

## Φαρμακογενετική ηθική και κοινωνική διάσταση



**Α.Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, MD, PHD**  
Καθηγητής - Διευθυντής, Εργαστήριο  
Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Α**ποτελεί κοινή πεποίθηση ότι η σύγχρονη φαρμακολογία -μολονότι έχει κάνει τεράστια βήματα σε σύγκριση με το κοντινό παρελθόν- παραμένει ελλιπής. Πολλοί ασθενείς δεν αντιδρούν πλήρως, ή καθόλου, στα φάρμακα που τους χορηγούνται, ενώ άλλοι συχνά παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες.

Αν αποδεχτούμε ότι όλες οι γνωστές πολύπλοκες ασθένειες, δηλαδή τα προβλήματα υγείας που συνεισφέρουν καίρια στις δαπάνες της δημόσιας και ιδιωτικής υγείας, είναι αποτελέσματα περίπλοκων, πολυπαραγοντικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στις έμφυτες προδιαθέσεις -επιδεκτικότητες από τη μια πλευρά, και σε εξωτερικούς, περιβαλλοντικούς συντελεστές από την άλλη, τότε το «παζλ» των διαφορών μεταξύ ατόμων στην απόκριση σε μια φαρμακευτική αγωγή δεν είναι παρά μια από τις όψεις αυτής της πολυπλοκότητας, και μπορεί, παρόμοια, να θεωρείται ότι έχει να κάνει τόσο με εξωτερικές επιρροές (π.χ. λάθος δοσολογία) όσο και με κληρονομικές, γενετικά καθορισμένες επιδράσεις.

Εύλογα, μια βαθύτερη, πιο ουσιαστική αντίληψη της φύσης των γενετικών προδιαθέσεων για νοσήματα καθώς και αντίδραση στα φάρμακα είναι απαραίτητη για μελλοντική πρόοδος στην υγειονομική φροντίδα του πληθυσμού. Τα πρόσφατα επιτεύγματα της μοριακής βιολογίας - γενετικής, μέσα από την αξιοποίηση των διαγονιδιακών τεχνολογιών και τις μεθόδους πρωτεομικής - βιοπληροφορικής, μας παρέχουν σήμερα τα προαπαιτούμενα εργαλεία για την κατάκτηση αυτής της περισσότερο «εκλεπτυσμένης» γνώσης.

Τα φάρμακα, ανάμεσα σε όλους τους «περιβαλλοντικούς παράγοντες» στους οποίους είμαστε εκτεθειμένοι, είναι εξαιρετικά πιθανό να «διαντιδρούν» ειδικά και εκλεκτικά με το γενετικό υπόστρωμα ενός ατόμου, επειδή η δραστηριότητά τους «ταλαντεύεται» επισφαλώς ανάμεσα στην ισχυρή φαρμακευτική δόση και στο επικίνδυνο δηλητήριο. Θα μπορούσαμε να προβλέψουμε ότι, με βάση τη γονιδιωματική ιδιοσυγκρασία του ασθενούς -όπως αυτή επηρεάζει την αλληλεπίδραση με ένα φάρμακο- εκδηλώνεται η μια ή η άλλη από τις παραπάνω ιδιότητες. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται με τον όρο φαρμακογενετική, και ο φερώνυμος κλάδος ασχολείται με τη μελέτη γονιδίων -και των σύστοιχων πρωτεϊνικών προϊόντων τους- που εμπλέκονται στην απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση φαρμακευτικών ουσιών.

Μέσα στο γενικό πληθυσμό υπάρχει ποικιλότητα στην κλι-

νική απόκριση σε συγκεκριμένα φάρμακα, η οποία μπορεί να οφείλεται σε διαφορές-πολυμορφισμούς στην αλληλουχία του DNA που συγκροτεί τα προαναφερθέντα γονίδια. Οι ποικιλομορφίες που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα αποδίδονται σε οικογενειακή κληρονομικότητα, εθνική προέλευση, περιβαλλοντικές μεταλλάξεις ή συνδυασμό και των τριών παραγόντων. Οποιαδήποτε και αν είναι η αιτία, η εφαρμογή της φαρμακογενετικής θα επιτρέψει τη διεξαγωγή αποτελεσματικότερων κλινικών δοκιμών και θα οδηγήσει, τελικά, σε πιο αποδοτική και καταλληλότερη συνταγογράφηση φαρμάκων σε έναν ασθενή.

Καμιά συζήτηση γύρω από τη χρήση γενετικών προσεγγίσεων στα ζητήματα υγείας δεν μπορεί να μη λάβει υπόψη την επίπτωσή τους στο ηθικό-κοινωνικό και νομικό επίπεδο. Έχουν προβληθεί επιχειρήματα ότι οι γονοτυπικοί προσδιορισμοί για φαρμακογενετικό χαρακτηρισμό, σε αντίθεση με τις γενετικές εξετάσεις για εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης ενός νοσήματος, είναι λιγότερο πιθανό να θίξουν δυνητικά ευαίσθητα θέματα σχετικά με προσωπικά δεδομένα του ασθενούς, την κατάχρηση των γονοτυπικών στοιχείων ή άλλων πληροφοριών που προέρχονται από τη διερεύνηση του γονιδιώματος και το ενδεχόμενο στιγματισμού. Αν και αυτό μπορεί να αληθεύει όταν η φαρμακογενετική ανάλυση συγκρίνεται με την προγνωστική γονοτύπηση για υψηλής διεισδυτικότητας κληρονομούμενες μονογονιδιακές διαταραχές, δεν είναι εμφανές γιατί στις κοινές πολυσύνθετες νοσολογικές οντότητες οι προγνωστικοί δείκτες ανάπτυξης της ασθένειας θα ήταν περισσότερο «ευαίσθητοι» στη φύση τους από ότι η ανίχνευση δεικτών πιθανής επιτυχημένης / αποτυχημένης θεραπευτικής παρέμβασης. Πράγματι, δυο επιχειρήματα μπορεί να υποδηλώνουν ένα αυξημένο ενδεχόμενο για ηθικά προβλήματα και έντονες αντιπαραθέσεις ανάμεσα στους διάφορους «θεματοφύλακες», που θα ανακύψουν από τη συσσώρευση φαρμακογενετικών δεδομένων.

Πρώτον, ενώ η πρόσβαση σε γονιδιωματικά στοιχεία που σχετίζονται με ευπάθεια σε ασθένεια μπορεί να είναι αυστηρά περιορισμένη, η ίδια η φύση των φαρμακογενετικών πληροφοριών απαιτεί μια κάπως πιο φιλελεύθερη στάση αναφορικά με τη χρήση, και συνεπώς τη διασπορά αυτών των πληροφοριών, αν είναι να υπηρετήσουν το σκοπό για τον οποίο προορίζονται, δηλαδή να βελτιώσουν τις πιθανότητες του ασθενούς για επιτυχημένη θεραπεία. Έτσι, η συνταγογράφηση ενός φαρμάκου το οποίο απευθύνεται σε μια ομάδα ασθενών με

έναν συγκεκριμένο γονότυπο, αναπόφευκτα θα αποκαλύψει το γονότυπο του ασθενούς που το παίρνει σε οποιονδήποτε από τους απασχολούμενους με την περίθαλψή του σε ιατρικό και διοικητικό επίπεδο. Ο μόνος τρόπος να περιοριστεί αυτή η οιοει-δημόσια γνωστοποίηση των γονοτυπικών δεδομένων του ασθενούς θα ήταν αν αυτή / ός είναι διατεθειμένη / ος να «θυσιάσει» τα οφέλη της υποδεικνυόμενης θεραπείας για χάρη της εμπιστευτικότητας των στοιχείων.

Δεύτερον, ασθενείς με προφίλ υψηλού κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος και αυξημένης πιθανότητας απόκρισης σε θεραπεία μπορεί να θεωρηθούν, από τη σκοπιά του ρίσκου ασφαλιστικής κάλυψης για παράδειγμα, ως αρκετά συγκρίσιμοι με ασθενείς που παρουσιάζουν το ακριβώς αντίθετο προφίλ, δηλαδή χαμηλό κίνδυνο να αναπτύξουν την ασθένεια, αλλά υψηλή πιθανότητα να μην αποκριθούν στη φαρμακευτική αγωγή, σε περίπτωση εκδήλωσης της νόσου. Για τον κίνδυνο εμφάνισης μιας ορισμένης ασθένειας, τότε, οι ασθενείς που είναι λιγότερο πιθανό να αποκριθούν σε θεραπεία θα θεωρούνται ότι εμπίπτουν στην κατηγορία «δυσμενέστερου» ασφαλιστικού ρίσκου, ιδιαίτερα αν η κατάσταση της μη - απόκρισης συνδέεται με χρόνια, πολυδάπανη αρρώστια παρά με πρόωρη θνησιμότητα, με την πρώτη περίπτωση να έχει πολύ πιο εκτεταμένες οικονομικές επιπτώσεις. Το φαρμακογενετικό προφίλ μπορεί, συνεπώς, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, να γίνει ακόμη και μια πιο σημαντική (οι-

κονομική) παράμετρος αξιολόγησης ρίσκου από την ίδια την ευπάθεια στην ασθένεια, και θα περίμενε κανείς να αντιμετωπίζεται με ανάλογη βαρύτητα, ή έλλειψη τέτοιας, όπως άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου.

Έκδηλα, το κρίσιμο ζήτημα δεν είναι μόνον -και όχι τόσο πολύ- η «ευαισθησία» φύση της πληροφορίας, ή η αποκάλυψη και διάχυσή της, αλλά το πώς χρησιμοποιείται. Προφανώς, η παραγωγή και η απόκτηση προσωπικών ιατρικών πληροφοριών πρέπει πάντοτε να υπόκεινται στην ελεύθερη επιλογή και συναίνεση του ατόμου, όπως πρέπει και κάθε εφαρμογή τέτοιων στοιχείων για ειδικούς σκοπούς. Πέρα από αυτό, ωστόσο, προβάλλει σήμερα επιτακτική η ανάγκη να ενισχυθεί (να αφυπνισθεί, μήπως;) ο διάλογος μεταξύ όλων των αρμόδιων κοινωνικοπολιτικών φορέων, για να θεσπιστούν και να επιδοκιμαστούν μια σειρά από κριτήρια με βάση τα οποία θα γίνει ο χειρισμός των γενετικών, στην ουσία όλων των ιατρικών δεδομένων.

Θα είναι αποφασιστικής σημασίας η κοινωνία ως σύνολο να υιοθετήσει, σε μια πράξη αλληλεγγύης σε εκείνους που είναι «καταδικασμένοι» να εκδηλώσουν μια συγκεκριμένη νόσο, κατευθυντήριες γραμμές που υποστηρίζουν την ευεργετική και νόμιμη χρήση των δεδομένων προς το συμφέρον του ασθενούς ενώ, ταυτόχρονα, αποτρέπουν τη χρησιμοποίησή τους με πρακτικές που μπορούν να πλήξουν το άτομο προσωπικά, οικονομικά ή αλλιώς. ■

## Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2009

**Η Ακαδημία Αθηνών, στην Πανηγυρική της Συνεδρία της 29ης Δεκεμβρίου 2009, απένειμε το «Βραβείο Αχιλλέως και Αικατερίνης Διονυσοπούλου» στην ερευνητική ομάδα του Καθηγητή - Διευθυντή του Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Αθηνών, κ. Αθανασίου Γ. Παπαβασιλείου.**

Η βραβευθείσα ερευνητική ομάδα, με επικεφαλής τον καθηγητή Α. Γ. Παπαβασιλείου, απαρτίζεται από τους: Ι. Κιάρη (επίκουρο καθηγητή Βιοχημείας), Γ. Τρίμη (μεταδιδακτορικό υπότροφο του Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας), Ι. Χατζηστάμου (λέκτορα Ιστολογίας), Κ. Πολίτη (επίκουρο καθηγήτρια Κυτταρολογίας) και ασχολείται τα τελευταία 4 χρόνια με τη διαλεύκανση των μοριακών μηχανισμών δράσης συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, με διεθνή καταξίωση στο αντίστοιχο επιστημονικό πεδίο.

Η Ακαδημία Αθηνών (που και το 1999

βράβευσε τον καθηγητή Α. Γ. Παπαβασιλείου για την πρωτοποριακή εργασία του στον καρκίνο) τίμησε με το ανωτέρω βραβείο την πρόσφατη πειραματική μελέτη της ερευνητικής ομάδας του καθηγητή με τίτλο «Έκφραση του γονιδίου p21waf1/Cip1 σε στρωματικούς ινοβλάστες πρωτογενών όγκων του μαστού», η οποία δημοσιεύθηκε στο υψηλού κύρους διεθνές ιατρικό περιοδικό Human Molecular Genetics (τόμος 17, τεύχος 22, 2008).

Το αντικείμενο της εργασίας ήταν η μελέτη του ρόλου των ινοβλαστών του στρώματος σε πρωτογενείς όγκους του μαστού, με ιδιαίτερη έμφαση στο μηχανισμό δράσης συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στην καρκινογενετική διαδικασία.

Το μικροπεριβάλλον στο οποίο αναπτύσσεται ένα καρκινικό κύτταρο μέσα στον οργανισμό (γνωστό ως στρώμα) ελέγχει πολλά στάδια της καρκινογένεσης. Ενώ το φυσιολογικό στρώμα μπορεί να

παρεμποδίζει την αύξηση ενός όγκου, το στρώμα στην περιοχή του όγκου μπορεί να προάγει την ανάπτυξή του.

Μια από τις πλέον σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του όγκου είναι η ενεργοποίηση των ινοβλαστών του στρώματος (κυττάρων του συνδετικού ιστού που περιβάλλει τον όγκο), οι οποίοι αποκρίνονται στα καρκινικά κύτταρα αποκτώντας συγκεκριμένες φαινοτυπικές και λειτουργικές μεταβολές που οδηγούν στη διέγερση της καρκινικής αύξησης και μετανάστευσης μέσω της έκκρισης τροφικών ή αυξητικών παραγόντων, και της ανάπτυξης της εξωκυττάριας «μήτρας» που οδηγεί στη διαταραχή του τοπικού μικροπεριβάλλοντος.

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνεισφέρουν στη διαλεύκανση του πώς γονίδια όπως το p21waf1/Cip1 επηρεάζουν την αντίδραση του στρώματος και την απόκριση ασθενών στη χημειοθεραπεία, ενώ παράλληλα ανοίγουν το δρόμο για το σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στόχων που θα βασίζονται στην εκλεκτική τροποποίηση στρωματικών στοιχείων του όγκου. ▶