιητικά σημάδια συγκαταλέγονται οι ζαλάδες, ναυτίες, εμετοί, αποπροσανατολισμός, σύγχυση στη σκέψη, στην ομιλία και στην κατανόηση, παροδική απώλεια μνήμης, απώλεια ισορροπίας, ικανότητα βάδισης, μούδιασμα και αδυναμία στα άκρα ή/και το πρόσωπο με έμφαση στη μία πλευρά.

Η αντιμετώπιση των εγκεφαλικών επεισοδίων εξαρτάται από το είδος της πάθησης και κυρίως την ταχύτητα παρέμβασης. Αρχικά, στα πιο απλά εμβολικά επεισόδια, όπου η θρόμβωση λύεται χωρίς εξωγενή παρέμβαση, η θεραπεία είναι εστιασμένη στην αντιμετώπιση δευτερευόντων καρδιακών προβλημάτων ή/και τη θεραπεία κύριων αρτηριών, όπως η καρωτιδική αρτηρία. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ο ασθενής οφείλει

να ενημερώσει και να συμβουλευτεί άμεσα το θεράποντα ιατρό, καθώς σε ποσοστό 30% ένα εμβολικό επεισόδιο οδηγεί σε ισχαιμικό εγκεφαλικό εντός δύο εβδομάδων κατά 10%. Όσον αφορά τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, στόχος είναι η αποκατάσταση της ροής του αίματος. Αυτό επιτυγχάνεται με την χρήση ενός εγκεκριμένου από τον FDA φαρμάκου, το tPA. Το συγκεκριμένο θρομβολυτικό φάρμακο αποφράσσει ζωτικά αγγεία, διαλύοντας τους θρόμβους που έχουν δημιουργηθεί, αλλά είναι απαραίτητο να χορηγηθεί σε διάστημα 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων για τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα. Παρόλα αυτά, το συγκεκριμένο σκεύασμα ενέχει σοβαρούς κινδύνους για ενδοκρανιακή αιμορραγία και κατά συνέπεια δεν χρησιμοποιείται σε αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια. Στις περιπτώσεις που έχει παρέλθει το χρονικό όριο των τριών ωρών, η απόφραξη πραγματοποιείται με διαφορετικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις ή ακόμα και μηχανικές συσκευές (π.χ. Merci Retriever). Αντίθετα, στα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια δεν είναι εφαρμόσιμη κάποια φαρμακευτική προσέγγιση. Βασικό μέλημα σε αυτή την περίπτωση είναι η μείωση της ενδοκρανιακής πίεσης που προκαλείται από την αιμορραγία, για την αποτροπή πρόσθετων επεισοδίων. Το ελαττωματικό αγγείο σφραγίζεται και η ροή του αίματος ανακατευθύνεται προς άλλα αγγεία που καταλήγουν στο ίδιο σημείο του εγκεφάλου. Τέλος, είναι μείζονος σημασίας να λαμβάνουν οι ασθενείς άμεση περίθαλψη, έχοντας υπόψιν και μη αγνοώντας τα συμπτώματα και τις μεθόδους πρόληψης. (David C. Good Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, 1990)

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ (CONGENITAL HEART DISEASE)

Με τον όρο «Συγγενής Καρδιοπάθεια» αναφερόμαστε σε διαπλαστικές ανωμαλίες της καρδιάς ή των αγγείων που προκαλούνται στο έμβρυο μεταξύ 3^{ης} και 6^{ης} εβδομάδας κυήσεως σε ποσοστό 1% μεταξύ των νεογνών. Η συγκεκριμένη πάθηση προκύπτει από διαταραχή του φυσιολογικού αναπτυξιακού προγράμματος και εμφανίζει υψηλά επίπεδα νοσηρότητας έως και θνησιμότητας. Οι ανωμαλίες αυτές χαρακτηρίζονται ως απλές ή σύνθετες, ταξινομούνται κλινικά σε κυανωτικές (χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα) και ακυανωτικές και αφορούν αρτηρίες ή/και βαλβίδες, καθώς και τα στεφανιαία ή τα μεγάλα αγγεία της καρδιάς. Οι συχνότερες συγγενείς καρδιοπάθειες είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία στα νεογνήτα και τα παιδιά και η μεσοκολπική επικοινωνία στους ενήλικες. Οι κύριες ακυανωτικές καρδιοπάθειες σε φθίνουσα συχνότητα είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοιχτός βοτάλειος πόρος, η μεσοκολπική επικοινωνία, στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, του ισθμού της αορτής και της αορτικής βαλβίδας, ενώ οι κύριες

ακυανωτικές είναι τετραλογία Fallot και η μετάθεση των μεγάλων αρτηριών. (César H. Meller, Sofía Grinenco, et al. 2020)

Τα αίτια εμφάνισης των συγγενών καρδιοπαθειών δεν έχουν διαλευκανθεί απόλυτα μεταξύ της ερευνητικής κοινότητας. Έχουν περιγραφεί περίπου 400 παθογόνα γονίδια για τη νόσο που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε μεταγραφικούς παράγοντες, μόρια που επηρεάζουν τη μεταγωγή σήματος ή/και την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης. Τέτοιου είδους μεταλλάξεις μπορούν να επηρεάσουν διαφοροποίηση των κυττάρων, προκαλώντας λειτουργικές και δομικές δυσλειτουργίες στα διάφορα μέρη του καρδιαγγειακού συστήματος. Παρόλα αυτά, οι ετερογένεια και η πολυπλοκότητα του ανθρώπινου οργανισμού δεν επιτρέπει την πλήρη κατανόηση του προτύπου κληρονόμησης. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου είναι πιθανή έκθεση της μητέρας σε τερατογόνες ουσίες, παραδείγματος χάριν λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων, κατανάλωση αλκοόλ, ουσιών, το κάπνισμα, ακόμη και ιικές λοιμώξεις στο πρώτο τρίμηνο της κύησης ή τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. (Kylia Williams, Jason Carson, et al., 2019)

Η αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται από τη σοβαρότητα και το είδος της πάθησης ως επί το πλείστον. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ανωμαλίες ενδέχεται να επουλωθούν μόνες τους, ενώ άλλες φορές απαιτείται εκτεταμένη θεραπεία. Η θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται αφορούν φαρμακευτική αγωγή (θρομβολυτικά φάρμακα, διουρητικά ή αγωγή ελέγχου του καρδιακού ρυθμού), παρέμβαση με χρήση καθετήρα ή χειρουργική επέμβαση (τοποθέτηση συσκευών -π.χ. βηματοδότης-/εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς) και σε ύστατο βαθμό μεταμόσχευση καρδιάς. Ωστόσο, η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση είναι πλήρως αλληλένδετη με την καίρια πρόληψη και την τακτική παρακολούθηση. (Institute of Medicine (US) Committee on Social Security Cardiovascular Disability Criteria, 2010)

ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος οφείλεται είτε α) σε οξεία μηχανική δυσλειτουργία της καρδιάς, όπως στην περίπτωση ενός εκτεταμένου οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου που οδηγεί σε ρήξη του ελευθέρου τοιχώματος της καρδιάς ή σε οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, β) είτε σε σοβαρή ταχυ-αρρυθμία η οποία επηρεάζει άμεσα την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Οι αρρυθμίες που οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο δεν είναι οι απλές αρρυθμίες που συνήθως όλοι μας αισθάνονται. (Mattia Arrigo, Mariell Jessup, et al. 2020)

Δυστυχώς, η άμεση αντιμετώπιση δεν είναι πάντα δυνατή, εφόσον μεσολαβεί κάποιες φορές μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι την ειδοποίηση και την προσέλευση των διασωστών του ΕΚΑΒ, και σε κάποιες περιοχές όπως τα νησιά και απομακρυσμένες περιοχές το χρονικό διάστημα είναι πολύ μεγαλύτερο και χρειάζεται ακόμη και αερομεταφορά, λόγω έλλειψης βασικών ιατρικών μέσων. Έτσι, η πρόληψη του αιφνιδίου αρρυθμικού καρδιακού θανάτου μετετράπη σε μια από τις πιο κριτικές προκλήσεις των συγχρόνων συστημάτων δημόσιας υγείας. Βασική αρχή της πρόληψης είναι η πρώιμη διάγνωση της υποκείμενης καρδιοπάθειας που προκαλεί τον αιφνίδιο θάνατο και η αντιμετώπιση της. Πρέπει να ληφθούν όλα τα μέτρα πρόληψης και αντιμετώπισης της καρδιακής νόσου πριν αυτή οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι για τις παθήσεις που προαναφέρθηκαν, πηγή πρόκλησης είναι και οι κληρονομικοί παράγοντες. Συνεπώς, είναι ζωτικής και πρωτεύουσας σημασίας η διερεύνηση τους για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της εκάστοτε πάθησης.

III. ΜΟΝΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ (SNPs)

Ως μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (*Single Nucleotide Polymorphism-SNP*) χαρακτηρίζεται η σημειακή αλλαγή ενός ζεύγους βάσεων (A-T/G-C) που συμβαίνει σε μια τριπλέτα νουκλεοτιδίων ενός συγκεκριμένου γενετικού τόπου. (Ravi Sachidanandam, David Weissman, et al., 2001). Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα SNPs έχουν μόνο 2 αλληλόμορφα, με το συχνότερο σε εμφάνιση να ονομάζεται κύριο και αντίθετα αυτό που εμφανίζεται με μικρότερη συχνότητα να ονομάζεται δευτερεύον. Απαντώνται σε ποσοστό 1 τοις χιλίοις και αφορούν το 90-95% της πληθυσμιακής ετερογένειας. Τα SNPs προκύπτουν από τη μετάβαση πουρινών ($A \rightarrow G$ / $G \rightarrow A$) ή πυριμιδινών ($T \rightarrow C$ / $C \rightarrow$

Τ) ή/και μεταστροφές μεταξύ πουρινών και πυριμιδινών. Τα αίτια εμφάνισης τους είναι αυθόρμητες μεταλλάξεις, λόγω ελλιπούς επιδιόρθωσης των λαθών κατά την αντιγραφή του DNA ή λόγω επίδρασης κάποιας μεταλλαξογόνου ουσίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει επιλογή στο που θα εμφανιστεί ένα νέο SNP. Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που εμφανίζονται σε μη κωδικοποιούσες περιοχές του DNA ονομάζονται μη κωδικά SNPs και έχουν επιρροή στη λειτουργία των γονιδίων όταν εμφανίζονται σε ρυθμιστικές περιοχές των γονιδίων (π.χ. υποκινητές). Αντίθετα, SNPs σε κωδικές περιοχές ονομάζονται «κωδικά SNPs» και χωρίζονται σε παρανοηματικά, μη νοηματικά και σιωπηλά, ανάλογα με το βαθμό που επηρεάζουν την κωδικοποιούσα πρωτεΐνη. Τέλος, απαντώνται SNPs στις 5' και 3' αμετάφραστες περιοχές, χαρακτηρίζονται SNPs έκφρασης και επηρεάζουν τόσο τη γονιδιακή έκφραση, όσο και τη διαδικασία της μετάφρασης.

Το 3-5% του γονιδιώματος είναι αυτό που κωδικοποιεί κάποια πρωτεΐνη και συνεπώς είναι ελάχιστο το ποσοστό των SNPs που επηρεάζουν τις κυτταρικές λειτουργίες. Εντούτοις, έχει διαπιστωθεί ότι επηρεάζουν τόσο την εμφάνιση ασθενειών, όσο και την αντιμετώπιση τους μέσω της επίδρασής τους στην εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή. Για το λόγο αυτό εγκαθιδρύθηκε η ιδέα της εξατομικευμένης θεραπείας και ο κλάδος της Φαρμακογονιδιωματικής αναπτύσσεται ολοένα και περισσότερο (Ravi Sachidanandam, David Weissman, et al., Nature, 409, 6822, 2 2001).

IV.ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ

Η φαρμακογονιδιωματική ή Pharmacogenomics (PGx) είναι ένας ταχύτατα αναπτυσσόμενος κλάδος τις τελευταίες δεκαετίες που αφορά τη χρήση γενετικών δεδομένων για την καθοδήγηση της δοσολογίας και της θεραπευτικής εφαρμογής φαρμάκων. (Blagoc, K et al., 2018). Ο κλάδος της φαρμακογονιδιωματικής αποδεικνύεται να εξασφαλίζει στη φαρμακοθεραπεία (επιλογή κατάλληλου φαρμάκου και δόσης αυτού στον ασθενή) μια πιο ασφαλή και αποτελεσματική προσέγγιση από τα μέχρι τώρα δεδομένα ιατρικών προσεγγίσεων. Ουσιαστικά η εφαρμογή των PGx λειτουργεί ως γέφυρα σύνδεσης μεταξύ γενετικών δεδομένων και θεραπευτικών μεθόδων προς τον ενδιαφερόμενο.

Η ανάλυση μέσω PGx ελαχιστοποιεί το χρόνο και την απόκριση της εκάστοτε θεραπείας προς όφελος του ενδιαφερομένου. Ουσιαστικά, ο ενδιαφερόμενος μέσω ενός ειδικού kit που του αποστέλλεται από την εταιρεία, λαμβάνει με ειδικό στυλεό ποσότητα σιέλου. Στη συνέχεια, το δείγμα αποστέλλεται στην εταιρεία προς ανάλυση. Το ληφθέν δείγμα στη συνέχεια αλληλουχείται. Στο γονιδίωμα αναγνωρίζονται παραλλαγές/πολυμορφισμοί σε γενετικούς τόπους που είναι ήδη γνωστό ότι εν δυνάμει συμβάλουν στη συγκεκριμένη ασθένεια. Ανάλογα με την τάξη της ασθένειας που πρέπει να μελετηθεί αναλύονται και οι γενετικοί τόποι ενδιαφέροντος που έχουν μελετηθεί και κριθεί από την επιστημονική ομάδα της εταιρείας ότι έχουν μεγάλη επιρροή στην ασθένεια.

Η απάντηση δίνεται στον ασθενή ή/και στον θεράπων ιατρό με την μορφή ενός αναλυτικού πάνελ με πλήρη επεξήγηση της ανάλυσης που έγινε. Μέσα από το απαντητικό έγγραφο καταγράφονται οι πολυμορφισμοί που τυχόν βρέθηκαν στους γενετικούς τόπους και τα χρωμοσώματα που μελετήθηκαν, καθώς και ο βαθμός συμβολής στην εξατομικευμένη θεραπεία και κατ' επέκταση την πορεία της νόσου. (Blagec, K et al., 2018)

2. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το σκεπτικό στη ανάπτυξη του φαρμακογονιδιωματικού διαγνωστικού προϊόντος έναντι καρδιολογικών προβλημάτων, που εξετάζεται, βασίζεται σε 3 επιμέρους άξονες, προκειμένου να συμπεριληφθούν όσο των δυνατών περισσότεροι άξονες και κατευθύνσεις όσον αφορά τα καρδιολογικά προβλήματα, καθώς και να καταφέρει να προωθηθεί στην αγορά ως ένα από τα πλέον ανταγωνιστικά πακέτα. Για το λόγο αυτό οι άξονες ανάπτυξης του προϊόντος ορίζονται να είναι οι εξής:

A) Αμιγώς PGX με σχέση φαρμάκου- αποτελέσματος (drug-result) : το κύριο σκέλος του προϊόντος είναι το PGX στο οποίο οι ήδη πάσχοντες από κάποια καρδιολογική πάθηση θα έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίσουν μετά από γονοτύπηση συγκεκριμένων τμημάτων γονιδίων αν, έχοντας συγκεκριμένα SNP's μεταβολίζουν τα φάρμακα που χορηγούνται για τη συγκεκριμένη πάθηση με φυσιολογικό τρόπο ή όχι. Ως εκ τούτου, αποφεύγονται ανεπιθύμητες αντενδείξεις σε περίπτωση που ο ασθενής φέρει μια μεταβολή που του επηρεάζει τον τρόπο μεταβολισμού του φαρμάκου. Με αυτόν τον τρόπο, μετά την ανάλυση του γονιδιώματος ο γιατρός είναι σε θέση να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση του φαρμάκου, ακόμα και να αλλάξει εντελώς το είδος του αν κριθεί απαραίτητο.

B) Κληρονομική προδιάθεση (hereditary predisposition) : Πώς η κληρονόμηση συγκεκριμένων μεταλλαγών μπορεί δυνητικά να επηρεάσει τον φαινότυπο ενός ανθρώπου και να υπάρχει η πιθανότητα εκδήλωσης καρδιολογικών προβλημάτων

Γ) Τρόπος Ζωής (Lifestyle) : Το τμήμα του lifestyle σχετίζεται με SNP's που η ύπαρξή τους επηρεάζει φαινοτύπους που σχετίζονται έμμεσα, άμεσα ή δυνητικά με την εμφάνιση καρδιολογικών προβλημάτων, φερ' ειπείν υψηλή ή χαμηλή HDL, LDL, τριγλυκερίδια κοκ

2.2 ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Το πρώτο στάδιο για την ανάπτυξη ενός οποιουδήποτε νέου προϊόντος από μια εταιρεία, είναι η δημιουργία ενός σχεδιαγράμματος που θα απεικονίζει τη δυναμική της ανάπτυξης της πορείας του. Η διαδικασία λοιπόν της ανάπτυξης του τεστ έχει ως εξής:

Το τεστ στέλνεται στον πελάτη. Στη συσκευασία του προϊόντος περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- 2 αποστειρωμένους στείλεους (μπατονέτες) για τη συλλογή κυττάρων από τη στοματική κοιλότητα (επίχρισμα) κάθε μία συσκευασμένη σε δοκιμαστικό σωλήνα
- Οδηγίες χρήσης
- 2 προστατευτικά σακουλάκια
- Έγγραφο 1: Φόρμα Παραγγελίας – Στοιχεία Ασθενούς και Ιατρού
- Έγγραφο 2: Δήλωση συγκατάθεσης Ασθενούς – Εξουσιοδότηση
- Έγγραφο 3: Σημαντικές Πληροφορίες και Ενημέρωση για την προστασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα
- Σακούλα αποστολής δείγματος

Για τη διευκόλυνση του πελάτη εντός του κουτιού περιέχονται ειδικές οδηγίες που περιγράφουν αναλυτικά τον τρόπο με τον οποίο ο πελάτης θα επιτύχει τη σωστότερη δυνατή λήψη. Στην ιστοσελίδα της εταιρείας iDNA υπάρχουν και συμπληρωματικά οπτικοακουστικά μέσα προς μεγαλύτερη διευκόλυνση. Εντός της συσκευασίας επίσης περιλαμβάνονται επίσης ειδική θήκη-ζελατίνα που θα τοποθετήσει τη συνέχεια το swab και ερωτηματολόγιο το οποίο συμπληρώνεται από τον ασθενή. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει γενικές ερωτήσεις κατάστασης και υγείας που αφορούν το εκάστοτε άτομο, καθώς και τυχόν λήψη φαρμακευτικής αγωγής, τρέχουσα ή παρελθούσα σχετιζόμενη με καρδιολογικές παθήσεις, ώστε η εταιρεία να έχει καλύτερη συνολική εικόνα του ατομικού ιστορικού.

Στη συνέχεια ο πελάτης στέλνει στην εταιρεία τη συσκευασία που περιέχει το γενετικό του υλικό. Γίνεται ανάλυση και γονοτύπηση του γονιδιώματος με βάση τους στόχους που το προϊόν περιέχει. Εν συνεχεία, αντί ολικής γονοτύπησης του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing -WGS), πραγματοποιείται γονοτύπηση στους επιλεγμένους γονιδιακούς στόχους που θα αποτυπώσουν στην εξατομικευμένη ιατρική εικόνα του ασθενή και έχουν επιλεχθεί για το τελικό γενετικό τεστ.

Μετά την ανάλυση ετοιμάζονται οι τελικές αναφορές που θα αποσταλούν στον πελάτη. Σε αυτή τη φόρμα θα περιλαμβάνονται αναλυτικά όλες οι περιοχές/πολυμορφισμοί που ελέγχθηκαν και θα δίνεται μια κατανοητή εικόνα για το αν τελικά επηρεάζεται ή όχι ο φαινότυπος και εν τέλει αν ο ασθενής προβλέπεται ότι διατρέχει κάποιον κίνδυνο.

2.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ

2.3.1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ – ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

Ένα από τα πρωταρχικά εγχειρήματα ανάπτυξης αντιστοίχων προϊόντων είναι η μελέτη και η ανάλυση της αγοράς. Ουσιαστικά, πέρα της αμιγούς επιστημονικής μελέτης, πρέπει να γίνει μία αξιολόγηση αντίστοιχων ή παρεμφερών -ήδη υπαρχόντων- προϊόντων από άλλες εταιρείες. Για το λόγο αυτό, έγινε σε βάθος διερεύνηση εταιρειών που έχουν ενασχόληση με τον κλάδο της φαρμακογονιδιωματικής και έχουν κυκλοφορήσει αντίστοιχα προϊόντα που σχετίζονται με καρδιολογικά προβλήματα.

Στόχος της μελέτης του ανταγωνισμού είναι η εταιρεία iDNA να είναι διαρκώς ενήμερη των τεκταινομένων της αγοράς, τις τεχνικές, τη κοστολόγηση, το μάρκετινγκ άλλων ανταγωνιστών εταιρειών, καθώς και να είναι σε θέση να αναγνωρίσει πιθανές τάσεις που πρόκειται να αναδυθούν στην αγορά σε σύντομο χρονικά διάστημα και να μπορέσει να οργανώσει συγκεκριμένη στρατηγική.

Φυσικά η πλειοψηφία των εταιρειών που ασχολούνται με φαρμακογονιδιωμικά προϊόντα ανά τον κόσμο έχουν έδρα την Αμερική, ενώ σημαντική φαίνεται να είναι και η δραστηριότητα στον Ευρωπαϊκό χώρο.

Η αξιολόγηση αναλυτικά όλων των SNP's που χρησιμοποιούσε η κάθε εταιρεία έγινε με βάση συγκεκριμένα κριτήρια, που θα έκριναν εν συνεχεία αν ο εκάστοτε γονιδιακός στόχος κρίνεται σημαντικός και απαραίτητος ώστε να συμπεριλαμβάνεται στην πλατφόρμα της εταιρείας iDNA. Αρχικά, έπρεπε να βεβαιωθεί ότι οι στόχοι αναφέρονται και έχουν μελετηθεί ότι έχουν επίδραση σε πληθυσμιακή ομάδα την οποία το προϊόν έχει ως στόχο. Με άλλα λόγια οι γονιδιακοί τόποι θα έπρεπε στην πλειοψηφία τους να απευθύνονται και να καλύπτουν τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Αυτό γίνεται για να ελαχιστοποιηθούν τυχόν γενετικές διαφορές μεταξύ διαφόρων και το διαγνωστικό τεστ να έχει όσο το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια όσον αφορά τον Καυκάσιο πληθυσμό. Έτσι, από την ανάλυση των εταιρειών σε πρώτο επίπεδο αποκλείστηκαν οι περισσότεροι από τους στόχους που αφορούσαν αμιγώς Αμερικάνους ή Ασιάτες. Βέβαια ως προϊόν που στόχο έχει μια ανταγωνιστική επίδραση στην αγορά, πρέπει να περιλαμβάνεται μια πληθώρα πληθυσμιακών ομάδων. Ως εκ τούτου, ακόμα και από τους γενετικούς στόχους που συναντώνται κυρίως σε Αμερικάνους ή Ασιάτες έγινε συλλογή μόνο των πιο σημαντικών ή σπάνιων. Αυτό έγινε με τη βοήθεια από πλατφόρμες όπως η *PharmGKB* και η *SNPedia*. Οι πλατφόρμες αυτές δίνουν όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για ένα συγκεκριμένο SNP, οπότε και συλλέχθηκαν εκείνα που χαρακτηρίζονταν ως «σπάνιες».

Σε επόμενο βήμα και αφού συλλέχθηκαν όλοι οι στόχοι που δυνητικά θα μπορούσαν να αφορούν το προϊόν της εταιρείας, έγινε αναζήτηση όλων στις πλατφόρμες ώστε να διαπιστωθεί ότι συνεχίζουν να αποτελούν σημαντικούς γονιδιακούς στόχους και παραλλαγές. Στις πλατφόρμες αναζήτησης SNP's, κάθε γονιδιακός στόχος χαρακτηρίζεται από την ίδια την πλατφόρμα με ένα επίπεδο σημαντικότητας του στόχου αυτού. Το επίπεδο αυτό καθορίζεται από την ίδια την πλατφόρμα βάση των ερευνών που έχουν διεξαχθεί για την εκάστοτε παραλλαγή. Όσο περισσότερες αλλά και αξιόπιστες οι έρευνες, τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός σημαντικότητας, άρα τόσο πιο αξιόλογη η παραλλαγή. Ο βαθμός κυμαίνεται από 1 (ως ο πιο αξιόλογος) έως 4(ως τα λιγότερο αξιόπιστα ή/και αυτά με την μικρότερη σημαντικότητα). Για λόγους διασφάλισης της αξιοπιστίας αλλά και της ανταγωνιστικής πορείας του προϊόντος, τα SNP's μειωμένης σημαντικότητας (επιπέδου 3-4/level 3 or 4) δεν συμπεριλήφθηκαν στο τελικό προϊόν – διαγνωστικό τεστ που αναλύεται παρακάτω καθώς θεωρήθηκε πως η επίδραση τους είτε δεν θα έφερνε ορατές

και αισθητές διαφορές στο τελικό αποτέλεσμα είτε απαιτούνταν περαιτέρω μελέτη για να αποδειχθεί τελικά το πόσο σημαντικά θεωρούνται. Υπενθυμίζεται πως γονιδιωμικά προϊόντα αυτής της κατηγορίας αποτελούν έναν «ζωντανό σύστημα» ο οποίος διαρκώς εξελίσσεται, μεταβάλλεται και τροποποιείται. Έτσι, αναφερόμαστε πάντα σε στοιχεία που αφορούν το παρόν, έχοντας διαρκώς γνώμονα την πιθανότητα μεταβολής ορισμένων δεδομένων με την πάροδο του χρόνου.

Από την μελέτη της έρευνας αγοράς (Market Analysis) και της επεξεργασίας στοιχείων 4 εταιρειών καθορίστηκε ο Πίνακας 1.

Ο Πίνακας 1 έχει την εξής δομή:

- Στήλη A : Molecules. Αφορά τις δραστικές ουσίες ή τα φάρμακα που σχετίζονται με καρδιολογικές παθήσεις.
- Στήλες B – E: Ανταγωνιστές εταιρείες.

2.3.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την μελέτη ανταγωνισμού φαίνεται πως υπάρχει ξεκάθαρη τάση ανά τον κόσμο για ανάπτυξη προϊόντων pharmacogenetics. Η πληθώρα των εταιρειών φαίνεται να επενδύουν και να ρίχνουν το μεγαλύτερο βάρος τους από άποψη έρευνας και ανάπτυξης προϊόντων σε συγκεκριμένες κατευθύνσεις (πχ Health care, κεντρικό νευρικό σύστημα - CNS, Lifestyle κτλ.) με ελάχιστες μόνο να δραστηριοποιούνται στο ίδιο αντικείμενο. Επίσης οι εταιρείες δείχνουν τα στρέφουν την προσοχή τους για την προώθηση των προϊόντων τους σε Προσωπικούς Γυμναστές (Personal trainers), Διατροφολόγους (Nutritionists), γιατρούς, Ειδικούς χειροπράκτες (Chiropractors), Φυσικοθεραπευτές καθώς και γυμναστήρια.

Η πλειοψηφία των εταιρειών χρησιμοποιεί έναν βασικό κορμό ανάλυσης συγκεκριμένων βασικών γονιδίων και των παραλλαγών αυτών που παίζουν ρόλο στον μεταβολισμό φαρμάκων, ενώ στη συνέχεια η κάθε εταιρεία ανάλογα με την επιστημονικής της ομάδα και την έρευνα που διεξάγει, συμπληρώνει την λίστα γονιδίων σύμφωνα με τις τρέχουσες

έρευνες που υποδεικνύουν σημαντικότητα αυτών των παραλλαγών. Μία βασική λίστα τέτοιων γονιδίων που φαίνεται να κυριαρχούν σε όλες τις εταιρείες είναι τα: ABCG2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, MTHFR, VKORC1.

Οι τιμές των προϊόντων δείχνουν μια διακύμανση, ανάλογα με την εταιρεία, τη χώρα προέλευσης αλλά/και σε ποιους απευθύνεται.

Ήδη ορισμένες εταιρείες εφαρμόζουν εκπτωτικά πακέτα (3 in 1, 10 in 1 κτλ.) Επίσης, εταιρεία με έδρα την Αμερική εφαρμόζει σύστημα πλατό με συγκεκριμένη τιμή προϊόντος και μόνο εάν οι απαιτήσεις του πελάτη είναι περισσότερες η τιμή αυτή προσαρμόζεται. Επιπροσθέτως, η ίδια εταιρεία δίνει τη δυνατότητα εξόσφλησης των υπηρεσιών μέσω της ασφαλιστικής εταιρείας του πελάτη. Η ιδέα αυτή κρίνεται άκρως ανταγωνιστική και συστήνεται η εφαρμογή της καθώς προσελκύει σε μεγαλύτερο βαθμό τους εν δυνάμει πελάτες.

Οι εταιρείες είτε μέσω του επίσημου site τους, είτε μέσω ειδικών blog, είτε μέσω της ανάλυσης ερωτηματολογίων που στέλνουν στον πελάτη, δείχνουν να ενδιαφέρονται στο να εξηγήσουν όσο καλύτερα γίνεται στον πελάτη όλους τους επιστημονικούς όρους και τις τεχνικές για να τον φέρουν πιο κοντά στο προϊόν και να καταλάβει ακόμα καλύτερα τον τρόπο με τον οποίο έγινε η ανάλυση του δείγματος αλλά και τη διαμόρφωση των απαντήσεων. Η παραπάνω τακτική κρίνεται απαραίτητη από τη στιγμή που όχι μόνο το επιστημονικό κομμάτι είναι άγνωστο για το μεγαλύτερο τμήμα του εξειδικευμένου πελατολογίου μιας εταιρείας φαρμακογονιδιωματικής, αλλά και για το γεγονός ότι πρόκειται για μια σχετικά καινούργια υπηρεσία που μόνο μια μικρή μερίδα του γενικού πληθυσμού γνωρίζει.

2.4. ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΝΕΛ

Το πρώτο βήμα στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη του παρόντος γενετικού τεστ - προϊόντος είναι ο καθορισμός όλων των στόχων που θα συμπεριληφθούν (target determination) βάση του οποίου θα δημιουργηθεί το πάνελ γονιδίων. Παράλληλα με τη συλλογή στόχων από την ανάλυση της αγοράς και των ανταγωνιστών εταιρειών, έγινε αναζήτηση των

πλέον σημαντικών καρδιολογικών νοσημάτων αλλά/και των φαρμάκων που χορηγούνται σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα.

Με τις πληροφορίες που παρέχονται από μια πληθώρα πλατφόρμων όπως η *PharmGKB*, *SNPedia*, *e!ensemble* και *dbSNP* συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με πολυμορφισμούς που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με καρδιολογικά προβλήματα. Αυτό έγινε σε πρώτο βήμα μετά από την αναζήτηση όλων των καρδιολογικών νοσημάτων/παθήσεων που κυριαρχούν σήμερα. Μελετώντας τα επιμέρους καρδιολογικά προβλήματα ελέγχθηκαν όλοι οι δυνατοί πολυμορφισμοί που υπάγονται σε αυτά καθώς και το αντίκτυπο που έχουν στον ασθενή. Τελικά συλλέχθηκαν όλα εκείνα τα SNP's που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- i. Είχαν μελετηθεί επαρκώς και είχε αποδειχθεί η σημαντικότητα τους ως προς το φαινότυπο.
- ii. Από το συνολικό αριθμό δηλαδή των πολυμορφισμών που εμπλέκονταν σε μία συγκεκριμένη καρδιολογική πάθηση επιλέχθηκε η πλειοψηφία εκείνων με υψηλό βαθμό σημαντικότητας (υπενθυμίζεται πως ο βαθμός σημαντικότητας κυμαίνεται από 1A-4, με το πιο υψηλό να θεωρείται το 1A). Σε καρδιολογικές παθήσεις που υπήρχε διάθεση πληθώρας πολυμορφισμών, τα SNPs με χαμηλότερους βαθμούς αποκλείστηκαν δια λόγους διασφάλισης ποιότητας προϊόντος. Σε περιπτώσεις όπου σε καρδιολογικές παθήσεις δεν υπήρχε μεγάλο εύρος διαθέσιμων πολυμορφισμών, επιλέχθηκαν και πολυμορφισμοί με χαμηλότερο επίπεδο σημαντικότητας.
- iii. Είχαν μελετηθεί σε έρευνες που αφορούσαν κυρίως σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Πολυμορφισμοί που αφορούσαν αμιγώς διαφορετικούς πληθυσμούς όπως Λατινο-Αμερικάνους ή Ασιάτες αποκλείστηκαν. Παρ όλα αυτά συγκαταλέχθηκαν εκείνοι οι πολυμορφισμοί όπου είχαν μελετηθεί σε έρευνες με ανάμεικτους πληθυσμούς (συμπεριλαμβανομένων και Ευρωπαίων) δια λόγους διασφάλισης προϊόντος.

Κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του Target determination δημιουργήθηκε ένας πίνακας δεδομένων που στηρίζεται στην μελέτη ανταγωνισμού – δηλαδή τα κύρια και σημαντικά SNPs που χρησιμοποιούνται από άλλες εταιρείες – καθώς και μελέτη άλλων σημαντικών SNPs από τις πλατφόρμες που κρίθηκαν σημαντικά για την ανάπτυξη του γενετικού τεστ.

Το πάνελ το οποίο σχηματίστηκε έχει την εξής μορφή χωρίστηκε σε 3 άξονες, ανάλογα με την κατεύθυνση που κατατάσσεται κάθε SNP. Συγκεκριμένα, οι 3 κύριοι άξονες είναι α) PGX DRUGS, που αναφέρεται στα φάρμακα που συνταγογραφούνται σε μεγάλο βαθμό δηλαδή τα πλέον σημαντικά φάρμακα έναντι καρδιολογικών ασθενειών και πως το εκάστοτε SNP μπορεί να επηρεάζει την απόκριση μεταβολισμού σε αυτούς, β) Κληρονομική προδιάθεση (HEREDITARY PREDISPOSITION) (Κληρονομική Προδιάθεση), όπου ουσιαστικά αναφέρονται SNPs που λειτουργούν ως γενετικοί φορείς που κληρονομούνται και μπορεί μελλοντικά να προκαλέσουν μια καρδιολογική πάθηση και γ) Τρόπος Ζωής (LIFESTYLE), που αφορά πρωταρχικά δείγματα που μπορούν μελλοντικά να αναπτύξουν καρδιολογικά προβλήματα (πχ σχετιζόμενα με την HDL, ρίσκο για στεφανιαία νόσο κ).

Ο Πίνακας 2 που σχηματίζεται έχει την εξής μορφή:

- Στήλη A: Οι 3 κύριοι άξονες επιμέρους που περιεγράφηκαν παραπάνω
- Στήλη B: Μόρια. Αφορά τις δραστικές ουσίες ή τα φάρμακα που σχετίζονται με την κάθε πάθηση
- Στήλη C: Το γονίδιο στο οποίο βρίσκεται ο πολυμορφισμός
- Στήλη D: Ο πολυμορφισμός/ SNP
- Στήλη E: Φαινότυπος. Περιγράφεται ουσιαστικά τι προκαλεί ή/και με τι σχετίζεται η ύπαρξη του SNP σε έναν ασθενή
- Στήλη F: Ο βαθμός σημαντικότητας (level) του κάθε πολυμορφισμού

Λόγω αυξημένου όγκου των δεδομένων που δημιουργούνται σε κάθε βήμα προς την ανάπτυξη του διαγνωστικού τεστ, στους πίνακες των υπομνημάτων θα τοποθετηθούν οι στήλες που σε κάθε βήμα κρίνονται οι πιο σημαντικές και που ταυτόχρονα δεν συμπεριλαμβάνονταν σε προηγούμενους Πίνακες. Η διαδικασία είναι αλυσιδωτή, δηλαδή κάθε Πίνακας διατηρεί όλα του τα στοιχεία και σε κάθε βήμα προστίθενται καινούργια δεδομένα/πληροφορίες στους παράγωγους Πίνακες.

Στο επόμενο βήμα έχοντας τον κατάλογο των στόχων αναπτύχθηκε το πάνελ. (Πίνακας 3). Με βάση τον κεντρικό άξονα και τον συγκεντρωτικό κατάλογο πολυμορφισμών, έλαβε χώρα σε βάθος διερεύνηση των στοιχείων αυτών. Στον Πίνακα 3 (πάνελ) συμπεριλαμβάνονται επίσης τα εξής στοιχεία:

- Στήλη G: Παιδιατρικό. Αν ο πολυμορφισμός έχει ερευνηθεί πως καλύπτει και παιδιατρικές ανάγκες και θα μπορούσε να τις ικανοποιήσει
- Στήλη I: P-value
- Στήλη J: Στατιστικά δεδομένα (OR/HR)
- Στήλη K: Reference Ο σύνδεσμος ή το ID μέσω του οποίου βρέθηκαν τα στοιχεία με τη βοήθεια μιας ανάλογης πλατφόρμας

Τα παραπάνω αναφέρονται στον κύριο άξονα του τεστ, που είναι το PGX (PGX-core DRUGS). Ουσιαστικά ξεκινάει να σχηματίζεται η σχέση trait-drug ή drug result. Για τους άλλους δύο άξονες του τεστ, δηλαδή το Hereditary Predisposition και το Lifestyle, δεν περιλαμβάνονται σχετικά molecules/φάρμακα καθώς αναφέρονται σε προδιάθεση είτε κληρονομική, είτε προδιάθεση που σχετίζεται έμμεσα με ανάπτυξη καρδιολογικών προβλημάτων όπως χαμηλές ή υψηλές τιμές HDL, LDL, τριγλυκεριδίων.

Εν αντιθέση με το PGX, το lifestyle section του Panel περιλαμβάνει στη στήλη H συγκεκριμένες βάσεις για κάθε variant. Η ύπαρξη ή μη των συγκεκριμένων βάσεων στους πολυμορφισμούς που μελετιούνται σχετίζονται με την εμφάνιση ή μη αντίστοιχων πολυμορφισμών.

Από τις επεξεργασίες και τις συλλογές που αναλύθηκαν παραπάνω σχηματίζεται ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 4) στον οποίο συγκεντρώνονται πλέον τα στοιχεία που αφορούν το σύνολο των χημικών μορίων που αφορούν κλασσικές θεραπείες για καρδιολογικές παθήσεις και στους πολυμορφισμούς που απαντάται το κάθε ένα στο γενετικό τεστ. Κάποιο πολυμορφισμοί είναι φυσικό να απαντούν σε ίδια χημικά μόρια/φάρμακα. Ο Πίνακας 4 με τα τελικά συνολικά στοιχεία που θα χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη του διαγνωστικού τεστ γίνονται σε αυτό το καθοριστικό βήμα – δηλαδή αυτό της ανάπτυξης του Panel – και όχι νωρίτερα καθώς και από το βήμα έγινε συλλογή νέων πολυμορφισμών ή κυρίως αφαίρεση ορισμένων που τελικώς δεν πληρώσουν προϋποθέσεις ένταξης. Στο σχετικό υπόμνημα παρουσιάζεται Ο Πίνακας που δημιουργείται.

Από τον Πίνακα 4 φαίνεται πως οι περισσότεροι πολυμορφισμοί αφορούν τα μόρια της βαρφαρίνης (warfarin) με 10 traits, της ατενολόλης (atenolol) με 9 και των κλοπιδογρέλη

(clopidogrel) και πραβαστατίνη (pravastatin) με 7 traits στο σύνολο. Οι χημικές αυτές δομές είναι κυριάρχα φάρμακα στο χώρο των καρδιολογικών παθήσεων και χρησιμοποιούνται εκτενώς. Αυτό υποδεικνύει κατά κάποιον τρόπο πως το διαγνωστικό τεστ κινείται ήδη σε άξονα με μεγάλο βαθμό σημαντικότητας, καθώς αφορά μείζοντα φάρμακα στο καρδιολογικό υπόβαθρο οπότε και οι αναλύσεις που θα φέρει εις πέρας αφορούν ένα μεγάλο και σημαντικό κομμάτι πληθυσμού.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι στην ανάπτυξη προϊόντων στα πλαίσια της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης ιατρικής είναι πως ακόμα και μετά τη συλλογή των στόχων που θα αξιοποιηθούν και στο χρονικό διάστημα μέχρι να εγκριθεί η άδεια να κυκλοφορήσει το προϊόν στην αγορά, αλλά ακόμα και μετά την κυκλοφορία του στην αγορά οι στόχοι δεν θεωρούνται δεδομένοι και πρέπει διαρκώς να γίνεται επαναξιολόγηση αυτών. Πρόκειται ουσιαστικά για μια δυναμική διεργασία, ιδιαίτερα ευαίσθητη, στην οποία απαιτείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα να επαναξιολογούνται οι στόχοι που ήδη έχουν επιλεχθεί αλλά και να ερευνώνται πιθανοί νέοι που θα πληρούσαν τα κριτήρια και θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στο προϊόν.

2.5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Έχοντας ως βάση το πάνελ που σχηματίστηκε, δημιουργείται στο επόμενο βήμα η Βάση Δεδομένων (Data Base) πάνω στην οποία θα στηριχθεί όλο το τελικό εγχείρημα για να καταλήξει η ανάπτυξη του τελικού προϊόντος/ διαγνωστικού τεστ, ενώ βάσει της DataBase κρίνεται τόσο η έγκρισή του όσο και η κυκλοφορία του στην αγορά.

Αρχικά, στη βάση δεδομένων πραγματοποιήθηκε εισαγωγή κάποιων επιπλέον πληροφοριών (στήλες) καθώς και περαιτέρω επανεξέταση όλων των πολυμορφισμών. Με τη διαδικασία αυτή για κάθε πολυμορφισμό προστέθηκε λεπτομερειακά η πιθανότητα εμφάνισης συγκεκριμένου φαινοτύπου ανάλογα με τα διαφορετικά ζεύγη βάσεων σε αυτόν.

Ο τελικός πίνακας (Πίνακας 5) της DataBase που προκύπτει έχει ως εξής:

- Στήλη Α: Οι 3 κύριοι άξονες που περιεγράφηκαν παραπάνω

- Στήλη B: Molecules. Αφορά τις δραστικές ουσίες ή τα φάρμακα που σχετίζονται με καρδιολογικές παθήσεις.
- Στήλη C: Το γονίδιο στο οποίο βρίσκεται ο πολυμορφισμός.
- Στήλη D: Variant: Ο πολυμορφισμός/ SNP
- Στήλη E: Φαινότυπος. Περιγράφεται ουσιαστικά τι προκαλεί ή/και με τι σχετίζεται η ύπαρξη του SNP σε έναν ασθενή.
- Στήλη F: Ο βαθμός σημαντικότητας του κάθε πολυμορφισμού (Level).
- Στήλη G: Type. Με τί σχετίζεται ο συγκεκριμένος φαινότυπος του πολυμορφισμού (δραστικότητα/efficacy, τοξικότητα/toxicity, μεταβολισμός φαρμάκου, δοσολογία/dosage).
- Στήλη H: Αλληλόμορφα (Alleles). Τα διαφορετικά αλληλόμορφα που υπάρχει η πιθανότητα να εμφανιστούν για κάθε πολυμορφισμό.
- Στήλη I: Info. Στη στήλη αυτή γίνεται λεπτομερής καταγραφή της ανάλυσης του πολυμορφισμού για κάθε γενετικό τόπο. Ουσιαστικά δίνεται η απάντηση και το ρίσκο του φαινοτύπου που θα εμφανιστεί ανάλογα με το αλληλόμορφο που εμφανίζεται.
- Στήλη J: Οι καταγραφές της στήλης I στα αγγλικά
- Στήλη K: Pediatric. Εάν οι εγγραφές εμφανίζονται και έχουν δυνατότητα φαρμακολογικής απάντησης σε παιδιά.
- Στήλη L: Reference. Ο κωδικός του πολυμορφισμού από την πλατφόρμα στην οποία βρέθηκε ώστε να είναι όσο το δυνατόν πιο εύκολο να εντοπιστεί και να ξαναμελετηθεί αν αυτό κριθεί απαραίτητο (καθώς και βιβλιογραφία όπου αυτή χρησιμοποιήθηκε).
- Στήλη M: p-value. Ο βαθμός σημαντικότητας p-value αποτελεί καθοριστικό παράγοντα που κρίνει κατά πόσο ένα δεδομένο είναι στατιστικά σημαντικό. Εάν το p-value είναι μικρότερο του 0,5 τότε το στατιστικό αυτό κρίνεται αξιόλογο και μπορεί να προστεθεί. Σε διαφορετική περίπτωση απορρίπτεται.
- Στήλη N: Statistical analysis (OR and HR).

Ο λόγος πιθανοτήτων (OR) είναι ένα μέτρο συσχέτισης μεταξύ μιας έκθεσης και ενός αποτελέσματος. Το OR αντιπροσωπεύει τις πιθανότητες να προκύψει ένα αποτέλεσμα δεδομένης μιας συγκεκριμένης έκθεσης, σε σύγκριση με τις πιθανότητες του αποτελέσματος που προέκυψε απουσία αυτής της έκθεσης. (Magdalena Szumilas, Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 19, 3, 8 2010)

Το HR ή αλλιώς Hazard Ratio είναι η αναλογία κινδύνου περιγράφει τον σχετικό κίνδυνο της επιπλοκής με βάση τη σύγκριση των ποσοστών συμβάντων. Οι λόγοι κινδύνου έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν το αποτέλεσμα θεραπευτικών δοκιμών όπου το ερώτημα είναι σε ποιο βαθμό η θεραπεία μπορεί να συντομεύσει τη διάρκεια της ασθένειας. (Spotswood L. Spruance, Julia E. Reid et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48, 8, 8 2004). Το HR χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει τα αποτελέσματα των μελετών φαρμάκων.

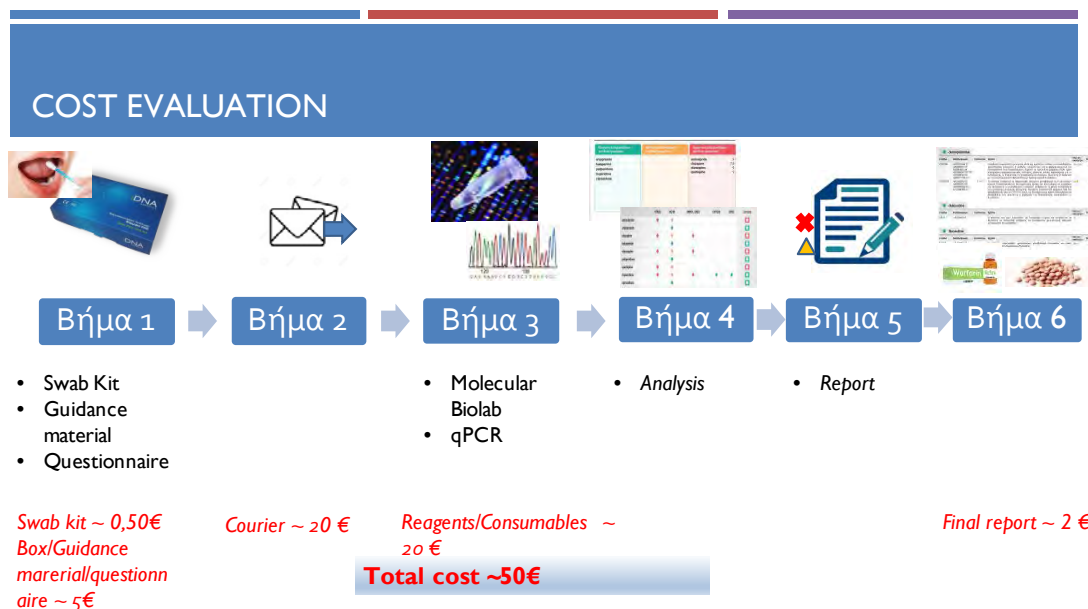
Πάνω στον Πίνακα του DataBase ουσιαστικά η εταιρεία θα διατηρεί συγκεντρωτικά τα δεδομένα της και τον συνολικό όγκο των πολυμορφισμών που πρόκειται να συμπεριλάβει στο διαγνωστικό τεστ. Από εκεί και έπειτα για κάθε νέο πολυμορφισμό που θέλει να προσθέσει μπορεί απευθείας να προστεθεί απάνω στο DataBase και να το επικαιροποιηθεί απευθείας. Υπενθυμίζεται ότι η μόρφη του DataBase είναι μια δυναμική λειτουργία και αρκετά συχνά απαιτείται η επικαιροποίησή της ώστε το προϊόν να είναι πάντοτε σύμφωνο με την τρέχουσα βιβλιογραφία και να μην αποκλίνουν τα δεδομένα του. Με αυτόν τον τρόπο μάλιστα καταφέρνει και να αναπτύσσει συνεχώς το βέλτιστο ανταγωνιστικό περιβάλλον αλλά και το προφίλ ενός σταθερού ως προς την αξία του στην αγορά προϊόντος.

2.6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΤΕΣΤ

Για να καταλήξει ένα οποιοδήποτε προϊόν στην παραγωγή και τη διάθεση του στο αγοραστικό κοινό προηγείται μια ανάλυση κόστους/εξόδων και αναμενόμενων εσόδων. Ακόμα και αν το προϊόν φαίνεται να είναι υποσχόμενο ή φαινομενικά να πληροί ανταγωνιστικές προδιαγραφές, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον οικονομοτεχνικό σχεδιασμό του. Αν για όλη την πορεία ανάπτυξής απαιτείται κόστος τέτοιο που δεν καλύπτεται από τα αναμενόμενα έσοδα από την κυκλοφορία, δηλαδή προκύπτει αρνητικό ισοζύγιο μεταξύ κόστους παραγωγής και προσδοκώμενου τότε το εγχείρημα δεν τελεσφορεί και το προϊόν δεν φτάνει σε τελικό στάδιο.

Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε οικονομική ανάλυση του κόστους ανάπτυξης του τεστ (cost evaluation). Για την ανάλυση αυτή, κάθε βήμα από την πρώτη κιόλας ημέρα σχεδιασμού και ανάπτυξης του τεστ μέχρι και μετά την κυκλοφορία του αναλύθηκαν διεξοδικά. Τα στάδια ανάπτυξης που συντέλεσαν στο cost evaluation είναι τα εξής:

- Αρχικά αντικείμενα: Στειλεοί , Κουτί , οδηγίες χρήστη, ερωτηματολόγια→ αναμενόμενο κόστος 5,50 €
- Διανομή 20 €
- Εργαστηριακός εξοπλισμός και αναλύσεις 20 €
- Τελική αναφορά 2 €



Εικόνα 1 Μελέτη κόστους προϊόντος / Cost evaluation

Το συνολικό αναμενόμενο κόστος εκτιμάται σε περίπου 50 €. Αυτή είναι μια ενδεικτική τιμή που το τεστ θα κοστίσει στην εταιρεία και περιλαμβάνει τα έξοδα αποστολής, παραλαβής, τα αναλώσιμα και την εργαστηριακή ανάλυση. Από αυτό το σημείο και έπειτα υπολογίζεται και η τελική τιμή πώλησης του προϊόντος όταν αυτό πρόκειται να γίνει διαθέσιμο στην αγορά.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από όλη τη διαδικασία που αναλύθηκε παραπάνω, σχηματίστηκε ένα τελικό προϊόν, ένα διαγνωστικό τεστ που σκοπό έχει την έγκαιρη πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων αναλύοντας τους πολυμορφισμούς που κάθε άτομο φέρει και υπολογίζοντας ένα ποσοστό ρίσκου, αποτελώντας συμβουλευτικό οδηγό για τη μείωση ή/και την άρση των φαρμάκων. Το παρόν φαρμακογονιδιωματικό τεστ παρέχει γενετικές πληροφορίες, οι οποίες δυνητικά αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τους επαγγελματίες της υγείας για την εφαρμογή εξατομικευμένης προληπτικής ιατρικής. Συγκεκριμένα το τελικό διαγνωστικό τεστ που δημιουργήθηκε αποτελείται από 97 πολυμορφισμούς SNPs που κατηγοριοποιούνται ως PGX core section, 11 πολυμορφισμούς που αφορούν την κληρονομική προδιάθεση (hereditary predisposition) και 36 στην κατηγορία Lifestyle. Από περαιτέρω ανάλυση του τελικού DataBase που αναπτύσσεται βλέπουμε ότι τελικά αναφέρονται 35 συνολικές χημικές ουσίες/φάρμακα (drug molecules) και 45 συνολικοί πολυμορφισμοί (κάποιοι χρησιμοποιήθηκαν πάνω από μία φορά – duplicates), ενώ το 40% των πολυμορφισμών – στόχων αναφέρεται σε στεφανιαίες παθήσεις. Οι παραπάνω πολυμορφισμοί και οι Πίνακες που τους συνοδεύουν σε κάθε επιμέρους βήμα θέτουν τις βάσεις για να συνεχιστεί να αναπτύσσεται το γενετικό τεστ.

Η πορεία που ακολουθείται μετά τις παραπάνω διαδικασίες φέρει έναν αριθμό βημάτων μέχρι το προϊόν να είναι έτοιμο να κυκλοφορήσει. Αρχικά, πρέπει να γίνει λεπτομερής μελέτη και ανάπτυξη των παραγόντων εκείνων που εργαστηριακά θα επιτρέπουν την ανίχνευση και την αλληλούχιση των περιοχών που μας ενδιαφέρουν. Έπειτα πρέπει να βρεθούν επιπλέον και σε βάθος στατιστικά δεδομένα για κάθε πολυμορφισμό που να δίνουν ολοκληρωμένη εικόνα των πιθανοτήτων εμφάνισης των αντίστοιχων φαινοτύπων, ενώ με γνώμονα αυτά θα δημιουργηθούν και καμπύλες ανάλυσης που θα εμφανίζουν οπτικοποιημένα όλα τα πιθανά ρίσκα για έναν ασθενή. Τα δεδομένα αυτά θα εμφανίζονται με ποσοστά κινδύνου (risk factors) τόσο στον ασθενή όσο και στον προσωπικό του γιατρό.

Το κομμάτι που αναφέρεται στην κληρονομική προδιάθεση του τεστ (hereditary predisposition) φαίνεται να είναι η πιο λεπτή και λευκή γραμμή του τεστ. Αυτό συμβαίνει διότι η βιβλιογραφία και οι πηγές που αναφέρονται στους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς δεν φαίνεται να έχουν εμπειριστατωμένη επιστημονική βάση, ενώ η αξιοπιστία τους κρίνεται αμφίβολη συγκριτικά πάντα με την εμπειριστατωμένη ανάλυση που αφορά τους πολυμορφισμούς όλου του υπόλοιπου γενετικού τεστ.

Αξίζει να τονιστεί πως ένα μεγάλο μέρος των πολυμορφισμών που προσδιορίστηκαν απαντούν σε απόκριση σε φάρμακα όπως η βαρφαρίνη, η κλοπιδογρέλη, η ατενολόλη και η πραβαστατίνη. Αυτό αποτελεί ένα αρκετά σημαντικό στοιχείο που αφορά το DataBase καθώς βλέπουμε πως κύρια φάρμακα στην καρδιολογικά και στις καρδιολογικές παθήσεις αναλύονται σύμφωνα με το διαγνωστικό τεστ, οπότε και μία μεγάλη μερίδα πληθυσμού μπορεί να το αξιοποιήσει.

Όσον αφορά τις μελλοντικές κατευθύνσεις αυτές επικεντρώνονται στην ισχυροποιήσεις όλων των πολυμορφισμών που εντάσσονται στο DataBase. Όσο μεγαλύτερος ο βαθμός σημαντικότητας των πολυμορφισμών που χρησιμοποιεί το τεστ, τόσο θα αυξάνεται και η αξία του και η σταθερότητά του ως προϊόν. Αυτό βέβαια έρχεται ως αποτέλεσμα της παγκόσμιας βιβλιογραφίας και των μελετών.

Η εξατομικευμένη ιατρική είναι προ των πυλών να επαληθεύσει τις μελλοντικές κατευθύνσεις που η πλειοψηφία του χώρου της φαρμακογονιδιωματικής κάνει λόγο. Διαγνωστικά τεστ που αναλύουν γενετικούς τόπους προσδιορίζοντας και εκφράζοντας ανάλογα ρίσκα εμφάνισης διαφορετικών φαινοτύπων από τα συνηθισμένα είναι σίγουρα η τάση της εποχής που συνεχώς επαληθεύεται. Με την πάροδο του χρόνου και εφόσον τα διαγνωστικά τεστ του είδους θα αναλύουν ολοένα και με μεγαλύτερη ακρίβεια, η προσοχή του χώρου θα στραφεί προς το κομμάτι της κληρονομικής προδιάθεσης. Θα γίνεται δηλαδή συνεχής προσπάθεια μιας έγκυρης και χρονικά σύντομης αλλά και με ακρίβεια ανάλυσης της προδιάθεσης να εμφανίσει ένα άτομο μια συγκεκριμένη καρδιολογική πάθηση.

4. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 Μελέτη ανταγωνισμού

	<u>Company A</u>	-	<u>Company B</u>	<u>Company C</u>	<u>Company D</u>
<u>warfarin</u>	rs9923231		rs9923231	CYP2C9 *1/*1	rs9923231
	rs9934438			VKORC1 WT/-1639G>A	
	rs7294				
	rs17708472	Level 4			
	rs2359612				
	rs8050894				rs8050894
	rs7900194	African American			
	rs28371686				
	rs56165452				rs56165452
	rs28371685	African American			
	rs9332131	African American			
<u>rosuvastatin</u>	rs2231142			CYP3A5 *1A/*3A	
	rs118192172			SLCO1B1 *1/*1	
<u>pravastatin</u>	rs4149056	Mostly Black people	rs17244841		
	rs1801133				
	rs2032582				
	rs118192172				
	rs4149015				
<u>atorvastatin</u>	rs2032582				rs2032582
	rs1045642				rs1045642
	rs2231142				
	rs118192172				
	rs4149056				
<u>simvastatin</u>	rs4149056		rs4149056	SLCO1B1 *1/*1	
	rs2032582				
	rs4149081				

	<u>Company A</u>	-	<u>Company B</u>	<u>Company C</u>	<u>Company D</u>
	rs776746	Level 4			
	rs1045642				
	rs2231142				
	rs118192172				rs118192172
<u>clopidogrel</u>	rs71647871			CYP2C19 *1/*2	
	rs762551	East Asian			
	rs1045642				
	rs2242480	Level 4			
<u>propafenone</u>	CYP2D6 *4/*4			CYP2D6 *4/*10	CYP2D6 *4/*4
<u>digoxin</u>	rs1045642				rs1045642
<u>metoprolol</u>	CYP2D6 *4/*4			CYP2D6 *4/*10	CYP2D6 *4/*4
<u>flecainide</u>	CYP2D6 *4/*4			CYP2D6 *4/*10	CYP2D6 *4/*4
<u>atenolol</u>	rs1051375			ADRA2A WT/c.-217G>A	
	rs5051				
	rs5370				
	rs699				
	rs5443				
	rs2301339				
	rs688				
	rs11039149				
<u>benazepril</u>	rs5051				
<u>imidapril</u>	rs5051				
<u>verapamil</u>	rs1051375				
	rs11739136				
	rs11039149				
<u>lovastatin</u>	rs776746			CYP3A5 *1A/*3A	
	rs118192172				
<u>irbesartan</u>	rs699				
Phenprocoumon			rs9923231	CYP4F2 *1/*1	
Hydrochlorothiazide		African American	rs7297610		

	<u>Company A</u>	-	<u>Compan y B</u>	<u>Company C</u>	<u>Company D</u>
Ranolazine				CYP2D6 *4/*10	
Dronedarone				CYP3A4 *1A/*1B	
Rivaroxaban				CYP3A4 *1A/*1B	
Fenofibrate				APOB c.8216C>T/c.821 6C>T	
Ticagrelor				CYP2C19 *1/*2	
Carvedilol				CYP2D6 *4/*10	
Nebivolol				CYP2D6 *4/*10	
Propranolol				CYP2D6 *4/*10	
Diltiazem				CYP3A4 *1A/*1B	
Ivabradine				CYP3A4 *1A/*1B	
Cilostazol				CYP3A5 *1A/*3A	
Hydralazine				NAT2 *4/*12	

Πίνακας 2 Target Determination

**PGX
Drug
s**

A/A	Molecules	Gene	Variant	Phenotype	Level
1	Ace Inhibitors	AGT	rs699	Hypertension	3
2	Ace Inhibitors	ADRB2	rs1042713	Heart Failure	3
3	amlodipine ; chlorthalidone	NPPA	rs5065	Cardiovascular Diseases; Coronary Disease; Stroke	3
4	anthracyclines and related substances	CBR1	rs9024	Cardiomyopathies; Neoplasms	3
5	anthracyclines and related substances	HAS3	rs2232228	Cardiomyopathies	3
6	anthracyclines and related substances	CBR3	rs1056892	Heart Failure	3
7	Antiinflammatory agents, non-steroids	AGT	rs943580	Acute coronary syndrome	3
8	Antiinflammatory agents, non-steroids	CDKN2B-AS1	rs10757274	Acute coronary syndrome	3
9	Antiinflammatory agents, non-steroids	PTGS1	rs10306135	Acute coronary syndrome	3
10	antipsychotics	COMT	rs4680	Diastolic Blood Pressure	3
11	aspirin; clopidogrel	PTGS1	rs10306114	Myocardial Infraction	3

12	aspirin; clopidogrel	ITGA2	rs1126643	Coronary Artery Disease; Coronary Disease; Myocardial Infarction	3
13	aspirin; clopidogrel	CYP4F2	rs2108622	Acute coronary syndrome	3
14	atenolol	ADRA2A	rs1800545	Hypertrophy, Left Ventricular	3
15	atenolol	AGT	rs5051	Hypertension	3
16	atenolol	NR1H3	rs11039149	Hypertension	3
17	atenolol	LDLR	rs688	Hypertension	3
18	atenolol	NR1H3	rs11039149	Coronary Artery Disease / Hypertension	3
19	atenolol	GNB3	rs2301339	Hypertension	3
20	atenolol	GNB3	rs5443	Hypertension	3
21	atenolol	AGT	rs699	Hypertension	3
22	atenolol; verapamil	CACNA1C	rs1051375	Coronary Artery Disease / Hypertension	3
23	atorvastati n	FDPS	rs2297480	Coronary Disease	3
24	atorvastati n	POR	rs1057868	familial hypercholesterol emia	3
25	atorvastati n	APOE	rs7412	Coronary Disease; Hyperlipidemias	2B
26	atorvastati n	KIF6	rs20455	Coronary Disease; Hypercholesterol emia; Myocardial Infarction	3
27	atorvastati n; Bisphosph onates	FDPS	rs11264359	Coronary Disease; Osteoporosis	3
28	atorvastati n; simvastatin	RYR2	rs2819742	Cardiovascular Diseases	3
29	Benazepril	MTHFR	rs1801133	Hypertension	3
30	Benazepril	MTHFR	rs1801133	Hypertension	3

31	Beta Blocking Agents	PPARA	rs4253778	Coronary Disease	3
32	bucindolol	ADRB1	rs1801253	Heart Failure	3
33	captopril	ACE	rs1799752	Heart Failure	2A
34	carvedilol	ADRB2	rs1042714	Heart Failure	3
35	carvedilol	CYP2D6	CYP2D6*1;CYP2D6*3;CYP2D6*4;CYP2D6*10	Heart Failure	3
36	carvedilol	UGT1A1	rs4148323	Heart Failure	3
37	carvedilol	ADRB2	rs1042714	Heart Failure	3
38	clopidogrel	CYP2C19	CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP2C19*3; CYP2C19*17	Cardiovascular Diseases	1A
39	clopidogrel	CYP2C19	CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP2C19*3; CYP2C19*4; CYP2C19*5; CYP2C19*6; CYP2C19*8; CYP2C19*17	Acute coronary syndrome	1A
40	clopidogrel	CES1	rs71647871		2B
41	clopidogrel	CES1P1	rs3785161	Coronary Disease	3
42	clopidogrel	ABCB1	rs1045642	Coronary Disease; Hemorrhage	3
43	clopidogrel	CES1	rs2307240	Acute coronary syndrome	3
44	clopidogrel	ABCB1	rs1128503		3
45	corticosteroids	CRHR1	rs1876828	Asthma	3
46	dalcetrapib	ADCY9	rs1967309	Acute coronary syndrome	3
47	digoxin	ABCB1	rs1128503		3
48	enalapril	ADRB2	rs1042714	Hypertrophy, Left Ventricular	3
49	enalapril	ACE	rs1799752	Arteriosclerosis; Coronary Disease; Essential hypertension; glomerular	3

				disease; Glomerulonephritis, IGA; Kidney Diseases	
50	fenofibrate	IL6	rs1800795	Cardiovascular Diseases	3
51	flecainide	CYP2D6	CYP2D6*1; CYP2D6*4; CYP2D6*5; CYP2D6*10; CYP2D6*21; CYP2D6*36	Arrhythmias, Cardiac	1A
51	furosemide	ABCC4	rs17268282	Heart Failure	3
52	hormonal contraceptives for systemic use	F2	rs1799963	Thrombosis	3
53	hormonal contraceptives for systemic use	F5	rs6025	Thrombosis	1A
54	hmg coa reductase inhibitors	CXCL5	rs352046	Acute coronary syndrome	3
55	hmg coa reductase inhibitors	CELSR2-PSRC1-SORT1	rs646776	Coronary Disease	3
56	hmg coa reductase inhibitors	CETP	rs1532624	Hyperlipidemias	3
57	HMG CoA reductase inhibitors, other combinations	EYS	rs9342288	Cardiovascular Diseases; Rhabdomyolysis	3
58	hydrochlorothiazide	ADD1	rs4961	Essential hypertension; Hypertension	2B
59	hydrochlorothiazide	PRKCA	rs16960228	Hypertension	3
60	irbesartan	APOB	rs1801701	Hypertrophy, Left Ventricular	3
61	irbesartan	APOB	rs1367117	Hypertension	3

62	irbesartan	AGTR1	rs5186	HypertensionHypertrophy, Left Ventricular	3
63	irbesartan	ACE	rs1799752	Hypertension, Hypertrophy, Left Ventricular	3
64	losartan	CAMK1D	rs10752271	Essential hypertension	3
65	losartan	CAMK1D	rs10737062	Essential hypertension	3
66	lovastatin	CYP3A5	rs776746	Arteriosclerosis	3
67	metoprolol	CYP2D6	CYP2D6*1; CYP2D6*2; CYP2D6*3; CYP2D6*4; CYP2D6*5; CYP2D6*6; CYP2D6*9; CYP2D6*10; CYP2D6*17; CYP2D6*29; CYP2D6*31; CYP2D6*35; CYP2D6*41	Hypertension	1A
68	prasugrel	CYP2C19	CYP2C19*1; CYP2C19*17	Acute coronary syndrome	3
69	prasugrel	CYP2C19	rs4244285	Acute coronary syndrome	3
70	pravastatin	ADAMTS1	rs428785	Coronary Disease, Myocardial Infarction	3
71	pravastatin	ADAMTS1	rs428785	Coronary Disease; Myocardial Infarction	3
72	pravastatin	ABCA1	rs2230806	Coronary Disease	3
73	pravastatin	SLCO1B1	rs4149015	Metabolism/PK	3
74	pravastatin	MTHFR	rs1801133	Myocardial Infarction	3
75	pravastatin	KIF6	rs20455	Coronary Disease, Myocardial Infarction	2B
76	pravastatin	ABCB1	rs2032582	Acute coronary syndrome	3
77	propafenone	CYP2D6	CYP2D6*1; CYP2D6*3; CYP2D6*4; CYP2D6*10	Heart Failure	3

78	propafenone	CYP2D6	CYP2D6*1; CYP2D6*2; CYP2D6*5; CYP2D6*10; CYP2D6*36	Arrhythmias, Cardiac; Tachycardia	1A
79	regadenoson	AMPD1	rs17602729	Systolic Blood Pressure	3
80	rosuvastatin	CRP	rs1205	Coronary Disease	3
81	rosuvastatin	SLCO1B1	SLCO1B1*1; SLCO1B1*5; SLCO1B1*9; SLCO1B1*14; SLCO1B1*15		3
82	rosuvastatin	ABCG2	rs2231142	Hypercholesterolemia; Myocardial Infarction	2A
83	salvianolic acid b	NOS3	rs1799983	Coronary Disease	3
84	simvastatin	SLCO1B1	rs4149081	Coronary Disease	3
85	simvastatin	LEPR	rs1137101	Coronary Disease	3
86	tacrolimus	CYP3A5	CYP3A5*1; CYP3A5*3; CYP3A5*6; CYP3A5*7	heart transplantationh ematopoietic stem cell transplantationK idney Transplantationl ung transplantation	1A
87	ticagrelor	CYP3A4	rs56324128	Acute coronary syndrome	3
88	warfarin	CYP2C9	CYP2C9*1; CYP2C9*2; CYP2C9*3; CYP2C9*4; CYP2C9*5; CYP2C9*6; CYP2C9*8; CYP2C9*11	Cardiovascular Diseases	1A
89	warfarin	CYP2C9	CYP2C9*1;CYP2C9*2;CYP 2C9*3	Atrial Fibrillation	2A
90	warfarin	NQO1	rs1800566	Thrombosis	3
91	warfarin	GGCX	rs2592551	Atrial Fibrillation	3
92	warfarin	CYP4F2	rs2108622	Atrial Fibrillation	1A
93	warfarin	VKORC1	rs9923231		1A
94	warfarin	VKORC1	rs9934438		1B
95	warfarin	VKORC1	rs7294		1B

96	warfarin	VKORC1	rs2359612	1B
97	warfarin	VKORC1	rs8050894	2A

Hereditary predisposition

A/A	Molecules	Gene	Variant	Phenotype	Level
1		CAMK1	rs7214723		
2	Diastolic blood pressure; hypertension	CaMK4	rs10491334		
3	coronary artery disease; Hyperhomocysteinemia; Thrombosis	MTHFR	rs1801133	Folate Levels	
5	atrial fibrillation	PITX2	rs2200733		
6	Coronary artery disease	CDH13	rs8055236		
7	Dyslipidemia	APOE	rs429358		
8	hypertriglyceridemia	APOE	rs7412		
9	Coronary artery disease	LPL	rs17411031		
10	Coronary artery disease	CDKN2B	rs1333049		
11	Coronary artery disease	CXCL12	rs1746048		

Lifestyle

A/A	Molecules	Gene
1	asthma	17q21
2	Trans Fats	FADS1
3	HDL	ABCA1
4	HDL	ANGPTL4
5	HDL	FADS1
6	HDL	GALNT2
7	HDL	HNF4A
8	LDL, HDL	LCAT
9	HDL	LIPC
10	HDL	LIPG
11	HDL	LPL
12	HDL, triglycerides	PLTP
13	HDL	TTC39B

14	HDL	ZNF259
15	risk for carotid artery disease	MAFB
16	risk for carotid artery disease	NCAN
17	risk of coronary artery disease	PCSK9
18	LDL	ABCG8
19	LDL	HNF1A
20	risk for carotid artery disease.	Intergenic
21	Triglycerides	ANGPTL3
22	Triglycerides	APOB
23	Triglycerides	FADS1
24	Type 2 diabetes, hypertriglyceridemia	GCKR
25	Increased HDL	LPL
26	Increased triglycerides	PLTP
27	risk of coronary artery disease	TRIB1
28	HDL	ZNF259
29	HDL	ACP2
30	LDL	CR1L
31	HDL and LDL, triglycerides	FADS2
32	LDL, HDL and Triglycerides	OR4A46P
33	HDL, LDL, Triglycerides	DNAH11
34	HDL and Triglycerides, LDL	ABCG5
35	HDL, LDL, triglycerides	XKR6
36	triglycerides	XKR6

Πίνακας 3: Panel

Variant	Level	P- VALU E	Statistica l analysis
rs699	3	0.02	
rs1042713	3		
rs5065	3		
rs9024	3	0.05	
rs2232228	3	0.003	
rs1056892	3	0.006	
rs943580	3	0.028	
rs10757274	3	0.028	OR: 0.49
rs10306135	3	0.016	OR: 7.33
rs4680	3	< 0.05	
rs10306114	3	0.001	HR: 2.55
rs1126643	3	< 0.05	
rs2108622	3	0.029	OR: 3.532
rs1800545	3	0.006	
rs5051	3	0.001	
rs11039149	3	0.003	OR: 0.62
rs688	3		
rs11039149	3	0.003	OR: 0.62
rs2301339	3	< 0.001	
rs5443	3	< 0.001	
rs699	3	0.008	
rs1051375	3	0.01	OR: 4.59
rs2297480	3	0.02	
rs1057868	3	0.026	
rs7412	2B	3.9E-4	
rs20455	3	1.0E-4	HR: 0.6
rs11264359	3	0.01	
rs2819742	3	0.048	OR: 1.31
rs1801133	3	0.003	
rs1801133	3	0.003	
rs4253778	3	0.011	HR: 0.52
rs1801253	3		
rs1799752	2A	< 0.01	
rs1042714	3		
CYP2D6*1;CYP2D6*3;CYP2D6*4;CYP2D6*10	3	0.02	

rs4148323	3	< 0.05	
rs1042714	3		
CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP2C19*3; CYP2C19*17	1A	2.2E-15	
CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP2C19*3; CYP2C19*4; CYP2C19*5; CYP2C19*6; CYP2C19*8; CYP2C19*17	1A	0.003	HR: 1.98
rs71647871	2B	0.003	
rs3785161	3	0.014	
rs1045642	3	0.015	OR: 1.805
rs2307240	3	< 0.001	
rs1128503	3	0.021	
rs1876828	3	0.006	
rs1967309	3	0.004	
rs1128503	3		
rs1042714	3	< 0.05	
rs1799752	3	< 0.01	
rs1800795	3	0.04	
CYP2D6*1; CYP2D6*4; CYP2D6*5; CYP2D6*10; CYP2D6*21; CYP2D6*36	1A	0.001	
rs17268282	3	0.0001	
rs1799963	3	0.05	
rs6025	1A	0.05	
rs352046	3	0.002	HR: 3.09
rs646776	3	1.05e-9	
rs1532624	3	0.006	
rs9342288	3		OR: 1.81
rs4961	2B	< 0.01	
rs16960228	3	0.036	
rs1801701	3	0.01	
rs1367117	3	0.004	
rs5186	3	0.029	
rs1799752	3	0.0096	
rs10752271	3	1.2E-8	
rs10737062	3	1.8E-8	
rs776746	3	0.026	
CYP2D6*1; CYP2D6*2; CYP2D6*3; CYP2D6*4; CYP2D6*5; CYP2D6*6; CYP2D6*9; CYP2D6*10; CYP2D6*17; CYP2D6*29; CYP2D6*31; CYP2D6*35; CYP2D6*41	1A	< 0.0001	

CYP2C19*1; CYP2C19*17	3	0.02	OR: 2.5	
rs4244285	3	0.01		
rs428785	3	0.008		
rs428785	3	0.008	OR: 0.23	
rs2230806	3	< 0.05		
rs4149015	3	< 1.0E-4		
rs1801133	3	< 0.05		
rs20455	2B	1.0E-4		
rs2032582	3	0.042		
CYP2D6*1;CYP2D6*3;CYP2D6*4;CYP2D6*10	3	0.02		
CYP2D6*1; CYP2D6*2; CYP2D6*5; CYP2D6*10; CYP2D6*36	1A	< 0.001		
rs17602729	3	< 0.05		
rs1205	3	< 0.007		
SLCO1B1*1; SLCO1B1*5; SLCO1B1*9; SLCO1B1*14; SLCO1B1*15	3	< 0.05		
rs2231142	2A	6.0E-4		
rs1799983	3	0.028	OR: 2.45	
rs4149081	3	0.015		
rs1137101	3	< 0.05		
CYP3A5*1; CYP3A5*3; CYP3A5*6; CYP3A5*7	1A	0.002		
rs56324128	3	8.64E-12		
CYP2C9*1; CYP2C9*2; CYP2C9*3; CYP2C9*4; CYP2C9*5; CYP2C9*6; CYP2C9*8; CYP2C9*11	1A	< 0.001		
CYP2C9*1;CYP2C9*2;CYP2C9*3	2A	0.001		
rs1800566	3			
rs2592551	3	0.057		
rs2108622	1A	0.004		
rs9923231	1A	< 0.001		
rs9934438	1B	< 0.005		
rs7294	1B	< 0.001		
rs2359612	1B	< 0.001	HR: 2.38	
rs8050894	2A	< 0.001		

Πίνακας 4: Συνολικοί πολυμορφισμοί που αναφέρονται σε χημικά μόρια/φάρμακα

Molecules	Total Traits
Ace Inhibitors	2
anthracyclines and related substances	3
Antiinflammatory agents, non-steroids	3
antipsychotics	1
aspirin	3
atenolol	9
atorvastatin	6
Benazepril	2
Beta Blocking Agents	1
bucindolol	1
captopril	1
carvedilol	4
clopidogrel	7
corticosteroids	1
dalcetrapib	1
digoxin	1
enalapril	2
fenofibrate	1
flecainide	1
furosemide	1
hormonal contraceptives for systemic use	2
hmg coa reductase inhibitors	4
hydrochlorothiazide	1
irbesartan	4
losartan	2
lovastatin	1
metoprolol	1
prasugrel	2
pravastatin	7
propafenone	2
regadenoson	1
rosuvastatin	3
salvianolic acid b	1

simvastatin	2
tacrolimus	1
ticagrelor	1
warfarin	10

Πίνακας 5 DataBase

Variant	Alleles	Info
rs699	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικό ύ επεισοδίου όταν λαμβάνουν ACE inhibitors
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικό

		ύ επεισοδίου όταν λαμβάνουν ACE inhibitors
-	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπέρταση έχουν μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικό ύ επεισοδίου όταν λαμβάνουν ACE inhibitors
rs1042713	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομεία κές μονάδες μετά την λήψη φαρμάκων σχετικών με καρδιολογι κά προβλήματ α συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AG, GG

		Ασθενείς με γονότυπο AG και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομεια κές μονάδες μετά την λήψη φαρμάκων σχετικών με καρδιολογι κά προβλήματ α συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG, και περισσότερ ες συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA
-	AG	
-	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν περισσότερ ες εισαγωγές σε νοσοκομεια κές μονάδες μετά την

		λήψη φαρμάκων σχετικών με καρδιολογι κά προβλήματ α συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA, GG
rs5065	AA	1)μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα για θετική ανταπόκρισ η σε amlodipine, 2)μπορεί να έχουν μειωμένη πιθανότητα για θετική ανταπόκρισ η σε chlorthalido ne, 3)μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα για θετική ανταπόκρισ η σε θεραπεία με amlodipine συγκριτικά με chlorthalido ne
	AG	1)μπορεί να έχουν μειωμένη πιθανότητα για θετική

		ανταπόκριση σε amlodipine, 2)μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα για θετική ανταπόκριση σε chlorthalidone, 3)μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα για θετική ανταπόκριση σε θεραπεία με chlorthalidone συγκριτικά με amlodipine
	GG	1)μπορεί να έχουν μειωμένη πιθανότητα για θετική ανταπόκριση σε amlodipine, 2)μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα για θετική ανταπόκριση σε chlorthalidone, 3)μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα για θετική

		ανταπόκριση σε θεραπεία με chlorthalidone συγκριτικά με amlodipine
rs9024	AA	Αθενείς με γονότυπο AA και καρκίνο που λαμβάνουν θεραπεία με ανθρακυκλίνες μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση Καρδιομυο παθειών
	AG	Αθενείς με γονότυπο AG και καρκίνο που λαμβάνουν θεραπεία με ανθρακυκλίνες μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση Καρδιομυο παθειών
	GG	Αθενείς με γονότυπο GG και καρκίνο που λαμβάνουν

		θεραπεία με ανθρακυκλίνες μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση Καρδιομυοπαθειών
rs2232228	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομυοπαθειών σε υψηλές δόσεις (> 250 mg/m ²) ανθρακυκλινών σε παιδιά με Νεοπλασία
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομυοπαθειών σε υψηλές δόσεις (> 250 mg/m ²) ανθρακυκλινών σε παιδιά με Νεοπλασία
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν

		μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομυο παθειών σε υψηλές δόσεις (> 250 mg/m ²) ανθρακυκλι νών σε παιδιά με Νεοπλασία
rs1056892	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια όταν τους χορηγηθεί anthracycli ne
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια όταν τους χορηγηθεί anthracycli ne
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια όταν τους χορηγηθεί

		anthracycline
rs943580	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέας στεφανιαίας νόσου όταν τους χορηγηθούν NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέας στεφανιαίας νόσου όταν τους χορηγηθούν NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένο και σχεδόν μηδενικό κίνδυνο εμφάνισης οξέας

		στεφανιαία ς νόσου όταν τους χορηγηθού ν NSAIDs (Non- steroidal anti- inflammato ry drugs)
rs10757274	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA έχουν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης οξέας στεφανιαία ς νόσου όταν τους χορηγούνται ι NSAIDs (Non- steroidal anti- inflammato ry drugs)
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA έχουν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης οξέας στεφανιαία ς νόσου όταν τους χορηγούνται ι NSAIDs (Non- steroidal anti- inflammato ry drugs)
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA έχουν αυξημένη

		πιθανότητα εμφάνισης οξέας στεφανιαίας νόσου όταν τους χορηγούνται NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
rs10306135	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA έχουν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης οξέας στεφανιαίας νόσου όταν τους χορηγούνται NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
	AT	Ασθενείς με γονότυπο AT έχουν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης οξέας στεφανιαίας νόσου όταν τους χορηγούνται NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)

	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οξέας στεφανιαία ς νόσου όταν τους χορηγούνται ι NSAIDs (Non- steroidal anti- inflammato ry drugs)
rs4680	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη διαστολική πίεση όταν λαμβάνουν αντιψυχωτι κά φάρμακα, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένη διαστολική πίεση όταν λαμβάνουν αντιψυχωτι κά φάρμακα, συγκριτικά με ασθενείς με

		γονότυπο GG
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μειωμένη διαστολική πίεση όταν λαμβάνουν αντιψυχωτικά φάρμακα, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AG, AA
rs10306114	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη-αλλά όχι μηδαμινή-πιθανότητα εμφάνισης καρδιολογικών προβλημάτων(ανεπάρκειας και μυοκαρδιακής απόφραξης) όταν τους χορηγηθεί aspirin και clopidogrel
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιολογικών

		προβλημάτων(ανεπάρκειας και μυοκαρδιακής απόφραξης) όταν τους χορηγηθεί aspirin και clopidogrel
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιολογικών προβλημάτων(ανεπάρκειας και μυοκαρδιακής απόφραξης) όταν τους χορηγηθεί aspirin και clopidogrel
rs1126643	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί πιο πιθανά να απαντήσουν σε θεραπεία με aspirin και clopidogrel. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί

		λιγότερο πιθανά να απαντήσουν σε θεραπεία με aspirin και chlopidogrel. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	TT	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί λιγότερο πιθανά να απαντήσουν σε θεραπεία με aspirin και chlopidogrel. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
rs2108622	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων με επινεφρίνη όταν λαμβάνουν aspirin και clopidogrel

	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη συσσώρευση η αιμοπεταλίων με επινεφρίνη όταν λαμβάνουν aspirin και clopidogrel
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη συσσώρευση η αιμοπεταλίων με επινεφρίνη όταν λαμβάνουν aspirin και clopidogrel συγκριτικά με ασθενείς γονοτύπου CT και αυξημένη συγκριτικά με ασθενείς γονοτύπου CC
rs1800545	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπετροφία

		αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε atenolol
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπετροφία αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε atenolol
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπετροφία αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε atenolol
rs5051	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπέρταση μπορεί μια μικρότερη μείωση στη συστολική πίεση όταν λαμβάνουν atenolol
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και υπέρταση μπορεί μια μεγαλύτερη μείωση στη συστολική

		πίεση όταν λαμβάνουν atenolol
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και υπέρταση μπορεί μια μεγαλύτερη μείωση στη συστολική πίεση όταν λαμβάνουν atenolol
rs11039149	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA υπέρταση και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο καρδιολογικών προβλημάτων όταν τους χορηγείται atenolol
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG υπέρταση και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο καρδιολογικών προβλημάτων όταν τους

		χορηγείται atenolol
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG υπέρταση και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο καρδιολογι κών προβλημάτ ων όταν τους χορηγείται atenolol
rs688	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν πιο αποτελεσμ ατική μείωση της συστολικής πίεσης όταν λαμβάνουν atenolol
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT μπορεί να έχουν πιο αποτελεσμ ατική μείωση της συστολικής πίεσης όταν λαμβάνουν atenolol
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί να έχουν

		πιο λιγότερο αποτελεσμ ατική μείωση της συστολικής πίεσης όταν λαμβάνουν atenolol
rs11039149	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA υπέρταση και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο καρδιολογι κών προβλημάτ ων όταν τους χορηγείται atenolol
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA υπέρταση και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιολογι κών προβλημάτ ων όταν τους χορηγείται atenolol
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA

		υπέρταση και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιολογικών προβλημάτων όταν τους χορηγείται atenolol
rs2301339	AA	Γυναίκες ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση συστολικής πίεσης όταν τους χορηγείται atenolol
	AG	Γυναίκες ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση συστολικής πίεσης όταν τους χορηγείται atenolol
	GG	Γυναίκες ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση

		μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση συστολικής πίεσης όταν τους χορηγείται atenolol
rs5443	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη απόκριση όταν λαμβάνουν atenolol
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη απόκριση όταν λαμβάνουν atenolol
	TT	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη απόκριση όταν λαμβάνουν atenolol
rs699	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση

		σε atenolol. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε atenolol. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε atenolol. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
rs1051375	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA υπέρταση και στεφανιαία νόσο είναι πιο πιθανό να επωφεληθο ύν από αγωγή με verapamil συγκριτικά με αγωγή με atenolol
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG υπέρταση και

		στεφανιαία νόσο αντιδρούν το ίδιο σε verapamil και atenolol
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA υπέρταση και στεφανιαία νόσο είναι πιο πιθανό να επωφεληθούν από αγωγή με atenolol συγκριτικά με αγωγή με verapamil
rs2297480	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα όταν λαμβάνουν atorvastatin
	GT	Ασθενείς με γονότυπο GT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα όταν

		λαμβάνουν atorvastatin
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη οστική πυκνότητα όταν λαμβάνουν atorvastatin
rs1057868	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και οικογενή υπερχοληστερολαιμία μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση επιπέδων χοληστερόλης όταν λαμβάνουν atorvastatin
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και οικογενή υπερχοληστερολαιμία μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση επιπέδων χοληστερόλης όταν λαμβάνουν atorvastatin
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και

		οικογενή υπερχοληστ ερολαιμία μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση επιπέδων χοληστερόλ ης όταν λαμβάνουν atorvastatin
rs7412	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε atorvastatin
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε atorvastatin
	TT	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε atorvastatin
rs20455	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε atorvastatin
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν

		απόκριση σε atorvastatin
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε atorvastatin
rs11264359	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη οστική πυκνότητα όταν λαμβάνουν atorvastatin
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα όταν λαμβάνουν atorvastatin
	GG	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα όταν λαμβάνουν atorvastatin
rs2819742	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA που λαμβάνουν statin μπορεί να έχουν

		αυξημένη πιθανότητα για μυαλγίες
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG που λαμβάνουν statin μπορεί να έχουν μειωμένη πιθανότητα για μυαλγίες
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG που λαμβάνουν statin μπορεί να έχουν μειωμένη πιθανότητα για μυαλγίες
rs1801133	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση διαστολική ς πίεσης όταν λαμβάνουν benazepril
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση διαστολική

		ς πίεσης όταν λαμβάνουν benazepril
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση διαστολική ς πίεσης όταν λαμβάνουν benazepril
rs1801133	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση διαστολική ς πίεσης όταν λαμβάνουν benazepril
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση διαστολική ς πίεσης όταν λαμβάνουν benazepril
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπέρταση μπορεί να

		έχουν μικρότερη μείωση διαστολικής πίεσης όταν λαμβάνουν benazepril
rs4253778	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν beta blockers μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν beta blockers μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο
	GG	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν beta blockers μπορεί να έχουν

		μειωμένη πιθανότητα επανεισαγ ωγής στο νοσοκομείο
rs1801253	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε bucindolol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CG, GG
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε bucindolol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε bucindolol

		συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
rs1799752	ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCT GTCGCCC/ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGT CTCGCTCTGTCGCCC	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε captopril. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCT GTCGCCC/del	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε captopril. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	del/del	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε captopril. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
rs1042714	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε

		carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CG, GG
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG και καλύτερη συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν καλύτερη απόκριση σε carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CG, CC
CYP2D6*1;CYP2D6 *3;CYP2D6*4;CYP2 D6*10	CYP2D6*1 (Normal Function)	CYP2D6*1: Normal function. Μελετάται

		η αλληλεπίδραση του με άλλο αλληλόμορφο
	CYP2D6*3 (<i>No function</i>)	Ασθενείς που φέρουν το CYP2D6*3 σε συνδυασμό με άλλο μη φυσιολογικό αλληλόμορφο μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις σε δοσολογία carvedilol. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2D6*4 (<i>No function</i>)	Ασθενείς που φέρουν το CYP2D6*4 σε συνδυασμό με άλλο φυσιολογικό αλληλόμορφο/ή και μη, μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις σε δοσολογία carvedilol. Αντιφατικές μελέτες

		έχουν αναφερθεί
	CYP2D6*10 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς που φέρουν το CYP2D6*10 σε συνδυασμό με μη φυσιολογικό αλληλόμορφο μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις σε δοσολογία carvedilol. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
rs4148323	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA (δηλαδή UGT1A1 *6/*6) και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό του carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG (*1/*1)
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG (δηλαδή UGT1A1 *1/*6) και

		συμπτώματ α καρδιακής ανεπάρκεια ς μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμ ό του carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG (*1/*1) και αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς με γονότυπο AA (*6/*6)
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG (δηλαδή UGT1A1 *1/*1) και συμπτώματ α καρδιακής ανεπάρκεια ς μπορεί να έχουν αυξημένο μεταβολισμ ό του carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA (*6/*6)
rs1042714	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν μικρότερη

		απόκριση σε carvedilol
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG μπορεί να έχουν μικρότερη απόκριση σε carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG και μεγαλύτερη απόκριση συγκριτικά με ασθενείς με CC
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μεγαλύτερη απόκριση σε carvedilol συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CG και CC
CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP2C19*3; CYP2C19*17	CYP2C19*1 (<i>Normal function</i>)	CYP2C19*1: Φυσιολογικό αλληλόμορφο. Μελετάται η αλληλεπίδραση του με άλλο αλληλόμορφο
	CYP2C19*2 (<i>No function</i>)	Ασθενείς που

		φέρουν το CYP2C19*2 σε συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλο φυσιολογικό αλληλόμορφο που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν μειωμένη αντίσταση αιμοπεταλίων. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2C19*3 (No function)	Ασθενείς που φέρουν το CYP2C19*3 σε συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλο φυσιολογικό αλληλόμορφο που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν μειωμένη αντίσταση αιμοπεταλίων. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί

		Ασθενείς που φέρουν το CYP2C19*17 σε συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλο φυσιολογικό αλληλόμορφο που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν μειωμένη αντίσταση αιμοπεταλίων. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP2C19*3; CYP2C19*4; CYP2C19*5; CYP2C19*6; CYP2C19*8; CYP2C19*17	CYP2C19*17 (<i>Increased function</i>)	CYP2C19*1: Normal function. Μελετάται η αλληλεπίδραση του με άλλο αλληλόμορφο Ασθενείς που φέρουν το CYP2C19*1 σε συνδυασμό με άλλο φυσιολογικό αλληλόμορφο που λαμβάνουν clopidogrel

		μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο για δυσμενή καρδιοαγγειακά προβλήματα. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2C19*2 (No function)	Ασθενείς που φέρουν το CYP2C19*2 σε συνδυασμό με άλλο φυσιολογικό ή αλληλόμορφο που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή καρδιοαγγειακά προβλήματα. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2C19*3 (No function)	Ασθενείς που φέρουν το CYP2C19*3 σε συνδυασμό με άλλο φυσιολογικό ή

		αλληλόμορφο που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή καρδιαγγειακά προβλήματα. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
rs71647871	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT μπορεί να έχουν μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί να έχουν μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων
rs3785161	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και σταφανιαία

		νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη συσσώρευση η αιμοπεταλίων όταν λαμβάνουν clopidogrel
	CA	Ασθενείς με γονότυπο CA και σταφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη αυξημένη αιμοπεταλίων όταν λαμβάνουν clopidogrel
	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και σταφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη αυξημένη αιμοπεταλίων όταν λαμβάνουν clopidogrel
rs1045642	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγία ς
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG που λαμβάνουν clopidogrel μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο αιμορραγία ς
rs2307240	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε clopidogrel
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε clopidogrel
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και στεφανιαία

		νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε clopidogrel
rs1128503	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη αντίσταση σε clopidogrel
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένη αντίσταση σε clopidogrel
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μειωμένη αντίσταση σε clopidogrel
rs1876828	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε corticosteroids
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε

		corticosteroids
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε corticosteroids
rs1967309	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιολογικών προβλημάτων όταν τους χορηγείται delcetrapiib
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιολογικών προβλημάτων όταν τους

		χορηγείται delcetrapiib
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιολογι κών προβλημάτ ων όταν τους χορηγείται delcetrapiib
rs1128503	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη συγκέντρω ση διγωξίνης στον ορό
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένη συγκέντρω ση διγωξίνης στον ορό
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μειωμένη συγκέντρω ση διγωξίνης στον ορό

rs1042714	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπερτροφί α αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν μικρότερο ποσοστό μείωσης δείκτη σώματος αριστερής κοιλίας (left ventricular mass index) όταν τους χορηγείται enalapril
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG και υπερτροφί α αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης δείκτη σώματος αριστερής κοιλίας (left ventricular mass index) όταν τους χορηγείται enalapril
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπερτροφί α αριστερής

		κοιλίας μπορεί να έχουν μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης δείκτη σώματος αριστερής κοιλίας (left ventricular mass index) όταν τους χορηγείται enalapril
rs1799752	ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCT GTCGCCC/ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGT CTCGCTCTGTCGCCC	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε enalapril
	ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCT GTCGCCC/del	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε enalapril
	del/del	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε enalapril
rs1800795	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιολογι κών προβλημάτ ων μπορεί να έχουν καλύτερη αντιφλεγμο νώδη απόκριση

		μετά από λήψη fenofibrate
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιολογι κών προβλημάτ ων μπορεί να έχουν καλύτερη αντιφλεγμο νώδη απόκριση μετά από λήψη fenofibrate
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιολογι κών προβλημάτ ων μπορεί να έχουν μειωμένη αντιφλεγμο νώδη απόκριση μετά από λήψη fenofibrate
CYP2D6*1; CYP2D6*4; CYP2D6*5; CYP2D6*10; CYP2D6*21; CYP2D6*36	CYP2D6*1 (Normal Function)	CYP2D6*1: Φυσιολογικ ής λειτουργίας αλληλόμορ φο. Μελετά ται η αλληλεπίδρ αση του με

		άλλο αλληλόμορφο. Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*1 μπορεί να έχουν μεγαλύτερο μεταβολισμό ό του flecainide. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2D6*4 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*4 μπορεί να έχουν μικρότερο μεταβολισμό ό του flecainide
	CYP2D6*5 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*5 μπορεί να έχουν μικρότερο μεταβολισμό ό του flecainide
	CYP2D6*10 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*10 μπορεί να έχουν μικρότερο μεταβολισμό ό του flecainide. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί

	CYP2D6*21 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*21 μπορεί να έχουν μικρότερο μεταβολισμό ό του flecainide
	CYP2D6*36 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*36 μπορεί να έχουν μικρότερο μεταβολισμό ό του flecainide
rs17268282	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και σταθεροποι ημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μικρότερες απώλειες βάρους μετά από λήψη furosemide
	GT	Ασθενείς με γονότυπο GG και σταθεροποι ημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μικρότερες απώλειες βάρους μετά από λήψη furosemide

	TT	Ασθενείς με γονότυπο GG και σταθεροποι ημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μεγαλύτερε ς απώλειες βάρους μετά από λήψη furosemide
rs1799963	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης
rs6025	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC (Factor V) μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο θρόμβωσης

	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT (ετερόζυγοι του Factor V leiden) μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT (ομόζυγοι του Factor V leiden) μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης
rs352046	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και αξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε στατίνες
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG και αξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε στατίνες
	GG	Ασθενείς με γονότυπο

		GG και αξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε στατίνες
rs646776	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε hmg coa reductase inhibitors
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε hmg coa reductase inhibitors
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε hmg coa reductase inhibitors
rs1532624	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπερλιπιδαιμία μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε στατίνες (hmg coa reductase inhibitors)

	AC	Ασθενείς με γονότυπο AC και υπερλιπιδαιμία μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε στατίνες (hmg coa reductase inhibitors)
	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπερλιπιδαιμία μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε στατίνες (hmg coa reductase inhibitors)
rs9342288	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και καρδιολογικά προβλήματα που λαμβάνουν στατίνες (hmg CoA reductase inhibitors) μπορεί να έχουν υψηλές πιθανότητες εμφάνισης ραβδομυόλυσης
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και καρδιολογικά

		κά προβλήματ α που λαμβάνουν στατίνες (hmg CoA reductase inhibitors) μπορεί να έχουν υψηλές πιθανότητε ς εμφάνισης ραβδομυόλ υση
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και καρδιολογι κά προβλήματ α που λαμβάνουν στατίνες (hmg CoA reductase inhibitors) μπορεί να έχουν μειωμένες πιθανότητε ς εμφάνισης ραβδομυόλ υση
rs4961	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε hydrochlor othiazide. Αντιφατικές έρευνες

		έχουν αναφερθεί.
	GT	Ασθενείς με γονότυπο GT μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε hydrochlorothiazide. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε hydrochlorothiazide. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
rs16960228	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση που λαμβάνουν hydrochlorothiazide μπορεί να έχουν υψηλότερη μείωση διαστολικής πίεσης
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση που λαμβάνουν

		hydrochlorothiazide μπορεί να έχουν υψηλότερη μείωση διαστολικής πίεσης
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπέρταση που λαμβάνουν hydrochlorothiazide μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση διαστολικής πίεσης
rs1801701	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και υπερτροφία αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε irbesartan
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και υπερτροφία αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε irbesartan

	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και υπερτροφί α αριστερής κοιλίας μπορεί να έχουν μειωμένα πόκριση σε irbesartan
rs1367117	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένες πιθανότητε ς απόκρισης σε irbesartan
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν αυξημένες πιθανότητε ς απόκρισης σε irbesartan
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν αυξημένες πιθανότητε ς απόκρισης σε irbesartan
rs5186	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση

		σε irbesartan
	AC	Ασθενείς με γονότυπο AC μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε irbesartan
	CC	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε irbesartan
rs1799752	ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCT GTCGCCC/ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGT CTCGCTCTGTCGCCC	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε irbesartan . Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	ATACAGTCACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCT GTCGCCC/del	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε irbesartan . Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί.
	del/del	Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε irbesartan . Αντιφατικές

		έρευνες έχουν αναφερθεί.
rs10752271	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση πίεσης του αίματος όταν λαμβάνουν losartan, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AG, GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση πίεσης του αίματος όταν λαμβάνουν losartan, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση πίεσης του

		αίματος όταν λαμβάνουν losartan, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA
rs10737062	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση πίεσης του αίματος όταν λαμβάνουν losartan, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AG, GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση πίεσης του αίματος όταν λαμβάνουν losartan, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και

		υπέρταση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση πίεσης του αίματος όταν λαμβάνουν losartan, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA
rs776746	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και αρτηριοσκλ ήρωση μπορεί να έχουν μεγαλύτερη απόκριση σε lovastatin (συνολικά επίπεδα χοληστερόλ ης)
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και αρτηριοσκλ ήρωση μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε lovastatin (συνολικά επίπεδα χοληστερόλ ης)
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και

		αρτηριοσκληρώση μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε Iovastatin (συνολικά επίπεδα χοληστερόλης)
CYP2D6*1; CYP2D6*2; CYP2D6*3; CYP2D6*4; CYP2D6*5; CYP2D6*6; CYP2D6*9; CYP2D6*10; CYP2D6*17; CYP2D6*29; CYP2D6*31; CYP2D6*35; CYP2D6*41	CYP2D6*1 (Normal Function)	CYP2D6*1: Normal function.Φ υσιολογικός φαινότυπος . Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*1 συνδυαστικά ά με αλληλόμορφο φυσιολογικής λειτουργίας / επίδρασης μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol συγκριτικά με ασθενής με αλληλόμορφο ενισχυμένης απόδοσης(increased function)

		CYP2D6*2: Normal Function. Φυσιολογικ ός φαινότυπος . Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*2 συνδυαστικ ά με αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής λειτουργίας / επίδρασης μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμ ό metoprolol συγκριτικά με ασθενής με αλληλόμορ φο ενισχυμένη ς απόδοσης(i ncreased function)
	CYP2D6*2 (Normal Function)	
		Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*3 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμ ό metoprolol
	CYP2D6*3 (No function)	
		Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*4 μπορεί να
	CYP2D6*4 (No function)	

		έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*5 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*5 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*6 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*6 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*9 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*9 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*10 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*10 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*17 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*17 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό

		ό metoprolol
	CYP2D6*29 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*29 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*31 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*31 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*35 (<i>Normal Function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*35 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*41 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*41 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
CYP2C19*1; CYP2C19*17	CYP2C19*1 (<i>Normal Function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C19*1 με στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν prasugrel μπορεί να έχουν

		μειωμένο κίνδυνο αιμαρραγι ών
	CYP2C19*17 (<i>Increased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C19*1 7 με στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν prasugrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμαρραγι ών
rs4244285	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA που λαμβάνουν prasugrel μπορεί να έχουν υψηλότερη αντίδραση αιμοπεταλί ων 1 μήνα μετά τη χορήγηση
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG που λαμβάνουν prasugrel μπορεί να έχουν υψηλότερη αντίδραση αιμοπεταλί ων 1 μήνα μετά τη χορήγηση
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG που λαμβάνουν

		prasugrel μπορεί να έχουν μικρότερη αντίδραση αιμοπεταλί ων 1 μήνα μετά τη χορήγηση
rs428785	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να επωφεληθο ύν λιγότερο από θεραπεία με λήψη pravastatin
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG μπορεί να επωφεληθο ύν λιγότερο από θεραπεία με λήψη pravastatin
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να επωφεληθο ύν περισσότερ ο από θεραπεία με λήψη pravastatin
rs428785	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να επωφεληθο ύν λιγότερο από θεραπεία

		με λήψη pravastatin
	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG μπορεί να επωφεληθούν λιγότερο από θεραπεία με λήψη pravastatin
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από θεραπεία με λήψη pravastatin
rs2230806	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο TT
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση

		σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο TT
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
rs4149015	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC που λαμβάνουν pravastatin μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση επιπέδων LDL και ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο TT. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί
	CT	Ασθενείς με γονότυπο

		CT που λαμβάνουν pravastatin μπορεί να έχουν μικρότερη μείωση επιπέδων LDL και ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο TT. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT που λαμβάνουν pravastatin μπορεί να έχουν μεγαλύτερη μείωση επιπέδων LDL και ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CT, TT. Αντιφατικές έρευνες έχουν αναφερθεί
rs1801133	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπέρταση

		που λαμβάνουν pravastatin μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδιακής απόφραξης
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπέρταση που λαμβάνουν pravastatin μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδιακής απόφραξης
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπέρταση που λαμβάνουν pravastatin μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο μυοκαρδιακής απόφραξης
rs20455	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να επωφεληθούν λιγότερο από pravastatin
	AG	Ασθενείς με γονότυπο

		AG μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από pravastatin
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από pravastatin
rs2032582	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
	AC	Ασθενείς με γονότυπο AC και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με

		γονότυπο CC ή μεγαλύτερη απόκριση συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν το C αλληλόμορφο
	AT	Ασθενείς με γονότυπο AT και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC ή μεγαλύτερη απόκριση συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν το C αλληλόμορφο
	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μεγαλύτερη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά

		με ασθενείς με γονότυπο AA, TT
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και οξεία στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε pravastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
CYP2D6*1;CYP2D6 *3;CYP2D6*4;CYP2 D6*10	CYP2D6*1 (Normal Function)	CYP2D6*1: Normal function. Φυσιολογικ ός φαινότυπος . Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*1 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής λειτουργίας μπορεί να έχουν μειωμένες απαιτήσεις δοσολογίας carvedilol. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί

	CYP2D6*3 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*3 μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις δοσολογίας carvedilol. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2D6*4 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*4 μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις δοσολογίας carvedilol. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2D6*10 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*10 μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις δοσολογίας carvedilol. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
CYP2D6*1; CYP2D6*2; CYP2D6*5; CYP2D6*10; CYP2D6*36	CYP2D6*1 (<i>Normal Function</i>)	CYP2D6*1: Normal function. Αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής λειτουργίας . Ασθενείς

		με γονότυπο CYP2D6*1 σε συνδυασμό με αλληλόμορ φο φυσιολογικ ού φαινοτύπο υ μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμ ό metoprolol συγκριτικά με ασθενείς με 2 φυσιολογικ ά αλληλόμορ φα αλλά αυξημένο συγκριτικά με ασθενείς με μη φυσιολογικ ά
	CYP2D6*2 (Normal Function)	CYP2D6*2: Normal function. Αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής λειτουργίας . Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*2 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμ ό metoprolol

	CYP2D6*5 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*5 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*10 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*10 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
	CYP2D6*36 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2D6*36 μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμό ό metoprolol
rs17602729	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να έχουν μεγαλύτερη αύξηση συστολικής πίεσης όταν τους χορηγείται regadenoso n, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να έχουν

		μεγαλύτερη αύξηση συστολικής πίεσης όταν τους χορηγείται regadenoson, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να έχουν μικρότερη αύξηση συστολικής πίεσης όταν τους χορηγείται regadenoson, συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA,AG
rs1205	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν λιγότερα αποτελέσματα μετά από λήψη rosuvastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CT, TT

	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν καλύτερα αποτελέσμ ατα μετά από λήψη rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν καλύτερα αποτελέσμ ατα μετά από λήψη rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο CC
SLCO1B1*1; SLCO1B1*5; SLCO1B1*9; SLCO1B1*14; SLCO1B1*15	SLCO1B1*1 (Normal function)	SLCO1B1*1: Normal function. Αλληλόμορ φο φυσιολογικ ού φαινοτύπο υ. Ασθενείς με γονότυπο SLCO1B1*1

		σε συνδυασμό SLCO1B1*1 με άλλο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν τα *5, *9,*14, *15
	SLCO1B1*5 (No function)	Ασθενείς με γονότυπο SLCO1B1*5 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο *5 μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν το *1/*1
	SLCO1B1*9 (No function)	Ασθενείς με γονότυπο SLCO1B1*9 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο *9 μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση rosuvastati

		n συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν το *1/*1
	SLCO1B1*14 (<i>Increased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο SLCO1B1*1 4 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο *14 μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν το *1/*1
	SLCO1B1*15 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο SLCO1B1*1 5 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο *15 ή/και *1 μπορεί να έχουν αυξημένη απόκριση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν το *1/*1
rs2231142	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG που

		λαμβάνουν rosuvastati n μπορεί να έχουν χαμηλότερ η συγκέντρω ση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο TT
	GT	Ασθενείς με γονότυπο GT που λαμβάνουν rosuvastati n μπορεί να έχουν υψηλότερη συγκέντρω ση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT που λαμβάνουν rosuvastati n μπορεί να έχουν υψηλότερη συγκέντρω ση rosuvastati n συγκριτικά με ασθενείς με

		γονότυπο GG
rs1799983	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν καλύτερη απόκριση σε salviaolate συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GT, TT
	GT	Ασθενείς με γονότυπο GT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε salviaolate συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε salviaolate συγκριτικά με ασθενείς με

		γονότυπο GG
rs4149081	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν simvastatin μπορεί να έχουν υψηλότερη LDL-C μείωση συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν simvastatin μπορεί να έχουν υψηλότερη LDL-C μείωση συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν simvastatin μπορεί να έχουν μικρότερη LDL-C μείωση

		συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AA
rs1137101	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και υπερχοληστ ερολαιμία μπορεί να έχουν καλύτερη απόκριση σε simvastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και υπερχοληστ ερολαιμία μπορεί να έχουν καλύτερη απόκριση σε simvastatin συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο GG
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και υπερχοληστ ερολαιμία μπορεί να έχουν χαμηλότερ η απόκριση σε simvastatin

		συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο AG, AA
CYP3A5*1; CYP3A5*3; CYP3A5*6; CYP3A5*7	CYP3A5*1 (<i>Normal function</i>)	CYP3A5*1: Normal function. Αλληλόμορ φο φυσιολογικ ού φαινοτύπο υ. Ασθενείς με γονότυπο CYP3A5*1 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ού φαινοτύπο υ ή χωρίς απόκριση (no function) που υπόκεινται σε μεταμόσχε υση καρδιάς μπορεί να έχουν αυξημένο μεταβολισμ ό tacrolimus. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP3A5*3 (<i>No function</i>)	CYP3A5*3: No function.

		Ασθενείς με γονότυπο CYP3A5*3 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο χωρίς απόκριση (no function) που υπόκεινται σε μεταμόσχε υση καρδιάς μπορεί να έχουν μειωμένο μεταβολισμ ό tacrolimus. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
rs56324128	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώ σεις ticagrelor
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT και στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν αθξημένες συγκεντρώ

		σεις ticagrelor
CYP2C9*1; CYP2C9*2; CYP2C9*3; CYP2C9*4; CYP2C9*5; CYP2C9*6; CYP2C9*8; CYP2C9*11	CYP2C9*1 (Normal function)	CYP2C9*1 : Normal functio. Αλληλόμορφο φυσιολογικό ού φαινοτύπου. Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*1 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορφο φυσιολογικό ού φαινοτύπου μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερη δοσολογία warfarin
	CYP2C9*2 (Decreased function)	CYP2C9*2: Decreased function. Αλληλόμορφο μειωμένης απόκρισης. Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορφο φυσιολογικής μειωμένης ή/και χωρίς απόκρισης, μπορεί να

		απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2C9*3 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής μειωμένης ή/και χωρίς απόκρισης μπορεί να απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2C9*4 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*4 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής μειωμένης ή/και χωρίς απόκρισης μπορεί να απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin

	CYP2C9*5 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*5 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής μειωμένης ή/και χωρίς απόκρισης μπορεί να απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin
	CYP2C9*6 (<i>No function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*6 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής μειωμένης ή/και χωρίς απόκρισης μπορεί να απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin
	CYP2C9*8 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*8 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής μειωμένης ή/και χωρίς

		απόκρισης μπορεί να απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin
	CYP2C9*11 (<i>Decreased function</i>)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*10 σε συνδυασμό με άλλο αλληλόμορ φο φυσιολογικ ής μειωμένης ή/και χωρίς απόκρισης μπορεί να απαιτούν μικρότερη δοσολογία warfarin
CYP2C9*1;CYP2C9 *2;CYP2C9*3	CYP2C9*1 (<i>Normal function</i>)	Normal function: Ο γονότυπος CYP2C9*1 θεωρείται ο συνήθης και φυσιολογικ ός. Μελετούντ αι οι περιπτώσει ς στις οποίες εμφανίζετα ι διαφορετικ ό αλληλόμορ φο. Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*1 σε

		συνδυασμό με άλλο φυσιολογικό αλληλόμορφο μπορεί να απαιτούν λιγότερο χρόνο για να σταθεροποιηθούν τη δόση warfarin συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν δύο αλληλόμορφα μειωμένης απόκρισης ή/και χωρίς
	CYP2C9*2 (Decreased function)	CYP2C9*2: Normal function, Αλληλόμορφο φυσιολογικής ή λειτουργίας . Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2 σε συνδυασμό με φυσιολογικό αλληλόμορφο, αλληλόμορφο μειωμένης απόκρισης

		ή/και καθόλου, μπορεί να απαιτούν περισσότερ ο χρόνο για να σταθεροποι ήσουν τη δόση τους σε warfarin συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν δύο φυσιολογικ ής απόκρισης αλληλόμορ φα. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CYP2C9*3 (No function)	Ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3 σε συνδυασμό με φυσιολογικ ό αλληλόμορ φο, αλληλόμορ φο μειωμένης απόκρισης ή/και καθόλου μπορεί να απαιτούν περισσότερ ο χρόνο για να σταθεροποι ήσουν τη

		δόση τους σε warfarin συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν δύο φυσιολογική ή απόκριση αλληλόμορφα. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
rs1800566	AA	Ασθενείς με προβλήματα θρόμβωσης και γονότυπο AA μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε warfarin
	AG	Ασθενείς με προβλήματα θρόμβωσης και γονότυπο AG μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε warfarin
	GG	Ασθενείς με προβλήματα θρόμβωσης και γονότυπο GG μπορεί να έχουν αυξημένη

		απόκριση σε warfarin
rs2592551	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA και προβλήματ α κολπικής μαρμαρυγή ς μπορεί να απαιτούν αυξημένη δόση warfarin
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG και προβλήματ α κολπικής μαρμαρυγή ς μπορεί να απαιτούν αυξημένη δόση warfarin
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG και προβλήματ α κολπικής μαρμαρυγή ς μπορεί να απαιτούν μειωμένη δόση warfarin
rs2108622	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν μειωμένες απαιτήσεις σε δοσολογία warfarin
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν

		αυξημένες απαιτήσεις σε δοσολογία warfarin
	TT	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να έχουν αυξημένες απαιτήσεις σε δοσολογία warfarin
rs9923231	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να απαιτούν αυξημένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CT, TT
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT μπορεί να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CC και αυξημένη με όσους έχουν γονότυπο TT
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί

		να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CC, TT
rs9934438	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν AG, GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν AA
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να απαιτούν αυξημένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν AG, AA
rs7294	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί

		να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CT, TT. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	CT	Ασθενείς με γονότυπο CT μπορεί να απαιτούν αυξημένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CC. Αντιφατικές μελέτες έχουν αναφερθεί
	TT	Ασθενείς με γονότυπο TT μπορεί να απαιτούν αυξημένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CC. Αντεφατικέ ς μελέτες έχουν αναφερθεί

rs2359612	AA	Ασθενείς με γονότυπο AA μπορεί να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν GG
	AG	Ασθενείς με γονότυπο AG μπορεί να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν GG
	GG	Ασθενείς με γονότυπο GG μπορεί να απαιτούν αυξημένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν AG, AA
rs8050894	CC	Ασθενείς με γονότυπο CC μπορεί να απαιτούν αυξημένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CG, GG

	CG	Ασθενείς με γονότυπο CG μπορεί να απαιτούν μειωμένη δοσολογία warfarin συγκριτικά με όσους έχουν γονότυπο CC
--	----	--

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Müller-Nordhorn, J., & Willich, S. N. (2016). Coronary Heart Disease. *International Encyclopedia of Public Health*, 159–167. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00090-4>
- Libby P., & Theroux, P. (2005). Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*, 111(25), 3481–3488. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878>
- *Cardiovascular diseases (CVDs)*. (n.d.). Retrieved October 7, 2021, from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Blagec, K., Koopmann, R., Crommentuijn – van Rhenen, M., Holsappel, I., van der Wouden, C. H., Konta, L., Xu, H., Steinberger, D., Just, E., Swen, J. J., Guchelaar, H.-J., & Samwald, M. (2018). Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: The Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) project. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 25(7), 893–898.
- Hankey, G. J., Norman, P. E., & Eikelboom, J. W. (2006). Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease. *JAMA*, 295(5), 547–553.
- Williams, K., Carson, J., & Lo, C. (2019). Genetics of Congenital Heart Disease. *Biomolecules*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/BIOM9120879>
- Szumilas, M. (2010). Explaining Odds Ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 227. <https://pmc/articles/PMC2938757/>
- Spruance, S. L., Reid, J. E., Grace, M., & Samore, M. (2004). Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(8), 2787. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2787-2792.2004>
- Meller, C. H., Grinenco, S., Aiello, H., Córdoba, A., Sáenz-Tejeira, M. M., Marantz, P., & Otaño, L. (2020). Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(2), E149–E161. <https://doi.org/10.5546/AAP.2020.ENG.E149>
- Criteria, I. of M. (US) C. on S. S. C. D. (2010). *Congenital Heart Disease*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209965/>
- Chaudhry, R., Miao, J. H., & Rehman, A. (2022). Physiology, Cardiovascular. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493197/>
- Felner, J. M. (1990). An Overview of the Cardiovascular System. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7506-1028-5.50004-4>

- Hozumi, T., & Yoshikawa, J. (2022). Coronary Artery Disease. *3D Echocardiography*, 27–35. <https://doi.org/10.29309/tpmj/2017.24.10.714>
- Good, D. C. (1990). Cerebrovascular Disease. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378/>