



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

ΠΡΩΤΕΟΜΙΚΗ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ  
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ. ΜΙΑ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

---

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΥΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ ΕΙΕ,  
ΚΑΤΣΙΛΑ ΘΕΟΔΩΡΑ

ΜΑΜΑΣΙΟΥΛΑ ΕΥΣΤΑΘΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND  
BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERINSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE  
STUDIES IN  
BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

---

PROTEOMICS AND FAMILY HEALTH HISTORY FOR  
PERSONALIZED RISK ASSESSMENT IN PREVENTIVE  
MEDICINE: A BIOENTREPRENEURSHIP PERSPECTIVE

---

SUPERVISOR: SENIOR RESEARCHER, KATSILA THEODORA

MAMASIOULA EFSTATHIA

ATHENS, 2024

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 το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

Εγκρίθηκε την ..... από την τριμελή  
εξεταστική επιτροπή:

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ</b>	<b>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
Κατσίλα Θεοδώρα	Κύρια ερευνήτρια ΕΙΕ	
Ζουμπουλάκης Παναγιώτης	Καθηγητής ΠΑΔΑ & Συνεργάτης- Ερευνητής ΕΙΕ	
Κρίτση Ευτυχία	Επίκουρη Καθηγήτρια ΠΑΔΑ	

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	5
Σκοπός.....	6
Εισαγωγή.....	7
1 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Η πρωτεομική.....	8
1.1 Εισαγωγικά στοιχεία και αναλυτική περιγραφή της πρωτεομικής.....	8
1.2 Τεχνικές πρωτεομικής.....	10
1.3 Εφαρμογές πρωτεομικής .....	13
1.3.1 Η Πρωτεομική στον καρκίνο.....	13
1.3.1.1 Η ανάπτυξη του όγκου.....	13
Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	13
Στον καρκίνο του παγκρέατος .....	14
Στον καρκίνο των ωοθηκών .....	14
1.3.1.2 Η μετάσταση του όγκου .....	14
1.3.1.3 Φαρμακολογική ανοχή .....	15
1.3.1.4 Η πρωτεομική στον καρκίνο του παγκρέατος.....	15
1.3.2 Η πρωτεομική στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.....	17
1.4 Η εφαρμογή της πρωτεομικής στην προληπτική ιατρική για την πρόβλεψη του κλινικού αποτελέσματος.....	22
2 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Οικογενειακό ιστορικό.....	25
2.1: Ορισμός και ιστορικά δεδομένα.....	25
2.2 Αναλυτική εγκυρότητα.....	27
2.3 Κλινική εγκυρότητα.....	27
2.4 Κλινική χρησιμότητα.....	28
3 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Συνδυασμός πρωτεομικής και οικογενειακού ιστορικού στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος: παρουσίαση δεδομένων από τη βιβλιογραφία .....	30
3.1 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου εμφάνισης μιας πάθησης και ο ρόλος του στις κλινικές μελέτες.....	31
3.1.1 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου στις κλινικές μελέτες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	31
3.1.2 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου στις κλινικές μελέτες για την καρδιοαναπνευστική υγεία .....	32
3.1.3 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου στις κλινικές μελέτες για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.....	32
4 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Βιοεπιχειρηματικότητα.....	34
5 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Παρουσίαση των εφαρμογών Mygene και Redcap που λειτουργούν ως βάσεις ιατρικών δεδομένων .....	37
Συμπεράσματα-Συζήτηση.....	39

Βιβλιογραφία ..... 41

## Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, η πρωτεομική νέας γενιάς έχει αναδειχθεί ως μια κρίσιμη τεχνολογία στον τομέα της προληπτικής ιατρικής, προσφέροντας πρωτοφανείς πληροφορίες για τους μοριακούς μηχανισμούς στην ασθένεια και την υγεία. Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία διερευνά την ενσωμάτωση προηγμένων πρωτεομικών τεχνικών με το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό προς ενίσχυση της εκτίμησης κινδύνου στην προληπτική υγειονομική περίθαλψη.

Η εργασία αυτή διερευνά, πιο συγκεκριμένα, τη συνεργιστική δυναμική της χρήσης πρωτεομικών δεδομένων με τα παραδοσιακά οικογενειακά ιατρικά αρχεία για την αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου για συγκεκριμένες ασθένειες, επιτρέποντας, έτσι, πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές προληπτικές στρατηγικές. Αξιοποιώντας αναλύσεις υψηλής απόδοσης στην πρωτεομική, η μελέτη στοχεύει στην ανίχνευση βιοδεικτών που υποδεικνύουν προδιάθεση για διάφορες παθολογικές καταστάσεις, οι οποίοι, όταν ερμηνεύονται παράλληλα με τα οικογενειακά πρότυπα υγείας, μπορούν να προσφέρουν μια πιο ολιστική και ακριβή εκτίμηση κινδύνου.

Επιπλέον, η εργασία εξετάζει τις επιχειρηματικές επιπτώσεις της εφαρμογής τέτοιων ολοκληρωμένων προσεγγίσεων στην κλινική πρακτική. Αναλύει την εφικτότητα, την επεκτασιμότητα και τον δυνητικό αντίκτυπο στην αγορά αυτών των προηγμένων διαγνωστικών εργαλείων, προτείνοντας ένα πλαίσιο για την εμπορευματοποίησή τους. Η μελέτη επίσης εξετάζει ηθικά, νομικά και κοινωνικά ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση προσωπικών ιατρικών δεδομένων στην προγνωστική μοντελοποίηση.

Μέσω μιας ολοκληρωμένης ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, και επιλεγμένων περιπτώσεων μελέτης, η παρούσα εργασία παρέχει μια πολυδιάστατη προοπτική για τον ρόλο της πρωτεομικής νέας γενιάς στην προληπτική ιατρική, υπογραμμίζοντας τις υποσχέσεις της για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών και την ενημέρωση στρατηγικών υγειονομικής περίθαλψης. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της διεπιστημονικής συνεργασίας για τη μετατροπή των επιστημονικών εξελίξεων σε πρακτικές, οικονομικά βιώσιμες λύσεις υγειονομικής περίθαλψης.

## Σκοπός

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη διερεύνηση της ενσωμάτωσης της πρωτεομικής νέας γενιάς με το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό για την ενίσχυση της εκτίμησης κινδύνου στην προληπτική ιατρική.

Συνδυάζοντας αυτές τις προηγμένες μοριακές τεχνικές με τα παραδοσιακά δεδομένα, η μελέτη επιδιώκει να αναπτύξει πιο ακριβείς και εξατομικευμένες στρατηγικές πρόληψης, βελτιώνοντας, τελικά, τα αποτελέσματα των ασθενών και ενημερώνοντας τις πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης.

Για το σκοπό αυτό, διενεργήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την πρωτεομική και τις εφαρμογές της, τη χρήση τεχνικών πρωτεομικής υψηλής απόδοσης για την ανίχνευση βιοδεικτών/ ασθενειών, τη δημιουργία ενός πλαισίου για την ενσωμάτωση των δεδομένων πρωτεομικής με τα οικογενειακά ιατρικά ιστορικά και την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων για την εκτίμηση κινδύνου. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη αποτιμά τη σκοπιμότητα και τις επιχειρηματικές επιπτώσεις της εφαρμογής αυτών των προσεγγίσεων στην κλινική πρακτική.

## Εισαγωγή

Στη σύγχρονη εποχή, παρατηρείται σημαντική αύξηση στα χρόνια νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος, γεγονός, που εν μέρει οφείλεται στις καθημερινές συνήθειες και τον σύγχρονο τρόπο ζωής. Αυτή η τάση αύξησης της νοσηρότητας, λοιπόν, θέτει σε κίνδυνο τη δημόσια υγεία και υπογραμμίζει την ανάγκη ανεύρεσης και υιοθέτησης περισσότερο αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης. Πλέον, δεν ισχύει η καθολική αντιμετώπιση των ασθενών και έχει αναγνωριστεί η αξία της εξατομικευμένης στόχευσης των παθήσεων, σύμφωνα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου (Celis-Morales et al., 2017). Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση μέχρι σήμερα εφαρμόζεται επί το πλείστον στη θεραπεία των νοσημάτων, με ιδιαίτερη έμφαση στα ογκολογικά νοσήματα, φαίνεται, όμως, ότι αυτή η τάση είναι περιορισμένη στην προληπτική ιατρική.

Η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος, σήμερα, στηρίζεται, τόσο στους γενετικούς, φαινοτυπικούς, κλινικούς, αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και στην αλληλεπίδραση αυτών μεταξύ τους (Boccia et al., 2019). Μάλιστα, οι εξελίξεις που παρατηρούνται σήμερα στις «-ωμικές» τεχνολογίες, μεταξύ των οποίων και η πρωτεομική, που πραγματεύεται η παρούσα εργασία, έχουν προσφέρει νέα εργαλεία, προκειμένου να ταξινομηθούν οι ασθενείς, κατάλληλα, βάσει των ατομικών τους χαρακτηριστικών, καθώς και των κοινωνικών και οικονομικών τους χαρακτηριστικών. Η χρήση των εν λόγω τεχνολογιών πρόκειται να βελτιώσει σημαντικά την εξατομικευμένη δράση και την ακρίβεια των χρησιμοποιούμενων στρατηγικών πρόληψης (Wang et al., 2018). Ένας συνδυασμός, συνεπώς, της περιορισμένης επιτυχίας των μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενων εργαλείων πρόληψης, σε συνδυασμό με τις νέες τεχνολογίες, που έχουν ξεκινήσει να εφαρμόζονται ευρέως, έχει στρέψει το παγκόσμιο υγειονομικό ενδιαφέρον στην εξατομικευμένη προληπτική ιατρική.

Η εξατομικευμένη προληπτική ιατρική, πιο συγκεκριμένα, ορίζεται ως εκείνη η προσέγγιση η οποία περιλαμβάνει την αξιολόγηση των κοινωνικών, δημογραφικών, κλινικών, ανθρωπομετρικών και συμπεριφορικών χαρακτηριστικών, αξιοποιεί τους βιοδείκτες, τις «-ωμικές» τεχνολογίες και την αλληλεπίδραση γονιδιακών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων, με σκοπό την ανάδειξη του κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος για κάθε άτομο, ξεχωριστά (Boccia et al., 2019). Σκοπός αυτής της προσέγγισης είναι η στροφή του υγειονομικού τομέα στην εξατομικευμένη πρόληψη. Επιπλέον, η εξατομικευμένη προληπτική ιατρική πρόκειται να οδηγήσει σε βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, να περιορίσει το χρόνο νοσηλείας και θεραπείας και το κόστος αυτών και ταυτόχρονα, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στις πληθυσμιακές ομάδες στις οποίες μετά από έλεγχο θα βρεθεί αυξημένος κίνδυνος νόσησης από συγκεκριμένη πάθηση, θα εφαρμόζονται παρεμβάσεις, οι οποίες, είτε θα μειώνουν αυτόν τον κίνδυνο, είτε θα καθυστερούν τον χρόνο εμφάνισης της πάθησης (Pastorino et al., 2021). Έτσι, το κόστος θα μειώνεται σημαντικά, καθώς δε θα

εφαρμόζονται περιττές θεραπείες και δε θα πραγματοποιούνται ανούσιες διαγνωστικές διαδικασίες (Au et al., 2019).

Το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο, προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης πολλών κοινών, αλλά και κληρονομικών ασθενειών, όπως είναι ο καρκίνος του μαστού, των ωθηκών, του προστάτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης (Acheson et al., 2000). Παρότι στην καθημερινή ιατρική πρακτική έχει καθιερωθεί να λαμβάνεται ένα σύντομο ιστορικό, ιδιαίτερα για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, στην πρωτοβάθμια υγεία η λήψη ενός περισσότερο λεπτομερούς ιστορικού υστερεί σημαντικά. Η ανάδειξη τεχνολογικών εργαλείων τα οποία επιτρέπουν στον ίδιο τον ασθενή να καταγράψει τα υγειονομικά χαρακτηριστικά, του ίδιου και της οικογένειάς του, φαίνεται ότι έχει επηρεάσει τη στάση του απέναντι στις συνήθειες, που σχετίζονται με την υγεία του (McBride, 2009). Ταυτόχρονα, έχει βελτιώσει και την περίθαλψη των ασθενών, καθώς είτε λαμβάνονται προληπτικά μέτρα, προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνιση της νόσου ή να καθυστερήσει, είτε πραγματοποιείται άμεσα η αντιμετώπισή της, πριν ακόμα την εμφάνιση συμπτωμάτων. Σε κάθε περίπτωση, η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά και ταυτόχρονα, μειώνεται η οικονομική επιβάρυνση του παγκόσμιου συστήματος υγείας (Acheson et al., 2010).

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας πρόκειται να μελετηθεί η πρωτεομική, σε συνδυασμό με τη λήψη του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, με σκοπό την εκτίμηση της επικινδυνότητας στην προληπτική ιατρική, υπό το πρίσμα της επιχειρηματικότητας και της καινοτομίας.

## 1<sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Η πρωτεομική

### 1.1 Εισαγωγικά στοιχεία και αναλυτική περιγραφή της πρωτεομικής

Τα βιολογικά μακρομόρια, δηλαδή οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα, οι υδατάνθρακες και τα λιπίδια αποτελούν τους δομικούς λίθους των κυττάρων όλων των έμβιων όντων και εμφανίζουν ποικίλες λειτουργίες, απαραίτητες για τη ζωή. Μεταξύ αυτών, στην παρούσα εργασία, εστιάζουμε στις πρωτεΐνες, οι οποίες περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Berzelius το 1838. Η ονομασία τους προέρχεται από τη λέξη «πρώτειος», υποδεικνύοντας, έτσι, τη σημασία τους ως προς την κυτταρική φυσιολογία (Cristea et al., 2004).

Ο όρος «πρωτέομα» αναφέρεται περί το 1996 από τον Marc Wilkins, κατ' αναλογία με το «γονιδίωμα», που αφορά στο σύνολο του γενετικού υλικού ενός κυττάρου. Έτσι, το πρωτέομα περιλαμβάνει το σύνολο των πρωτεομορφών, δηλαδή των πρωτεϊνικών μορίων, που κωδικοποιούνται από το γενετικό υλικό του κυττάρου, συμπεριλαμβάνοντας, προφανώς, τα ισο-ένζυμα και τις ισο-μορφές, μαζί με τις τροποποιήσεις (ενδεικτικά: μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, γονιδιακές παραλλαγές) που υφίστανται (Wilkins et al., 1996).

Εστιάζοντας, τώρα, στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το πρωτέομα είναι ιδιαιτέρως περίπλοκο ως προς τη δομή και τις διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, ενώ χαρακτηρίζεται από πλαστικότητα και δυναμικότητα. Έτσι, η μελέτη του πρωτεόματος, συχνά, μπορεί να φανεί ακόμα και δυσκολότερη από τη μελέτη του γονιδιώματος, αφού το πρωτέομα μεταβάλλεται κάθε στιγμή, ανάλογα με το περιβάλλον και τις ανάγκες που προκύπτουν για το κύτταρο. Την ίδια στιγμή, πολυάριθμες είναι και οι πρωτεΐνες, που είναι υπεύθυνες για παθογενετικούς μηχανισμούς (Domon et al., 2006).

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η πρωτεομική αποτελεί τη μεθοδολογία επιλογής για τη συνολική διερεύνηση του πρωτεόματος, τόσο στην υγεία, όσο και στην ασθένεια (έγκαιρη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση της εξέλιξης μίας νόσου), αλλά και ως προς ένα πλήθος εφαρμογών στη βιομηχανία και την έρευνα (βιοτεχνολογικά προϊόντα, νανοτεχνολογικά προϊόντα, καινοτόμα φάρμακα, συνοδοί βιοδείκτες, συνοδά διαγνωστικά). Δίχως να παραβλέπονται οι παρούσες προκλήσεις, το μεγάλο πλεονέκτημα της πρωτεομικής αφορά, ακριβώς, το εύρος των εφαρμογών της, πάντα με αξιοπιστία, στο πλαίσιο που πλέον περιγράφεται ως «πλανητική υγεία» (planetary health) ή «ενιαία υγεία» (one health). Στην παρούσα εργασία, εστιάζουμε στην εξατομικευμένη προληπτική ιατρική στον άνθρωπο.

Η πρωτεομική, λοιπόν, μελετά τη δομή και τη λειτουργία των πρωτεϊνών και διαφαίνεται ο σημαντικός της ρόλος ως προς την έγκαιρη διάγνωση, πρόγνωση, αλλά και παρακολούθηση της εξέλιξης μίας νόσου. Μείζονος σημασίας είναι και ο ρόλος της πρωτεομικής στη φαρμακοβιομηχανία, καθώς πολλά πρωτεϊνικά μόρια αποτελούν σημαντικούς φαρμακευτικούς στόχους (Pandey et al., 2000). Μέσω της πρωτεομικής δίνεται η δυνατότητα να συσχετιστεί το είδος μιας πρωτεΐνης που παράγεται, καθώς και της ποσότητας στην οποία παράγεται σε συγκεκριμένα κύτταρα ή ιστούς με την πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος, καθώς και την εξέλιξη αυτού. Από το συνδυασμό, λοιπόν, της πρωτεομικής και της γονιδιωματικής, προκύπτει η «Λειτουργική Γονιδιωματική» (Functional Genomics), μέσω της οποίας υπάρχει η δυνατότητα να καθοριστεί η λειτουργία ενός γονιδίου και ταυτόχρονα, να μελετηθούν τα γενετικά μονοπάτια, στα οποία αυτό εμπλέκεται. Έτσι, ο συνδυασμός των δύο αυτών προσεγγίσεων, της γονιδιωματικής και της πρωτεομικής, έχουν ήδη αναπτυχθεί, αλλά πρόκειται να βρεθούν και περαιτέρω νέες προσεγγίσεις που αφορούν στη διάγνωση και στη θεραπεία γενετικών νοσημάτων. Μέσω της πρωτεομικής, επιπρόσθετα, δίνεται η δυνατότητα να γίνει ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των πρωτεομορφών και ως εκ τούτου, ποιοτική και ποσοτική αποτίμηση των κυτταρικών αποκρίσεων (Xiao et al., 2008).

Συνεπώς, θα παρουσιαστεί ο ρόλος της πρωτεομικής (σε συνδυασμό με τη λήψη του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού) στην εκτίμηση της επικινδυνότητας για το άτομο.

Παράλληλα, θα διερευνηθεί η επιχειρηματικότητα και η καινοτομία.

## 1.2 Τεχνικές πρωτεομικής

Μέχρι σήμερα έχουν εφευρεθεί πολυάριθμες τεχνικές, οι οποίες αποσκοπούν α. στο διαχωρισμό των πρωτεϊνών/πρωτεομορφών και στην ταυτοποίηση αυτών, σε ένα μίγμα βιολογικών μακρομορίων και κυτταρικών προϊόντων, β. στον ποσοτικό τους προσδιορισμό και γ. στον χαρακτηρισμό τους. Ο Πίνακας 1 τις αποτυπώνει συνοπτικά.

Πίνακας 1: Οι πλέον χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες πρωτεομικής

Τεχνολογίες πρωτεομικής	Βασική αρχή λειτουργίας
<b>1. Πρωτεομική βασισμένη στη Φασματομετρία Μάζας (Mass Spectrometry Based Proteomics)</b>	
1.1. Shotgun Proteomics	Πραγματοποιείται κατάτμηση πρωτεϊνών προς πεπτίδια, τα οποία αναλύονται με φασματομετρία μάζας. Παρουσιάζει υψηλή εξειδίκευση και ευαισθησία, οπότε είναι ιδανική για την ποσοτικοποίηση υποψήφιων βιοδεικτών σε δείγματα ασθενών. Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση βιοδεικτών, οι οποίοι αναγνωρίστηκαν στο πλαίσιο κλινικών μελετών, καθώς και για τη ανίχνευση ρουτίνας βιοδεικτών σε κλινικά δείγματα. Η μέθοδος είναι χρήσιμη, καθώς μπορεί να αναγνωρίσει και να ποσοτικοποιήσει χιλιάδες πρωτεΐνες σε ένα περίπλοκο δείγμα, μικρού όγκου. Έτσι, συμβάλλει στην αναγνώριση βιοδεικτών, που σχετίζονται, ειδικά με μία ασθένεια, καθώς και στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων.
1.2 Top Down Proteomics	Αναλύει ολόκληρη της δομή του πρωτεϊνικού μορίου και επιτρέπει την μελέτη των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων και των ισομορφών
1.3. Στοχευμένη Πρωτεομική (Targeted Proteomics)	Στοχεύει στην ποσοτικοποίηση ενός καθορισμένου πρωτεϊνικού συνόλου, χρησιμοποιώντας τεχνολογίες SRM (Selected Reaction Monitoring) ή PRM (Parallel Reaction Monitoring)
1.4. Ποσοτικοποίηση χωρίς τη χρήση σήμανσης (Label-Free Quantification)	Καθορίζει τη σχετική ποσότητα πρωτεϊνών σε διαφορετικά δείγματα
1.5. Σήμανση με ισότοπα (Isotope-labelling)	Χρησιμοποιεί σταθερά ισότοπα προς σήμανση για ποσοτικοποίηση (πρωτεΐνες ή πεπτίδια) και περιλαμβάνει μεθόδους, όπως οι: SILAC (Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture) και iTRAQ (Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation). Οι τεχνικές σήμανσης SILAC, iTRAQ και TMT (Tandem Mass Tags) χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών σε συγκριτικές μελέτες. Σκοπός είναι να αναγνωριστούν πρωτεΐνες, οι οποίες παρουσιάζουν διαφορετικό

5.1 Σύστημα δύο υβριδίων στη ζύμη (Yeast Two-Hybrid Screening)	Αναγνωρίζει την αλληλεπίδραση πρωτεϊνικών μορίων
5.2 Συν-ανοσοκατακρήμνιση (Co-immunoprecipitation, Co-IP)	Χρησιμοποιεί αντισώματα για την απομόνωση μίας πρωτεΐνης
5.3 Διασταυρούμενη σύνδεση και ανοσοκατακρήμνιση (Cross-linking and Immunoprecipitation, CLIP)	Αναγνωρίζει θέσεις αλληλεπίδρασης μεταξύ του RNA και πρωτεϊνών που προσδένονται σε αυτό
<b>6. Ανάλυση των Μετα-Μεταφραστικών τροποποιήσεων</b>	
Διερεύνηση των τροποποιήσεων των πρωτεϊνικών μορίων (πχ. μέσω φωσφορυλίωσης, γλυκοζυλίωσης, κ.α.).	
<b>6. Βιοπληροφορική για την Πρωτεομική</b>	
6.1 Αλγόριθμοι εύρεσης βάσεων δεδομένων (Database Search Algorithms)	Αλγόριθμοι και λογισμικά για την ανάλυση δεδομένων πρωτεομικής
6.2 Ποσοτική ανάλυση δεδομένων πρωτεομικής (Quantitative Proteomics Data Analysis)	
Εργαλεία πρόβλεψης της δομής μιας πρωτεΐνης στο χώρο σε τρεις διαστάσεις	
<b>7. Αναδύομενες τεχνολογίες (Emerging technologies)</b>	
7.1 Πρωτεομική μοναδιαίου κυττάρου (Single Cell Proteomics)	Αναλύει τις πρωτεΐνες στο επίπεδο ενός κυττάρου, παρέχοντας αποτελέσματα υψηλής ανάλυσης σχετικά με την κυτταρική ετερογένεια.

Κάθε μία από τις τεχνικές που προαναφέρθηκαν παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, αλλά και αδυναμίες, ανάλογα με το σκοπό για τον οποίο χρησιμοποιείται, τόσο στην έρευνα, όσο και στην κλινική πράξη. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου εξαρτάται από τον σκοπό της μελέτης, καθώς και την πολυπλοκότητα του πρωτεϊνικού δείγματος, τις απαιτήσεις ως προς την ευαισθησία της τεχνικής και τη φύση των πρωτεϊνών ενδιαφέροντος.

Οι επιλεγμένες μεθοδολογίες, εδώ, εφαρμόζονται ως προς την ταυτοποίηση πρωτεϊνικών βιοδεικτών, την κατανόηση των μηχανισμών στην υγεία και την ασθένεια, αλλά και τη διαστρωμάτωση των ασθενών και την εξατομίκευση της θεραπείας. Σκοπός παραμένει η εκτίμηση κινδύνου, η πρόγνωση και η πρόβλεψη ως προς την απόκριση στη θεραπευτική στρατηγική. Στην εξατομικευμένη ιατρική, οι μεθοδολογίες πρωτεομικής χρησιμοποιούνται με σκοπό την αναγνώριση βιοδεικτών, την κατανόηση των μηχανισμών ασθένειας και την προσαρμογής της κατάλληλης θεραπείας στον εκάστοτε ασθενή. Αυτές οι προσεγγίσεις επιτρέπουν την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης μιας ασθένειας, της πρόγνωσης και της απόκρισης στη θεραπεία. Παρακάτω παρουσιάζονται σημαντικές μεθοδολογίες πρωτεομικής που χρησιμοποιούνται στην εξατομικευμένη ιατρική.

	πρότυπο έκφρασης και οι οποίες μπορούν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες ασθένειας ή θεραπευτικοί στόχοι.
<b>2. Πρωτεομική βασισμένη στη χρήση γέλης (Gel Based Proteomics)</b>	
2.1 Ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων (Two-Dimensional Gel Electrophoresis, 2DE)	Η τεχνική 2D-GE ξεκίνησε να χρησιμοποιείται το 1975 και μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές βελτιώσεις (O'Farrell et al., 1975). Η τεχνική χρησιμοποιείται, επιτυχώς, για τον χαρακτηρισμό των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων και των μεταλλαγμάτων (Scherl et al., 2002). Μέσω της ηλεκτροφόρησης γέλης δύο διαστάσεων, είναι δυνατό να γίνει διαφορική ανάλυση πρωτεομάτων, καθιστώντας την πρωτεομική κατάλληλο εργαλείο εφεύρεσης νέων φαρμακευτικών στόχων (Aebersold et al., 2003). Παρότι η 2D-GE αποτελεί μία πολύ αποτελεσματική μέθοδο, το βασικό μειονέκτημά της είναι ότι απαιτεί μεγάλη ποσότητα πρωτεΐνης (50μg). Τέλος, η διαδικασία είναι ιδιαίτερος χρονοβόρα και επίπονη, οπότε θα πρέπει να αναπαράγονται τα ίδια αποτελέσματα σε πολυάριθμες πηκτές (Hoffman et al., 2001).
2.2 Ηλεκτροφόρηση διαφορικής γέλης (Difference Gel Electrophoresis, DIGE)	Χρησιμοποιεί φθοροχρώματα για να σημάνει πρωτεϊνικά δείγματα, τα οποία αναλύονται στην ίδια γέλη δύο διαστάσεων και επιτρέπει την άμεση σύγκρισή τους
<b>3. Πρωτεϊνικές Μικροσυστοιχίες (Protein Microarrays)</b>	
3.1 Αναλυτικές Μικροσυστοιχίες (Analytical Microarrays)	Οι Αναλυτικές Μικροσυστοιχίες χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση υψηλής ανάλυσης δειγμάτων ασθενών, ως προς μία πληθώρα πιθανών πρωτεϊνικών βιοδεικτών. Αυτή η μέθοδος μπορεί γρήγορα να εκτιμήσει την παρουσία ειδικών αντισωμάτων, που αποτελούν ένδειξη για αυτοάνοσα νοσήματα ή καρκίνο. Οι πρωτεϊνικές συστοιχίες αντίστροφης φάσης (Reverse Phase Protein Arrays, RPPA) χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση της πρωτεϊνικής έκφρασης και των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων σε δείγματα ασθενών.
3.2 Λειτουργικές μικροσυστοιχίες (Functional Microarrays)	Σήμανση μορίων για λειτουργικές δοκιμασίες, όπως είναι οι διαμοριακές αλληλεπιδράσεις και οι τροποποιήσεις
<b>4. Χρωματογραφία</b>	
4.1 Υγρή χρωματογραφία (Liquid Chromatography, LC)	Διαχωρίζει πρωτεΐνες ή πεπτίδια.
4.2 Χρωματογραφία συγγένειας (Affinity Chromatography)	Διαχωρίζει πρωτεΐνες με βάση μία συγκεκριμένη αλληλεπίδραση σύνδεσης με ένα ακινητοποιημένο υπόστρωμα
<b>5. Μελέτες αλληλεπίδρασης Πρωτεΐνης με Πρωτεΐνη</b>	

### 1.3 Εφαρμογές πρωτεομικής

Από το συνδυασμό των ποικίλων εργαλείων πρωτεομικής που είναι πλέον διαθέσιμα στον ερευνητή, είναι δυνατό να αποκαλυφθεί το ανθρώπινο πρωτέωμα, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της μοριακής βάσης της ασθένειας και της αναγνώρισης νέων βιοδεικτών, που μπορεί να αποτελέσουν σημαντικούς φαρμακευτικούς στόχους.

Η πρωτεομική μοναδιαίου κυττάρου (Single Cell Proteomics), πρόσφατα, προσφέρει τη δυνατότητα κατανόησης των μηχανισμών της ασθένειας και της απόκρισης στη θεραπεία, στο επίπεδο ενός κυττάρου, γεγονός ιδιαίτερα χρήσιμο σε ετερογενή νοσήματα, όπως ο καρκίνος. Μέσα από την κατανόηση του πρωτεομικού προφίλ, οι κλινικοί γιατροί έχουν τη δυνατότητα να προβλέψουν ποιες θεραπείες μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικές για συγκεκριμένους ασθενείς, οπότε επιτρέπουν την υιοθέτηση προσωποποιημένων και περισσότερο αποτελεσματικών στρατηγικών υγείας.

Οι προσεγγίσεις που προαναφέρθηκαν έχουν χρησιμοποιηθεί σήμερα για πολυάριθμα χρόνια νοσήματα, αλλά και για τον καρκίνο, όπως παρουσιάζεται στη συνέχεια. Παρακάτω θα γίνει μία εν τω βάθει ανάλυση των τεχνικών πρωτεομικής που αφορούν σε χρόνια νοσήματα του παγκρέατος, όπως είναι ο καρκίνος και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.

#### 1.3.1 Η Πρωτεομική στον καρκίνο

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται, πρωτίστως, από έντονο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, λόγω της δυσλειτουργίας του κυτταρικού κύκλου, η οποία οφείλεται σε σημαντικές γενετικές αλλοιώσεις. Ο καρκίνος, συνοπτικά, χαρακτηρίζεται από την ικανότητά του να εισέρχεται και να εξαπλώνεται στους γύρω ιστούς και όργανα (Soto et al., 2004). Συγκεκριμένα, οι κακοήθεις όγκοι, όχι μόνο αναπτύσσονται ταχύτατα και μεθίστανται στους γύρω ιστούς, αλλά μπορεί, επίσης, να αναπτύξουν ανοχή σε θεραπευτικές στρατηγικές (Lee et al., 2017). Η πρωτεομική αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο έρευνας, το οποίο αναζητά να αποσαφηνίσει τους μηχανισμούς που διέπουν τις βιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στον καρκίνο, αναδεικνύοντας πολυάριθμα μόρια τα οποία μπορούν να λειτουργήσουν ως πιθανοί φαρμακολογικοί στόχοι.

##### 1.3.1.1 Η ανάπτυξη του όγκου

###### *Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*

Πρόσφατα, η χρήση της πρωτεομικής TMT έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, που σχετίζεται με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Η προσέγγιση της φωσφοπρωτεομικής, επιπλέον, έχει αναδείξει ότι οι PYCR2 και ADH1A σχετίζονται με τον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ενώ η φωσφορυλίωση της ALDOA προάγει τη γλυκόλυση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, με μεταλλαγές στο *CTNNB1*. Ενδεικτικά, προσφέρεται μία μηχανιστική οπτική για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Gao et al., 2019).

### *Στον καρκίνο του παγκρέατος*

Η μελέτη των Kottakis et al. έδειξε ότι η *LKB1* στα πρωτοπαθή παγκρεατικά επιθηλιακά κύτταρα ρυθμίζει μονοπάτια που σχετίζονται με τη γλυκόλυση, το μεταβολισμό της σερίνης και την μεθυλίωση του DNA, χρησιμοποιώντας την τεχνική σήμανσης με TMP. Επιπλέον, ένας ακόμα μηχανισμός που παρατηρήθηκε αφορά στην απώλεια λειτουργίας της *LKB1*, αλλά και την υπερ-έκφραση του *KRAS*. Αυτά τα ευρήματα, συμβάλλουν σημαντικά στην κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με την ανάπτυξη του όγκου, ενώ υπογραμμίζουν και το ρόλο των νέων τεχνολογιών πρωτεομικής, με σκοπό την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων (Kottakis et al., 2016).

### *Στον καρκίνο των ωοθηκών*

Στους καρκινικούς ιστούς τα κύτταρα αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον τους, το οποίο περιλαμβάνει ινοβλάστες, σχετιζόμενους με τον καρκίνο (cancer-associated fibroblasts). Με την πρωτεομική, έχει αναδειχθεί ένας σημαντικός ρυθμιστής του μεταβολισμού αυτών των ινοβλαστών. Χρησιμοποιώντας τεχνικές στις οποίες δεν εφαρμόζεται κάποια μέθοδος σήμανσης, αποσαφηνίζονται οι διαφορές στο πρωτεϊνικό προφίλ του όγκου και του στρώματος. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, αύξηση της έκφρασης της *NNMT* στα κύτταρα του στρώματος, ενός μορίου που ρυθμίζει τη μεθυλίωση των ιστονών. Σε πλήρη συμφωνία με τα εν λόγω ευρήματα, επίσης, αποδείχθηκε ότι η αναστολή της έκφρασης του *NNMT* στους ινοβλάστες, καταστέλλει την ανάπτυξη του όγκου *in vivo*, υποδεικνύοντας, έτσι, τα πλεονεκτήματα της πρωτεομικής για τον καθορισμό των διαφορετικών φαινοτύπων της ασθένειας (Eckert et al., 2019). Τέτοιες και παρόμοιες μελέτες, έχουν ταυτοποιήσει πρωτεΐνες και σηματοδοτικά μονοπάτια, που σχετίζονται με την ανάπτυξη του όγκου και του περιβάλλοντός του και παρέχουν, τόσο πληροφορία για την ιατρική αντιμετώπιση της ασθένειας, όσο και βασική πληροφορία για την ενίσχυση της έρευνας στο εν λόγω πεδίο.

#### *1.3.1.2 Η μετάσταση του όγκου*

Η ποικιλομορφία των διαφορετικών τύπων καρκίνου και της μετάστασης που παρουσιάζεται κατά την διαδικασία εξέλιξης του όγκου, είναι το πιο συχνό χαρακτηριστικό των κακοηθειών, χωρίς, ωστόσο, να είναι ακόμα κατανοητός ο ακριβής μηχανισμός. Πολυάριθμες μελέτες πρωτεομικής έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να αποκαλυφθούν τα αίτια της μετάστασης. Στο πλαίσιο μιας τέτοιας μελέτης, ενδεικτικά, χρησιμοποιήθηκε η πρωτεομική, η μελέτη του μεταγραφώματος και η φωσφοπρωτεομική και αποκαλύφθηκε η αύξηση των επιπέδων των ορμονών, που σχετίζονται με το άγχος σε ζωικά μοντέλα με καρκίνο του μαστού. Η αύξηση αυτή οδηγούσε σε αντίστοιχη αύξηση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών στις περιοχές μετάστασης (Obradovic et al., 2019).

Οι Lignitto et al., παρατήρησαν αυξημένη έκφραση του *Bach1*, ενός προμεταστατικού παράγοντα, μέσω της προσέγγισης των πολλαπλών ομικών τεχνολογιών. Στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, η απώλεια του *keap1* και η ενεργοποίηση του *Nrf2* ως αποτέλεσμα αυτού, οδηγούσε στην μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.

### *1.3.1.3 Φαρμακολογική ανοχή*

Συχνά τα κύτταρα του όγκου παρουσιάζουν ανοχή στα αντικαρκινικά φάρμακα. Η πρωτεομική προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί, προκειμένου να αναγνωριστούν τα χαρακτηριστικά τα κυττάρων που έχουν εμφανίσει ανοχή. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν από τη θεραπεία με αντικαρκινικούς παράγοντες, όπως είναι ο καρκίνος του μαστού, του παγκρέατος και του πνεύμονα, παρουσιάζουν κοινά μοριακά μονοπάτια και έκφραση κοινών δεικτών. Η έκφραση τέτοιων μορίων σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών (Le Large et al., 2019, Shenoy et al., 2020, Zhang et al., 2021). Ο σκοπός των εν λόγω μελετών είναι να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα των μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενων θεραπειών. Κοινά χαρακτηριστικά των κυττάρων που παρουσιάζουν ανοχή στη θεραπεία είναι η διατήρηση του άφωρου προφίλ του, η υποτροπή και η μετάσταση του όγκου. Τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα τα οποία έχουν απομονωθεί από όγκο μαστικού αδένος, παρουσιάζουν κοινή έκφραση μορίων, τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως φαρμακολογικοί στόχοι (Jeon et al., 2020).

### *1.3.1.4 Η πρωτεομική στον καρκίνο του παγκρέατος*

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί ένα νόσημα, το οποίο σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ενώ συχνά η διάγνωσή του γίνεται σε προχωρημένο στάδιο, με αποτέλεσμα οι θεραπευτικές επιλογές να είναι ελάχιστες και η πιθανότητα ίασης σχεδόν μηδενική. Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό ότι υπάρχει αυξημένη ανάγκη για την εύρεση νέων διαγνωστικών εργαλείων, τα οποία να επιτρέπουν την πρόωπη διάγνωση της νόσου. Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της πρωτεομικής έχουν οδηγήσει στην αναγνώριση πολυάριθμων βιοδεικτών, που επιτρέπουν τη διάγνωση, την πρόωπη ανίχνευση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της ασθένειας, γεγονός που παρέχει σημαντική γνώση και πληροφορία σχετικά με τη νόσο. Για να μπορέσουν να αντιμετωπιστούν τα εν λόγω ζητήματα, έχουν τεθεί σε εφαρμογή πολυάριθμες τεχνολογίες πρωτεομικής, οι οποίες έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν πρωτεΐνες, μεταξύ άλλων, που βρίσκονται σε εξωκυττάρια κυστίδια και οι οποίες παρουσιάζουν διαφοροποιημένη έκφραση στον καρκίνο του παγκρέατος (Hruban et al., 2019).

Στην μελέτη των Jia et al., χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση βασισμένη στην τεχνική TRAQ με σκοπό να αναγνωριστούν οι διαφορετικές πρωτεΐνες του ορού, όπως είναι οι RAD50, TGF-β1 και APAF1, οι οποίες χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί δείκτες στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (Jia et al., 2020). Ταυτόχρονα οι Wu et al., χρησιμοποίησαν την ίδια τεχνική και αναγνώρισαν τις PROZ και TNFRSF6B, που δύναται να συμβάλλουν σημαντικά στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος στα αρχικά στάδια (Wu et al., 2019).

Όπως αναφέρθηκε, πολυάριθμες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην πρωτεομική ανάλυση των εξωκυττάρων κυστιδίων, τα οποία παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος. Τα κυστίδια αυτά περιέχουν πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και μεταβολίτες, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες. Τα μόρια αυτά έχουν αναγνωριστεί και συσχετίζονται με την μετάπτωση σε καρκινικά κύτταρα σε

πολυάριθμους όγκους, μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος του παγκρέατος. Μάλιστα, πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα εξωκυτταρικά κυστίδια είναι αυτά που καθορίζουν την έναρξη της μετάπτωσης των κυττάρων σε καρκινικά (Servage et al., 2020).

Οι Buenafe et al. ανέδειξαν ότι η πρωτεομική ανάλυση των εξωκυττάρων κυστιδίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαχωρίσει τα καρκινικά από τα υγιή παγκρεατικά οργανοειδή, με υψηλή ευαισθησία και εξειδίκευση, ενώ οι πιθανοί παράγοντες που προάγουν τον όγκο είναι οι LAMA5, SDCBP και TENA, οι οποίοι παρουσιάζουν διαρκώς αυξημένη έκφραση στα κύτταρα του όγκου (Buenafe et al., 2022).

Στην μελέτη των Yang et al., χρησιμοποιήθηκε η τεχνική TRAQ και ταυτοποιήθηκε η πρωτεΐνη ALIX, η οποία αλληλεπιδρά με τα εξωσώματα και αποτελεί ένα νέο υποψήφιο βιοδείκτη για τη διάγνωση του καρκίνου παγκρέατος (Yang et al., 2021). Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη έχει ήδη αναγνωριστεί ως ρυθμιστής του EGFR και του PD-L1, υποδεικνύοντας τη συμμετοχή της στην ανοσοκαταστολή, τη μεσολαβούμενη από τα κύτταρα του όγκου (Monnyreny et al., 2018).

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα εξωκυτταρικά κυστίδια που προέρχονται από τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα του ορού των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην πρώιμη ανίχνευση βιοδεικτών για αυτό το είδος καρκίνου. Οι Yoshioka et al. ταυτοποίησαν δύο νέους υποψήφιους βιοδείκτες, τους GPRC5C και EPS8, οι οποίοι διαχωρίζουν τους υγιείς και τους πάσχοντες από καρκίνο του παγκρέατος σε πρώιμο στάδιο (Yoshioka et al., 2022). Οι Chen et al., τέλος, ταυτοποίησαν τρεις νέες πρωτεΐνες, με τη χρήση της τεχνολογίας iTRAQ, τις AAT, RAB2B και IGFBP2, οι οποίες συνδυαζόμενες έχουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (Chen et al., 2023).

Παρότι πολυάριθμες μελέτες έχουν αναγνωρίσει υποψήφιους βιοδείκτες για τον καρκίνο του παγκρέατος, τα αποτελέσματα δεν οδηγούν πάντοτε σε ξεκάθαρα αποτελέσματα, γεγονός το οποίο μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην μοριακή πολυπλοκότητα του νοσήματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ερευνητές δεν έχουν υπογραμμίσει το ρόλο ενός μορίου, αλλά το ρόλο της αλληλεπίδρασης πολλών μορίων με ένα συγκεκριμένο πρότυπο. Οι Son et al. αναγνώρισαν 24 πρωτεΐνες προς διαστρωμάτωση των ασθενών σε τέσσερις ομάδες κινδύνου. Έτσι, δίδεται η δυνατότητα στους κλινικούς επιστήμονες να αντιμετωπίσουν με καλύτερα και πιο αποτελεσματικά μέσα τους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, ανάλογα με την προγνωστική ομάδα στην οποία ανήκουν. Οι Silwal-Pandit et al. χρησιμοποίησαν υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας και υπογράμμισαν τη σημασία της εξωκυττάριας μήτρας στην πρόοδο του καρκίνου του παγκρέατος. Επιπλέον αναλύσεις υπέδειξαν αυξημένα επίπεδα έκφρασης σε πολλές πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στην επιθηλιο-μεσεγχυματική μετάπτωση, γλυκολυτικές διαδικασίες, την οξειδωτική φωσφορυλίωση, αλλά και σε μονοπάτια επιδιόρθωσης του DNA (Silwal-Pandit et al., 2022).

Συνοψίζοντας λοιπόν, η χρήση της πρωτεομικής για την ανίχνευση νέων βιοδεικτών στον καρκίνο του παγκρέατος έχει την ικανότητα να βελτιώσει το διαχωρισμό, την

πρώιμη διάγνωση και την πρόγνωση της ασθένειας. Φυσικά, πολυκεντρικές μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αναδειχθεί η χρήση αυτών των υποψήφιων βιοδεικτών στην κλινική πράξη.

### 1.3.2 Η πρωτεομική στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I οφείλεται στη δυσλειτουργία και στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης. Το αποτέλεσμα αυτής της βλάβης είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία και η εφ' όρου ζωής ανάγκη για εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη. Η ιστολογική ανάλυση ιστών παγκρέατος δοτών που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και η ταυτόχρονη μέτρηση των επιπέδων του πεπτιδίου-C στον ορό των ασθενών, υπέδειξε ότι σε πολλούς ασθενείς, υπάρχουν υπο-πληθυσμοί β-κυττάρων που δεν έχουν καταστραφεί, τα οποία, όμως, δε διατηρούν τη λειτουργικότητά τους (Oram et al., 2019).

Η εμφάνιση της ασθένειας προέρχεται από ένα σύνθετο «διάλογο» μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία απελευθερώνουν κυτταροκίνες και χυμοκίνες, καθώς και τα ανοσογεννητικά σήματα που παράγονται από τα κατεστραμμένα ή προς απόπτωση β-κύτταρα του παγκρέατος. Ο διάλογος αυτός καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς, τα κλινικά και δημογραφικά του χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, καθώς και οι προηγούμενες ιογενείς λοιμώξεις, οι διατροφικές του συνήθειες, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κ.α. (Di Meglio et al., 2018). Σε ευπαθή άτομα η αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων οδηγεί σε φλεγμονή των παγκρεατικών β-κυττάρων και τελικά, σε απόπτωσή τους.

Η επίπτωση του διαβήτη τύπου I διπλασιάζεται κάθε 25 χρόνια στα παιδιά σε πολυάριθμες χώρες στον πλανήτη, ενώ στους νοσούντες ο μέσος χρόνος ζωής μειώνεται κατά 12 χρόνια. Μάλιστα, σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης των Ασθενειών (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ο διαβήτης τύπου I αποτελεί τη συχνότερη χρόνια νόσο στα παιδιά στις ΗΠΑ, αμέσως μετά το άσθμα και την παχυσαρκία (CDC, 2018).

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί στο πεδίο της εν λόγω ασθένειας με σκοπό να βρεθεί η κατάλληλη θεραπεία. Μέχρι σήμερα, έχουν προταθεί έξι διαφορετικές θεραπείες, οι οποίες έχουν επιδείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στην καθυστέρηση της απώλειας της έκκρισης του πεπτιδίου-C σε ασθενείς σταδίου 3. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς σταδίου 3 είναι τα παιδιά που θεωρούνται, πλέον, συμπτωματικά για τη νόσο. Στις εν λόγω θεραπείες περιλαμβάνονται μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα CD20 των Β-λεμφοκυττάρων (Rituximab), μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα CD3 των Τ-λεμφοκυττάρων (Teplizumab), παρεμπόδιση του μονοπατιού CTLA4-Ig με τον παράγοντα abatacept, στόχευση των μνημονικών CD4+ και CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων με τον παράγοντα alefacept, χρήση του αναστολέα τυροσινικής κινάσης Imatinib, καθώς και χρήση του πολυκλωνικού IgG αντισώματος έναντι των Τ-λεμφοκυττάρων

(Haller et al., 2018, Rigby et al., 2013, Rigby et al., 2015). Παρότι, οι κλινικές μελέτες αυτές φαίνεται να πέτυχαν τον πρωτογενή τους στόχο, ο οποίος ήταν η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης σε απόκριση στα διατροφικά ερεθίσματα, η πλειοψηφία των ασθενών, παρά τη λήψη της θεραπείας, χρειάζονταν επιπλέον χορήγηση ινσουλίνης. Το συμπέρασμα αυτό επαληθεύεται και από μία μελέτη με teplizumab, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς σταδίου 2, στους οποίους δεν ήταν απαραίτητη η συγχορήγηση ινσουλίνης, ενώ καθυστέρησε τη μετάβαση στο στάδιο 3 κατά 2 χρόνια κατά μέσο όρο (Herold et al., 2019).

Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις εν λόγω κλινικές μελέτες, ακόμα δεν υπάρχει κάποια εγκεκριμένη θεραπεία. Αυτό το κενό στην μεταφορά των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στην κλινική πρακτική, είναι πολυπαραγοντικό και περιλαμβάνει (Nakayasu et al., 2020):

1. Τη συνεχή έλλειψη κατανόησης των ετερογενών μοριακών μηχανισμών που πυροδοτούν και καθοδηγούν την αυτοάνοση καταστροφή των ανθρώπινων β-κυττάρων
2. Την έλλειψη μοριακών βιοδεικτών για την κατανόηση της εξέλιξης της ασθένειας, οι οποίοι θα μπορούσαν να επιταχύνουν τη χρήση ανοσορρυθμιστικών θεραπειών πριν την μη αναστρέψιμη καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος

Σε αυτό το πλαίσιο, η πρωτεομική δύναται να έχει σημαντικό ρόλο στη διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, υποδεικνύοντας νέους βιοδείκτες. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται βασικές τεχνικές πρωτεομικής, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη μελέτη και την κατανόηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

Πίνακας 2: Βασικές τεχνικές πρωτεομικής που χρησιμοποιούνται στην μελέτη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (Nakayasu et al., 2020)

Τεχνική	Σύντομη περιγραφή	Εφαρμογές
1. Καθολική πρωτεομική (Global proteomics) τύπου shotgun	Τα δείγματα «πέπτονται» με πρωτεάσες (κυρίως θρυψίνες) και τα πεπτίδια που προκύπτουν αναλύονται με φασματομετρία μίας ή δύο διαστάσεων.	Η τεχνική χρησιμοποιείται για τη συλλογή ημι-ποσοτικών πληροφοριών από τις πρωτεΐνες που εκφράζονται, τα πεπτίδια και τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις
2. Τιτλοφόρηση με ισότοπα	Οι πρωτεΐνες και τα πεπτίδια μπορούν να τιτλοφορηθούν με αμινοξέα ή χημικές ομάδες, οι οποίες περιέχουν σταθερά ή βαρέα ισότοπα.	Η τεχνική χρησιμοποιείται για τη συλλογή ημι-ποσοτικών πληροφοριών από τις πρωτεΐνες που εκφράζονται, τα πεπτίδια και τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις
3. Ισοβαρική χημική τιτλοφόρηση	Οι πρωτεΐνες και τα πεπτίδια αντιδρούν με άλλα χημικά μόρια τα οποία ενσωματώνουν ένα συνδυασμό βαρέων ισωτόπων, ενώ δεν επηρεάζουν την μάζα του μορίου. Μετά από τον τυχαίο κατακερματισμό των σημασμένων πεπτιδίων, δημιουργούνται ιόντα αναφοράς διαφορετικών μαζών τα οποία διευκολύνουν την ποσοτικοποίηση του πεπτιδίου.	Χρησιμοποιείται για ποσοτική ανάλυση. Τα εμπορικά διαθέσιμα κιτ επιτρέπουν τη σήμανση έως και 11 δειγμάτων σε μία μόνο ανάλυση.
4. Στοχευμένη πρωτεομική	Τα πεπτίδια ενδιαφέροντος επιλέγονται αρχικά, έπειτα κατακερματίζονται και στη συνέχεια φιλτράρονται με σκοπό την ανίχνευση τους. η διαδικασία αυτή μειώνει δραστικά το χημικό μη ειδικό σήμα, επομένως είναι δυνατή η ανίχνευση ακόμα και πολύ μικρής ποσότητας δείγματος.	Η ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών, πεπτιδίων, ή μορίων με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Αυτή η τεχνική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αξιολόγηση μορίων στόχων που έχουν ταυτοποιηθεί με global proteomics.
5. Φασματομετρία ιοντικής κινητικότητας	Χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό ιονισμένων μορίων βάσει της κινητικότητας τους σε ηλεκτρικό πεδίο. Τα μόρια διαχωρίζονται βάσει του φορτίου, του μεγέθους και του σχήματος τους.	Η τεχνική μπορεί να διαχωρίσει τα ισοβαρικά μόρια επιτρέποντας το χαρακτηρισμό των ισομερών. Ο διαχωρισμός επιπλέον μειώνει το μη ειδικό σήμα, οπότε ενισχύει την ικανότητα ανίχνευσης των αναλυτών. Λόγω της ταχύτητας με την οποία γίνεται ο διαχωρισμός, τα δείγματα αναλύονται σε δευτερόλεπτα, οπότε επιτρέπεται η ανάλυση χιλιάδων δειγμάτων σε μία μόνο μέρα

6. Κυτταρομετρία μάζας	Τα κύτταρα και οι ιστοί σημαίνονται με αντισώματα προς ανίχνευση	Η κυτταρομετρία μάζας χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κυτταρομετρία ροής και είναι ιδιαίτερα ισχυρή για τον καθορισμό των υποπληθυσμών των κυττάρων. Η απεικόνιση που προκύπτει από την κυτταρομετρία μάζας παρέχει χωρική ανάλυση και επιτρέπει τον καθορισμό της κατανομής των διαφορετικών κυττάρων στους ιστούς.
------------------------	--	--

Υπάρχουν πολυάριθμες δυσκολίες σχετικά με την εφαρμογή της πρωτεομικής στα δείγματα των β-κυττάρων του παγκρέατος, είτε σε δείγματα πλάσματος, καθώς η ποσότητά τους είναι, συχνά, περιορισμένη. Μια σημαντική εφαρμογή για το σακχαρώδη διαβήτη είναι η πρωτεομική νανοκλίμακας, η οποία είναι αποτελεσματική για την ανάλυση μικρών πληθυσμών κυττάρων (λιγότερα από 5000 κύτταρα). Μία από τις πρώτες μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε η εν λόγω τεχνική ήταν αυτή των Waanders et al., η οποία πραγματοποιήθηκε στα παγκρεατικά νησίδια μυών, τα οποία περιείχαν 2000-4000 κύτταρα. Η αντίστοιχη διαδικασία στον άνθρωπο, στην οποία μελετήθηκαν περίπου 13.000 κύτταρα συνέβαλε στην ανίχνευση 1100-1200 πρωτεϊνών, που σχετίζονται με τη λειτουργία των κυττάρων του παγκρέατος και την παραγωγή της ινσουλίνης (Zhang et al., 2017).

Η εφαρμογή των τεχνολογιών πρωτεομικής έχει βοηθήσει στην ανάδειξη πολυάριθμων υποψήφιων βιοδεικτών για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Οι de Oliveira et al. πραγματοποίησαν μία συγκριτική μελέτη με ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από τη νόσο και από μία ομάδα υγιών ατόμων. Στον ορό και των δύο ομάδων ανθρώπων ταυτοποιήθηκαν, συνολικά, 130 πρωτεΐνες, εκ των οποίων 8 παρουσίαζαν διαφορετικό πρότυπο έκφρασης (6 πρωτεΐνες παρουσίαζαν αυξημένη έκφραση και 2 πρωτεΐνες μειωμένη έκφραση). Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν με διαφοροποιημένη έκφραση.

*Πίνακας 3: Χαρακτηρισμός πρωτεϊνών που παρουσιάζουν διαφορετική έκφραση μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και υγιών ατόμων (de Oliveira et al, 2018)*

Πρωτεΐνη	Έκφραση	Λειτουργία
A2-μακροσφαιρίνη	Αυξημένη	Κυτταρικές διαδικασίες/ ρύθμιση
A1-μικροσφαιρίνη	Αυξημένη	Κυτταρικές διαδικασίες/ μεταβολικές διαδικασίες/ ανοσία
Απολιποπρωτεΐνη α2	Αυξημένη	Κυτταρικές διαδικασίες/ αναπτυξιακές διαδικασίες/ μεταβολικές διαδικασίες
B2-γλυκοπρωτεΐνη 1	Αυξημένη	Κυτταρικές διαδικασίες/ μεταβολικές διαδικασίες/ ρύθμιση
Περιοχή C της β αλυσίδας του IgA	Αυξημένη	Κυτταρικές διαδικασίες/ ρύθμιση/ ανοσία

Προθρομβίνη	Αυξημένη	Κυτταρικές διαδικασίες/ αναπτυξιακές και μεταβολικές διαδικασίες/ ρύθμιση/ απόκριση σε ερεθίσματα
Συμπλήρωμα C4A	Μειωμένη	Ανοσία/ ρύθμιση/ απόκριση σε ερεθίσματα
Πρωτεΐνη ζώνης εγκυμοσύνης	Μειωμένη	Αλληλεπίδραση με κύτταρα και οργανισμούς

Η α2-μακροσφαιρίνη ανήκει στην οικογένεια α-M πρωτεϊνών και είναι μία από τις μεγαλύτερες αντιπρωτεϊνάσες, που βρίσκονται παρούσες στο πλάσμα των σπονδυλωτών. Η αύξηση στην έκφρασή της φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να λειτουργήσει ως προσδέτης και μεταφορέας κυταροκινών, στις οποίες περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες -1β και -6, οι οποίες διαμεσολαβούν την ανοσοαπόκριση και την αιμοποίηση. Λειτουργώντας, λοιπόν, ως μεταφορική και δεσμευτική πρωτεΐνη, μπορεί να συμβάλλει και στις φλεγμονώδεις διαδικασίες, οι οποίες συμβαίνουν στον σακχαρώδη διαβήτη (Rehman et al., 2013).

Η ανοσοσφαιρίνη IGHA2 εκκρίνεται από τα -λεμφοκύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσο-απόκριση, κυρίως, στις επιφάνειες των επιθηλίων. Αυξημένη έκφραση του μορίου έχει βρεθεί, τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη τύπου I, όσο και τύπου II. Αυτή η αύξηση έχει συσχετιστεί με υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνικών μορίων. Ουσιαστικά, δημιουργείται μία θετική ανατροφοδότηση, η οποία πυροδοτείται από την αυξημένη γλυκοζυλίωση (Gonzalez-Quintela et al., 2007).

Η απολιποπρωτεΐνη APOA-II η οποία βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I αποτελεί συστατικό της HDL και έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι εν λόγω ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές των λιπιδίων, που σχετίζονται με τον μεταβολισμό τους, αλλά και την μεταφορά τους. Τέτοιες ανωμαλίες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηρογένεσης και διαβητικής νεφροπάθειας (Boucher et al., 2004).

Η β-2 γλυκοπρωτεΐνη ή APOH σχετίζεται με την αναστολή της ενεργοποίησης της πήξης του αίματος, ενώ υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν το μόριο αυτό με τον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη φλεγμονή, τη θρόμβωση, τα αυτοάνοσα νοσήματα και την αθηροσκλήρωση. Ο ρόλος της APOH στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος, ωστόσο, θα μπορούσε να συσχετίζεται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή την αναγνώριση των αποπτωτικών κυττάρων. Παρότι, η σχέση μεταξύ της αυτοανοσίας και της απόπτωσης δεν έχει ξεκαθαριστεί, πλήρως, υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι η επαγόμενη από τα T-λεμφοκύτταρα απόπτωση θα μπορούσε να αποτελεί έναν μηχανισμό εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I (Gómez-Cardona et al., 2017).

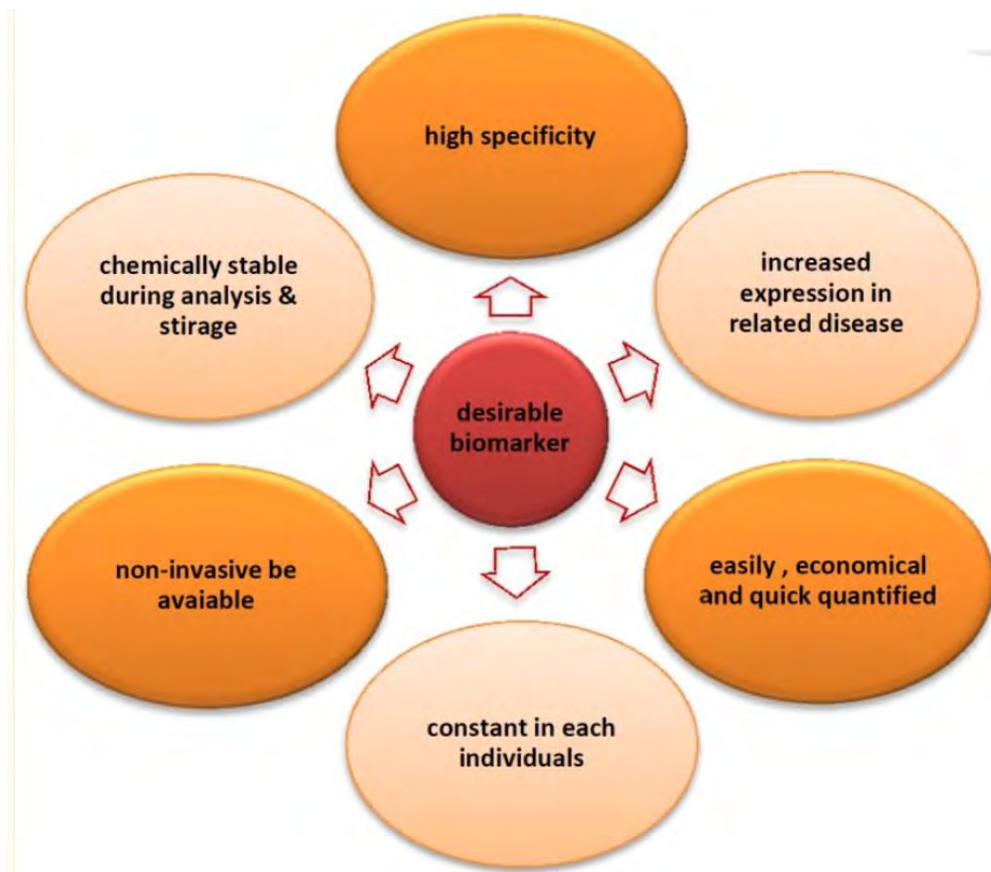
Η έκφραση του μορίου C4 που αποτελεί συστατικό του συμπληρώματος βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Το συμπλήρωμα έχει σημαντικό ρόλο, τόσο στη φυσική, όσο και στην επίκτητη ανοσία, ενώ υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ρύθμιση της έκφρασης του μορίου θα μπορούσε να βοηθήσει στον έλεγχο των αυτοάνοσων νοσημάτων. Ανωμαλίες στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος στους ασθενείς αυτούς έχουν αναφερθεί σε πολυάριθμες μελέτες, οι οποίες είναι δυνατό να οφείλονται στον υπερβολικό καταβολισμό του ή σε μειωμένη σύνθεσή του. Επιπλέον, μειωμένα επίπεδα έκφρασης του μορίου μπορεί να σχετίζονται με ανώμαλο έλεγχο του μεταβολισμού του και υπεργλυκαιμία, η οποία μπορεί να μειώσει την ικανότητα αντίστασης σε λοιμώξεις (Mizuno et al., 2018).

Η πρωτεΐνη THRB, τέλος, αποτελεί μία πρόδρομη μορφή της θρομβίνης, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση, καθώς μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες και βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με τη νόσο παρουσιάζουν ανωμαλίες στην ικανότητα πήξης του αίματος (Alzahrani et al., 2010).

#### 1.4 Η εφαρμογή της πρωτεομικής στην προληπτική ιατρική για την πρόβλεψη του κλινικού αποτελέσματος

Οι πρωτεΐνες ως υποψήφιοι βιοδείκτες, συνοπτικά, αποτελούν μία βιοχημική ένδειξη, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση μίας νόσου, τη πρόγνωση και την εξέλιξή της, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να αποτελέσουν μοριακούς στόχους θεραπευτικής (Poste et al., 2011). Ένα ενδεικτικό παράδειγμα συχνά χρησιμοποιούμενου βιοδείκτη αποτελεί το προστατικό αντιγόνο PSA (He et al., 2003).

Τα βασικά στοιχεία για ένα βιοδείκτη είναι η υψηλή εξειδίκευση, η αυξημένη έκφραση στη σχετιζόμενη νόσο, η συνέπεια εμφάνισής του, η εύκολη πρόσβαση σε αυτόν χωρίς επεμβατικές τεχνικές, η εύκολη και οικονομική ποσοτικοποίησή του και η διατήρησή του σε μία σταθερή χημική κατάσταση. Τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζονται στην εικόνα που ακολουθεί.



Εικόνα 1: Τα ιδανικά χαρακτηριστικά ενός βιοδείκτη (Amiri-Dashatan et al., 2018)

Η πρωτεομική έχει συμβάλει σημαντικά στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών, καθώς βασίζεται στην παρακολούθηση των αλλαγών που συμβαίνουν στις πρωτεομορφές σε ασθενείς σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα ή μεταξύ διαφορετικών σταδίων της νόσου. Οι ειδικοί για μία νόσο βιοδείκτες διακρίνονται σε διαγνωστικούς, προγνωστικούς και σε σχετικούς με την απόκριση στη θεραπεία (Srinivas et al., 2002). Ένας διαγνωστικός βιοδείκτης χρησιμοποιείται για την πρόιμη ανίχνευση της παρουσίας νόσου (Gam et al., 2012). Ένας προγνωστικός βιοδείκτης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο, προκειμένου να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς σε ομάδες με βάση την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία (Handman et al., 2007). Σύμφωνα με εκτιμήσεις, μόνο το 2% των νοσημάτων του ανθρώπου οφείλονται σε βλάβες ενός μόνο γονιδίου, καθώς τις περισσότερες φορές περισσότερα γονίδια φέρουν μεταλλάξεις, ενώ ταυτόχρονα συμβάλλουν επιγενετικές τροποποιήσεις και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (Palzkill et al., 2002). Στο πλαίσιο αυτό, η πρωτεομική μπορεί να συμβάλει στην αναγνώριση βιοδεικτών, οι οποίοι σχετίζονται με την εξέλιξη της ασθένειας (Khadir et al., 2013).

Η πρωτεομική, συνεπώς, αποτελεί ένα εργαλείο το οποίο μπορεί να δώσει μεγάλη ποσότητα πληροφορίας σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης μιας νόσου, αλλά και την εξέλιξη ενός. Βέβαια, για να γίνει πλήρως κατανοητή η πληροφορία αυτή και να μπορέσουμε να την εκμεταλλευτούμε προς όφελος του ατόμου, είναι σημαντικό και το οικογενειακό ιστορικό. Στο επόμενο κεφάλαιο λοιπόν, πρόκειται να γίνει παρουσίαση του ρόλου του οικογενειακού ιστορικού στην προληπτική ιατρική για την εκτίμηση του κινδύνου εενόςισης ενός νοσήματος.

## 2<sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Οικογενειακό ιστορικό

### 2.1: Ορισμός και ιστορικά δεδομένα

Οι Kannel et al., το 1961, ήταν οι πρώτοι οι οποίοι χρησιμοποίησαν το όρο «παράγοντας κινδύνου», υποδεικνύοντας ότι το αρσενικό φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στον ορό, η υψηλή αρτηριακή πίεση, καθώς και ένα θετικό ιατρικό ιστορικό, αποτελούν δείκτες, που μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων (Valdez et al., 2010). Το μοντέλο αυτό, σήμερα, είναι γνωστό ως «Framingham Risk Score» (Kannel et al., 1961). Οι ίδιοι παράγοντες, σήμερα, αποτελούν τη βάση της εκτίμησης κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται παραδείγματα, όπου το ιατρικό ιστορικό και η εκτίμηση κινδύνου για την υγεία (Health Risk Assessments, HRAs), βοηθούν στην πρόγνωση.

Σήμερα, δίδεται μεγάλη έμφαση στη μείωση του επιπολασμού (Minor et al., 2019). Οι εξατομικευμένες πρακτικές μπορούν να αναπτυχθούν με τη βοήθεια των HRAs, που παρέχουν πληροφορία για τη βάση της διαχείρισης της υγείας του πληθυσμού. Ακόμα και μετά τη μελέτη του γονιδιώματος και τα πολυγονιδιακά σκορ εκτίμησης κινδύνου, το οικογενειακό ιστορικό παραμένει ο ισχυρότερος δείκτης πρόβλεψης εμφάνισης ενός νοσήματος και συστήνεται ως το πρωταρχικό μέσο εκτίμησης κινδύνου σε ένα άτομο σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (Royal Australian College of General Practitioners, 2019).

*Πίνακας 4: Παραδείγματα νοσημάτων στα οποία το οικογενειακό ιστορικό έχει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση του κινδύνου για την υγεία*

Νοσήματα	Αλγόριθμος κινδύνου βασισμένος στο οικογενειακό ιστορικό μόνο	Αλγόριθμος κινδύνου που περιλαμβάνει μεταξύ άλλων και οικογενειακό ιστορικό
Κληρονομικός καρκίνος των ωοθηκών και του μαστού	+	
Σύνδρομο Lynch	+	
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II		+
Οστεοπόρωση		+
Άσθμα		+
Μελάνωμα		+
Καρκίνος του προστάτη		+
Αμοχρωμάτωση	+	

Η αξία του οικογενειακού ιστορικού, σε σχέση με άλλες κλίμακες εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης ενός κληρονομικού νοσήματος, δεν έχει ακόμα μελετηθεί. Για τους κληρονομικούς καρκίνους, το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί τον μοναδικό προγνωστικό δείκτη. Ένα παράδειγμα της αξίας του οικογενειακού ιστορικού στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης, αφορά στον διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με το οποίο φαίνεται ότι η ύπαρξη ενός τουλάχιστον συγγενή πρώτου βαθμού, που πάσχει από τη νόσο, αυξάνει την πιθανότητα νόσησης κατά 3,2% έως και 14,3%. Η μη χρήση του ιστορικού μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα, καθώς αποκλείονται

άτομα τα οποία έχουν μεγάλη πιθανότητα να νοσήσουν (Annis et al., 2005). Μάλιστα, φαίνεται ότι η προγνωστική αξία του οικογενειακού ιστορικού είναι σημαντικά υψηλότερη, σε σχέση με την εκτίμηση κινδύνου βάσει της παρουσίας ενός μεταλλαγμένου αλληλομόρφου από γονιδιωματικές μελέτες. Οι Qureshi et al. αναφέρουν την πιθανότητα ταυτοποίησης προσυμπτωματικών ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοινών χρόνιων νοσημάτων με τη χρήση του οικογενειακού ιστορικού και τη λήψη κατάλληλων μέτρων, προκειμένου να περιοριστεί το ποσοστό αυτό κινδύνου.

Πέραν του ότι το οικογενειακό ιστορικό έχει μεγάλη προγνωστική αξία, χρησιμοποιείται και ως βάση για πολλές οδηγίες βασισμένες σε γεγονότα (evidence-based guidelines), που υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος σχετίζεται, όχι μόνο με την ύπαρξη πασχόντων συγγενών, αλλά και με τις δράσεις, που λαμβάνει το άτομο, που πιθανά θα νοσήσει. Ενδεικτικά, οι οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network για τον καρκίνο του μαστού και των ωθηκών συστήνουν ο έλεγχος των *BRCA* να γίνεται σε ηλικία 45 ετών ή νωρίτερα, εφόσον υπάρχει πρώτου βαθμού συγγενής, που πάσχει (Daly et al., 2014). Ακόμα ένα παράδειγμα αφορά στο ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής, όπου οι προληπτικές εξετάσεις θα πρέπει να ξεκινούν στην ηλικία των 50 ετών, εφόσον υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού, που έχει εμφανίσει τη συγκεκριμένη πάθηση (Kent et al., 2004).

Γίνεται, λοιπόν, εύκολα κατανοητό από τα παραπάνω πως το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ένα βασικό στοιχείο των HRAs, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει σημαντική προγνωστικότητα, σε συνδυασμό με άλλα φυσικά στοιχεία για το άτομο. Δυστυχώς, όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις η πρόσβαση στο οικογενειακό ιστορικό είναι περιορισμένη, καθώς ένα άτομο, πολύ συχνά, δε γνωρίζει σχετικά με την κατάσταση της υγείας των συγγενών του ή όσα γνωρίζει είναι μερικώς ορθά ή και εσφαλμένα.

Το Κέντρο Ελέγχου των Νοσημάτων των ΗΠΑ, ίδρυσε το Κίνητρο Δημόσιας Υγείας για το Οικογενειακό Ιστορικό (Family History Public Health Initiative), με σκοπό να ενδυναμώσει τη χρήση του οικογενειακού ιστορικού στην αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος. Ένα από τα σημεία του εν λόγω κινήτρου, το οποίο υπογραμμίστηκε, ήταν η ανάπτυξη εργαλείων για την ενίσχυση της συλλογής του οικογενειακού ιστορικού, αλλά και να ερευνηθεί εάν οι στρατηγικές που βασίζονται στο οικογενειακό ιστορικό μπορούν να λειτουργήσουν στη συμβουλευτική (Rubinstein et al., 2011). Παρόμοιες ενέργειες δεν έχουν γίνει μόνο σε εθνικό, αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο (Global Genomic Medicine Consortium, Family Health History Flagship project).

Τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου, που βασίζεται στο οικογενειακό ιστορικό, οδηγεί, τόσο το άτομο, όσο και τον επαγγελματία υγείας, στην υιοθέτηση νέων συμπεριφορών, οι οποίες περιορίζουν τον κίνδυνο, ενώ, συχνά, οδηγούν και στην πραγματοποίηση γενετικών εξετάσεων και στη λήψη γενετικής συμβουλευτικής. Αυτό, λοιπόν, που απομένει σχετικά με τη χρήση του οικογενειακού ιστορικού στην πρόγνωση και την πρόληψη, είναι να πραγματοποιηθούν και μελέτες, οι οποίες να εκτιμούν τις μακροπρόσθεσμες

επιπτώσεις στην οικονομία της υγείας, μέσα από τη χρήση ψηφιακών πλατφορμών σε πληθυσμιακό επίπεδο. Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που αφορούν στον καρκίνο του μαστού και στον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι οποίες υποδεικνύουν ότι η χρήση του οικογενειακού ιστορικού μπορεί να μειώσει σημαντικά το οικονομικό βάρος στην υγεία, καθώς αποφεύγονται άσκοπες εξετάσεις, οι οποίες διενεργούνται προληπτικά. Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό, ότι τα εν λόγω μοντέλα θα πρέπει να επεκταθούν και σε άλλα νοσήματα, ώστε να προβλεφθεί η οικονομική επίπτωση της χρήσης του οικογενειακού ιστορικού (Pashayan et al., 2018).

## 2.2 Αναλυτική εγκυρότητα

Η αναλυτική εγκυρότητα αναφέρεται στην ακρίβεια και την αξιοπιστία με την οποία ένα εργαλείο μπορεί να ταυτοποιήσει ένα νόσημα, μεταξύ των συγγενών ενός ατόμου. Τα βασικά στοιχεία, λοιπόν, της αναλυτικής εγκυρότητας είναι η ευαισθησία και η ειδικότητα. Η ευαισθησία αποτελεί ένα μέτρο σχετικά με το πόσο καλά ένα εργαλείο συλλογής οικογενειακού ιστορικού ταυτοποιεί τα μέλη μιας οικογένειας, τα οποία φέρουν την ασθένεια, ενώ η ειδικότητα είναι ένα μέτρο σχετικά με το πόσο καλά το εργαλείο μπορεί να αναγνωρίσει εκείνα τα μέλη που δε φέρουν το εν λόγω νόσημα.

Μέχρι σήμερα ο αριθμός των μελετών που έχουν επιχειρήσει να εκτιμήσουν την ευαισθησία και την εξειδίκευση των εργαλείων συλλογής του οικογενειακού ιστορικού είναι περιορισμένος. Τέτοιες μελέτες βασίστηκαν, κυρίως, στη λήψη συνέντευξης από τα μέλη μιας οικογένειας, σε συνδυασμό με μία επισκόπηση του ιατρικού τους φακέλου. Η εγκυρότητα του εργαλείου που χρησιμοποιήθηκε, ενδεικτικά, υπέδειξε 77% ευαισθησία και 85% ειδικότητα (Hunt et al., 1986). Σε μία μελέτη αξιολόγησης που πραγματοποιήθηκε σε οικογένειες με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, έδειξε ότι υπήρχε πλήρης συμφωνία μεταξύ της πληροφορίας που οι ίδιοι οι ασθενείς παρείχαν, σε σχέση με τα δεδομένα του ιατρικού φακέλου. Μάλιστα, φαίνεται ότι οι πληροφορίες που παρέχονται από τους ασθενείς είναι περισσότερο σαφείς και ολοκληρωμένες, όταν πρόκειται για ένα νόσημα απειλητικό για τη ζωή, που εμφανίζεται σε μικρή ηλικία, σε σχέση με ένα νόσημα το οποίο εμφανίζεται αργότερα στη ζωή και είναι λιγότερο απειλητικό. Επιπλέον, φαίνεται ότι μεγαλύτερη εγκυρότητα μπορεί να έχει ένα ερωτηματολόγιο το οποίο ο υποψήφιος μπορεί να πάρει μαζί του και να συμπληρώσει μετά από την κατάλληλη ενημέρωση του από συγγενείς, σε σχέση με ερωτηματολόγια τα οποία συμπληρώνονται επί τόπου υπό μορφή συνέντευξης. Επιπλέον, διαφαίνεται πως είναι σημαντικό για την αύξηση της αναλυτικής εγκυρότητας του εργαλείου, που κάνει χρήση του οικογενειακού ιστορικού, να είναι προσανατολισμένο σε κάθε νόσημα ξεχωριστά, να αξιολογεί το βαθμό συγγένειας, ακόμα και τον τόπο και το άτομο που το συμπληρώνει (Kahn et al., 1990).

## 2.3 Κλινική εγκυρότητα

Η κλινική εγκυρότητα σχετίζεται με το πόσο καλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί το οικογενειακό ιστορικό για ένα νόσημα, προκειμένου να προβλέψει τη μελλοντική

εμφάνιση ενός νοσήματος. Τα βασικά χαρακτηριστικά της κλινικής εγκυρότητας περιλαμβάνουν την ευαισθησία, την εξειδίκευση, την αρνητική και τη θετική προγνωστική αξία. Όπως συμβαίνει και με τους προγνωστικούς γενετικούς ελέγχους, τα εργαλεία οικογενειακού ιστορικού, χρησιμοποιούνται για να εκτιμήσουν την πιθανότητα ένας άνθρωπος να εμφανίσει ένα νόσημα. Ειδικά με τα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από μεγάλη διεισδυτικότητα, όπως είναι η ασθένεια Huntington, οι θετικές γενετικές δοκιμασίες φαίνεται να δίνουν σχεδόν 100% βεβαιότητα, σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος. Για πολλά άλλα νοσήματα, στα οποία τα ευθυνόμενα γονίδια είναι λιγότερο διεισδυτικά, μια θετική δοκιμασία σημαίνει ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας, η οποία, όμως, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, τόσο γονιδιακούς, όσο και περιβαλλοντικούς. Το ίδιο συμβαίνει και με ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό, όπου ένα άτομο μπορεί να παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νοσήματος, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αλλά στην πραγματικότητα η αλληλεπίδραση του γονοτύπου με το περιβάλλον είναι αυτή που θα καθορίσει, εάν θα εμφανιστεί η ασθένεια ή όχι (Yoon et al., 2002).

Στη διαδικασία σχεδιασμού ενός εργαλείου, το οποίο θα κάνει χρήση του οικογενειακού ιστορικού για την πρόβλεψη της πιθανότητας εμφάνισης μίας ασθένειας, είναι σημαντικό να διατηρηθεί μία ισορροπία μεταξύ της συλλογής αρκετής και ακριβούς πληροφορίας και της ευκολίας στη χρήση. Ένα απλό εργαλείο μπορεί να μην είναι σε θέση να διαχωρίσει μεταξύ ατόμων, που εμφανίζουν υψηλό ή μέτριο κίνδυνο να νοσήσουν. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συλλογή δεδομένων η οποία να αφορά, όχι μόνο στους συγγενείς πρώτου βαθμού, αλλά και όσους έχουν μακρύτερη συγγένεια, ενώ προσεκτική θα πρέπει να είναι και η επιλογή του αλγορίθμου, που θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των δεδομένων, που συλλέχθηκαν. Σε περιπτώσεις στις οποίες ένα άτομο είναι υιοθετημένο ή έχει μικρό αριθμό συγγενών, μειώνεται σημαντικά η πιθανότητα συλλογής πληροφοριών, ειδικών για ένα ορισμένο νόσημα. Τέλος, η συλλογή της πληροφορίας του οικογενειακού ιστορικού θα πρέπει να αξιολογείται στο πλαίσιο επιπλέον πληροφορίας. Για παράδειγμα, το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να παρουσιάζει συνέργειες με την παρουσία άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου. Ενδεικτικά, σε μία μελέτη που αφορά στον καρκίνο του παγκρέατος, ο κίνδυνος εμφάνισης του νοσήματος μεταξύ των συγγενών, εφόσον νοσούσε συγγενής πρώτου βαθμού ήταν 2,49. Παρόμοιος όμως ήταν και ο κίνδυνος (2,04), που σχετιζόταν με το κάπνισμα. Ο συνδυασμός και των δύο, δηλαδή το κάπνισμα και η ύπαρξη ασθενούς συγγενούς πρώτου βαθμού, εκτόξευαν την πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας στο 8,23, πριν την ηλικία των 60 ετών (Schenk et al., 2001).

## 2.4 Κλινική χρησιμότητα

Η κλινική χρησιμότητα είναι η αξιολόγηση της επίδρασης και της χρησιμότητας των εργαλείων οικογενειακού ιστορικού στα άτομα, τις οικογένειες και την κοινωνία. Ίσως το πιο σημαντικό θέμα που θα πρέπει να μελετηθεί είναι εάν το οικογενειακό ιστορικό

μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα κίνητρο, προκειμένου να αλλάξει κάποιος τη συμπεριφορά του. Δημιουργείται, λοιπόν, εύλογα το ερώτημα, σχετικά με το αν ένα εργαλείο, το οποίο έχει υψηλή αναλυτική και κλινική εγκυρότητα, μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων μεθόδων πρόληψης και θεραπείας. Επιπλέον, πρέπει να εκτιμηθεί κατά πόσο οι παρεμβάσεις, οι οποίες αφορούν στη δημόσια υγεία, είναι περισσότερο αποτελεσματικές, όταν αφορούν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, καθώς και ο βαθμός στον οποίο ένα άτομο προτίθεται να αλλάξει τις συνήθειές του, όταν γνωρίζει την πιθανότητα να εμφανίσει ένα νόσημα. Στη μελέτη των Leventhal et al., παρατηρήθηκε ότι η ενημέρωση απλώς ενός ατόμου, σχετικά με το ότι παρουσιάζει αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσει ένα νόσημα, δεν επαρκεί για να αλλάξει τη συμπεριφορά και την καθημερινότητά του (Leventhal et al., 1997). Οι Marteau et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αλλαγή στη συμπεριφορά του ατόμου, σε σχέση με την υγεία του, μπορεί να επιτευχθεί εάν πιστέψουν ότι με αυτόν τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ενός νοσήματος και ότι οι ίδιοι έχουν την ικανότητα για αυτή την αλλαγή (Marteau et al., 2001). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε, σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, βρέθηκε ότι ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται με καλύτερη συμφωνία στις συστάσεις για κολonosκόπηση (Codori et al., 2001). Τέλος, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με θετικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε ότι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν συχνότερα και σε μικρότερη ηλικία μαστογραφία (Murabito et al., 2001). Είναι, λοιπόν, σημαντικό να πραγματοποιηθούν κι άλλες μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός στον οποίο το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά ενός ατόμου, σε σχέση με τη στάση του απέναντι στην υγεία του.

### 3<sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Συνδυασμός πρωτεομικής και οικογενειακού ιστορικού στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος: παρουσίαση δεδομένων από τη βιβλιογραφία

Τα πολυγονιδιακά σκορ μπορούν να εντοπίσουν άτομα τα οποία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για μία πάθηση με βάση το γενετικό και το πρωτεομικό τους προφίλ. Στο σημείο αυτό της εργασίας, γίνεται μία προσπάθεια να εκτιμηθεί ο βαθμός στον οποίο τα πολυγονιδιακά σκορ, σε συνδυασμό με τη χρήση του οικογενειακού ιστορικού, μπορούν να συμβάλλουν στην μείωση του κόστους των κλινικών μελετών και στην αποτελεσματικότητά στιςστιςπρος την προγνωστική τους ικανότητα.

Λόγω του ότι οι κλινικές μελέτες που αφορούν σε κοινά νοσήματα χρειάζονται συνολικά δεκάδες χιλιάδες συμμετέχοντες προκειμένου να υλοποιηθούν, το μέσο κόστος τους ξεπερνά, συχνά, τα 350 εκατομμύρια δολάρια, ένα ποσό το οποίο είναι συχνά απαγορευτικό (Moore et al., 2015). Μία σημαντική προσέγγιση για την αύξηση της αποτελεσματικότητας των κλινικών μελετών είναι η προσεκτική εγγραφή των συμμετεχόντων σε αυτές, βάσει του κλινικού και μοριακού τους προφίλ. Οι οδηγίες που λαμβάνονται από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων, υπογραμμίζουν δύο βασικά σημεία. Το πρώτο σημείο, το οποίο καλείται «προγνωστικός εμπλουτισμός», έχει ως σκοπό να αυξήσει τη στατιστική δύναμη της μελέτης και έτσι, να μειώσει το απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος και τελικά, το κόστος. Ουσιαστικά, γίνεται μία πιο προσεκτική επιλογή εκείνων των συμμετεχόντων, που πρόκειται να έχουν όφελος από τη χρήση της υπό δοκιμή θεραπείας (US FDA, 2019) (Baden et al., 2021). Σε μία κλινική μελέτη η οποία αφορά σε θεραπεία η οποία μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, με σκοπό να περιοριστούν τα εμφράγματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια, ενδεικτικά, συμμετείχαν μόνο άτομα τα οποία είχαν προηγούμενα καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς εκεί η πιθανότητα εμφάνισης, είτε εγκεφαλικού, είτε εμφράγματος, ήταν ήδη αυξημένη. Στον τομέα της ογκολογίας, δεδομένα από ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, έδειξαν ότι μόνο όσοι είχαν συγκεκριμένες μεταλλάξεις ανάκτησης γονιδιακής λειτουργίας επωφελούνταν από μία συγκεκριμένη θεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι όχι. Με τον τρόπο αυτό, οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν καθορισμένοι από πριν και αυτό το γεγονός έδινε τη δυνατότητα για πιο άμεσα και πιο σαφή αποτελέσματα.

Παρά την υιοθέτηση των στρατηγικών εμπλουτισμού στις κλινικές μελέτες, πολύ συχνά, αποτυγχάνουν να επιτύχουν το στόχο τους (Mc Dade et al., 2017). Σε μία κλινική μελέτη, ενδεικτικά, η οποία αφορούσε στα καρδιαγγειακά νοσήματα, χρησιμοποιείται ένα σκεύασμα το οποίο βρέθηκε να μειώνει σημαντικά τις αρνητικές επιπτώσεις του νοσήματος και τις κλινικές εκδηλώσεις από 11,8% σε 10,8% με  $p=0.004$ , που υποδηλώνει υψηλή στατιστική σημαντικότητα. Παρόλαυτα, το εν λόγω σκεύασμα απέτυχε να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική καθότι το μέγεθος του δείγματος στο οποίο εφαρμόστηκε ήταν σημαντικά περιορισμένο (Bowman et al., 2017).

Οι μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενες στρατηγικές για την κατάταξη ασθενών σε μία κλινική μελέτη βασιζόταν στον εντοπισμό ενός μικρού υποπληθυσμού, ο οποίος θα εμφάνιζε μονογονιδιακές μεταλλάξεις και οι οποίες είχαν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νοσήματος. Πιο πρόσφατα, ξεκίνησαν να χρησιμοποιούνται τα πολυγονιδιακά σκορ κινδύνου, τα οποία μελετούν ταυτόχρονα ένα σύνολο από κοινές μεταλλάξεις στο DNA των ατόμων, που πρόκειται να συμμετάσχουν. Η χρήση αυτής της τεχνικής επιτρέπει την επιλογή μιας ομάδας ατόμων, βάσει του γενετικού τους προφίλ (Torkamani et al., 2018).

### 3.1 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου εμφάνισης μιας πάθησης και ο ρόλος του στις κλινικές μελέτες

Πέρα από τη χρήση των δεικτών DNA για την κατάταξη ενός ατόμου σε μία κλινική μελέτη και στον κατάλληλο κλάδο αυτής, πλέον έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται ευρέως και το πρωτεομικό προφίλ των υποψήφιων συμμετεχόντων. Παρακάτω παρουσιάζονται δεδομένα από τη βιβλιογραφία, όπου η επιλογή και τη τυχαιοποίηση των ασθενών σε κλινικές μελέτες βασίστηκε στο γονιδιακό και πρωτεομικό τους προφίλ.

#### 3.1.1 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου στις κλινικές μελέτες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Στη μελέτη των Loof Moller et al., οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν *de novo* στηθάγχη και οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, συχνά, δεν εκδηλώνουν άλλα κλινικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά. Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμηθεί εάν τα πολυγονιδιακά σκορ κινδύνου και ο συνδυασμός της πρωτεομικής μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση, σχετικά με την απουσία ή όχι καρδιαγγειακού νοσήματος σε αυτή την ομάδα ανθρώπων. Η εν λόγω κλινική μελέτη ονομάστηκε PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Συνολικά, συμμετείχαν 1440 ασθενείς με συμπτώματα ύποπτα για καρδιαγγειακό νόσημα, στους οποίους πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση και ανάλυση του πρωτεομικού τους προφίλ για 368 πρωτεΐνες. Βάσει των αποτελεσμάτων που προέκυψαν δημιουργήθηκε το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι για τους ασθενείς που παρουσιάζουν στηθάγχη και έχουν χαμηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο, ο συνδυασμός της πρωτεομικής με το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου μπορεί να βελτιώσει το προγνωστικό αποτέλεσμα. Σε αυτό, λοιπόν, το δείγμα ο συνδυασμός της πρωτεομικής με τους κλινικούς παράγοντες και το γονιδιακό προφίλ των ασθενών, φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει την κατάταξή τους στις κατάλληλες ομάδες (Loof Moller et al., 2023).

Στη μελέτη των Helgason et al., συμμετείχαν 13.540 άτομα από την Ισλανδία, των οποίων ήταν γνωστό το πρωτεομικό τους προφίλ, δεν παρουσίαζαν, όμως, κανένα ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Ταυτόχρονα, συμμετείχε και μια δεύτερη ομάδα ασθενών, στην οποία υπήρχε διάγνωση για αθηροσκληρωτική

καρδιαγγειακή νόσο και στην οποία λάμβαναν θεραπεία με στατίνη. Για τα άτομα αυτά (6791) υπήρχαν, επίσης, πρωτεομικά δεδομένα. Σκοπός της μελέτης ήταν να δημιουργηθούν πρωτεϊνικά σκορ κινδύνου για την εμφάνιση της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και να συγκριθεί η αποτελεσματικότητά τους με τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και τα πολυγονιδιακά σκορ κινδύνου. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι τα πρωτεϊνικά σκορ κινδύνου σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση της ασθένειας, τόσο πρωτογενώς, όσο και δευτερογενώς. Όταν σε αυτά προστέθηκαν, όμως, τα πολυγονιδιακά και τα κλινικά σκορ κινδύνου, δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κατάταξη των ασθενών (Helgason et al., 2023).

### 3.1.2 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου στις κλινικές μελέτες για την καρδιοαναπνευστική υγεία

Η καρδιοαναπνευστική υγεία (cardiorespiratory fitness, CRF) αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη σχετικά με την πορεία της υγείας ενός ατόμου στη διάρκεια της ζωής του. Η μέτρηση του CRF αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό της κλινικής φροντίδας σε πολυάριθμες παθήσεις, ενώ, συχνά, θεωρείται αναγκαία, σε συνδυασμό με τα ζωτικά σημεία του ασθενούς. Πάραυτα, συχνά, η εφαρμογή περιορίζεται στην κλινική πράξη, λόγω της έλλειψης αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων. Οι Perry et al. προσπάθησαν να συνδέσουν το πρωτεομικό προφίλ 22.000 ατόμων με το CRF και τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι το πρωτεομικό CRF σκορ συσχετίζεται με χαμηλή πιθανότητα θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία. Ταυτόχρονα, συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης ενός πολυσυστημικού νοσήματος και συνέβαλε στην κατάταξη των ασθενών σε ομάδες θεραπευτικής προσέγγισης, πέρα από τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου (Perry et al., 2024).

### 3.1.3 Το πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου στις κλινικές μελέτες για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Στη μελέτη των Ritchie et al., συλλέχθηκαν δείγματα από 3087 φυσιολογικούς δότες και πραγματοποιήθηκε πολυγονιδιακός έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με τα καρδιομεταβολικά νοσήματα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, τις χρόνιες νεφροπάθειες και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα δεδομένα του πολυγονιδιακού σκορ κινδύνου συσχετίστηκαν με το πρωτεομικό προφίλ των ατόμων αυτών και αναδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση με 49 πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε follow-up μελέτη που ακολούθησε για τα επόμενα 7,7 χρόνια παρατηρήθηκε ότι από τις πρωτεΐνες αυτές, οι 28 σχετίζονται με μελλοντικό έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, ενώ 16 ήταν μεσολαβητές μεταξύ του πολυγονιδιακού σκορ και της εμφάνισης της νόσου. Μάλιστα, ορισμένες από αυτές ήταν ήδη αναγνωρισμένες ως φαρμακολογικοί στόχοι (Ritchie et al., 2021).

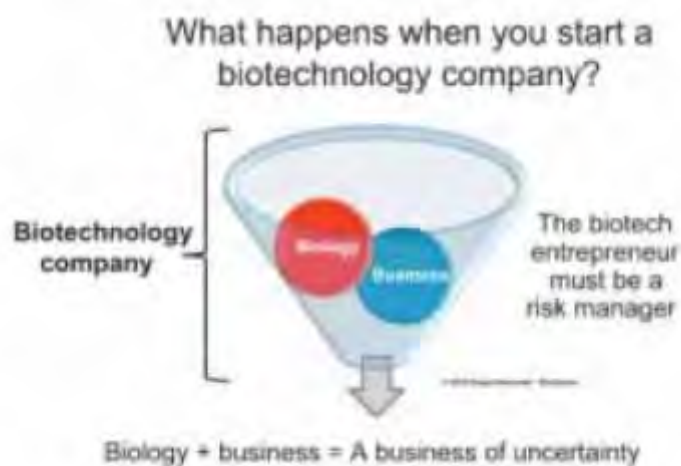
Οι Loesch et al. χρησιμοποίησαν τα πολυγονιδιακά σκορ, σε συνδυασμό με τα πρωτεομικά δεδομένα από 54.306 άτομα, εκ των οποίων τα 42.452 δεν είχαν θετικό

ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο οικογενειακό τους περιβάλλον. Οι ερευνητές μελέτησαν 2922 κυκλοφορούσες πρωτεΐνες στον ορό των ατόμων αυτών, με σκοπό να εντοπίσουν παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι να οδηγούν σε αυξημένη πιθανότητα νόσησης. Οι πρωτεΐνες, οι οποίες συσχετίστηκαν στατιστικά με παράγοντες του πολυγονιδιακού σκορ κινδύνου, αξιολογήθηκαν περαιτέρω, σε συνδυασμό με δεδομένα από δύο άλλες κλινικές μελέτες, που σχετίζονταν με καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι μελέτες αυτές ήταν οι EXSCEL, με 2823 συμμετέχοντες και η DECLARE-TIMI 58, με 915 συμμετέχοντες. Από τα αποτελέσματα, που προέκυψαν, αναδείχθηκαν 839 πρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με όλους τους δείκτες κινδύνου του πολυγονιδιακού σκορ για τον σακχαρώδη διαβήτη και 1005 πρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονται με έναν τουλάχιστον πολυγονιδιακό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες αυτές, όπως είναι οι TFF3, EFEMP1 και MMP12, σχετίστηκαν επιπλέον με νοσήματα του νεφρού, όπως προέκυψε από συνδυασμό δεδομένων με αντίστοιχες κλινικές μελέτες. Από αυτή, λοιπόν, την πρωτεο-γονιδιακή μελέτη αναδείχθηκαν, τόσο πρωτεΐνες, όσο και μηχανιστικά μονοπάτια στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και τις σχετικές με αυτόν νοσηρότητες (Loesch et al.,2024).

#### 4<sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Βιοεπιχειρηματικότητα

Ο όρος «Βιοεπιχειρηματικότητα» προέρχεται από τις λέξεις «Βιοτεχνολογία» και «Επιχειρηματικότητα». Η «Βιοτεχνολογία» περιγράφει τη χρήση τεχνικών στις οποίες συμμετέχουν οι έμβιοι οργανισμοί, προκειμένου να παραχθούν προϊόντα και υπηρεσίες προς όφελος του ανθρώπου. Η επιχειρηματικότητα στη Βιοτεχνολογία είναι ένας συνδυασμός όλων των δράσεων, που πραγματοποιούνται από μία ομάδα ανθρώπων, οι οποίοι εργάζονται στον ίδιο χώρο και αντικείμενο, με σκοπό να αναπτύξουν μία επιχείρηση, η οποία εμπορευματοποιείται αγαθά, τα οποία συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας του ατόμου. Έτσι, μία βιοτεχνολογική νεοφυής εταιρεία αφορά σε μία επιχείρηση η οποία παράγει προϊόντα τα οποία απαιτούν επιστημονική έρευνα και ανάπτυξη. Η πλειοψηφία τέτοιων εταιρειών λειτουργούν σε διαφορετικά πεδία του τομέα της υγείας, όπως είναι οι ιατρικές συσκευές, τα διαγνωστικά εργαλεία, τα φαρμακευτικά σκευάσματα, αλλά και τα ψηφιακά εργαλεία πρόγνωσης (Shahid & Azim, 2019). Η επιχειρηματικότητα στη βιοτεχνολογία είναι η μέθοδος μέσω της οποίας αξιοποιείται η καινοτομία στις επιστήμες ζωής και επικεντρώνεται ισότιμα στην επιχειρηματικότητα και στην επιστήμη.

Μία επιχείρηση η οποία λειτουργεί στον τομέα της βιοτεχνολογίας χαρακτηρίζεται από μεγάλη αβεβαιότητα. Για το λόγο αυτό, λοιπόν, ο/η επιχειρηματίας έχει το σημαντικότερο ρόλο, καθώς είναι ο μόνος που μπορεί να βγάλει την επιχείρηση από το ρίσκο και να αυξήσει την αξία της (Shimasaki et al., 2020).



Εικόνα 2: Ο συνδυασμός της Βιολογίας και της Επιχειρηματικότητας δημιουργεί μία επιχείρηση γεμάτη αβεβαιότητα (Shimasaki et al., 2020)

Η ιατρική βιοτεχνολογία, αλλιώς γνωστή και ως ερυθρή βιοτεχνολογία, «Red Biotechnology», ορίζεται ως η εφαρμογή των βιολογικών τεχνικών στην έρευνα και την ανάπτυξη προϊόντων στην ιατρική και τη φροντίδα υγείας. Οι πρακτικές, που εφαρμόζονται στον τομέα της υγείας, επηρεάζονται από τα επιστημονικά επιτεύγματα σε παρόμοιους τομείς. Τα επιτεύγματα αυτά έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη διαγνωστικών δοκιμασιών μεγάλης ακρίβειας, αποτελεσματικών θεραπειών, μοριακών και πρωτεομικών δοκιμασιών για την πρόληψη των ασθενειών κ.α. Μάλιστα, ως οι πιο αξιόπιστες στρατηγικές θεωρούνται αυτές που βοηθούν στην ανάπτυξη και την παραγωγή θεραπειών, που βασίζονται στη γενετική και έτσι, είναι την ίδια στιγμή περισσότερο αποτελεσματικές και λιγότερο τοξικές. Η Βιοτεχνολογία στην ιατρική αφορά, μεταξύ άλλων, στην παρασκευή φαρμακευτικών στρατηγικών, οι οποίες θα ήταν σε άλλη περίπτωση ανέφικτο να πραγματοποιηθούν (Hsu et. al., 2018).

Η καινοτομία σε γοργά αναπτυσσόμενους τομείς της επιστήμης φαίνεται ότι πολλαπλασιάζεται, διαρκώς. Αυτός ο αυξημένος ρυθμός με τον οποίο επιτυγχάνεται η καινοτομία, έχει με τη σειρά του δημιουργήσει ένα καταρράκτη νέων εφαρμογών, οι οποίες προβλέπεται να επηρεάσουν σημαντικά το μέλλον των επιχειρήσεων, που βασίζουν τη λειτουργία τους στη βιοτεχνολογία. Σύμφωνα με δεδομένα των προηγούμενων ετών, η οικονομική ανάγκη στον τομέα της υγείας για το 2020 άγγιζε τα 513 δισεκατομμύρια ευρώ. Το κόστος αυτό μπόρεσε να καλυφθεί από τις επιχειρήσεις που ασχολούνται με τη βιοτεχνολογία, μέσα από τις οποίες έχει αναδιαμορφωθεί το προφίλ των κλασικών δομών και υπηρεσιών στην υγεία (Srivastava et.al., 2016).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η ανάπτυξη στην ιατρική βιοτεχνολογία έχει επηρεάσει σημαντικά τη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων, καθώς όχι μόνο συνέβαλε στη θεραπεία από την επιδημία του ιού Ebola στη Δυτική Αφρική το 2014, αλλά και στην ανάπτυξη εμβολίων και τεχνικών για την πλήρη χαρτογράφηση και κατανόηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η ιατρική βιοτεχνολογία αφορά, τόσο τη μελέτη, όσο και την κατασκευή ιατρικών και διαγνωστικών προϊόντων, τα οποία βοηθούν στη θεραπεία και την πρόληψη των ανθρώπινων ασθενειών, μέσα από τη χρήση ζωντανών κυττάρων και κυτταρικών προϊόντων. Μερικά από τα πιο πρόσφατα επιτεύγματα της ιατρικής βιοτεχνολογίας είναι η ανάπτυξη γονιδιακών δοκιμασιών για την πρόγνωση και την κατάταξη των ασθενών στην κατάλληλη θεραπευτική ομάδα με βάση το γενετικό και πρωτεομικό τους προφίλ.

Παρά τα όσα αναφέρθηκαν σχετικά με το ρόλο της επιχειρηματικότητας στην υγεία, φαίνεται ότι η αξία αυτής δεν έχει ακόμα αναγνωριστεί πλήρως στον εν λόγω τομέα, γεγονός το οποίο πιθανά να οφείλεται στα εμπόδια τα οποία σχετίζονται με την ίδια τη δομή των υγειονομικών υπηρεσιών.

Πρωταρχικό και ίσως το πλέον σημαντικό εμπόδιο, που περιορίζει την ανάπτυξη της βιοεπιχειρηματικότητας στην ιατρική καθημερινότητα, είναι το οικονομικό κόστος. Ήδη, τα ποσά που δαπανώνται στην υγεία είναι αυξημένα και οι πηγές εισοδήματος περιορισμένες. Για να μπορέσουν, λοιπόν, να δαπανηθούν περαιτέρω ποσά στην έρευνα και τη βιοεπιχειρηματικότητα, το προϊόν θα πρέπει να είναι αξιόπιστο, γεγονός

που συνεπάγεται ότι το κόστος των δοκιμών και της έρευνας θα το επωμιστεί ο/η επιχειρηματίας, προτού να μπορέσει να απευθυνθεί σε δομές υγείας για την προώθησή του.

Την ίδια στιγμή υπάρχει αυξημένη ζήτηση για νέες τεχνικές, νέα εργαλεία, τα οποία να μπορούν να διαγνώσουν εγκαίρως, να ταυτοποιήσουν τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, αλλά και να τα θεραπεύσουν αποτελεσματικά. Όπως είναι εμφανές, ο πλανήτης γερνάει, αυξάνεται ο μέσος όρος ζωής κι αυτό το γεγονός συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα και επιπλοκές στην υγεία. Έτσι, οι απαιτήσεις προς τους επιχειρηματίες της βιοτεχνολογίας είναι μεγαλύτερες από κάθε άλλη φορά.

Η πρωτοβάθμια υγεία είναι αυτή η οποία πάσχει στις περισσότερες περιοχές και η οποία αδυνατεί να υποστηρίξει το τεράστιο βάρος για διαγνωστικά και θεραπευτικά εργαλεία. Η ενσωμάτωση, λοιπόν, νέων εργαλείων σε επίπεδο πρωτοβάθμιας υγείας θα μπορούσε να αποτελέσει μία σωτήρια προσέγγιση, η οποία, όμως, απευθύνεται στους τολμηρούς, σε όσους σκοπεύουν να ρισκάρουν, εισάγοντας νέες τεχνολογίες και διακινδυνεύοντας, ακόμα περισσότερο, έναν τομέα ο οποίος πάσχει φανερά. Έτσι, ακόμα και αν η βιοεπιχειρηματικότητα μπορεί να προσφέρει νέα εργαλεία, που θα βελτιώσουν αισθητά τον τομέα της υγείας, συχνά, βρίσκεται σε αδιέξοδο, καθώς δεν υπάρχουν περιθώρια ρίσκου στα σύγχρονα πολιτικά καθεστάτα (Patel et al., 2016).

## 5<sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Παρουσίαση των εφαρμογών Mygene και Redcap που λειτουργούν ως βάσεις ιατρικών δεδομένων

Πλέον οι ερευνητικές και οι κλινικές μελέτες επικεντρώνονται σε μία πληθώρα γονιδίων- και πρωτεϊνών-στόχων, προκειμένου να εντοπιστεί το πλέον αξιόπιστο και σαφές αποτέλεσμα. Υπάρχουν οι κατάλληλες τεχνολογίες για τη μελέτη υψηλής ανάλυσης των γονιδιακών αλληλομόρφων, της γονιδιακής έκφρασης, των πρωτεϊνικών τροποποιήσεων, των επιγενετικών αλλαγών και άλλων μοριακών στοιχείων. Με αυτές τις τεχνολογίες δίδεται η δυνατότητα στους επιστήμονες να αναγνωρίζουν γρήγορα και αξιόπιστα γονίδια και γονιδιακά προϊόντα, που σχετίζονται με το βιολογικό σύστημα ή με το νόσημα που μελετούν (Huss et al., 2009).

Στη συνέχεια πρόκειται να γίνει μία λεπτομερής περιγραφή των εφαρμογών REDCap και Mygene, οι οποίες βασίζονται σε εργαλεία, όπως το BioGPS και οι οποίες χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες.

Η εφαρμογή REDCap (Research Electronic Data Capture) αποτελεί μία διαδικτυακή εφαρμογή, η οποία αναπτύχθηκε από το Πανεπιστήμιο Vanderbilt, με σκοπό την καταγραφή δεδομένων για κλινικές μελέτες και τη δημιουργία βάσεων δεδομένων. Υπακούει στην πολιτική ασφαλείας HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act), ενώ χαρακτηρίζεται από ευκολία και ασφάλεια στη χρήση. Η καταγραφή των δεδομένων πραγματοποιείται σε ειδικές φόρμες, οι οποίες μπορούν να επεξεργάζονται, ταυτόχρονα, από πολλούς χρήστες. Η εφαρμογή επικεντρώνεται, αφενός στη συλλογή δεδομένων και αφετέρου στην εξαγωγή στατιστικών συμπερασμάτων από τα δεδομένα αυτά. Η εφαρμογή REDCap χρησιμοποιείται, κατά κόρον, στο πλαίσιο των κλινικών μελετών, καθώς παρέχει ασφάλεια σε ευαίσθητα ιατρικά δεδομένα και για το λόγο αυτό, πλέον, έχει ξεκινήσει η χρήση της και από πολλές ιατρικές βιβλιοθήκες. Για την πρόσβαση στην εφαρμογή απαιτείται η συμφωνία μεταξύ του ινστιτούτου που διεξάγει την κλινική μελέτη και το Πανεπιστήμιο Vanderbilt, ενώ δίδεται η δυνατότητα να διαφοροποιούνται και τα δεδομένα που καταγράφονται.

Σημαντικό πλεονέκτημα της εφαρμογής είναι ότι ο χρήστης δε χρειάζεται να έχει γνώσεις προγραμματισμού για να μπορέσει να χειριστεί μία βάση δεδομένων, ωστόσο οι έχοντες τέτοια γνώση, μπορούν να την αξιοποιήσουν προς εφαρμογές για το κινητό τηλέφωνο, ενώ τους επιτρέπει μία περισσότερο δυναμική εισαγωγή και εξαγωγή δεδομένων. Από την άλλη, βέβαια, υπάρχουν και μειονεκτήματα, τα οποία κατά βάση αφορούν στη λανθασμένη διαγραφή ή μετονομασία δεδομένων, χωρίς να διατηρούνται αντίγραφα ασφαλείας (Patridge et al., 2018).

Η εφαρμογή Mygene, αρχικά, δημιουργήθηκε ως ένα τμήμα του BioGPS, με σκοπό την αποθήκευση δεδομένων, που σχετίζονται με ένα γονίδιο. Στη συνέχεια, όμως, η νέα έκδοση της εφαρμογής αφορούσε μεγαλύτερο ποσοστό της ερευνητικής κοινότητας, καθώς, σήμερα, περιέχει δεδομένα για περισσότερα από 17 εκατομμύρια γονίδια και περισσότερα από 14.000 είδη οργανισμών. Σημαντικά, στη νέα έκδοση της

εφαρμογής, όλες οι πληροφορίες οι οποίες αφορούν στο ίδιο γονίδιο γίνονται άμεσα διαθέσιμες στο χρήστη, ενώ αυτές ανανεώνονται διαρκώς.

Το βασικό πλεονέκτημα της εν λόγω εφαρμογής που τη διαφοροποιεί από τις αντίστοιχες είναι ότι επιτρέπει στο χρήστη να έχει πρόσβαση σε όλη την πληροφορία που αφορά σε ένα ορισμένο γονίδιο, ενώ πριν αυτό δεν ήταν εφικτό, λόγω του κατακερματισμού της πληροφορίας σε πολλές διαφορετικές βάσεις δεδομένων. Αυτό το γεγονός δίνει την ευκαιρία στον ερευνητή να έχει μία βελτιωμένη εμπειρία γνώσης, την οποία μπορεί να χρησιμοποιήσει για την εξαγωγή στατιστικών αποτελεσμάτων, σχετικά με ένα ορισμένο αντικείμενο μελέτης (Wu et al., 2014).

## Συμπεράσματα-Συζήτηση

Η σύγχρονη ιατρική έχει πλέον στραφεί σε πιο εξατομικευμένες προσεγγίσεις, με σκοπό την ικανοποίηση των ιδιαίτερων αναγκών σε επίπεδο υγείας, κάθε ατόμου. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ δύο ατόμων είναι τεράστιες, σε μοριακό και κλινικό επίπεδο, γεγονός που απαιτεί τέτοιου είδους μέτρα. Η πρωτεομική φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην εξατομικευμένη προληπτική ιατρική, καθώς επιτρέπει την ανάδειξη νέων βιοδεικτών, που μας πληροφορούν για την πιθανότητα εμφάνισης μιας νόσου ή για την έκβαση αυτής, εφόσον προϋπάρχει. Ουσιαστικά, μελετάται τακτικά το επίπεδο των διαφορετικών πρωτεϊνών σε επίπεδο ατόμου, αλλά και η κατανομή τους στα κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθούνται αλλαγές, που σχετίζονται με το περιβάλλον του ατόμου. Με τον τρόπο αυτό, δίδεται η δυνατότητα στον επαγγελματία υγείας να μη συγκρίνει το άτομο με το γενικό πληθυσμό και τις μέσες μετρήσεις που θεωρούνται φυσιολογικές, αλλά το ίδιο το άτομο συγκρίνεται με τον εαυτό του σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και σε διαφορετικές συνθήκες.

Την ίδια στιγμή, η μελέτη του πρωτεϊνικού προφίλ ενός ατόμου δίνει τη δυνατότητα μιας ολιστικής αξιολόγησης της υγείας του, καθώς μη φυσιολογικές τιμές μπορεί να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας νόσου, ή την ίδια τη νόσηση, χωρίς ακόμα να έχουν εκδηλωθεί τα συμπτώματα. Η πρωτεομική, λοιπόν, μπορεί να συνδυαστεί με πολυάριθμους κυτταρικούς, γενετικούς, βιοχημικούς ή φυσικούς δείκτες και να αποτελέσει το χρυσό κανόνα της σύγχρονης ιατρικής έρευνας και πράξης.

Στο πλαίσιο της εξατομικευμένης προληπτικής ιατρικής, το ιατρικό ιστορικό αποτελεί μία κλασική, αλλά πάντοτε χρήσιμη και αξιόλογη μέθοδο για να μπορέσει να γίνει μία πρώτη εκτίμηση του επιπέδου κινδύνου ενός ατόμου ως προς την εμφάνιση μίας πάθησης. Στόχος είναι, βέβαια, το ιατρικό ιστορικό να λάβει μία νέα μορφή, να είναι πιο εύχρηστο, να συμπληρώνεται από το ίδιο το άτομο και να περιλαμβάνει περισσότερο σημαντικά ερωτήματα, εξατομικευμένα και ειδικά για κάθε νόσημα, έτσι, ώστε η πληροφορία που αποδίδεται να είναι χρήσιμη.

Όπως γίνεται κατανοητό από όσα προαναφέρθηκαν, η ιατρική φαίνεται ότι πρόκειται να έχει μεγάλο όφελος από την αύξηση της χρήσης της πρωτεομικής, καθώς η δεύτερη συμβάλλει στην ανάπτυξη βελτιωμένων προγνωστικών και διαγνωστικών δοκιμασιών, στην ταυτοποίηση νέων θεραπευτικών στόχων και την εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών. Παρότι, ο ρόλος της πρωτεομικής στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών είναι προφανής, χρειάζεται ακόμα περαιτέρω έρευνα στον τομέα, προκειμένου να αυξηθεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, πριν από τη χρήση τους στην κλινική πράξη. Σημαντικά ζητήματα, όπως η πολυπλοκότητα των βιολογικών μορίων, αλλά και η ποικιλομορφία που εμφανίζεται μεταξύ των ατόμων, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν ακροθιγώς. Ήδη, έχουν ξεκινήσει προσπάθειες από πολλούς ερευνητές, ακόμα και στο πλαίσιο της κοινοπραξίας HUPO (Human Proteome Organization), προκειμένου να αντιμετωπιστούν εκείνες οι προκλήσεις της πρωτεομικής, που δεν της επιτρέπουν να ενσωματωθεί στην ιατρική καθημερινότητα και ταυτόχρονα, αποτελούν εμπόδιο για έναν/μία νέο/νέα επιχειρηματία, που διστάζει

και φοβάται να επενδύσει στον εν λόγω τομέα. Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η χρήση της πρωτεομικής στην ιατρική ρουτίνα απαιτεί έμπειρους και ειδικούς χειριστές και ταυτόχρονα, ευαίσθητο και συνάμα, ακριβό εξοπλισμό, γεγονός που καθιστά τη διαδικασία αυτή, σχεδόν, απαγορευτική. Εάν, λοιπόν, δε λυθούν τα εν λόγω προβλήματα, φαίνεται ότι η χρήση της πρωτεομικής θα περιοριστεί, δυστυχώς, στην αναγνώριση νέων βιολογικών στόχων και η κλινική πράξη θα συνεχίσει να ακολουθεί τη μέση οδό. Ο ρόλος των νέων βιοεπιχειρηματιών, της κοινωνίας και των επιστημόνων είναι καθοριστικός και μόνο, η σύμπραξή τους θα μπορέσει να φέρει μία νέα εποχή στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία με την αξιοποίηση των εργαλείων της πρωτεομικής.

## Βιβλιογραφία

- Acheson LS, Wang C, Zyzanski SJ, Lynn A, Ruffin MT 4th, Gramling R, Rubinstein WS, O'Neill SM, Nease DE Jr; Family Healthware Impact Trial (FHITr) Group. Family history and perceptions about risk and prevention for chronic diseases in primary care: a report from the family healthware impact trial. *Genet Med.* 2010 Apr;12(4):212-8
- Acheson LS, Wiesner GL, Zyzanski SJ, Goodwin MA, Stange KC. Family history-taking in community family practice: implications for genetic screening. *Genet Med.* 2000;2:180-185
- Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. *Nature* 2003;422:198-207
- Alzahrani S, Ajjan R. Review article: coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2010;7(4):260-273
- Amiri-Dashatan N, Koushki M, Abbaszadeh HA, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M. Proteomics Applications in Health: Biomarker and Drug Discovery and Food Industry. *Iran J Pharm Res.* 2018 Fall;17(4):1523-1536
- Annis AM, Caulder MS, Cook ML, Duquette D. Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Prev Chronic Dis* 2005; 2: A19.
- Au R, Ritchie M, Hardy S, Ang TFA, Lin H. Aging well: using precision to drive down costs and increase health quality. *Adv Geriatr Med Res.* (2019) 1:386
- McDade E, Bateman RJ. Stop Alzheimer's before it starts. *Nature.* 2017;547:153
- Buenafe A.C., Dorrell C., Reddy A.P., Klimek J., Marks D.L. Proteomic Analysis Distinguishes Extracellular Vesicles Produced by Cancerous versus Healthy Pancreatic Organoids. *Sci. Rep.* 2022;12:3556
- Boccia S, Pastorino R, Ricciardi W, Ádány R, Barnhoorn F, Boffetta P, et al. How to integrate personalized medicine into prevention? Recommendations from the personalized prevention of chronic diseases (PRECeDI) consortium. *Public Health Genom.* (2019) 22:208-14
- Boucher J, Ramsamy TA, Braschi S, Sahoo D, Neville TA, Sparks DL. Apolipoprotein A-II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J Lipid Res.* 2004;45(5):849-858
- Bowman L, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1217-1227
- Canales, R.D., Luo, Y., Willey, J.C., Auster Miller, B., Barbacioru, C.C., Boysen, C., et al.; Evaluation of DNA microarray results with quantitative gene expression platforms; *Nature Biotechnology*, (2006); 24(9): 1115-1122.
- Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CFM, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB, et al. Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4me European randomized controlled trial. *Int J Epidemiol.* (2017) 46:578-88
- Chen X., Liao X., Zheng B., Wang F., Chen F., Deng Z., Jiang H., Qin S. Differential Plasma Proteins Identified via ITRAQ-Based Analysis Serve as Diagnostic Markers of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dis. Markers.* 2023;2023:5145152
- Cristea, I.M., Gaskell, S.J., Whetton, A.D.; Proteomics techniques and their application to hematology; *Blood*, (2004); 103(10): 3624-3634
- Codori AM, Petersen GM, Miglioretti DL, Boyd P. Health beliefs and endoscopic screening for colorectal cancer: potential for cancer prevention. *Prev Med* 2001;33: 128-136

- Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2014. *J Natl Compr Cancer Netw* 2014; **12**: 1326–38.
- DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*, 391(10138), 2449–2462 (2018)
- Domon, B., Aebersold, R.; Mass spectrometry and protein analysis; Science (New York, NY), (2006); 312(5771): 212-217
- Eckert MA, Coscia F, Chryplewicz A, Chang JW, Hernandez KM, Pan S, et al. Proteomics reveals NNMT as a master metabolic regulator of cancer-associated fibroblasts. *Nature*. (2019) 569:723–8. doi: 10.1038/s41586-019-1173-8
- Gam L-H. Breast cancer and protein biomarkers. *World J. Exp. Med.* 2012;2:86–91
- Gao Q, Zhu H, Dong L, Shi W, Chen R, Song Z, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cell*. (2019) 179:1240. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.038
- Gómez-Cardona EE, Hernández-Domínguez EE, Velarde-Salcedo AJ, et al. 2D-DIGE as a strategy to identify serum biomarkers in Mexican patients with type-2 diabetes with different body mass index. *Sci Rep*. 2017;7:46536
- Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F, et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol*. 2007; 151(1):42–50
- Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves  $\beta$ -Cell Function and Improves HbA. *Diabetes Care*, 41(9), 1917–1925 (2018)
- Hamdan MH. *Cancer biomarkers: analytical techniques for discovery*. John Wiley & Sons publisher ; 2007
- He QY, Chiu JF. Proteomics in biomarker discovery and drug development. *J. Cell Biochem*. 2003;89:868–86
- Helgason H, Eiríksdóttir T, Úlfarsson MO, Choudhary A, Lund SH, Ivarsdóttir EV, Hjorleifsson Eldjarn G, Einarsson G, Ferkingstad E, Moore KHS, Honarpour N, Liu T, Wang H, Hucko T, Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Ostrowski SR, Pedersen OB, Bundgaard H, Erikstrup C, Amar DO, Thorgeirsson G, Masson G, Magnusson OT, Saemundsdóttir J, Gretarsdóttir S, Steinthorsdóttir V, Thorleifsson G, Helgadóttir A, Sulem P, Thorsteinsdóttir U, Holm H, Gudbjartsson D, Stefansson K. Evaluation of Large-Scale Proteomics for Prediction of Cardiovascular Events. *JAMA*. 2023 Aug 22;330(8):725-735
- Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, in press (2019)
- Hoffmann P Ji H, Moritz RL, et al. Continuous free-flow electrophoresis separation of cytosolic proteins from the human colon carcinoma cell line LIM 1215: a non two-dimensional gel electrophoresis-based proteome analysis strategy. *Proteomics* 2001;1:807-18
- Hruban R.H., Gaida M.M., Thompson E., Hong S., Noë M., Brosens L.A., Jongepier M., Offerhaus G.J.A., Wood L.D. Why Is Pancreatic Cancer so Deadly? The Pathologist's View. *J. Pathol*. 2019;248:131–141
- Hsu, L. Y., Teo, F. S., & Chin, T. M. (2018). *Medical Biotechnology - Modern Development. Encyclopedia of Life Support Systems* (Vol. 11). EOLSS. Janodia, D. M. (2007). Drug Development Process. *REview*
- Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986;39:809–821.

- Huss JW 3rd, et al. BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources, *Genome Biol.*, 2009, vol.10
- Jeon SA, Kim DW, Lee DB, Cho JY. NEDD4 plays roles in the maintenance of breast cancer stem cell characteristics. *Front Oncol.* (2020) 10:1680
- Jia K., Zhao X., Dang X. Mass Spectrometry-based ITRAQ Analysis of Serum Markers in Patients with Pancreatic Cancer. *Oncol. Lett.* 2020;19:4106–4114. doi: 10.3892/ol.2020.11491
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33–50.
- Kent KC, Zwolak RM, Jaff MR, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: a consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 39: 267–69.
- Khadir A, Tiss A. Proteomics approaches towards early detection and diagnosis of cancer. *J Carcinog Mutagen.* 2013;14:1–16
- Kahn LB, Marshall JA, Baxter J, Shetterly SM, Hamman RF. Accuracy of reported family history of diabetes mellitus: results from San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1990;13:796
- Kottakis F, Nicolay BN, Roumane A, Karnik R, Gu H, Nagle JM, et al. LKB1 loss links serine metabolism to DNA methylation and tumorigenesis. *Nature.* (2016) 539:390–5. doi: 10.1038/nature20132
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., et al.; Initial sequencing and analysis of the human genome; *Nature*, (2001); 409(6822): 860–921
- Le Large TYS, El Hassouni B, Funel N, Kok B, Piersma SR, Pham TV, et al. Proteomic analysis of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells reveals that microtubule-associated protein 2 upregulation associates with taxane treatment. *Ther Adv Med Oncol.* (2019) 11:1758835919841233
- Lee SI, Kim DK, Seo EJ, Choi EJ, Kwon YW, Jang IH, et al. Role of Kruppel-like factor 4 in the maintenance of chemoresistance of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* (2017) 27:1424–32. doi: 10.1089/thy.2016.0414
- Leventhal H, Benyamini Y, Brownlee S, et al. Illness representations: theoretical foundations. In: Petrie KJ, Weinman JA, editors. *Perceptions of health and illness.* Amsterdam: Harwood, 1997.
- Lignitto L, LeBoeuf SE, Homer H, Jiang S, Askenazi M, Karakousi TR, et al. Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1. *Cell.* (2019) 178:316–29 e318. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.003
- Loesch DP, Garg M, Matelska D, Vitsios D, Jiang X, Ritchie SC et al. Identification of plasma proteomic markers underlying polygenic risk of type 2 diabetes and related comorbidities. *MedRxiv* (2024)
- Marteau TM, Lerman C. Genetic risk and behavior change. *Br Med J* 2001;322: 1056–1059.
- McBride CM, Alford SH, Reid RJ, Larson EB, Baxevanis AD, Brody LC. Characteristics of users of online personalized genomic risk assessments: implications for physician-patient interactions. *Genet Med.* 2009;11:582–687
- McDade E, Bateman RJ. Stop Alzheimer's before it starts. *Nature.* 2017;547:153

- Minor L. We don't just need precision medicine, we need precision health. 2016. <https://www.forbes.com/sites/valleyvoices/2016/01/06/we-dont-just-need-precision-medicine-we-need-precision-health> (πρόσβαση στον ιστότοπο στις 13/5/2024)
- Mizuno M, Suzuki Y, Ito Y. Complement regulation and kidney diseases: recent knowledge of the double-edged roles of complement activation in nephrology. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):3–14
- Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1451–1457
- Monypenny J., Milewicz H., Flores-Borja F., Weitsman G., Cheung A., Chowdhury R., Burgoyne T., Arulappu A., Lawler K., Barber P.R., et al. ALIX Regulates Tumor-Mediated Immunosuppression by Controlling EGFR Activity and PD-L1 Presentation. *Cell Rep*. 2018;24:630–641
- Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Kreger BE, Splansky GL, Freund KM, Moskowitz MA, Wilson PW. Family breast cancer history and mammography. *Am J Epidemiol* 2001;154:916–923.
- Nakayasu ES, Qian WJ, Evans-Molina C, Mirmira RG, Eizirik DL, Metz TO. The role of proteomics in assessing beta-cell dysfunction and death in type 1 diabetes. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Jul;16(7):569–582
- Obradovic MMS, Hamelin B, Manevski N, Couto JP, Sethi A, Coissieux MM, et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis. *Nature*. (2019) 567:540–4. doi: 10.1038/s41586-019-1019-4
- O'Farrell PH. High resolution two-dimensional electro-phoresis of proteins. *J Biol Chem* 1975;250:4007–21
- Oram RA, Sims EK, Evans-Molina C. Beta cells in type 1 diabetes: mass and function; sleeping or dead? *Diabetologia*, 62(4), 567–577 (2019)
- Patel, S., Nanda, R., & Sahoo, S. (2016). Biosensors in Health Care: The Milestones Achieved in Their Development towards Lab-on-Chip-Analysis. *Biochemistry Research International*, 16
- Pandey, A., Mann, M.; Proteomics to study genes and genomes; *Nature*, (2000); 405(6788): 837–846
- Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, Pharoah PP. Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer: a life-table model. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1504–10
- Pastorino R, Loreti C, Giovannini S, Ricciardi W, Padua L, Boccia S. Challenges of prevention for a sustainable personalized medicine. *JPM*. (2021) 11:311
- Patridge EF, Baryn TP. Research Electronic Data Capture (REDCap). *J Med Libr Assoc*. 2018 Jan;106(1):142–4
- Palzkill T, Kluwer . *Proteomics*. New York: Kluwer Academic Publishers ; 2002.
- Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature*. 2011;469:156–7
- Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P, et al. Effect of adding systematic family history enquiry to cardiovascular disease risk assessment in primary care: a matched-pair, cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 253–62.
- Rehman AA, Ahsan H, Khan FH. Alpha-2-macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol*. 2013;228(8):1665–1675
- Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 1(4), 284–294 (2013)

- Rigby MR, Harris KM, Pinckney A et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*, 125(8), 3285–3296 (2015)
- Ritchie, S.C., Lambert, S.A., Arnold, M. et al. Integrative analysis of the plasma proteome and polygenic risk of cardiometabolic diseases. *Nat Metab* 3, 1476–1483 (2021)
- Royal Australian College of General Practitioners. The fields of genetics and genomics have developed rapidly in the past decade.
2018. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinicalguidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/family-history> (πρόσβαση 18/5/2024)
- Rubinstein WS, Acheson LS, O'Neill SM, et al. Clinical utility of family history for cancer screening and referral in primary care: a report from the Family Healthcare Impact Trial. *Genet Med* 2011; 13: 956–65.
- Scherl A, Coute Y, Deon C, et al. Functional proteomic analysis of human nucleolus. *Mol Biol Cell* 2002;13:4100-9
- Servage K.A., Stefanius K., Gray H.F., Orth K. Proteomic Profiling of Small Extracellular Vesicles Secreted by Human Pancreatic Cancer Cells Implicated in Cellular Transformation. *Sci. Rep.* 2020;10:7713
- Shahid, M. F., & Azim, M. K. (2019). Bio-entrepreneurship: Scenario and opportunities for developing countries. *Pakistan Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 52(2), 27–33.
- Shimakshi, C. D. (2020). *Biotechnology Entrepreneurship- Leading, Managing and Commercializing Innovative Technologies*. Elsevier Science Publishing
- Srinivas PR, Verma M, Zhao Y, Srivastava S. Proteomics for cancer biomarker discovery. *Clin. Chem.* 2002;48:1160–9
- Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, Kinnard M, Greenson JK, Fryzek JP, Ying GS, Garabrant DH. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:640–644.
- Shenoy A, Belugali Nataraj N, Perry G, Loayza Puch F, Nagel R, Marin I, et al. Proteomic patterns associated with response to breast cancer neoadjuvant treatment. *Mol Syst Biol.* (2020) 16:e9443
- Silwal-Pandit L., Stålberg S.M., Johansson H.J., Mermelekas G., Lothe I.M.B., Skrede M.L., Dalsgaard A.M., Nebdal D.J.H., Helland Å., Lingjærde O.C., et al. Proteome Analysis of Pancreatic Tumors Implicates Extracellular Matrix in Patient Outcome. *Cancer Res. Commun.* 2022;2:434–446
- Son M., Kim H., Han D., Kim Y., Huh I., Han Y., Hong S.-M., Kwon W., Kim H., Jang J.-Y., et al. A Clinically Applicable 24-Protein Model for Classifying Risk Subgroups in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Using Multiple Reaction Monitoring-Mass Spectrometry. *Clin. Cancer Res.* 2021;27:3370–3382
- Soto AM, Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *Bioessays.* (2004) 26:1097–107. doi: 10.1002/bies.20087
- Srivastava, A., Singh, V., Srivastava, P., & Sinha, R. (2016). Innovation Incubation and Entrepreneurship in Biotechnology- Review. *International Journal of Technical Research and Applications*, 4(4), 66-71.
- Torkamani, A., Wineinger, N. E. & Topol, E. J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat. Rev. Genet.* 10.1038/s41576-018-0018-x (2018)
- U.S. Food and Drug Administration. Enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products
- Valdez R, Yoon PW, Qureshi N, Green RF, Khoury MJ. Family history in public health practice: a genomic tool for disease prevention and health promotion. *Annu Rev Public Health* 2010; 31: 69–87

- Verrills NM. Clinical Proteomics: Present and Future Prospects. *Clin Biochem Rev*, (2006);27:99-116
- Waanders LF, Chwalek K, Monetti M, Kumar C, Lammert E, Mann M. Quantitative proteomic analysis of single pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(45), 18902–18907 (2009)
- Wang DD, Hu FB. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (2018) 6:416–26
- Wilkins, M.R., Sanchez, J.-C., Gooley, A.A., Appel, R.D., Humphery-Smith, I., Hochstrasser, D.F., et al.; Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it; *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, (1996); 13(1):19-50.
- Wu X., Zhang Z., Chen X., Xu Y., Yin N., Yang J., Zhu D., Li D., Zhou J. A Panel of Three Biomarkers Identified by ITRAQ for the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Proteom. Clin. Appl.* 2019;13:1800195
- Xiao GG, Recker RR, Deng HW. Recent advances in proteomics and cancer biomarker discovery. *Clin Med Oncol*. 2008;2:63–72
- Yang J, Zhang Y, Gao X, Yuan Y, Zhao J, Zhou S, Wang H, Wang L, Xu G, Li X, Wang P, Zou X, Zhu D, Lv Y, Zhang S. Plasma-Derived Exosomal ALIX as a Novel Biomarker for Diagnosis and Classification of Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2021
- Yoon, P., Scheuner, M., Peterson-Oehlke, K. *et al.* Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine?. *Genet Med* 4, 304–310 (2002)
- Yoshioka Y., Shimomura M., Saito K., Ishii H., Doki Y., Eguchi H., Nakatsura T., Itoi T., Kuroda M., Mori M., et al. Circulating Cancer-Associated Extracellular Vesicles as Early Detection and Recurrence Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancer Sci*. 2022;113:3498–3509
- Zhang X, Maity TK, Ross KE, Qi Y, Cultraro CM, Bahta M, et al. Alterations in the global proteome and phosphoproteome in third generation EGFR TKI resistance reveal drug targets to circumvent resistance. *Cancer Res*. (2021) 81:3051–66
- Zhang L, Lanzoni G, Battarra M, Inverardi L, Zhang Q. Proteomic profiling of human islets collected from frozen pancreata using laser capture microdissection. *J Proteomics*, 150, 149–159 (2017)