

Μεταγονιδιωματική ιατρική



ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ
Καθηγητής- Διευθυντής
Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Με την πρόσφατη ολοκλήρωση της τελικής, αναθεωρημένης εκδοχής του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουμε ήδη αποκτήσει τη συνολική εικόνα αυτού που αποκαλείται και «Βιβλίο της Ζωής».

Η πλήρης ανάγνωση της γονιδιωματικής πληροφορίας θα επιτρέψει τη γενετική ανάλυση πρακτικά κάθε διαφοράς ανάμεσα στους ανθρώπους. Η διαδικασία αυτή θα σηματοδοτήσει τη λήψη αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων στα άτομα με μια δεδομένη κληρονομική ευπάθεια, με στόχο να αναστραφεί το ελαττωματικό προφίλ τους στο φυσιολογικό. Ίσως μέσα στα επόμενα 50 χρόνια μπορούμε να ελπίζουμε σε διορθωτικές παρεμβάσεις στα γονίδια που εμπλέκονται π.χ., στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, της αρτηριοσκλήρυνσης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Alzheimer και άλλων ασθeneιών.

Ειδική φαρμακευτική αγωγή ή επιλεκτική διατροφή θα βοηθήσουν αυτούς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου λόγω της παρουσίας ποικιλόμορφων διαφόρων ενζύμων, ενώ ο έλεγχος και άλλα προληπτικά μέτρα θα βοηθήσουν εκείνους που φέρουν παραλλαγές γονιδίων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη κοινών κακοθειών. Επίσης, ειδικοί τύποι ανοσοκαταστολής θα βοηθήσουν τα άτομα με κληρονομική προδιάθεση στις αλλεργίες, συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος.

Η ευκολία με την οποία μπορούμε σήμερα να συλλέξουμε DNA από πολλά άτομα και να διαβάσουμε την αλληλουχία του θα σηματοδοτήσει μια νέα εποχή της μοριακής επιδημιολογίας. Ολοένα και περισσότερες μελέτες για την αιτιοπαθογένεια των νόσων θα συμπεριλαμβάνουν τη μελέτη της σύνδεσης με ειδικές γενετικές παραλλαγές. Ήδη,

στο πεδίο του καρκίνου, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για, π.χ., την κατανομή μεταλλάξεων σε ογκογονίδια όπως τα p53, ras, Rb, APC στον ίδιο τύπο όγκου σε διαφορετικά μέρη του κόσμου που υπόκεινται σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. διατροφή).

Θα αναπτυχθεί μια καινούργια γενιά φαρμάκων, όχι τόσο από τα ίδια τα προϊόντα των γονιδίων αλλά, ολοένα και περισσότερο, από την ανακάλυψη νέων χημικών ουσιών μέσω δοκιμασιών που αναστέλλουν ή διεγείρουν τις λειτουργίες νεοανακαλυπτόμενων γονιδίων και των προϊόντων τους. Το φάσμα των μεμβρανικών υποδοχέων, εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών ενζύμων, σηματοδοτικών πρωτεϊνών, πυρηνικών ρυθμιστικών παραγόντων και άλλων βιομορίων που αποκαλύπτονται συνεχώς με την ταυτοποίηση νέων γονιδίων είναι ευρύτατο, και σχεδόν το καθένα από αυτά συνιστά εν δυνάμει στόχο για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη πρωτοποριακών φαρμάκων.

Το μεγάλο ζητούμενο, όμως, δεν είναι η ανακάλυψη των γονιδίων και η ταυτοποίηση σημαντικών αποκλίσεων στην αλληλουχία DNA, αλλά η ανάλυση της λειτουργίας τους. Αυτό θα παραμείνει ως πρόκληση για αρκετό χρόνο μετά τη χαρτογράφηση όλων των ανθρώπινων γονιδίων, ακόμα κι όταν οι δομές των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν θα έχουν όλες εξιχνιασθεί.

Πέρα από την πρόκληση του προσδιορισμού της δομής διαφορετικών πρωτεϊνών βρίσκεται αυτή της αποκάλυψης με λεπτομέρεια της μοριακής αρχιτεκτονικής μεγάλων συ-

Η ευκολία με την οποία μπορούμε σήμερα να συλλέξουμε DNA από πολλά άτομα και να διαβάσουμε την αλληλουχία του θα σηματοδοτήσει μια νέα εποχή της μοριακής επιδημιολογίας. Ολοένα και περισσότερες μελέτες για την αιτιοπαθογένεια των νόσων θα συμπεριλαμβάνουν τη μελέτη της σύνδεσης με ειδικές γενετικές παραλλαγές

ναθροίσεων πρωτεϊνών στη λειτουργική τους διαμόρφωση. Ακόμη και τα συγκριτικά απλούστερα προβλήματα όπως η συγκρότηση της «μηχανής» που αντιγράφει το DNA ή των συμπλόκων που συμμετέχουν στην αποκωδικοποίηση της γενετικής πληροφορίας, βρίσκονται αρκετά μακριά από την επίλυσή τους. Πόσο απέχουμε, αλήθεια, από ένα συνολικό μα και κατανοητό μοριακό μοντέλο ολόκληρου του κυττάρου;

Το κυρίαρχο γενικό πρόβλημα στην κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών είναι η διαφοροποίηση και η μορφογένεση. Αναμφίβολα, η ανάλυση του γονιδιώματος έχει αρχίσει να προσεγγίζει συστηματικά τα παραπάνω ερωτήματα.

Το «κλειδί» για την κατανόηση της κυτταρικής διαφοροποίησης και της ανάπτυξης του οργανισμού είναι να αποσαφηνιστεί το σύστημα καθοδήγησης (και οι μηχανισμοί ελέγχου του) για την ενεργοποίηση και την αναχαίτιση της γονιδιακής έκφρασης. Γνωρίζουμε, ήδη, μια πληθώρα από διεγερτικές και κατασταλτικές πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους σχηματίζοντας το υπόβαθρο αυτού του καθοδηγητικού δικτύου¹. Εύλογα, νέες ρυθμιστικές πρωτεΐνες θα προκύπτουν στην πορεία που θα μεθετέουν τον έλεγχο ένα βήμα πιο πάνω στην ιεραρχία

των γεγονότων. Αλλά πώς αρχίζουν όλα;

Η απάντηση, ίσως, είναι ότι οι πρωτεϊνικοί αυτοί παράγοντες λειτουργούν σαν «παλιρροϊκά κύματα» σε ξεχωριστές «ακτές» της διπλής έλικας του DNA, που, όμως, αλληλοεπηρεάζονται. Εξειδικευμένα λογισμικά εργαλεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διερεύνηση της δράσης-διαντίδρασης αυτών των ρυθμιστικών πρωτεϊνών και τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης στις διαδικασίες της διαφοροποίησης και οργανογένεσης.

Με αφετηρία την ολοκλήρωση της πρώτης φάσης ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος και με την παράλληλη άνθηση της τεχνολογίας των ηλεκτρονικών υπολογιστών είναι δύσκολο να προβλέψουμε τα όρια των επιτευγμάτων της βιοϊατρικής έρευνας τον 21ο αιώνα, καθώς και τις επιπτώσεις που θα έχουν στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία ασθενειών αλλά και ευρύτερα στην καθημερινή ζωή του σύγχρονου κόσμου².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papanikolaou NA, Papavassiliou AG (2008) Protein complex, gene, and regulatory modules in cancer heterogeneity. *Mol Med.* 14(9-10):543-545.
2. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG (2009) Educational and social-ethical issues in the pursuit of molecular medicine. *Mol Med.* 15(1-2):60-63. ■