



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# **Χρήση τεχνολογίας Blockchain για την διαχείριση προσωπικών δεδομένων υγείας**

**Καλλιόπη Μπουντή**

**ΛΑΜΙΑ**

**Φεβρουάριος 2020**





**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Χρήση τεχνολογίας Blockchain για την διαχείριση προσωπικών δεδομένων υγείας**

**Καλλιόπη Μπουντή**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**Πλαγιανάκος Βασίλειος**

**Μέλος ΔΕΠ**

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

**Πλαγιανάκος Βασίλειος**

**Μέλος ΔΕΠ**

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**Αναγνωστόπουλος Ιωάννης**

**Μέλος ΔΕΠ**

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**Κακαρούντας Αθανάσιος**

**Μέλος ΔΕΠ**

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**Ημερομηνία Εξέτασης: 10 Φεβρουαρίου 2020**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει βιολογικές πληροφορίες απαραίτητες για την ανάπτυξη, εξέλιξη και λειτουργία του οργανισμού. Η αλληλούχιση και ανάλυση κάθε ανθρώπινου γονιδιώματος μπορεί να αποκαλύψει πολλά από τα προσωπικά του χαρακτηριστικά όπως η εμφάνιση, η ευπάθεια σε ορισμένες ασθένειες, η καταγωγή, τα κληρονομικά χαρακτηριστικά, ο μεταβολισμός και πολλά άλλα. Τα γονιδιωματικά και γενετικά δεδομένα ενός ατόμου αντιπροσωπεύουν τις πιο ιδιωτικές πληροφορίες του και είναι πολύ σημαντικό να διατηρηθούν ασφαλείς.

Σήμερα υπάρχουν πολλές εταιρείες που προσφέρουν υπηρεσίες στους καταναλωτές προκειμένου να τους βοηθήσουν να ανακαλύψουν τις γενετικές πληροφορίες που κωδικοποιούνται στο γονιδίωμά τους. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούν ειδικές πλατφόρμες και τεχνολογίες βασισμένες σε blockchain για την ασφαλή κοινοποίηση των δεδομένων DNA και των γενετικών δεδομένων. Ωστόσο πολλοί χρήστες ανησυχούν για τους κινδύνους αυτής της ανταλλαγής δεδομένων. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι απορρήτου της ανταλλαγής δεδομένων, προτείνουμε μια εναλλακτική μέθοδο. Στη μέθοδο μας οι χρήστες μπορούν να διατηρήσουν τον έλεγχο των προσωπικών γονιδιωματικών δεδομένων και να τα μοιραστούν με ασφάλεια. Επιπλέον μπορούν να αξιολογήσουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων τους και εάν δεν συμφωνούν μπορούν να ζητήσουν από μια κεντρική αρχή να τα ελέγξει.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε την διαχείριση των γονιδιωματικών δεδομένων, την διαχείριση των οργανισμών και την έξυπνη σύμβαση για την ανάλυση των δεδομένων DNA και τη διαχείριση των αποτελεσμάτων. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες αποτελεσματικές τεχνικές όπως η τεχνολογία blockchain, οι έξυπνες συμβάσεις και οι κρυπτογραφικές μέθοδοι ώστε να εξασφαλιστεί η ιδιωτικότητα και να μετριαστεί ο κίνδυνος. Η έξυπνη σύμβαση περιλαμβάνει τρία μέρη: τους χρήστες (δότες δεδομένων DNA), τις εταιρείες γενετικής ανάλυσης και μια κεντρική αρχή. Το σύστημα αποθήκευσης αρχείων IPFS χρησιμοποιείται για την αποθήκευση πρωτογενών δεδομένων DNA και αποτελεσμάτων γενετικής ανάλυσης. Αρχικά οι χρήστες επιλέγουν τον οργανισμό και την ανάλυση που επιθυμούν και στέλνουν τα απαιτούμενα γι' αυτήν τμήματα του γονιδιώματός τους. Κατόπιν ο οργανισμός εκτελεί την ανάλυση και μεταφορτώνει τα αποτελέσματα στο IPFS. Όταν ο χρήστης λάβει τα αποτελέσματα ελέγχει την εγκυρότητά τους. Αν τα αμφισβητήσει, καλεί την κεντρική αρχή για να τα αξιολογήσει. Τέλος, εφόσον τα αποτελέσματα είναι ακριβή ο οργανισμός πληρώνεται, εναλλακτικά τα χρήματα επιστρέφονται στον χρήστη. Δεδομένου ότι

χρησιμοποιείται η τεχνολογία blockchain κάθε συναλλαγή εντός της έξυπνης σύμβασης καταγράφεται μόνιμα και αμετάκλητα.

## **ABSTRACT**

It is well known that human genome contains biological information essential for the growth, development and functioning of the organism. Every person's genome sequencing and analysis can reveal many of its personal characteristics such as appearance, susceptibility to certain diseases, ancestry, inherited traits, metabolism and many more. A person's genomic and genetic data represents the most private information of an individual and it is crucial to keep them secure.

Nowadays there are many companies offering services to consumers in order to help them discover genetic informations encoded in their genome. For this purpose they use special platforms and blockchain-based technologies for secure DNA and genetic data sharing. Although a lot of users worry about risks of this kind data sharing. In order to minimize privacy risks of data sharing we suggest an alternative method. In our method users can retain control of their personal genomic data and share it securely. In addition they can evaluate the accuracy of their results and if they don't agree they can ask a central authority to do so.

In this thesis we present the genomic data management, the organisation management and the smart contract for the DNA data analysis and result management. Various effective techniques such as blockchain technology, smart contracts and cryptographic methods were used to ensure privacy and mitigate risk. The smart contract contains three parties: users (DNA data donors), genetic analysis companies and a central authority. The IPFS file storage system is used to store user's raw DNA data and the results of genetic analysis. First of all users select the organism and the analysis they want and send the required for this analysis parts of their genome. Then the organism analyze the data and uploads the results to IPFS. When the user receives the results, check their accuracy. If he disputes them he calls the central authority for verification. Finally if the results are accurate the organisation is paid, alternatively the money is returned to the user. As blockchain technology is used every transaction within the smart contract is recorded permanently and irreversibly.



## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

- 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**
- 2 ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ**
  - 2.1 ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ
  - 2.2 ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
  - 2.3 ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΣΕ ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΕΣ
- 3 ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**
  - 3.1 ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ
  - 3.2 ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ
- 4 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ**
  - 4.1 BLOCKCHAIN
  - 4.2 SMART CONTRACT
  - 4.3 ΚΡΥΠΤΟΓΡΑΦΙΑ
- 5 ΣΧΕΤΙΚΑ PROJECT**
- 6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ – ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ**
  - 6.1 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
  - 6.2 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ
  - 6.3 SMART CONTRACT
- 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**





## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όλα τα έμβια όντα, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, αποτελούνται από κύτταρα. Το κύτταρο θεωρείται το μικρότερο δομικό συστατικό ενός οργανισμού που είναι ικανό να επιβιώνει, να τρέφεται, να επιτελεί σημαντικές λειτουργίες και να αναπαράγεται. Επομένως το κύτταρο είναι η απλούστερη μονάδα έμβιας ύλης που μπορεί να ζήσει αυτόνομα. Το πιο εμφανές οργανίδιο ενός ανθρώπινου κυττάρου είναι ο πυρήνας του που περιλαμβάνει τις περισσότερες γενετικές πληροφορίες. Σε ένα ανθρώπινο κύτταρο συναντώνται επιπλέον γενετικές πληροφορίες στα μιτοχόνδριά του (σημαντικά οργανίδια που καλύπτουν ενεργειακά τις ανάγκες του κυττάρου). Οι οδηγίες που κατευθύνουν τα ανθρώπινα κύτταρα να αναπτυχθούν, να διαφοροποιηθούν αποκτώντας συγκεκριμένο ρόλο, να διαιρεθούν και να ανταποκριθούν σε περιβαλλοντικές αλλαγές, βρίσκονται κωδικοποιημένες στο ανθρώπινο γονιδίωμα [2].

Με τον όρο γονιδίωμα (genome = gene + chromosome) αναφερόμαστε στις γενετικές πληροφορίες που εντοπίζονται σε ένα κύτταρο. Συνηθέστερα ο όρος χρησιμοποιείται για τις πληροφορίες του πυρήνα, ενώ οι γενετικές πληροφορίες των μιτοχονδρίων αναφέρονται ως μιτοχονδριακό γονιδίωμα. Οι πληροφορίες αυτές βρίσκονται αποθηκευμένες σε μόρια DNA (δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ). Η σημαντικότητα αυτού του μορίου είναι εμφανής καθώς αυτό φέρει στη δομή του όλες τις κληρονομικές πληροφορίες που καθορίζουν τη δομή των πρωτεϊνών και επακόλουθα καθορίζουν το σύνολο των μορφολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών κάθε οργανισμού. Το γονιδίωμα κληρονομείται από τους γονείς. Αυτό συμβαίνει καθώς τα έμβρυα προκύπτουν από την ένωση ωαρίων με σπερματοζώαρια, και οι κληρονομικοί παράγοντες (DNA) μεταβιβάζονται στην επόμενη γενιά μέσω αυτών των εξειδικευμένων κυττάρων της αναπαραγωγικής σειράς.

Κάθε μόριο DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες οι οποίες συντίθενται από τέσσερα είδη δεοξυριβονουκλεοτιδίων και σχηματίζουν στο χώρο μία διπλή δεξιόστροφη έλικα. Οι δύο αλυσίδες συγκρατούνται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου, οι οποίοι δημιουργούνται ανάμεσα στις αζωτούχες βάσεις των νουκλεοτιδίων τους. Η δομή του δεοξυριβονουκλεοτιδίου είναι απλή, καθένα αποτελείται από μια πεντόζη, την δεοξυριβόζη, με την οποία συνδέεται μια φωσφορική ομάδα στον 5' άνθρακά της και μια αζωτούχα βάση στον 1' άνθρακά της. Το είδος της αζωτούχας βάσης ποικίλλει και μπορεί να είναι η αδενίνη (A), η θυμίνη (T), η γουανίνη (G) ή η κυτοσίνη (C). Τα νουκλεοτίδια της κάθε αλυσίδας είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους με ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς που ονομάζονται 3' - 5' φωσφοδιεστερικοί δεσμοί.



Ο πυρήνας ενός συνήθους ανθρώπινου κυττάρου έχει διάμετρο περίπου 5 - 8μm και περιέχει DNA μήκους περίπου 2m. Αυτά τα μόρια DNA παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό συσπείρωσης χάρη στην ύπαρξη ενός πολύπλοκου συστήματος περιελίξης. Συγκεκριμένα, οκτώ μόρια πρωτεϊνών που ονομάζονται ιστόνες (ανά δύο μόρια των ιστονών H2A, H2B, H3 και H4), σχηματίζουν έναν πυρήνα γύρω απ' όπου περιελίσσεται σε διπλό βρόγχο DNA μήκους 146 ζευγών βάσεων [1]. Αυτή η μονάδα αναφέρεται ως νουκλεόσωμα. Με τη βοήθεια επιπλέον χρωμοσωμικών πρωτεϊνών (μη ιστόνες) τα νουκλεοσώματα συμπυκνώνονται περισσότερο και σχηματίζουν τα χρωμοσώματα. Έτσι κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από ένα μοναδικό μόριο DNA το οποίο αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες (η δομή του DNA με τις πρωτεΐνες ονομάζεται χρωματίνη) και σχηματίζει μια πιο συμπαγή δομή.

Σε ένα δεδομένο κυτταρικό τύπο παρατηρούνται πολλά διαφορετικά χρωμοσώματα διαφορετικού μεγέθους και κάθε διακριτό χρωμόσωμα συνήθως υπάρχει σε δύο αντίγραφα (ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων). Επίσης ο αριθμός των χρωμοσωμάτων διπλασιάζεται κατά την κυτταρική διαίρεση (μίτωση) κι έτσι κάθε θυγατρικό κύτταρο κληρονομεί ένα πλήρες σύνολο χρωμοσωμάτων από το πατρικό κύτταρο. Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων στα απλοειδή κύτταρα είναι ο μισός από τα διπλοειδή. Κατά τον σχηματισμό αυτών των κυττάρων (μείωση) το σύνολο των χρωμοσωμάτων μειώνεται. Κατά την γονιμοποίηση ενώνεται ένα σπερματοζώαριο με το ωάριο για το σχηματισμό του ζυγωτού, το οποίο τελικά περιέχει δύο αντίγραφα του κάθε χρωμοσώματος, ένα μητρικής και ένα πατρικής προέλευσης. Το απλοειδές ανθρώπινο γονιδίωμα (γαμέτης) αποτελείται από περίπου  $3 \times 10^9$  ζεύγη νουκλεοτιδίων DNA (3.096.649.726 ζ.ν.) που είναι κατανεμημένα σε 23 χρωμοσώματα. Κάθε ανθρώπινο διπλοειδές κύτταρο (σωματικό) περιέχει συνολικά στον πυρήνα του  $6 \times 10^9$  ζεύγη βάσεων που είναι οργανωμένα σε 46 χρωμοσώματα.

Τα χρωμοσώματα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τα αυτοσωμικά και τα φυλετικά. Τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα είναι 22 στον γαμέτη και 44 στο διπλοειδές φυσιολογικό κύτταρο, και ονομάζονται έτσι καθώς περιέχουν όμοιες γενετικές πληροφορίες μεταξύ των ατόμων διαφορετικών φύλων (θηλυκών και αρσενικών). Το μέγεθος των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων κυμαίνεται από  $48 \times 10^6$  ζ.ν. έως  $279 \times 10^6$  ζ.ν.. Αντίθετα τα φυλετικά χρωμοσώματα είναι 1 στον γαμέτη και 2 στο σωματικό κύτταρο, και διαφέρουν μεταξύ γυναικών και ανδρών. Το χρωμόσωμα X υπάρχει σε δύο αντίγραφα (ζεύγος XX) στα σωματικά κύτταρα των θηλυκών ατόμων, ενώ στα αρσενικά άτομα υπάρχει ένα αντίγραφο του X και ένα χρωμόσωμα Y, διαφορετικής μορφολογίας (ζεύγος XY). Όσον αφορά τους γαμέτες, στα θηλυκά άτομα όλα τα ωάρια περιέχουν το X χρωμόσωμα, ενώ στα αρσενικά υπάρχουν σπερματοζώαρια με X και σπερματοζώαρια με Y χρωμόσωμα. Το μέγεθος του X χρωμοσώματος είναι  $163 \times 10^6$  ζ.ν. ενώ του Y είναι  $51 \times 10^6$  ζ.ν.. Το κάθε χρωμόσωμα διαφορετικού ζεύγους φέρει διαφορετικό γενετικό φορτίο.

Το χρωμόσωμα περιέχει μακριά σειρά γονιδίων καθώς και ενδιάμεσες αλληλουχίες DNA με ρυθμιστικό ρόλο που δεν κωδικοποιούν κάποιο προϊόν. Αναλυτικότερα κατά μήκος ενός χρωμοσώματος διακρίνουμε τις εξής περιοχές:

τελομερίδια, γονίδια, ενδιάμεσες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων και το κεντρομερίδιο. Τα τελομερίδια είναι εξειδικευμένες αλληλουχίες DNA οι οποίες εντοπίζονται στα άκρα του χρωμοσώματος και περιέχουν επαναληπτικές αλληλουχίες νουκλεοτιδίων που δεν περιέχουν γενετικές πληροφορίες. Τα γονίδια είναι τμήματα γενετικού υλικού με συγκεκριμένη αλληλουχία βάσεων και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μορίων RNA ή πολυπεπτιδικών αλυσίδων (πρωτεΐνες). Τα μόρια που παράγονται από τα γονίδια έχουν ποικίλλες λειτουργίες στα κύτταρα όπως είναι η κατάλυση αντιδράσεων ή η δημιουργία δομών. Συνεπώς τα γονίδια αποτελούν τις λειτουργικές μονάδες της κληρονομικότητας, καθορίζουν τη σωστή λειτουργία των κυττάρων και του οργανισμού και μαζί με το περιβάλλον ορίζουν τον φαινότυπο του οργανισμού. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχονται περίπου 30.000 γονίδια, εκ των οποίων υπολογίζονται ότι τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είναι περίπου 20.000. Από τα συνολικά γονίδια του ανθρώπου έχει προσδιοριστεί πως περίπου 4.000 γονίδια ευθύνονται για κληρονομικές ασθένειες [2]. Οι ενδιάμεσες αλληλουχίες DNA δεν κωδικοποιούν κάποιο προϊόν και ενδεχομένως έχουν ρυθμιστικό ρόλο ως προς την έκφραση των γειτονικών τους γονιδίων. Το κεντρομερίδιο είναι εξειδικευμένη αλληλουχία DNA που επιτρέπει σε κάθε αντίγραφο του διπλασιασμένου χρωμοσώματος να μετακινηθεί σ' ένα από τα θυγατρικά κύτταρα που προκύπτουν κατά τη διαίρεση του κυττάρου.

Οι οργανισμοί διαφέρουν μεταξύ τους επειδή τα αντίστοιχα μόρια του DNA τους έχουν διαφορετική αλληλουχία νουκλεοτιδίων, συνεπώς περιέχουν διαφορετικά βιολογικά μηνύματα. Εξαίρεση σε αυτό αποτελούν οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι που διαθέτουν πανομοιότυπο γενετικό υλικό, επομένως ίδιες γενετικές πληροφορίες. Αλληλόμορφα ονομάζονται τα γονίδια που βρίσκονται στην ίδια θέση (γενετικός τόπος) στα ομόλογα χρωμόσωματα και ελέγχουν την ίδια ιδιότητα, με διαφορετικό ενδεχομένως τρόπο. Όπως αναφέρθηκε ήδη η λειτουργία των γονιδίων είναι να παρέχουν τις οδηγίες ώστε να συντεθούν κάποια μόρια RNA ή πρωτεϊνών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω των διαδικασιών της μεταγραφής και της μετάφρασης. Κατά τη μεταγραφή συντίθεται μία αλυσίδα RNA το είδος της οποίας ποικίλει ανάλογα με το είδος του γονιδίου που την κωδικοποίησε. Υπάρχουν ποικίλα RNA και από αυτά το αγγελιαφόρο RNA (mRNA) είναι ικανό να μεταφράζεται και να παράγει πρωτεΐνες.

Με τη διαδικασία της μετάφρασης η πληροφορία που βρίσκεται κωδικοποιημένη στα νουκλεοτίδια του RNA εκφράζεται σε διαφορετικής βιοχημείας μόρια. Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από αμινοξέα συνδεδεμένα μεταξύ τους με ομοιοπολικούς πεπτιδικούς δεσμούς (πεπτιδικοί δεσμοί). Ανάλογα με τα είδη των αμινοξέων που αποτελούν μια πρωτεΐνη, αυτή έχει διαφορετικό σχήμα και δράση για το κύτταρο. Το σύνολο σχεδόν όλων των λειτουργιών του ζωντανού οργανισμού εξαρτάται από τις πρωτεΐνες. Κάποιες από αυτές επιταχύνουν χημικές αντιδράσεις λειτουργώντας ως ένζυμα, άλλες έχουν δομική λειτουργία συμμετέχοντας στη σύνδεση μεταξύ των κυττάρων, στην κίνησή τους, στη μεταφορά ουσιών, στην αποθήκευση αμινοξέων, στην απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα, στην άμυνα έναντι ξένων ουσιών και στο συντονισμό δραστηριοτήτων των οργανισμών [1]. Έχει



υπολογιστεί πως σε πολλά είδη κυττάρων το πλήθος των πρωτεϊνών συνιστά το 50% της ξηρής τους μάζας. Συμπερασματικά τα γονίδια και κατ' επέκταση οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητα συστατικά για την εύρυθμη ανάπτυξη και λειτουργία του κυττάρου και του οργανισμού γενικότερα.

Με τον όρο μετάλλαξη αναφερόμαστε σε αλλαγές που παρατηρούνται στο γενετικό υλικό. Κατά τη διάρκεια της ζωής τους τα κύτταρα εμφανίζουν μεταλλάξεις στο DNA τους και αυτό είναι αποτέλεσμα είτε της έκθεσής τους σε περιβαλλοντικούς – χημικούς παράγοντες, ακτινοβολίες ή ιούς, είτε λαθών που συμβαίνουν όταν η ενζυματική μηχανή αντιγράφει το DNA κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης. Μεταλλάξεις που συμβαίνουν κατά την κυτταρική διαίρεση, καθώς ένα αντίγραφο της γενετικής πληροφορίας δημιουργείται, μεταβιβάζονται στο νέο κύτταρο που προκύπτει. Αλληλουχία νουκλεοτιδίων μπορεί να προστεθεί ή να διαγραφεί από ένα γονίδιο ή ακόμη και ζεύγη νουκλεοτιδίων μπορεί να αναδιαταχθούν στο εσωτερικό ενός γονιδίου. Κατά τη διάρκεια της αντιγραφής μεμονωμένα νουκλεοτίδια ενδέχεται να αλλάξουν, για παράδειγμα μία αδενίνη να αντικατασταθεί από μία γουανίνη, κι έτσι προκύπτει πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [1].

Ο ρυθμός με τον οποίο παρατηρούνται μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό δεν είναι ίδιος για όλες τις αλληλουχίες του. Οι αλληλουχίες που έχουν κάποια λειτουργία διατηρούνται και προφυλάσσονται από τέτοιου είδους αλλαγές ενώ οι υπόλοιπες είναι ελεύθερες να μεταλλάσσονται κατά τύχη. Ωστόσο ακόμη και τα γονίδια με σημαντικό ρόλο για το κύτταρο ή τμήματα DNA απαραίτητα για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης εμφανίζουν μεταλλάξεις. Όταν συμβεί μετάλλαξη εσωτερικά ενός γονιδίου, τότε προκύπτει μία νέα διαφορετική νουκλεοτιδική αλληλουχία η οποία αποτελεί ένα αλληλόμορφο γονίδιο. Το αποτέλεσμα της μετάλλαξης για το προϊόν που κωδικοποιεί το γονίδιο μπορεί να ποικίλλει, μπορεί να τροποποιεί ελαφρώς τη δομή της παραγόμενης πρωτεΐνης χωρίς να δημιουργεί προβλήματα στη δομή ή τη λειτουργία της και ως εκ τούτου δεν δημιουργεί πρόβλημα στον οργανισμό. Αντίθετα υπάρχει περίπτωση λόγω μετάλλαξης να καταστραφεί η δομή της αρχικής πρωτεΐνης και τελικά αυτή να είναι άχρηστη για το κύτταρο. Σε αυτή την περίπτωση προκύπτει δυσλειτουργία και κάποια γενετική ασθένεια. Αξίζει να σημειωθεί πως σύμφωνα με εκτιμήσεις περίπου το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από γενετική ασθένεια ή διαταραχή [3].

## 2. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

### 2.1 ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ



Ένα σπουδαίο διεθνές επιστημονικό επίτευγμα αποτελεί η αποκωδικοποίηση της πληροφορίας που υπάρχει στο ανθρώπινο γονιδίωμα, γνωστό και ως Πρόγραμμα Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (HumanGenomeProject, HGP) το οποίο ξεκίνησε το 1990 και ολοκληρώθηκε το 2003. Πρόκειται για ένα διεθνές ερευνητικό πρόγραμμα με στόχο τον προσδιορισμό της ακολουθίας του ανθρώπινου γονιδιώματος (αλληλούχιση) και επιπλέον τον εντοπισμό και χαρτογράφηση όλων των γονιδίων του. Έτσι πλέον σήμερα είναι γνωστή η διάταξη των γονιδίων κατά μήκος κάθε χρωμοσώματος του ανθρώπου, καθώς το 2001 δύο διαφορετικές ερευνητικές ομάδες (Διεθνής Κοινοπραξία Αλληλούχισης του Γονιδιώματος, IHGSC και Celera Genomics) δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους, ενώ η ολοκληρωμένη του μορφή δημοσιεύθηκε το 2003 [5].

Η αλληλουχία που χρησιμοποιήθηκε προερχόταν από τα δείγματα πολλών εθελοντών. Για να αποφευχθεί η αποκάλυψη της ταυτότητας των δότην δείγματος ακολουθήθηκε μια ασφαλής διαδικασία. Οι δότες έδωσαν δείγμα αίματος και υπέγραψαν συνέναιση για τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα. Το πλήθος των δειγμάτων ήταν μεγαλύτερο από αυτό που χρησιμοποιήθηκε και μετά τη λήψη τους αφαιρέθηκαν όλα τα προσωπικά στοιχεία από τα προς ανάλυση δείγματα. Τέλος χρησιμοποιήθηκαν αλληλουχίες από διαφορετικά τυχαία δείγματα για την αλληλούχιση κάθε χρωμοσώματος κι έτσι εξασφαλίστηκε πως δεν θα είναι εφικτή η ταυτοποίηση κάποιας αλληλουχίας με συγκεκριμένο εθελοντή.

Όταν ξεκίνησε το πρόγραμμα οι επιστήμονες ανέμεναν ότι η αλληλουχία του γονιδιώματος περιείχε συνολικά 50.000 με 100.000 γονίδια, κρίνοντας από τον αριθμό των ως τότε γνωστών πρωτεϊνών (το πλήθος τους σήμερα υπολογίζεται γύρω στις 250.000). Ωστόσο ο αριθμός των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες προσδιορίζεται γύρω στις 20.000, ενώ τα συνολικά γονίδια είναι 30.000. Διαπιστώθηκε λοιπόν πως ένα πολύ μικρό ποσοστό (μικρότερο από 2%) κωδικοποιεί πρωτεΐνες ή άλλα είδη RNA, το υπόλοιπο 98.5% περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες χωρίς πληροφοριακό περιεχόμενο καθώς και αλληλουχίες που κατέχουν ρυθμιστικό ή λειτουργικό ρόλο στην ομαλή έκφραση του γονιδιώματος συνολικά [4].

Συνεπώς ταυτοποιήθηκε πως οι κωδικοποιητικές αλληλουχίες είναι σχετικά βραχείες και συνήθως βρίσκονται μέσα σε τεράστια τμήματα DNA με αλληλουχία χωρίς ιδιαίτερη σημασία. Αυτές οι αλληλουχίες είναι σημαντικές για τη μελέτη εξέλιξης του γονιδιώματος και συνεπώς του είδους μας. Θεωρείται ότι πρόκειται για κινητά μεταθετά στοιχεία που αποίκισαν στο γονιδιώμα μας, πολλαπλασιάστηκαν εντατικά και σχεδόν κατέκλυσαν τα χρωμοσώματα. Κατόπιν λόγω μεταλλάξεων έχασαν την ικανότητα μετάθεσης και παρέμειναν εκεί [4]. Το πλήθος των νουκλεοτιδίων του γονιδιώματος προσδιορίστηκε σε  $3.1 \cdot 10^9$  ζεύγη. Επιπλέον το πλήθος των γονιδίων σε κάθε χρωμόσωμα διαφέρει, για παράδειγμα το χρωμόσωμα 1, που είναι το μεγαλύτερο, διαθέτει 2.968 γονίδια ενώ το μικρότερο χρωμόσωμα δηλαδή το Y περιέχει 231 γονίδια. Το μεγαλύτερο ανθρώπινο γονίδιο κωδικοποιεί τη δυστροφίνη και έχει μήκος  $2.4 \cdot 10^6$  ζεύγη νουκλεοτιδίων. Το μέσο μήκος ενός γονιδίου υπολογίστηκε περίπου 27.000 ζεύγη νουκλεοτιδίων, πρόκειται για μεγάλο μήκος καθώς στην αλληλουχία του περιλαμβάνονται μεγάλες αλληλουχίες μη κωδικοποιητικού DNA καθώς και αλληλουχίες υπεύθυνες για την έκφρασή του.



## 2.2 ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Χάρη στο πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος εντοπίστηκαν πολλές επαναληπτικές αλληλουχίες των οποίων το πλήθος διαφέρει μεταξύ των ανθρώπων. Παραδείγματα επαναληπτικών αλληλουχιών νουκλεοτιδίων είναι τα βραχέα διάσπαρτα στοιχεία (Short Interspersed Elements, SINEs), τα μακρά διάσπαρτα στοιχεία (Long Interspersed Elements, LINEs) οι αλληλουχίες της οικογένειας Alu (επαναλήψεις μήκους 300 νουκλεοτιδίων). Ακόμη έχουν εντοπιστεί κάποια σημεία του γονιδιώματος με διαφορετική αλληλουχία (γενετικός πολυμορφισμός) μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων, όταν η περιοχή που αλλάζει είναι ένα νουκλεοτίδιο, ονομάζεται πολυμορφισμός μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs). Έχουν εντοπιστεί  $1.4 \cdot 10^6$  περιοχές του γονιδιώματος που έχουν διάσπαρτα SNPs και υπολογίζεται πως το 90% των γονιδίων περιέχουν τουλάχιστον ένα SNP. Τα SNPs αποτελούν χρήσιμους δείκτες για γενετικές αναλύσεις όπου επιχειρείται σύνδεση ενός ειδικού χαρακτηριστικού μ' ένα ορισμένο πρότυπο SNPs. Η ανάλυσή τους βοηθά στην κατανόηση της συμβολής της γενετικής στην εμφάνιση γνωρισμάτων όπως η προδιάθεση σε ασθένειες, η ευπάθεια σε μολυσματικούς παράγοντες, η απόκριση σε χορήγηση φαρμάκων, η εμφάνιση, η συμπεριφορά, οι προτιμήσεις ενός ατόμου [6].

Το πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι χρήσιμο σε πολλές εφαρμογές:

- ανάπτυξη τεχνολογίας για τη διαχείριση των πληροφοριών του ανθρώπινου γονιδιώματος
- απόκτηση γνώσης για τη λειτουργία και τη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων
- μελέτη των πρωτεϊνών που παράγονται από γονίδια και της αλληλεπίδρασής τους σε κυτταρικό επίπεδο
- μελέτη της αλληλεπίδρασης γονιδίων και πρωτεϊνών για την επίτευξη σύνθετων βιολογικών διαδικασιών
- εύρεση μεταλλαγμένων γονιδίων που σχετίζονται με γενετικές ασθένειες
- πρόληψη ορισμένων γενετικών ασθενειών
- έγκαιρη ανίχνευση της προδιάθεσης σε γενετική ασθένεια
- βελτιωμένη διάγνωση γενετικής ασθένειας

- θεραπεία γενετικών ασθενειών χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA technology)
- λογικός σχεδιασμός φαρμάκων
- μελέτη εξέλιξης των ειδών με σύγκριση των γονιδιωμάτων τους
- παραγωγή ανθρώπινων πρωτεϊνών από διαγονιδιακούς οργανισμούς

Γνωρίζουμε πως η βάση όλων των γενετικών ασθενειών βρίσκεται σε αλλαγές που δημιουργούνται στην αλληλουχία του DNA. Επιπλέον χάρη στο πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος και έρευνας που έχει πραγματοποιηθεί σήμερα είναι γνωστά πολλά γονίδια που προκαλούν γενετικές ασθένειες ή ακόμη και γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου [5]. Η ερμηνεία των δεδομένων αλληλουχίας των εξονίων ή και ολόκληρου του γονιδιώματος χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό μεταλλάξεων που ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανώμαλο φαινότυπο ή σε ασθένεια. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι παραλλαγές στο γονιδίωμα ενός ατόμου σχετίζονται με ασθένειες είναι σημαντικές γιατί μας επιτρέπουν να προβλέπουμε τις επιπτώσεις στην υγεία, να πραγματοποιούμε καλύτερες διαγνώσεις και προγνώσεις ασθενειών και να οδηγούμαστε σε νέες προσεγγίσεις για τη θεραπεία και ανάπτυξη νέων φαρμάκων.

Ασθένειες όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η μεσογειακή αναιμία, η κυστική ίνωση αποδεδειγμένα οφείλονται στην έκφραση μεταλλαγμένων αλληλόμορφων γονιδίων. Ο καρκίνος είναι μια σύνθετη περίπτωση ασθένειας που σχετίζεται με τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό που παρατηρείται όταν ένα κύτταρο δεν τηρεί το αυστηρό πρόγραμμα ελέγχου της έκφρασης των γονιδίων του. Τα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση και διαίρεση κατά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό περιλαμβάνουν γονίδια αυξητικών παραγόντων και άλλων παραγόντων που συμμετέχουν σε συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια προς αυτό τον σκοπό. Μεταλλάξεις που μπορεί να επιφέρουν αλλαγές σε τέτοιου είδους γονίδια ενδεχομένως να οδηγήσουν σε καρκίνο. Η γονιδιωματική ιατρική έχει την ικανότητα να εξελίξει την κλινική πρακτική. Χάρη στη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος μπορούν να δημιουργηθούν νέες γενετικές εξετάσεις για πρόβλεψη, πρόληψη και θεραπεία ασθενειών. Επιπλέον διάφορες τεχνολογίες αλληλούχισης εφαρμόζονται στην φαρμακογενετική προκειμένου να ταυτοποιηθούν γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την απόκριση ενός ατόμου σε φάρμακα με απώτερο σκοπό τη λήψη ακριβούς θεραπευτικής προσέγγισης σε κάθε άτομο βάσει γονοτύπου [7].

Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και η συνεχής εξέλιξη στον κλάδο της βιοπληροφορικής οδηγεί στην αύξηση των επιστημονικών δυνατοτήτων σε διάφορους τομείς όπως στην ιατρική, στην έρευνα, στην εγκληματολογία και στην μελέτη της εξέλιξης των οργανισμών. Η εξέλιξη της κλινικής φροντίδας αναμένεται να προκύψει τα επόμενα χρόνια μέσω της μαζικής αλληλούχισης ανθρώπινων γονιδιωμάτων. Μία πρόταση είναι ο κάθε πολίτης να

διαθέτει την προσωπική του γονιδιακή κάρτα (gene card) η οποία θα περιέχει σε ψηφιακή μορφή τα γονιδιωματικά του δεδομένα. Η κάρτα αυτή θα είναι πολύ χρήσιμη στον γιατρό καθώς έχοντας γνώση των γονιδίων του ασθενούς θα μπορεί να διαγνώσει έγκαιρα γενετικές ασθένειες. Ακόμη θα μπορεί να προτείνει αλλαγές στον τρόπο ζωής του ατόμου με αποτέλεσμα την πρόληψη, τη μείωση επικινδυνότητας ή τον έλεγχο της σοβαρότητας της νόσου. Τα γονιδιωματικά δεδομένα σε συνδυασμό με προσωπικές πληροφορίες για την υγεία ενός ατόμου συμβάλλουν στην εξατομικευμένη προσέγγιση υγειονομικής περίθαλψης που θα οδηγήσει στην ιατρική περίθαλψη ακριβείας [6]. Έτσι θα πραγματοποιούνται στοχευμένες θεραπείες και χρήση ειδικών φαρμάκων βάσει του γονιδιώματος κάθε ασθενούς [8]. Πριν την συνταγογράφηση θα πραγματοποιείται εργαστηριακός έλεγχος στο γονιδίωμα για εύρεση μεταλλάξεων που είναι γνωστό ότι μειώνουν τη δράση του συγκεκριμένου φαρμάκου, προκειμένου να αποφευχθεί η άσκοπη χορήγησή του.

Ένας τύπος θεραπείας που έχει αναπτυχθεί είναι η γονιδιακή θεραπεία, με την οποία πραγματοποιείται ενσωμάτωση του φυσιολογικού γονιδίου σε κύτταρα που εμφανίζουν βλάβη λόγω έκφρασης μεταλλαγμένου γονιδίου. Έτσι γίνεται παρέμβαση στο ανθρώπινο γονιδίωμα και επιτυχής αντιμετώπιση της ασθένειας. Το αποτέλεσμα των προαναφερθέντων είναι μια θεραπεία απόλυτα προσαρμοσμένη στον κάθε ασθενή και επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής των ατόμων. Επιπλέον όσον αφορά τη μελέτη του καρκίνου, έχει ενδιαφέρον η μελέτη των γονιδίων καρκινοπαθών ώστε να αποκαλυφθεί η παθογένεση των όγκων και των γονιδίων που σχετίζονται με συγκεκριμένες μορφές καρκίνου. Οι φαρμακευτικές εταιρείες έχουν ως στόχο την εύρεση νέων αποτελεσματικών φαρμάκων και γι' αυτό είναι χρήσιμη η γενετική ανάλυση πολλών ατόμων και η επακόλουθη επιλογή συγκεκριμένων ατόμων για κλινικές δοκιμές. Γονιδιωματικά σύνολα δεδομένων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό συσχετίσεων μεταξύ γενετικών παραλλαγών και ασθενειών [5]. Έτσι θα είναι εφικτό να σχεδιαστούν φάρμακα που θα ρυθμίζουν επιλεγμένα γονίδια και θα έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τέτοιου είδους γενετικός σχεδιασμός φαρμάκων επιτρέπει την εξατομικευμένη ιατρική [8].



## 2.3 ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΣΕ ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΕΣ

[Direct To Consumer – Genetic Test (DTC-GT)]

Οι εταιρείες που χρησιμοποιούν πρωτογενή γονιδιωματικά δεδομένα (raw data DNA, αλληλουχία νουκλεοτιδίων του γονιδιώματος) και απευθύνονται απευθείας σε καταναλωτές προσφέρουν ανάλυση και ερμηνεία αυτών των δεδομένων και παρέχουν αποτελέσματα προσωπικού χαρακτήρα στους εξεταζόμενους [8]. Τέτοιου είδους υπηρεσίες διατίθενται στο εμπόριο απευθείας στους καταναλωτές και μπορούν να αγοραστούν και να ολοκληρωθούν δίχως τη συμμετοχή ιατρικού προσωπικού. Οι περισσότερες από αυτές τις εταιρείες συχνά ενημερώνουν τους καταναλωτές ότι τα αποτελέσματα των παρεχόμενων γενετικών αναλύσεων προορίζονται για πληροφόρηση, εκπαίδευση και έρευνα. Πρέπει να γίνεται σαφές στους καταναλωτές πως αυτά τα αποτελέσματα δεν προορίζονται για διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία καθώς δεν επαρκούν από μόνα τους για ιατρικούς σκοπούς.

Παρόλο που για τις αναλύσεις τους χρησιμοποιούν πρωτογενή γονιδιωματικά δεδομένα βασίζονται κυρίως στην ανάλυση των SNPs για την παροχή των πληροφοριών [9]. Είναι γνωστό πως ορισμένοι πολυμορφισμοί σχετίζονται με συγκεκριμένα γονίδια και η συνεχιζόμενη έρευνα αποκαλύπτει κι άλλες συσχετίσεις των SNP με διάφορες καταστάσεις υγείας. Στη βάση δεδομένων SNPedia περιέχονται περίπου 110.439 καταχωρήσεις SNP καθώς και πληροφορίες, βάσει επιστημονικών δημοσιεύσεων, για τις επιπτώσεις των παραλλαγών του DNA στα άτομα που τις φέρουν. Συγκεκριμένα αντί για την ανάλυση της αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος, χρησιμοποιούν ένα SNP chip για να στοχεύσουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς στο γενετικό υλικό. Έτσι προσδιορίζοντας ένα συγκεκριμένο φάσμα μεμονωμένων SNPs παρέχουν εξατομικευμένες πληροφορίες στους καταναλωτές [9]. Οι πληροφορίες που παρέχονται ποικίλουν ανάλογα με το είδος της δοκιμής. Οι φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές παρέχουν πληροφορίες σχετικές με την καταλληλότητα και την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένου φαρμάκου για ένα μεμονωμένο άτομο. Επί παραδείγματι έχει βρεθεί πως ορισμένα SNPs στο γονίδιο CYP2C9 που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10, συσχετίζονται με την ικανότητα του ατόμου να μεταβολίζει τη βαρφαρίνη (αραιωτικό αίματος). Συνεπώς βάσει γενετικού ελέγχου μπορεί να καθοριστεί η ιδανική δόση βαρφαρίνης στο εξεταζόμενο άτομο [10].

Επίσης μπορεί να παρέχεται εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου για συγκεκριμένη ασθένεια ή συνόλου ασθενειών. Πιο αναλυτικά όσον αφορά την υγεία και την ανάπτυξη ιδιαίτερων χαρακτηριστικών, μία τέτοια εταιρεία μπορεί να εκτιμά τον κίνδυνο που έχει ένας καταναλωτής για να εκδηλώσει ασθένεια, όπως για παράδειγμα το Alzheimer. Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να παρέχει

εξατομικευμένες συμβουλές για την μείωση κινδύνου, όπως όταν για παράδειγμα ένας καταναλωτής βρεθεί ότι έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών παθήσεων αυτός συμβουλευτεί να ασκείται και να ακολουθεί διατροφή φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά [10]. Επιπλέον μπορεί να ενημερώσει τον καταναλωτή αν αυτός είναι φορέας κάποιας γενετικής ασθένειας όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σε αυτήν την περίπτωση αναζητώνται τα γονίδια που σχετίζονται με την ασθένεια και εφόσον το άτομο διαθέτει ένα φυσιολογικό και ένα υπεύθυνο για την ασθένεια, αυτό χαρακτηρίζεται ως φορέας της νόσου. Ακόμη μπορούν να αναζητήσουν γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με χαρακτηριστικά όπως το βάρος και ο μεταβολισμός και να εκτιμηθεί η πιθανότητα ύπαρξης ιδιαίτερου χαρακτηριστικού όπως η δυσανεξία στη λακτόζη. Στην περίπτωση εξέτασης παραλλαγών σχετικών με την εκδήλωση καρκίνου, μπορεί να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης ορισμένων μορφών καρκίνου. Αξίζει να σημειωθεί πως το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι πιθανολογικό καθώς είναι γνωστό πως στην εκδήλωση καρκίνου συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, η διατροφή, η άσκηση, το οικογενειακό ιστορικό και ορμονικοί παράγοντες.

Επιπρόσθετα κάποιες εταιρείες παρέχουν πληροφορίες σχετικές με την γενεαλογία των ατόμων και τις συγγενικές τους σχέσεις. Η εξέταση παραλλαγών του DNA μπορεί να παράσχει ενδείξεις για τον τόπο προέλευσης των προγόνων ενός καταναλωτή, την εθνικότητά του και για τις γενετικές συνδέσεις μεταξύ εξεταζόμενων οικογενειών. Αυτό είναι εφικτό καθώς υπάρχουν ορισμένες γενετικές παραλλαγές που είναι πιο συχνές σε ανθρώπους σε συγκεκριμένες περιοχές του κόσμου σε σχέση με άλλες. Έτσι συγκεκριμένα πρότυπα γενετικής ποικιλίας συχνά είναι κοινά μεταξύ ατόμων κοινού υποβάθρου. Επιπλέον όσον αφορά τη συγγένεια μεταξύ των εξεταζόμενων, αυτή μπορεί να αποδειχθεί με βάση τα κοινά τους γενετικά πρότυπα. Τρεις τύποι γενετικών αναλύσεων χρησιμοποιούνται ευρέως για την εξέταση της καταγωγής ή γενεαλογίας, εξέταση Y χρωμοσώματος, εξέταση μιτοχονδριακού DNA και εξέταση των SNPs (Single Nucleotide Polymorphism). Τέλος από την εξέταση των γονιδιωματικών πληροφοριών μπορούν να προκύψουν πληροφορίες σχετικές με την διατροφή, τη φυσική κατάσταση, την απώλεια βάρους, τη φροντίδα του δέρματος, τον ύπνο και άλλες που σχετίζονται με παραλλαγές στο DNA. Συνήθως αυτές οι εταιρείες πωλούν και προϊόντα ή επιπλέον υπηρεσίες όπως προγράμματα διατροφής βάσει των αποτελεσμάτων του εκάστοτε καταναλωτή.

Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν αρκετοί προβληματισμοί για τις προαναφερθείσες εταιρείες. Οι ανησυχίες περιλαμβάνουν ζητήματα ασφάλειας και ιδιωτικότητας των δεδομένων, ακρίβειας της επιστημονικής γνώσης που προκύπτει και ψυχολογικών επιπτώσεων στους καταναλωτές που λαμβάνουν τα αποτελέσματα [11]. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων παρέχονται διαδικτυακά στον ιστότοπο της κάθε εταιρείας είτε αποστέλλονται με email στον καταναλωτή επομένως είναι δικαιολογημένοι οι φόβοι για παραβιάσεις και εκμεταλλεύσεις των δεδομένων. Ένας ακόμη προβληματισμός προκύπτει καθώς ενδέχεται να είναι δύσκολη η ερμηνεία και η αποδοχή των αποτελεσμάτων. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί οι καταναλωτές να μην είναι έτοιμοι να μάθουν για τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιων ασθενειών, γι' αυτό θα ήταν φρόνιμο οι εταιρείες να λάβουν υπόψη τις ενδεχόμενες ψυχολογικές



επιπτώσεις στους καταναλωτές. Είναι σημαντικό να παρέχονται επαρκείς υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής πριν και μετά τη λήψη της δοκιμής ή να υπάρχουν επαγγελματίες υγείας που θα προσφέρουν κατάλληλη υποστήριξη βάσει των αποτελεσμάτων της δοκιμής [11].

Όλα τα εργαστήρια που εκτελούν δοκιμές σχετικές με την υγεία υπόκεινται σε ομοσπονδιακά ρυθμιστικά πρότυπα όπως οι Τροποποιήσεις Κλινικής Εργαστηριακής Βελτίωσης (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) ή και σε ακόμη πιο αυστηρές κρατικές ρυθμίσεις ανάλογα με την χώρα που εδράζονται. Τα πρότυπα CLIA καλύπτουν τον τρόπο διεξαγωγής των δοκιμών, τα προσόντα του εργαστηριακού προσωπικού, τους ελέγχους ποιότητας και τις διαδικασίες των δοκιμών στο εργαστήριο. Συνεπώς τα πρότυπα αυτά σχεδιάζονται για να εξασφαλίσουν την αναλυτική εγκυρότητα των εξετάσεων. Δυστυχώς κάποιοι πάροχοι γενετικών εξετάσεων απευθείας σε καταναλωτές δεν είναι πιστοποιημένοι κι έτσι είναι δύσκολο να διαπιστωθεί αν είναι έγκυρες οι εξετάσεις τους. Ωστόσο αν οι πάροχοι τέτοιων εξετάσεων προσφέρουν εύκολα κατανοητές πληροφορίες για την επιστημονική βάση των δοκιμών τους, μπορούν να βοηθήσουν τους καταναλωτές να λάβουν πιο ενημερωμένες αποφάσεις. Εξίσου χρήσιμο είναι ο καταναλωτής να συζητήσει τυχόν ανησυχίες με έναν επαγγελματία υγείας πριν υποβληθεί σε τέτοιου είδους εξέταση [11].

### 3. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

#### 3.1 ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Για την μεγιστοποίηση των προληπτικών μέτρων σοβαρών αλλά αποτρέψιμων ασθενειών είναι σημαντικό να κατανοηθούν όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες για τον ασθενή. Γενικά οι παρεμβάσεις κατά την προληπτική υγεία είναι απλούστερες ή πιο οικονομικές από τις θεραπείες που εφαρμόζονται μεταγενέστερα. Επιπλέον η γνώση μεμονωμένων χαρακτηριστικών των ασθενών είναι συχνά χρήσιμη για την παροχή αποτελεσματικής και εξατομικευμένης θεραπείας, καθώς διαφορετικοί ασθενείς ενδέχεται να ανταποκρίνονται με άλλο τρόπο στην ίδια θεραπεία. Η γονιδιωματική ιατρική θα μπορούσε να αλλάξει τη διαδρομή πρόληψης και θεραπείας ανθρώπινων ασθενειών [9]. Για να εφαρμοστεί η γονιδιωματική ιατρική ευρέως απαιτούνται μεγάλα σύνολα δεδομένων (γονιδιωματικών και φαινοτυπικών) από εκατομμύρια ανθρώπους. Αυτό είναι απαραίτητο προκειμένου να διευκρινιστεί αν ένα αποτέλεσμα σε κάποιο άτομο παρατηρείται συχνά ή και αν είναι γνωστό ότι συνδέεται με ασθένεια. Τέτοια σύνολα δεδομένων έχουν συλλεχθεί από άτομα που συμφωνούν να παρέχουν τα δεδομένα τους για τέτοιου είδους χρήση.

Η εξέλιξη της έρευνας του ανθρώπινου γονιδιώματος σε συνδυασμό με την πληθώρα γενετικών αναλύσεων και εξετάσεων που αφορούν το γονιδίωμα ενός ανθρώπου, εγείρουν πολλούς προβληματισμούς καθώς προκύπτουν ζητήματα ασφάλειας και ιδιωτικότητας των γονιδιωματικών και προσωπικών δεδομένων του [11]. Οι πληροφορίες που παρέχονται από την αλληλούχιση του γονιδιώματος οδηγούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων για τα φυσικά και νοητικά χαρακτηριστικά του ατόμου, για την συμπεριφορά του καθώς και για την εξέλιξη της υγείας του. Ακόμη εκτός από το ίδιο το άτομο που εξετάζεται μπορούν με ασφάλεια να προκύψουν συμπεράσματα για τα χαρακτηριστικά των μελών της οικογένειάς του, τόσο των προγόνων όσο και των απογόνων του. Αξίζει λοιπόν να συζητηθούν κάποιοι κίνδυνοι που εγκυμονούνται σε τέτοιου είδους αναλύσεις και παραγωγή γονιδιωματικών δεδομένων.

Ένας μεγάλος κίνδυνος που ελοχεύει είναι να δημιουργηθεί ένα είδος γενετικού ρατσισμού και να υπάρχουν διακρίσεις μεταξύ των ανθρώπων βάσει των γενετικών τους πληροφοριών. Δεδομένου ότι πρόκειται για πληροφορίες που σχετίζονται με την υγεία ή την εξέλιξη της υγείας ενός ατόμου, υπάρχουν πολλές επιχειρήσεις που θα επεδίωκαν πρόσβαση σε αυτά τα δεδομένα. Παραδείγματα τέτοιων επιχειρήσεων είναι ασφαλιστικές εταιρείες, χρηματοοικονομικές επιχειρήσεις, εργοδότες ακόμη και εκπαιδευτικά ιδρύματα. Συνέπειες διαρροής τέτοιων πληροφοριών στους προαναφερθέντες φορείς θα ήταν άρνηση σύναψης



συμβολαίων με άτομα υψηλού κινδύνου από τις ασφαλιστικές εταιρείες ή επιβολή μεγαλύτερων ασφαλίσεων, άρνηση συνεργασίας από πιθανούς εργοδότες και απόρριψη του αιτήματος φοίτησης σε εκπαιδευτικό ίδρυμα. Ακόμη μπορεί ξένα κράτη και μη κρατικοί φορείς να ενδιαφέρονται για γονιδιωματικά δεδομένα πολιτών που τους παρέχουν πολύτιμες γνώσεις για την υγεία ή την συμπεριφορά μελλοντικών ηγετών και κυβερνητικών αξιωματούχων μιας χώρας ενδιαφέροντος [14]. Είναι σαφές πως αυτοί οι κίνδυνοι για στιγματισμό των ατόμων υπαγορεύουν την ενσωμάτωση των γονιδιωματικών δεδομένων σε ασφαλή εργαλεία κρυπτογράφησης και τήρηση του απορρήτου των δεδομένων με πλήρη επίγνωση των ενδιαφερομένων για το ποιος πρέπει ή χρειάζεται να έχει πρόσβαση σε αυτές τις πληροφορίες. Ωστόσο αυτό το εγχείρημα εμφανίζει τεχνικές δυσκολίες καθώς οι βάσεις δεδομένων είναι ευάλωτες σε παραβιάσεις και το περιεχόμενό τους δεν μπορεί να ανωνυμοποιηθεί αποτελεσματικά. Ακόμη και αν αυτό πραγματοποιηθεί υπάρχει περίπτωση με τη χρήση της αλληλουχίας του DNA να γίνει επαναπροσδιορισμός του ατόμου καθώς χάρη στην πρόοδο της στατιστικής ανάλυσης αρκεί η αποκάλυψη λίγων πληροφοριών από το γονιδίωμα ενός ατόμου ώστε να εξαχθούν σχετικά βέβαια αποτελέσματα και για τις υπόλοιπες περιοχές του γονιδιώματός του. Έτσι ακόμη κι αν τα δεδομένα είναι ανώνυμα, τα άτομα μπορούν να επαναπροσδιοριστούν αν συνδυάζονται φαινοτυπικά και γονοτυπικά δεδομένα [14].

Οι περισσότερες γενετικές εξετάσεις προσφέρονται ως υπηρεσίες κι έτσι δεν έχουν εγκριθεί από την υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων (FDA – FoodandDrugAdministration). Συνεπώς θα πρέπει οι γενετικές αναλύσεις να γίνονται μόνο από πιστοποιημένα με CLIA εργαστήρια ή άλλη πιστοποιούσα αρχή προκειμένου να διασφαλιστεί πως τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια και ορθολογικό τρόπο χωρίς να διαρρεύσουν σε μη εξουσιοδοτημένα άτομα ή οργανισμούς [12,17]. Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί πως οι κίνδυνοι αποκάλυψης γενετικών πληροφοριών δεν αφορούν μόνο το εξεταζόμενο άτομο αλλά επεκτείνονται και στα μέλη της οικογένειάς του, καθώς το γενετικό υλικό του είναι σε μεγάλο βαθμό ταυτόσημο με των συγγενών του [13]. Αυτό συμβαίνει καθώς οι γονιδιωματικές αναλύσεις ενός ατόμου ενδέχεται να αποκαλύπτουν πληροφορίες που σχετίζονται με άλλα μέλη της οικογένειάς του ή ακόμη σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται από τους συγγενείς να συμμετάσχουν σε εξετάσεις. Επιπρόσθετα υπάρχει κίνδυνος για τη μελλοντική δημιουργία μοναδικού ανθρώπινου αποτυπώματος για κάθε άτομο. Το ανθρώπινο γενετικό αποτύπωμα θα περιλαμβάνει πληροφορίες για την εθνική του προέλευση, τα μέρη που έχει επισκεφθεί και την επικοινωνία του με άλλους ανθρώπους. Οι κλάδοι που συνεισφέρουν στη δημιουργία του αποτυπώματος είναι η μελέτη του μικροβιώματος και η μεταγονιδιωματική. Τα μεταγονιδιωματικά δεδομένα θα βελτιώσουν τις ήδη υπάρχουσες ικανότητες για πρόβλεψη κοινωνικής και οικονομικής εξέλιξης ενός ατόμου βάσει του γονιδιώματός του. Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν πολλοί ηθικοί και κοινωνικοί προβληματισμοί για την αλληλούχηση και ευρεία χρήση των γενετικών ανθρώπινων πληροφοριών. Υπάρχει φόβος για δημιουργία τεχνολογίας μεγάλης κλίμακας που θα αποσκοπεί στην μαζική χειραγώγηση των ανθρώπων. Άλλες αρνητικές προεκτάσεις

είναι η ευγονική, η διόρθωση γονιδίων που σχετίζονται με τη συμπεριφορά ή τον ψυχισμό των ανθρώπων, η αυτονόμηση του ανθρώπου έναντι της φύσης και η κλωνοποίησή του [14].

### 3.2 ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Τα προσωπικά και ευαίσθητα γονιδιωματικά δεδομένα δύσκολα ανωνυμοποιούνται και περιέχουν διάφορες πολύτιμες πληροφορίες, όπως η φυλετική καταγωγή, η προδιάθεση σε ασθένειες και άλλα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον αυτές οι πληροφορίες δεν αφορούν μόνο τα μεμονωμένα άτομα αλλά και τα άτομα της οικογένειάς τους, καθώς λόγω κληρονομικότητας, η αποκάλυψη των δεδομένων ενός ατόμου επηρεάζει και τα συγγενικά του άτομα που ενδεχομένως δεν έχουν συναινέσει σε αυτό [14]. Είναι σαφές πως πρέπει να οριοθετηθεί αυστηρά η συλλογή, επεξεργασία και διάδοση τέτοιου είδους δεδομένων. Οι πληροφορίες που πρέπει να προστατεύονται από τη νομοθεσία είναι τα αποτελέσματα γενετικών εξετάσεων, το οικογενειακό ιστορικό υγείας, η χρήση γενετικών συμβουλών και άλλων γενετικών υπηρεσιών καθώς και η συμμετοχή στη γενετική έρευνα [16].

Το 2008 από το Κογκρέσο των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής ψηφίστηκε ο νόμος περί μη διακρίσεων για τις γενετικές πληροφορίες, γνωστός και ως GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act). Ο νόμος αυτός έχει τεθεί σε εφαρμογή από τον Μάιο του 2009 και παρέχει ένα ελάχιστο επίπεδο προστασίας από ορισμένες γενετικές διακρίσεις. Με την προστασία του GINA οι πολίτες δύνανται να κάνουν γενετικές εξετάσεις και να δέχονται γενετικές υπηρεσίες δίχως φόβο για διακρίσεις βάσει των αποτελεσμάτων. Αξίζει να διευκρινιστεί πως η γενετική εξέταση δεν περιλαμβάνει ανάλυση πρωτεϊνών ή μεταβολιτών που σχετίζονται άμεσα με την εκδήλωση μιας ασθένειας. Επιπλέον αν ένα κράτος έχει ισχυρότερο νόμο κατά των διακρίσεων, τότε εφαρμόζεται ο κρατικός νόμος. Ο νόμος GINA απαγορεύει τις διακρίσεις σε ασφαλιστές και εργοδότες. Ωστόσο υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις ομάδων ατόμων από τη συγκεκριμένη νομοθεσία, για τους οποίους εφαρμόζονται διαφορετικές αλλά παρόμοιες πολιτικές. Η προστασία GINA δεν ισχύει για μέλη του στρατού των ΗΠΑ, για την ινδική υγειονομική υπηρεσία και για τους ομοσπονδιακούς υπαλλήλους [18].

Βάσει του νόμου οι ασφαλιστές υγείας απογορεύεται να κάνουν διακρίσεις ανάλογα με τις γενετικές πληροφορίες των εγγεγραμμένων. Απαγορεύεται να χρησιμοποιούν γενετικές πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων προγνωστικών εξετάσεων, για να λαμβάνουν αποφάσεις επιλεξιμότητας, κάλυψης, αναδοχής ή καθορισμού των ασφαλιστρών. Ακόμη δεν επιτρέπεται να απαιτούν ή να ζητούν από τα άτομα ή τα μέλη της οικογένειάς τους να υποβληθούν σε γενετικές εξετάσεις, ή να εξετάζουν το οικογενειακό ιστορικό για λήψη αποφάσεων σχετικά με την ασφάλιση ενός ατόμου. Ο νόμος ορίζει ως μέλος της οικογένειας ενός ατόμου το σύνολο των συγγενών πρώτου έως και τετάρτου βαθμού. Ο νόμος δεν εμποδίζει τους ασφαλιστές



να λαμβάνουν αποφάσεις για άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα ή έχουν διαγνωστεί για την παρούσα κατάσταση της υγείας τους. Επομένως, εφαρμόζεται γι' αυτούς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν μια πάθηση και όχι εκείνους που διαγιγνώσκονται με κάποια πάθηση ακόμη κι αν είναι γενετική. Ακόμη ο νόμος δεν καλύπτει την ασφάλιση μακροχρόνιας περίθαλψης, την ασφάλεια ζωής ή την ασφάλιση αναπηρίας [18].

Βάσει του ίδιου νόμου οι εργοδότες, που απασχολούν περισσότερα από 15 άτομα, απαγορεύεται να χρησιμοποιούν γενετικές πληροφορίες για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την πρόσληψη, την προώθηση, την αμοιβή, τα προνόμια ή τους όρους εργασίας, τον περιορισμό, την κατάταξη ή την μεταχείριση ενός υπαλλήλου. Απαγορεύεται οι εργοδότες να χρησιμοποιήσουν οικογενειακό ιστορικό υγείας ή αποτελέσματα γενετικών εξετάσεων για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την εργασία ενός υπαλλήλου ή υποψήφιου υπαλλήλου. Σύμφωνα με την GINA, επιτρέπεται στους εργοδότες να ζητούν γενετική πληροφόρηση των εργαζομένων για σκοπούς εθελοντικών προγραμμάτων ευεξίας (πχ να παρέχουν στους καπνιστές πόρους διακοπής του καπνίσματος ή να προτείνουν προγράμματα διατροφής και άσκησης για άτομα που επιδιώκουν να χάσουν βάρος). Ωστόσο, οι εργοδότες δεν μπορούν να ωθήσουν τους εργαζομένους να παρέχουν τις γενετικές τους πληροφορίες. αυτό σημαίνει ότι εάν ένας εργαζόμενος επιλέξει να δώσει γενετική πληροφορία στο πρόγραμμα ευεξίας, δεν μπορεί να λάβει πρόσθετη ανταμοιβή για αυτό. Αντίθετα, αν ένας εργαζόμενος επιλέξει να αποκρύψει γενετικές πληροφορίες, δεν μπορεί να τιμωρηθεί [18].

Στην Ευρώπη πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, έχουν υπογράψει δήλωση για παροχή διασυννοιακής πρόσβασης στις γονιδιωματικές τους πληροφορίες με στόχο την πρόσβαση σε τουλάχιστον 1.000.000 γονιδιωματικές αλληλουχίες μέχρι το 2022. Τα υπογράφοντα μέλη δεσμεύονται να συνεργαστούν για την ασφαλή και εγκεκριμένη πρόσβαση σε εθνικές και περιφερειακές τράπεζες γονιδιωματικών και άλλων σχετικών με την υγεία δεδομένων. Ο σκοπός είναι η ενίσχυση της ευρωπαϊκής έρευνας στον τομέα της υγείας και στην κλινική πρακτική. Αυτό θα επιτευχθεί καθώς η ανταλλαγή περισσότερων γονιδιωματικών δεδομένων, θα βελτιώσει την κατανόηση και την πρόληψη των ασθενειών, επιτρέποντας πιο εξατομικευμένες θεραπείες. Τα γονιδιωματικά δεδομένα είναι προσωπικά δεδομένα των ατόμων. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ισχύει ο κανονισμός προστασίας δεδομένων (General Data Protection Regulation, GDPR) ο οποίος ρυθμίζει την επεξεργασία προσωπικών δεδομένων ατόμων της Ε.Ε. από κάθε ιδιώτη, εταιρεία ή οργανισμό. Από τον συγκεκριμένο κανονισμό εξαιρούνται αποθανόντες ή νομικά πρόσωπα.

Όταν ένα άτομο χρησιμοποιεί προσωπικά δεδομένα για κοινωνικές, πολιτιστικές ή χρηματοοικονομικές δραστηριότητες πρέπει να τηρείται ο συγκεκριμένος κανονισμός. Τα προσωπικά δεδομένα που έχουν καταστεί ανώνυμα με τρόπο που το άτομο δεν ταυτοποιείται πλέον, παύουν να θεωρούνται δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα. Για να καταστούν τα δεδομένα πραγματικά ανώνυμα πρέπει

η ανωνυμία να είναι μη αναστρέψιμη. Δυστυχώς, όπως αναφέρθηκε η ανωνυμοποίηση των γονιδιωματικών δεδομένων δεν είναι απολύτως δυνατή και αποτελεσματική. Συνεπώς αυτά τα δεδομένα χρήζουν ιδιαίτερης προστασίας καθώς επηρεάζουν τόσο το ίδιο το άτομο όσο και τους συγγενείς του. Προς στιγμήν δεν υπάρχουν ειδικά μέτρα προστασίας αυτών των ιδιαίτερα ευαίσθητων δεδομένων από την (εθνική ή την κοινοτική) νομοθεσία.



## 4. ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ

### 4.1 BLOCKCHAIN

Η τεχνολογία κατανεμημένου ημερολογίου (Distributed Ledger Technology, DLT) αναφέρεται στην καταγραφή και κοινή χρήση δεδομένων μέσω ημερολογίων. Πρακτικά το ημερολόγιο είναι μία βάση δεδομένων που υπάρχει σε διάφορες τοποθεσίες ή μεταξύ πολλών συμμετεχόντων. Αυτή η τεχνολογία επιτρέπει στις συναλλαγές και στα δεδομένα να καταγράφονται, να μοιράζονται και να συγχρονίζονται μεταξύ όλων των συμμετεχόντων στο δίκτυο. Η τεχνολογία βασίζεται σε μια συναίνεση που χρησιμοποιεί αλγορίθμους προκειμένου οι συμμετέχοντες να συμφωνήσουν μεταξύ τους για την αναπαραγωγή των δεδομένων. Γι' αυτό το σκοπό χρησιμοποιείται δίκτυο peer to peer (p2p), δηλαδή δίκτυο υπολογιστών το οποίο επιτρέπει σε δύο ή περισσότερους υπολογιστές να μοιράζονται τους πόρους ισοδύναμα και παραλείπονται οι κεντρικοί διακομιστές [21]. Τέτοια συστήματα χαρακτηρίζονται ως αποκεντρωμένα καθώς έχουν εξαλείψει την ανάγκη ύπαρξης κεντρικής αρχής ή διαμεσολαβητή για την επεξεργασία, επικύρωση ή πιστοποίηση των συναλλαγών [23]. Οι χρήστες τέτοιας τεχνολογίας επωφελούνται και δημιουργούν ένα πιο ισχυρό περιβάλλον για την ανταλλαγή δεδομένων και την εκτέλεση συναλλαγών με ασφάλεια και σε πραγματικό χρόνο.

Το blockchain είναι ίσως ο πιο γνωστός τύπος τεχνολογίας κατανεμημένου ημερολογίου. Η τεχνολογία αυτή αναπτύχθηκε αρχικά για να δημιουργήσει ένα ψηφιακό νόμισμα (Bitcoin). Ο στόχος ήταν να πραγματοποιείται ανταλλαγή χρημάτων με μεγάλη ασφάλεια και χωρίς τη μεσολάβηση κεντρικής αρχής. Μέχρι πρότινος για να γίνει η μεταφορά χρημάτων από τον λογαριασμό ενός ατόμου σε ένα άλλο, η τράπεζα κατείχε βασικό ρόλο στη συναλλαγή. Παραδοσιακά γίνεται έλεγχος για την ύπαρξη των χρημάτων στον λογαριασμό του πρώτου συναλλασσόμενου και κατόπιν μεταφορά των χρημάτων στον λογαριασμό του δεύτερου με μια διαδικασία που διαρκεί λίγο και απαιτείται κάποιο τέλος συναλλαγής για την τράπεζα που συμμετέχει στη διαδικασία. Με την τεχνολογία blockchain τα πράγματα είναι διαφορετικά. Αρχικά χρησιμοποιείται ένα ημερολόγιο όπου όλες οι συναλλαγές εισάγονται χρονολογικά και παρακολουθούνται. Προκειμένου να καταγραφεί μια συναλλαγή, αυτή θα πρέπει πρώτα να έχει ελεγχθεί από όλους τους συμμετέχοντες. Έτσι ο καθένας μπορεί να ελέγξει τις συναλλαγές και εξασφαλίζεται η διαφάνεια [22].

Πρόκειται για ένα διαρκώς αυξανόμενο ημερολόγιο ψηφιακών εγγραφών σε πακέτα, επονομαζόμενα ως μπλοκ, τα οποία συνδέονται με τα υπόλοιπα μπλοκ και ασφαλιζονται με κρυπτογραφία. Κάθε μπλοκ αποτελείται από δεδομένα για τη

συναλλαγή, δηλαδή την ενέργεια μεταξύ των συμβαλλόμενων μελών, την ακριβή ημερομηνία και ώρα της συναλλαγής (time stamp) καθώς και ένα κρυπτογραφημένο κλειδί (hash) για το προηγούμενο μπλοκ. Αυτά τα ψηφιακά καταγεγραμμένα μπλοκ δεδομένων αποθηκεύονται σε μια γραμμική αλυσίδα με χρονολογική σειρά. Αυτή η χρονολογικά ταξινομημένη αλυσίδα ξεκινάει από το πρώτο μπλοκ που παράχθηκε (genesis block) μέχρι το νεοσυσταθέν μπλοκ. Συνεπώς το τελευταίο μπλοκ δείχνει πάντα την πιο πρόσφατη συναλλαγή. Το δίκτυο blockchain δεν έχει καμία κεντρική αρχή κι έτσι είναι ο ορισμός του δημοκρατικοποιημένου συστήματος. Δεδομένου ότι είναι ένα κοινοποιημένο και αμετάβλητο ημερολόγιο, οι πληροφορίες του είναι ανοικτές για οποιονδήποτε και όλους να τις δουν. Οτιδήποτε υπάρχει στο blockchain είναι διαφανές και όλοι οι συμμετέχοντες είναι υπόλογοι για τις ενέργειές τους.

Κομβικό ρόλο στο δίκτυο διαδραματίζουν οι miners, οι οποίοι είναι ένας ή περισσότεροι υπολογιστές που παρέχουν στο δίκτυο την απόδοση του λογισμικού. Έτσι επικυρώνουν τις νέες συναλλαγές και τις σημειώνουν στο μπλοκ. Το δίκτυο επαληθεύει το μπλοκ μετά από ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα. Όλοι οι miners συναγωνίζονται για την επίλυση ενός μαθηματικού προβλήματος και η λύση που προκύπτει είναι η απόδειξη εργασίας (proof-of-work) του miner. Αυτός που θα επιλύσει πρώτος το πρόβλημα, μοιράζεται τη λύση με όλο το δίκτυο και λαμβάνει ανταμοιβή για την προσπάθειά του. Οι υπόλοιποι miners ελέγχουν και πάλι αν το μπλοκ είναι σωστά επεξεργασμένο, ώστε αυτό να προστεθεί τελικά στο blockchain. Έτσι μετά από την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας η συναλλαγή θεωρείται επικυρωμένη [21].

Υπάρχουν τρεις τύποι blockchain: δημόσια, ιδιωτικά και υβριδικά (κοινοπραξίας). Σε ένα δημόσιο blockchain οποιοσδήποτε μπορεί να συμμετάσχει αρκεί να εγκαταστήσει το απαιτούμενο λογισμικό στη συσκευή του. Όλοι οι συμμετέχοντες διαθέτουν πανομοιότυπο αντίγραφο του ημερολογίου και το σύστημα είναι απολύτως αποκεντρωμένο. Στο ιδιωτικό blockchain συμμετέχει μια επιλεγμένη ομάδα αξιόπιστων χρηστών για να πραγματοποιήσει συναλλαγές. Η άδεια εγγραφής, αποστολής και λήψης δεδομένων ελέγχεται από έναν οργανισμό. Ο οργανισμός αυτός μπορεί να αλλάζει τους κανόνες ακόμη και να απορρίπτει συναλλαγές βάσει των κανονισμών. Τέλος τα blockchain κοινοπραξίας αποτελούν ένα υβριδικό μοντέλο των προαναφερθέντων και επιτρέπουν σε περιορισμένο αριθμό χρηστών την άδεια συμμετοχής στη διαδικασία συναίνεσης.

Η τεχνολογία blockchain εμφανίζει πολλά πλεονεκτήματα. Η αποκέντρωση είναι ουσιαστική συμβολή αυτών των τεχνολογιών στις συμφωνίες συναίνεσης. Οι περισσότερες προσεγγίσεις απαιτούσαν την επιβολή συμφωνίας μεταξύ των μελών από έναν τρίτο, μια κεντρική οντότητα που αποθηκεύει όλα τα δεδομένα. Τέτοια συστήματα όμως αποτελούν εύκολους στόχους για πιθανούς χάκερς καθώς τα δεδομένα είναι αποθηκευμένα σε ένα σημείο [22]. Επιπλέον εμφανίζουν ευπάθεια δεδομένου ότι αν τερματιστεί η κεντρική οντότητα, κανείς δεν έχει πρόσβαση στις πληροφορίες που αυτή διαθέτει. Τέτοιοι κίνδυνοι δεν υπάρχουν στα αποκεντρωμένα συστήματα, καθώς σε αυτά όλοι στο δίκτυο διαθέτουν τις πληροφορίες και έχουν



άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Οι πληροφορίες που διατηρούνται στα blockchain υπάρχουν ως μια κοινόχρηστη βάση δεδομένων. Δεν υπάρχει κεντρική οντότητα πληροφοριών για χάκερ που σκοπεύουν να την καταστρέψουν, τα δεδομένα φιλοξενούνται από εκατομμύρια υπολογιστές ταυτόχρονα και είναι προσβάσιμα από οποιονδήποτε στο διαδίκτυο.

Τεχνικά όταν κάποιος ζητάει μια συναλλαγή, αυτή μεταδίδεται σε ένα δίκτυο peer to peer, που αποτελείται από υπολογιστές γνωστούς ως κόμβους. Αυτό το δίκτυο κόμβων επικυρώνει τη συναλλαγή και την κατάσταση των χρηστών με τη χρήση αλγορίθμων. Όταν επαληθευτεί η συναλλαγή, συνδυάζεται με άλλες συναλλαγές ώστε να δημιουργηθεί ένα νέο μπλοκ δεδομένων για το ημερολόγιο. Το νέο μπλοκ προστίθεται στο υπάρχον blockchain με ένα μόνιμο και αμετάβλητο τρόπο. Κατόπιν η συναλλαγή ολοκληρώνεται. Το επαληθευμένο μπλοκ προστίθεται στην αλυσίδα κι έτσι δημιουργεί μια καταγραφή με μοναδικό ιστορικό. Η παραποίηση μιας καταγραφής θα σήμαινε την παραποίηση ολόκληρης της αλυσίδας, που είναι σχεδόν απίθανο έως ακατόρθωτο. Κάθε μπλοκ περιέχει δεδομένα και έχει κατακερματιστεί κρυπτογραφικά και έχει σφραγιστεί χρονικά. Τα μπλοκ των κατακερματισμένων δεδομένων έχουν χρησιμοποιήσει το προηγούμενο μπλοκ της αλυσίδας, διασφαλίζοντας ότι όλα τα δεδομένα της αλυσίδας δεν έχουν παραποιηθεί ή τροποποιηθεί χρονολογικά [21]. Έτσι υπάρχουν μικρότερες έως μηδαμινές πιθανότητες σφάλματος ή απάτης. Ακόμη ο χρόνος που διαρκούν οι συναλλαγές μπορεί να ελαχιστοποιηθεί καθώς αυτές συμβαίνουν σε πραγματικό χρόνο και δεν απαιτούνται πρόσθετες ενέργειες γραφειοκρατίας. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι η αύξηση της αποδοτικότητας και της αυτοματοποίησης των συναλλαγών. Τέλος όπως έχει ήδη συζητηθεί το καταναμημένο ημερολόγιο παρέχει τον έλεγχο όλων των πληροφοριών και των συναλλαγών του στους χρήστες με αποτέλεσμα να προάγεται η διαφάνεια και η ασφάλεια σε τέτοια συστήματα.

Αξίζει να αναφερθεί πως παρά τα πλεονεκτήματά της η τεχνολογία blockchain εμφανίζει και κάποιους περιορισμούς. Αρχικά είναι σαφές πως αν κάποιος επιθυμεί να αποθηκεύσει πληροφορίες σε μια βάση blockchain, κάθε κόμβος του δικτύου πρέπει να το αποθηκεύσει. Συνεπώς δεν γίνεται να διαγραφεί τίποτα καθώς όλοι οι υπόλοιποι χρήστες έχουν ένα αντίγραφο. Ως εκ τούτου η αποθήκευση επιβάλλει τεράστιο κόστος στο αποκεντρωμένο δίκτυο, γιατί κάθε κόμβος πρέπει να αποθηκεύει διαρκώς περισσότερα δεδομένα. Τα blockchain, οι έξυπνες συμβάσεις ή οι αποκεντρωμένες εφαρμογές προγραμματίζονται από ανθρώπους, οι οποίοι ενδέχεται να κάνουν λάθη. Αν συμβεί ένα σφάλμα κωδικοποίησης, κανείς δεν θα εμπιστευτεί το σύστημα και αυτό θα αποτύχει. Επίσης, για να υπάρχει εμπιστοσύνη μεταξύ των χρηστών, το δίκτυο θα πρέπει να είναι μεγάλο. Το αυξανόμενο μέγεθος του δικτύου αναλογικά αυξάνει την ασφάλεια και την ουδετερότητα του συστήματος.

Δεδομένου ότι τα blockchain διαθέτουν μηχανισμό συναίνεσης απαιτούνται miners για την επικύρωση των συναλλαγών. Έτσι ο συνολικός αριθμός των συναλλαγών εντός ενός δικτύου περιορίζεται από τον αριθμό των miners που συμμετέχουν. Θεωρητικά υπάρχει η πιθανότητα κάποιος να πείσει το 51% των

κόμβων του συστήματος και αυτοί μπορεί να πουν ένα ψέμα που όμως τελικά θα φανεί σαν αλήθεια (the attack 51%) κι έτσι θα προκύψει αναπόφευκτο σφάλμα ασφαλείας. Η λύση σε αυτό είναι η προσεκτική παρακολούθηση του συστήματος για να μην αποκτήσει κάποιος τέτοια επιρροή και δεν γίνει άμεσα αντιληπτός [22].

## 4.2 SMART CONTRACT

Σε ένα διαρκώς αναπτυσσόμενο ψηφιακό κόσμο όπου οι άνθρωποι μπορούν να συνδέονται ανώνυμα, η εμπιστοσύνη είναι δύσκολη. Στις υπάρχουσες ηλεκτρονικές πλατφόρμες για συναλλαγές συνήθως συμμετέχουν τρίτα μέρη και άλλοι μεσάζοντες ενώ απαιτείται και σύναψη συμβάσεων μεταξύ των μελών. Η εκτέλεση μιας παραδοσιακής σύμβασης απαιτεί την επικύρωση από τον άνθρωπο, τον έλεγχο των όρων και των προϋποθέσεων και την απόφαση για τα επόμενα βήματα σύμφωνα με τη γραπτή συμφωνία. Συνεπώς μια τέτοια σύμβαση είναι χρονοβόρα, μπορεί να απαιτεί ανθρώπινη παρέμβαση και έχει αρκετό κόστος. Σε πολλές συναλλαγές χρησιμοποιούνται κρυπτονομίσματα (bitcoin, ether) πρόκειται για μια κατηγορία ψηφιακών νομισμάτων τα οποία χρησιμοποιούνται ως περιουσιακά στοιχεία για τη συναλλαγή. Οι συναλλαγές που πραγματοποιούνται εντός του blockchain γίνονται με κρυπτονομίσματα. Οι έξυπνες συμβάσεις παρέχουν ένα ιδιαίτερο είδος υποστήριξης, καθώς επιτρέπουν τη διεξαγωγή συναλλαγών μεταξύ διαφορετικών ανώνυμων μελών χωρίς την ανάγκη κεντρικής αρχής, νομικού συστήματος ή εξωτερικού μηχανισμού. Πρώτος ο Nick Szabo το 1994 εισήγαγε την ιδέα των έξυπνων συμβάσεων. Οι έξυπνες συμβάσεις περιέχουν αυτομάτως εκτελέσιμες γραμμές κώδικα που περιλαμβάνουν ένα σύνολο κανόνων, οι οποίοι είναι αποδεκτοί από τα εμπλεκόμενα μέλη [24]. Αν ικανοποιηθεί το σύνολο των προκαθορισμένων κανόνων τότε η έξυπνη σύμβαση εκτελείται και παράγει έξοδο. Ο κώδικας των έξυπνων συμβάσεων μεταφορτώνεται στο blockchain για να ελέγξει την ισχύ μιας σύμβασης και να ενεργοποιηθούν τα απαιτούμενα βήματα. Βασική διαφορά παραδοσιακής και έξυπνης σύμβασης είναι ότι η δεύτερη δεν βασίζεται σε τρίτο μέλος αλλά ο κρυπτογραφικός κώδικας την επιβάλλει [24].

Τέτοιου είδους έξυπνες συμβάσεις επιτρέπουν την ανταλλαγή χρημάτων, μετοχών, ακινήτων και άλλων αντικειμένων αξίας με διαφανή τρόπο και χωρίς τη μεσολάβηση τρίτων. Υπάρχουν δύο τύποι συναλλαγών που αποθηκεύονται σε blockchain τα οποία υποστηρίζουν έξυπνες συμβάσεις. Η μία είναι συναλλαγή μεταφοράς κρυπτονομισμάτων μεταξύ δύο ατόμων, και η άλλη συναλλαγή που αναπτύσσει ή αλληλεπιδρά με μια έξυπνη σύμβαση. Οι έξυπνες συμβάσεις λειτουργούν με τη βοήθεια τεχνολογίας blockchain, η οποία παρέχει υποδομή κρυπτογράφησης δημόσιου κλειδιού (PKI), κι έτσι χαρακτηρίζεται από ασφάλεια και αξιοπιστία. Η μέθοδος κρυπτογράφησης δημόσιου κλειδιού παρέχει δύο κλειδιά κρυπτογράφησης, ένα πρωτεύον κλειδί που είναι κοινό για όλα τα μέρη και ένα ιδιωτικό κλειδί που είναι γνωστό μόνο στον παραλήπτη. Ένα συμβαλλόμενο μέλος που επιθυμεί να συμμετάσχει σε μια έξυπνη σύμβαση κατεβάζει το αντίγραφο της σύμβασης και παίρνει ένα δημόσιο κλειδί. Τα ενδιαφερόμενα μέλη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους χρησιμοποιώντας κρυπτογραφημένο κείμενο. Ο αποστολέας στέλνει κρυπτογραφημένα μηνύματα τα οποία μπορούν να αποκρυπτογραφηθούν μόνο με τη



χρήση ιδιωτικού κλειδιού του παραλήπτη. Αυτό παρέχει ασφάλεια και ακεραιότητα των δεδομένων σε έξυπνες συμβάσεις [26]. Η κρυπτογράφηση των δεδομένων και η χρήση της κρυπτογράφησης δημόσιου κλειδιού σε έξυπνες συμβάσεις καθιστούν πολύ δύσκολο για κάθε ξένο ή χάκερ να το πειράξει ή να χειριστεί το μήνυμα.

Ένα παράδειγμα εφαρμογής έξυπνης σύμβασης αποτελεί η αγορά ενός ακινήτου. Παραδοσιακά πολλοί τρίτοι εμπλέκονται σε μία τέτοια συναλλαγή όπως δικηγόροι, μεσίτες και η διαδικασία πώλησης καθίσταται αργή και δαπανηρή. Η έξυπνη σύμβαση βασίζεται στον αλγόριθμο που θα εγυηθεί την εκπλήρωση όλων των συμφωνηθέντων όρων και προϋποθέσεων και δεδομένου ότι είναι αμετάβλητη είναι απίθανο να γίνει εξαπάτηση. Μέσω των κανόνων της συμφωνίας που βρίσκονται αποθηκευμένοι στο blockchain ελέγχεται αυτόματα η εκπλήρωσή τους και τελικά εκτελούνται οι συμφωνημένοι όροι. Ας δούμε μία πρακτική εφαρμογή όπου οι συμβαλλόμενοι είναι ο ιδιοκτήτης και ο αγοραστής ακινήτου. Δημιουργείται ένας ανεξάρτητος αποθηκευτικός χώρος που επιτρέπει στους συμβαλλόμενους να διατηρούν χρήματα, αντικείμενα και πληροφορίες σχετικά με την εφαρμογή της. Ο αγοραστής βάζει τα χρήματα για την αγορά ενώ ο ιδιοκτήτης βάζει την διεύθυνση και τον κωδικό του ακινήτου στον αποθηκευτικό χώρο. Ο ιδιοκτήτης λαμβάνει επιβεβαίωση πληρωμής και ο αγοραστής λαμβάνει τον κωδικό της διεύθυνσης και του ακινήτου. Αν ο αγοραστής δεχθεί το ακίνητο και τα στοιχεία που του παρείχε ο ιδιοκτήτης ήταν σωστά, ο ιδιοκτήτης λαμβάνει την πληρωμή. Αν ο αγοραστής δεν δεχθεί το ακίνητο, ο ιδιοκτήτης λαμβάνει την αποζημίωση και ο αγοραστής το υπόλοιπο από το ποσό που κατέβαλε. Το τέλος της σύμβασης σηματοδοτεί την εκπλήρωση του συμβολαίου κι έτσι η σύμβαση παραμένει αποθηκευμένη στο δίκτυο blockchain [24].

Οι έξυπνες συμβάσεις μπορούν να αποθηκευτούν και να εκτελεστούν σε ένα καταναμημένο βιβλίο που ενημερώνεται σε πραγματικό χρόνο και προορίζεται να διατηρηθεί σε γεωγραφικά διασκορπισμένους διακομιστές ή κόμβους. Μέσω της αποκέντρωσης τα στοιχεία της έξυπνης σύμβασης μεταφέρονται σε όλους τους κόμβους ενός δικτύου κι έτσι εμποδίζονται αποτελεσματικά οι τροποποιήσεις που δεν έχουν εγκριθεί ή συμφωνηθεί από τα μέλη. Έτσι όλοι στο δίκτυο επικυρώνουν το αποτέλεσμα της σύμβασης και οι συναλλαγές γίνονται ανιχνεύσιμες, διαφανείς και μη αναστρέψιμες. Πιθανά οφέλη από τέτοιες συμβάσεις είναι η μείωση του κόστους των διαπραγματεύσεων και των συμφωνιών, καθώς αυτές αφορούν μόνο τα μέλη που αποτελούν μέρος της συμφωνίας. Η ανάγκη για μεσάζοντες εξαιρείται και εξοικονομούνται τα χρήματα που θα είχαν χρειαστεί για αυτούς. Επιπλέον εξοικονομούνται χρήματα καθώς δεν απαιτούνται έγγραφα σε χαρτί για καμία διαδικασία πλέον. Το δίκτυο εκτελεί αυτόματα τη σύμβαση κι έτσι επιτυγχάνεται η συναλλαγή χωρίς την παρέμβαση τρίτου μέλους. Ακόμη επειδή οι έξυπνες συμβάσεις είναι αυτοματοποιημένες, εξασφαλίζεται η απουσία ανθρώπινου σφάλματος και αυξάνεται η ακρίβεια των εγγράφων. Στην περίπτωση χειρωνακτικών συμβάσεων, υπάρχουν πιθανότητες σφαλμάτων, καθώς το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τη σύναψη μιας σύμβασης ενδέχεται να χάσει μία ή την άλλη προϋπόθεση. Επιπλέον,

δεν υπάρχει κανένας τρόπος να το εντοπίσουμε μέχρι να γίνει το σφάλμα. Ως εκ τούτου, οι έξυπνες συμβάσεις αποτελούν καλύτερη εναλλακτική λύση όσον αφορά την επίτευξη ακρίβειας.

Το καταμετρημένο βιβλίο blockchain καταργεί τη χρήση κεντρικού σημείου πρόσβασης στα έγγραφα, και δίχως αυτό καθίσταται δύσκολο για κάθε χάκερ να έχει πρόσβαση στα έγγραφα. Οι έξυπνες συμβάσεις εξασφαλίζουν ότι τα έγγραφα είναι ασφαλή μέσω κρυπτογράφησης και διανομής στο καταμετρημένο ημερολόγιο [23]. Ως εκ τούτου, δημιουργεί εμπιστοσύνη σε ένα άτομο ότι τα έγγραφα δεν θα αλλοιωθούν από κανέναν. Όλες οι λεπτομέρειες οποιασδήποτε συναλλαγής αποθηκεύονται στη σύμβαση και οποιοσδήποτε από τους εμπλεκόμενους μπορεί να έχει πρόσβαση σε αυτήν ανά πάσα στιγμή. Επιπλέον, οι συναλλαγές αυτές αποθηκεύονται στο blockchain με τη μορφή μελλοντικών αρχείων. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε σχέση με τυχόν διαφωνίες σχετικά με τους όρους της σύμβασης στο μέλλον. Επιπρόσθετα οι έξυπνες συμβάσεις όταν αποθηκεύονται στο blockchain μπορούν να αναπαραχθούν πολλές φορές για να εξασφαλιστεί η διαθεσιμότητα των εγγράφων ανά πάσα στιγμή. Επομένως, ακόμη και αν χαθεί ένα έγγραφο, υπάρχει πάντα ένα άλλο αντίγραφο που είναι αποθηκευμένο στο blockchain και συνεπώς υπάρχουν πολλά αντίγραφα ασφαλείας.

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της τεχνολογίας blockchain, το οποίο μοιράζεται και η έξυπνη σύμβαση, είναι η διαφάνεια. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι έξυπνες συμβάσεις πληρούνται με όρους και προϋποθέσεις με απόλυτη λεπτομέρεια, οι οποίοι ελέγχονται επίσης από τα μέλη που συμμετέχουν στη συμφωνία. Αυτό εξαλείφει την πιθανότητα διαφωνίας και προβλημάτων στα μεταγενέστερα στάδια, καθώς οι όροι και οι προϋποθέσεις ελέγχονται διεξοδικά και τίθενται σε εφαρμογή μόνο όταν όλοι οι συμμετέχοντες συμφωνούν με αυτούς. Αυτό το χαρακτηριστικό των έξυπνων συμβάσεων επιτρέπει στα εμπλεκόμενα μέρη να διασφαλίζουν τη διαφάνεια κατά τη διάρκεια των συναλλαγών. Τέλος, εφόσον οι έξυπνες συμβάσεις τρέχουν μέσω της βοήθειας του διαδικτύου, η ταχύτητα ολοκλήρωσης των συναλλαγών είναι πολύ γρήγορη. Οι έξυπνες συμβάσεις μπορούν να εξοικονομήσουν ώρες ή ακόμα και ημέρες σε σύγκριση με οποιαδήποτε παραδοσιακή διαδικασία. Επιπλέον, εξαλείφεται επίσης η χρονική καθυστέρηση λόγω χειρωνακτικής εμπλοκής.

Τα χαρακτηριστικά των έξυπνων συμβάσεων δημιουργούν δυνητικά οφέλη σε διάφορων ειδών συναλλαγές. Οι έξυπνες συμβάσεις έχουν πολλές πρακτικές εφαρμογές [25] όπως:

- δημιουργία ψηφιακής ταυτότητας
- άμεση μεταφορά χρημάτων ή νομισμάτων
- Internet of Things (IoT)
- σύμβαση εργασίας



- διαχείριση αλυσίδας εφοδιασμού
- προστασία πνευματικής ιδιοκτησίας
- διαχείριση συστημάτων υγείας
- εξασφάλιση αυθεντικότητας προϊόντος
- σύναψη ασφάλειας

Αξίζει να αναφερθούν αναλυτικότερα κάποιες εφαρμογές των προαναφερθέντων τεχνολογιών. Αρχικά οι έξυπνες συμβάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία ψηφιακής ταυτότητας ενός ατόμου και την ακόλουθη απελευθέρωση αποκλειστικά των απαραίτητων προσωπικών δεδομένων στο εκάστοτε συμβαλλόμενο μέλος. Δεδομένου ότι αυτά τα δεδομένα αποθηκεύονται σε blockchain, εξασφαλίζεται η αυθεντικότητά τους. Ο δικαιούχος τους θα μπορεί να μοιράζεται επιλεκτικά τα δεδομένα του, με την παροχή του αριθμού hash ενός στοιχείου ταυτοποίησης στον πάροχο κάποιας υπηρεσίας. Έτσι θα εξυπηρετείται χωρίς να είναι απαραίτητη η πρόσβαση στα δεδομένα του ή η αποθήκευσή τους. Παράδειγμα τέτοιου είδους εφαρμογής αποτελεί το uPort, ένα πρωτόκολλο ταυτότητας το οποίο επιτρέπει στους χρήστες να δηλώνουν την ταυτότητά τους στο Ethereum, να στέλνουν και να ζητούν πιστοποιήσεις, να υπογράφουν συναλλαγές και να διαχειρίζονται με ασφάλεια κλειδιά και δεδομένα. Ακόμη θα ήταν δυνατό να αξιοποιηθούν για την εύκολη και αποτελεσματική παροχή υπηρεσιών στους πολίτες από τις κυβερνήσεις. Όσον αφορά τις τραπεζικές εργασίες, με τις έξυπνες συμβάσεις δύνανται να πραγματοποιούνται πιο αποτελεσματικές και οικονομικά αποδοτικές συναλλαγές, με επακόλουθη αύξηση της παραγωγικότητας και μείωση των ανέντιμων συναλλαγών. Η πλατφόρμα Batavia έχει ήδη πραγματοποιήσει δύο πλήρεις κύκλους συναλλαγών από τη Γερμανία στην Ισπανία και από την Αυστρία στην Ισπανία. Χάρη στη χρήση τέτοιων τεχνολογιών μπορεί να εξοικονομηθεί το κόστος οδηγώντας σε χαμηλότερες τιμές.

Άλλη μία εφαρμογή αφορά την ενσωμάτωσή τους στη χρήση των έξυπνων συσκευών και των IoT. Είναι γνωστό πως οι έξυπνες συσκευές έχουν την δυνατότητα να συνδέονται στο διαδίκτυο και να αλληλεπιδρούν με τον κάτοχό τους ή με άλλες συσκευές παρέχοντας και λαμβάνοντας δεδομένα. Το blockchain προσφέρει την ανταλλαγή πληροφοριών σε πραγματικό χρόνο και οι έξυπνες συμβάσεις την αυτοματοποιημένη επαλήθευση και εκτέλεση των συμφωνημένων συναλλαγών όταν πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του είδους εφαρμογών είναι το Autoray. Πρόκειται για αυτοματοποιημένες συναλλαγές που αφορούν το αυτοκίνητο και τον νόμιμο κάτοχό του. Οι συναλλαγές αφορούν πληρωμές για καύσιμα, χώρο στάθμευσης και άλλα. Ακόμη οι έξυπνες συμβάσεις μπορούν να αξιοποιηθούν σε επιχειρήσεις για την διαχείριση του εργατικού προσωπικού. Έτσι μπορούν για παράδειγμα να χρησιμοποιηθούν για τη διευκόλυνση της επεξεργασίας των μισθών ώστε ο εργαζόμενος να λάβει τον συμφωνηθέντα μισθό αυτόματα σε μια προκαθορισμένη χρονική περίοδο.



Όσον αφορά τη διαχείριση μιας αλυσίδας εφοδιασμού, είναι γνωστό πως η παράδοση του προϊόντος σε έναν πελάτη απαιτεί περίπλοκη οργάνωση και περιλαμβάνει πολλές διαδικασίες όπου συμμετέχουν διάφορες οντότητες. Σε πρώτο στάδιο τα προϊόντα αγοράζονται από διαφορετικούς προμηθευτές και αποθηκεύονται σε μια αποθήκη. Όταν ο πελάτης πραγματοποιήσει την παραγγελία, τα προϊόντα συσκευάζονται στην αποθήκη. Κατόπιν αυτά διανέμονται και μπορούν να παραδοθούν σε άλλο κέντρο. Κάθε ενέργεια από τις ανωτέρω καταγράφεται και κωδικοποιείται σε μια έξυπνη σύμβαση ενώ μετά αυτή φορτώνεται σε ένα blockchain. Συνεπώς η προέλευση των προϊόντων που θα παραδοθούν είναι γνωστή, πιστοποιημένη και γίνεται να εντοπιστεί η θέση του προϊόντος ανά πάσα στιγμή. Έτσι εξασφαλίζεται πως αν χαθεί κάποιο προϊόν θα ανιχνευθεί εύκολα η θέση του. Επιπλέον αν κάποιος ενδιαφερόμενος δεν εκπληρώσει τους όρους της σύμβασης το σύστημα θα το αντιληφθεί.

Ένα ακόμη ενδιαφέρον πεδίο εφαρμογής είναι η προστασία της πνευματικής ιδιοκτησίας. Η υπηρεσία Ascribe βοηθάει κάθε καλλιτέχνη να διατηρήσει αποδείξεις ιδιοκτησίας και να προστατεύσει το έργο του από παράνομη χρήση και κλοπή. Η έξυπνη σύμβαση υλοποιείται ώστε κάθε κάτοχος πνευματικής ιδιοκτησίας να δύναται να επιλέξει όρους και προϋποθέσεις για τη χρήση του έργου του. Ο κάτοχος μπορεί να αλληλεπιδράσει άμεσα με τους ενδιαφερόμενους και να πουλήσει το έργο του αποτελεσματικά εφόσον το επιθυμεί. Όπως είναι γνωστό οι συγγραφείς και οι καλλιτέχνες συχνά στερούνται των δικαιωμάτων τους λόγω πειρατείας και αυτό μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση έξυπνων συμβάσεων. Τα δικαιώματα ιδιοκτησίας μπορούν να καταγράφονται στο blockchain και κάθε φορά που κάποιος χρησιμοποιεί το έργο ενός καλλιτέχνη να εξασφαλίζεται η πληρωμή στον λογαριασμό του κατόχου πνευματικών δικαιωμάτων (π.χ. PeerTracks, Ujo Music, Mediachain Attribution Engine).

Στην υγειονομική περίθαλψη μπορούν να αξιοποιηθούν για τη συλλογή δεδομένων από συσκευές που χρησιμοποιούνται για παρακολούθηση κατ' οίκον, να γίνεται γρήγορα η επεξεργασία των δεδομένων και να προκύπτουν πληροφορίες σχετικές με την υγεία του ατόμου. Η τεχνολογία blockchain βοηθά στη διατήρηση της ιδιωτικότητας των ασθενών και στην καταγραφή των δεδομένων σε ψηφιακό ημερολόγιο. Με τη βοήθεια έξυπνης σύμβασης ο ασθενής μπορεί να ορίσει τις προϋποθέσεις που θα πρέπει να πληρούνται όταν συγκεντρωθούν τα δεδομένα και κατά την εκτέλεσή της να γίνονται οι ανάλογες ενέργειες. Τέλος αντίστοιχες εφαρμογές μπορούν να εφαρμοστούν και για την ασφάλεια όπως συνέβη με την Αχα. Πρόκειται για παράδειγμα έξυπνης σύμβασης Ethereum η οποία καλύπτει ασφαλιστικά την καθυστέρηση πτήσης. Οι όροι είναι σαφείς και η επιστροφή χρημάτων γίνεται αυτόματα. Η συγκεκριμένη έξυπνη σύμβαση συνδέεται με βάσεις δεδομένων της πτήσης και της εναέριας κυκλοφορίας που καταγράφουν την κατάσταση της πτήσης. Για το συγκεκριμένο προϊόν (Fizzy) η διαδικασία επιστροφής χρημάτων ενεργοποιείται εφόσον το σύστημα διαπιστώσει καθυστέρηση δύο ή

περισσότερων ωρών. Ο υπολογισμός γίνεται με διαφάνεια καθώς οι κανόνες είναι σαφείς και μια συγκεκριμένη είσοδος έχει ως αποτέλεσμα την ίδια έξοδο.

### 4.3 ΚΡΥΠΤΟΓΡΑΦΙΑ

Η κρυπτογραφία περιλαμβάνει μεθόδους με τις οποίες ένα μήνυμα μπορεί να μετασχηματιστεί σε φαινομενικά ακατάληπτη μορφή έτσι ώστε να αυξηθεί η ασφάλεια επικοινωνίας και μεταφοράς δεδομένων παρουσία αντιπάλων. Πριν την ανάπτυξη του διαδικτύου, η κρυπτογράφηση αποσκοπούσε κυρίως στην διατήρηση του απορρήτου κατά τις στρατιωτικές επιχειρήσεις. Πλέον η κρυπτογράφηση χρησιμοποιείται κατά κόρον για εφαρμογές, υπηρεσίες και αγορές μέσω διαδικτύου. Παραδείγματα προηγμένων κρυπτογραφικών μεθόδων χρησιμοποιούνται από τις τράπεζες για την ασφαλή διατήρηση των προσωπικών πληροφοριών των πελατών τους. Εκτός από την ασφαλή μεταφορά μηνυμάτων και κειμένων η κρυπτογράφηση συμβάλλει στην επαλήθευση ότι ένα μήνυμα έχει αποσταλλεί από κάποιο συγκεκριμένο άτομο ή ότι αυτό έχει κρυπτογραφηθεί από αυτό το άτομο, δηλαδή επιτυγχάνεται απόδειξη ιδιοκτησίας και επικύρωση των δεδομένων. Επίσης χάρη στην κρυπτογράφηση εξασφαλίζεται ότι το περιεχόμενο του μηνύματος δεν έχει τροποποιηθεί κακόβουλα, καθώς μόνο οι εξουσιοδοτημένοι να έχουν πρόσβαση στο περιεχόμενο μπορούν να το δουν [26]. Όλα τα προαναφερθέντα ισχύουν στην περίπτωση που το κρυπτόςστημα λειτουργεί ορθά.

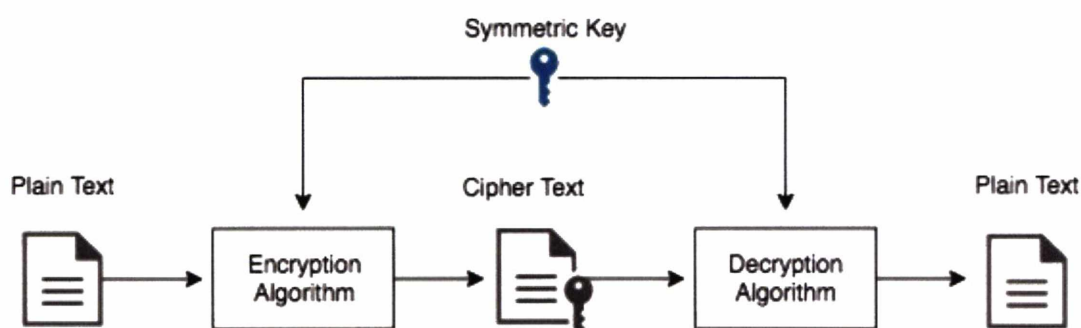
Με τη διαδικασία της κρυπτογράφησης, είναι δυνατόν ένα απλό κείμενο (plaintext) να μετατραπεί σε κρυπτοκείμενο (ciphertext), το οποίο δεν μπορεί να αναγνωστεί ως απλό κείμενο, χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αλγόριθμο κρυπτογράφησης/κρυπτογράφο (cipher). Αντίθετα με τη διαδικασία της αποκρυπτογράφησης το κρυπτογραφημένο κείμενο επαναφέρεται στην αρχική του μορφή, όπως φαίνεται στην ακόλουθη εικόνα. Σε τέτοιους αλγορίθμους απαιτείται η χρήση κλειδιών, δηλαδή επιπλέον ποσότητα πληροφορίας απαραίτητης για την λειτουργία τους. Με την κρυπτογραφία οι πληροφορίες καθίστανται ασφαλείς καθώς απαιτείται ένα συγκεκριμένο κλειδί και πολυάριθμοι υπολογισμοί για να καταφέρει κάποιος να έχει πρόσβαση σε αυτές. Έτσι ακόμη κι αν κάποιος γνώριζε τον αλγόριθμο κρυπτογράφησης, χωρίς το αντίστοιχο κλειδί θα ήταν αδύνατο να αποκρυπτογραφήσει και να αποκτήσει πρόσβαση στις πληροφορίες. Συνεπώς οι κρυπτογραφικοί αλγόριθμοι προστατεύουν ενεργά όλα σχεδόν τα προσωπικά μας δεδομένα [27].

Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι κρυπτογράφησης, ο κατακερματισμός (hashing), η συμμετρική κρυπτογράφηση (symmetric) και η ασύμμετρη κρυπτογράφηση (asymmetric). Στην περίπτωση του κατακερματισμού ο λόγος που αλλάζουν τα δεδομένα δεν είναι η απόκρυψη του περιεχομένου τους, αλλά η επαλήθευσή του και η διασφάλιση πως αυτό δεν έχει αλλοιωθεί δίχως να αποκαλύπτεται το περιεχόμενο. Γι' αυτό το σκοπό χρησιμοποιούνται διάφορες συναρτήσεις κατακερματισμού (hash functions, π.χ. αλγόριθμοι MD5, SHA-1, SHA-256) δηλαδή μαθηματικές εξισώσεις που επιτρέπουν κρυπτογράφηση των δεδομένων. Το αποτέλεσμα χρήσης τέτοιων αλγορίθμων είναι ότι ανεξάρτητα από το μέγεθος της



είσοδου που δέχονται βγάζουν ένα αποτέλεσμα συγκεκριμένου σταθερού μεγέθους (hash sum). Το hash των δεδομένων που τίθενται στην συνάρτηση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλγοριθμικά για την ανάκτηση των αρχικών δεδομένων. Επιπλέον η αλλαγή ενός μόνο χαρακτήρα στην είσοδο έχει ως αποτέλεσμα ριζικά διαφορετική έξοδο, καθώς είναι εξαιρετικά απίθανο έως αδύνατον δύο διαφορετικές είσοδοι να παράγουν το ίδιο αποτέλεσμα. Για παράδειγμα έστω ότι εγκαθιστούμε ένα πρόγραμμα από το διαδίκτυο και θέλουμε να διαπιστώσουμε αν αυτό έχει αλλοιωθεί ή όχι. Οι προγραμματιστές που δημιούργησαν το πρόγραμμα συνήθως παρέχουν hash sums. Αν το υπολογισμένο hash του προγράμματος δεν ταυτίζεται με το δοθέν, το πρόγραμμα έχει παραβιαστεί [27]. Ο αλγόριθμος SHA-256 (Secure Hashing Algorithm) είναι από τους πιο γνωστούς και χρησιμοποιείται εκτενώς στην τεχνολογία blockchain. Οποιαδήποτε είσοδος ανεξαρτήτως μεγέθους στον προαναφερθέντα αλγόριθμο έχει ως αποτέλεσμα την σχεδόν μοναδική έξοδο σταθερού μεγέθους 256 bit (32 byte).

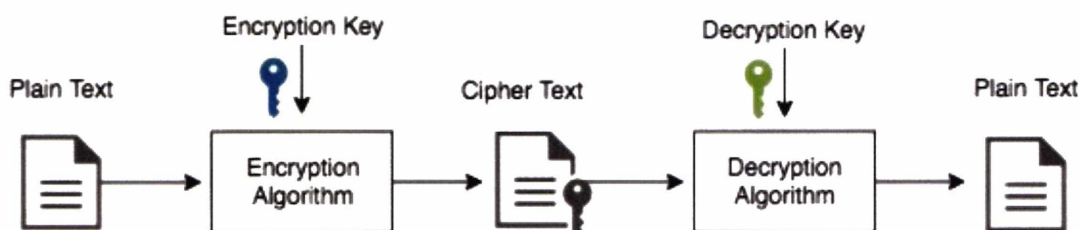
Η συμμετρική κρυπτογράφηση είναι πιθανόν η πιο παραδοσιακή μορφή κρυπτογράφησης. Το χαρακτηριστικό της είναι πως το κλειδί της κρυπτογράφησης ταυτίζεται με αυτό της αποκρυπτογράφησης. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ασφαλή ανταλλαγή πληροφοριών είναι να υπάρχει ένα ασφαλές και απαραβίαστο κανάλι επικοινωνίας μεταξύ αποστολέα και παραλήπτη. Αυτός ο τύπος κρυπτογράφησης είναι άχρηστος για τη μεταφορά δεδομένων, καθώς αν διατίθεται το προαναφερθέν κανάλι επικοινωνίας, τα δεδομένα θα μπορούσαν να μεταφερθούν απευθείας. Τέτοιοι αλγόριθμοι είναι πολύ γρήγοροι, επειδή τα κλειδιά δεν χρειάζεται να είναι πολύ μεγάλα. Ωστόσο μεγάλη αδυναμία του συστήματος είναι πως αν κλαπεί το κλειδί διακυβεύεται ολόκληρο το σύστημα κρυπτογράφησης [26].



Η ασύμμετρη κρυπτογράφηση είναι γνωστή και ως κρυπτογράφηση δημόσιου κλειδιού και σε αυτήν χρησιμοποιούνται δύο κλειδιά, ένα δημόσιο και ένα ιδιωτικό. Το κλειδί που χρησιμοποιείται κατά την κρυπτογράφηση είναι το δημόσιο και μπορεί να διατεθεί ελεύθερα, ενώ το κλειδί της αποκρυπτογράφησης είναι ιδιωτικό και γνωστό μόνο στον παραλήπτη. Πρακτικά, όπως φαίνεται και στην ακόλουθη εικόνα, κατά την μετάδοση ενός κρυπτογραφημένου μηνύματος, ο αποστολέας ζητάει από τον παραλήπτη το δημόσιο κλειδί και ο παραλήπτης το αποστέλλει διαμέσου μη

ασφαλούς καναλιού επικοινωνίας. Κατόπιν ο αποστολέας κρυπτογραφεί το μήνυμα με το δημόσιο κλειδί και αποστέλλει το κρυπτοκείμενο στον παραλήπτη. Τέλος ο παραλήπτης αποκρυπτογραφεί το κρυπτοκείμενο χρησιμοποιώντας το ιδιωτικό του κλειδί.

Στην ασύμμετρη κρυπτογράφηση βασίζεται και η ψηφιακή υπογραφή που χρησιμοποιείται για την επικύρωση της γνησιότητας και της ακεραιότητας ενός μηνύματος. Σε αυτήν το ζευγάρι των κλειδιών χρησιμοποιείται αντίστροφα σε σχέση με πριν, δηλαδή το ιδιωτικό κλειδί χρησιμοποιείται για την κρυπτογράφηση και το δημόσιο για την αποκρυπτογράφηση. Έτσι μόνο ο κάτοχος του ιδιωτικού κλειδιού μπορεί να κρυπτογραφήσει τα δεδομένα ενώ ο οποιοσδήποτε έχων το δημόσιο κλειδί μπορεί να τα αποκρυπτογραφήσει και με αυτόν τον τρόπο οι ψηφιακές υπογραφές επαληθεύονται [27].



## 5. ΣΧΕΤΙΚΑ PROJECTS

## **NebulaGenomics**

Η Nebula Genomics [28] είναι μια εταιρεία που ασχολείται με γονιδιωματικά δεδομένα. Έχει ως στόχο μέσω της πλατφόρμας που διατίθεται, να παρέχει πληροφορίες ως προς το γονιδίωμα των χρηστών και κατόπιν οι ίδιοι να επιλέγουν το μέλλον αυτών των πληροφοριών. Συγκεκριμένα κάνοντας κάποια εγγραφή στην πλατφόρμα μπορεί να προβεί σε αλληλούχιση του γονιδιώματός του (Low-coverage whole genome sequencing). Οι πληροφορίες που μπορεί να αποκτήσει ο χρήστης είναι σχετικές με τα κληρονομικά χαρακτηριστικά του, πιθανή εμφάνιση ασθενειών και την καταγωγή του. Για να γίνει η ανάλυση ο χρήστης επιλέγει να πληρώσει ένα ποσό ή εναλλακτικά μπορεί να αποκτήσει 1000 credits (η συγκέντρωσή τους γίνεται αν συμμετάσχει σε ερωτηματολόγια, προτείνει και προωθήσει σε φίλους την εγγραφή τους στην πλατφόρμα ή διαθέσει προσωπικά δεδομένα από άλλη υπηρεσία γενετικών αναλύσεων) και η ανάλυση να γίνει δωρεάν. Ο χρήστης έχει μόνιμη ιδιοκτησία των δεδομένων του και αυτά προστατεύονται από κακή χρήση, μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση και hacking.

Διασφαλίζεται πως κανένας οργανισμός δεν θα έχει πρόσβαση στα γονιδιωματικά δεδομένα μέσω ενός κρυπτογραφικού συστήματος το οποίο κάνει χρήση πολλαπλών κλειδιών διανεμημένων σε ανεξάρτητους μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς. Για επιπλέον αναλύσεις και διακινήσεις των δεδομένων θα αναπτυχθεί ένα κρυπτογραφικό σύστημα που θα επιτρέπει την επεξεργασία σε κρυπτογραφημένα δεδομένα. Η πλατφόρμα δίνει τη δυνατότητα στους χρήστες της να μοιράζονται τα γονιδιωματικά τους δεδομένα ανώνυμα με αγοραστές και να ανταμείβονται (με μάρκες) γι' αυτό. Οι αγοραστές μπορεί να είναι ερευνητές, επιστήμονες βιοτεχνολογικών και φαρμακευτικών εταιρειών. Η προστασία του απορρήτου των δεδομένων γίνεται με τη χρήση κατανεμημένων υπολογιστών και τεχνολογιών που βελτιώνουν την προστασία της ιδιωτικής ζωής. Δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η επανακρυπτογράφηση με proxy και η ομοιομορφική κρυπτογράφηση, οι οποίες αποτελούν στοιχεία πιο σύνθετων κρυπτοσυστημάτων. Στην επανακρυπτογράφηση με proxy ο κάτοχος δεδομένων τα κρυπτογραφεί μία φορά και τα μοιράζεται με τους αγοραστές χρησιμοποιώντας τις υπηρεσίες ενός τρίτου. Στην ομοιομορφική κρυπτογράφηση ο αγοραστής μπορεί να επεξεργάζεται τα κρυπτογραφημένα δεδομένα, τα οποία έχουν αποθηκευτεί και επεξεργαστεί από μη αξιόπιστα μέλη. Ο αγοραστής μπορεί να εξάγει πληροφορίες ή αποτελέσματα από τα δεδομένα χωρίς να διαθέτει την αποκρυπτογραφημένη τους μορφή.

Η συγκεκριμένη εταιρεία έχει ήδη συνεργασίες με άλλες εταιρείες όπως η Veritas Genetics (ανάλυση γονιδιώματος), η INSILICO MEDICINE (ανεύρεση φαρμάκων), BITFURY (full service blockchain technology company) και η EMD Serono (βιο-φαρμακευτική επιχείρηση). Ο στόχος είναι να συλλεχθούν τα πολύτιμα γονιδιωματικά δεδομένα και να είναι διαθέσιμα κατ' επιλογή και με ασφαλή τρόπο στους επιστήμονες. Με αυτόν τον τρόπο προωθούνται ταχύτερα οι επιστημονικές



ανακαλύψεις για ανάπτυξη νέων φαρμάκων, αποτελεσματικών θεραπειών και βελτίωση της ζωής των ατόμων. Μελλοντικά οι μάρκες της αμοιβής των δοτών θα μπορούν να εξαργυρωθούν για επιπλέον αναλύσεις και ερμηνεία των γονιδιωματικών δεδομένων τους.

## **Zenome**

Η Zenome [29] παρέχει ένα βασισμένο σε blockchain γονιδιωματικό οικοσύστημα που περιλαμβάνει αλληλεπίδραση τριών διαφορετικών τύπων δεδομένων: γονιδιωματικών, προσωπικών και οικονομικών. Πρόκειται για ένα αποκεντρωμένο σύστημα αποθήκευσης γονιδιωματικών δεδομένων που παρέχονται από τους συμμετέχοντες και υποστηρίζεται οικονομικά από εσωτερικό κρυπτονόμισμα (Zenome DNA, ZNA). Επιτρέπεται δωρεάν ανταλλαγή γονιδιωματικών και προσωπικών δεδομένων διαμέσου δικτύου. Συγκεκριμένα αφού γίνει η μεταφόρτωση των γενετικών δεδομένων στην πλατφόρμα, ο χρήστης επιλέγει στις ρυθμίσεις απορρήτου για κοινοποίηση ή απόκρυψη των δεδομένων. Επίσης υποβάλλεται σε ένα σύστημα ερωτηματολογίων και αξιολόγησης για έλεγχο παροχής ψευδών δεδομένων. Ενδεχομένως στη συνέχεια να υπάρξει ενδιαφέρον εταιρειών ή επιστημόνων για χρήση αυτών των δεδομένων. Τότε ο χρήστης αποφασίζει αν θα πωλήσει τα δεδομένα του και λαμβάνει κεφάλαιο γι' αυτά, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιήσει για περαιτέρω εξετάσεις.

Διαφορές Zenome με ανταγωνιστές:

- Πλήρως αποκεντρωμένη πλατφόρμα (οι ανταγωνιστές χρησιμοποιούν και μερικές συγκεντρωτικές λύσεις για διαφορετικά στάδια)
- Ανάπτυξη πρωτοκόλλου δικτύου p2p
- Παροχή μεθόδου για μετασχηματισμό των γονιδιωματικών δεδομένων, ώστε να πραγματοποιούνται αυτόματα στατιστικές λειτουργίες χωρίς απώλεια απόδοσης, διατηρώντας το πλήρες απόρρητο
- Δουλεύουν με οποιοδήποτε είδος γονιδιωματικών δεδομένων (π.χ. μικροσυστοιχίες, γονότυποι, ολόκληρο το γονιδίωμα)

Ο στόχος είναι η παροχή πλήρως αποκεντρωμένης αυτόνομης πλατφόρμας, που επιτρέπει στους χρήστες να κατέχουν όλα τα δεδομένα και να λαμβάνουν όλα τα δυνατά οφέλη από τη λειτουργία του δικτύου. Επιπλέον, η επιστημονική κοινότητα θα έχει ανοιχτή πρόσβαση σε στατιστικά στοιχεία που θα συνεισφέρουν στην επιστημονική πρόοδο.



## **LunaDNA**

Η Luna DNA [30] είναι μια εταιρεία η οποία διαθέτει μία κοινοτική πλατφόρμα για την συγκέντρωση και ανταλλαγή γενετικών και πληροφοριών υγείας που αποσκοπεί στην εξέλιξη της ιατρικής έρευνας. Οι χρήστες της πλατφόρμας είναι άτομα που παρέχουν τα δεδομένα τους και διάφοροι ερευνητικοί οργανισμοί. Οι δότες πληροφοριών συμμετέχοντας διαθέτουν τα γονιδιωματικά δεδομένα τους καθώς και προσωπικές πληροφορίες. Τα γονιδιωματικά δεδομένα μπορεί να προέρχονται από τις ακόλουθες πηγές: 23andMe, ancestry DNA, Family Tree DNA. Μετά την μεταφόρτωση των στοιχείων τους στην πλατφόρμα απομακρύνονται οι προσωπικές αναγνωριστικές πληροφορίες και αποθηκεύονται σε διαφορετική βάση, ενώ τα υπόλοιπα δεδομένα αποαυτοποιούνται και κρυπτογραφούνται σε ένα blockchain. Έτσι τα δεδομένα καθίστανται ανώνυμα και διασφαλίζεται η ιδιωτικότητα καθώς χρησιμοποιούνται πρακτικές συμμόρφωσης με τα πρότυπα HIPAA και GDPR. Κατόπιν οι χρήστες γίνονται συνιδιοκτήτες της πλατφόρμας και αποκτούν μετοχές. Οι ερευνητικοί οργανισμοί πρωτίστως συνάπτουν σύμβαση με την Luna PBC ώστε να έχουν πρόσβαση στα συγκεντρωτικά δεδομένα της πλατφόρμας και στη συνέχεια πληρώνουν προκειμένου να διεξάγουν έρευνα χρησιμοποιώντας τα. Τα έσοδα από την έρευνα στην πλατφόρμα μεταφέρονται στους μετόχους με τη μορφή μερισμάτων ανάλογα με τα δεδομένα που μοιράστηκαν. Αν ένας μέτοχος αποφασίσει να αφαιρέσει τα δεδομένα του ή να εγκαταλείψει την κοινότητα, τα δεδομένα του διαγράφονται και τα μερίσματα επιστρέφονται στη Luna DNA.

Συμπερασματικά πρόκειται για μια πλατφόρμα όπου πραγματοποιείται εθελοντική ανταλλαγή πληροφοριών σε μια κοινότητα με στόχο την ενδυνάμωση των ερευνητών για να πραγματοποιήσουν ιατρικές ανακαλύψεις και να προκύψει πιο ακριβής υγειονομική περίθαλψη βάσει της μοναδικότητας του κάθε ανθρώπου. Μελλοντικά θα δέχεται πρόσθετους τύπους δεδομένων όπως ιατρικά αρχεία. Επιπλέον θα προσφέρονται περισσότεροι κοινοτικοί πόροι και νέοι τρόποι εξερεύνησης της υγείας. Τέλος θα προωθείται η έρευνα μέσω εταιρικών σχέσεων με ιδρύματα ασθενειών, ακαδημαϊκά ιδρύματα και εταιρείες ανάπτυξης φαρμάκων.

## **Encrypgen**

Η Encrypgen [31] είναι μια εταιρεία που απευθύνεται τόσο σε κατόχους γονιδιωματικών δεδομένων όσο και σε ερευνητές (αγοραστές δεδομένων) και αποσκοπεί στην πρόοδο των ιατρικών θεραπειών και στη δημιουργία αποτελεσματικότερης υγειονομικής περίθαλψης. Στην πλατφόρμα που έχει δημιουργηθεί υπάρχει το DNADataMarketplace ως μέσον για εκμετάλλευση και πώληση αρχείων των δεδομένων στους ερευνητές. Για τις συναλλαγές των ατόμων που χρησιμοποιούν την πλατφόρμα χρησιμοποιούνται Bitcoin (BTC), Ethereum (ETH), DNAtoken και σύντομα θα υπάρχουν και άλλα κρυπτονομίσματα σύμφωνα με το πρωτόκολλο ERC-20 (Ethereum Request for Comments). Οι κάτοχοι των

ακατέργαστων γονιδιωματικών δεδομένων αρχικά μεταφορτώνουν τα αρχεία τους στην πλατφόρμα, δημιουργούν ένα προφίλ Gene-Chain και γίνεται αυτόματα αποταυτοποίηση του αρχείου με απομάκρυνση όλων των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων. Το Gene-Chain είναι ένα κρυπτογραφικά κωδικοποιημένο βιβλίο που χρησιμοποιείται για τη μεσολάβηση αναζήτησης, αποθήκευσης, πώλησης και αγοράς γονιδιωματικών δεδομένων αλλά και DNAtestkits, με ασφάλεια και διαφάνεια. Αυτό συμβαίνει καθώς το Gene-Chain είναι ένα αμετάβλητο βιβλίο που απαιτεί την επαλήθευση των συναλλαγών από πολλούς διακομιστές σε όλο τον κόσμο. Επειδή τα δεδομένα συναλλαγών δεν είναι αποθηκευμένα σε καμία κεντρική τοποθεσία, οι πλατφόρμες blockchain δεν προσφέρουν κεντρικό στόχο για επίθεση από χάκερς κι έτσι ο τρόπος μεταφοράς και καταγραφής δεδομένων γίνεται ασφαλέστερος. Οι ερευνητές πραγματοποιώντας αναζήτηση στο σύνολο των δεδομένων δύνανται να αγοράσουν με την συγκατάθεση των κατόχων. Έτσι οι κάτοχοι πληρώνονται για τη συμμετοχή στους στην έρευνα.

Συνεργάτες: CODIGO 46 (ανάλυση DNA και πληροφορίες που εξάγονται από αυτή), Viazoi (παροχή προγραμμάτων ευεξίας), Emrify (πλατφόρμα διαχείρισης υγείας), GenomicsPersonalizedHealth (πρόσβαση σε αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος για ενημερωτικό και εκπαιδευτικό σκοπό), Sequencing (AppStore για προσωπική γονιδιωματική), HealthWizz (πλατφόρμα για παροχή εργαλείων για συγκέντρωση, οργάνωση και κοινοποίηση ιατρικών αρχείων υγείας σε blockchain), Murieta Genomics (εργαστήριο γονιδιωματικής).

### DNA tix

Η DNA tix [32] αναπτύσσει μία πλατφόρμα ώστε οι καταναλωτές, οι ερευνητές, τα εργαστήρια και οι κλινικές να έρχονται σε επαφή με διαφανή και ασφαλή τρόπο. Έτσι συνδέει τους τελικούς χρήστες και τους παρόχους υπηρεσιών, επιτρέποντας στους χρήστες να διαχειρίζονται ασφαλώς τις γενετικές τους πληροφορίες, να αποθηκεύουν και να μεταφέρουν το DNA τους εύκολα στους παρόχους λύσεων. Θα επιτρέψει τη μεταφόρτωση και αποθήκευση ενός μέρους ή και του συνολικού DNA με χρήση προηγμένων τεχνολογιών blockchain που θα επιτρέψουν ανωνυμία και ασφάλεια σε ψηφιοποιημένες γενετικές υπηρεσίες. Μετά την μεταφόρτωση των δεδομένων ο χρήστης αποκτά ένα προσωπικό ιδιωτικό κλειδί που κατέχει μόνο αυτός. Ο ίδιος αποφασίζει με ποιον και τον τρόπο με τον οποίο θα μοιραστεί τα δεδομένα του. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα μέσω της πλατφόρμας να αγοράζει εξετάσεις, να προσφέρει τα δεδομένα του για έρευνα έναντι αντίτιμου και να διερευνήσει το γενετικό του υπόβαθρο. Οι εταιρείες και οι οργανισμοί που συμμετέχουν στην πλατφόρμα μπορούν να παρέχουν ανώνυμες, ασφαλείς και ψηφιοποιημένες γενετικές υπηρεσίες στους χρήστες. Η DNA tix διαθέτει τα πιο πρωτοποριακά γενετικά Smart Contracts για την παροχή γενετικών υπηρεσιών μέσω blockchain. Τέλος για τις συναλλαγές εντός της πλατφόρμας έχει δημιουργηθεί το DNA tix token, ώστε να εκτελούνται οι γενετικές υπηρεσίες.



## **X Genomics**

Είναι μια διαφανής πλατφόρμα εξυπηρέτησης [33] για την ανταλλαγή δεδομένων του ανθρώπινου γονιδιώματος με τεχνολογία blockchain. Στη συγκεκριμένη εταιρεία επικεντρώνονται στο 0,1% των παραλλαγών που υπάρχουν στο γονιδίωμα του ανθρώπου και γνωρίζουμε ότι σε αυτές τις αλληλουχίες υπάρχουν οι πληροφορίες που είναι υπεύθυνες για τη διαφορά μεταξύ των ανθρώπων (προσωπικότητα, φυσικά χαρακτηριστικά, προδιάθεση για ασθένειες). Η τεχνολογία blockchain διασφαλίζει την ιδιωτικότητα και ασφάλεια των δεδομένων παρακολουθώντας τα προσωπικά δεδομένα και παράλληλα αποφεύγοντας μη εξουσιοδοτημένες δραστηριότητες.

## **Shivom**

Η πλατφόρμα Shivom [34] αποτελεί μια γέφυρα μεταξύ των DNA δεδομένων και ανθρώπων που τα αξιοποιούν για έρευνα και δημιουργία νέων θεραπειών. Μέσω του δικτύου SingularityNET προσφέρονται εξατομικευμένες ιατρικές αναλύσεις με παροχή δεδομένων από το τεράστιο δίκτυο λύσεων τεχνητής νοημοσύνης. Πρακτικά μετά τη δημιουργία προσωπικού λογαριασμού στην πλατφόρμα (προσωπικές και υγειονομικές πληροφορίες) φορτώνεται το αρχείο με τα δεδομένα (VCFfile) και κατόπιν κρυπτογραφείται. Χρησιμοποιείται wallet για την αγορά kit, προϊόντων και εφαρμογών καθώς και για την αποκόμιση OMXtoken εφόσον κάποιος αποφασίσει να κοινοποιήσει τα δεδομένα του σε επιχειρησιακούς χρήστες. Αυτά τα tokens μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αγορά προϊόντων και υπηρεσιών υγείας από τους εταίρους που συμμετέχουν στην πλατφόρμα.



## 6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ - ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ

### 6.1 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

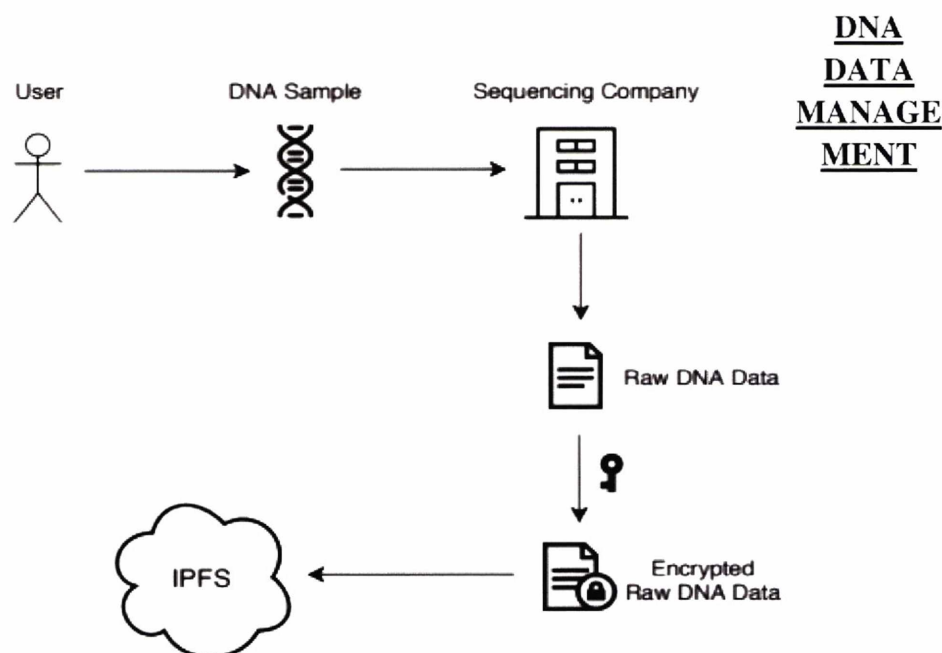
Υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες εταιρείες που μπορούν να πραγματοποιήσουν αλληλούχηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, ωστόσο μόνο ορισμένες από αυτές μπορούν να παρέχουν στον καταναλωτή αρχείο με τα πρωτογενή δεδομένα του DNA του (raw DNA data). Παραδείγματα τέτοιων εταιρειών είναι 23andMe, MyHeritage DNA, Ancestry DNA, Family Tree DNA και Living DNA. Αν και η μορφή του ηλεκτρονικού αρχείου διαφέρει ανάλογα με την εταιρεία, όλες περιλαμβάνουν SNPs που προσδιορίζονται με τον κωδικό rsID, το χρωμόσωμα όπου εδράζεται το αναφερθέν SNP, τη θέση του πάνω στο χρωμόσωμα καθώς και το είδος της αζωτούχας βάσης για καθένα από τα δύο αλληλόμορφα. Αυτά τα αρχεία παρέχουν περιορισμένες πληροφορίες στον καταναλωτή και υπάρχουν διάφορων ειδών εργαλεία για την ανάλυση και εξερεύνηση αυτών των δεδομένων. Για να είναι πιο ασφαλής και εφικτή η επιλεκτική επακόλουθη διακίνηση των δεδομένων από τον χρήστη, επιθυμούμε τα δεδομένα να χωριστούν σε διαφορετικά αρχεία με βάση τα ζεύγη χρωμοσωμάτων όπου εδράζονται τα αντίστοιχα SNPs. Κατά συνέπεια για κάθε γυναίκα το πλήθος των αρχείων θα είναι 23 και για κάθε άνδρα 24, δεδομένου ότι τα φυλετικά του χρωμοσώματα είναι το ζεύγος XY που διαθέτουν διαφορετικά είδη πολυμορφισμών.

Το IPFS (InterPlanetary File System) είναι ένα κοινόχρηστο σύστημα αρχείων ικανό να λαμβάνει, να διαχειρίζεται, να αποθηκεύει και να καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο τα αρχεία μετακινούνται εντός του δικτύου [35]. Αναλυτικότερα, δημιουργεί ένα αποκεντρωμένο peer-to-peer δίκτυο στο οποίο πραγματοποιείται διευθυνσιοδότηση βάσει περιεχομένου, δηλαδή για τον εντοπισμό ενός αρχείου δεν χρειάζεται να καθοριστεί η τοποθεσία, όπως συνήθως συμβαίνει στο διαδίκτυο, παρά μόνο ο πόρος. Τα αρχεία αποθηκεύονται ως αντικείμενα και το κάθε αντικείμενο μπορεί να αποθηκεύσει 256 kb δεδομένων. Επιπλέον ένα αντικείμενο μπορεί να περιέχει σύνδεση σε άλλο αντικείμενο, κι έτσι καθίσταται δυνατή η αποθήκευση δεδομένων μεγαλύτερου μεγέθους. Ως εκ τούτου ένα μεγάλο αρχείο αρχικά διασπάται σε αντικείμενα με μέγεθος έως 256 kb, το σύστημα IPFS δημιουργεί ένα κενό αντικείμενο και αυτό συνδέεται με όλα τα αντικείμενα που αποτελούν το αρχείο.

Πρακτικά κάθε αρχείο ανεξαρτήτως του περιεχομένου του έχει ένα μοναδικό κρυπτογραφικό hash, το οποίο θεωρείται το ψηφιακό αποτύπωμα ή η ταυτότητα του αρχείου. Είναι σαφές ότι τα αρχεία με κοινό περιεχόμενο θα έχουν και το ίδιο hash, ακόμη κι αν αυτά έχουν διαφορετικό όνομα. Όταν κάποιος χρειαστεί πρόσβαση σε συγκεκριμένο αρχείο, το αναζητάει στο δίκτυο ομότιμων κόμβων χρησιμοποιώντας το hash του. Μόλις γίνει η αίτηση κάποιος από το δίκτυο παρέχει τον απαιτούμενο πόρο. Κατόπιν πραγματοποιείται η λήψη του και ένα αντίγραφο του αποθηκεύεται

στο IPFS cache (κρυφή μνήμη). Ισχύει πως ότι αποθηκεύεται στο IPFS παραμένει εκεί χωρίς να σβήνεται, ωστόσο είναι εφικτή η δημιουργία νέας έκδοσης ενός αρχείου με προσθήκη αντικειμένων στο αρχικό. Έτσι μπορούμε να αποθηκεύουμε μεγάλα ποσά δεδομένων στο IPFS και να τοποθετούμε αμετάβλητα και μόνιμα IPFS links. Ως εκ τούτου θα τοποθετείται χρονοσήμανση και θα ασφαρίζεται το περιεχόμενο των αντικειμένων δίχως να απαιτείται να τοποθετηθούν αυτούσια τα δεδομένα στο blockchain. Επιπρόσθετα με αυτόν τον τρόπο εξοικονομούνται πόροι καθώς τα hash απαιτούν πολύ μικρότερο χώρο αποθήκευσης συγκριτικά με ολόκληρα τα αρχεία. Συμπερασματικά το IPFS μπορεί να αξιοποιηθεί για την αμετάβλητη και αποκεντρωμένη αποθήκευση δεδομένων. Δεδομένου ότι κάθε αρχείο διαθέτει μοναδικό hash, ο λήπτης ενός αρχείου μπορεί εύκολα να διαπιστώσει αν αυτό είναι το σωστό ή αν έχει τροποποιηθεί συγκρίνοντας το hash.

Το IPFS χρησιμοποιείται από τις εταιρείες αλληλούχισης για την αποθήκευση των γονιδιωματικών πληροφοριών των εξεταζομένων. Προκειμένου να καταστεί ασφαλέστερη η αποθήκευσή τους πρωτίστως χρησιμοποιείται συμμετρική κρυπτογράφηση για τα αρχεία και για κάθε αρχείο χρησιμοποιείται διαφορετικό κλειδί που είναι γνωστό τόσο στην εταιρεία αλληλούχισης όσο και στον δότη του DNA. Απαιτούνται 23 διαφορετικά κλειδιά για την αποθήκευση των γονιδιωματικών πληροφοριών ανά ζεύγη χρωμοσωμάτων για τις γυναίκες και 24 διαφορετικά κλειδιά για τους άνδρες. Όταν μεταφορτωθούν τα αρχεία από τις εταιρείες αλληλούχισης στο IPFS προκύπτουν τα αντίστοιχα hashes ανά αρχείο. Η εταιρεία αλληλούχισης στέλνει κρυπτογραφημένα με το δημόσιο κλειδί του χρήστη τα hashes και τα κλειδιά που απαιτούνται για την αποκρυπτογράφηση των αρχείων. Στη συνέχεια ο κάθε εξεταζόμενος μπορεί να αναζητήσει τα αρχεία χρησιμοποιώντας τα hashes και εφόσον το επιθυμεί δύναται ακόμη και να τα λάβει στον υπολογιστή του μέσω του δικτύου. Όπως αναφέρθηκε ήδη αυτά τα αρχεία περιέχουν πρωτογενή δεδομένα που δεν βρίσκονται σε εύχρηστη μορφή για τον χρήστη και γι' αυτό χρειάζεται περαιτέρω ανάλυσή τους για να προκύψουν ωφέλιμα συμπεράσματα.





## 6.2 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) και το Κέντρο Υγειονομικής Περίθαλψης (Center of Medicaid Services, CMS) είναι δύο ομοσπονδιακές υπηρεσίες με πρωταρχική εξουσία στη ρύθμιση των γενετικών ελέγχων. Όλα τα εργαστήρια που εκτελούν εξετάσεις σχετικές με την υγεία, συμπεριλαμβανομένων και των γενετικών εξετάσεων, υπόκεινται σε ομοσπονδιακά ρυθμιστικά πρότυπα που ονομάζονται Τροποποιήσεις Κλινικής Εργαστηριακής Βελτίωσης (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) ή και σε ακόμη πιο αυστηρές κρατικές απαιτήσεις. Το υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών (Health and Human Services, HHS) πρέπει να εκδίδει πρότυπα πιστοποίησης εργαστηρίων που θα εξασφαλίζουν ότι τα εργαστήρια θα εκτελούν με συνέπεια, εγκυρότητα και αξιοπιστία τις δοκιμές. Μια γενετική εξέταση είναι έγκυρη αν παρέχει ακριβές αποτέλεσμα. Υπάρχουν δύο τρόποι αξιολόγησης της εγκυρότητας, η αναλυτική και η κλινική. Ένα άλλο μέτρο αξιολόγησης της ποιότητας ενός γενετικού ελέγχου είναι η κλινική χρησιμότητα. Η αναλυτική εγκυρότητα αναφέρεται στο πόσο καλά η δοκιμή προβλέπει την παρουσία ή απουσία ενός συγκεκριμένου γονιδίου ή μιας γενετικής παραλλαγής. Η κλινική εγκυρότητα αναφέρεται στο πόσο καλά η υπό ανάλυση γενετική παραλλαγή σχετίζεται με την παρουσία, την απουσία ή τον κίνδυνο εκδήλωσης συγκεκριμένης ασθένειας. Τέλος η κλινική χρησιμότητα αναφέρεται στο κατά πόσο η εξέταση μπορεί να παράσχει πληροφορίες σχετικές με τη διάγνωση, τη θεραπεία ή την πρόληψη μιας ασθένειας που θα είναι χρήσιμη στον καταναλωτή.

Τα πρότυπα CLIA [36] καλύπτουν τον τρόπο διεξαγωγής των δοκιμών, τα προσόντα του εργαστηριακού προσωπικού και τους ποιοτικούς ελέγχους των διαδικασιών κάθε εργαστηρίου. Ελέγχοντας την ποιότητα των εργαστηριακών πρακτικών, τα πρότυπα CLIA σχεδιάζονται για να εξασφαλίσουν την αναλυτική εγκυρότητα των γενετικών εξετάσεων, ενώ δεν εξετάζουν την κλινική ισχύ ή την κλινική χρησιμότητα των γενετικών εξετάσεων. Ο στόχος αυτής της πιστοποίησης είναι να καθοριστεί η ποιότητα των κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένης της επαλήθευσης των διαδικασιών και των προσόντων ατόμων που εκτελούν τις διαδικασίες, ώστε οι δοκιμές να διεξάγονται νόμιμα. Οι κανονισμοί CLIA χρησιμεύουν ως βασική γραμμή, δηλαδή ένα ελάχιστο πρότυπο στο οποίο πρέπει να συμμορφώνονται όλα τα κλινικά εργαστήρια. Πολλά εργαστήρια υπερβαίνουν αυτό το ελάχιστο επίπεδο της CLIA μέσω προαιρετικών επιπρόσθετων προγραμμάτων διαπίστευσης.



Ο FDA προσδιορίζει το επίπεδο πολυπλοκότητας των δοκιμών, καθώς ανάλογα με το επίπεδο πολυπλοκότητας καθορίζονται και οι απαιτήσεις των δοκιμών. Οι περισσότερες γενετικές εξετάσεις ταξινομούνται ως μέτριας ή υψηλής πολυπλοκότητας δοκιμές. Έτσι απαιτείται από τα εργαστήρια να λαμβάνουν συνεχή μέτρα για την επαλήθευση της ακρίβειας των δοκιμών που παρέχουν. Κάθε εργαστήριο πρέπει να εγγραφεί και να χρησιμοποιήσει ένα εγκεκριμένο πρόγραμμα επιδεξιότητας (Proficiency Testing, PT), δηλαδή μία μέθοδο εξωτερικής επικύρωσης του επιπέδου απόδοσης του εργαστηρίου. Ένα πρόγραμμα PT στέλνει άγνωστα δείγματα σε ένα εργαστήριο, το οποίο τα ελέγχει με τον ίδιο τρόπο που χειρίζεται τα δείγματα των ασθενών. Το εργαστήριο αναφέρει τα αποτελέσματα πίσω στο πρόγραμμα και αυτό τα βαθμολογεί. Έτσι το εργαστήριο κρίνεται για το πόσο καλά μπορεί να εκτελέσει την συγκεκριμένη εξέταση. Τέλος το εργαστήριο πρέπει να επανεξετάσει και να αξιολογήσει τα αποτελέσματα του PT. Όσα εργαστήρια συμμετάσχουν ανεπιτυχώς στα προγράμματα υπόκεινται σε κυρώσεις όπως η αναστολή ή ακόμη και η ανάκληση της πιστοποίησης. Προς στιγμήν επίσημα προγράμματα αυτού του είδους παρέχονται μόνο για μερικές γενετικές εξετάσεις. Η ανάπτυξη τέτοιων προγραμμάτων είναι δύσκολη για σπάνιες γενετικές συνθήκες και για εκείνες που πραγματοποιούνται μόνο σε ένα ή σε λίγα εργαστήρια.

Τα πιστοποιημένα με CLIA εργαστήρια πρέπει να επιτρέπουν στους υπεύθυνους του CMS να επιθεωρούν το εργαστήριο για να αξιολογούν τη συμμόρφωσή τους με το πλαίσιο της. Ο νόμος ορίζει και τους μηχανισμούς επιβολής, συμπεριλαμβανομένης της ακύρωσης της έγκρισης ενός εργαστηρίου. Πολιτικές χρηματικών κυρώσεων μπορούν να επιβληθούν στο εργαστήριο για μη συμμόρφωση ή για παραβίαση. Εάν το CMS θεωρήσει ότι η συνέχιση των εργαστηριακών δοκιμών αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία δύναται να ασκήσει αγωγή. Ένα κρατικά πιστοποιημένο εργαστήριο μπορεί να εξαιρεθεί από τις απαιτήσεις της CLIA εφόσον υπάρχουν νόμοι που έχει καθορίσει το CMS και είναι το ίδιο ή περισσότερο αυστηροί από τους κανονισμούς της.

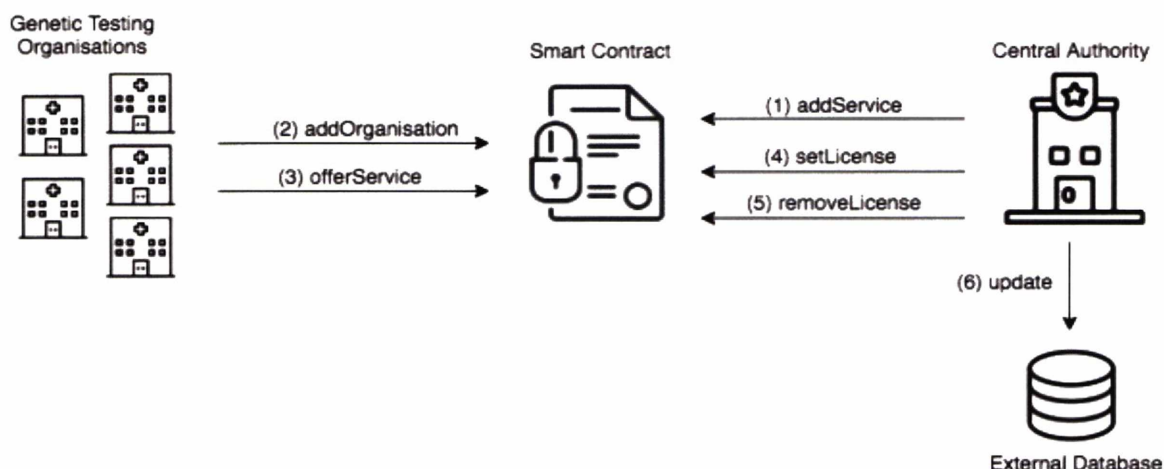
Ο FDA απαιτεί πληροφορίες σχετικές με την κλινική εγκυρότητα ορισμένων γενετικών εξετάσεων και συνέταξε νέα καθοδήγηση για την περιγραφή του τρόπου ρύθμισης των γενετικών εξετάσεων και επαλήθευσης της αναλυτικής και κλινικής εγκυρότητάς τους. Ωστόσο αυτή είναι υπό τη μορφή σχεδίου και δεν εφαρμόζεται επί του παρόντος. Κανένας οργανισμός δεν έχει εκδώσει επίσημα σχέδια για τη ρύθμιση της κλινικής χρησιμότητας των γενετικών εξετάσεων αλλά συνήθως άτομα όπως οι ασφαλιστές υγείας αντλούν στοιχεία από ερευνητικές και ιατρικές κοινότητες για να καθορίσουν την κλινική χρησιμότητα ιατρικών διαδικασιών και θεραπειών. Με την πάροδο του χρόνου και την εμπειρία οι ερευνητές, οι κλινικοί ιατροί, οι ασφαλιστικές εταιρείες υγείας και οι ρυθμιστικές αρχές θα έχουν καλύτερη πληροφόρηση με την οποία θα διαπιστώσουν την κλινική χρησιμότητα των γενετικών εξετάσεων.

Στο smart contract που θα αναλύσουμε δύνανται να συμμετάσχουν πιστοποιημένοι οργανισμοί ώστε να αυξηθεί το επίπεδο εμπιστοσύνης των χρηστών. Επιπλέον θα συμμετάσχει στην διαδικασία και μία αξιόπιστη κεντρική αρχή, ικανή να

αδειοδοτεί τους οργανισμούς και να ελέγχει ως ένα βαθμό τις εξετάσεις. Η κεντρική αρχή χρησιμοποιώντας την συνάρτηση **addService** [1] ορίζει το είδος των υπηρεσιών και τα χρωμοσώματα που απαιτούνται για την κάθε ανάλυση. Για να εγγραφεί ένας οργανισμός χρησιμοποιεί την συνάρτηση **addOrganisation** [2] με την οποία παρέχει το όνομά του και το δημόσιο κλειδί του. Κατόπιν αφού γίνει έλεγχος ότι δεν είναι ήδη εγγεγραμμένος, αυτός προστίθεται. Με τη συνάρτηση **offerService** [3] ο οργανισμός προτίθεται να παρέχει μια συγκεκριμένη υπηρεσία και ορίζει το κόστος της.

Όσον αφορά την κεντρική αρχή, αυτή χρησιμοποιεί τη συνάρτηση **setLicense** [4] προκειμένου να θέσει το χρονικό όριο, για το οποίο αδειοδοτείται ο κάθε οργανισμός να εκτελεί μια συγκεκριμένη γενετική εξέταση. Αν η κεντρική αρχή διαπιστώσει πως κάποιος οργανισμός είναι ανίκανος να παρέχει συγκεκριμένη γενετική εξέταση, μπορεί χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση **removeLicense** [5] να αφαιρέσει την άδειά του. Υπάρχει μία εξωτερική βάση δεδομένων που διαθέτει τους οργανισμούς και τις αδειοδοτημένες υπηρεσίες που αυτοί δύνανται να παράσχουν. Η συγκεκριμένη βάση δεδομένων ανανεώνεται διαρκώς [6] ώστε να μπορούν οι χρήστες να επιλέξουν τον οργανισμό και την υπηρεσία που επιθυμούν να λάβουν.

## ORGANISATION MANAGEMENT





### 6.3 SMARTCONTRACT

Στο smart contract που θα αναλυθεί υπάρχουν τρία εμπλεκόμενα μέρη, οι δότες γονιδιωματικών δεδομένων, οι οργανισμοί που παρέχουν γενετικές υπηρεσίες και η κεντρική αρχή που σχετίζεται με τον έλεγχο των υπηρεσιών και της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων. Ο ρόλος της κεντρικής αρχής είναι αφενός να ορίζει το διάστημα για το οποίο δύναται ένας οργανισμός να παρέχει κάποια συγκεκριμένη υπηρεσία και αφετέρου, εφόσον κληθεί από κάποιον χρήστη, ελέγχει τα αποτελέσματα από τον γενετικό έλεγχο για την ορθότητά τους. Οι οργανισμοί είναι ικανοί να παρέχουν διάφορες υπηρεσίες σχετικές με την ανάλυση γονιδιωματικών δεδομένων στους χρήστες. Οι υπηρεσίες αυτές περιλαμβάνουν αποτελέσματα σχετικά με την υγεία, την προδιάθεση σε γενετικές διαταραχές, την κατάσταση του φορέα και τα γνωρίσματά του, καθώς και επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικές με την ευφυΐα και την προσωπικότητά του. Επιπλέον μπορούν να τον ενημερώσουν σχετικά με την καταγωγή του και την εύρεση συγγενών του. Με την χρήση πληροφοριών που εξάγονται από την ανάλυση του γενετικού υλικού μπορούν να συμπεράνουν τον τρόπο με τον οποίο το σώμα μεταβολίζει τους υδατάνθρακες, το λίπος και τις πρωτεΐνες κι έτσι να προτείνουν συγκεκριμένο πρόγραμμα διατροφής για τον χρήστη. Με ταυτόχρονη αξιολόγηση της σωρευτικής επίδρασης πολλών γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν την ευεξία, μπορούν να δοθούν αποτελέσματα σχετικά με την φυσική κατάσταση, την περιποίηση του δέρματος, τις αλλεργίες και την προσωπικότητα του ατόμου. Τέλος οι ερευνητές μπορούν εξετάζοντας το DNA του ατόμου να αποφανθούν για τις αντιοξειδωτικές του ανάγκες, την ικανότητα αποτοξίνωσης, την απόδοση αντοχής, την δύναμη, τον κίνδυνο τραυματισμού και την ανάκαμψη από άσκηση.

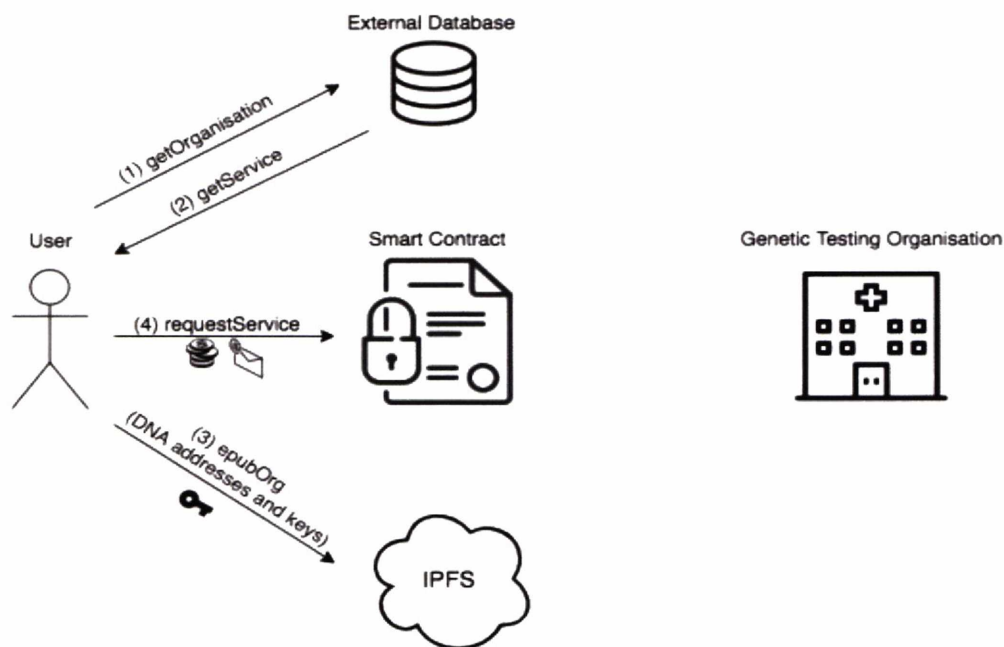
Όλα τα εμπλεκόμενα μέρη χρησιμοποιούν το κοινόχρηστο σύστημα μεταφοράς αρχείων IPFS. Για να είναι ασφαλής και να διατηρείται ιδιωτική η μεταφορά αυτών των ευαίσθητων πληροφοριών απαιτείται η κρυπτογράφηση τους. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η κρυπτογραφία με χρήση δημόσιου και ιδιωτικού κλειδιού και μέσω του smart contract τα μέλη αλληλεπιδρούν αποκλειστικά με κρυπτογραφημένα αρχεία. Γενικά η κρυπτογράφηση πραγματοποιείται με το δημόσιο κλειδί του παραλήπτη σε κάθε περίπτωση. Κατόπιν φορτώνεται το κρυπτογραφημένο αρχείο στο IPFS. Τελικά μόνο ο παραλήπτης είναι ικανός να αποκρυπτογραφήσει το εν λόγω αρχείο χρησιμοποιώντας το ιδιωτικό του κλειδί, το οποίο παραμένει γνωστό μόνο στον ίδιο. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η ασφαλής αποθήκευση και μεταφορά αρχείων στο προαναφερθέν καταναμημένο δίκτυο. Κατ' αρχάς όλοι οι συμβαλλόμενοι στο smart contract εγγράφονται και



ελέγχονται για τυχόν προηγούμενη εγγραφή τους στις λίστες. Για να προστεθεί ένας νέος χρήστης-δότης γονιδιωματικών δεδομένων, χρησιμοποιεί την συνάρτηση **addUser** και παρέχει το δημόσιο κλειδί του. Αφού γίνει έλεγχος και δεν είναι ήδη εγγεγραμμένος τελικά αυτός εγγράφεται.

Υπάρχει μία εξωτερική βάση δεδομένων όπου έχουν καταγραφεί οι οργανισμοί και οι υπηρεσίες που αυτοί παρέχουν. Χρησιμοποιώντας την συνάρτηση **getOrganisation [1]** ο χρήστης επιλέγει τον οργανισμό και λαμβάνει τη διεύθυνση και το δημόσιο κλειδί του οργανισμού. Κατόπιν με την συνάρτηση **getService [2]** επιλέγει την υπηρεσία που επιθυμεί και βλέπει ποια τμήματα γενετικού υλικού απαιτούνται για την εκτέλεσή της. Έχοντας λοιπόν στην κατοχή του το δημόσιο κλειδί του οργανισμού κρυπτογραφεί με αυτό τις απαιτούμενες διευθύνσεις των αντίστοιχων κομματιών DNA και των συμμετρικών κλειδιών τους [3]. Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση **requestService [4]** δίνει την απαιτούμενη διεύθυνση στο IPFS και καταθέτει στο smart contract το ορισμένο ποσό για την παρεχόμενη υπηρεσία.

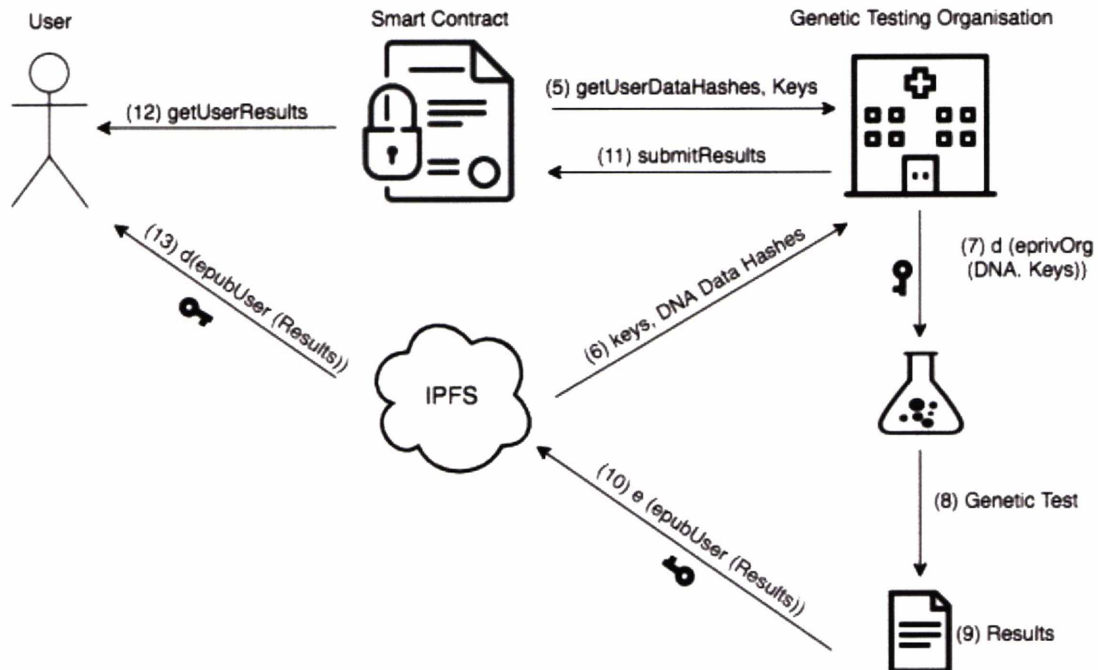
### SMART CONTRACT I



Αφού γίνει η αίτηση για την παροχή υπηρεσίας, ο οργανισμός χρησιμοποιεί τη συνάρτηση **getUserDataHashes,Keys [5]** και λαμβάνει τις κρυπτογραφημένες διευθύνσεις όπου βρίσκονται τα απαιτούμενα αρχεία DNA και τα συμμετρικά κλειδιά αποκρυπτογράφησης τους. Έπειτα λαμβάνει από το IPFS αυτές τις πληροφορίες [6] και τις αποκρυπτογραφεί χρησιμοποιώντας το ιδιωτικό του κλειδί [7]. Αφού πραγματοποιηθεί η γενετική ανάλυση που ζητήθηκε εξάγονται τα αποτελέσματα [8]. Ο οργανισμός κρυπτογραφεί τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας το δημόσιο κλειδί του χρήστη και τα μεταφορτώνει στο IPFS [9]. Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση

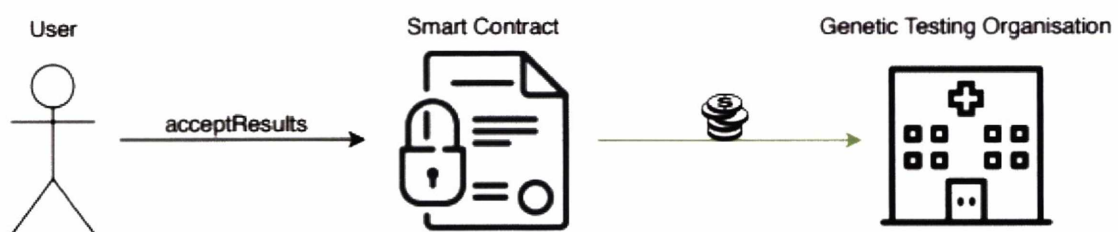
**submitResults** [10] βάζει τη διεύθυνση του αρχείου των αποτελεσμάτων στο smart contract. Με τη συνάρτηση **getUserResults** [11] ο χρήστης μπορεί να εντοπίσει τα αποτελέσματα που έχουν κατατεθεί στο IPFS γι' αυτόν. Έπειτα ο χρήστης μπορεί χρησιμοποιώντας το ιδιωτικό του κλειδί να αποκρυπτογραφήσει τα αποτελέσματα που τον αφορούν [12] και να τα διαβάσει.

### SMART CONTRACT II



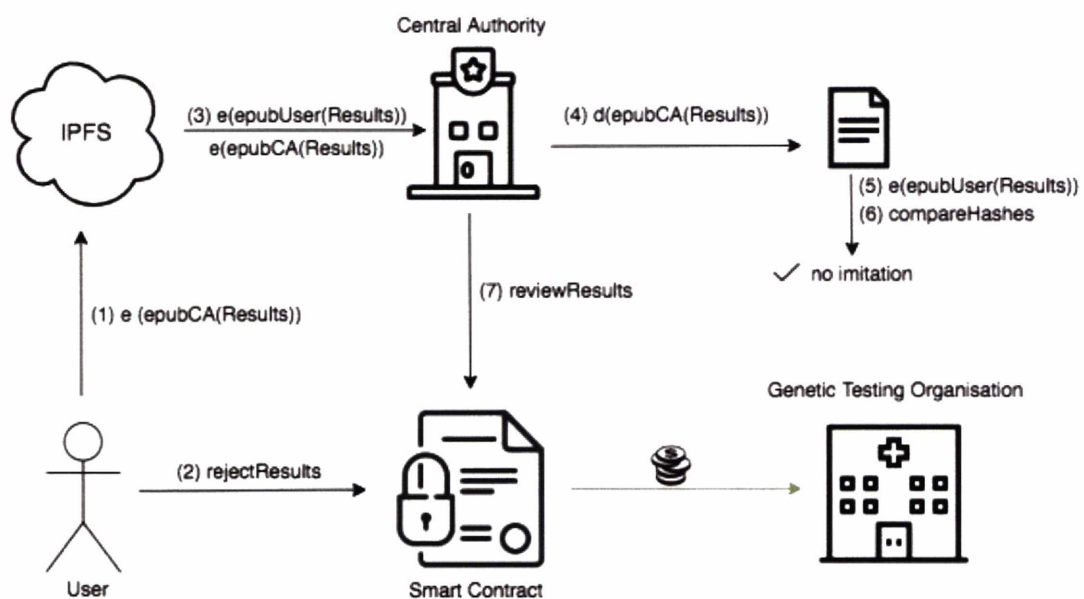
Για να διασφαλιστεί πως σε αυτό το επίπεδο όλα βαίνουν καλώς και δεν υπάρχει κάποιο ορατό πρόβλημα με τα αποτελέσματα, ο χρήστης καλείται να αντιδράσει εντός ορισμένου χρονικού διαστήματος. Ο χρήστης μπορεί είτε να αποδεχθεί τα αποτελέσματα είτε αυτά να αποσταλούν για περαιτέρω έλεγχο. Στην πρώτη περίπτωση ο χρήστης χρησιμοποιεί την συνάρτηση **acceptResults** ορίζοντας το όνομα της παρεχόμενης υπηρεσίας και το όνομα του οργανισμού που θα πληρωθεί. Έτσι αυτομάτως τα χρήματα που είχε καταθέσει και παρέμεναν δεσμευμένα στο smart contract αποδεσμεύονται και μεταφέρονται στον συγκεκριμένο οργανισμό.

### RESULT MANAGEMENT I



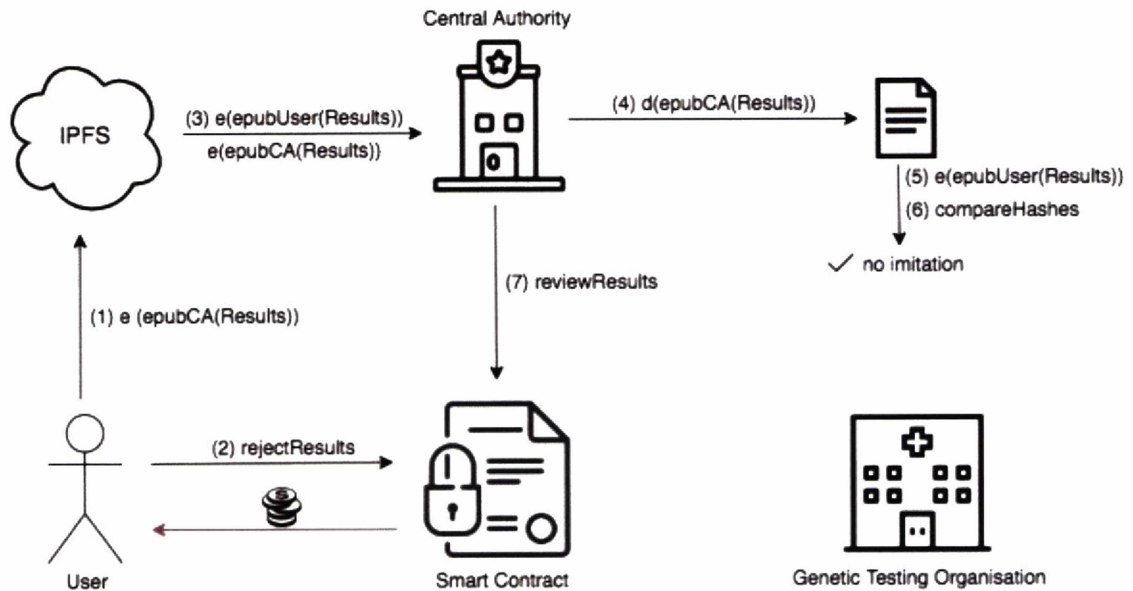
Σε περίπτωση που ο χρήστης επιθυμεί να ελεγχθούν τα αποτελέσματα ακολουθεί την εξής διαδικασία, αρχικά κρυπτογραφεί τα αποτελέσματα με το δημόσιο κλειδί της κεντρικής αρχής και τα μεταφορτώνει στο IPFS [1]. Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση **rejectResults** [2] αμφισβητεί την ορθότητα των αποτελεσμάτων και καλεί την κεντρική αρχή για να τα διερευνήσει παρέχοντάς της την διεύθυνσή τους. Η κεντρική αρχή λαμβάνει τα κρυπτογραφημένα με το δημόσιο κλειδί της αποτελέσματα και το hash αυτών που έχουν κρυπτογραφηθεί με το δημόσιο κλειδί του χρήστη [3]. Στη συνέχεια αποκρυπτογραφεί με το ιδιωτικό κλειδί της τα αποτελέσματα [4], τα κρυπτογραφεί με το δημόσιο κλειδί του χρήστη [5] και συγκρίνει το hash του με αυτό που έλαβε ο χρήστης από τον οργανισμό [6]. Εφόσον αυτά συμπίπτουν εξάγεται το συμπέρασμα πως ο χρήστης δεν παραποίησε τα αποτελέσματα. Σε αντίθετη περίπτωση αποκαλύπτεται η απάτη του χρήστη και τα χρήματα που παρέμεναν δεσμευμένα για την ανάλυση καταλήγουν στον οργανισμό. Εφόσον κρίνεται πως τα αποτελέσματα είναι ορθά, με τη συνάρτηση **reviewResults** [7] αποδεσμεύονται τα χρήματα και ο οργανισμός πληρώνεται για τις υπηρεσίες του [resultmanagementIIa]. Αν κατά την αξιολόγηση κριθεί πως τα αποτελέσματα δεν είναι ορθά, τα χρήματα επιστρέφονται στον χρήστη που ζήτησε την υπηρεσία [resultmanagementIIb].

### RESULT MANAGEMENT II a



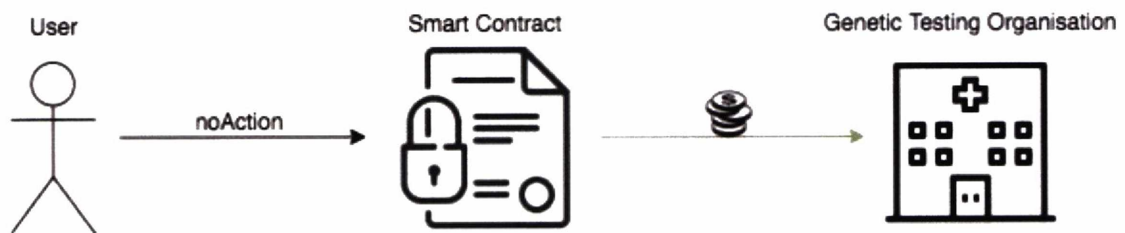


## RESULT MANAGEMENT II b



Ωστόσο υπάρχει ένα ενδεχόμενο ο χρήστης να μην αντιδράσει παρόλο που έχει λάβει τα αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση ο οργανισμός τελικά λαμβάνει την αμοιβή για την παρεχόμενη υπηρεσία.

## RESULT MANAGEMENT III



## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αξία των γονιδιωματικών δεδομένων είναι αδιαμφισβήτητη, αρκεί κάποιος να αναλογιστεί πόσες πληροφορίες μπορούν να αποκτηθούν αναλύοντάς τα. Όπως έχει αναφερθεί πολλές εταιρείες δύνανται να τα αναλύσουν και να παράσχουν ποικίλες πληροφορίες στους δότες DNA. Σήμερα υπάρχουν πολλές εταιρείες (Nebula Genomics, Zenome κα.) που λαμβάνουν δείγματα από τους χρήστες, τα αναλύουν και τους παρέχουν υπηρεσίες διαδικτυακά μέσω ηλεκτρονικής πλατφόρμας. Για την κάλυψη και την διασφάλιση της ιδιωτικότητας των δεδομένων και των παρεχόμενων αποτελεσμάτων συχνά αξιοποιούνται οι τεχνολογίες blockchain.

Στην παρούσα εργασία προτείναμε έναν ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο παροχής τέτοιου είδους υπηρεσιών απευθείας σε καταναλωτές, χρησιμοποιώντας smart contract, τεχνολογίες blockchain και κρυπτογραφίας. Σε αντίθεση με τις υπάρχουσες προσεγγίσεις, προτείναμε μία εν μέρει διαφορετική προσέγγιση παροχής των γενετικών υπηρεσιών. Αρχικά, προτείναμε να χωρίζονται τα γονιδιωματικά δεδομένα σε επιμέρους αρχεία βάσει των χρωμοσωμάτων. Έτσι στις γυναίκες θα παρέχονται 23 αρχεία raw DNA δεδομένων και το καθένα εξ' αυτών θα περιλαμβάνει το κάθε ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων. Ενώ στους άνδρες θα παρέχονται από την εταιρεία αλληλούχισης 24 αρχεία, από τα οποία τα 22 θα περιέχουν την αλληλουχία των ομόλογων αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και τα εναπομείναντα 2 την αλληλουχία των φυλετικών χρωμοσωμάτων. Τα εν λόγω αρχεία θα αποθηκεύονται κρυπτογραφημένα με συμμετρική κρυπτογράφηση από την εταιρεία αλληλούχισης στο IPFS. Επιπλέον οι οργανισμοί που παρέχουν γενετικές αναλύσεις, καλούνται να δηλώνουν ποια από αυτά τα αρχεία απαιτούν για την κάθε υπηρεσία τους. Με αυτό τον τρόπο προσθέτουμε ένα επιπλέον επίπεδο ασφάλειας στην ανταλλαγή δεδομένων, καθώς ο χρήστης δεν χρειάζεται να διαμοιραστεί με τον οργανισμό το σύνολο της γενετικής του πληροφορίας αλλά μόνο ένα μέρος αυτής.

Δεδομένου ότι προς στιγμήν η νομοθεσία δεν είναι ικανοποιητικά αυστηρή με τις γενετικές αναλύσεις, προτείναμε τη συμμετοχή στο smart contract αποκλειστικά πιστοποιημένων με CLIA οργανισμών προκειμένου να αυξηθεί η εμπιστοσύνη των χρηστών στις παρεχόμενες αναλύσεις. Επιπρόσθετα ορίσαμε την ύπαρξη μιας κεντρικής αρχής με διπλό ρόλο. Αφενός θα θέτει το χρονικό διάστημα για το οποίο ένας οργανισμός επιτρέπεται να παρέχει μια συγκεκριμένη υπηρεσία και αφετέρου θα ελέγχει το αποτέλεσμα της ανάλυσης εφόσον αυτό αμφισβητείται από τον χρήστη. Συνεπώς ο χρήστης αφού λάβει τα αποτελέσματα από την γενετική ανάλυση μπορεί να τα κρίνει και ενδεχομένως να τα αμφισβητήσει. Ο στόχος είναι να κατέχει και ο χρήστης ενεργό ρόλο στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Λαμβάνουμε σοβαρά

υπόψη πως τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων μπορεί να επηρεάσουν ποικιλοτρόπως τη ζωή του χρήστη κι έτσι προσπαθήσαμε να αυξήσουμε όσο το δυνατόν περισσότερο το βαθμό εμπιστοσύνης στα αποτελέσματα. Κι έτσι πέρα από την εμπιστοσύνη που παρέχει το αυτοματοποιημένο smart contract και η τεχνολογία blockchain προσθέσαμε κι άλλες δικλίδες ασφαλείας. Ο τομέας των γενετικών αναλύσεων είναι διαρκώς και ταχέως αναπτυσσόμενος και όπως έχει συμβεί σε ανάλογες περιπτώσεις, μελλοντικά αναμένεται να θεσπιστούν νέοι κανόνες εργαστηριακής τακτικής και να αυστηροποιηθεί η νομοθεσία.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Campbell N., Reece J. “*Βιολογία.*” Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης. 2013.
- [2] Alberts B., Bray D., Hopkin K., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. “*Βασικές αρχές κυτταρικής βιολογίας.*” Ιατρικές εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. 2006.
- [3] Levine D. S. “*Rare Diseases: Facts and Statistics.*” Global Genes. 2012.  
available at: <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>
- [4] Watson J., Caudy A., Myers R., Witkowski J. “*Ανασυνδυασμένο DNA: γονίδια και γονιδιώματα.*” Ακαδημαϊκές εκδόσεις. 2007.
- [5] Gelehrter T., Collins F., Ginsburg D. “*Αρχές ιατρικής γενετικής.*” Ιατρικές εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. 2003.
- [6] Gonzaga-Jarequi C., Lupski J., Gibbs R. “*Human genome sequencing in health and disease.*” Annual review of medicine. 2013.  
available at: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-med-051010-162644>
- [7] Katsanis S., Katsanis N. “*Molecular genetic testing and the future of clinical genomics.*” Nature reviews genetics. 2013.
- [8] Baptista N., Christensen K., Carere D. et al. “*Adopting genetics: motivations and outcomes of personal genomic testing in adult adoptees.*” Genome medicine. 2016.  
available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4965328/>
- [9] Bloss C., Darst B., Topol E. et al. “*Direct-to-consumer personalized genomic testing.*” Human molecular genetics. 2011.  
available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179383/>
- [10] Covolo L., Rubinelli D., Ceretti E. et al. “*Internet-based direct-to-consumer genetic testing: a systematic review.*” Journal of medical internet research. 2015.
- [11] Zehnbaauer B. “*Translating risk of consumer-initiated genetic testing.*” The journal of molecular diagnostics. 2019.
- [12] Franceschini N., Frick A., Kopp J. “*Genetic testing in clinical settings.*” Genome medicine. 2018.
- [13] Bodiroga-Vulkobrat N., Rukavina D., Pavelic K., et al. “*Personalized Medicine: A new medical and social challenge.*” Springer. 2016.

[14] Briscoe F., Gray B., Ferraro C. "*Innovations in medical genomics: What are the privacy and security risks?*" 2017.

available at: <https://www.smeal.psu.edu/fcfe/documents/innovations-in-medical-genomics-pdf>

[15] Franceschini N., Frick A., Kopp J. "*Genetic testing in clinical settings.*" Genome medicine. 2018.

[16] Αλαχιώτης Σ. "*Βιοηθική*" Ελληνικά γράμματα. 2004.

[17] Ambulos N. "*The good, the bad and the ugly: getting CLIA-certification for a basic research lab.*" *Journal of biomolecular techniques.* 2013.

[18] Rothstein M. "*GINA, the ADA, and genetic discrimination in employment.*" The journal of law, medicine & ethics. 2008.

[19] Ozercan H., Ileri A., Ayday E., et al. "*Realizing the potential of blockchain technologies in genomics.*" Genome research. 2018.

[20] Briscoe F., Gray B., Ferraro C. "*Innovations in medical genomics: What are the privacy and security risks?*" 2017.

[21] Boulos M, Wilson J., Clauson K. "*Geospatial blockchain: promises, challenges and scenarios in health and healthcare.*" *International journal of health geographics.* 2018.

available at: <https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12942-018-0144-x>

[22] Chavali L., Prashanti N., Sujatha K., et al. "*The emergence of blockchain technology and its impact in biotechnology, pharmacy and life sciences.*" *Current trends in biotechnology and pharmacy.* 2018.

[23] Bellod Cisneros J., Aarestrup F., Lund O. "*Public health surveillance using decentralized technologies.*" *Blockchain in healthcare today.* 2018.

[24] Alharby M., Moorsel A. "*Blockchain-based Smart Contracts: A systematic Mapping Study.*" 2017.

[25] Cong L. W., He Z. "*Blockchain disruption and smart contracts.*" *The Review of Financial Studies.* 2019.

[26] Κάτος Β., Στεφανίδης Γ. "*Τεχνικές κρυπτογραφίας & κρυπτανάλυσης.*" Εκδόσεις Ζυγός. 2003.

[27] Forouzan B. "*Cryptography and network security.*" Association for computing machinery. 2007.

[28] Grishim D., Obbad K., et al. "*Blockchain-enabled genomic data sharing and analysis platform.*" Whitepaper. 2018

available at: <https://icosbull.com/eng/ico/nebula-genomics/whitepaper>

[29] Kulemin N., Popov S., Gorbachev A. "*The Zenome Project: blockchain-based genomic ecosystem.*" Whitepaper. 2017.

available at: <https://zenome.io/download/whitepaper.pdf>

[30] Luna DNA

available at: <https://www.lunadna.com/how-it-works/>

[31] EncrypGen

available at: <https://encrypgen.com/>

[32] DNAtix

available at: <https://www.dnatix.com/>

[33] XGenomics

available at: <http://www.xgenomics.org/>

[34] Shivom

available at: <https://www.shivom.io>

[35] IPFS

available at: <https://ipfs.io>

[36] Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

available at: <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index?redirect=/CLIA/>



