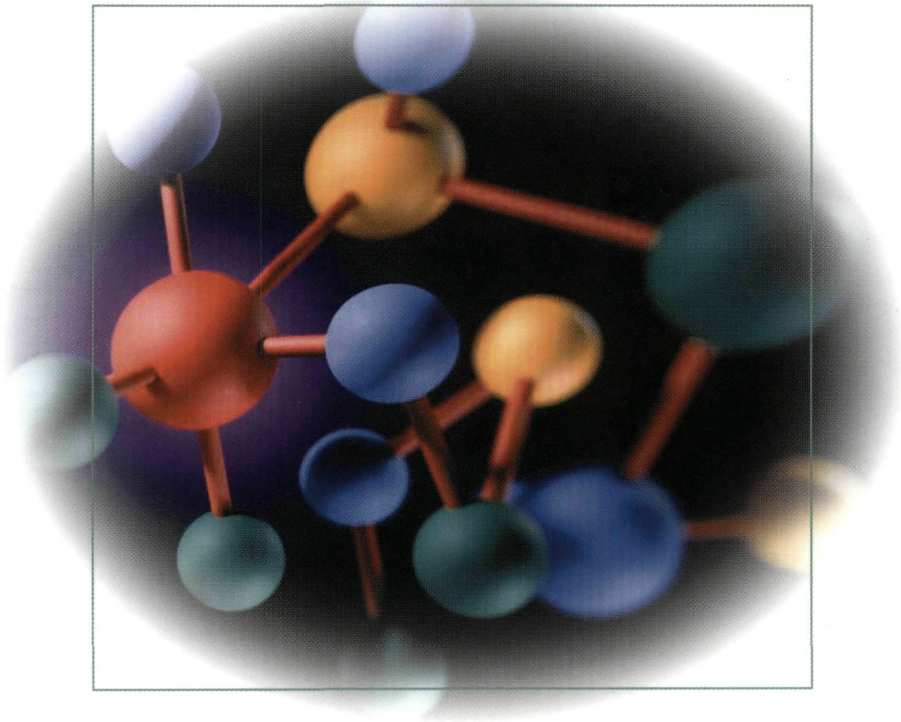




Η ΠΡΟΟΔΟΣ ΣΤΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ:

Νέες Τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην Υγεία



Χ Ο Ρ Η Γ Ο Σ

 **NOVARTIS**

“ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ”

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η ΠΡΟΟΔΟΣ ΣΤΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Νέες Τεχνολογίες
και οι εφαρμογές τους στην Υγεία

Εκδόσεις της αυτής σειράς:

- 1) Σύγχρονα Επιτεύγματα των Θετικών Επιστημών – ΑΘΗΝΑ 1993
- 2) Μοριακή Βάση των Ασθενειών – ΑΘΗΝΑ 1994
- 3) Αρχαιολογία της Πόλης των Αθηνών – ΑΘΗΝΑ 1996
- 4) Η Θεωρία της Εξελίξεως- ΑΘΗΝΑ 1996
- 5) Περιβάλλον και Υγεία – ΑΘΗΝΑ 1996
- 6) Το Νεοελληνικό Θέατρο, 17ος –20ός αι. – ΑΘΗΝΑ 1997
- 7) Κατανόηση και Αποδοχή των Εφαρμογών της Βιοτεχνολογίας από το ευρύ κοινό – ΑΘΗΝΑ 1997
- 8) Τα βιολογικά αίτια της γήρανσης και τα προβλήματα της τρίτης ηλικίας – ΑΘΗΝΑ 1998
- 9) Η άλλη πλευρά της Βιοτεχνολογίας - ΑΘΗΝΑ 1998
- 10) Βιοτεχνολογία και ΜΜΕ - ΑΘΗΝΑ 1998
- 11) Οι Μεταμορφώσεις της Πελοποννήσου (4ος - 15ος αι.) -ΑΘΗΝΑ 2000
- 12) ΘΡΑΚΗ: Ιστορικές και Γεωγραφικές Προσεγγίσεις - ΑΘΗΝΑ 2000
- 13) ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ: η σημαντική του "καλού" θανάτου - ΑΘΗΝΑ 2000
- 14) Χημεία και Κοινωνία - ΑΘΗΝΑ 2000
- 15) Συλλογικοί φόβοι στην Ιστορία - ΑΘΗΝΑ 2000
- 16) Τα Βαλκάνια στην Προϊστορία - ΑΘΗΝΑ 2001
- 17) Κύπρος, σταυροδρόμι της Μεσογείου - ΑΘΗΝΑ 2001

ISBN: 960-7998-12-X

© 2001, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (Ε.Ι.Ε.)

Υπεύθυνη του Προγράμματος: Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις

«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» και

Επιμέλεια έκδοσης: Ελένη Γραμματικοπούλου

Τηλ.: (01) 72 73 501, Fax: (01) 72 46 618, e-mail: gramma@eie.gr

Σχεδίαση, παραγωγή:

S & P Advertising

Ασκληπιού 154, 114 71 Αθήνα

Τηλ.: (01) 64 62 716, Fax: (01) 64 52 570



Η ΠΡΟΟΔΟΣ ΣΤΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Νέες Τεχνολογίες
και οι εφαρμογές τους στην Υγεία

«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ»
ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, συνεχίζοντας την παράδοση της προσφοράς και της συμβολής στην ανάπτυξη της πνευματικής ζωής του τόπου μας, οργάνωσε τις καθιερωμένες πλέον Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις "ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ" και κατά την περίοδο 2000-2001.

Η παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στο χώρο τόσο των θετικών, όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών καθώς και η προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας εξακολουθούν να αποτελούν, κατά μείζονα λόγο, τα καθοδηγητικά κριτήρια και το στόχο των διαλέξεων, που εντάσσονται στο Μορφωτικό Πρόγραμμα του ΕΙΕ.

Υλοποιώντας αυτές τις βασικές προϋποθέσεις, θεωρήθηκε σκόπιμο να περιληφθεί στο πρόγραμμα αυτής της περιόδου ένας κύκλος με το γενικό τίτλο: **"Η πρόοδος στις Βιολογικές Επιστήμες: Νέες τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην Υγεία"** σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος.

Για την επιλογή μας αυτή καθοριστικοί παράγοντες στάθηκαν:

α) η πρόσφατη πανηγυρική αναγγελία της αποκρυπτογράφησης του ανθρώπινου DNA, που ευαισθητοποίησε την κοινή γνώμη για τις σημαντικές επιδράσεις στην Υγεία οι οποίες θα προκύψουν από την αξιοποίηση των νέων αυτών γνώσεων, και

β) το γεγονός ότι κατά τα τελευταία χρόνια η πρόοδος και μάλιστα εντυπωσιακή, που έχει επιτευχθεί - αθόρυβα και με γοργό ρυθμό - στις Βιολογικές Επιστήμες, έχει οδηγήσει σε ευεργετικές εφαρμογές στην Υγεία.

Για μερικές από αυτές τις εφαρμογές και για όσες προσεχώς αναμένονται στο πεδίο της καταπολέμησης και έγκαιρης διάγνωσης παθήσεων, όπως ο καρκίνος, τα καρδιοαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης και οι ανοσολογικές διαταραχές, εκλήθησαν ως ομιλητές, ειδικοί επιστήμονες - πρωτοπόροι στους τομείς αυτούς.

Γεγονός όμως είναι ότι κάθε νέα, σημαντική τεχνολογία εγείρει θεμελιακά ηθικά διλήμματα και ανησυχίες που πρέπει να συζητηθούν και να αντιμετωπισθούν. Για τον λόγο αυτό θεωρήσαμε απαραίτητο να αφιερώσουμε τις τελευταίες δύο ομιλίες του συγκεκριμένου κύκλου στα θέματα αυτά, τα οποία εμπίπτουν στο πεδίο που σήμερα καλείται “Βιοηθική”.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται τα κείμενα των εννέα διαλέξεων του κύκλου αυτού. Στο τέλος των ομιλιών, οι οποίες έγιναν στο Αμφιθέατρο “Λεωνίδας Ζέρβας” του ΕΙΕ κατά το διάστημα από 9ης Ιανουαρίου έως 30ης Ιανουαρίου 2001, ακολουθούσε διαλογική συζήτηση μεταξύ ομιλητών και κοινού.

Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών επιθυμεί και από τη θέση αυτή να ευχαριστήσει τους ομιλητές και όλους όσοι συνετέλεσαν στην πραγματοποίηση αυτής της σειράς των ομιλιών. Ειδικότερα τον Διευθυντή του ΙΒΕΒ, Καθηγητή κ. Κ. Σέκερη, για τη συμμετοχή του και πολύτιμη συμβολή του στο σχεδιασμό της.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλουμε να απευθύνουμε στην Εταιρεία Novartis Hellas ΑΕΒΕ και ειδικότερα στους κ. Michael Pluess, Πρόεδρο και Κωνσταντίνο Μανόπουλο, Διευθυντή Επικοινωνίας, για την άμεση ανταπόκρισή τους να αναλάβουν τη δαπάνη της παρούσας έκδοσης.

Περιοχόμενα

9 Ιανουαρίου 2001:	Κωνσταντίνος Σέκερης <i>Σύντομη εισήγηση</i>	9
	ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ. ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ:	
	<i>Εισαγωγή κ. Κωνσταντίνου Σέκερη</i>	13
	Σταμάτης Βασίλαρος <i>Πρόληψη, πρόγνωση</i> <i>και θεραπεία του καρκίνου του μαστού</i>	15
	Μιχάλης Αλέξης <i>Καρκίνος του μαστού: Νέες προσεγγίσεις</i>	31
	Συζήτηση	41
6 Ιανουαρίου 2001:	ΝΕΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ:	
	<i>Εισαγωγή κ. Κωνσταντίνου Σέκερη</i>	51
	Διονύσιος Κόκκινος <i>Καρδιοαγγειακά νοσήματα</i>	53
	Σωτήρης Ράπτης <i>Σακχαρώδης διαβήτης</i>	67
	Χ. Μ. Μουτσόπουλος <i>Αυτοάνοσα νοσήματα</i>	77
	Συζήτηση	85
23 Ιανουαρίου 2001:	ΒΙΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ:	
	<i>Εισαγωγή κ. Κωνσταντίνου Σέκερη</i>	95

30 Ιανουαρίου 2001:

Δημήτρης Κελέκης <i>Η συμβολή των νέων υλικών στην επεμβατική ακτινολογία</i>	97
Θεόδωρος Σωτηρούδης <i>Πρωτεωμική: Το αύριο της Βιοδιαγνωστικής</i>	113
Συζήτηση	129
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ: ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ:	
<i>Εισαγωγή κ. Κωνσταντίνου Σέκερη</i>	141
Γιώργος Κόλλιας <i>Λειτουργική γενωμική: Χωρίς υπόθεση</i>	143
Αλέκος Πίντζας <i>Νέες τεχνολογίες στην υπηρεσία της έρευνας για τη θεραπεία ασθενειών βασισμένες στη λειτουργική γενωμική</i>	147
Γεώργιος Μανιάτης <i>Προοπτικές και προβλήματα από τις νέες εφαρμογές της Βιοτεχνολογίας</i>	151
Συζήτηση	169

Σύντομη εισήγηση

Ε.ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΠΟΥΛΟΥ: Κυρίες και Κύριοι. Απόψε αρχίζει ο δεύτερος κύκλος ομιλιών που εντάσσεται στο πρόγραμμα των Μορφωτικών Εκδηλώσεων του ΕΙΕ “Επιστήμης Κοινωνία” με το γενικό τίτλο: **“Η Πρόοδος στις βιολογικές επιστήμες. Νέες τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην Υγεία”**.

Πριν δώσουμε τον λόγο στους σημερινούς ομιλητές θα προηγηθεί μια σύντομη εισήγηση από τον Διευθυντή του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας καθηγητή κύριο Κώστα Σέκερη.

Αρχικά όμως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ίδιο και τους συνεργάτες του ΙΒΕΒ, καθώς επί σειρά ετών στηρίζουν με πολύ προθυμία και μόχθο, παράλληλα με τις ερευνητικές τους δραστηριότητες, τους κύκλους των μορφωτικών εκδηλώσεων του Ιδρύματος, προσφέροντας τις γνώσεις τους και τα αποτελέσματα των ερευνών τους στις αντίστοιχες θεματικές ενότητες για την έγκυρη ενημέρωση του κοινού. Καθόσον μάλιστα αναφέρονται σε έναν τομέα, όπως είναι αυτός της υγείας, τόσο πολύ ουσιαστικός για όλους μας, όπου τα σύγχρονα αποτελέσματα και οι εξελίξεις στην ιατρική και βιοτεχνολογία είναι πρωτίστης σημασίας.

Ευχαριστώ και πάλι τον κ. Κ. Σέκερη για την πολύτιμη και μακρόχρονη παρουσία και ουσιαστική συμβολή του στο έργο αυτό του ΕΙΕ, και του παραχωρώ το βήμα.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Και από τη δική μου την πλευρά καλή χρονιά, να είμαστε όλοι καλά, με υγεία, με τη βιοτεχνολογική μας οικογένεια να πηγαίνει μπροστά και να σκορπίζει τη γνώση, την οποία όλοι χρειαζόμαστε σήμερα, περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη περίοδο της ιστορίας μας.

Ήδη βρισκόμαστε μπροστά σε πλήθος προβλημάτων και διλημάτων που αφορούν τις βιοτεχνολογικές εφαρμογές και έτσι συνειδητοποιούμε το γιατί χρειάζονται οι ειδικοί. Οι ειδικοί δεν παράγονται όταν δημιουργηθεί το πρόβλημα. Οι ειδικοί πρέπει να προϋπάρχουν του προβλήματος, ώστε να μπορούν να αντιμετωπίζουν με τρόπο σωστό και με την εμπειρία που χρειάζεται τα διάφορα προβλήματα, που αν δεν αντιμετωπιστούν ορθολογικά σπέρνουν τον πανικό, κάτι που βιώνουμε όλοι μας καθημερινά.

Λοιπόν, είμαστε ευτυχείς όλοι οι ερευνητές του χώρου μας, και των πανεπιστημίων, που με την πολύ συστηματική και εις βάθος δουλειά, την επίπονη και μακροπρόθεσμη, δηλαδή το έργο ζωής, είμαστε σε θέση σε ορισμένα τουλάχιστον θέματα, να δώσουμε μια γνώμη που να έχει επιστημονική βάση.

Στον κύκλο αυτό των τεσσάρων ημερίδων έχουμε προσκαλέσει διεθνώς γνωστούς επαΐοντες, δηλαδή αυτούς που γνωρίζουμε ότι θα αντιμετωπίσουν καλύτερα και πιο σωστά τα θέματα των συγκεκριμένων ομιλιών.

Τι προσφέρει η πρόοδος της επιστήμης στην υγεία αλλά και ποια ηθικά διλήμματα προκαλούνται από την πρόοδο αυτή. Αυτό είναι το μεγάλο μας θέμα.

ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ:
ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ
ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

Εισαγωγή κ. Κ. Σέκερη

Η πρώτη ενότητα αφορά ουσιαστικά το ενδοκρινικό σύστημα και τους ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους, ένα θέμα που κατ' εξοχήν ενδιαφέρει τις γυναίκες.

Στο πολύ ουσιαστικό αυτό θέμα, έχουμε τη χαρά να έχουμε ως ομιλητές τον κ. Σταμάτη Βασίλαρο και τον κ. Μιχάλη Αλέξη, και οι δυο στον τομέα τους, είναι οι άριστοι, ο κ. Βασίλαρος από την κλινική ιατρική και την κλινική έρευνα, ο κ. Αλέξης από την πλευρά της βασικής έρευνας.

Τα δύο αυτά σκέλη, είναι απαραίτητα και συμπληρωματικά για να παρουσιάσουν τη σύγχρονη εικόνα των επιπτώσεων των νέων γνώσεων και τεχνολογιών στην ιατρική.

Θα παρακαλέσω τον κ. Σταμ. Βασίλαρο, ο οποίος διευθύνει το Διαγνωστικό Κέντρο “Πρόληψη”, να μας εισηγηθεί και εν συνεχεία θα λάβει το λόγο ο Διευθυντής Ερευνών, κ. Μιχ. Αλέξης που είναι από τους πρώτους συνεργάτες του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και ηγείται του προγράμματος της Μοριακής Ενδοκρινολογίας.

Πρόληψη, πρόγνωση και θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Σταμάτης Βασίλαρος

Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευχαριστώ για τα ωραία λόγια, τιμή μου που είμαι εδώ σήμερα και που με καλέσατε να πάρω μέρος σ' αυτή τη σειρά εκδηλώσεών σας.

Το θέμα με το οποίο θα ασχοληθούμε σήμερα, απασχολεί όλη την κοινωνία μας. Μιλάμε για τον καρκίνο του μαστού. Σπάνια θα βρεθεί οικογένεια, την οποία η νόσος δεν έχει αγγίξει.

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε γυναίκες 40 με 50 ετών. Στην Αμερική τώρα, είναι η δεύτερη αιτία θανάτου. Σαν πρώτη, είναι οι παθήσεις που έχουν σχέση με το κάπνισμα, όπως οι καρδιοαναπνευστικές παθήσεις. Εκεί οι γυναίκες ήδη έχουν αρχίσει να πληρώνουν το τίμημα της καπνιστικής συνήθειας, που με τόσο φανατισμό είχαν υιοθετήσει.

Η εμφάνιση του καρκίνου του μαστού στον τόπο μας, αυξάνει με ένα πάρα πολύ γρήγορο ρυθμό, της τάξεως του 4% περίπου ετησίως, είναι συχνότερη σε γυναίκες υψηλού βιοτικού επιπέδου και τέλος το μόνο ελπιδοφόρο μήνυμα, αλλά πάρα πολύ σημαντικό, είναι ότι παρατηρείται ελάττωση της θνησιμότητας, εκεί που η διάγνωση έγινε με μαστογραφία. Αυτό είναι ένα πάρα πολύ σημαντικό νέο.

Παλαιότερα, υπολογίζονταν ότι μια στις δεκαπέντε γυναίκες, θα παρουσίαζαν καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Αυτή η σχέση ατυχώς δεν υπάρχει πια. Εδώ στην Ελλάδα υπολογίζομε ότι μια στις δέκα γυναίκες θα παρουσιάσει καρκίνο στο μαστό της κατά τη διάρκεια της ζωής της και με το ρυθμό που εξελισσόμαστε και πάμε να ενταχθούμε στο βόρειο ευρωπαϊκό ή αμερικανικό πολιτισμό, διεκδι-

κούμε να τους πλησιάσουμε, όπου εκεί πλέον μια στις οκτώ γυναίκες, θα αναπτύξει καρκίνο στο μαστό.

Ποιες είναι όμως αυτές οι γυναίκες που θα παρουσιάσουν καρκίνο στο μαστό τους; Μπορούμε να τις ξεχωρίσουμε σε ειδική ομάδα αυξημένου κινδύνου; Εάν προσπαθήσουμε να καταγράψουμε όλους τους πιθανούς σημαντικούς και δευτερεύοντες επιβαρυντικούς παράγοντες, δημιουργείται ένας πάρα πολύ μακρύς κατάλογος, βάση του οποίου θα ήταν αδύνατον ο διαχωρισμός της επικίνδυνης ομάδας.

Παραθέτω λοιπόν έναν κατάλογο των κυριότερων επιβαρυντικών παραγόντων, όπως είναι το ιστορικό του καρκίνου του άλλου μαστού, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, οι καλοήθεις παθήσεις και διάφοροι ενδοκρινικοί παράγοντες, όπως η πρώιμη εμμηναρχή, η καθυστερημένη εμμηνόπαυση, ο πρώτος τοκετός μετά την ηλικία των 35, μικρός αριθμός εγκυμοσύνων, απουσία θηλασμού, εξωγενείς ενδοκρινείς, διαιτητικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Απ' αυτό τον κατάλογο ιδιαίτερα πρέπει να αναφερθούμε στην πρώτη ομάδα που αφορά γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Αυτές έχουν έναν κίνδυνο που αυξάνει 1% τον χρόνο, για δεκαπέντε με δεκαεπτά χρόνια και μετά η καμπύλη παραμένει υψηλή για την υπόλοιπη ζωή τους. Αυτή αποτελεί μια ξεχωριστή ομάδα.

Το ερώτημα όμως που τίθεται από μια υγιή γυναίκα, είναι ποιός είναι ο κίνδυνος που αυτή διατρέχει να εμφανίσει τη νόσο; Αξιολογώντας επομένως τους διαφόρους επιβαρυντικούς παράγοντες, που πιθανά έχει μια γυναίκα, θα πρέπει να δώσουμε μια απάντηση, εάν ο κίνδυνός της είναι αυξημένος ή όχι.

Μόνο εάν πείσουμε τη γυναίκα πως έχει αυξημένο κίνδυνο, θα δεχθεί να ενταχθεί σε πρόγραμμα παρακολούθησης με κλινική εξέταση, μαστογραφίες, υπερηχογραφήματα και άλλες εξετάσεις, ή ακόμα και να δεχθεί ορισμένες προληπτικές παρεμβάσεις που καμιά φορά θεωρούνται υπερβολικές, όπως αμφοτερόπλευρος υποδόριος μαστεκτομή με αποκατάσταση και άλλα.

Ο Gail και συνεργάτες, θέλοντας να είναι πιο πρακτικοί επί του θέματος, ξεχώρισαν πέντε επιβαρυντικούς παράγοντες, που πιστεύουν ότι είναι οι σημαντικότεροι: Η ηλικία, η ηλικία εμμηναρχής, ο αριθμός βιοψιών του μαστού, η ηλικία της γυναίκας κατά τον πρώτο τοκετό και ο αριθμός των συγγενών πρώτου βαθμού συγγένειας με καρκίνο του μαστού.

Αξιολογώντας κάθε ομάδα ξεχωριστά, αρχίζοντας από την ηλικία, παρατηρούμε ότι αν έχουμε ένα μεγάλο αριθμό γυναικών με καρκίνο του μαστού και τις κατατάξουμε κατά ηλικία, οι περισσότερες είναι στην ηλικία περί τα 50.

Αυτή είναι μια ψευδής εντύπωση. Ο πραγματικός κίνδυνος σε σχέση με την ηλικία της γυναίκας, είναι ότι όσο μεγαλώνει μια γυναίκα, τόσο ο κίνδυνος αυξάνει. Επομένως οι 80άρες, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις 70άρες κ.ο.κ.

Σε ορισμένες χώρες του κόσμου όπου ο καρκίνος του μαστού είναι συχνότερος όπως είναι στη βόρειο Ευρώπη, στη Σουηδία, στη Δανία, στη Φιλανδία, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνει παράλληλα με την ηλικία.

Σε άλλες όμως χώρες, όπου ο καρκίνος του μαστού είναι σπανιότερος, βλέπουμε ότι μετά τα 50 υπάρχει μια πτωτική καμπύλη της επίπτωσης της νόσου.

Όσον αφορά την εμμηναρχή, εάν μια γυναίκα έχει εμμηναρχή στα 14 και μετά, ο κίνδυνος είναι η μονάδα. Εάν όμως έχει εμμηναρχή σε ηλικία κάτω των 12, τότε η μονάδα γίνεται 1,2.

Ο αριθμός βιοψιών είναι επίσης σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας. Αλλά εδώ θέλω να τονίσω ότι, βιοψίες εννοούμε εκείνες που έγιναν μετά από μεγάλο προβληματισμό του γιατρού. Ο γιατρός για να συστήσει αυτές τις βιοψίες έχει ανησυχήσει, φοβούμενος ότι η ασθενής πιθανώς να έχει και καρκίνο.

Εάν επομένως μια γυναίκα κάτω των 50 έχει κάνει δυο ή περισσότερες βιοψίες, τότε ο κίνδυνός της σχεδόν τριπλασιάζεται, ενώ σε μεγαλύτερη γυναίκα αυξάνει μεν, αλλά όχι τόσο εντυπωσιακά.

Σημασία έχει όμως, εάν οι βιοψίες θα δείξουν ατυπία. Σ' αυτές τις βιοψίες με ατυπίες, ανάλογα με τις διάφορες μελέτες βλέπουμε ότι ο κίνδυνος μπορεί να γίνει και 13 φορές περισσότερο από το συνήθη.

Το οικογενειακό ιστορικό με καρκίνο του μαστού σε άτομα πρώτου βαθμού συγγένειας, όπως μητέρα και αδελφή, είναι πολύ σημαντικός παράγοντας. Εάν οι συγγενείς παρουσίασαν τον καρκίνο προεμμηνοπαυσιακά, τότε ο κίνδυνος τριπλασιάζεται, ενώ πενταπλασιάζεται εάν οι συγγενείς παρουσίασαν αμφοτερόπλευρο καρκίνο. Εάν όμως παρουσίασαν αμφοτερόπλευρο καρκίνο αλλά ήταν και σε προεμμηνοπαυσιακή περίοδο, τότε ο κίνδυνος γίνεται εννέα φορές περισσότερο.

Αυτό όμως δεν συμβαίνει εάν η ασθενής συγγενής ήταν μεγάλη και μεταεμμηνοπαυσιακή. Τότε ο κίνδυνος απλώς γίνεται 1,5. Επομένως, σημασία έχει η ηλικία της συγγενούς.

Είναι κληρονομούμενος ο καρκίνος του μαστού; Μόνο ένα 5% επί του συνόλου των καρκίνων, είναι δυνατόν να θεωρηθούν κληρονομούμενοι. Εάν πάρουμε όμως τις γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού στην προεμμηνοπαυσιακή τους ζωή, τότε το ποσοστό του πιθανώς κληρονομούμενου καρκίνου είναι 11,5%.

Τα χαρακτηριστικά του κληρονομούμενου καρκίνου είναι, ότι εμφανίζεται σε μικρή ηλικία, είναι συχνά αμφοτερόπλευρος και υπάρχει μια κάθετη μετάδοση από την μητέρα προς την κόρη και τον γιό.

Από τότε που βρέθηκε και μελετάται το αλλοιωμένο γονίδιο BRCA I και II, σε καρκίνο του μαστού, έδωσε μια μεγάλη ώθηση στη μελέτη του κληρονομούμενου καρκίνου. Υπολογίζεται ότι γυναίκες που είναι φορείς του αλλοιωμένου αυτού γονιδίου έχουν ένα 85% κίνδυνο να παρουσιάσουν τη νόσο.

Ο κίνδυνος του οικογενειακού καρκίνου ελαττώνεται όσο οι γυναίκες πλησιάζουν την ηλικία των 50 ετών. Ας πάρουμε για παράδειγμα

μια οικογένεια όπου η προγιαγιά είχε καρκίνο του μαστού στα σαράντα της και γέννησε δυο κόρες και ένα γιο. Η μια κόρη που παρουσίασε καρκίνο μαστού, γέννησε δυο κόρες, που και οι δυο είχαν καρκίνο του μαστού. Η μεν μια γέννησε μια κόρη που είναι 25 ετών και η άλλη ένα γιο και μια κόρη, που είναι 51 ετών. Και οι τρεις αυτοί απόγονοι είναι υγιείς, αλλά ποιος είναι ο κίνδυνος που διατρέχουν; Η εγγονή που είναι 25 ετών, έχει όλο τον κίνδυνο μπροστά της μέχρις ότου γίνει 50, ενώ η εξαδέλφη της που ήδη είναι 51 ετών, έχει μηδενίσει σχεδόν τον κίνδυνο να εμφανίσει κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού.

Από τις δικές μας περιπτώσεις, μια οικογένεια όπου η γιαγιά είχε αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού, γέννησε τέσσερις κόρες. Οι τρεις παρουσίασαν καρκίνο του μαστού. Η μεν μια είχε αμφοτερόπλευρο και οι άλλες δυο από τον ένα μαστό. Μια εγγονή και ένας εγγονός έκαναν καρκίνο του μαστού. Βλέπουμε λοιπόν ότι το αλλοιωμένο γονίδιο, μεταβιβάζεται και στους άνδρες, και στη συνέχεια μεταβιβάζεται και στους απογόνους τους. Έτσι έχουμε και τον καρκίνο του μαστού των ανδρών, που είναι βέβαια σπάνιος. Ένας καρκίνος μαστού άνδρα, αντιστοιχεί σε εκατό καρκίνους μαστού γυναικών.

Εάν υπάρχει βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό, τότε όλοι οι άλλοι παράμετροι επιβαρύνονται. Υπάρχει μια συνεργιακή επίδραση. Εάν μια κοπέλα είχε πρόωμη εμμηναρχή και έχει οικογενειακό ιστορικό τότε αυτή κινδυνεύει περισσότερο κ.ο.κ.

Μια από τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις, αναφέρει ότι άτεκνες γυναίκες έχουν κίνδυνο 1,4 φορές υψηλότερο από τις αντίστοιχες πολύτεκνες, όσον αφορά την εμφάνιση της νόσου.

Συσχετίζοντας όμως την ηλικία της γυναίκας με τον πρώτο τοκετό βρέθηκε ότι όσες γυναίκες γέννησαν προ των είκοσι, ελάττωσαν τον κίνδυνο κατά το 1/2. Εάν όμως ο πρώτος τοκετός είναι καθυστερημένος, τότε ο κίνδυνος αυξάνει συγκριτικά με την αντίστοιχη άτεκνο. Δηλαδή εάν μια γυναίκα δεν έχει γεννήσει, είναι καλύτερα να μην γεννήσει καθόλου, παρά να γεννήσει καθυστερημένα.

Μια άλλη παρατήρηση αναφέρει ότι εάν προ του πρώτου τοκετού προηγήθηκαν αποβολές ή εκτρώσεις κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, τότε ο κίνδυνος αυξάνει. Όλα αυτά βέβαια εξηγούνται με την έκκριση των οιστρογόνων κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Εάν συνδυάσουμε αυτές τις πληροφορίες, μπορούμε τότε να πούμε σε μια γυναίκα, ποιός είναι ο κίνδυνος που διατρέχει. Εάν για παράδειγμα μια γυναίκα έχει εμμηναρχή μετά την ηλικία των 14 ετών, δεν έχει κάνει βιοψίες, γέννησε κάτω των 20 και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό, τότε ο κίνδυνός της παραμένει μονάδα.

Εάν μια άλλη γυναίκα, ας πούμε 54 ετών, έχει εμμηναρχή στα 15, έχει υποστεί μια βιοψία στο παρελθόν, είναι άτεκνη και η αδελφή της έχει καρκίνο του μαστού, τότε ο κίνδυνός της γίνεται τρεισήμισι φορές περισσότερο. (βλ. αμέσως επόμενο πίνακα)

Βρείτε τον προσωπικό σας σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού

Παράγοντες κινδύνου	Σχετικός κίνδυνος
A. Ηλικία εμμηναρχής	
>14	1.000
12-13	1.099
<12	1.207
B. Αριθμός βιοψιών	
Ηλικία <50	
0	1.000
1	1.698
>2	2.882
Ηλικία >50	
0	1.000
1	1.273
>2	1.620

Γ. Ηλικία τοκετού	Αρ. α' συγγ. με Ca μαστού	
<20	0	1.000
	1	2.607
	>2	6.798
20-24	0	1.244
	1	2.681
	>2	5.775
25-29 ή άτεκνες	0	1.548
	1	2.756
	>2	4.907
>30	0	1.927
	1	2.834
	>2	4.969

Από κάθε ομάδα Α,Β,Γ, βρείτε ποιος είναι ο σχετικός σας κίνδυνος και πολλαπλασιάζοντας αυτούς τους αριθμούς μεταξύ τους έχετε τον προσωπικό σας σχετικό κίνδυνο.

> : μεγαλύτερο από...

< : μικρότερο από...

> : ίσο ή μεγαλύτερο από....

Αλλά ποιά είναι η φυσική ιστορία αυτής της νόσου για την οποία μιλάμε; Από την στιγμή που το πρώτο κύτταρο υπέστη μετάλλαξη, μέχρις ότου φθάσει να γίνει ογκίδιο με διάμετρο ενός εκατοστού, μπορεί να περάσουν περίπου έξι έως οκτώ χρόνια.

Βλέπουμε ότι η ιστορία της νόσου είναι πολύ μεγάλη, πολύχρονη και δεν υπάρχει κανένας λόγος πανικού. Αυτό που βλέπουμε και ακούγεται, ά! έχεις καρκίνο του μαστού, αύριο να χειρουργηθείς, ή χθες έπρεπε να χειρουργηθείς, προσφέρει μόνο πανικό. Θα πρέπει να είμαστε ψύχραιμοι, να αξιολογήσουμε τη νόσο και να μεθοδεύσουμε τον τρόπο που θα την αντιμετωπίσουμε.

Πριν γίνει ο καρκίνος ψηλαφητός, μπορούμε με μια σωστή διαγνωστική μέθοδο να βρούμε τη νόσο υποκλινικά. Να ξαφνιάσουμε εμείς τη νόσο πριν μας ξαφνιάσει αυτή.

Η πρώιμη διάγνωση είναι πολύ σημαντική γιατί τα ποσοστά ίασης αυξάνουν. Εάν είχαμε τη δυνατότητα σύγκρισης δύο μαστογραφιών διαφορετικής χρονικής περιόδου μπορούμε να αντιληφθούμε πως ένα μαστογραφικό εύρημα ελαχίστων χιλιοστομέτρων αυξάνεται με σιγανό ρυθμό ώστε μετά από πάροδο δύο και τριών ετών να δώσει ένα ευκρινές εύρημα 1-2 εκ. Με το σωστό προληπτικό προγραμματισμό έχουμε άνεση μετά από μια σωστή διάγνωση να αντιμετωπίσουμε τις γυναίκες πρώιμα.

Η πρόληψη έχει δύο σκέλη. Την πρωτογενή και τη δευτερογενή.

Στην πρωτογενή πρόληψη μπορούμε να αφαιρέσουμε το γενεσιουργό αίτιο, ή να παρέμβουμε σε διάφορες παραμέτρους και να επηρεάσουμε τη δημιουργία της νόσου. Να δυσκολέψουμε το να γίνει καρκίνος του μαστού.

Η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, οι ορμόνες, η ακτινοβολία, η διατροφή, είναι θέματα που μπορούν να δεχθούν παρέμβαση.

Στη δευτερογενή πρόληψη, δεν μπορεί η γυναίκα να επηρεάσει παραμέτρους όπως, το φύλο, την ηλικία κ.ο.κ.

Προσπάθησαν να μάθουν εάν, εκτός απ' αυτή την προσπάθεια το να ζήσει υγιεινά μια γυναίκα, να μην καπνίζει, να περιορίσει την κακή χρήση ορμονών κ.ο.κ., είναι δυνατόν να υπάρξει πρόληψη χρησιμοποιώντας φάρμακα. Να κάνει δηλαδή μια χημειοπροφύλαξη. Συγκεκριμένα αξιολογείται η λήψη αντιοιστρογόνων για πρόληψη. Τρεις τέτοιες μελέτες εξελίσσονται, στην Αγγλία, Ηνωμένες Πολιτείες και Ιταλία, με συμμετοχή 20.000 γυναικών, που δεν έχουν καρκίνο μαστού, είναι υγιείς, αλλά εντάσσονται θεωρητικά σε ομάδα αυξημένου κινδύνου. Οι μισές απ' αυτές τις γυναίκες παίρνουν αντιοιστρογόνα, Tamoxifen και οι άλλες όχι. Η τελευταία αξιολόγηση που δημοσιεύθηκε, παρουσίασε πολύ

ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε μια μείωση του 45% εμφάνισης της νόσου, στην ομάδα εκείνη των γυναικών που έπαιρνε αντιοιστρογόνα. Επομένως κάποιο βήμα γίνεται στην πρωτογενή πρόληψη.

Στη δευτερογενή πρόληψη, η κοινωνία μας είναι αρκετά ενημερωμένη, για την ανάγκη της πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες γνωρίζουν ότι μόνο με την πρώιμη διάγνωση της νόσου, έχουν αυξημένη πιθανότητα ίασης.

Αυτή η γνώση προήλθε από σοβαρά ολοκληρωμένα προγράμματα μαζικού ελέγχου, όπου η διάγνωση έγινε πρώιμα με τη βοήθεια της μαστογραφίας. Σε αυτή την υποομάδα, η θνησιμότητα από τη νόσο ελαττώθηκε κατά 30%.

Η πρώιμη διάγνωση είναι το σημαντικότερο βήμα. Η δυνατότητα να προλάβουμε τη νόσο νωρίς στην κλινική της φάση, δηλαδή όταν υπάρχει ένα μικρό ψηλαφητό ογκίδιο, μια εισολκή του δέρματος, ή της θηλής, ή ένα αιμορραγικό έκκριμα, επιτυγχάνεται με την αυτοεξέταση. Πολλές φορές η νόσος είναι μπροστά μας και μπορούμε να τη δούμε.

Πρέπει να διδάξουμε τις γυναίκες να αυτοεξετάζονται, να βλέπουν το στήθος τους, να ανησυχούν και να ζητούν συμβουλές από το γιατρό.

Για να προλάβουμε όμως τη νόσο σε μια υποκλινική φάση, αυτό επιτυγχάνεται με μια καλή μαστογραφία, αρκετές φορές και με τη βοήθεια της υπερηχογράφησης. Στην υποκλινική φάση της νόσου, αναζητούμε συμπαγή αψηλάφητα ογκίδια, αποτιτανώσεις, ή ανωμαλία της αρχιτεκτονικής του μαστού.

Εάν επομένως η γυναίκα πετύχει να διαγνώσει τη νόσο σ' αυτή τη φάση, την πρώιμη φάση, είναι πολύ τυχερή και διεκδικεί ίαση σε πολύ μεγάλο ποσοστό. Σας δείχνω μια μαστογραφία, που η γυναίκα ήρθε για ένα έλεγχο και βρήκαμε αυτή την ανωμαλία. Μπορούμε και υπερηχογραφικά ακόμα, όλως τυχαίως, να βρούμε ένα μικρό καρκίνο. Πολλές φορές είναι τόσο μικρός που πρέπει να χρησιμοποιήσουμε φακούς και μεγεθυντικές τεχνικές, προκειμένου να εντοπίσουμε τη νόσο.

Με τη συχνότητα εφαρμογής του προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου, διαγιγνώσκουμε όλο και περισσότερους αψηλάφητους καρκίνους. Έχει γίνει όμως κάποια πρόοδος; Λέμε στις γυναίκες να έρθουν να κάνουμε προληπτικό έλεγχο, αλλά ποιο είναι το κέρδος τους; Παλαιότερα, ή νωρίς ερχόταν ή καθυστερημένα, μια ήταν η θεραπευτική λύση: θα γινόταν μαστεκτομή. Επομένως δεν υπήρχε ένα πραγματικό κίνητρο για τη γυναίκα. Σήμερα όμως υπάρχει. Εάν έρθει νωρίς και διαγνώσουμε τον καρκίνο της πρώιμα, τότε, και η πιθανότητα ίασης είναι πάρα πολύ μεγάλη αλλά και εκείνη μπορεί να διαφυλάξει το μαστό της.

Η ακριβής ιστολογική εξέταση είναι απαραίτητη, για την περαιτέρω αντιμετώπισή της. Για να πάρουμε ιστό προς διάγνωση, αυτό γίνεται ή με μια ανοιχτή βιοψία, ή ακόμα και με ειδικά καθοδηγούμενο εργαλείο.

Πολλές φορές η νόσος είναι προδιηθητική, πριν ακόμα καν αρχίσει να κάνει διήθηση. Εάν μεν ο καρκίνος είναι προδιηθητικός λοβιακού τύπου, τότε εκτός από την αφαίρεση αυτής της περιοχής, δεν κάνουμε τίποτα άλλο, γιατί θεωρείται σαν δείκτης προδιαθεσιμότητας ή επικινδυνότητας, δεν θεωρείται καν καρκίνος.

Εάν όμως είναι ένα πορογενές προδιηθητικό καρκίνωμα, τότε μετά την ολική αφαίρεσή του, είναι δυνατόν να ακτινοβοληθεί ο μαστός και να μην θίξουμε καθόλου τη μασχάλη.

Το ενδιαφέρον εδώ είναι το ότι αρκετοί απ' αυτούς τους προδιηθητικούς πορογενείς καρκίνους, εάν δεν κάναμε τίποτα, δεν θα εξελίσσονταν ποτέ σε διηθητικούς. Αλλά αυτόν το διαχωρισμό δεν μπορούμε να τον κάνουμε.

Μεγάλη πρόοδος έχει γίνει στον εντοπισμό των αψηλάφητων παθολογικών ευρημάτων. Παλαιότερα ο χειρουργός βλέποντας τη μαστογραφία, υπολόγιζε σε ποιά περιοχή έπρεπε να κάνει βιοψία. Πολλές φορές το αφαιρούμενο κομμάτι ήταν μεγάλο, με πολύ κακά κοσμητικά αποτελέσματα.

Σήμερα γίνεται στερεοσκοπική εντόπιση της εστίας, τοποθετώντας με τη βοήθεια του μαστογράφου ή του υπερηχογράφου λεπτότατο σύρμα,

το οποίο μας οδηγεί για να βγάλουμε ένα πάρα πολύ μικρό κομματάκι του μαστού. Τελικά το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι πάρα πολύ καλό.

Εμείς έχουμε κάνει ένα βήμα παραπάνω. Όταν στερεοσκοπικά εντοπίσουμε την εστία, στο σημείο εκείνο, ο πυρηνικός ιατρός ενίει ένα ελάχιστο ραδιοϊσοτοπικό υλικό. Το υλικό αυτό με τη βοήθεια του ανιχνευτή μάς βοηθάει αφενός μεν στο να επιλέξουμε ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος προσπέλασης, δηλαδή να κάνουμε την τομή στο μαστό ώστε να έχουμε καλύτερα κοσμητικά αποτελέσματα, αφετέρου δε μετά την αφαίρεση αυτής της περιοχής, με τον ανιχνευτή θα πρέπει να έχουμε πλήρη σιγή. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι έχει αφαιρεθεί εντελώς η παθολογία.

Πρόοδος όμως σημαντική έχει γίνει και στους χειρουργήσιμους καρκίνους του μαστού. Καταρχήν έχει αποδειχτεί ότι τα τελικά αποτελέσματα, μετά από μια ολική μαστεκτομή ή μια μερική μαστεκτομή με ακτινοβολία του υπολειπόμενου μαζικού αδένου, είναι τα ίδια. Πολύ μεγάλη σημασία έχουν τα χειρουργικά όρια του παρασκευάσματος, να είναι ελεύθερα νόσου.

Η πρόοδος έγκειται στην αντιμετώπιση της μασχάλης. Ο ολικός λεμφαγγειακός καθαρισμός παλαιότερα, ήταν μια συνήθης πράξη, αναπόσπαστος με την ολική ή τη μερική μαστεκτομή. Όμως πολλές φορές, είχαμε προβλήματα νοσηρότητας του ώμου και του χεριού, με οίδημα, πόνο κλπ. Σήμερα τα πράγματα έχουν αλλάξει. Υποστηρίζεται ότι εάν ο πρώτος λεμφαδένας της μασχάλης που καλούμε "φρουρό λεμφαδένα" είναι αρνητικός, τότε και οι υπόλοιποι λεμφαδένες είναι αρνητικοί, σε ένα ποσοστό αρκετά μεγάλο που κυμαίνεται γύρω στο 97% και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να αφαιρούμε τους λεμφαδένες.

Για να έχουμε όμως τα καλύτερα αποτελέσματα ως προς την ανεύρεση και αξιολόγηση του φρουρού λεμφαδένα, χρειάζεται μια χειρουργική ομάδα με εμπειρία και ένα εργαστήριο, που θα ζητήσουμε να μας κάνει μια ταχεία βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, όχι μόνο με ιστολογική, αλλά και με ανοσοϊστοχημική μέθοδο, προκειμένου να εντοπίσει ακόμα και μικρομεταστάσεις.

Για τον εντοπισμό του φρουρού λεμφαδένα γίνεται από τον πυρηνικό ιατρό ένεση ραδιενεργού υλικού στην περιοχή του όγκου. Παράλληλα με τη ραδιοϊσοτοπική μέθοδο, χρησιμοποιούμε και τη χρωματική. Στην αρχή του χειρουργείου γίνεται ένεση δίπλα στον όγκο και υποδόρια 2κ.εκ. Evans Blue, προκειμένου να χρωματιστεί ο “φρουρός λεμφαδένας”.

Μέσω μιας μικρής τομής και με τη βοήθεια ειδικού ανιχνευτή εντοπίζεται ο ήδη χρωματισμένος “φρουρός λεμφαδένας” που δίνεται για βιοψία. Εάν είναι θετικός, τότε προχωρούμε στο λεμφαγγειακό καθαρισμό. Εάν είναι αρνητικός, τότε έχουμε τη δυνατότητα να μην πειράξουμε τους υπόλοιπους λεμφαδένες, ή να γίνει ένας χαμηλός καθαρισμός, αποφεύγοντας τη δυσάρεστη νοσηρότητα της μασχάλης και του χεριού.

Αλλά και οι ασθενείς, στις οποίες η διάγνωση έγινε και βρέθηκαν μεγαλύτεροι και κάπως προχωρημένοι καρκίνοι, έχουν καλύτερη αντιμετώπιση σήμερα με τη βοήθεια της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας.

Ορισμένοι απ' αυτούς τους ασθενείς που παλαιότερα θα απορρίπτονταν για χειρουργική επέμβαση, ή στην καλύτερη των περιπτώσεων θα αντιμετώπιζονταν με ολική μαστεκτομή, έχουν σήμερα πολύ καλύτερη τύχη.

Με την προεγχειρητική χημειοθεραπεία συνήθως οι όγκοι μικραίνουν, πολλές φορές δε εξαφανίζονται και η νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί με συντηρητικότερες επεμβάσεις.

Βλέπουμε λοιπόν, ότι με την προσπάθεια της πρωτογενούς πρόληψης είναι δυνατή η μείωση του κινδύνου. Αλλά και με τη βελτίωση των ήδη εφαρμοσμένων μεθόδων διάγνωσης, όλο και περισσότεροι καρκίνοι διαγιγνώσκονται σε προωιότερα στάδια, δίνοντας τη δυνατότητα με τις βελτιωμένες μεθόδους αντιμετώπισης οι ασθενείς να διεκδικούν ίαση.

Ο θεραπευτικός προγραμματισμός, θα πρέπει να είναι εξατομικευμένος για κάθε ασθενή. Αυτό είναι πολύ σημαντικό, η απόφαση έχει σταματήσει να είναι η απόφαση ενός ατόμου. Ο προγραμματισμός πρέ-

πει να είναι τέτοιος, ώστε σε περίπτωση αποτυχίας ενός σχήματος, να υπάρχει δυνατότητα εφαρμογής επόμενου κ.ο.κ.

Το Ογκολογικό Συμβούλιο όπου συμμετέχουν γιατροί διαφόρων ειδικοτήτων, μελετώντας τις διάφορες παραμέτρους της συγκεκριμένης αυτής ασθενούς, χαράσσει την πορεία της αγωγής και παρακολουθεί την περαιτέρω πορεία της.

Η ακτινοθεραπεία με το βελτιωμένο μηχανικό της εξοπλισμό, συμπληρώνει τη χειρουργική. Μια συντηρητική χειρουργική πράξη θα ήταν χωρίς αξία, εάν δεν είχε τη συμπληρωματική βοήθεια της ακτινοθεραπείας. Οι τοπικές υποτροπές της νόσου θα ήταν τόσο πολλές, που θα είχαμε επανέλθει στις παλιές ριζικές επεμβάσεις.

Μεγάλη όμως, σχεδόν καθημερινή θα τολμούσα να πω, πρόοδος παρατηρείται στη χημειοθεραπεία. Η προεγχειρητική της εφαρμογή, όπως είπα, βοηθά να μικρύνουν οι όγκοι και να μπορέσουμε να εφαρμόσουμε μικρότερες επεμβάσεις.

Παλαιότερα εμφανίζονταν μεταστάσεις στο 30% περίπου των γυναικών που είχαν καλές προϋποθέσεις, δηλαδή ο όγκος ήταν μικρός, οι ορμονικοί υποδοχείς ήταν θετικοί, οι λεμφαδένες ήταν αρνητικοί. Σ' αυτές δεν δίναμε χημειοθεραπεία.

Σήμερα όμως, ασθενείς ασχέτως ηλικίας, με αρνητικούς λεμφαδένες, αλλά με διάφορα κακής πρόγνωσης ευρήματα, όπως είναι το μέγεθος του όγκου, η αρνητικότητα των υποδοχέων, η θετικότητα διαφόρων δεικτών επιθετικότητας, μας δίνουν το δικαίωμα να καλύψουμε αυτές τις γυναίκες με χημειοθεραπεία οπότε το τελικό αποτέλεσμα είναι ελάττωση της θνησιμότητας και επιμήκυνση του ελεύθερου νόσου χρόνου.

Στην ορμονοθεραπεία είναι εντυπωσιακός ο ρυθμός εμφάνισης νέων ορμονικών σκευασμάτων, στοχεύοντας σε διάφορα σημεία του ορμονικού κύκλου. Παλαιότερα στους ορμονοεξαρτώμενους όγκους, η ωοθηκεκτομή και η επινεφριδεκτομή, πολύ δε παλαιότερα ακόμα και η υποφυσεκτομή, είχαν τη θέση τους.

Σήμερα η φαρμακευτική ωθηκεκτομή και η επινεφριδεκτομή είναι δυνατές, εάν τούτο ζητηθεί, με την απλή χορήγηση φαρμάκου.

Η ανοσοθεραπεία εφαρμόζεται περιορισμένα, αλλά είναι πιθανή η μελλοντική της ευρεία χρήση. Από πολλά χρόνια, γίνεται προσπάθεια διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος με επιτυχία στα πειραματόζωα, αλλά στον άνθρωπο οι δοκιμές δεν επιτρέπονταν, λόγω έντονων παρενεργειών.

Σήμερα υπάρχουν βελτιωμένα εμβόλια, τα οποία αξιολογούνται σε πειραματικά πρωτόκολλα, σε διάφορα μέρη του κόσμου με ελπιδοφόρα αποτελέσματα.

Θέλω να αναφερθώ στο εμβόλιο, το οποίο εμείς χρησιμοποιούμε. Αυτό παρασκευάστηκε από την κα Αποστολοπούλου και τον καθηγητή της κ. Ian McKenzie στο πανεπιστήμιο της Μελβούρνης στην Αυστραλία και χρησιμοποιήθηκε ένα πεπτίδιο που βρίσκεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, του οποίου η αντιγονική δράση αυξάνεται πάρα πολύ, εάν το ενώσουμε με έναν πολυσακχαρίτη. Τότε προκαλεί έντονη αντίδραση των T λεμφοκυττάρων, τα οποία θεωρούνται τα κύτταρα που σκοτώνουν τα καρκινικά.

Η πρώτη φάση έγινε στην Αυστραλία, σε πειραματόζωα, και η δεύτερη σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου με στόχο να αξιολογηθεί η τοξικότητα, να εντοπιστούν οι παρενέργειες και να βρεθεί η δοσολογία.

Το Δεκέμβριο του 1997, αρχίσαμε να εφαρμόζουμε ένα πρωτόκολλο, βεβαίως επικυρωμένο από τον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Σ' αυτό το πρωτόκολλο γίνονταν δεκτές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και οι οποίες όλες έπαιρναν και παίρνουν ορμονικό χειρισμό, με αντιοιστρογόνα. Οι μισές απ' αυτές έπαιρναν και το εμβόλιο, οι άλλες όχι. Μετά από πέντε χρόνια - έχουν περάσει μόνο τρία - θα έχουμε κάποια πληροφορία εάν το εμβόλιο απέδωσε ή όχι. Εάν έχουμε θετική ανταπόκριση το πρόγραμμα θα εφαρμοστεί σε περισσότερες ασθενείς, με τελικό στόχο, να εφαρμοστεί στη φάση του προληπτικού εμβολιασμού, αλλά βέβαια αυτά είναι ελπίδες του μέλλοντος.

Δεν είναι λίγα αυτά που έχουν επιτευχθεί, αλλά δεν είναι και αρκετά. Η πρόληψη πρέπει να είναι δυνατή με φάρμακα ή με ανοσοβιολογικούς τρόπους, όπως εμβόλια κ.λπ. Η βελτίωση των διαγνωστικών μέσων χρησιμοποιώντας την ψηφιακή τεχνολογία, τη μαγνητική τομογραφία και άλλα, θα προσφέρουν μεγαλύτερη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης. Επίσης τα φάρμακα βελτιωμένα να είναι επιλεκτικά για τα καρκινικά κύτταρα, με λιγότερες παρενέργειες στα καλοήγη κύτταρα.

Πάντα υπάρχει το θέμα της λήψεως των ορμονών από τις γυναίκες σε τρεις περιπτώσεις: Η μεν μια είναι η αντισύλληψη, η άλλη είναι η περιεμμηνοπαυσιακή φάση της ζωής τους και η τρίτη η προσπάθεια να τις βοηθήσουμε να συλλάβουν.

Οποτεδήποτε γίνεται χρήση ορμονικών παρασκευασμάτων, θα πρέπει να παίρνεται λεπτομερές ιστορικό της ασθενούς και εάν στο οικογενειακό ιστορικό υπάρχει καρκίνος μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού και μάλιστα σε νέες, τότε καλό θα είναι να προχωρεί η γυναίκα ακόμα και σε γονιδιακό έλεγχο, προκειμένου να ελαττώσει την πιθανότητα κινδύνου ενίσχυσης της καρκινογένεσης.

Σας ευχαριστώ.

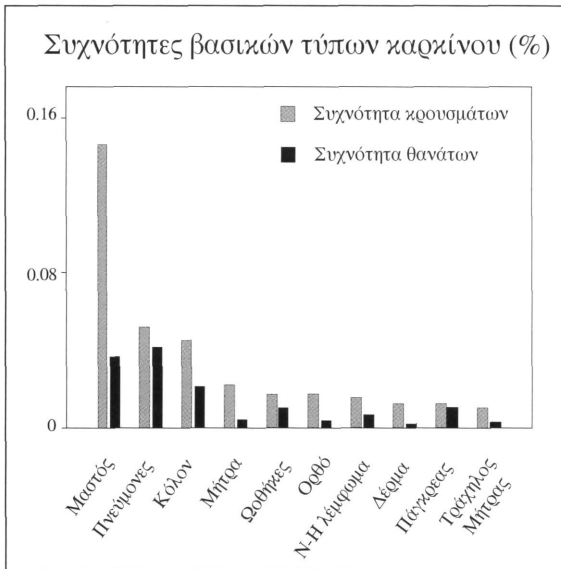
Καρκίνος του μαστού: Νέες προσεγγίσεις

Μιχάλης Αλέξης

*Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών
και Βιοτεχνολογίας (IBEB), Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

Θέλω να ευχαριστήσω και εγώ τον κ. Σέκερη για τα καλά του λόγια και θα περάσω αμέσως σε μία σύντομη περιγραφή στοιχείων τα οποία έχουν περισσότερο σχέση με τη σύγχρονη έρευνα αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Θα αρχίσω με κάποια συνοπτικά στοιχεία, τα οποία σε κάποιο βαθμό έχουν ήδη αναφερθεί.

Ο καρκίνος του μαστού (ΚτΜ) προσβάλλει μερικές χιλιάδες ελληνίδες και 1,5 εκατομμύρια πολίτες της ΕΕ κάθε χρόνο. Χίλιες τουλάχιστον ελληνίδες υποκύπτουν τελικά στη νόσο κάθε χρόνο. Η συχνότητα εμφάνισης του ΚτΜ αυξάνεται στις δυτικές κοινωνίες με ρυθμό 1% το χρόνο, έχει δε ως εκ τούτου διπλασιαστεί τα τελευταία 50 χρόνια. Η πιθανότητα εμφάνισης ΚτΜ μετά από 40, 60 και 80 χρόνια ζωής κατά τα δυτικά πρότυπα είναι 1/200, 1/25 και 1/10, αντίστοιχα. Καθώς το 90% των περιπτώσεων ΚτΜ στερείται ορατών μεταστάσεων κατά τη διάγνωση, η ανάπτυξη μη επιθετικών μεθόδων θεραπείας της νόσου παραμένει στο επίκεντρο εντατικών ερευνών για περισσότερο από 40 χρόνια. Στην εικόνα 1 αποτυπώνονται η συχνότητα εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου καθώς και η αντίστοιχη συχνότητα θανάτου. Διαπιστώνεται από την εικόνα 1 ότι ενώ ο ΚτΜ έχει πολύ υψηλή συχνότητα εμφάνισης, το ποσοστό των ασθενών που υποκύπτουν τελικά στη νόσο, 10 χρόνια μετά την αφαίρεση του όγκου και τους συνακόλουθους θεραπευτικούς χειρισμούς είναι σχετικά περιορισμένο. Αυτό οφείλεται στη διάδοση των σύγχρονων μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης αλλά κυρίως στην αποτελεσματικότητα των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.



Εικόνα. 1 (προσαρμογή από το περιοδικό Science): Ο καρκίνος του μαστού, προσβάλλει περισσότερες από μια στις χίλιες γυναίκες κάθε χρόνο. Ενώ η συχνότητά του έχει διπλασιασθεί τα τελευταία 50 χρόνια, οι θάνατοι που προκαλεί δεν αυξάνονται καθώς η επιστήμη έχει βελτιώσει τις μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας του. Η παρουσία υποδοχέων των οιστρογόνων σε όγκους μαστού επιτρέπει τη θεραπεία τους με αντιοιστρογόνα. Το εργαστήριο μέτρησης υποδοχέων του ΕΙΕ αναλύει εκατοντάδες όγκους μαστού κάθε χρόνο, συμβάλλοντας στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Μία από τις πλέον πιθανές αιτίες αύξησης της συχνότητας του ΚτΜ είναι η διαρκώς αυξανόμενη έκθεση των γυναικών στα οιστρογόνα, τις ορμόνες του φύλου τους. Η πρόωμη εμφάνιση της εμμήνου ρήσεως ή/και η παρατάσή της σε μεγάλη ηλικία, αποτέλεσμα κυρίως της βελτίωσης των συνθηκών διαβίωσης, καθώς και μία ιδιοσυστατικά υψηλή συγκέντρωση οιστρογόνων στην κυκλοφορία, συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΚτΜ. Παράλληλα, η χορήγηση συμπληρωματικών οιστρογόνων με τη μορφή αντισυλληπτικών ή ορμονοθεραπείας για τον περιορισμό της νοσηρότητας που συνδέεται με μια σειρά μεταεμμηνοπαυσιακών συνδρόμων επεκτείνεται διαρκώς λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής. Επίσης, για τους ίδιους λόγους αυξάνεται και η έκθεση σε περιβαλλοντικά οιστρογόνα. Ως τέτοια ορίζονται συνθετικές χημικές ενώσεις όπως φυτοφάρμακα, χρώματα, πρόσθετα σε πλαστικά, σε απορρυπαντικά, κ.ά., οι οποίες απορυθμίζουν το ορμονικό σύστημα του οργανισμού στο εμβρυϊκό κυρίως στάδιο, προκαλώντας έτσι μια σειρά αναπτυξιακών, αναπαραγωγικών και νοητικών ανωμαλιών. Η επίγνωση των συνεπειών της ορμονικής απορύθμισης έχει οδηγήσει τις ΗΠΑ στη δρομολόγηση πολυδάπανων προγραμμάτων ελέγχου της τοξι-

κότητας όλων των χημικών ουσιών που διαχέονται στο περιβάλλον σε ποσότητες μεγαλύτερες του ενός τόνου το χρόνο. Επιπλέον των παραπάνω, η κατανάλωση φυτοοιστρογόνων, δηλ. συστατικών τροφής φυτικής προέλευσης με ασθενή οιστρογονική δράση, έχει περιορισθεί σημαντικά από τις διατροφικές επιλογές που χαρακτηρίζουν τις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες. Για να γίνει αντιληπτή η δράση των φυτοοιστρογόνων πρέπει να αποσαφηνιστεί ότι η προκαρκινική δράση των ενδογενών, συμπληρωματικών και περιβαλλοντικών οιστρογόνων οφείλεται στην αυξητική-μιτογονική δράση που αυτά εξασκούν στο φυσιολογικό μαστικό επιθήλιο, σε νεοπλασίες μαστού και σε καρκινικά κύτταρα μαστού σε καλλιέργεια. Αυτή η δράση των οιστρογόνων εξασκείται μέσω του υποδοχέα οιστρογόνων τύπου άλφα (ERα), μιας πρωτεΐνης που έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τον κυτταρικό μεταβολισμό. Πιστεύεται ότι τα ασθενή, από ορμονικής απόψεως, φυτοοιστρογόνα ανταγωνίζονται αποτελεσματικά τα ενδογενή οιστρογόνα για πρόσδεση στους υποδοχείς ERα και ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φυτοοιστρογόνα συμβάλλει στη διαμόρφωση της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης ΚτΜ που απαντάται στην Άπω-Ανατολή.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένα πρόβλημα για την επίλυση του οποίου έχουν επιστρατευθεί όλες οι δυνατότητες της σύγχρονης βιολογικής έρευνας. Το 1993 η κα Suzan Love, υπεύθυνη της εθνικής εκστρατείας κατά του ΚτΜ (National Breast Cancer Campaign, NBCC) στις ΗΠΑ διατύπωσε την άποψη ότι η έρευνα σχετικά με τον ΚτΜ έπρεπε να αλλάξει κατεύθυνση ώστε να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στην έρευνα για την πρόληψη απ'ότι σε αυτήν για την θεραπεία. Μετά από συνεχείς παρεμβάσεις της NBCC, η κυβέρνηση των ΗΠΑ διπλασίασε την ετήσια δαπάνη για έρευνα σχετικά με τον ΚτΜ (το ποσό που εξασφάλισε η NBCC το 1993 ήταν 400 εκατομμύρια δολάρια, ποσό ανάλογο αυτού που δαπανάται συνολικά για έρευνα στην Ελλάδα). Η ανάπτυξη των ιστοειδικών αντιοιστρογόνων δεύτερης γενεάς (π.χ. ραλοξιφένη) που ακολούθησε, έχει κάνει δυνατή την πρόληψη του ΚτΜ σε άτομα υψηλού κινδύνου σε ποσοστό 75%. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης

ΚτΜ εντάσσονται γυναίκες άνω των 35 ετών με χαρακτηριστικά αυξημένου κινδύνου κατά Gail (εμφάνιση εμμήνου ρύσεως σε νεαρή ηλικία, πρώτη γέννα σε προχωρημένη ηλικία, ύπαρξη άτυπης υπερπλασίας, αριθμός συγγενών πρώτου βαθμού με ΚτΜ).

Η αντικαρκινική δράση των αντιστρογόνων βασίζεται στην παρουσία ενός σημαντικού αριθμού υποδοχέων ERα σε πρωτοπαθείς όγκους μαστού (όγκοι ERα+). Η δράση της συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα πενταετούς διάρκειας ύφεσης της νόσου μετά την αφαίρεση του όγκου και συμπληρωματική θεραπεία με το αντιστρογόνο. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνει σαφές το εξής: Η αντικαρκινική δράση των αντιστρογόνων που χορηγούνται προληπτικά ή θεραπευτικά είναι χρήσιμη όταν τα φάρμακα αυτά ανταγωνίζονται τη δράση των οιστρογόνων στο μαστό και τη μήτρα, όχι όμως σε ιστούς όπου τα ενδογενή οιστρογόνα είναι όχι μόνο ακίνδυνα αλλά και απαραίτητα για την καλή λειτουργία του οργανισμού. Είναι π.χ. γνωστό ότι τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της οστικής μάζας και την καλή λειτουργία του καρδιαγγειακού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα συμβατικά αντιστρογόνα δρουν ανταγωνιστικά προς τα ενδογενή οιστρογόνα σε όλους τους ιστούς και γι'αυτό ενώ είναι κατάλληλα για θεραπεία προχωρημένου ΚτΜ είναι ακατάλληλα για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς ΚτΜ, πολύ δε περισσότερο για μακροχρόνια χορήγηση με σκοπό την πρόληψη. Τα ιστοειδικά αντιστρογόνα πρώτης γενεάς αντιπροσωπεύονται από τη ταμοξιφαίνη. Χορηγούμενη θεραπευτικά η ταμοξιφαίνη αυξάνει κατά 26% το ποσοστό των καρκινοπαθών που απολαμβάνουν 10ετή ύφεση της νόσου μετά την αφαίρεση ενός πρωτοεμφανιζόμενου όγκου, διαμορφώνοντας το ποσοστό αυτό σε 60 και 79% του συνόλου όλων των ERα+ περιπτώσεων πρωτοπαθούς ΚτΜ με θετικούς και αρνητικούς λεμφαδένες, αντίστοιχα. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η 5ετής προληπτική χορήγηση ταμοξιφαίνης σε άτομα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΚτΜ προλαμβάνει τον ERα+ τύπο ΚτΜ, δηλ. το θετικό ως προς τους υποδοχείς ΚτΜ, σε ποσοστό 50%. Παράλληλα όμως διαπιστώθηκε ότι η ταμοξιφαίνη αυξάνει τον κίνδυνο

πνευμονικής εμβολής κατά 3 φορές και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της μήτρας κατά 2,5 φορές. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η 5ετής χορήγηση ραλοξιφαίνης (ιστοειδικό αντιοιστρογόνο δεύτερης γενεάς) σε άτομα υψηλού κινδύνου περιορίζει κατά 75% την εμφάνιση ΚτΜ και εξαλείφει (αντί να αυξάνει) τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της μήτρας. Σήμερα καταβάλλονται συντονισμένες προσπάθειες για την ανάπτυξη ιστοειδικών αντιοιστρογόνων τρίτης γενεάς τα οποία να ανταγωνίζονται τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων σε μαστό και μήτρα και παράλληλα να μιμούνται τη δράση τους στους άλλους ιστούς συμβάλλοντας έτσι αποτελεσματικά στην πρόληψη της οστεοπόρωσης καθώς και στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στην κυκλοφορία. Στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ) επιχειρείται με χρηματοδότηση της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) η ανάπτυξη νέων μεθόδων θεραπείας και πρόγνωσης των ορμονοεξαρτώμενων νεοπλασιών. Ειδικά το ερευνητικό έργο ΕΚΒΑΝ 66 (διάρκεια 1998-2001) περιλαμβάνει την ανάπτυξη ιστοειδικών αντιοιστρογόνων τρίτης γενεάς και έχει δώσει ήδη ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Μια σειρά από επιστημονικές δημοσιεύσεις υποστηρίζουν ότι η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚτΜ. Η κατανάλωση περίπου 15 τόνων ξηράς τροφής κατά τη διάρκεια της ζωής, εκθέτει το άτομο σε μια σειρά από καρκινογόνες ουσίες που αποδεδειγμένα περιέχονται σε πολλές από τις συνήθεις τροφές των ανθρώπων, όπως π.χ. πολύ ψημένα ή τηγανισμένα ψάρια και κρέατα. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί περισσότερες από 10 ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες, προϊόντα αποικοδόμησης κυρίως των πρωτεϊνών, οι οποίες αποδεδειγμένα προκαλούν καρκίνο σε ποντικούς όταν χορηγούνται συστηματικά με την τροφή σε συγκεντρώσεις πάνω από 50-800 ppm, ανάλογα με τη φυλή των ποντικών. Επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΚτΜ επίσης με την κατανάλωση αλκοόλ καθώς και με τη διατήρηση σωματικού βάρους σε επίπεδα υψηλότερα του ορίου BMI, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση. (Το όριο BMI σε κιλά προκύπτει ως το γινόμενο του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα και του

αριθμού 25). Η κατανάλωση ενός ποτού την ημέρα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΚτΜ κατά 11-12%. Μεταξύ των παραγόντων που φαίνεται να προστατεύουν από το ΚτΜ περιλαμβάνονται η κατανάλωση τροφής πλούσιας σε ίνες, ω-3 και ω-9 λιπαρά οξέα και φυτοοιστρογόνα. Οι ίνες (υπάρχουν κυρίως στα δημητριακά ολικής αλέσεως) βοηθούν τις κενώσεις και συνακόλουθα τη γρήγορη αποκομιδή των καρκινικών ενώσεων που συνυπάρχουν με την τροφή, εμποδίζοντας έτσι τη συγκέντρωσή τους στο γαστρεντερικό σύστημα να υπερβεί κάποια όρια. Πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα είναι ορισμένα είδη ψαριών, πολλά από τα οποία απαντώνται συχνά σε μεσογειακού τύπου δίαιτες. Πλούσιο σε ω-9 λιπαρά είναι κυρίως το ελαιόλαδο. Τα ω-9 λιπαρά είναι πολύ λιγότερο ευάλωτα σε οξείδωση συγκρινόμενα με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που υπάρχουν π.χ. στο ηλιέλαιο. Αναφέρθηκε παραπάνω ότι τα φυτοοιστρογόνα έχουν την ικανότητα να δρουν ανταγωνιστικά σε σχέση με τα οιστρογόνα, αμβλύνοντας έτσι την προκαρκινική δράση των τελευταίων. Τα πλέον μελετημένα φυτοοιστρογόνα είναι οι ισοφλαβόνες (απαντώνται κυρίως στη σόγια και κάποιες ρίζες), οι λιγνάνες (σε φρούτα και λαχανικά) και τα κουμεστάνια (σε φύτρα, βλαστάρια και κάποιες ρίζες). Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση τροφής πλούσιας σε φυτοοιστρογόνα προσφέρει σημαντική προστασία όχι μόνο έναντι του ΚτΜ αλλά και του καρκίνου του προστάτη, και του παχέος εντέρου. Ορισμένα φυτοοιστρογόνα σχηματίζονται στον πεπτικό σωλήνα με μεταβολισμό χημικών ενώσεων της τροφής από την χλωρίδα του εντέρου. Έχει προταθεί η μετάλλαξη των μικροοργανισμών που συνιστούν τη χλωρίδα του εντέρου ώστε να γίνει περισσότερο παραγωγική σε φυτοοιστρογόνα. Αυτό ενδεχομένως θα αποτελούσε σημαντική συμβολή της βιοτεχνολογίας στην πρόληψη του καρκίνου αλλά και άλλων παθήσεων (π.χ. καρδιαγγειακών).

Οι παρεμβάσεις της NBCC έδωσαν νέα ώθηση και στη βασική έρευνα γύρω από τον καρκίνο του μαστού. Στο επίκεντρο της αντικαρκινικής έρευνας την τελευταία δεκαετία βρίσκονται οι μηχανισμοί εμφάνισης της αρχικής μεταπλασίας με ανατροπή των περιορισμών κυτταρικού

πολλαπλασιασμού, αυτοί της μετεξέλιξης της σε δυσπλασία με αποτροπή της απόρριψης των ανεξέλεγκτα πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων καθώς και αυτοί της πλήρους απεξάρτησης των μεταλλαγμένων κυττάρων από συστατικά του άμεσου περιβάλλοντός τους (διήθηση). Διαπιστώθηκε ότι στο προεμμηνοπαυσιακό φυσιολογικό μαστικό ενδοθήλιο, ιστό όπου η εμφάνιση καρκίνου είναι ιδιαίτερα συχνή, τα κύτταρα που περιέχουν ERα (κύτταρα ERα+) αντιπροσωπεύουν το 7% του συνόλου, ενώ το ποσοστό των ERα+ που είναι σε φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού μόλις το 0,01% του συνόλου, ως εάν η παρουσία ERα να είναι ασυμβίβαστη με το κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Μεταεμμηνοπαυσιακά, τα αντίστοιχα ποσοστά διαμορφώνονται σε 42 και 0,04%, αντίστοιχα, ως εάν η εξάπλωση της παρουσίας των κυττάρων ERα+ να μην οφείλεται σε άρση των περιορισμών πολλαπλασιασμού τους αλλά σε επιμήκυνση του μέσου χρόνου ζωής τους. Αντίθετα, στο υπερπλαστικό μαστικό επιθήλιο, όπου τα αντίστοιχα ποσοστά διαμορφώνονται σε 45 και 0,42%, η ανατροπή των περιορισμών πολλαπλασιασμού των ERα+ κυττάρων είναι προφανής. Ειδικά δε στο εντοπισμένο καρκίνωμα DCIS η ως άνω ανατροπή φαίνεται να είναι πλήρης. Τέλος, σε διηθητικά κύτταρα ΚtM η παρουσία ERα αξιοποιείται για την προαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού παρουσία οιστρογόνων και επομένως τα αντιοιστρογόνα μπορούν να είναι χρήσιμα ως μέσον καταστολής της ορμονικής επαγωγής του πολλαπλασιασμού. Πρόσφατα διαπιστώθηκε η ύπαρξη δεύτερου τύπου υποδοχέα οιστρογόνων (ERβ), ο οποίος εμφανίζεται σε πολλές μορφές, κάποιες από τις οποίες εμφανίζονται να καταστέλλουν τη δράση του ERα. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι οι μαστικές νεοπλασίες περιέχουν κύτταρα ERβ+ σε βαθμό αντιστρόφως ανάλογο της διηθητικότητας που τις χαρακτηρίζει ως εάν η μιτογονική δράση του ERα να παρεμποδίζεται από την παρουσία ERβ. Η εκδοχή αυτή ενισχύεται από ευρήματα που συγκλίνουν υπέρ της άποψης ότι η αύξηση του λόγου ERβ:ERα συνδέεται με αντοχή στην ταμοξιφαίνη, προφανώς κατ' επέκταση ανάλογης απεξάρτησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού από τα οιστρογόνα. Κατ' αναλογία, η παρεμπόδιση της δράσης του ERα μέσω της υπερέκφρασης του ογκογονιδίου c-erbB2 συνδέεται

με αντοχή όχι μόνο στην ταμοξιφαίνη αλλά και στο ισχυρό συμβατικό αντιοιστρογόνο ICI 182,780. Η διηθητική ικανότητα του ΚτΜ συσχετίζεται επίσης με την παρουσία ορισμένων πρωτεϊνών όπως π.χ. η PTHrP. Η παραγωγή PTHrP παρατηρείται σε πρωτοπαθή καρκινώματα σε ποσοστό 50-60%, και έχει συσχετισθεί θετικά με την διηθητικότητά τους. Το ότι οι όγκοι ERα+ δίνουν συχνότερα μεταστάσεις στα οστά μάλλον οφείλεται στην αξιοποίηση του υποδοχέα για την αύξηση της παραγωγής PTHrP παρουσία οιστρογόνων. Μία από τις επιδιώξεις του έργου ΕΚΒΑΝ66 είναι η ανάπτυξη αντιοιστρογόνων ικανών να καταστέλλουν την επαγωγή της PTHrP από τα οιστρογόνα.

Σε άμεση σχέση με τα παραπάνω, οι νέες προσεγγίσεις θεραπείας του ΚτΜ που μεθοδεύονται διεθνώς αποσκοπούν στην παρεμπόδιση της δράσης του ERα με ιστοειδικά αντιοιστρογόνα, της δράσης του ογκογονιδίου c-erbB2 με αναστολείς της ενεργότητας κινάσης που το διακρίνει καθώς και με αντισώματα, της διηθητικότητας του ΚτΜ με αντιοιστρογόνα (παρεμπόδιση της επαγωγής PTHrP) καθώς και με ειδικούς αναστολείς ενζυμικών δράσεων (αναστολείς MMPs) και ογκογονιδίων (αναστολείς FTase) που προάγουν τη διηθητικότητα, και τέλος μέσω της ανασύστασης της κυτταροτοξικής δράσης κομβικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων (p53, κ.ά.). Τα ογκογονίδια καθοδηγούν το κύτταρο να παράγει ογκοπρωτεΐνες που με τον ένα ή τον άλλο τρόπο συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό και τη διηθητικότητα των κυττάρων του ΚτΜ. Αντίθετα, η απώλεια της δράσης ή της παραγωγής ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών συμβάλλει στην αθανатоποίηση των μεταλλαγμένων κυττάρων.

Στο ΕΙΕ λειτουργεί από το 1980 ειδικό εργαστήριο μέτρησης ορμονικών υποδοχέων σε βιοψίες ΚτΜ που προέρχονται από μεγάλο αριθμό νοσοκομείων, κυρίως της πρωτεύουσας. Το εργαστήριο έχει αναλύσει μέχρι σήμερα περισσότερες από 18.000 βιοψίες προκειμένου να διαπιστώσει τον ορμονοεξάρτητο (ERα+) ή όχι (ERα-) χαρακτήρα των όγκων και έτσι να καθοδηγήσει τον κλινικό στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, δεδομένου ότι μόνο οι όγκοι ERα+ ανταποκρίνονται στα

αντιοιστρογόνα. Η ανανέωση και η επέκταση της υλικοτεχνικής υποδομής του εργαστηρίου χρηματοδοτήθηκε πρόσφατα από τη ΓΓΕΤ (έργο 96 ΕΠΥ 19Ε) με αποτέλεσμα αυτό να μπορεί σήμερα να προσφέρει μια σειρά υπηρεσιών που σχετίζονται με την πρόγνωση της εξέλιξης του ΚτΜ βασισμένη σε ορισμένους από τους δείκτες μεταλλαγής και διηθητικότητας που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Περισσότερες πληροφορίες για τη δραστηριότητα του εργαστηρίου και τις παρεχόμενες υπηρεσίες υπάρχουν στην ιστοσελίδα της Μονάδας Βιοϊατρικών Εφαρμογών του IBEB: <http://www.eie.gr/Services/MBE.htm>

Συζήτηση

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Προς τον κ. Βασίλαρο θέλω να κάνω μια απλή ερώτηση, ποιός καρκίνος έχει καλύτερη πρόγνωση, αυτός που έχει υποδοχείς ή αυτός που δεν έχει, και ποια θεραπεία ακολουθούμε σε κάθε περίπτωση;

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Πάντα πιστεύουμε ότι οι όγκοι που έχουν υποδοχείς συμπεριφέρονται καλύτερα και είναι πιο καλής πρόγνωσης. Εάν μας το επιτρέπουν και άλλες συνθήκες, αντιμετωπίζονται με ορμονικούς χειρισμούς και όλο αυτό έχει σχέση και με την ηλικία της γυναίκας, εάν είναι προεμμηνοπαυσιακή ή μεταεμμηνοπαυσιακή.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Γιατί ορισμένοι όγκοι που έχουν υποδοχείς δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη;

Μ.ΑΛΕΞΗΣ: Μια παράμετρος που καθορίζει την ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη είναι η παρουσία ορισμένων αρνητικών παραγόντων, συγκεκριμένα του c-erbB2, που είναι γνωστό ότι έχει δυνατότητα να αποσυντονίζει την επικοινωνία, ανάμεσα στην ταμοξιφαίνη και στον υποδοχέα.

Εάν λοιπόν μια ασθενής ανταποκρίνεται στην ταμοξιφαίνη ενώ μια άλλη δεν ανταποκρίνεται, είναι πιθανόν να οφείλεται στην υπερέκφραση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης.

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Η ύπαρξη ή όχι θετικότητας των υποδοχέων δεν είναι το μόνο. Όταν καθόμαστε κάτω για να εξατομικεύσουμε τη θεραπεία, παίρνουμε πληροφορίες από διάφορες παραμέτρους.

Μπορεί να είναι μεν θετικοί οι υποδοχείς, αλλά να υποχρεωθούμε να δώσουμε χημειοθεραπεία, αντί ορμονοθεραπεία. Τούτο γίνεται γιατί ταυτόχρονα μπορεί να έχει ένα c-erbB2 εντόνως θετικό, διήθηση λεμ-

φαγγείων, ή άλλες παραμέτρους. Δεν μπορεί κανένας απλώς να στηριχθεί σε μια παράμετρο.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Όταν η γυναίκα έχει γαλακτομαστίτιδα υπάρχει περίπτωση να παρουσιάσει καρκίνο;

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Εννοείτε μια φλεγμονή, όχι δεν παίζει ρόλο. Παλαιότερα υπήρχε η άποψη ότι προηγηθείσα φλεγμονή μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο, αλλά αυτό δεν νομίζω ότι είναι σωστό.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Υπάρχουν αποτελέσματα στην Αυστραλία με το εμβόλιο κατά του καρκίνου του μαστού που δοκιμάζεται στην Ελλάδα;

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Ο κύριος θέλει να μάθει εάν υπάρχουν αποτελέσματα στην Αυστραλία. Στη φάση ένα και δυο ναι. Ατυχώς όμως οι προσπάθειες που έγιναν στη φάση δύο, μιλώ για τους ασθενείς που ήταν σε προχωρημένα στάδια και ενώ είχαν επιδείξει αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή έντονη ανταπόκριση των T-λεμφοκυττάρων, δεν ήταν δυνατόν σ' αυτή τη φάση της νόσου να αποδώσουν κλινικά.

Γι' αυτό η επιλογή που έγινε εδώ, είναι μια ομάδα ούτε πολύ αρχόμενου καρκίνου, αλλά ούτε και πολύ προχωρημένου. Είναι μια ομάδα που περιμένουμε να αναπτύξει σε ένα ποσοστό μεταστάσεις, μέσα στην πρώτη τριετία ή πενταετία. Γι' αυτό την επιλέξαμε, προκειμένου να δούμε εάν πράγματι το εμβόλιο αποδίδει.

Αλλά δεν είμαστε οι μόνοι. Σήμερα στο Cancel Memorial στη Νέα Υόρκη γίνεται εμβολιασμός. Η πρωτοτυπία μας είναι η σύνδεση αυτής της πρωτεΐνης με τον πολυσακχαρίτη που αυξάνει πάρα πολύ την αντιγονική δράση του εμβολίου. Ελπίζουμε ότι αυτό μπορεί, και λέω μπορεί γιατί δεν το ξέρουμε ακόμα, να αποδώσει. Θα φανεί μετά από δυο χρόνια.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Εσείς έχετε αποτελέσματα με τη τρίτη φάση;

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Αποτελέσματα τρίτης φάσεως δεν υπάρχουν πουθενά στον κόσμο και γι' αυτό έχει σημασία αυτό που κάνουμε.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Εκτός των μεθόδων που αναφέρατε, σε ποιές περιπτώσεις ο γιατρός κάνει εφαρμογή της μαστογραφίας, της έγχυσης ραδιενεργού ραδιοϊσοτόπου, της χρωστικής μεθόδου, υπάρχουν δείκτες για τον πολύ γενικό πληθυσμό, πρώιμης ανίχνευσης καρκίνου του μαστού, ή προκαρκινικών καταστάσεων;

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Όχι δεν υπάρχουν. Και αυτό είναι πολύ ωραίο που ρωτήσατε, γιατί ατυχώς σήμερα, πάνε οι γυναίκες για να κάνουν έλεγχο καρκινικών δεικτών, προκειμένου να μάθουν αν έχουν ή δεν έχουν καρκίνο, αυτό είναι μια μεγάλη πλάνη. Στις γυναίκες που αύριο θα χειρουργήσουμε και ξέρουμε πως έχουν καρκίνο μαστού, οι δείκτες είναι φυσιολογικοί. Εάν στην προεγχειρητική αξιολόγηση ένας ή δυο δείκτες είναι θετικοί, που είναι σπάνιο σε ένα χειρουργήσιμο καρκίνο, τότε είμαστε πολύ ανήσυχoi και ψάχνουμε μήπως υπάρχουν μεταστάσεις.

Εξετάζουμε τους δείκτες προεγχειρητικά, για να έχουμε μια βασική γραμμή αναφοράς και να μπορούμε κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης να δούμε αλλοιώσεις.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Όσον αφορά τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού και επειδή μιλήσαμε για δείκτες, έχει γίνει ένας αρκετά μεγάλος θόρυβος τα τελευταία χρόνια με το BRCA I και II. Θα ήθελα να ρωτήσω όσον αφορά την Ελλάδα, όπου δεν έχουν γίνει ακόμα ακριβείς μελέτες, για το ποιές είναι οι κατανομές των μεταλλάξεων στα δυο αυτά γονίδια, και τι σχέση έχουν αυτές οι μεταλλάξεις με τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού.

Πόσο αποτελεσματικό είναι τελικά, οι ελληνίδες να ζητάνε να υποβληθούν σε αυτές τις εξετάσεις; Διότι ειδικά στον ιδιωτικό τομέα, των διαγνωστικών κέντρων έξω, γίνεται μια μάχη αυτή τη στιγμή, από συναδέλφους επιστήμονες, οι οποίοι θέλουν να λένε ότι προσφέρουν αυτές τις εξετάσεις για την προστασία των γυναικών, όσον αφορά το BRCA I και II. Απλά θα ήθελα τη γνώμη σας.

Μ.ΑΛΕΞΗΣ: Είναι γνωστό ότι οι βλάβες στα BRCA I και II, είναι λιγότερο συχνές σε σχέση με τις βλάβες που βλέπει κανείς συνήθως στο καρ-

κινικό γένωμα. Υπάρχουν δηλαδή και άλλα γονίδια που είναι πιο κεντρικής σημασίας στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Επομένως εγώ θα έλεγα, ότι μόνο επικουρικά θα μπορούσε κάποιος, στην περίπτωση που υπάρχει όντως ένα ιστορικό στην οικογένεια το οποίο να προδιαθέτει για κληρονομικό καρκίνο, να ζητήσει την επιβεβαίωση με μια ανάλυση.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Και όχι μόνο για την συγκεκριμένη γυναίκα, αλλά και για την μητέρα της ή για άλλους συγγενείς.

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Επί του συγκεκριμένου θέματος θα ήθελα να πω, ότι υπάρχουν ορισμένες μονάδες που προχωρούν στον πλήρη έλεγχο. Στον Δημόκριτο και στον Άγιο Σάββα υπάρχει δυνατότητα. Εμείς από πολλά χρόνια μετράμε μόνο έξι ζώνες μετάλλαξης.

Θεωρήσαμε ότι αυτό είναι αρκετό. Τουλάχιστον να έχουμε κάποια πληροφορία. Εάν έχουμε πολλές από τις έξι ζώνες με κάποια μετάλλαξη, τότε ανησυχούμε.

Σαν παράδειγμα αναφέρω ότι πριν από καιρό ήρθε η νεαρή κόρη ασθενούς μου, έχω χειρουργήσει για καρκίνο του μαστού την μητέρα και την αδελφή της, ζητώντας τη συμβουλή μου για να προχωρήσει σε εξωσωματική προσπάθεια. Ζητώ λοιπόν να γίνει γονιδιακός έλεγχος, που έρχεται αλλοιωμένος. Της προτείνω να μην κάνει καμία προσπάθεια. Αγνοεί την σύστασή μου, κάνει το παιδάκι της, αλλά ένα χρόνο μετά εμφανίζει καρκίνο μαστού.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Μπορεί να βασιστεί κανένας και στα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα άλλων, Ιταλίας, Σουηδίας, που υπάρχει σειρά αντιφατικών αποτελεσμάτων αλλά κάπου μπορεί κανείς να βγάλει ένα συμπέρασμα. Όλα αυτά βεβαίως θα βοηθήσουν στο να γίνει και το ελληνικό πρότυπο.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Ήθελα να ρωτήσω τον κ. Αλέξη, πως εξηγείται ότι στις βόρειες χώρες ο καρκίνος μαστού είναι σχεδόν σε ενδημική μορφή, ενώ στις χώρες της Άπω Ανατολής είναι πολύ μικρός, έως σχεδόν ανύπαρκτος;

Μ.ΑΛΕΞΗΣ: Μόνο εικασίες μπορεί να κάνει κάποιος. Ένας λόγος που συχνά προβάλλεται σε εγκυρότητα περιοδικά, είναι αυτό που σας ανέφερα ήδη, δηλαδή η διατροφή - στην Άπω Ανατολή καταναλώνουν τροφές που περιέχουν φυτοοιστρογόνα - και ο διαφορετικός τρόπος ζωής που τους χαρακτηρίζει. Επίσης ανέφερα ότι η επικινδυνότητα ανάπτυξης καρκίνου συναρτάται με το πόσο εκτίθεται το επιθήλιο στα οιστρογόνα.

Αν λοιπόν κατά τη διάρκεια μιας ζωής, εμείς καταναλώνουμε τροφές οι οποίες περιορίζουν τη δράση των οιστρογόνων, κερδίζουμε ένα συγκριτικό πλεονέκτημα. Εκτιθέμεθα λιγότερο στις ίδιες τις ορμόνες μας, όταν είναι γνωστό και γενικά αποδεκτό παγκοσμίως, ότι αυτές προάγουν την καρκινογένεση.

Το μοντέλο ορμονικής καρκινογένεσης, όπως υπάρχει αυτή τη στιγμή στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι ένα παιχνίδι της τύχης. Το γονιδίωμα μας, των τριών δισεκατομμυρίων βάσεων, για να πολλαπλασιαστεί πρέπει να αξιοποιήσει κάποια μόρια που λέγονται πολυμεράσες, τα οποία όμως δεν είναι αλάνθαστα, κάνουν ένα σφάλμα για κάθε εκατομμύριο βάσεων που αντιγράφουν. Κάθε φορά που το κύτταρο πολλαπλασιάζεται συσσωρεύονται τρεις χιλιάδες τυχαίες μεταλλάξεις. Κάποιες από αυτές θα αλλοιώσουν φρουρούς του κυττάρου και αναπόφευκτα θα οδηγήσουν στην καρκινογένεση.

Επομένως όσο εμποδίζουμε τα κύτταρα να πολλαπλασιαστούν, καταναλώνοντας τροφές που περιορίζουν τη δράση των οιστρογόνων, τόσο περιορίζουμε την πιθανότητα να εμφανίσουμε καρκίνο.

Η Μεσογειακή διαίτα των προηγούμενων δεκαετιών είχε το ίδιο συγκριτικό πλεονέκτημα με τη διαίτα των Άπω Ανατολιτών. Αντίθετα, οι δυτικές δίαιτες δεν περιέχουν καθόλου φυτοοιστρογόνα. Χρησιμοποιούνται άλευρα που με την αποφλοιώση έχουν απομακρυνθεί οι λιγνάρες, δεν καταναλώνονται συχνά όσπρια, δεν καταναλώνονται συχνά λαχανικά. Επίσης, η κατανάλωση αλκοόλης είναι μια συνήθεια που βρίσκει κάποιος αρκετά συχνά στους ανθρώπους των δυτικών ανεπτυγμένων κοινωνιών, περισσότερο απ' ότι τη βλέπει σε κάποιες άλλες κοινωνίες, και νομίζω ότι όλα αυτά συνεισφέρουν στην αύξηση της πιθανότητας. Δεν θεωρώ

δηλαδή ότι το γονιδίωμα των λευκών ανθρώπων τους προδιαθέτει σε καρκίνο του μαστού, νομίζω ότι είναι οι διατροφικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής, ίσως και το περιβάλλον, σε μικρότερο όμως βαθμό.

Είναι γνωστό ότι υπάρχει πολύ περισσότερη μόλυνση, λόγω της βιομηχανικής βάσης των οικονομιών του δυτικού κόσμου. Το Ντι - Ντι - Ντι είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με αύξηση του ποσοστού καρκινογένεσης.

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Θα ήθελα να συμπληρώσω κάτι στο πρακτικό μέρος του θέματος. Είναι γνωστή η επιδημιολογική παρατήρηση με τους μετανάστες. Δεν είναι φυλετικό προτέρημα ότι οι Άπω Ανατολίτες έχουν τον λιγότερο καρκίνο μαστού. Αυτές οι οποίες μετανάστευσαν και πήγαν από την Ιαπωνία στην Αμερική, διατήρησαν το "φυλετικό" ως το πούμε προτέρημα, στην πρώτη γενιά. Από εκεί και πέρα, μόλις μπήκαν στον τρόπο ζωής της Αμερικής, αυξήθηκαν οι κίνδυνοι και εξισώθηκαν με αυτούς των γυναικών της Αμερικής.

Επομένως είναι τρόπος ζωής και δεν είναι μόνο η διαίτα, είναι όλα αυτά που κουβαλάει μαζί ο δυτικός πολιτισμός. Και στην Αίγυπτο το ίδιο έχει παρατηρηθεί με τη χρήση του αλεύρου. Παλιότερα οι Αιγύπτιοι είχαν σπάνια καρκίνο του παχέος εντέρου, από τότε όμως που άλλαξαν το αλεύρι τους και αγόρασαν τα αμερικάνικα αλεύρια, άρχισε ο καρκίνος του παχέος εντέρου να αυξάνει. Είναι τρόπος ζωής.

Μ.ΑΛΕΞΗΣ: Ειδικά το αποφλοιωμένο άλευρο δεν βοηθάει την απομάκρυνση των οιστρογόνων μέσω των κοπράνων, ενώ αντίθετα τα όσπρια και το ψωμί ολικής αλέσεως αποδεδειγμένα βοηθούν την απομάκρυνση οιστρογόνων μέσω αυτής της οδού.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Εάν οι ορμόνες πέφτουν μετά την εμμηνόπαυση, μειώνεται δηλαδή το ύψος τους μέσα στον οργανισμό, πως τότε υπάρχει συχνότερος καρκίνος σε μεγαλύτερες ηλικίες γυναικών;

Μ.ΑΛΕΞΗΣ: Συσσωρευτικά έχουν ήδη δράσει. Αυτό που ανέφερα είναι ότι κατά τη διάρκεια μιας ζωής, συσσωρεύονται οι πιθανότητες, οι

οποίες εμφανίζονται ως καρκίνος στο τέλος της ζωής. Επομένως δεν έχει σημασία εάν στο τέλος της ζωής μας έχουμε χαμηλά οιστρογόνα.

Θα σας αναφέρω μια παρατήρηση που δημοσιεύθηκε πολύ πρόσφατα σε ένα εγκυρότατο περιοδικό. Υπάρχουν δυο τύποι γονιδίων, που μέσω του μεταβολισμού, καθορίζουν τα επίπεδα οιστρογόνων στην κυκλοφορία.

Είναι το ένζυμο του CYP17 γονιδίου, το οποίο όταν είναι πολύ ενεργό δίνει μεγαλύτερη συγκέντρωση οιστρογόνων στην κυκλοφορία. Τα άτομα που είναι ομοζυγώτες (έχουν δυο κόπιες) του ενεργού γονιδίου, έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού. Αντίθετα, τα άτομα που έχουν το ένζυμο που υπολειπεται έχουν σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο.

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Μην νομίζετε όμως ότι δεν υπάρχουν οιστρογόνα και μετά την εμμηνόπαυση. Υπάρχουν γιατί συνεχίζεται η παραγωγή, βέβαια σε μικρότερο ποσοστό. Όσο πιο ευτραφής είναι η γυναίκα, τόσο πιο πολλά οιστρογόνα παράγει.

Μ.ΑΛΕΞΗΣ: Το γεγονός ότι η ηλικία των πρώτων εμμήνων μετατοπίζεται συνεχώς σε μικρότερες ηλικίες και η ηλικία της εμμηνόπαυσης σε μεγαλύτερες ηλικίες συσχετίζεται με το γεγονός ότι το επίπεδο ζωής έχει ανέβει. Δεν κουραζόμαστε τόσο πολύ, τρώμε περισσότερο χωρίς να διατρεφόμαστε καλύτερα, ζούμε επίσης περισσότερο.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Σε μέρη που υπάρχουν ραδιούχα λουτρά, παρατηρείται αύξηση καρκίνου στους κατοίκους; Και μια άλλη ερώτηση, είναι μεταδοτικός ο καρκίνος;

Σ.ΒΑΣΙΛΑΡΟΣ: Δεν ξέρω για τα ραδιούχα, πάντως ξέρω ότι δεν είναι μεταδοτικός αλλιώς θα είχαμε χαθεί όλοι.

ΝΕΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ
ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή κ. Κ. Σέκερη

Η αποψινή εκδήλωση περιλαμβάνει τρεις ομιλίες των καθηγητών κ. Διον. Κόκκινου, Στυλ. Ράπτη και Χ. Μουτσόπουλου στις αντίστοιχες θεματικές ενότητες της ειδικότητάς τους.

Τους ευχαριστούμε που είχαν την καλοσύνη να δεχτούν αυτή την πρόσκληση. Γνωρίζουμε ότι όλοι τους είναι εξαιρετικά πολυάσχολοι και πολυζήτητοι, λόγω της ιδιαίτερης ακτινοβολίας τους.

Οι σημερινοί ομιλητές μας συνδυάζουν το ιατρικό ήθος, την ιατρική γνώση, τη μεταδοτικότητα και το ερευνητικό ταλέντο, έναν απαραίτητο συνδυασμό ιδιοτήτων για έναν ακαδημαϊκό δάσκαλο.

Επί πλέον θεραπεύουν τρεις τομείς της ιατρικής, που συμπεριλαμβάνουν περίπου το 80% των νοσημάτων από τα οποία σήμερα πάσχουμε.

Πιστεύω πως όλοι σας είχατε παρακολουθήσει προ καιρού την Χριστουγεννιάτικη παράσταση με τους τρεις διάσημους τενόρους, Πλάσιτο Ντομίγκο, Λουτσιάνο Παβαρότι και Χοσέ Καρέρας, που ήταν το ύψος της καλλιτεχνικής μουσικής απόδοσης. Νομίζω λοιπόν ότι σήμερα σας προσφέρουμε κάτι ανάλογο στον επιστημονικό ιατρικό χώρο.

Καρδιοαγγειακά νοσήματα

Διονύσιος Κόκκινος

*Καθηγητής Καρδιολογίας στην Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών*

Κυρίες και κύριοι, ευχαριστώ ιδιαίτερα το Δ.Σ. του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και όλως ιδιαίτερα τον καθηγητή κύριο Σέκερη γι' αυτή την εξαιρετικά τιμητική πρόσκληση.

Και ομολογώ κύριε Σέκερη ότι αυτό τον παραλληλισμό των τριών τενόρων θα τον κρατήσω για πολλά χρόνια, γιατί καλύτερο δεν έχω ακούσει. Ευχαριστώ πάρα πολύ. Ωστόσο είναι ένα δύσκολο έργο, όταν το ακροατήριο είναι, όχι μόνο ιατρικό.

Και θα μου επιτρέψετε στη φιλοφρόνηση που είπατε ότι θεραπεύουμε και τις τρεις πλευρές της ιατρικής, να θυμίσω την ατυχία του Αλεξάνδρου Ραγκαβή. Ο Αλέξανδρος Ραγκαβής ήταν πρέσβης της Ελλάδος στο εξωτερικό, διετέλεσε Υπουργός, πολυμαθέστατος, ήταν και συγγραφέας και ποιητής και διπλωμάτης και είπαν γι' αυτόν ότι είχε την ατυχία να τον αγαπήσουν και οι εννέα Μούσες μαζί.

Όταν λοιπόν κανείς επιδιώκει να κατακτήσει τρεις χάριτες μαζί, καμιά φορά δεν αποκτά καμία, είναι και αυτός πάντα ο κίνδυνος του πολύπλευρα ασχολούμενου με την ιατρική.

ΠΡΟΟΔΟΙ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η καρδιολογία έχει σημειώσει και αυτή τα τελευταία πενήντα χρόνια κοσμοϊστορικές εξελίξεις, τόσο διαγνωστικές, όσο και θεραπευτικές. Δεν πρέπει να ξεχνάμε, αυτή είναι και η αγάπη του προσκαλούντος μας καθηγητού κ. Σέκερη, ότι οι βιοχημικές εξελίξεις ήταν σημαντικότερες.

Διαγνωστικές πρόοδοι

Στη διάγνωση του εμφράγματος με βιοχημικούς δείκτες οι τρανσαμινάσες αρχικά, η κρεατινική κινάση (CPK) στη συνέχεια, ιδιαίτερα με τον προσδιορισμό του μυοκαρδιακού ισοενζύμου (CPK-MB) και τελευταίως οι τροπονίνες ήτοι T και I, έχουν δώσει μια εξαιρετική διαγνωστική ικανότητα στο να επισημάνουμε το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όλες οι ουσίες απελευθερώνονται κατά την καταστροφή των μυοκυττάρων. Όταν επιτυγχάνουμε διαγνωστική ακρίβεια 96% αλλά και σημαντική προγνωστική αξία σε ένα οξύ επεισόδιο, δεν είναι καθόλου μικρό επίτευγμα. Εξ άλλου, η πολύ μεγάλη ειδικότης των τροπονινών έχει δώσει τη λαβή στην επισήμανση μιας νέας ενότητας, της ελαχίστης μυοκαρδιακής βλάβης (minimal myocardial damage). Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται σε καταστάσεις βαρείας ισχαιμίας, στις οποίες παρατηρείται και μία μικρού βαθμού νέκρωση του μυοκαρδίου, ή μετά από επεμβατικές καρδιακές πράξεις, όπως αγγειοπλαστική, κυρίως μετά την τοποθέτηση stent. Ενδιαφέρουσα είναι η εξήγηση της ανόδου των τροπονινών στις καταστάσεις αυτές: Αποδίδεται σε εμβολή στο περιφερικό τμήμα των στεφανιαίων αγγείων, συσσωρευμένων αιμοπεταλίων ή εύθρυπτων στοιχείων της αθηροσκληρυντικής πλάκας. Αυτό καθαυτό το στοιχείο υποδηλοί μια πιο ασταθή πλάκα που όπως είναι αναμενόμενο συνοδεύεται από χειρότερη πρόγνωση.

Εξ άλλου ορισμένοι δείκτες χρόνιας φλεγμονής και κυρίως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, έχουν βρεθεί σε πολλαπλές συσχετίσεις, ένας άριστος προγνωστικός δείκτης, βραχυχρόνια σε οξεία επεισόδια, αλλά και μακροχρόνια σε αρρώστους με γνωστή ή όχι στεφανιαία νόσο, για την απώτερη πρόγνωση τους.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι σε μια ασταθή στηθάγχη, όσο πιο υψηλή είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη και ο προαναφερθείς δείκτης, η τροπονίνη για την οποία μίλησα πριν, τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση.

Δεν χρειάζεται να είναι κανείς ειδικός για να καταλάβει γιατί. Το κάθε ένα από τα σημεία αυτά, σημαίνει κάτι διαφορετικό. Η τροπονίνη

όπως προαναφέρθηκε, σημαίνει μικρές νεκρώσεις του μυοκαρδίου από περιφερικούς εμβολισμούς αιμοπεταλίων και θρομβμάτων της πλάκας. Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, σημαίνει επίσης ότι μέσα στο στεφανιαίο αγγείο υπάρχει μια αθηρωματική πλάκα, η οποία φλεγμαίνει και ως φλεγμαίνουσα μπορεί οιαδήποτε στιγμή να δημιουργήσει θρομβώσεις, εμβολές, σαν τον Βεζούβιο που είναι έτοιμος να εκραγεί. Άρα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη προϋποθέτει μια ενεργό φλεγμονή με δυσμενή επακόλουθα.

Εξ άλλου δεν αρκεί μόνο η διαπίστωση ότι η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει δυσμενή πρόγνωση. Έχει βρεθεί ότι παρεμβάσεις που βελτιώνουν την πορεία της στεφανιαίας νόσου συνοδεύονται από μείωσή της. Οι παρεμβάσεις αυτές είναι η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνης).

Ενώ εξ άλλου παλαιότερα υπήρχε για την πρόγνωση της χρόνιας στεφανιαίας νόσου μόνο ο προσδιορισμός της ολικής χοληστερόλης και των κλασμάτων της, HDL και LDL -της τελευταίας έμμεσα- και των τριγλυκεριδίων, κατά τα τελευταία έτη έχουν προστεθεί και δύο ακόμη ουσίες με αξιολογη προγνωστική αξία:

Η λιποπρωτεΐνη Lp(a), η οποία συνοδεύεται από υπερπηκτικότητα και έχει βρεθεί και από τη δική μας ομάδα ότι συσχετίζεται με την έκταση της στεφανιαίας νόσου γενικά αλλά και με τον αριθμό των πλήρως αποφραγμένων αγγείων.

Η ομοκυστεΐνη, η οποία αποτελεί μία ενδιάμεση ουσία κατά το μεταβολισμό της μεθειονίνης, αμινοξέος που λαμβάνεται με τις τροφές. Συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αλλά και χειρότερη πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου, πιθανώς γιατί έχει δυσμενή επίδραση στο ενδοθήλιο, την LDL χοληστερόλη και προ-θρομβωτική δράση.

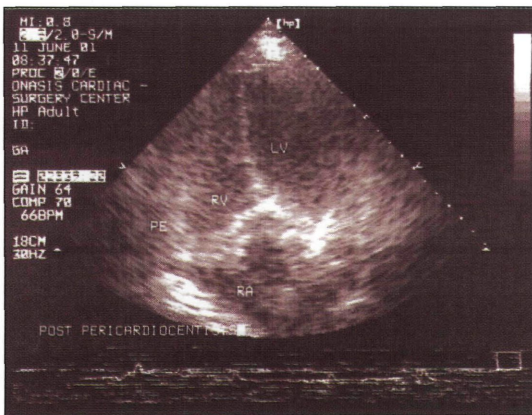
Το ενδιαφέρον είναι ότι η ομοκυστεΐνη μπορεί εύκολα να μειωθεί με τη χορήγηση μικρών δόσεων μιας κοινής βιταμίνης, του φυλλικού οξέος.

Βεβαίως η βιοχημεία έχει σημειώσει αλματώδεις εξελίξεις. Αλλά και η υπερηχογραφία, υπήρξε μια θεμελιώδης κατάκτηση των τελευταίων ετών. Ξεκίνησε σαν μια λεπτή γραμμή φωτός, που έβλεπε με εξαιρετική δυσκολία κινήσεις βαλβίδων ή μυοκαρδίου και σιγά σιγά έφθασε στη διδιάστατη εικόνα από την οποία θα δώσω μερικά παραδείγματα, σε πλήρη διερεύνηση των βαλβιδοπαθειών, συγγενών καρδιοπαθειών και λειτουργίας του μυοκαρδίου. Εξ άλλου σταθερά προοδεύει η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία που στις παραπάνω καταστάσεις προσθέτει πολύ μεγαλύτερη λεπτομέρεια.

Σήμερα οι πλείστες των συγγενών καρδιοπαθειών, και οι πλείστες των βαλβιδοπαθειών -πάνω από ποσοστό 90%- μπορούν να διερευνηθούν μόνο με την υπερηχογραφία και να στείλουμε τον άρρωστο στο χειρουργείο, μόνο με τη διερεύνηση αυτή εκτός αν θέλουμε να εξετάσουμε τα στεφανιαία του αγγεία, αν είναι άνω των πενήντα ετών.

Μερικά παραδείγματα:

Δεν χρειάζεται κανείς να έχει μεγάλες γνώσεις για να δει μια καρδιά μπροστά του την αριστερά κοιλία, τον αριστερό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και το δεξιό κόλπο και γύρω γύρω μια μεγάλη ποσότητα υγρού, η οποία συμπιέζει την καρδιά (Εικόνα 1Α+1Β).



Εικόνα 1Α
Μεγάλη ποσότης περικαρδιακού υγρού (βέλη).
Η δεξιά κοιλία πρακτικώς συμπιέται.

Εδώ ήταν η ένδειξη να βάλει κανείς μια βελόνα και να “ελευθερώσει” την καρδιά αυτή. Και επίσης δεν χρειάζεται κανείς να έχει μεγάλες γνώσεις, για να δει ότι εδώ βλέπουμε τη μιτροειδή βαλβίδα, και δη το στόμιό της.

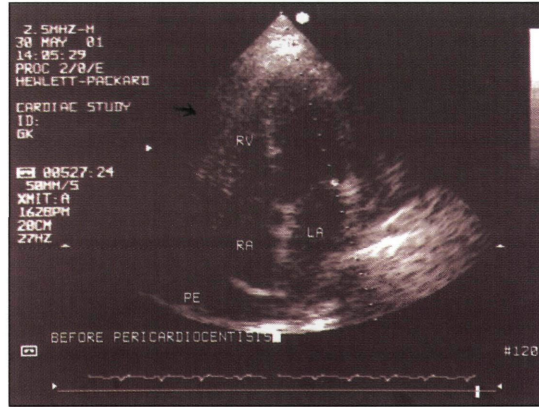
Δεν χρειαζόμαστε πια καθετηριασμό, εδώ ειδικώς, για να δούμε αν αυτή

η βαλβίδα χρειάζεται εγχείρηση ή βαλβιδοπλαστική. Επιτυγχάνουμε μια εξαιρετικά εναργή εικόνα, μόνο και μόνο με την υπερηχοκαρδιογραφία (Εικόνα 2).

Υπάρχουν συνεχείς εξελίξεις οι οποίες δεν σταματάνε ακόμα, και δεν προβλέπεται στο ορατό μέλλον, ότι θα σταματήσει η πρόοδος της υπερηχοκαρδιογραφίας. Έτσι, τρεις κυρίως εξελίξεις δείχνουν ότι θα προσφέρουν σημαντική βοήθεια στο μέλλον:

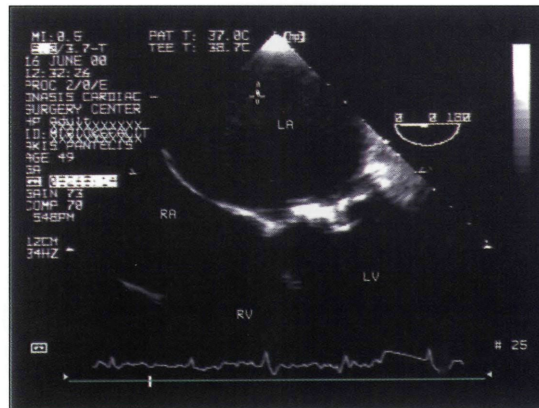
1. Η απεικόνιση της ροής του αίματος με την τεχνική κατά Doppler. Η τεχνική αυτή έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη σε πλείστες περιπτώσεις: Στη διερεύνηση της κίνησης του αίματος διαμέσου

των καρδιακών βαλβίδων. Με τον τρόπο αυτό καθορίζεται η ύπαρξη αλλά και η βαρύτης βαλβιδικής στένωσης αλλά και ανεπάρκειας. Στην απεικόνιση της ροής δια μέσου παθολογικών επικοινωνιών. Οι επικοινωνίες αυτές μπορεί να είναι συγγενείς, όπως η μεσοκολπική και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και ο ανοικτός βοτάλειος πόρος,



Εικόνα 1B

Μετά αφαίρεση 1.2l αιματηρού περικαρδιακού υγρού, σημαντική βελτίωση της πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας.



Εικόνα 2

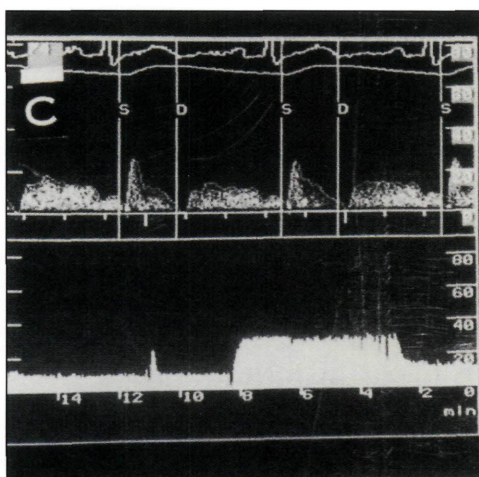
Μιτροειδική βαλβίς με στένωση, ασβέστωση, και ανεπάρκεια, ακατάλληλη δια διάνοιξη.

αλλά και επίκτητες, όπως η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μετά ένα έμφραγμα ή τραυματισμό της καρδιάς.

2. Η απεικόνιση της ροής του αίματος μέσα στις στεφανιαίες αρτηρίες.

Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει ακόμη πολλούς περιορισμούς αλλά τελειοποιείται συνεχώς. Είναι πολύ πιθανό ότι στο μέλλον θα χρησιμοποιείται επιτυχώς για να αποκλείσει τη νόσο των κυρίων στεφανιαίων αγγείων, αλλά κυρίως για να διερευνά τον τύπο της ροής των

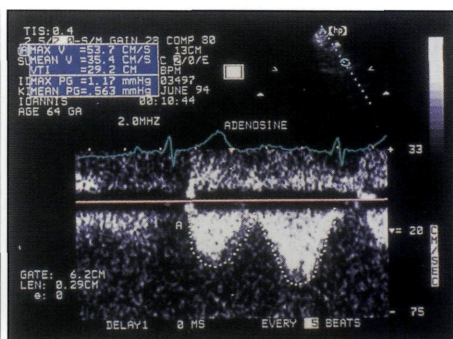
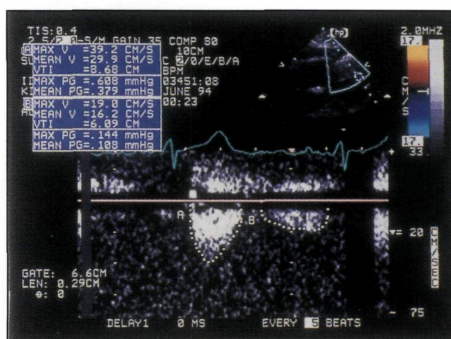
στεφανιαίων και κατ' ακολουθία τη βαρύτητα των στενωτικών στεφανιαίων αλλοιώσεων. Ήδη η ομάδα μας χρησιμοποιεί την τεχνική αυτή για την ανίχνευση της ροής της έσω μαστικής που χρησιμοποιείται ευρύτατα, όπως θα εκτεθεί παρακάτω, στις εγχειρήσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Εικόνα 3Α+3Β).



Εικόνα 3Α

Η αύξηση της ροής στην έσω μαστική αρτηρία μετά χορήγηση αδενοσίνης.

3. Την εισαγωγή της ηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης. Με την



Εικόνα 3Β

Ίδια εικόνα με καταγραφή κατά Doppler της ροής της έσω μαστικής υπερχλιδώς.

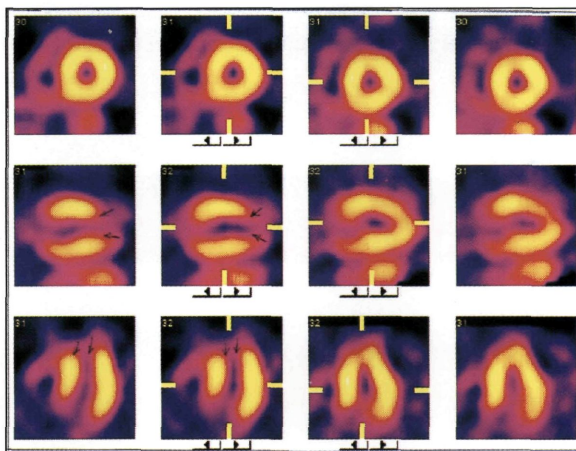
τεχνική αυτή ενίενται στην κυκλοφορία ουσίες αδιαπέραστες «σκιε- ρές» στους υπερήχους, που έτσι σκιαγραφούν το εσωτερικό κοιλοτή- των και αγγείων. Αποτέλεσμα είναι η μεγαλύτερη ευκρίνεια στις καταστάσεις που αναφέρθηκαν στις παραγράφους 1 και 2. Βασική όμως συνεισφορά της τεχνικής αυτής είναι η σκιαγράφιση της ροής δια μέσου των τριχοειδών αγγείων στο μυοκάρδιο. Έτσι δίδεται το μέτρο της στεφανιαίας αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Από τεχνικής πλευράς, σε συνάρτηση με όσα αναφέρθηκαν πιο πάνω, η μέθοδος δεν έχει φθάσει τα όριά της.

Μια επισήμανση όμως. Υπάρχουν πολλοί ειδικοί στην υπερηχοκαρ- διογραφία, που λένε ότι αυτή είναι η προτιμητέα μέθοδος. Υπάρχουν πολλοί ειδικοί στην πυρηνική καρδιολογία, όπως θα δείξω πιο κάτω, που ισχυρίζονται ότι αυτή είναι η προτιμητέα τεχνική. Είναι λάθος η μονομέρεια, για μια οιαδήποτε τεχνική.

Από την άλλη μεριά, και η πυρηνική καρδιολογία δεν έχει φθάσει τα όριά της. Μας βοηθάει να εκτιμήσουμε το μεταβολισμό του μυοκαρδίου, αλλά και την πρόσληψη ισοτόπων που εισέρχονται στο μυοκάρδιο με τα αιμοφόρα αγγεία, ακριβώς όπως τα θρεπτικά συστατικά του οργανισμού.

Στην εικόνα που ακολουθεί παρουσιάζε- ται ένα έλλειμμα πλή- ρως αναστρέψιμο. Το έλλειμμα εδώ, το δημι- ούργησε η ισχαιμία, η οποία ήταν αναστρέψι- μη. Η ισχαιμία καθιστά το μυοκάρδιο μειονε- κτικό, αλλά ευτυχώς αργότερα το μυοκάρ- διο αυτό ξαναβροίσκει την καλή του αιμάτωση (Εικόνα 4).



Εικόνα 4
Αναστρέψιμη ισχαιμία μυοκαρδίου μετά χορήγηση Θαλλίου 201 και κόπωση.

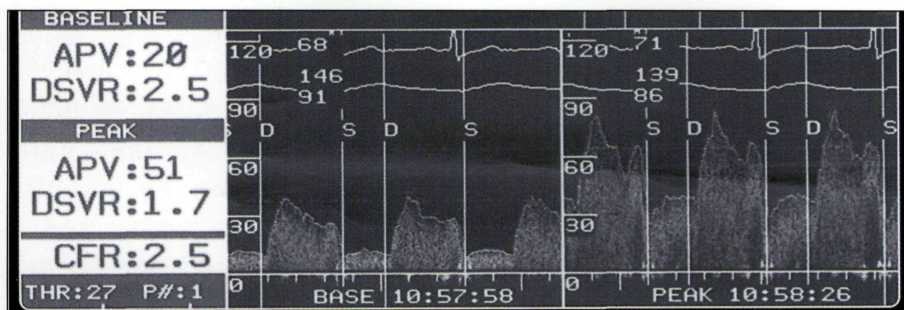
Με πιο εξελιγμένες τεχνικές δεν επισημαίνουμε μόνο την ισχαιμία. Εισερχόμεθα ακόμα πιο βαθιά στα μυστήρια του μεταβολισμού του κυττάρου. Όταν χορηγήσουμε σεσημασμένη αμμωνία δείχνει την αιμάτωση του αγγείου και όταν χορηγήσουμε σεσημασμένη γλυκόζη, δείχνει το μεταβολισμό της γλυκόζης από το μυοκάρδιο

Οι διάφοροι συνδυασμοί δείχνουν τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου αυτού. Αν έχει μειονεκτική αγγείωση αλλά διατηρείται ο μεταβολισμός γλυκόζης μπορούμε να αποφασίσουμε για το μέλλον του μυοκαρδίου αυτού, ότι δηλαδή είναι βιώσιμο. Το μυοκάρδιο αυτό βρίσκεται σε χειμέρια νάρκη, δηλαδή παρουσιάζει μειονεκτική λειτουργία – καρδιακή κάμψη λόγω χρόνιας ισχαιμίας. Όταν η αγγείωσή του αποκατασταθεί μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η λειτουργικότητά του θα αποκατασταθεί.

Η μαγνητική τομογραφία, είναι μια άλλη εξαιρετικά χρήσιμη τεχνική. Όλοι θα έχετε ακούσει πως ο τάδε ποδοσφαιριστής έκανε μαγνητική τομογραφία για το μηνίσκο του και τότε τον αγόρασε αντί δισεκατομμυρίων η τάδε ομάδα. Μπορούμε να δούμε τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, με τη μαγνητική τομογραφία, ωραία, αλλά όχι με απόλυτη ακρίβεια ακόμα, όπως θα πω πιο κάτω. Ωστόσο μπορεί να χρησιμεύσει στο μέλλον για να αποκλείει την αξιόλογη στεφανιαία νόσο των περισσότερων στεφανιαίων αρτηριών.

Στις συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως η στένωση του ισθμού της αορτής με την αξονική τομογραφία, παράλληλη απεικονιστική μέθοδο, δεν χρειάζεται πλέον να κάνει κανείς αγγειογραφία, μόνο με την αξονική τομογραφία, μπορεί να προωθήσει τον άρρωστο για να χειρουργηθεί.

Δυστυχώς, οι εικόνες που έδειξα της μαγνητικής απεικόνισης, δεν αρκούν ακόμη για να πάρουμε τη μεγάλη απόφαση για ένα συγκεκριμένο άρρωστο, όσον αφορά τα στεφανιαία του αγγεία, και ειδικότερα αν θα προβούμε σε αγγειοπλαστική ή εγχείρηση και σε ποιο σημείο: Το να εισέλθουμε στο στόμιο ενός αγγείου, εύκολα και γρήγορα με τον καθετηριασμό και τη στεφανιογραφία, με πολλαπλούς καθετήρες, που ο καθέ-



Εικόνα 5

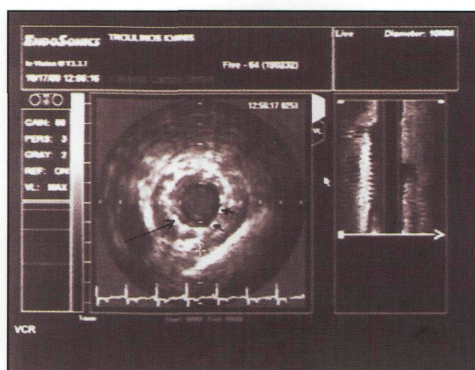
Αριστερή εικόνα: ροή ηρεμίας. Δεξιά: Υπερδιπλασιασμός μετά ενδοστεφανιαία χορήγηση αδενοσίνης.

νας παίζει το ρόλο του, όπως όλοι το ξέρετε, είναι πια κλασική μέθοδος. Σήμερα όμως μπορούμε να πάρουμε πληροφορίες μέσα από τον αυλό του αγγείου.

Στο πολύ ωραίο βιβλίο του κ. Χ. Μουτσόπουλου, υπάρχει στην παθολογία της καρδιάς, σε σχήμα η συστολική και διαστολική ροή των στεφανιαίων. Εδώ το πήραμε με ένα καθετήρα που βάλαμε, με σύρμα doppler μέσα από το αγγείο.

Στην Εικόνα 5 απεικονίζεται η ροή ηρεμίας, στη συστολή και τη διαστολή όπου χορηγήθηκε διπυριδαμόλη και υπερδιπλασιάστηκε η ροή. Επίσης είναι δυνατό να πάρουμε πληροφορίες από το εσωτερικό του αγγείου. Στην Εικόνα 6 έχουμε κάτι ακόμα πιο εντυπωσιακό, ένα ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα.

Οι εγχειρήσεις της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης βασίστηκαν στην εισαγωγή της στεφανιαίας αρτηριογραφίας. Οι εγχειρήσεις αυτές δεν έχουν ακόμα μειωθεί παρά τη σημαντική αύξηση των επεμβατικών



Εικόνα 6

Ενδοστεφανιαίο (ενδοαγγειακό - IVUS) υπερηχογράφημα. Ανάπτυξη ήπιας υπερπλασίας του ενδοθηλίου μετά τοποθέτηση stent (βέλος).

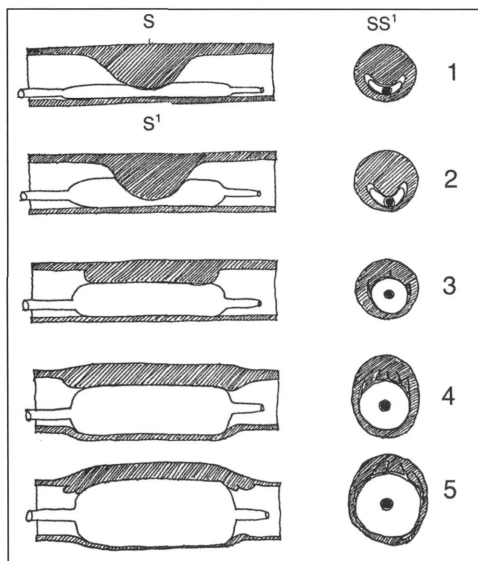
τεχνικών. Η εσω μαστική έχει γνωρίσει και γνωρίζει ακόμα μεγάλη άνθιση. Σε σχέση με τα φλεβικά μοσχεύματα παρουσιάζει πολύ μικρότερη συχνότητα όψιμης στένωσης. Η επιτυχία αυτή ώθησε και στη χρησιμοποίηση άλλων αρτηριακών μοσχευμάτων, όπως της κερκιδικής αρτηρίας, αλλά μην ξεχνάμε ότι τίποτα δεν είναι μόνο του στο χώρο. Η υπολιπιδαιμική αγωγή, έχει μειώσει τις εγχειρήσεις καρδιάς και τις αγγειοπλαστικές, αλλά και μετεγχειρητικά προστατεύει τόσο τα φλεβικά μοσχεύματα όσο και τα αυτόχθονα αγγεία.

Ο χειρουργός, αγαπητοί φίλοι, θεωρείται σαν μια μυθική μορφή και πολλές φορές είναι μόνος του πάνω στον Όλυμπο. Όμως για να φθάσει ο χειρουργός επάνω στο ύψιστο σκαλί, πολλοί άλλοι επιστήμονες βοηθούν για να οπλίσουν το χέρι του χειρουργού την ώρα που φθάνει στη μεγάλη στιγμή της διόρθωσης μιας βλάβης.

Και μπορεί κανείς να πει σήμερα, ότι οι βαλβιδικές εγχειρήσεις, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η μεταμόσχευση καρδιάς, και φυσικά η αορτο-

στεφανιαία παράκαμψη έχουν πολύ μεγάλη ασφάλεια. Πολλά απ' αυτά έχουν εγχειρητική θνητότητα κάτω του 1%. Βεβαίως η τεχνητή καρδιά ακόμα είναι όνειρο, και η εφαρμογή της δεν έχει επιτευχθεί σε μεγάλη κλίμακα. Η συνεχής εξέλιξη της τεχνικής είναι βέβαιο ότι θα δώσει πολλές μελλοντικές λύσεις.

Αλλά και ο καρδιολόγος δεν έχει μείνει με σταυρωμένα χέρια. Απεναντίας, η αγγειοπλαστική έχει κάνει μια μεγάλη αντεπίθεση: Βάζοντας ένα καθετήρα με μπαλόνι μέσα στο αγγείο το φουσκώνουμε και

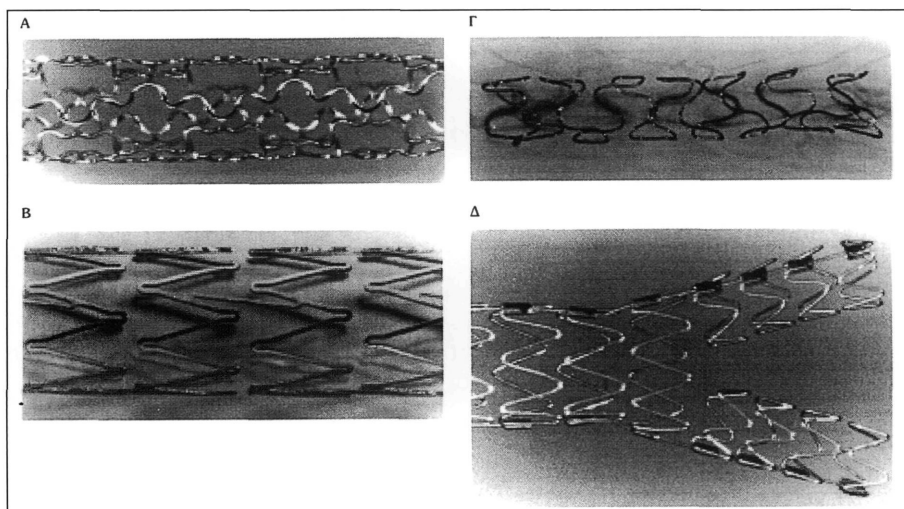


Εικόνα 7
Απόδοση του τρόπου δράσης της διάταξης του αεροθαλάμου. Συμπίεση (3) και ρήξη (4-5) της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

σπάμε την πλάκα (Εικόνα 7). Αυτό δεν αρκεί όμως. Η επαναστένωση σε αυτές τις περιπτώσεις φθάνει το 50%.

Τι κάνει ο καρδιολόγος; Περνάει στην αντεπίθεση με τα στεντς (stents). Αυτά είναι μεταλλικά πλέγματα που τοποθετούμενα στο εσωτερικό του αγγείου το διατηρούν ανοικτό μετά την αρχική διάτασή του με την αγγειοπλαστική. Στα stents σημειώνονται συνεχείς εξελίξεις. Και όχι απλά προοδεύουν, αλλά επιστρατεύουμε χίλιους άλλους μηχανισμούς. Στην ακτινοβολή έχουν στηριχθεί πολλές ελπίδες. Σήμερα πιστεύουμε ότι η αγγειοπλαστική και το stent, εκτός νόσων του κυρίου στελέχους, είναι πρακτικά ισοδύναμη της εγχείρησης της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Η Εικόνα 8 δείχνει πως τοποθετείται το stent για να κρατήσει το αγγείο ανοικτό. Το αποτέλεσμα είναι πρακτικά ισοδύναμο, είτε με την εσω μαστική που παρακάμπτει ένα στενωμένο αγγείο, είτε με το αορτοφλεβικό μόσχευμα, με φλέβα -η πρώτη εγχείρηση του μεγάλου Favaloro- η οποία παρακάμπτει το αγγείο. Ο μέγας René Favaloro από το Μπουένος Αϊρες, που έσωσε χιλιάδες ανθρώπους με την καθιέρωση της εγχείρησης αυτής, αυτοκτόνησε, επειδή το κέντρο του -το Ίδρυμα Favaloro στη γενέτειρά του- είχε οικονομικά προβλήματα. Η μεγάλη αυτή μορφή της



Εικόνα 8

Διάφορα είδη stents. A. Palmaz-Schatz

Ιατρικής, ένας άνθρωπος που είχε σώσει πάρα πολύ κόσμο, μπήκε στα γρανάξια της γραφειοκρατίας και πήρε μόνος του τη ζωή του.

Στο μέλλον, είναι βέβαιο ότι αυτές οι τεχνικές θα είναι -όπως ο πνευμοθώραξ παλιά στην φυματίωση- βάρβαρες απαρχαιωμένες μέθοδοι. Η προληπτική αγωγή και τα φάρμακα πιστεύουμε ότι στο ορατό μέλλον θα εξαλείψουν τη στεφανιαία νόσο. Κανείς όμως νοσογόνος παράγοντας δεν θεωρείται πια ότι δρα μόνος του.

Παλιά μιλάγαμε για τις λυχνίες της τηλεόρασης, σήμερα έχουμε ολοκληρωμένα κυκλώματα. Έτσι είναι σήμερα η ολοκληρωμένη σωστή αντιμετώπιση των προδιαθεσικών παραγόντων για την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο και πλείστες άλλες νόσους του καρδιαγγειακού.

Και θα τελειώσω με τη μοριακή-γενετική επανάσταση. Σε πάρα πολλές παθήσεις, σήμερα αναγνωρίζουμε γενετική βάση. Και δεν είναι το θέμα μόνο να τις επικεντρώσουμε, αλλά έχουν και προγνωστική αξία. Μια χαρακτηριστική πάθηση είναι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Μπορεί να δείτε έναν άνθρωπο μιας οικογένειας και έναν άρρωστο μιας άλλης οικογένειας. Στο υπερηχογράφημα, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, στον καθετηριασμό, στη μαγνητική τομογραφία, όλοι αυτοί οι άρρωστοι είναι ίδιοι σε όλα.

Στην πρώτη οικογένεια όμως, πεθαίνουν σε αρκετά μικρότερη ηλικία, ενώ στη δεύτερη φτάνουν σε βαθύ γήρας. Γιατί; Είναι άλλη η γενετική τους. Αυτοί με τη δυσμενή γενετική εικόνα, πεθαίνουν νωρίς από κακοήθεις αρρυθμίες. Μπορούμε όμως να βοηθήσουμε τους αρρώστους αυτούς με τις κακοήθεις αρρυθμίες: Τοποθετούμε εμφυτεύσιμο απινιδωτή και αυξάνεται σημαντικότερα η επιβίωσή τους.

Τεράστια είναι η πρόοδος στη χαρτογράφηση τόπων του χρωμοσώματος, και αυτή είναι η επανάσταση της γενετικής. Σήμερα οι πολυμορφισμοί παρέχουν τα κλειδιά στη διάγνωση και τη θεραπεία πλείστων νόσων. Το χρωμόσωμα 1 όπως το βλέπαμε το '88 είναι σαν να μιλάς αγγλικά για να λες do you like mademoiselle the Greece, ενώ όπως το βλέπουμε σήμερα, είναι σαν να διαβάζεις από το πρωτότυπο τον Σαίξπηρ.

Έτσι, αρχίζει να καταδεικνύεται ότι ορισμένοι άνθρωποι ανταποκρίνονται σε ποικίλα ερεθίσματα τα οποία προκαλούν αυτά καθεαυτά υπερτροφία του μυοκαρδίου, όπως η στένωση αορτής και η υπέρταση με διαφορετικό τρόπο, δηλαδή με ανάπτυξη μεγαλύτερης ή μικρότερης υπερτροφίας. Ο βαθμός της απάντησης αυτής καθορίζεται γενετικά, και δη από μια πλειάδα γενετικών πολυμορφισμών.

Ένα άλλο παράδειγμα. Υπάρχουν ορισμένες αρρυθμίες σε ένα σύνδρομο, αυτό του μακρού QT. Στο καρδιογράφημα και αυτό μπορεί να φαίνεται το ίδιο στις διάφορες ομάδες. Ας σημειωθεί όμως ότι το ένα άτομο αναπτύσσει αρρυθμίες στην άσκηση και το ψυχικό στρες ενώ το άλλο σε ακουστικά ερεθίσματα και η άλλη μορφή στον ύπνο.

Τα πασιγνώστα φάρμακα, οι β-αναστολείς, σε άλλες μορφές προφυλάσσουν, και σε άλλες μορφές είναι επικίνδυνα. Παλιά μπορεί να δίναμε β-αναστολέα στη μορφή αυτή του συνδρόμου, στην οποία αντενδείκνυται και να κάνουμε κακό. Σήμερα όμως ξέρουμε, τι πρέπει να χορηγήσουμε. Και θα τελειώσω, με την προσπάθεια της γενετικής, όχι μόνο στην επισημάνση και στην πρόγνωση, αλλά και στη θεραπεία.

Το καλύτερο καρδιολογικό περιοδικό το "Circulation", μέσα σε διάστημα έξι μηνών είχε δέκα άρθρα γενετικής θεραπείας. Σ' αυτά προτείνονται πλείστοι τρόποι γονιδιακής θεραπείας.

Εισάγουμε γονιδιακά ανθεκτικά κύτταρα ή υποδοχείς μέσα σε αγγεία. Μέσα στο ηπατικό κύτταρο, για να μεταβολίσει καλύτερα χοληστερίνη. Σε ηλικιωμένους αρουραίους με γεροντικό μυοκάρδιο, τοποθέτησαν ένζυμα και υποδοχείς μέσα στο μυοκάρδιό τους και το μυοκάρδιο των γεροντικών αρουραίων έγινε ξανά νέο. Υπάρχουν και άλλα όργανα, τα οποία περιμένουν αυτά τα ένζυμα και αυτούς τους υποδοχείς.

Η αγγειογένεση πιθανώς να είναι η επανάσταση του μέλλοντος και να κάνει απαρχαιωμένες τις μεθόδους αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Εάν μπορούμε να δεκαπλασιάσουμε το αγγειακό δίκτυο του μυοκαρδίου, δεν χρειάζεται να χειρουργήσουμε τον άρρωστο και να του βάλουμε καινούργια αγγεία. Αρχικά ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα έχουν ήδη ανακοινωθεί.

Υπάρχουν επίσης ιδιοφυείς τρόποι, για να εισαγάγουμε αυτά τα καινούργια γενετικά όπλα, μέσα στο μυοκάρδιο, ή μέσα σε άλλους ιστούς.

Όταν διενεργούμε υπερηχογράφημα, όπως προανέφερα, δίνουμε φυσαλίδες μέσα στο αίμα για να επιτύχουμε καλύτερη αντίθεση. Κάποιος επιστήμονας παρατήρησε τυχαίως, ότι την ώρα που έκανε τη μελέτη της καρδιάς με υπερηχογράφημα, οι φυσαλίδες καταστρεφόntonταν. Περίεργο αλλά αληθινό. Ο υπέρηχος δηλαδή κατέστρεφε τις φυσαλίδες.

Σκέφθηκε λοιπόν κάποιος, αντί να δίνω ιούς που δεν είναι αποδεδειγμένα απόλυτα ασφαλείς, –ας θυμηθούμε τι έπαθε με το AIDS η ανθρώπινη φυλή– γιατί να μην βάλω τα γονίδια αυτά μέσα στις φυσαλίδες, και καθώς πάνε μέσα στην καρδιά, να τα καταστρέψω, να σπάσω τις φυσαλίδες και να εξαπλωθούν τα γονίδια.

Και αυτό είναι ένα παράδειγμα, μετέφεραν γονίδια τον Ιούνιο του 2000. Έδωσαν ένα ένζυμο, τη γαλακτοσιδάση, ως μάρκερ, δηλαδή ως δείκτη και η γαλακτοσιδάση έβαψε γαλάζιο το μυοκάρδιο αυτό. Γέμισε το μυοκάρδιο του ποντικού αυτού, μόνο με ένα υπερηχογράφημα, χωρίς ενέσεις στο μυοκάρδιο ή άλλους πολύπλοκους τρόπους όπως η χορήγηση ιών.

Εξ άλλου άλλη μέθοδος της οποίας τα αποτελέσματα έχουν ήδη δημοσιευθεί σε κλινικό επίπεδο είναι η τοποθέτηση στο μυοκάρδιο ατόμων, που υπέστησαν εκτεταμένα εμφράγματα, πολυδυνάμων κυττάρων του μυελού των οστών, τα οποία μετετράπησαν σε μυοκύτταρα και απέτρεψαν την περαιτέρω διάταση, δηλαδή την αρνητική αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστεράς κοιλίας. Η τεχνική δηλαδή αυτή ήδη ξεπέρασε το στάδιο της έρευνας ή αν θέλετε της επιστημονικής φαντασίας.

Προσπάθησα να δώσω, μια πανοραμική εικόνα των προόδων της καρδιολογίας. Δεν μίλησα για αρρυθμίες, δεν μίλησα για ορισμένα νέα φάρμακα, θα έπρεπε να είχαμε πάρα πολύ ώρα, αλλά προσπάθησα να δώσω μερικά ερεθίσματα, πώς ήταν το παρελθόν, πώς βοήθησε το παρελθόν το σημερινό παρόν και τί προσδοκούμε για το μέλλον.

Σας ευχαριστώ και πάλι πάρα πολύ.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σωτήρης Ράπτης

*Καθηγητής Παθολογίας και Διευθυντής Β΄ Προπαιδευτικής / Παθολογικής
Κλινικής Μονάδας Έρευνας και Διαβητολογικού Κέντρου
Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Π.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”*

Κύριε Πρόεδρε, κυρίες και κύριοι, καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω και εγώ τον αγαπητό συνάδελφο Κώστα Σέκερη αφενός για την πρόσκλησή του να πάρω μέρος στον κύκλο αυτό των ομιλιών και αφετέρου για την ταύτιση ότι είμαι ο Παβαρότι στην τριάδα. Για να είναι πλήρης βέβαια η ταύτιση, θα έπρεπε να πάω στα αριστερά σας, που βρίσκεται το ωραίο αυτό πιάνο, αλλά προς το παρόν περιορίζομαι στο μικρόφωνο εδώ.

Απόψε θα σας μιλήσω για μια κατάσταση η οποία, κυρίες και κύριοι, δυστυχώς μαστίζει ένα εκατομμύριο Έλληνες και περίπου διακόσια εκατομμύρια συνανθρώπους μας σε όλη την υφήλιο και η οποία κατάσταση λέγεται σακχαρώδης διαβήτης και φαίνεται, όπως σαφώς οι αριθμοί δείχνουν, να έχει συνεχώς αυξανόμενη πορεία.

Όπως είναι γνωστό, το πάγκρεας του ανθρώπου είναι ένας αδένας που βρίσκεται πίσω από το στομάχι, εκκρίνει μεταξύ των άλλων μία ορμόνη που λέγεται ινσουλίνη, η οποία φροντίζει ούτως ώστε να ομαλοποιείται το σάκχαρο του αίματος και μάλιστα έγκαιρα, πριν να αυξηθεί μετά τη λήψη τροφής.

Το 1889, ένας γερμανός φυσιολόγος αφαίρεσε το πάγκρεας σε πειραματόζωα, με αποτέλεσμα αυτά να γίνουν διαβητικά. Η καταστροφή λοιπόν του παγκρέατος οδηγεί σε έλλειψη ινσουλίνης και αποτελεί το 5% όλων των διαβητικών (διαβητικοί τύπου 1). Το υπόλοιπο 95% είναι διαβητικοί τύπου 2, δηλαδή οι άνθρωποι αυτοί, που έχουν ικανή ποσότητα ινσουλίνης στο πάγκρεάς τους, την οποία όμως, αφενός μεν δεν

μπορούν να κινητοποιήσουν γρήγορα, αφετέρου δε, η ινσουλίνη αυτή δεν δρα τόσο καλά, στην περιφέρεια.

Ο διαβητικός τύπου 2 διαθέτει στο πάγκρεάς του αρκετή ποσότητα ινσουλίνης και αν είναι παχύσαρκος έχει περισσότερη ινσουλίνη απ' ό,τι έχει ένα φυσιολογικό άτομο μετά τη λήψη τροφής, εμφανίζει όμως μια σημαντική καθυστέρηση στην έκκρισή της.

Ο διαβητικός τύπου 2, είναι αυτός που εμφανίζει τις περισσότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές και εάν προλάβει να ρυθμίσει το σάκχαρό του, δεν καπνίζει, ασκείται και έχει κανονικό σωματικό βάρος, δεν θα φθάσει να χρειάζεται τις προόδους της καρδιολογίας, γιατί η εξέλιξη των επιπλοκών θα σταματήσει πριν να καταστραφούν τα αγγεία του.

Έτσι λοιπόν η σχετική ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης, προκαλεί υπεργλυκαιμία, αλλά επί πλέον, επειδή απελευθερώνεται πολύ περισσότερο γλυκόζη από το ήπαρ, αυξάνεται ακόμη περισσότερο το ήδη αυξημένο σάκχαρο του πάσχοντος και η ινσουλίνη που εκκρίνεται δεν μπορεί πλέον να δράσει όπως πρέπει στους μυς. Το κλειδί λοιπόν στην όλη υπόθεση για τη διακοπή του φαύλου κύκλου, είναι η έγκαιρη έκκριση ινσουλίνης.

Και τι γίνεται μ' αυτή; Σήμερα γνωρίζουμε ότι μπορεί κάποιος να έχει φυσιολογικό νηστικό σάκχαρο, αλλά όταν έχει αυξημένο σάκχαρο δυο ώρες μετά το φαγητό, οι επιπλοκές οι οποίες είναι πολύ σημαντικές. Αν σκεφθεί κανείς τι διδάσκαμε στους φοιτητές μας πριν από τριάντα χρόνια, ή τι μαθαίναμε εμείς πριν από 40 χρόνια σαν φοιτητές, δεν έχουν καμία σχέση μ' αυτά που ακούτε σήμερα για τον διαβήτη, αλλά ακούσατε και από τον κ. Κόκκινο προηγουμένως για την καρδιά και θα ακούσετε και από τον κ. Μουτσόπουλο για τα ρευματικά νοσήματα.

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ του σακχάρου του αίματος μετά τη λήψη τροφής και των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Καινούργια γνώση.

Στη μεγαλύτερη διεθνή μελέτη "Decode Study" όπου εξετάστηκαν 25.000 διαβητικοί και τους οποίους παρακολούθησαν κατά μέσον όρο 7

χρόνια, βρέθηκε το εξής εκπληκτικό. Όσο χειρότερο ήταν το σάκχαρο, που αντικατοπτριζόταν στο ύψος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και μάλιστα εκείνο μετά τη λήψη τροφής, τόσο οι καρδιοαγγειακές επιπλοκές αλλά και η θνησιμότητα των ασθενών αυτών, ήταν μεγαλύτερη.

Κυρίες και κύριοι, σήμερα γνωρίζουμε πλέον κάτι που είναι βασικό, ότι όσο καλύτερη είναι η ρύθμιση του σακχάρου του διαβητικού, τόσο λιγότερες είναι οι καρδιοαγγειακές επιπλοκές.

Το λέγαμε χρόνια πολλά ότι έτσι συμβαίνει, κανείς δεν το είχε αποδείξει και για πρώτη φορά αποδείχθηκε σε ινσουλινοεξαρτωμένους διαβητικούς από μια προοπτική αμερικάνικη μελέτη (DCCT), ότι όταν οι ασθενείς έκαναν π.χ. με το παλιό σύστημα, δυο ενέσεις ινσουλίνης πρωί και βράδυ, είχαν μία υψηλότερη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, παρά όταν έκαναν 4-5 ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα, όπου ήσαν καλύτερα ρυθμισμένοι και είχαν λιγότερες επιπλοκές.

Πρέπει όλοι να συνειδητοποιήσουμε ότι, το σάκχαρο του αίματος, μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του 24ώρου περίπου 8.000 φορές. Αυτό λοιπόν που συνήθως γίνεται είναι ότι ο ασθενής πάει το πρωί στο γιατρό να μετρήσει το σάκχαρό του, το οποίο τυχαίνει να είναι φυσιολογικό, γιατί την προηγούμενη δεν είχε φάει καθόλου, με τον τρόπο αυτό κοροϊδεύει και τον γιατρό του και τον εαυτό του. Αργότερα βέβαια καταλήγει στον κ. Κόκκινο που του βρίσκει όλα τα αγγεία κατεστραμμένα και τις περισσότερες φορές είναι πλέον όλα “κατόπιν εορτής”. Άρα λοιπόν η σωστή ρύθμιση και η καλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, αποτελούν τη μοναδική εγγύηση για το μέλλον.

Αξίζει λοιπόν τον κόπο κάποιος να προσπαθήσει να μετρά το σάκχαρό του μόνος του και συγκεκριμένα αυτός που κάνει ινσουλίνη πέντε-έξι φορές την ημέρα και αυτός που παίρνει αντιδιαβητικά δισκία 2-3 φορές την ημέρα. Υπάρχουν διαβητικοί ακόμα που ισχυρίζονται ότι παρακολουθούν το σάκχαρό τους συχνά· και όταν ερωτηθούν πόσο συχνά, απαντούν. Μια φορά το μήνα. Από εκεί και πέρα καταλαβαίνει κανείς, τι αξία έχει ο έλεγχος αυτός όταν γίνεται μ’ αυτό τον τρόπο.

Καλή ρύθμιση νοείται όταν: Το σάκχαρο, νηστικός το πρωί πρέπει να είναι 65 με 100mg%. Και δυο ώρες μετά το φαγητό πρέπει να είναι 100 με 125 mg%. Πόσοι λοιπόν έχουν τέτοια σάκχαρα; Σίγουρα η μειονότητα. Και έτσι εξηγείται γιατί υπάρχουν τόσες πολλές επιπλοκές στο διαβήτη και κυρίως όταν δεν είναι καλά ρυθμισμένος ο ασθενής. Τι πρέπει να κάνει; Να αλλάξει τρόπο ζωής. Να κάνει μια παρέμβαση. Και ποια είναι η παρέμβαση;

Πρώτον, να σταματήσει να καπνίζει, πολύ βασικό. Θα μου πείτε και τι πειράζει το τσιγάρο στο διαβήτη και στα καρδιαγγειακά νοσήματα; Διότι το κάπνισμα ενός τσιγάρου, προκαλεί έστω και μικρή, έκκριση μιας ορμόνης από τα επινεφρίδια που λέγεται αδρεναλίνη. Η αδρεναλίνη αυξάνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, δρουν στην περιφέρεια και δεν μπορεί να δράσει σωστά η ινσουλίνη και έχουμε έτσι τη λεγόμενη "ινσουλιναντοχή" με αποτέλεσμα την αύξηση του σακχάρου του αίματος. Τονίζω λοιπόν ότι οι καπνιστές ενεργητικοί ή παθητικοί όταν ταυτόχρονα είναι και διαβητικοί έχουν περίπου επτά φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάθουν κάποια καρδιαγγειακή επιπλοκή.

Δεύτερον να προσέχει ο διαβητικός το θέμα της διατροφής και της άσκησής του. Βεβαίως η διαίτα και η άσκηση είναι πολύ σημαντικά σημεία στο πλαίσιο της αναφερθείσης παρέμβασης. Σήμερα γνωρίζουμε ότι είναι καλύτερα να είναι ένας παχύσαρκος και να κάνει άσκηση, παρά να είναι αδύνατος και να μην ασκείται. Ο αδύνατος που δεν ασκείται έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να προσβληθεί από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα παρά αυτός που έχει περισσότερα κιλά και ασκείται. Λοιπόν λάβετε τα μέτρα σας, κάνετε γυμναστική και γενικώς μάθετε να κινείστε. Αυτό δεν θα πει βέβαια ότι κάνοντας γυμναστική μπορούμε να τρώμε ασύστολα. Η λεγόμενη Μεσογειακή διαίτα στην Ελλάδα, όπου μπορούμε να φάμε τα ψάρια μας, τα χόρτα μας, τα όσπρια κλπ, σε μέτρο και να έχουμε έτσι ένα σωστό διαιτολόγιο, είναι ένα μεγάλο προτέρημα.

Έτσι λοιπόν ερχόμαστε τώρα στο τι πρέπει να κάνουμε; Το πρώτο που πρέπει να κάνουμε, είναι να επιβραδύνουμε ή να σταματήσουμε την μετασιτιακή υπεργλυκαιμία, αυτό μπορεί να γίνει με ορισμένα φάρμακα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι **η αύξηση του σακχάρου μετά το φαγητό είναι ο ύπουλος εχθρός** που προκαλεί τις καρδιοαγγειακές επιπλοκές. Ήδη το 1980 περιγράψαμε για πρώτη φορά ότι η ουσία ακαρβόζη επιβραδύνει την απορρόφηση των υδατανθράκων από το έντερο, με αποτέλεσμα μετά το φαγητό το σάκχαρο να είναι χαμηλότερο στους ασθενείς που παίρνουν φάρμακο και μάλιστα δύο χρόνια μετά από συνεχή λήψη του φαρμάκου αυτού, το σάκχαρο του αίματος είναι χαμηλότερο παρά στην ομάδα που έπαιρνε εικονικό φάρμακο.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ινσουλίνη δεν είναι το φάρμακο που νομίζαμε παλιά και λέγαμε ότι άμα ο ασθενής κάνει ινσουλίνη, τότε θα προλάβει τις επιπλοκές. Αυτό είναι λάθος. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη, η οποία είναι αθηρογόνος, είναι μια ορμόνη που λόγω της διεγέρσεως των αυξητικών παραγόντων, προάγει την αρτηριοσκλήρωση και για να μην σας μπλέκω τώρα με ιατρικούς όρους, όταν κάποιος κάνει ινσουλίνη και δεν την χρειάζεται, κάνει κακό στα αγγεία του, παρά κάνει καλό.

Έτσι λοιπόν έγινε προσπάθεια να βρεθούν φάρμακα, όπως εδώ π.χ. η γλιμεπιρίδη (Solasa) που κάνουν την ίδια πτώση του σακχάρου του αίματος, όπως και παλαιότερες ουσίες, π.χ. η γλιβενηλαμίδα (Daonil), αλλά με πολύ λιγότερη έκκριση ινσουλίνης.

Άρα το δίδαγμα είναι ότι επιδιώκουμε οικονομία εκκρίσεως ινσουλίνης και γι' αυτό χρειαζόμαστε ουσίες, όπως είναι οι μετεγλινίδες, δηλαδή η νατεγλινίδα ή η ρεπαγλινίδα, οι οποίες ουσίες αυτές να εκκρίνουν γρήγορα ινσουλίνη από το πάγκρεας και να ομαλοποιούν τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Επειδή τα φάρμακα αυτά είναι ταχείας δράσεως και μικρής διάρκειας, πρέπει να τα παίρνει ο ασθενής πριν από κάθε κύριο φαγητό και έτσι έχουμε σήμερα το κλειδί, για να εμποδίσουμε τη μετασιτιακή υπεργλυκαιμία, που είναι καταστροφική για τα αγγεία. Η νατεγλινίδα (Starlix) φαίνεται να πληροί σε μεγαλύτερο βαθμό, αυτό που περιμένουμε από τα νέα αυτά φάρμακα.

Αποτέλεσμα βεβαίως είναι, να επιτευχθεί αφενός μεν η καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος, και αφετέρου μια σημαντική πτώση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Ας έρθουμε τώρα σε κάτι άλλο, στους συνδυασμούς φαρμάκων. Ήδη από πολλών ετών είναι γνωστό ότι ο συνδυασμός δυο αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως εδώ π.χ. "σουλφονουλουριών με διγουανίδια", βελτιώνουν τη ρύθμιση των διαβητικών. Επίσης ο συνδυασμός μετεγλινιδίων (Novonorm, Starlix) με μετφορμίνη (glucophage) ή ακαρβόξη (Glucobay) ή θιαζολιδιονών (Avandia Actos) είναι δυνατός.

Θα ήθελα να προχωρήσω σε ένα άλλο σημείο, επειδή τώρα δεν έχουμε ακόμα καλοκαίρι, αλλά θα φθάσει και το καλοκαίρι. Τον Απρίλιο το 90% των γυναικών που έχουν κάμποσα κιλά παραπάνω, τρέχουν στους γιατρούς που ασχολούνται με το μεταβολισμό και θέλουν να βρουν οπωσδήποτε κάποια ουσία, κάποιο φάρμακο, ούτως ώστε να χάσουν, μέχρι τον Μάιο-Ιούνιο που θα αρχίσουν τα μπάνια, τα δεκαπέντε κιλά που πήραν τα δεκαπέντε τελευταία χρόνια.

Αυτά τα πράγματα κυρίες και κύριοι, δεν γίνονται. Να κάνω μια μικρή εισαγωγή. Όλες οι ουσίες οι οποίες είναι ανορεξιογόνες, είναι όλες τοξικές και προκαλούν παρενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τουλάχιστον οι περισσότερες. Υπάρχουν όμως ουσίες οι οποίες τι κάνουν; Ελαττώνουν την απορρόφηση των λιπών από το έντερο, όπως είναι η ορλιστάτη (Xenical) η οποία αναστέλλει ένα ένζυμο στο έντερο και δεν μπορεί να απορροφηθεί το 30%, του με το φαγητό προσλαμβανομένου λίπους. Το αποτέλεσμα είναι να παίρνεις 30% λιγότερο θερμίδες από την μεριά του λίπους και αν κάνεις και κάποια σχετική δίαιτα να χάνεις κιλά. Εάν δεν κάνεις δίαιτα, αυτό που παθαίνεις, είναι ότι θα πρέπει να κάθεται σχεδόν όλη την ημέρα στην τουαλέτα, γιατί έχεις διάρροια. Η παρενέργεια αυτή νομίζω είναι ένα θετικό σημείο, διότι "χτυπάει" στον παχύσαρκο έγκαιρα το καμπανάκι ότι δεν ακολουθεί τη σωστή διατροφή.

Το σημαντικό με τη λήψη της ουσίας αυτής, είναι ότι στους ασθενείς αυτούς, ελαττώνεται τόσο το σάκχαρο του αίματος, όσο το νηστικό όσο

και δυο ώρες μετά το φαγητό, αλλά και κάτι άλλο, ελαττώνεται η έκκριση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται αυτό που επιθυμούμε. Χρειάζεται ο ασθενής λιγότερα αντιδιαβητικά δισκία, 23% μεγάλο το ποσοστό. Υπάρχει μια πολύ ενδιαφέρουσα εργασία της Hollander από τις ΗΠΑ, όπου έδειξε ότι απαιτούνται 23% λιγότερο αντιδιαβητικά δισκία, απ' ό,τι στους ασθενείς που δεν έπαιρναν το φάρμακο και μείνανε τα κιλά τους ψηλά. Θα ήθελα επίσης να τονίσω αυτό που είναι σημαντικό και το πέρασα εν τάχει, είναι ότι ελαττώνεται και η διαστολική αρτηριακή πίεση. Φαίνεται ότι επειδή σπάει η ινσουλιναντίσταση, επιβεβαιούται αυτό που έχει ειπωθεί παλιότερα, ότι η ινσουλιναντίσταση, παίζει ρόλο στην εμφάνιση της αρτηριακής υπερέτασης.

Σήμερα πλέον δεν θεραπεύουμε τον σακχαρώδη διαβήτη όπως παλιά, με ένα μόνο φάρμακο, ή με την δίαιτα, αλλά ανάλογα πως θα κρίνει ο γιατρός, χρειάζεται μια ολόκληρη σειρά φαρμάκων, τα οποία το ένα συμπληρώνει το άλλο. Η έκκρισή της ινσουλίνης από το πάγκρεας κατά την διάρκεια του 24ώρου είναι συνεχής και κατά τη διάρκεια των γευμάτων αυξάνει περισσότερο. Αυτό που γίνεται φυσιολογικώς είναι αδύνατον να επιτευχθεί με μία ένεση ινσουλίνης το πρωί και μια το βράδυ. Αυτοί που κάνουν εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, (4 ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα) είναι καλύτερα ρυθμισμένοι και βεβαίως αυτοί που φοράνε αντλία ινσουλίνης είναι ακόμα καλύτερα.

Τι είναι η αντλία ινσουλίνης; Είναι μια μικρή συσκευή που έχει το μέγεθος μιας πιστωτικής κάρτας, ζυγίζει περί τα 90 γραμμάρια, και η οποία ανάλογα με το πρόγραμμα που έχει καθορίσει ο γιατρός και με το πάτημα του κουμπιού που κάνει ο ασθενής πριν από το φαγητό, ρυθμίζεται το σάκχαρό του κατά τον πλέον ιδανικό τρόπο. Οι αντλίες αυτές κυκλοφορούν στην Ελλάδα και μέχρι σήμερα – είναι μόνο τρεις μήνες που κυκλοφορούν- έχουμε τοποθετήσει 17 τέτοιες αντλίες. Τοποθετούνται μόνο στα πανεπιστημιακά ή δημόσια διαβητολογικά κέντρα ή εξωτερικά διαβητολογικά ιατρεία, αφενός μεν για λόγους ασφαλείας και αφετέρου για λόγους μη κατάχρησης της τοποθέτησής τους. Τα ταμεία καλύπτουν αυτή τη δαπάνη, βεβαίως κατόπιν μιας

συγκεκριμένης διαδικασίας και σχετικής έγκρισης από μια επιτροπή του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας. Η αντλία στοιχίζει περίπου οκτακόσιες χιλιάδες δραχμές και οδηγεί σε μία κατά το δυνατόν ιδεώδη ρύθμιση.

Η χρήση της δεν δημιουργεί κανένα πρόβλημα στην καθημερινή ζωή του ασθενούς. Μπορεί να κάνει μπάνιο, να ασκείται, να είναι μποξέρ, κ.λπ. Με την αντλία εγχύσεως ινσουλίνης παρέα, τίποτε δεν εμπόδισε την κυρία Τζόνσον το 1999 να ανακηρυχθεί Miss America. Έχουμε παράδειγμα ασθενούς που έφυγε από το Μόναχο και πήγε στο Γιβραλτάρ, 4.110 χιλ. με το ποδήλατο και την αντλία βεβαίως. Οι περισσότεροι, 82% των ασθενών που φέρουν την αντλία, δεν θέλουν να την αποχωριστούν, είναι πολύ ευχαριστημένοι και βεβαίως είναι πολύ καλύτερα ρυθμισμένοι απ' ό,τι ήταν προηγουμένως. Η πυκνότητα της ινσουλίνης του αίματος των ασθενών που φέρουν την αντλία είναι παρόμοια με την έκκριση ινσουλίνης του φυσιολογικού παγκρέατος.

Μουσική του μέλλοντος, εμφυτευόμενη αντλία, μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσα στην κοιλιά, είναι δυνατόν με ένα κοντρόλ, που μοιάζει με αυτό που αλλάζει τα προγράμματα της τηλεόρασης από μακριά, να αλλάζει ο ασθενής την ποσότητα και τη διάρκεια της ινσουλίνης που χορηγεί η αντλία. Πιστεύω ότι τα προσεχή χρόνια θα τελειοποιηθεί η εμφυτευόμενη αυτή αντλία για να χρησιμοποιείται σε μεγάλη έκταση σε ασθενείς.

Άλλη εξέλιξη, μέσα σε ειδικές κάψουλες, τοποθέτησης νησιδίων του παγκρέατος, όπου μπορούν να εκκρίνουν ινσουλίνη. Περνάει η ινσουλίνη το διαπερατό τοίχωμα και κυκλοφορεί στο αίμα και είναι για τους ινσουλεξαρτώμενους διαβητικούς η σωτηρία του μέλλοντος.

Θα ήθελα να τελειώσω με κάτι τελείως καινούργιο και το κάτι τελείως καινούργιο, είναι η εισπνεόμενη ινσουλίνη. Είναι ήδη πραγματικότητα. Η εταιρεία Aventis που έχει συνεργασία με την εταιρεία Pfizer, αλλά και άλλες εταιρείες, όπως η Lilly, Novo, κ.λπ. παρασκεύασαν μια ινσουλίνη η οποία απορροφάται από τον πνεύμονα, από τις κυψελίδες,

είναι υπό μορφή σκόνης, δεν είναι υγρή, βλέπετε στις κυψελίδες γίνεται απορρόφηση, και χορηγείται με έναν εκτοξευτή υπό την μορφή νεφελώματος, όπως στους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα.

Οι υπογλυκαιμίες είναι λιγότερες με την εισπνεόμενη ινσουλίνη παρά με τις ενέσιμες ινσουλίνες και η ρύθμιση παρόμοια με τη χορήγηση της ινσουλίνης ταχείας δράσεως, χωρίς βέβαια το τρύπημα της βελόνας.

Μέχρι τώρα δεν έχουν παρουσιασθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε ανθρώπους αλλά και σε πιθήκους που έχουν πάρει 4 χρόνια την εισπνεόμενη ινσουλίνη, αλλά δεν ξέρω τι θα αποδείξει το μέλλον. Σας ευχαριστώ πολύ για την υπομονή σας να με ακούσετε. Καλή σας νύχτα.

Αυτοάνοσα νοσήματα

Χ.Μ. Μουτσόπουλος

*Καθηγητής Παθολογίας στην Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών*

Η έγκαιρη αντιμετώπιση αποτελεί «κλειδί» για τον έλεγχο των αυτοάνοσων ασθενειών- της μεγάλης αυτής κατηγορίας των μυστηριωδών και ύπουλων νοσημάτων, που περιλαμβάνουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη λεύκη, τη ψωρίαση, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, τον ερυθματώδη λύκο και τις αγγειίτιδες. Σήμερα η διεθνής κοινότητα γνωρίζει ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα πρέπει να αντιμετωπίζονται όσο το δυνατόν γρηγορότερα: Αν χάσουμε πολύτιμο χρόνο τότε τα νοσήματα αυτά πολύ δυσκολότερα μπαίνουν σε ύφεση.

«ΧΤΥΠΑ» ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΤΟΥ

Τι σημαίνει όμως ο όρος «αυτοάνοσα νοσήματα»; Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο από κύτταρα και χυμικές ουσίες (Πίνακας 1). Ο φυσιολογικός ρόλος του είναι να προστατεύει τον οργανισμό και να αντιμετωπίζει τις λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς και άλλους μικροοργανισμούς που εισβάλλουν στο σώμα. Όταν κάποιος πάσχει από αυτοάνοσο νόσημα, το ανοσοποιητικό του σύστημα λανθασμένα επιτίθεται εναντίον του ίδιου του σώματός του, στοχεύοντας τα κύτταρα, τους ιστούς και τα όργανά του (Πίνακας 2).

Το αμυντικό σύστημα στα αυτοάνοσα άτομα δεν είναι δυσλειτουργικό, είναι υπερδραστήριο. Αντιδρά σε οτιδήποτε, δεν μπορεί να ξεχωρίσει τι είναι δικό του και τι είναι ξένο. Άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα χάνουν την κύρια ιδιότητα του αμυντικού συστήματος, την ανοσολογική ανοχή. Δηλαδή, ενώ το αμυντικό σύστημα πρέπει να ανέχεται τον εαυτό του στα αυτοάνοσα νοσήματα δεν τον ανέχεται και τον χτυπά.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά του ανοσολογικού συστήματος

- Κύτταρα / όργανα / χημικές ουσίες
- Μαθαίνει από εμπειρία
- Έχει μνήμη
- Επικοινωνεί με άλλα συστήματα
- Ρυθμίζεται γενετικά

Πίνακας 2: Αυτοάνοσα νοσήματα

ΟΡΙΣΜΟΣ

- Ανοσολογική απόκριση κατά “εαυτού”
- Αυτοαντισώματα
- Αυτοδραστικά T-κύτταρα
- Ιστική βλάβη
- Μεταφορά νόσου

ΝΟΣΟΙ

- Βαρεία μυασθένεια
- Θυροειδίτιδα Hashimoto
- Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης
- Κατά πλάκας σκλήρυνση
- Πέμφιγα
- Ραγοειδίτιδα
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Τα αυτοάνοσα νοσήματα μπορούν να προσβάλλουν κάθε μέρος και όργανο του σώματος, με αποτέλεσμα να αφορούν όλη την Ιατρική. Τα αυτοάνοσα νοσήματα αφορούν οποιονδήποτε ιατρό από τον οφθαλμίατρο έως τον δερματολόγο, από τον νευρολόγο ως τον ρευματολόγο και κάθε ιατρό υποειδικότητας της παθολογίας, όπως τον αιματολόγο, τον γαστρεντερολόγο, τον ηπατολόγο, τον καρδιολόγο και τον πνευμονολόγο. Οι Αμερικανοί συνάδελφοί μου τονίζουν ότι τα νοσήματα αυτά δεν έχουν όρια. Χρειάζονται γιατρούς που αντιμετωπίζουν τον ασθενή «ολιστικά».

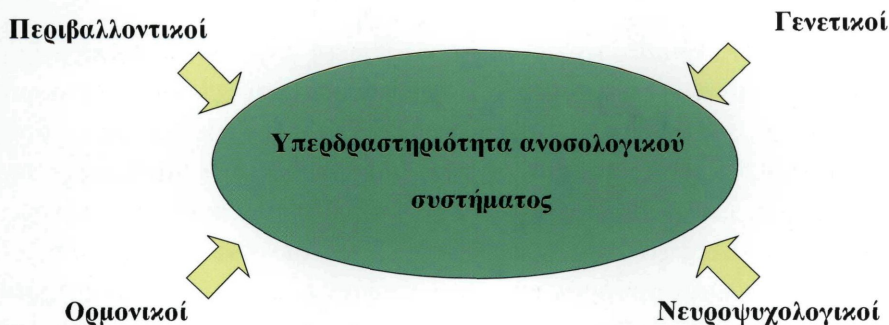
Για παράδειγμα ένα κοινό αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει το 15% των γυναικών είναι η θυροειδίτιδα του Hashimoto. Ξεκινάει

ύπουλα στη δεύτερη δεκαετία της ζωής και εκδηλώνεται κλινικά με υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένα κατά την τρίτη ή την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Ο ασθενής που έχει συστηματικό ερυθματώδη λύκο, μπορεί να έχει και θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Πολλές φορές οι οφθαλμίατροι διαγιγνώσκουν κάποια αυτοάνοση προσβολή στον οφθαλμό (όπως για παράδειγμα τη ραγοειδίτιδα ή την επισκληρίτιδα). Τότε πρέπει να γίνει έλεγχος μήπως η εκδήλωση αυτή αποτελεί έκφραση μιας συστηματικής νόσου από τον οφθαλμό, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγγειίτιδας ή των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

ΤΕΣΣΕΡΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Σήμερα οι ειδικοί κατανοούν καλύτερα την παθογένεια των νοσημάτων αυτών. Και γνωρίζουν ότι τέσσερις είναι οι παράμετροι που σε συνδυασμό θέτουν σε κίνηση το αμυντικό σύστημα των ασθενών εναντίον του εαυτού του: 1) το γενετικό υπόστρωμα 2) οι ορμόνες 3) το στρες και 4) το περιβάλλον (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Αυτοάνοσα νοσήματα - Παθογένεια



Για να εκδηλώσει κάποιος αυτοάνοσο νόσημα, πρέπει να έχει "γενετική προδιάθεση". Συνήθως οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν στην οικογένειά τους και άλλον ή άλλα άτομα με αυτοάνοσο νόσημα. Επιπρόσθετα τη γενετική προδιάθεση για τα νοσήματα αυτά τονίζει η συσχέτισή τους με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (Πίνακας 4). Τα

μόρια αυτά είναι διαφορετικά στο κάθε άτομο και παίζουν σημαντικό ρόλο για την απάντηση του ανοσολογικού συστήματος σε ξένους εισβολείς. Πρέπει να τονίσουμε ότι τα νοσήματα αυτά δεν κληρονομούνται, κληρονομείται μόνο η προδιάθεση για νόσηση.

Πίνακας 4: Αυτοάνοσα Νοσήματα

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: Γενετικοί

Οικογενειακός επιπολασμός

Καθαρόαιμα πειραματόζωα

Συσχέτιση νόσων και

HLA γονοτύπων

Νόσος	HLA αλληλίο	Σχετικός κίνδυνος
Βαρεία Μυασθένεια	DR3	3.7
Θυρεοειδίτιδα	DR5	3.2
Πέμφιγα	DR4	14.4
ΡΑ	DR4	3.4
ΣΕΛ	DR3	5.8

Ερευνητικές ομάδες εργασίας στην Ευρώπη και στην Αμερική μελετούν το γονιδίωμα των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjogren και συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Μια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε ότι το γονίδιο που προδιαθέτει για το συστηματικό ερυθματώδη Λύκο εδράζεται στο χρωμόσωμα ένα. Αυτό όμως δεν αποδείχτηκε από άλλες ερευνητικές ομάδες. Έτσι δεν γνωρίζουμε ακόμα ποιο(α) είναι και που εδράζονται τα υπεύθυνα γονίδια για την επιρροή στη νόσο αυτή. Πιστεύω στα δύο τρία επόμενα χρόνια θα έχουμε πλήρη χαρτογράφηση του γονιδιακού υλικού των αυτοάνοσων ασθενών. Θα πρέπει εδώ να διευκρινιστεί ακόμα ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν μεταδίδονται από τους ασθενείς σε άλλους ανθρώπους όπως οι λοιμώξεις. Δεν σχετίζονται με το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), ούτε αποτελούν καμιά μορφή καρκίνου.

Η δεύτερη παράμετρος για την εκδήλωση των νοσημάτων αυτών είναι οι ορμόνες του φύλου. Γι' αυτό προσβάλλονται περισσότερο γυναίκες (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Αυτοάνοσα Νοσήματα

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: Ορμόνες

<input type="checkbox"/> ΡΑ	Εγκυμοσύνη	Ύφεση
	Λοχεία	Έξαρση
<input type="checkbox"/> ΣΕΛ	Εγκυμοσύνη	Έξαρση
	Λοχεία	Έξαρση

Το στρες είναι η τρίτη παράμετρος (Πίνακας 6). Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ψυχική μας σφαίρα, το νευρικό μας σύστημα και το ανοσολογικό μας σύστημα 'ομιλούν' το ένα με το άλλο και το ένα επηρεάζει το άλλο. Έτσι λοιπόν ύστερα από ένα στρεσογόνο γεγονός μπορεί να παρατηρηθεί η επαγωγή ή η έξαρση αυτών των νοσημάτων. Γνωρίζουμε επίσης ότι το ψυχικό στρες αποδιοργανώνει το ανοσολογικό σύστημα, έτσι αυτό αδύναμα παράγει φλεγμονώδη πεπτίδια δηλαδή κυτταροκίνες που αυτά 'ομιλούν' με τον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος με τη σειρά του ανταπαντά στο ανοσολογικό σύστημα και το κάνει να υπερδραστηριοποιείται. Γι' αυτό η αποφυγή του στρες, η άσκηση και η υγιεινή διατροφή (με μεσογειακή δίαιτα) θεωρούνται τόσο σημαντικές για τους ασθενείς αυτούς όσο και η θεραπευτική αγωγή.

Πίνακας 6: Αυτοάνοσα Νοσήματα

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: Νευροψυχολογικοί παράγοντες

- Ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα: ψυχικές διαταραχές
- Έναρξη/έξαρση νόσου μετά από stress

Τέλος, διάφοροι παράγοντες του περιβάλλοντος, μπορούν να προκαλέσουν εκδήλωση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι πάσχοντες από συστηματικό ερυθθηματώδη λύκο γνωρίζουν ότι εάν εκτεθούν στον ήλιο είναι δυνατόν να υποστούν έξαρση ή επιδείνωση της νόσου. Μελέτες

σήμερα έχουν διευκρινίσει πως η ηλιακή ακτινοβολία είναι δυνατόν να δραστηριοποιήσει τα αυτοάνοσα νοσήματα.

Επιπρόσθετα, φάρμακα και λοιμώξεις μπορούν να επιδεινώσουν ή να επάγουν τα αυτοάνοσα νοσήματα. Κλασικό παράδειγμα επαγωγής αυτοάνοσου νοσήματος μετά από λοίμωξη είναι ο ρευματικός πυρετός (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Αυτοάνοσα Νοσήματα

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: Περιβαλλοντικοί παράγοντες

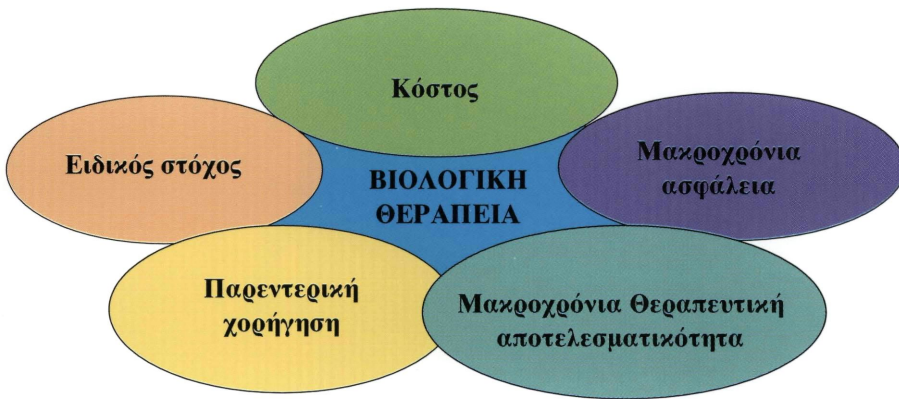
- Υπεριώδης ακτινοβολία (Απόπτωση)
- Φάρμακα (Προκαΐναμίδη)
- Μικρόβια (Στρεπτόκοκκος- Ρευματικός πυρετός)
- Ιοί

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η έρευνα για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων ασθενειών έχει καταλήξει ήδη σε ορισμένα πρακτικά αποτελέσματα. Σήμερα, με τη βοήθεια της μοριακής ιατρικής και της μοριακής ανοσολογίας, κατανοούμε περισσότερο την ανασοπαθολογική βλάβη αυτών των νοσημάτων. Καταλάβαμε ποια είναι η μοριακή δυσλειτουργία στη φλεγμονώδη βλάβη του ρευματοειδή υμένα. Ξέρουμε ποιες χημικές ουσίες (κυτταροκίνες) εκκρίνονται. Με βάση αυτή τη γνώση, η ιατρική κοινότητα συνέπερανε ότι αν αναστείλουμε αυτές τις ουσίες, τότε αναστέλλουμε και τη φλεγμονή. Πρωτοπόρος στην έρευνα αυτή είναι ένας Έλληνας ερευνητής, ο Γιώργος Κόλλιας, Δ/ντής του Ινστιτούτου Ανοσολογίας, στο Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών Αλέξανδρος Φλέμιγκ. Οι μελέτες του ερευνητού αυτού έδειξαν ότι η καταστολή μιας φλεγμονώδους κυτταροκίνης, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, έχει σαν αποτέλεσμα την ύφεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, έτσι οι φαρμακευτικές βιομηχανίες ανέπτυξαν αντισώματα ή υποδοχείς που δεσμεύουν την φλεγμονώδη αυτή κυτταροκίνη. Οι ουσίες αυτές χορηγούνται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και την ψωρίαση.

Πρέπει όμως να τονισθεί ότι τα νέα αυτά φάρμακα δίνονται μόνο σε ασθενείς στους οποίους η κλασική θεραπευτική αγωγή έχει αποτύχει. Τέλος, επειδή ακόμη οι παρενέργειες για τις ουσίες αυτές δεν είναι απολύτως γνωστές, πρέπει οι ασθενείς που θεραπεύονται να παρακολουθούνται πολύ σχολαστικά για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Βιολογική θεραπεία: ερωτήματα



Συζήτηση

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Μετά απ' αυτή την ιατρική πανδαισία νομίζω ότι θα υπάρχουν πολλές ερωτήσεις και η συζήτηση αρχίζει, σας παρακαλώ να λέτε σε ποιους απευθύνεστε.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Είμαι διαβητική χρόνια, ήθελα να παρακαλέσω τον κ. Ράπτη να μου πει, εάν η πάθηση έχει προχωρήσει στις αρτηρίες της καρδιάς, μπορεί ο διαβητικός να γυμνάζεται ή κάνει κακό; Εάν μπορεί να κάνει μπάνιο, να κάνει δουλειές, να περπατάει...

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Κοιτάξτε να δείτε, παν μέτρον άριστον, τι θα πει μπορεί να γυμνάζεται; Εξαρτάται τι ανωμαλία έχει στην καρδιά, εξαρτάται τι θα σας πει ο καρδιολόγος και βεβαίως νομίζω ότι πρέπει να γυμνάζεστε. Όλα μπορείτε να τα κάνετε. Θα σας έχουν πει και ίσως θέλει να προσθέσει κάτι ο κ. Κόκκινος, ότι με το να έχετε ανωμαλία στα αγγεία της καρδιάς, δεν σημαίνει ότι θα ξαπλώσετε και θα περιμένετε το μοιραίο. Θα κάνετε τα πάντα, αλλά χρειάζεται θεραπεία, παρακολούθηση, καλή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος και μπορείτε να κάνετε τα πάντα. Δεν θα πάτε βέβαια να τρέξετε Μαραθώνιο.

Δ.ΚΟΚΚΙΝΟΣ: Η άσκηση παντού κάνει καλό και στα καρδιακά νοσήματα, από πάρα πολλές πλευρές. Ένα κοινό για όλους μας, είναι ότι ελαττώνει και τη χοληστερίνη και το σάκχαρο. Αυξάνει τα παράπλευρα αγγεία και επίσης με ένα μηχανισμό που λέγεται ισχαιμική προπόνηση, μικρές ισχαιμίες που προκαλεί η άσκηση, προστατεύουν από μεγαλύτερες που μπορεί να επέλθουν αργότερα.

Αρα όπως είπε ο κ. Ράπτης, ο κάθε άρρωστος θα κάνει την άσκηση που του αρμόζει, βοηθάει σε όλους.

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Κοιτάξτε να δείτε, τα τελευταία είκοσι χρόνια φωνάζω ότι δεν επιτρέπεται την σήμερα ημέρα ένας διαβητικός να φθάνει σε ανωμαλίες των αγγείων. Μπορεί και πρέπει, εάν συνεργάζεται με τον γιατρό του, να μην πάθει τίποτα απ' αυτά. Χρειάζεται λίγη προσοχή και αυτός είναι και ο σκοπός, να μην λέμε στερνή μου γνώση να σε είχα πρώτα, αλλά καλύτερα να προλαβαίνουμε από πριν. Αλλά ορισμένοι που τα λένε έξω από τα δόντια, όπως ο υποφαινόμενος, γίνονται κακοί. Καλύτερα όμως να γίνω κακός, παρά μετά να λέτε, γιατί δεν μου το είπε.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Ράπτη είπατε προ ολίγου ότι πρέπει να προσέχουμε, να κάνουμε τη σωστή μας δίαιτα και να παίρνουμε τα φάρμακα. Ήθελα να σας ρωτήσω η στενοχώρια δεν μετράει, γιατί δεν άκουσα να το πείτε;

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Έχει την ίδια επίδραση, όπως όταν αποκτήσετε ποντίκια στο σπίτι σας: αντί να φωνάξετε να σας κάνουν ευχέλαιο για να φύγουν, να πάρετε μια γάτα καλύτερα. Ένα καλά ρυθμισμένο σάκχαρο δεν απορυθμίζεται, το αρρυθμιστο βέβαια με την ψυχολογική επιβάρυνση απορυθμίζεται.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Μουτσόπουλε, στην οικογένειά μας υπάρχει ένα άτομο με σκληροδερμία. Παίρνει το "σελ σέπτ". Αυτό το φάρμακο είναι καινούργιο, και θα ήθελα να ήξερα αν θα υπάρξει κάποιο καλό αποτέλεσμα μ' αυτό. Γιατί ο δικός μας ασθενής παραμένει στα ίδια, δεν βλέπουμε καμία βελτίωση.

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: Η ερώτησή σας είναι πολύ καλή, βέβαια δεν ξέρω τον ασθενή, θέλω λοιπόν να πω ότι έχουμε τρεις μορφές σκληροδέρματος. Έχουμε τη διάχυτη μορφή του σκληροδέρματος, την περιορισμένη και την τοπική.

Το σέλ σεπτ είναι ένα καινούργιο φάρμακο ανοσοτροποποιητικό της οικογενείας της αζωθειοπρίμης, και ένδειξής του είναι εκεί όπου ενδείκνυται και η αζωθειοπρίμη. Δεν έχει πολλές παρενέργειες, είναι ικανο-

ποιητικό φάρμακο και μπορεί να κρατήσει τη συστηματική μορφή του σκληροδέρματος σε καλή ρύθμιση.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κατ' αρχήν θέλω να σας ευχαριστήσω όλους για τις θαυμάσιες ομιλίες που μας κάνατε απόψε. Θέλω να ρωτήσω τον κ. Κόκκινο. Όλα αυτά τα περίφημα πράγματα που μας δείξατε, εφαρμόζονται στην Ελλάδα;

Δ.ΚΟΚΚΙΝΟΣ: Όλα. Για να είμαστε όμως ακριβείς διευκρινίζω: η πειραματική μετάδοση γονιδίων όχι, αλλά και έξω σε πολύ λίγα κέντρα, τα πρακτικά θέματα ναι, οι πρακτικές θεραπείες, δηλαδή χειρουργείες, αγγειοπλαστικές κατ' εξοχήν, τώρα μελέτη γονιδιακή ναι, εφαρμόζεται στην Ελλάδα, θεραπεία γονιδιακή όχι. Αλλά μελέτη γονιδιακή, δηλαδή κληρονομικότητας, γονιδιακής μοριακής βάσεως ασθενειών ναι, σε αρκετά κέντρα ελληνικά. Για το πρακτικό μέρος απόλυτα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Ήθελα να ρωτήσω τον κ. Ράπτη, τι θα συνιστούσε σε μια γυναίκα γύρω στα 70 χρόνια της, που έχει σάκχαρο όχι πολύ υψηλό. Θα συνιστούσε να βάλει αυτή την αντλία ή να παίρνει απλώς το φάρμακο;

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Λοιπόν, η κα Πετρίτση, που εγώ την έχω βαφτίσει, της έχω βγάλει παρατσούκλι, είναι η πάπισσα της ιατρικής δημοσιογραφίας στην Ελλάδα - όσοι διαβάσετε Καθημερινή, θα την διαβάσετε τα τελευταία σαράντα χρόνια. Εάν έχει κάποιος ελαφρό σάκχαρο δεν νομίζω ότι χρειάζεται, στην ηλικία που είναι, να βάλει αντλία. Διότι οι επιπλοκές που θα εμφανίσει θα είναι μετά 25 χρόνια, θα έχει φθάσει ήδη στα εκατό, οπότε δεν χρειάζεται να παίζει με την αντλία, άμα είναι όμως 15, 20, 30, 35 χρόνων και δεν ρυθμίζεται, πρέπει να βάλει την αντλία, ακολουθώντας βέβαια και τη σωστή διατροφή. Θα θυμάστε κ. Πετρίτση μου ότι είχαμε πρωτογράψει για τις αντλίες ήδη είκοσι χρόνια πριν.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Αναφέρατε κύριε Μουτσόπουλε ότι ο ερευνηματώδης λύκος είναι ελαφριά νόσος. Εγώ ξέρω κοπέλα είκοσι-είκοσι

πέντε χρονών που την είχαμε στην ΕΡΤ η οποία πέθανε απ' αυτή την αρρώστια.

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: Είπα ότι αυτά τα νοσήματα μπορεί να είναι από πολύ ελαφρά μέχρι πολύ βαριά. Επομένως θέτοντας τη διάγνωση δεν καθορίζουμε και την πρόγνωση. Δηλαδή μπορεί να δούμε πολύ ελαφρύ λύκο ή πολύ βαρύ. Αν ο λύκος προσβάλει ζωτικά όργανα, όπως οι νεφροί ή το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να είναι πολύ βαρύς. Αν η ασθένεια όμως εκφράζεται με λίγο πόνο αρθρώσεων ή λίγα εξανθήματα τότε είναι ελαφρύς. Η ασθενής που αναφέρατε κατά πάσα πιθανότητα είχε βαρύ συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Και κάτι ακόμα για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, συνιστάτε φάρμακα που μπορεί να πειράξουν το ήπαρ, τα νεφρά ή άλλα όργανα;

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: Ευχαριστώ πολύ για τις ερωτήσεις, κ. Πετρίτση είναι πάντα εύστοχες και πολύ πρακτικές. Θα ήθελα να φύγει από δω το μήνυμα, ότι τα νοσήματα αυτά πρέπει να θεραπεύονται ταχέως και αποτελεσματικά. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούμε είναι δυνατόν να παρουσιάσουν παρενέργειες που τις περισσότερες φορές είναι αναστρέψιμες, αρκεί ο θεράπων γιατρός να παρακολουθεί τον υπό θεραπεία ασθενή συστηματικά και σχολαστικά. Αν δεν αντιμετωπίσουμε την ρευματοειδή αρθρίτιδα φοβούμενοι τα φάρμακα και η νόσος χρονίσει, αυτό κατά κανόνα οδηγεί τον ασθενή σε αναπηρία και αυξημένη θνησιμότητα.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Προηγουμένως θα ήθελα να κάνω δυο παρατηρήσεις. Η μια έχει σχέση με τη γονιδιακή θεραπεία, μια που την ρωτήσατε: Όλες οι γονιδιακές θεραπείες, για να μην δημιουργούνται μεγάλες ελπίδες αυτή τη στιγμή, είναι ακόμα μπορεί να πει κανείς πειραματικές, με ελάχιστες εξαιρέσεις.

Το δεύτερο είναι, δεν υπάρχει φάρμακο, το οποίο να μην έχει και μια μικρή ή μεγάλη παρενέργεια, εξαρτάται από την πάθηση αυτή καθεαυτή εάν η παρενέργεια είναι καλύτερη.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Απευθύνομαι προς τον κ. Ράπτη. Κύριε Καθηγητά, μας είπατε για το σάκχαρο, την επιμέτρηση του σακχάρου νηστικός και χορτάτος. Δεν μας είπατε όμως τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ποια είναι η ανώτατη και ποια η φυσιολογική και πέραν αυτού, δεν ξέρω εάν διατυπώνω σωστά, το ύψος της γραμμής, πόσο πρέπει να είναι οι τιμές.

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη το μέξιμουμ, με τις καινούργιες μεθόδους που γίνονται με χρωματογραφία υψηλής πιέσεως, είναι 5,4 με 5,5% το πολύ 6%. Το ανώτατο όριο, το πολύ 6%.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Η ομοιοπαθητική βοηθάει στην προκειμένη περίπτωση την άμυνα του οργανισμού; Γιατί στην Ελλάδα η ομοιοπαθητική είναι λίγο παρεξηγημένη και προσπαθεί τα τελευταία χρόνια να πάρει κάποια θέση, κάποια αίγλη.

Δ.ΚΟΚΚΙΝΟΣ: Δεν γνωρίζω να υπάρχουν μελέτες που ν' αποδεικνύουν ότι η ομοιοπαθητική έχει αξία. Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη ιατρική γνώση που να υποστηρίζει ότι τα ομοιοπαθητικά φάρμακα, ή άλλες εναλλακτικές θεραπείες, είναι ωφέλιμες για τα νοσήματα τα οποία εγώ υπηρετώ.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Έχω ένα σύζυγο που έχει κάνει έξι φορές αγγειοπλαστική και στην Αγγλία και στην Ελλάδα, στον Ευαγγελισμό, και από τον Σεπτέμβριο ξαφνικά έχει σακχαρώδη διαβήτη, είναι με τον κ. Ράπτη, αυτό που θέλω να ρωτήσω είναι το εξής. Το πρώτο είναι, με ποιά ζώα κάνατε πειράματα για τον διαβήτη εδώ στην Ελλάδα, μόνο με ποντίκια;

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Μιλάτε για την εισπνεόμενη ινσουλίνη, την καινούργια μέθοδο; Στην Ελλάδα μόνο σε ανθρώπους, αλλά στο εξωτερικό έχουν γίνει πειράματα σε πιθήκους. Υπάρχει ειδικό σύστημα, όπου το ζώο συνδέεται με αγωγό, βγαίνει το σύννεφο και το εισπνέει. Αλλά την ινσουλίνη αυτή ακόμα μην την σκέφτεστε επειδή είναι μουσική του μέλλοντος.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Ράπτη, η εξέταση σακχάρου με τον τρόπο της καμπύλης, δηλαδή λήψη αίματος και η εξέταση με τον πυρηνικό τρόπο, είναι αξιόπιστη;

Σ.ΡΑΠΤΗΣ: Αναφέρεστε στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, δεν χρειάζεται πυρηνικό εργαστήριο, κάθε εργαστήριο την κάνει, και βέβαια είναι αξιόπιστη.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Κόκκινε, ποιοί είναι οι τρόποι διάγνωσης της καρδιοπάθειας;

Δ.ΚΟΚΚΙΝΟΣ: Κοιτάξτε πολλά νοσήματα μπορούν να διαγνωστούν και κλινικά. Πρέπει πάντα ο γιατρός που εξετάζει τον άρρωστο να ψηλαφεί. Τα πιο συχνά κιάλας είναι τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής, ανευρίσκονται ωραιότατα, με πολύ μεγάλη ακρίβεια μόνο σε ψηλάφηση.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Αναφερθήκατε κ. Μουτσόπουλε στο πρόβλημα της αγγειίτιδος όπου υπάρχει ρευματικός παράγοντας. Σήμερα τι γίνεται από απόψεως θεραπείας;

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: Η αγγειίτιδα είναι μια πλατιά ομάδα νοσημάτων. Οι αγγειίτιδες που έχουν ρευματοειδή παράγοντα είναι δύο, αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και η ιδιοπαθής μικτή κρουσφαιριναιμία. Η ρευματοειδής αγγειίτιδα είναι πολύ σπάνια στην Ελλάδα, ενώ η άλλη αγγειίτιδα είναι πιο συχνή. Η ιδιοπαθής κρουσφαιριναιμία αντιμετωπίζεται με πλασμαφαίρεση δηλαδή με αλλαγή του πλάσματος του ασθενούς με πλάσμα φυσιολογικών ατόμων.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Τι κάνουμε με τις άλλες αγγειίτιδες που δεν είναι ρευματοειδείς;

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: Τις αντιμετωπίζουμε με τη χορήγηση του φαρμάκου κυκλοφωσφαμίδη.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Ήθελα να ρωτήσω τον καθηγητή κ. Μουτσόπουλο, το Σύνδρομο Sjogren που μας αναφέρατε υπάρχει στην Ελλάδα έχουμε τέτοια περιστατικά;

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: 2% των ενήλικων γυναικών πάσχει από το σύνδρομο αυτό.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Θα ήθελα να μου πείτε αν ο χρόνος έγκρισης ενός φαρμάκου αλλάζει από χώρα σε χώρα.

Χ.Μ.ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ: Το ερώτημά σας νομίζω ότι λέει το εξής, θέλατε να πείτε ότι για να εγκριθεί ένα φάρμακο, πόσο χρόνο θέλει στην Αμερική και πόσο στην Ευρώπη; Σήμερα στην Αμερική η διαδικασία έγκρισης νέων φαρμάκων είναι ταχύτερη από αυτή που γίνεται στην Ευρώπη.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Νομίζω ότι πρέπει να τελειώσουμε. Ευχαριστώ τους τρεις συναδέλφους γι' αυτή τη θαυμάσια παρουσίαση. Επίσης ευχαριστώ και εσάς που ακούσατε με προσοχή και θέσατε τόσο ωραίες ερωτήσεις.

ΒΙΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ

Εισαγωγή κ. Κ. Σέκερη

Καλησπέρα σας. Με μεγάλη χαρά υποδεχόμαστε τους δυο καλεσμένους μας. Ο καθηγητής κ. Δημ. Κελέκης, είναι ένας από τους διακεκριμένους συναδέλφους και νέστωρ της ακτινολογίας και ακτινοδιαγνωστικής, καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, αγαπητότατος συνάδελφος. Το θέμα της ομιλίας του αναφέρεται κυρίως στο τι προσφέρουν τα νέα υλικά και οι νέες τεχνολογίες στη διάγνωση, στην άμεση επαφή με τον ασθενή, όσο και στο εργαστήριο.

Ο δεύτερος ομιλητής είναι ο Διευθυντής Ερευνών του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Δρ. Θεοδ. Σωτηρούδης, από τους αρχαιότερους συνεργάτες του Ινστιτούτου με σημαντική ερευνητική δραστηριότητα. Θα μας μιλήσει για τις νέες προοπτικές που προέρχονται από την πρωτεωμική, απόρροια του μεγάλου προγράμματος της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος που ολοκληρώθηκε το χρόνο αυτό. Και οι δύο ομιλίες εστιάζονται στην εφαρμογή νέων τεχνολογιών για τη βελτίωση της υγείας μας.

Η συμβολή των νέων υλικών στην επεμβατική ακτινολογία

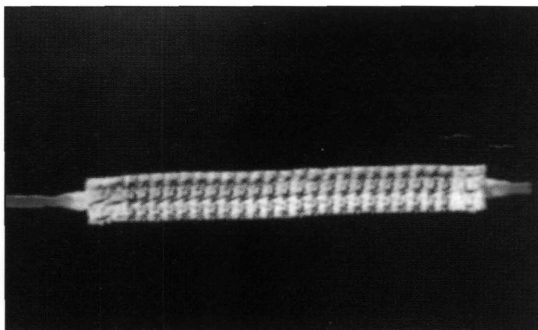
Δημήτρης Κελέκης

*Καθηγητής Ακτινολογίας στην Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών.*

Ήθελα και εγώ να ευχαριστήσω πάρα πολύ για τη μεγάλη τιμή που μου έγινε σήμερα, να παρουσιάσω ένα μέρος, όχι μόνο γνώσεων αλλά και εμπειρίας προσωπικής. Επειδή το θέμα ήταν η συμβολή των νέων υλικών στην επεμβατική ακτινολογία και γενικά στη διαγνωστική, σκέφτηκα να παρουσιάσω και να εντοπίσω πιο πολύ το θέμα μας στα αγγεία, που είναι ένα σημαντικό μέρος της ζωής μας, εκτός από τα στεφανιαία τα οποία ανήκουν σε άλλο κεφάλαιο, και να σας μιλήσω για τους επενδεδυμένους νάρθηκες, δηλαδή μια τελείως καινούργια τεχνολογία. Στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, στην Ιατρική Σχολή, στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, έχουμε μια από τις διεθνείς καλές εμπειρίες όπου γίνονται ορισμένα πράγματα, τα οποία είναι πια θεαματικά και αυτό είναι το παρόν, με μεγάλες προοπτικές στο μέλλον.

Χρησιμοποιούμε λοιπόν νέα υλικά, και εμείς σαν γιατροί έχουμε μάθει να λειτουργούμε αυτά τα υλικά τα οποία, τουλάχιστον στα αγγεία, είναι πολύ απλά: Είναι το ντάκρον, το νάιλον το οποίο ξέρετε όλοι, και το e.P.T.F.E. ένα υλικό πάλι σαν το νάιλον, και το δεύτερο κομμάτι αυτών των υλικών είναι το νιτινól, ένα διαστημικό υλικό που είναι μια μορφή μετάλλου που έχει μνήμη και το γνωστό, από τα πανάρχαια χρόνια, ατσάλι.

Αυτά τα τέσσερα συστατικά, τα χρησιμοποιούμε και προχωρούμε για να κάνουμε αυτά που θα σας δείξω και θα προσπαθήσω την εμπειρία αυτή να σας τη μεταφέρω σήμερα, με όσο πιο απλά λόγια μπορώ.



Εικόνα 1
Φωτογραφία ενδεδυμένου αγγειακού νάρθηκα

τάστασή σας, όταν τρυπήσει ένας σωλήνας να περάσετε μέσα απ' αυτόν το σωλήνα με μια μέθοδο, έναν άλλον, να φθάσετε στο σημείο της τρύπας και να επενδύσετε από μέσα με έναν άλλον σωλήνα και έτσι να πετύχετε αυτό που θέλετε.

Όταν μιλούμε για ενδο-αγγειακούς νάρθηκες, είναι έτοιμοι σωλήνες μικροί ή μεγάλοι, τους οποίους βάζουμε μέσα στα αγγεία του ανθρώπου, τους προωθούμε εκεί που θέλουμε και τους ανοίγουμε μέσα από ένα αγγείο (Εικ.1).

Είναι ακριβώς όπως συμβαίνει σε μια υδατική εγκα-



Εικόνα 2
Ενδαρτηριακή αρτηριογραφία με βαθμονομημένο καθετήρα

Για να κάνουμε αυτό, χρειαζόμαστε μια μέθοδο που να μας δείξει τα αγγεία, και αυτή η μέθοδος είναι η αγγειογραφία, την οποία λέμε βαθμονομημένη, και θα σας εξηγήσω αργότερα γιατί, διότι χρησιμοποιούμε ειδικούς καθετήρες με νούμερα, για να μετρήσουμε ακριβώς τις αποστάσεις και να δούμε ακριβώς ποια είναι η ανατομική (Εικ.2).

Και ο δεύτερος σημαντικός τρόπος βοήθειας είναι η αξονική τομογραφία και δη η ελικοειδής, αυτή που ίσως πολλοί από εσάς έχετε ακούσει. Είναι επίσης μια τελείως καινούργια μορφή

μελέτης που μας βοηθάει στο να έχουμε μια καλή απεικόνιση, καλύτερη απ' ό,τι είχαμε μέχρι τώρα (Εικ. 3).

Στην αγγειογραφία, λοιπόν τί κάνουμε: από μια αρτηρία που μπορούμε να ψηλαφίσουμε, όπως πιάνετε το σφυγμό σας στο χέρι σας, ή στην μασχάλη σας ή στο μηρό σας, περνούμε έναν ειδικό καθετήρα, που έχει επάνω του μάρκες από μολύβι. Ξέρουμε λοιπόν, ότι η απόσταση από τη μια άκρη έως στην άλλη, είναι ακριβώς ένα εκατοστό. Στην εικ. 4 έχουμε την αγγειογραφία ενός ασθενούς, βλέπουμε την αορτή του, είναι το κύριο αγγείο του σώματος, το οποίο έχει μια βλάβη αρχομένη, ένα ανεύρυσμα, μια διάταση του αγγείου (Εικ. 4).

Κατ' αυτόν το τρόπο μπορούμε να δούμε το αγγείο, βλέπουμε όλη την ανατομική και βλέπουμε με αυτόν τον καθετήρα που έχουμε βάλει, τις αποστάσεις και μπορούμε να τις μετρήσουμε. Τι κάνουμε; Κάνουμε μια μελέτη αποστάσεων και διαστάσεων.

Η σπειροειδής αξονική τομογραφία, είναι πάλι μια μέθο-



Εικόνα 3
Ελικοειδής αξονική τομογραφία



Εικόνα 4
Ενδαρτηριακή αγγειογραφία σε ασθενή με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής



Εικόνα 5
Τρισδιάστατη απεικόνιση αγγειογραφίας
σε ασθενή με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής



Εικόνα 6
Ελικοειδής αξονική τομογραφία

δος που όπως βλέπετε μοιάζει με την άλλη που σας έδειξα αλλά τη βλέπουμε στερεοσκοπικά. Μετρούμε κάθε απόσταση και κάθε γωνίωση. Αυτό το μηχάνημα που κάνει αυτή την αξονική, μας βοηθάει και ηλεκτρονικά, γιατί έχει ακριβείς ηλεκτρονικές μετρήσεις (Εικ. 5).

Έτσι λοιπόν έχουμε μια στερεοσκοπική εικόνα, πάλι αυτού του μεγάλου αγγείου της αορτής και των δυο άλλων, τα οποία λέγονται λαγόνια. Επομένως είναι σαν να παίρνουμε σωστά μέτρα, για να ράψουμε ένα σωστό κουστούμι, αυτό είναι το άλφα και το ωμέγα.

Παίζει πολύ σημαντικό ρόλο μια καλή προετοιμασία: πρέπει να εξασφαλισθούν οι σωστές μετρήσεις που αφορούν διάμετρο, μήκος, εύρος διαφόρων αγγείων και ζωτική απόσταση από επίσης σημαντικές αρτηρίες, τις οποίες αναπτύσσοντας αυτούς τους νάρθηκες δεν πρέπει να τις καταστρέψουμε.

Στην ελικοειδή αξονική τομογραφία (Εικ. 6), φαίνονται τα οστά της λεκάνης στερεοσκοπικά, όλα τα αγγεία και έτσι γνωρίζουμε που πάμε και τι ψάχνουμε.

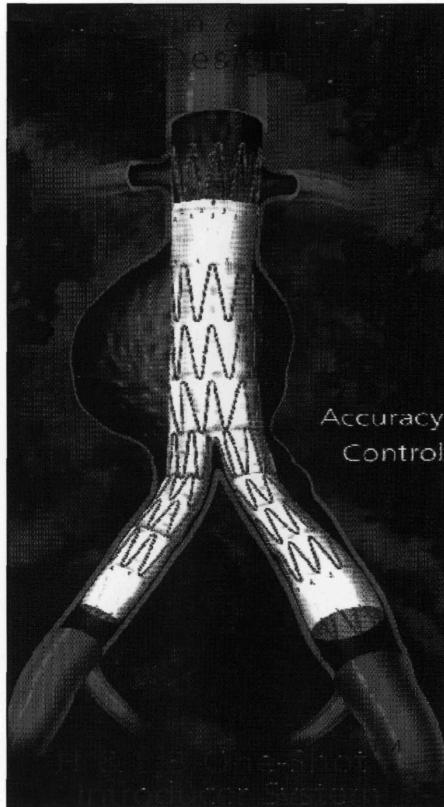
Τα υλικά αυτά όπως σας είπα είναι δυο μεγάλες κατηγορίες, το e.P.T.F.E. που είναι πάλι μια μορφή νάιλον και το ντάκρον, και σαν μέταλλα έχουμε το ατσάλι και το νιτινόλ.

Χρειάζεται πολύ προσοχή όταν κάνουμε μια τέτοια προμελέτη για να εφαρμόσουμε αυτά τα υλικά, να ξέρουμε ποιες αρτηρίες μπορούμε να κλείσουμε και ποιες αρτηρίες πρέπει να αφήσουμε, γιατί είναι ζωτικές και σημαντικές για την ζωή του ανθρώπου.

Στη συνέχεια, (Εικ. 7) βλέπετε μια παράσταση των υλικών αυτών. Αυτό είναι όλο το πλαστικό μόσχευμα, χρησιμοποιώ αυτή τη στιγμή τον όρο μόσχευμα, γιατί είναι πραγματικά μόσχευμα, είναι αυτό που ακούτε ότι «χειρουργήθηκε ο τάδε άρρωστος και μπήκε ένα μόσχευμα στην αορτή, ή μπήκε ένα μόσχευμα στο αγγείο και στην τάδε αρτηρία του».

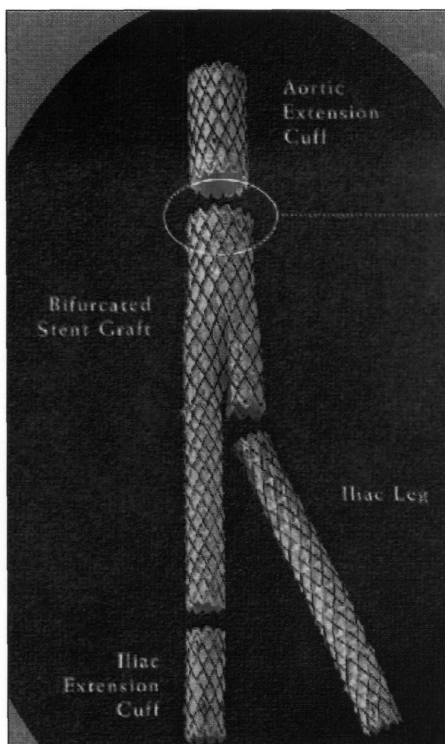
Αυτά λοιπόν είναι αρτηριακά μοσχεύματα, τα οποία στην άκρη τους έχουν το μεταλλικό υλικό, το οποίο μπορεί να είναι νιτινόλ ή ατσάλι. Το κάθε ένα έχει τα πλεονεκτήματά του και αυτό το υλικό συνεχίζει σε όλο το μήκος των μοσχευμάτων αυτών, αλλά επενδύεται σε ένα μεγάλο μέρος του από το νάιλον αυτό, ένα από τα υλικά τα οποία ήδη σας ανέφερα.

Τα υλικά αυτά, έρχονται συσκευασμένα έτοιμα, με μέτρα τα οποία ξέρουμε εκ των προτέρων και τα οποία περνούν μέσα από τα



Εικόνα 7
Διχαλωτό μόσχευμα για ενδαιλική τοποθέτηση στην κοιλιακή αορτή

αγγεία χωρίς εγχείριση, με μια μικρή τομή και ανεβαίνουμε όπως θα σας δείξω μέσα στα αγγεία και εκεί ανοίγουν και επαλείφουν, κάνουν ένα εκμαγείο του αγγείου από την μέσα μεριά της αορτής, γι' αυτό λέγονται ενδοαγγειακοί νάρθηκες.



Εικόνα 8
Σπονδυλωτό μόσχευμα
για ενδαυλική αγγειακή χρήση

αορτηρίες, μια δεξιά και μια αριστερά είναι οι νεφρικές αορτηρίες. Αυτές οι νεφρικές πρέπει πάση θυσία να σωθούν, γιατί εάν το μόσχευμα αναπυχθεί επάνω στις νεφρικές θα τις κλείσει, οπότε ο ασθενής θα έχει πια πρόβλημα ζωής, γιατί τα νεφρά του δεν θα λειτουργούν.

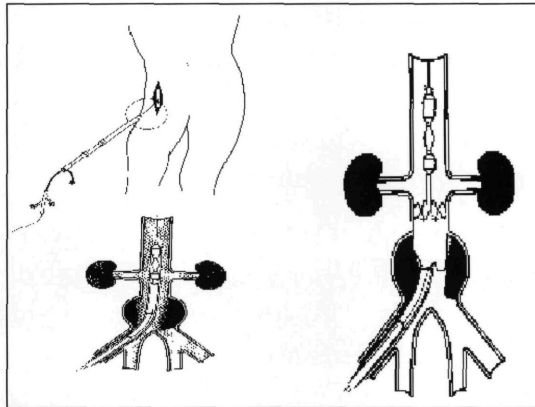
Στην εικόνα 9α+9β παρουσιάζεται η τεχνική με αυτά τα μόσχευματα. Τα περνούμε μέσα από τα αγγεία με έναν ειδικό καθετηριασμό, φθάνουμε

Πολλά απ' αυτά, όταν τα βάζουμε στην αορτή έχουν ένα σκέλος συνέχεια και το δεύτερο σκέλος το βάζουμε πρόσθετο και τα συνδέουμε κατά τη διάρκεια της επεμβάσεως.

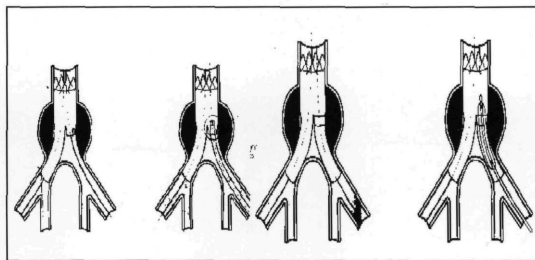
Στην εικόνα 8 βλέπετε, πως αναλύονται αυτά τα υλικά, πως έχουν το πλέγμα αυτό και πως έχουν το μεταλλικό και το ντάκρον. Ανάλογα με την εμπορική ονομασία και ανάλογα με την εταιρεία, χρησιμοποιούνται διάφορα υλικά. Τα μικρά τμήματα, ή τα μεγαλύτερα τμήματα αναλογούν σε αντίστοιχα αγγεία.

Τώρα η φιλοσοφία της ιστορίας: η αορτή είναι το κύριο αγγείο μας, που δίδει δυο λαγόνια στις αρτηρίες που πάνε προς τα πόδια μας. Επίσης οι άλλες δυο

στο σημείο που υπάρχει μια βλάβη, -εδώ είναι ένα ανεύρυσμα- και με μια ειδική τεχνική που εξαρτάται από την κάθε μορφή, εκπύσσονται και ανοίγουν και έτσι δημιουργείται, μέσα στο σωλήνα, ένα κανάλι μέσα στο διατεταμένο κανάλι και έτσι το αίμα αρχίζει και περνάει απ' αυτό το τμήμα. Με τον τρόπο αυτό το ανεύρυσμα από το οποίο κινδυνεύει ο άνθρωπος να έχει ένα ακαριαίο θάνατο, (γιατί αυτό το ανεύρυσμα, σημαίνει ότι έσπασε πια το αγγείο και διευρύνθη, μπορεί να σπάσει και να πεθάνει ξαφνικά ο άνθρωπος), βοηθείται μ' αυτό το μόσχευμα που έχει τοποθετηθεί με τον τρόπο που περιέγραψα.



Εικόνα 9α
Μέθοδος ενδανλικής θεραπείας ανευρυσμάτων αορτής



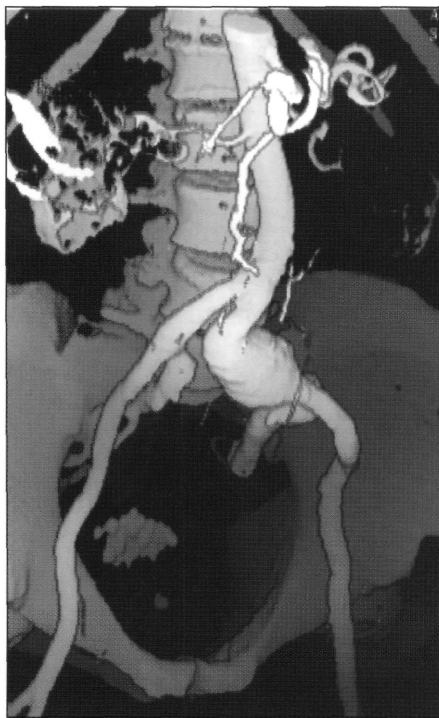
Εικόνα 9β
Μέθοδος ενδανλικής θεραπείας ανευρυσμάτων αορτής

Τα μοσχεύματα που σας έδειξα, πολλές φορές αναπτύσσονται σε δυο κομμάτια. Το ένα κομμάτι είναι αυτό που κατεβαίνει με ένα σκέλος ενσωματωμένο και μετά μπαίνουμε με το άλλο σκέλος και το συνδέουμε με το μισό αυτό, οπότε αποκαθίσταται ένα ανεύρυσμα το οποίο μπορεί να υπάρχει.

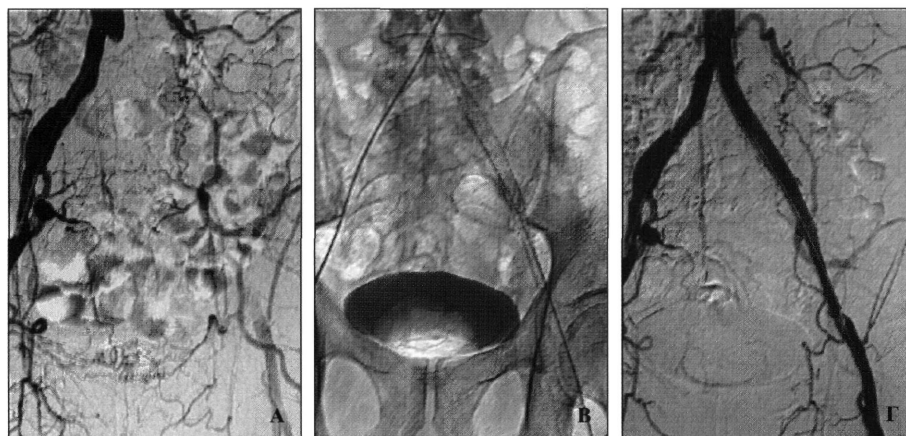
Το μεταλλικό μέρος, αυτό το νιτινόλ, ή το ασάλι, έχει ειδικές προεξοχές σαν αγκάθια, τα οποία μπαίνουν μέσα στο τοίχωμα, πολύ καλά σ' αυτό το σημείο και έτσι όλο αυτό το μόσχευμα δεν μπορεί να παρασυρθεί από το αίμα. Με τον τρόπο αυτό η επέμβαση μπορεί να αποβεί επιτυχής.

Στην εικόνα 10 βλέπουμε πάλι μια άλλη εφαρμογή, είναι η αορτή και έχουμε δυο τμήματα, ένα αριστερό και ένα δεξιό. Το αριστερό είναι ένα ανεύρυσμα καταστραμμένο και ο σωλήνας ανοίγει μέσα στο αγγείο και εξουδετερώνει το ανεύρυσμα, έτσι η ροή του αίματος προς τα πόδια συνεχίζεται πλέον σαν να υπάρχει η κανονική αρτηρία.

Στην επόμενη εικόνα (11α) απεικονίζεται μία μεγάλη αρτηριοσκληρωτική βλάβη, έχει φράξει το αγγείο από αθηροματικές πλάκες και όπως φαίνεται (Εικ. 11β) καταφέραμε και περάσαμε μέσα από τον θρόμβο και αναπτύξαμε το πλαστικό αυτό μόσχευμα πάλι, οπότε αρχίζει και κυκλοφορεί πια το αίμα κανονικά, απωθώντας και σφηνώνοντας όλο αυτόν τον ασβέστη μέσα στο τοίχωμα του αγγείου. Στην εικ. 11γ φαίνεται καθαρά πλέον ότι αυτή τη στιγμή ξαναδημιουργείται ένα αγγείο, ένας αυλός μέσα στον κλεισμένο ήδη αυλό.



Εικόνα 10
Ανεύρυσμα της αριστερής κοινής λαγονίου
αρτηρίας πριν και μετά την τοποθέτηση νάρθηκα



Εικόνα 11

A) Αγγειογραφία σε ασθενή με απόφραξη της αριστερής κοινής λαγονίου αρτηρίας, B) Επαναστηραγγιοποίηση με ενδαυλικό μόσχευμα, Γ) Αποκατάσταση βατότητας

Όλα αυτά τα υλικά, με την νέα πρόοδο, όπως καταλαβαίνετε είναι αποστειρωμένα και όλες αυτές οι επεμβάσεις γίνονται με συνθήκες χειρουργείου, παρά το γεγονός ότι δεν γίνεται παρά μια τομή δυο εκατοστών στο μηρό του ανθρώπου, όπου είναι το αγγείο ή δεξιά ή αριστερά ή και από τις δυο μεριές.

Εν τούτοις απαιτούνται πλήρεις συνθήκες αντισηψίας και ασηψίας, όλα αυτά τα καινούργια υλικά έρχονται προσυσκευασμένα και αυτή η πράξη είναι μια ταχύτατη πράξη, με τον τρόπο αυτό μπορεί ένα ανεύρυσμα να αποκατασταθεί μέσα σε μια ώρα ή σε μισή ώρα ή σε δυο ώρες, το πολύ, από ομάδες ακτινολόγων, ομάδες χειρουργών, ομάδες αναισθησιολόγων, νοσηλευτών και τεχνολόγων.

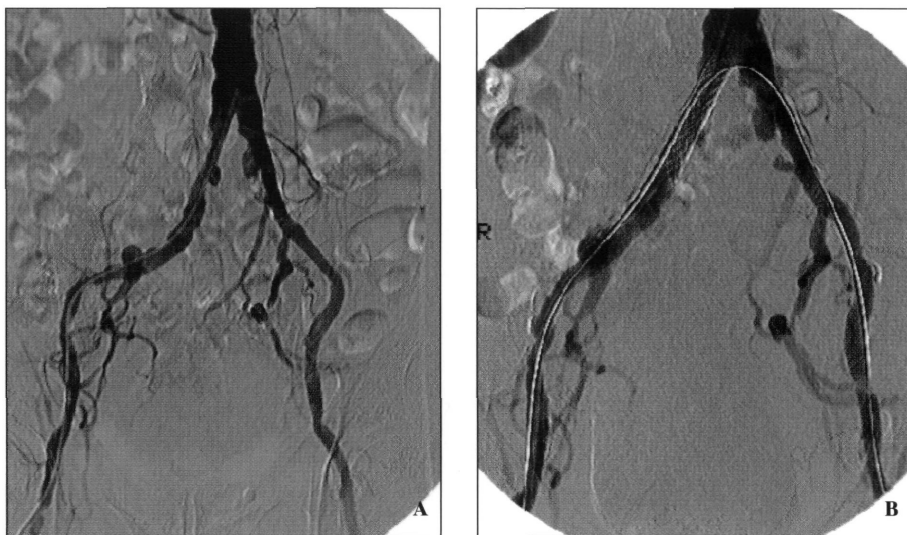
Όλο αυτό το ανθρώπινο δυναμικό είναι εκπαιδευμένο σ' αυτά τα υλικά, είναι εκπαιδευμένο στο τι θα κάνει ο καθένας, είναι δηλαδή η ομάδα εργασίας τέτοια που ο καθένας έχει το συγκεκριμένο κομμάτι δράσης του.

Είναι πολύ σημαντικό επίσης να ξέρετε ότι μια τέτοια επέμβαση, όταν γίνεται με χειρουργείο, βαστάει τουλάχιστον 4 με 8 ώρες, χρειάζε-

ται μεγάλες ποσότητες αίματος, ο ασθενής πρέπει να μείνει άλλες δέκα μέρες σε μια μονάδα εντατικής θεραπείας και σιγά-σιγά να περάσει σε θάλαμο και να ξαναπάρει την κανονική του ζωή. Ενώ σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι θέμα δυο ωρών, η μίας μέρας (24 ώρες) στην εντατική, άλλη μία ή δυο μέρες στο θάλαμό του και μετά θα πάει σπίτι του.

Στη συνέχεια θα σας παρουσιάσω ορισμένα τυπικά παραδείγματα, απλώς για να δείτε πως γίνεται η ιατρική πράξη. Στην εικ. 12 έχουμε την περίπτωση ενός ασθενούς που είχε ένα ανεύρυσμα στη μια λαγόνια αρτηρία, έλκη αθηρωματικά, τρύπες δηλαδή στο αγγείο. Ήταν μια επικίνδυνη κατάσταση γι' αυτόν τον άνθρωπο και στην εικ. 12β βλέπετε ότι στο σημείο που βάλαμε αυτούς τους νάρθηκες, τα έλκη χάθηκαν, χάθηκαν και τα ανευρύσματα και αποκαταστάθηκε η ροή. Έτσι ο ασθενής αυτός επανήλθε στην προηγούμενη φυσιολογική του κατάσταση.

Στην επόμενη διαφάνεια (Εικ. 13Α) βλέπετε έναν άλλο ασθενή στον οποίο κάτω από τις δυο νεφρικές του αρτηρίες υπάρχει ήδη μια μεγάλη



Εικόνα 12

- A) Αθηρωματικές αλλοιώσεις με πολλαπλά έλκη,
B) Εξάλειψη των ελκών με τοποθέτηση νάρθηκα

διάταση του αυλού, υπάρχει ένα ανεύρυσμα και στη συνέχεια υπάρχει ακόμα ένα πολύ μεγάλο ανεύρυσμα όπου διχάζονται τα δυο αγγεία.

Στην εικόνα 13B+Γ βλέπετε τον καθετήρα που σας είχα αναφέρει, που είναι και αυτό ένα καινούργιο υλικό βαθμονομημένο. Το ανεύρυσμα του ασθενούς στο σύνολό του, είναι ένα άσχημο ανεύρυσμα, που ξεπερνάει τα πέντε εκατοστά εγκάρσια διάμετρο, πράγμα που σημαίνει ότι αυτός ο άνθρωπος κιν-



Εικόνα 13A

Αγγειογραφία πριν την έκπτυξη της συσκευής



Εικόνα 13

B) Αγγειογραφία κατά την έκπτυξη της συσκευής

Γ) Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Ακτινογραφία μοσχεύματος

δυνεύει κάθε στιγμή να έχει μια ρήξη του ανευρύσματος. Και στο σημείο αυτό μπορεί κανείς να διακρίνει την εφαρμογή και τη χρήση πολλών δυνατοτήτων, υπάρχουν ειδικοί χάρακες που είναι βαθμονομημένοι και φαίνονται στις ακτίνες, επίσης διακρίνεται το μόσχευμα, πως αρχίζει και εκπτύσσεται και ο συρμάτινος, μεταλλικός σκελετός του καθετήρα.

Τελικά αφού εκπτύσσεται το μόσχευμα στην εικ. 14 φαίνεται καθαρά ότι η περιοχή του ανευρύσματος έχει χαθεί και έρχονται τα δυο σκέλη, το ένα και το άλλο, που αρχίζουν πολύ πιο ψηλά, αρχίζουν μέσα στο ανεύρυσμα και αποκαθίσταται όλη η κυκλοφορία, χρησιμοποιώντας αυτά τα υλικά τα οποία είναι πραγματικά πολύ καλά.

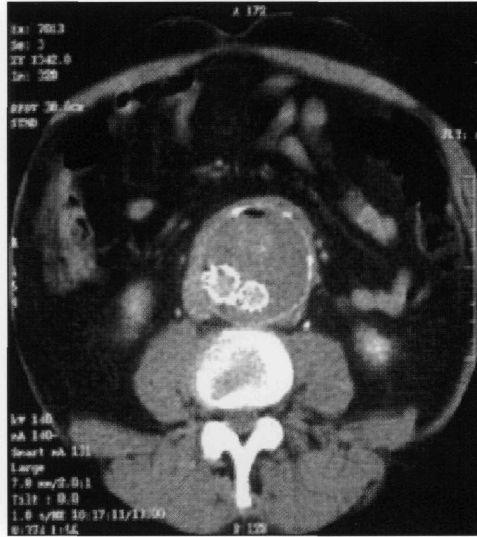
Για να επιβεβαιώσουμε αυτό, σας παρουσιάζω στην επόμενη εικόνα (Εικ. 15) μια αξονική τομογραφία. Διακρίνει κανείς το μόσχευμα, το οποίο είναι μέσα στην αορτή, με το σιδερένιο περίβλημά του, πως διχάζεται σε δυο κομμάτια, ένα σκέλος από την μια μεριά και ένα σκέλος από την άλλη και όλο το γύρω-γύρω είναι το ανεύρυσμα.



Εικόνα 14

Αξονική τομογραφία μετά την τοποθέτηση διχαιωτού μοσχεύματος

Παρόμοιες εφαρμογές μπορούμε να κάνουμε παντού. Θα ήθελα να αναφερθώ σε μια πολύ δύσκολη περίπτωση που είχαμε. Ήταν ένα νεαρό κοριτσάκι 18-20 χρονών, φοιτήτρια ιατρικής που μας ήρθε από τα Γιάννενα, όπου είχε υποστεί μια έκρηξη. Τα αποτελέσματα μιας έκρηξης στα εργαστήρια του πρώτου έτους, είχαν ως συνέπεια να σχιστεί όλος ο λαιμός της, έκανε μια πολύ κακή επικοινωνία της αρτηρίας που βρίσκεται στο λαιμό δίπλα στην υποκλειδίο αρτηρία και στη μεγάλη φλέβα που πάει στην καρδιά, την άνω κοίλη φλέβα.

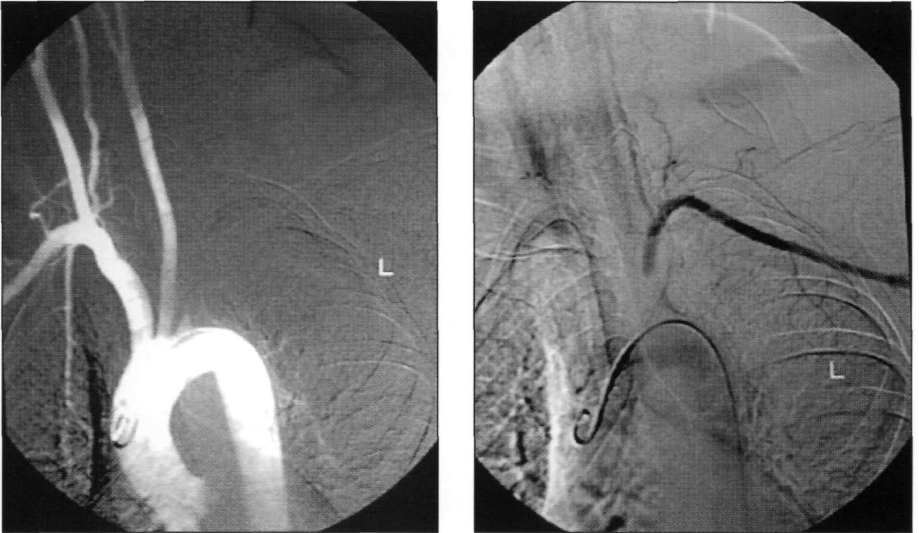


Εικόνα 15
Αξονική τομογραφία μετά την τοποθέτηση διχλωτού μοσχεύματος

Αυτό λοιπόν το κορίτσι είχε μια μεγάλη επικοινωνία, έχανε το χέρι του, τα έχανε όλα. Μπήκαμε μέσα στην υποκλειδίο αρτηρία, αναπτύξαμε έναν επενδεδυμένο νάρθηκα στο αγγείο της, χρησιμοποιήσαμε ένα άλλο επίσης καινούργιο υλικό, πάλι με βάση το νάιλον, τα λεγόμενα μπαλόνια στις αγγειοπλαστικές, εκπτύξαμε έναν νάρθηκα, χρησιμοποιώντας ένα μπαλόني, κάναμε δηλαδή ένα καινούργιο αυλό μέσα και έτσι φράξαμε την επικοινωνία που είχε αυτή η αρτηρία με την φλέβα που βρισκόταν από κάτω.

Κατόπιν κάνοντας την ίδια αγγειογραφία αποκτήσαμε μόνο τις αρτηρίες και χάθηκε η φλέβα, χάθηκε η μεγάλη επικοινωνία, βάλαμε το μόσχευμα μέσα στις αρτηρίες και στη μεγάλη αρτηρία που πάει στον εγκέφαλο του παιδιού και έτσι σώθηκε η καρωτίδα, και αποκαταστάθηκε μια βλάβη χρησιμοποιώντας τέτοιους νάρθηκες.

Υπάρχουν και άλλες βλάβες πολύ σημαντικές, οι οποίες συμβαίνουν πολλές φορές και είναι περίεργες. Όπως σ' αυτήν τη περίπτωση (Εικ.



Εικόνα 16α

Απόφραξη αριστεράς υποκλειδίου αρτηρίας με σύνδρομο υποκλοπής

16α) που έχουμε την αορτή στο πιο ψηλό σημείο, η οποία δίδει τέσσερα αγγεία που πάνε στον εγκέφαλο. Στην αγγειογραφία φαίνεται ότι το ένα αγγείο είναι κλειστό καθώς και τα άλλα που πηγαίνουν στις καρωτίδες και καθώς έχει κλείσει η αρτηρία του ασθενούς μη μπορώντας αυτός να δώσει αίμα στο χέρι του, τραβάει αίμα από τον εγκέφαλό του, τραβάει αίμα από την σπονδυλική αρτηρία και κλέβει αίμα. Αυτό λέγεται σύνδρομο υποκλοπής, κλέβει αίμα από τον εγκέφαλό του για να στείλει αίμα στο χέρι του.

Αυτοί οι άνθρωποι κουνώντας το ένα χέρι τους πολλές φορές, ή κάνοντας κινήσεις, μπαίνει τόσο αίμα από το κεφάλι τους, το τραβάει το χέρι για να κινηθεί και να λειτουργήσει, οπότε αρχίζουν να ζαλίζονται και χάνουν τις αισθήσεις τους.

Αυτό είναι ένα άσχημο σύνδρομο και ο τρόπος είναι να αποκαταστήσουμε την επικοινωνία, ώστε πρωτογενές αίμα που φεύγει από την καρδιά, όπως πηγαίνει στις καρωτίδες και στα άλλα αγγεία, να πάει και στο χέρι και να μην κλέβει αίμα από τον εγκέφαλο, από την σπονδυλική αρτηρία.

Εδώ λοιπόν μέσω της τεχνολογίας, με ειδικούς συρμάτινους οδηγούς, οι οποίοι είναι ατσάλινοι, κατορθώσαμε να περάσουμε μέσα απ' αυτό το κλειστό κομμάτι και να αναπτύξουμε πάλι ένα νάρθηκα, όπως σας είπα πριν. Και το τελικό αποτέλεσμα είναι, αναπτύσσοντας το νάρθηκα σ' αυτό το σημείο, να φτιάξουμε κανονικό καινούργιο αγγείο, από το οποίο πια το αίμα ρέει κανονικά και έτσι αυτός ο άνθρωπος δεν κινδυνεύει να πάθει τίποτα.

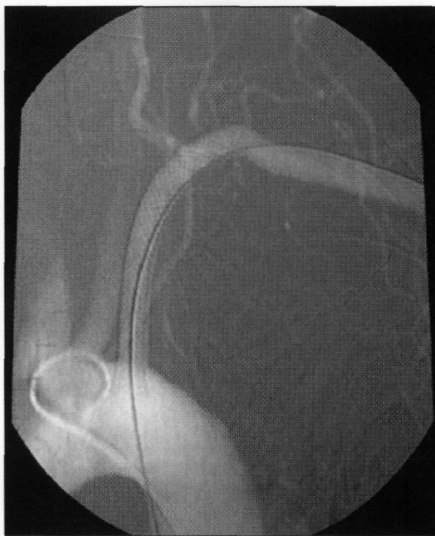
Στην εικόνα 16β με τη χρήση ενός νάρθηκα, που λέγεται στέντ (stent), - που επαλείφει το αγγείο και αναπτύσσεται σε όλη την διαδρομή μέχρι την κλείδα μέχρι εδώ ψηλά- αποκαταστάθηκε η βλάβη του ασθενούς, ο οποίος πλέον είναι εκτός κινδύνου.

Δεν θα προχωρήσω σε λεπτομέρειες, απλώς θα αναφέρω ότι και άλλες σημαντικές βλάβες, χρησιμοποιώντας τα μπαλόνια και χρησιμοποιώντας τους νάρθηκες μπορούν να αποκατασταθούν.

Επίσης υπάρχουν παρόμοιες περιπτώσεις, όπου με τη χρήση των stents μέσα στα φραγμένα αγγεία αποκαθίσταται η φυσιολογική ροή, χωρίς να υπάρχει ανάγκη, ούτε να γίνει εγχείριση, ούτε ο ασθενής να αντιμετωπίσει μεγάλα προβλήματα.

Αρτηρίες τέτοιες που έχουν βλάβες και είναι σχεδόν κλειστές και λεπτές, μπορούν επίσης να αποκατασταθούν με τη χρησιμοποίηση stents.

Δεν θέλω να συνεχίσω με άλλα παραδείγματα, ούτε να σας πάρω περισσότερο το χρόνο. Προσπάθησα με απλά λόγια να σας μεταφέρω σ'



Εικόνα 16β
Αποκατάσταση της βατότητας με χρήση ενδαυλικού μοσχεύματος

αυτόν το κόσμο των επεμβάσεων, οι οποίες δεν είναι σοβαρές εγχειρίσεις, είναι απλές και τις οποίες καταφέραμε να πραγματοποιήσαμε με τη βοήθεια των νέων υλικών τα οποία έχουμε πλέον στη διάθεσή μας. Και όσο γίνονται καινούργια υλικά, τόσο γινόμαστε εμείς καλύτεροι γιατροί και όσο εμείς γινόμαστε καλύτεροι γιατροί, τόσο βρίσκουμε καλύτερα υλικά και αυτή είναι η ουσιαστική πρόοδος.

Σας μετέφερα λοιπόν μια προσωπική μας εμπειρία, που είναι πρωτοποριακή στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και στην οποία πραγματικά αυτή τη στιγμή έχουμε ένα follow up τριών ετών σ' αυτά όλα τα θέματα. Έχουμε περίπου 30 ασθενείς που έχουν σωθεί από ανευρύσματα και είναι μια διεθνής πολύ υψηλή σειρά, πράγμα που οφείλεται ουσιαστικά σ' αυτήν τη νέα τεχνολογία την οποία χρησιμοποιήσαμε. Και πάλι ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας και είμαι στη διάθεσή σας εάν έχετε ερωτήσεις.

Πρωτεωμική: Το αύριο της Βιοδιαγνωστικής

Θεόδωρος Σωτηρούδης

*Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών
και Βιοτεχνολογίας (IBEB), Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

Περίληψη

Η πρωτεωμική (proteomics) αποτελεί το ερευνητικό πεδίο το οποίο ασχολείται με την ανάλυση σε μεγάλη κλίμακα του πρωτεώματος, δηλαδή των πρωτεϊνών οι οποίες παράγονται από το γονιδίωμα ενός οργανισμού. Η πρωτεωμική χρησιμοποιεί ένα συνδυασμό περίπλοκων και εξειδικευμένων τεχνικών, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων, η φασματομετρία μάζας και η βιο-πληροφορική, με σκοπό το διαχωρισμό, το χαρακτηρισμό και την ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών. Η εφαρμογή της πρωτεωμικής προσφέρει τεράστιες δυνατότητες για την κατανόηση των ασθενειών και την ταυτοποίηση διαγνωστικών δεικτών και θεραπευτικών στόχων. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να παρουσιάσει τις βασικές αρχές της πρωτεωμικής, να περιγράψει σε γενικές γραμμές τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται, και να κάνει αναφορά σε συγκεκριμένες εφαρμογές της πρωτεωμικής στη μελέτη ασθενειών και στην κλινική διάγνωση. Γίνεται τέλος συζήτηση και για τη μελλοντική ανάπτυξη του πεδίου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατα ανακοινώθηκε ένα κοσμοϊστορικό γεγονός, μοναδικό στην ιστορία της επιστήμης, αυτό της αποκρυπτογράφησης και του καθορισμού της αλληλουχίας (σχεδόν πλήρους) των γραμμάτων του κώδικα του ανθρώπινου γονιδιώματος. Όπως θα δούμε παρακάτω, ο κώδικας αυτός αποτελείται από τα γράμματα A,T,C και G (συμβολι-

σμοί βασικών χημικών οντοτήτων), τα οποία επαναλαμβάνονται ξανά και ξανά με διαφορετική σειρά και σε αριθμό τέτοιο που είναι ικανός να γεμίσει 200 τηλεφωνικούς καταλόγους (~3.2 τρισεκατομμύρια γράμματα)! Το πλέον συνταρακτικό όμως πρώτο συμπέρασμα αυτού του επιτεύγματος είναι η εκτίμηση ότι ο αριθμός των γονιδίων που κωδικοποιούν την έκφραση πρωτεϊνών δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 31.000, τη στιγμή που η μύγα έχει 13.000, το σκουλήκι 18.000 και ένα φυτό 26.000 περίπου γονίδια. Γεννιούνται δηλαδή τα μεγάλα ερωτήματα: Τι διαφοροποιεί ένα οργανισμό από έναν άλλο; Τι είναι αυτό το οποίο είναι υπεύθυνο για την τεράστια πολυπλοκότητα του ανθρώπου, τη μεγαλύτερη που υπάρχει στους βιολογικούς οργανισμούς; Τι είναι αυτό που προσφέρει στον άνθρωπο το αξεπέραστο ρεπερτόριο της συμπεριφοράς του, της ικανότητάς του να μαθαίνει, να θυμάται, και κυρίως να παράγει ενσυνείδητες ενέργειες; Τα ερωτήματα αυτά είναι δυνατόν να απαντηθούν με βάση το γονιδίωμα αλλά κυρίως με βάση το γεγονός ότι η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ του ανθρώπου και των άλλων οργανισμών εδράζεται στην τεράστια πολυπλοκότητα των πρωτεϊνών του. Είναι δηλαδή οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια τα μόρια εκείνα τα οποία είναι τελικά υπεύθυνα για όλες τις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα μέσα σ' ένα κύτταρο. Ενώ όμως το σύνολο των γονιδίων του ανθρώπου είναι περίπου 31.000, ο αριθμός των πρωτεϊνών που μπορεί να εκφρασθεί από τα γονίδια αυτά (οι υπεύθυνοι μηχανισμοί θα αναπτυχθούν παρακάτω), ξεπερνά σε μεγάλο βαθμό τον αριθμό των γονιδίων (μπορεί να πλησιάζει και τα 5 εκατομμύρια!). Για τους λόγους αυτούς αναπτύχθηκε τα τελευταία χρόνια η πρωτεωμική, ένας νέος επιστημονικός κλάδος ο οποίος διαχωρίζει και χαρακτηρίζει τις πρωτεΐνες του κυττάρου σε μεγάλη κλίμακα. Έτσι, η πρωτεωμική μπορεί να προσδιορίσει τις πρωτεΐνες εκείνες που συνδέονται με μία ασθένεια. Αυτό είναι δυνατόν να επιτευχθεί αφού καθορισθούν οι μεταβολές των επιπέδων των πρωτεϊνών που εκφράζονται σ' ένα κύτταρο μεταξύ της φυσιολογικής και της νοσογόνου κατάστασής του. Οι σχετικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι αρκετά αποτελεσματικές και αξιόπιστες έτσι ώστε να λαμβάνονται πληροφο-

ρίες σχετικά με την έκφραση πρωτεϊνών σε συγκεκριμένες ασθένειες. Ειδικότερα, η πρωτεωμική προσφέρει στον παθολόγο τη δυνατότητα ανίχνευσης πρωτεϊνικών δεικτών που συνδέονται με κάποια ασθένεια. Με τον τρόπο αυτό υποβοηθείται η διάγνωση ή η πρόγνωση της ασθένειας ενώ παράλληλα είναι δυνατόν να επιλεγούν πρωτεΐνες-στόχοι κατάλληλοι για φαρμακοθεραπεία.

Ο σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η γενική περιγραφή των τεχνικών της πρωτεωμικής καθώς και η συζήτηση των εφαρμογών της πρωτεωμικής στη μελέτη ασθενειών και στην κλινική διάγνωση.

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

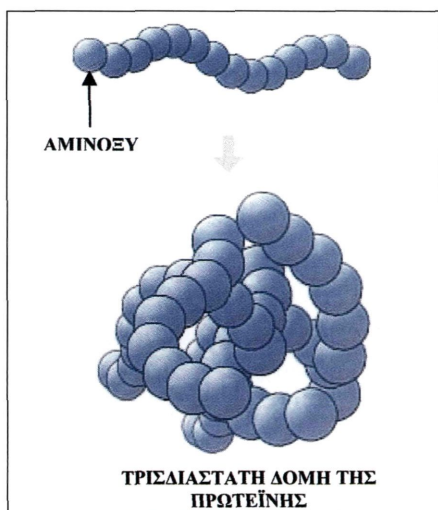
Σύμφωνα μ' έναν ορισμό της ασθένειας, ασθένεια είναι η μεταβολή της κατάστασης του σώματος ή των οργάνων του η οποία διακόπτει ή διαταράσσει την εκτέλεση ζωτικών λειτουργιών. Η μικρότερη ζωντανή λειτουργική μονάδα του σώματος είναι το κύτταρο. Σύνολα κυττάρων με ίδια λειτουργία και ομοιότητα στην κατασκευή αποτελούν τον ιστό. Άθροισμα ιστών σχηματίζει τα διάφορα όργανα, ενώ διάφορα όργανα που συνδέονται μεταξύ τους και έχουν την ίδια ή παρόμοια λειτουργία αποτελούν τα συστήματα. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω σε μια ασθένεια θα έχουμε διακοπή ή διαταραχή της λειτουργίας συνόλων κυττάρων του σώματος σ' έναν ή περισσότερους ιστούς ή όργανα. Διακοπή ή διαταραχή της λειτουργίας ενός κυττάρου συμβαίνει όταν μία ή περισσότερες από τις εξειδικευμένες λειτουργίες του διακοπούν ή διαταραχθούν. Κάθε κύτταρο διαφέρει σε μέγεθος και μορφή ανάλογα με το είδος του οργανισμού και με το όργανο στο οποίο ανήκει. Ένα ευκαρυωτικό κύτταρο (στην κατηγορία αυτή ανήκουν μεταξύ άλλων και τα ζωικά κύτταρα και το χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι ότι το γενετικό υλικό τους -DNA- περιέχεται στον πυρήνα) περιέχει ένα μεγάλο αριθμό εξειδικευμένων μοριακών συγκροτημάτων και οργανιδίων τα οποία περιβάλλονται από μεμβράνη (ολόκληρο το κύτταρο επίσης περιβάλλεται από κυτταρική μεμβράνη) οργανωμένα και εξειδικευμένα με

τρόπο που να φέρουν σε πέρας μία ορισμένη κυτταρική διεργασία (πυρήνας, μιτοχόνδρια, λυσοσώματα, συσκευή Golgi, αδρό και λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, ριβοσώματα, κυτταροσκελετός κ.λπ.). Τα κύρια δομικά και λειτουργικά συστατικά των παραπάνω κυτταρικών συγκροτημάτων και οργανιδίων αποτελούν τα βιολογικά μεγαλομόρια (μεγάλου Μοριακού Βάρους) που ονομάζονται πρωτεΐνες. Είναι λοιπόν κατανοητό ότι διακοπή ή διαταραχή της λειτουργίας ενός κυττάρου θα συμβαίνει τις περισσότερες φορές όταν μία ή περισσότερες από τις πρωτεΐνες του παρουσιάσουν κάποια ποιοτική ή ποσοτική διαταραχή.

ΑΠΟ ΤΟ DNA ΣΤΙΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Κάθε μέρος του ανθρώπινου σώματος “κτίζεται” κατά κύριο λόγο από πρωτεΐνες. Από το μεγαλύτερο μυ ως τη μικρότερη ορμόνη και από τη νευρική ίνα ως τους κυτταρικούς υποδοχείς, οι πρωτεΐνες αποτελούν τα βασικά τους δομικά και λειτουργικά (ένζυμα) μοριακά

συστατικά. Οι πρωτεΐνες αποτελούν περίπου το 80% του ξηρού βάρους του μυός (το βάρος όλων των συστατικών του χωρίς το νερό), το 70% του ξηρού βάρους του δέρματος και το 90% του ξηρού βάρους του αίματος. Όλες οι πρωτεΐνες αποτελούνται από μικρά οργανικά μόρια, τα αμινοξέα, τα οποία συνδέονται με χημικούς δεσμούς, το ένα δίπλα στο άλλο όπως οι χάντρες σ’ ένα κομπολόι. Είκοσι διαφορετικά αμινοξέα μπορούν να συμμετέχουν στη δημιουργία μιας πρωτεϊνικής αλυσίδας, η οποία μπορεί να αποτελείται από μερικές δεκάδες

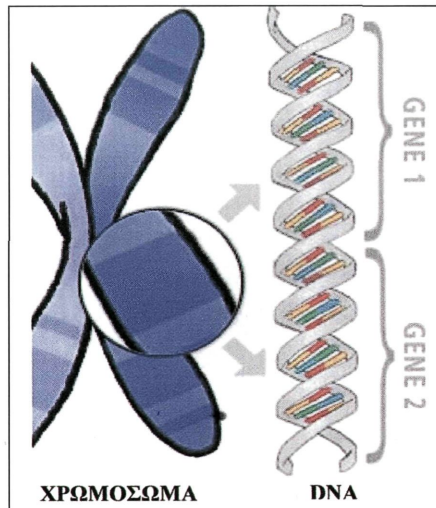


Σχήμα 1

Η πρωτεϊνική αλυσίδα αποτελείται από αμινοξέα και έχει συγκεκριμένη διαμόρφωση στο χώρο. (Από: www.novozymes.com).

μέχρι και περισσότερα από εκατομμύριο αμινοξέα. Η δομή και λειτουργία κάθε πρωτεΐνης καθορίζεται από τη σειρά των αμινοξέων στην πρωτεϊνική αλυσίδα, η οποία με τη σειρά της καθορίζει τη διάταξη που θα λάβει η αλυσίδα αυτή στο χώρο (Σχήμα 1). Κάθε πρωτεΐνη έχει τη δική της μοναδική αλληλουχία αμινοξέων, η οποία και καθορίζεται από τα γονίδια των κυττάρων, συγκεκριμένο μοριακό μέγεθος και καθορισμένο ηλεκτρικό φορτίο. Οποιοσδήποτε παράγοντας, φυσικός ή χημικός, επηρεάζει το μέγεθος, το φορτίο ή τη στερεοδιαμόρφωση της πρωτεϊνικής αλυσίδας, μπορεί να επηρεάσει άμεσα και τη βιολογική λειτουργία της πρωτεΐνης αυτής.

Όλοι οι ζώντες οργανισμοί περιέχουν γονίδια. Τα γονίδια κληρονομούνται από τους γονείς και περιλαμβάνουν όλη τη βιολογική πληροφορία για τη δημιουργία ενός ανθρώπινου όντος. Τα γονίδια είναι τοποθετημένα το ένα μετά το άλλο σε μακρές αλυσίδες μεγάλων μορίων του γενετικού υλικού που καλούνται χρωμοσώματα (Σχήμα 2). Τα χρωμοσώματα έχουν την έδρα τους στον πυρήνα του κυττάρου. Κάθε άνθρωπος έχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων γιατί έχει παραλάβει ένα σύνολο από κάθε γονέα. Τα 46 χρωμοσώματα των κυττάρων μας αποτελούνται από τον τύπο εκείνο βιολογικών μακρομορίων που λέγεται δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ ή DNA. Η δομή του DNA είναι εξαιρετικά απλή. Αποτελείται από δύο μακρές αλυσίδες, οι οποίες τυλίγονται η μία στην άλλη με τη μορφή διπλής έλικας. Τέσσερα απλά οργανικά μόρια (καλούνται βάσεις και συμβολίζονται με τα γράμματα A,T,G και C) αποτελούν τους κρίκους της κάθε αλυσίδας του DNA. Βασική ιδιότητα



Σχήμα 2

Τα γονίδια (*GENES*) βρίσκονται στα χρωμοσώματα και αποτελούνται από DNA. (Από: www.novozymes.com).

της δομής του DNA αποτελεί το ζευγάρι των βάσεων A και G κάθε αλυσίδας με τις βάσεις T και C αντίστοιχα της άλλης αλυσίδας της διπλής έλικας, μια ιδιότητα που επιτρέπει τον αναδιπλασιασμό της γενετικής πληροφορίας κατά τη διαδικασία της μεταβίβασης του γενετικού υλικού από τη μία γενιά στην επόμενη (αντιγραφή του DNA).

Μία καθορισμένη αλληλουχία βάσεων στην αλυσίδα του DNA αποτελεί ένα γονίδιο και έχει ως σκοπό να κωδικοποιεί την πληροφορία για τη δημιουργία κάποιας (ή κάποιων) πρωτεϊνών. Δεν κωδικοποιεί όμως όλο το DNA των κυττάρων του σώματός μας γονιδιακή πληροφορία. Υπολογίζεται ότι περίπου μόνο το 1,1%-1,4% της συνολικής αλληλουχίας βάσεων του DNA κωδικοποιεί την πληροφορία για σχηματισμό πρωτεϊνών. Το DNA όμως δεν μεταβιβάζει την πληροφορία του απ' ευθείας στην πρωτεΐνη. Χρησιμοποιεί ως ενδιάμεσο ένα παρόμοιο με αυτό (το DNA) μεγαλομόριο που ονομάζεται αγγελιοφόρο RNA ή mRNA. Είναι δηλαδή και αυτό το μεγαλομόριο μία αλυσίδα που φτιάχνεται από τα "γράμματα" A,G,C και U αντί T. Η διαδικασία της μεταφοράς της πληροφορίας από το γονίδιο DNA στο mRNA λέγεται μεταγραφή. Με τη διαδικασία της μεταγραφής το μόριο του RNA που δημιουργείται είναι το είδωλο της αλληλουχίας των βάσεων της μίας αλυσίδας DNA, δηλαδή ένα εκμαγείο της αλληλουχίας του συγκεκριμένου γονιδίου. Όταν το εκμαγείο αυτό του mRNA είναι έτοιμο, συνδέεται με ορισμένες μεγαλομοριακές δομές του κυττάρου, τα ριβοσώματα, όπου και γίνεται η "ανάγνωση" του κώδικα των βάσεων για να επιτελεσθεί η διαδικασία της μετάφρασης, κατά την οποία η πληροφορία του mRNA μεταφράζεται σε μία αλυσίδα αμινοξέων, δηλαδή "γεννιέται" μία πρωτεΐνη. Ο κώδικας των βάσεων καθορίζει ότι ο συνδυασμός τριών βάσεων εν σειρά κωδικοποιεί ένα αμινοξύ. Επειδή υπάρχουν 64 δυνατοί συνδυασμοί των τεσσάρων γραμμάτων ανά τρία εν σειρά και μόνο 20 διαφορετικά αμινοξέα, ορισμένοι συνδυασμοί βάσεων κωδικοποιούν το ίδιο αμινοξύ, ενώ άλλοι συνδυασμοί κωδικοποιούν το τέλος της μετάφρασης. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονίσουμε ότι κατά τη μεταγραφή του γονιδίου σε mRNA στο μόριο του RNA που προκύπτει (πρό-

δρομο mRNA) μόνο ορισμένα τμήματά του περιέχουν πληροφορία για τη δημιουργία πρωτεΐνης και ονομάζονται εξόνια. Τα τμήματα μεταξύ των εξονίων λέγονται ιντρόνια, δεν κωδικοποιούν πληροφορία για έκφραση πρωτεΐνης, και απομακρύνονται από το πρόδρομο RNA με τη διαδικασία του ματίσματος. Κατά τη διαδικασία αυτή μπορεί να απομακρυνθούν και εξόνια. Στη τελευταία περίπτωση, από το ποια εξόνια θα παραμείνουν θα εξαρτηθεί πόσες και ποιες πρωτεΐνες θα δημιουργηθούν από ένα αρχικό γονίδιο. Η διαδικασία αυτή λέγεται εναλλακτικό μάτισμα και δίνει τη δυνατότητα σ' ένα κύτταρο από ένα γονίδιο του να δημιουργήσει κατά περίπτωση μία πληθώρα πρωτεϊνών. Μετά την μετάφραση, η πρωτεΐνη που δημιουργείται μπορεί να αλλάξει χημικά και να μετατραπεί σε ένα μόριο με διαφορετικές δομικές και καταλυτικές ιδιότητες από το αρχικό με διαδικασίες που ονομάζονται μεταμεταγραφικές τροποποιήσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν την καταλυτική διάσπαση της αρχικής πρωτεΐνης σε μικρότερα κομμάτια (πεπτίδια) ή την προσθήκη στην αρχική πρωτεΐνη διαφόρων χημικών ομάδων (π.χ. σάκχαρα, φωσφορικές ομάδες κ.λπ.). Ως συνέπεια των παραπάνω διαδικασιών από την πληροφορία ενός και μόνο γονιδίου είναι δυνατόν να δημιουργηθούν μέχρι και 50 διαφορετικά πρωτεϊνικά είδη. Έτσι, γίνεται κατανοητό το γιατί πολύ συχνά η γενετική πληροφορία δε μας δίνει τα στοιχεία εκείνα τα οποία είναι απαραίτητα για να ξέρουμε ποιες και πόσες πρωτεΐνες παράγονται κάθε στιγμή σ' ένα κύτταρο και ποια είναι η δομή και η λειτουργία τους.

ΠΡΩΤΕΩΜΙΚΗ

Ο όρος πρωτέωμα εμφανίστηκε το 1994 ως γλωσσικό ανάλογο του γονιδιώματος και χρησιμοποιείται για να περιγράψει το σύνολο των πρωτεϊνών που εκφράζεται και τροποποιείται από το γονιδίωμα ενός κυττάρου καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του. Χρησιμοποιείται επίσης με μια στενότερη σημασία για να περιγράψει το σύνολο των πρωτεϊνών που εκφράζεται από ένα κύτταρο σε κάθε χρονική στιγμή. Η πρωτεωμική αποτελεί σήμερα ένα νέο επιστημονικό κλάδο, στα πλαίσια της

ιατρικής διάγνωσης, ο οποίος ασχολείται με την ανίχνευση και ανάλυση πρωτεϊνών οι οποίες συνδέονται με κάποια ασθένεια. Αυτό γίνεται δυνατό με την ανάλυση της έκφρασης των πρωτεϊνών κυττάρων ή ιστών σε μεγάλη κλίμακα και τη σύγκριση των επιπέδων έκφρασης των πρωτεϊνών αυτών μεταξύ φυσιολογικής κατάστασης και της κατάστασης της συγκεκριμένης ασθένειας. Η πρωτεωμική επιτρέπει να γίνει συσχέτιση του είδους και του επιπέδου κάθε πρωτεΐνης που παράγεται από ένα κύτταρο ή ιστό και της έναρξης ή της εξέλιξης μιας νόσου. Η έρευνα στην πρωτεωμική επιτρέπει την ανακάλυψη νέων πρωτεϊνικών δεικτών για διαγνωστικούς σκοπούς καθώς και πρωτεϊνών οι οποίες θα αποτελέσουν στόχο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Η πληροφορία η οποία παρέχεται από την πρωτεωμική είναι συμπληρωματική αυτής που δημιουργείται από τη μελέτη του γονιδιώματος και συνεισφέρει σημαντικά στην ανάπτυξη του κλάδου των Βιοεπιστημών που σήμερα ονομάζουμε “λειτουργική γενωμική” (functional genomics). Με τον όρο αυτό εννοούμε τον καθορισμό της λειτουργίας κάθε γονιδίου καθώς και τη μελέτη της οργάνωσης και του ελέγχου όλων των γενετικών δρόμων οι οποίοι στο σύνολό τους αποτελούν τη φυσιολογία ενός οργανισμού. Είναι συνεπώς κατανοητό ότι ο συνδυασμός πρωτεωμικής και γενωμικής θα παίξει στο μέλλον κυρίαρχο ρόλο στη βιοϊατρική έρευνα και θα έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΩΜΙΚΗΣ

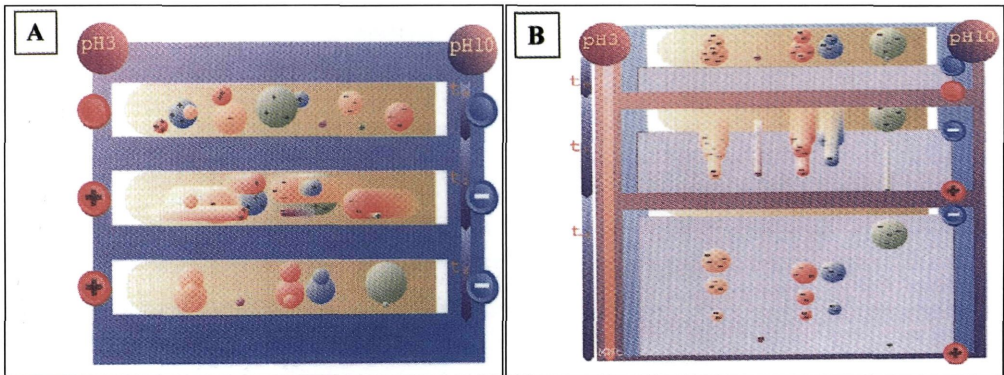
Τα βασικά στάδια των μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα στην πρωτεωμική για την ανάλυση των πρωτεϊνών σε κύτταρα ή ιστούς ασθενών είναι:

(1) Συλλογή δειγμάτων, (2) διαχωρισμός των πρωτεϊνών, (3) ταυτοποίηση των πρωτεϊνών και (4) ανάλυση των δεδομένων με τη βοήθεια της πληροφορικής.

1. Μεγάλη σημασία για την πρωτεωμική έρευνα αποτελεί η συλλογή

δειγμάτων από κύτταρα, ιστούς και σωματικά υγρά και η ανάπτυξη τράπεζας κλινικών δειγμάτων για την έρευνα ασθενειών όπως ο καρκίνος, καρδιοαγγειακές παθήσεις, νευρολογικές ασθένειες, διαβήτη κ.λπ. Ήδη μεγάλες εταιρείες που ειδικεύονται στην πρωτεωμική αναπτύσσουν παρόμοιες τράπεζες με κλινικά δείγματα που συνοδεύονται από λεπτομερές ιατρικό ιστορικό που θα επιτρέψει τη συσχέτιση των μεταβολών στο πρωτέωμα με την παθολογία της ασθένειας.

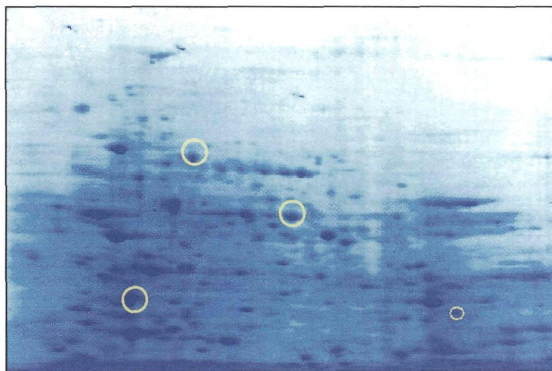
2. Η καλύτερη μέθοδος διαχωρισμού πρωτεϊνών για αναλυτικούς σκοπούς είναι αυτή της ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων. Στη μέθοδο αυτή ένα μικρό δείγμα που περιέχει τις πρωτεΐνες από κύτταρα ή ιστούς (εκχύλισμα με κάποιο διαλύτη) τοποθετείται σε μία στενή ταινία από πολυμερές υλικό η οποία έχει επάνω της μία βαθμίδωση οξύτητας (pH). Όταν στην ταινία αυτή εφαρμοσθεί ηλεκτρικό πεδίο κάθε πρωτεΐνη του δείγματος προχωράει σαν μία στοιβάδα και “εστιάζεται” στο σημείο εκείνο ακριβώς της ταινίας στο οποίο η πρωτεΐνη γίνεται ηλεκτρικά ουδέτερη. Το pH της ταινίας στο σημείο αυτό λέγεται ισοηλεκτρικό pH και συμβολίζεται ως pI (ηλεκτροφόρηση στην



Σχήμα 3

Σχηματικό διάγραμμα ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων. (Α) Διαχωρισμός πρωτεϊνών (παρίστανται με φορτισμένες μικρές σφαίρες διαφόρων μεγεθών) σύμφωνα με το φορτίο τους (πρώτη διάσταση, ισοηλεκτρική εστίαση). (Β) Διαχωρισμός πρωτεϊνών σε πηκτή πολυακρυλαμίδιου (δεύτερη διάσταση) σύμφωνα με το μέγεθος τους. t_0, t_1, t_2 : Θέσεις των πρωτεϊνών σε διαφορετικούς χρόνους ηλεκτροφόρησης.

(Από: Amersham Pharmacia Biotech : One of the single most powerful techniques for protein analysis, 18-1124-82.)



Σχήμα 4

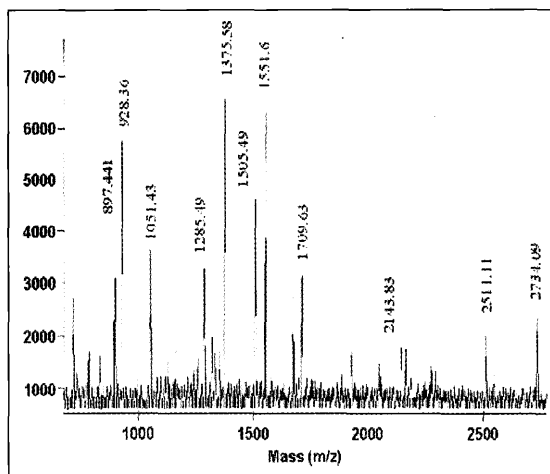
Παράδειγμα χάρτη πρωτεϊνών ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων. Με κύκλους τονίζονται οι πρωτεΐνες που πρόκειται να παραλειφθούν για περαιτέρω ανάλυση.

πρώτη διάσταση). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ισοηλεκτρική εστίαση. Στη συνέχεια η ταινία τοποθετείται κατά μήκος της μίας πλευράς μίας επίπεδης οργανικής πηκτής (πηκτική πολυακρυλαμίδου) στην οποία και εφαρμόζεται εκ νέου ηλεκτρικό πεδίο (ηλεκτροφόρηση στη δεύτε-

ρη διάσταση). Καθώς οι πρωτεΐνες μετακινούνται μέσα από την πηκτική διαχωρίζονται σύμφωνα με τη μοριακή τους μάζα. Όσο μικρότερη είναι η μάζα της πρωτεΐνης τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα μετακίνησής της (Σχήμα 3). Οι πρωτεΐνες που διαχωρίστηκαν στην πλάκα της πηκτής βάζονται τελικά με ορισμένες χρωστικές και με τον τρόπο αυτό οι κηλίδες που εμφανίζονται επάνω στην πλάκα αντιπροσωπεύουν τις διάφορες πρωτεΐνες του δείγματος (χάρτης πρωτεϊνών) (Σχήμα 4). Οι κηλίδες αυτές μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με φασματοσκοπικές τεχνικές (καταγράφεται δηλαδή η θέση και η ένταση του χρώματος κάθε κηλίδας στην πλάκα με τη βοήθεια οργάνων και λογισμικού ανάλυσης εικόνας). Επειδή ακόμα και οι καλύτερες πηκτές δύο διαστάσεων δεν μπορούν να διαχωρίσουν πάνω από 1000 πρωτεΐνες, γίνεται κατανοητό ότι μετά την ηλεκτροφόρηση θα εμφανίζονται στην πηκτική οι πρωτεΐνες που θα βρίσκονται στο δείγμα σε μεγαλύτερη ποσότητα. Επιπλέον, υδρόφοβες πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες με πολύ μεγάλη μοριακή μάζα δεν μπορούν να παραληφθούν από το βιολογικό δείγμα με τον κατάλληλο διαλύτη για περαιτέρω ηλεκτροφορητική ανάλυση. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες συμβατικές χρωματογραφικές τεχνικές για το διαχωρισμό των πρωτεϊνών αυτών.

3. Μετά το διαχωρισμό, την εμφάνιση και την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών του δείγματος, ακολουθεί η διαδικασία της ταυτοποίησης των πρωτεϊνών αυτών. Κάθε κηλίδα (μία πρωτεΐνη) παραλαμβάνεται από την πλάκα και στη συνέχεια διασπάται σε μικρότερα κομμάτια με τη βοήθεια πρωτεολυτικών ενζύμων, δηλαδή ειδικών πρωτεϊνών που έχουν τη λειτουργική ικανότητα να σπάνε άλλες πρωτεΐνες. Τα κομμάτια αυτά της πρωτεΐνης (πεπτίδια) αναλύονται στη συνέχεια με την τεχνική της φασματομετρίας μαζών, σε μία διαδικασία που ονομάζεται “αποτύπωμα πεπτιδικών μαζών” (peptide mass fingerprinting). Κατά τη διαδικασία αυτή οι πρωτεΐνες ταυτοποιούνται συγκρίνοντας τη μάζα των πεπτιδικών κομματιών με δεδομένα τα οποία προβλέπονται από την ανάλυση πληροφορίας σχετικής με γνωστές αλληλουχίες γονιδιωμάτων ή πρωτεϊνών. Η σύγκριση αυτή γίνεται με υπολογιστή και κατάλληλο λογισμικό.

Στο φασματόμετρο μαζών, τα μόρια της υπό ανάλυση ουσίας μετατρέπονται σε ιόντα στην αέριο φάση, κάτω από συνθήκες υψηλού κενού και ειδικές φυσικοχημικές τεχνικές. Τα ιόντα αυτά με τη βοήθεια ηλεκτρικών πεδίων ευθυγραμμίζονται σε λεπτή δέσμη. Η δέσμη διέρχεται μέσω ηλεκτρικού ή μαγνητικού πεδίου, οπότε το κάθε ιόν, ανάλογα με το λόγο μάζα/ηλεκτρικό φορτίο (m/z) που παρουσιάζει αποκλίνει από την αρχική κατεύθυνση. Με κατάλληλο ανιχνευτή μπορεί να μετρηθεί το ηλεκτρικό ρεύμα που παρέχουν τα ιόντα με διαφορετικό λόγο m/z . Το διάγραμμα που δείχνει την ένταση του ρεύματος ως συνάρτηση του λόγου



Σχήμα 5

Χαρακτηριστικό φάσμα μαζών πεπτιδίου.

m/z ονομάζεται φάσμα μαζών της ουσίας (Σχήμα 5). Η αναλυτική τεχνική με την οποία ταυτοποιούμε την αρχική ουσία από τις πληροφορίες που παρέχει το φάσμα μαζών της είναι ακριβώς η φασματομετρία μαζών (mass spectrometry, MS). Τα φασματόμετρα μαζών αποτελούνται από τα παρακάτω τμήματα: α) Σύστημα εισαγωγής του δείγματος, β) την πηγή των ιόντων όπου και δημιουργούνται τα ιόντα της υπό εξέταση ουσίας, γ) τον αναλυτή μαζών, ο οποίος διαχωρίζει τα ιόντα που παράγονται στην πηγή ιόντων στο χώρο και το χρόνο ανάλογα με το λόγο m/z και δ) τον ανιχνευτή. Τα φασματόμετρα μαζών είναι συνδεδεμένα επίσης με ηλεκτρονικό υπολογιστή τόσο για τον έλεγχο της λειτουργίας τους όσο και για την επεξεργασία των φασμάτων. Οι μέθοδοι ιονισμού του δείγματος περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων το χημικό ιονισμό (chemical ionization), ιονισμό με ηλεκτροψεκασμό (electrospray ionization), βομβαρδισμό με ταχέα άτομα (fast-atom bombardment-FAB), ιονισμό με ηλεκτρικό πεδίο (field ionization), ιονισμό με λέιζερ (laser ionization), ιονισμό εκρόφησης με λέιζερ παρουσία υποβοηθητικής ουσίας (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-MALDI), θερμικό ιονισμό (thermal ionization) και δευτερογενή ιονισμό (secondary ionization). Παράλληλα, οι αναλυτές μαζών περιλαμβάνουν τους τύπους: μετασχηματισμού Fourier (Fourier-transform MS), παγίδας ιόντων (ion-trap MS), μαγνητικού τομέα (magnetic-sector MS), τετραπολικού MS (quadrupole MS) και τον αναλυτή χρόνου πτήσης (time-of-flight TOF MS). Ο πλέον συχνά χρησιμοποιούμενος τύπος φασματομέτρου μάζας για την ανάλυση πρωτεϊνών είναι ο MALDI-TOF. Με το όργανο αυτό, τα πεπτίδια της πρωτεΐνης αφού βρεθούν σε στερεή φάση ιονίζονται με ακτίνα λέιζερ. Μία πλέον πολύπλοκη μέθοδος που απαιτεί περισσότερο χρόνο είναι η “φασματομετρία μαζών εν σειρά” (Tandem Mass Spectrometry) ή MS/MS. Κάθε πεπτίδιο που αναλύεται από το φασματόμετρο μάζας υπόκειται σε περαιτέρω θραυσμάτωση και φασματομετρία μάζας με αποτέλεσμα να παίρνουμε πληροφορία για την αλληλουχία των αμινοξέων του πεπτιδίου. Η πληροφορία αυτή είναι πολύτιμη εάν δεν υπάρχουν στοιχεία από βάσεις δεδομένων για την αλληλουχία των βάσεων στο αντίστοιχο γονίδιο.

Οι παραπάνω τεχνικές προσδιορισμού των πρωτεϊνών προϋποθέτουν πρώτα το διαχωρισμό τους και μετά την ταυτοποίησή τους με MS. Ο τελικός στόχος όμως της πρωτεωμικής είναι να αποφύγει το στάδιο του διαχωρισμού. Για το σκοπό αυτό έχουν ήδη αρχίσει να αναπτύσσονται από εταιρείες πρωτεωμικής συστήματα που περιλαμβάνουν chips πρωτεϊνών, δηλαδή μικροσκοπικά πλακίδια με ακινητοποιημένες επάνω τους χιλιάδες γνωστές πρωτεΐνες (~10.000/τετραγωνικό εκατοστό), ικανές να “αιχμαλωτίσουν” κάτω από ορισμένες συνθήκες εκλεκτικά άλλες άγνωστες πρωτεΐνες του βιολογικού δείγματος. Οι άγνωστες αυτές πρωτεΐνες θα είναι δυνατόν στη συνέχεια να ταυτοποιηθούν με φασματομετρία μαζών. Όπως και με τα chips DNA, μικροδιατάξεις (microarrays) τέτοιων βιο-chips θα είναι ικανές να αναλύουν χιλιάδες δείγματα ταυτόχρονα. Η τεχνολογία αυτή έχει ήδη αρχίσει να εφαρμόζεται με την παραγωγή αυτοματοποιημένων συστημάτων chips που έχουν επάνω τους ακινητοποιημένα αντισώματα. Τα αντισώματα είναι ειδικές πρωτεΐνες -ανοσοσφαιρίνες- που παράγονται από τον οργανισμό του ανθρώπου και άλλων ζώων, όταν εισέλθουν σ’ αυτόν ξένες ουσίες (π.χ. ξένες πρωτεΐνες) και οι οποίες καλούνται αντιγόνα. Έτσι τα αντισώματα δρουν ως αντιδραστήρια απολύτως εξειδικευμένα για να αναγνωρίζουν συγκεκριμένες περιοχές των αντιγόνων. Επειδή όμως η χημεία των πρωτεϊνών είναι εξαιρετικά περίπλοκη, θεωρείται πολύ δύσκολο να αναπτυχθούν σύντομα αντισώματα για κάθε μία ξεχωριστά πρωτεΐνη, τα οποία αφού προσδεθούν στα chips θα προσροφήσουν εκλεκτικά τις αντίστοιχες πρωτεΐνες οι οποίες και θα προσδιοριστούν τελικά. Για να επιτευχθεί όμως η ανάλυση του ανθρώπινου πρωτεώματος θα πρέπει να αναπτυχθεί αυτή ή μια παρόμοια τεχνολογία για το συνολικό και ταυτόχρονο προσδιορισμό των χιλιάδων πρωτεϊνών που απαρτίζουν το κυτταρικό πρωτέωμα.

4. Τα δεδομένα που παράγονται από την ανάλυση των επί μέρους πρωτεϊνών τροφοδοτούν ιδιωτικές και δημόσιες βάσεις δεδομένων, που περιλαμβάνουν στοιχεία για τις αλληλουχίες γονιδίων και γνωστών

πρωτεϊνών, όπου και επιτελείται η διαδικασία της ανάλυσης με εξειδικευμένες τεχνολογίες της βιοπληροφορικής.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΩΜΙΚΗΣ

Οι πρωτεϊνικοί δείκτες, δηλαδή πρωτεΐνες οι οποίες εμφανίζονται ή εξαφανίζονται κατά την πορεία μιας ασθένειας και που ταυτοποιούνται με τις διαδικασίες που αναφέρθηκαν παραπάνω έχουν ένα ευρύτατο φάσμα εφαρμογών. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σκοπούς κλινικής διάγνωσης ή πρόγνωσης. Οι δείκτες μπορεί επίσης να βοηθήσουν στο σχεδιασμό μίας βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής για διάφορα υποσύνολα ασθενών, καθώς επίσης και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής τους αγωγής. Με τον τρόπο αυτό οι πρωτεϊνικοί δείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να επιταχύνουν τις κλινικές δοκιμές και να τις κάνουν πιο αποτελεσματικές. Εάν περαιτέρω βιοχημική έρευνα αποκαλύψει την αιτιακή σχέση των πρωτεϊνικών δεικτών με την παθολογία της ασθένειας, οι πρωτεΐνες αυτές μπορεί να χρησιμεύσουν ως μοριακοί στόχοι για θεραπευτική παρέμβαση.

Πολλές εταιρείες Βιοτεχνολογίας, τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη όπως οι: CIPHERGEN Biosystems, CuraGen, Hybrigenics, Large Scale Biology, Oxford GlycoSciences (OGS), Myriad Genetics, Affymetrix, Proteome Sciences, έχουν επενδύσει τα τελευταία χρόνια εκατομμύρια δολάρια για τη διερεύνηση των κυτταρικών πρωτεωμάτων. Ορισμένες από τις εταιρείες αυτές έχουν αναπτύξει αυτοματοποιημένες τεχνολογίες πρωτεωμικής με μεγάλη απόδοση παραγωγής αποτελεσμάτων (high-throughput proteomics technologies) και οι οποίες μπορούν να ταυτοποιήσουν μεγάλο ποσοστό των πρωτεϊνών που εκφράζεται σ' έναν ιστό. Στα πλαίσια των ερευνών αυτών, η OGS έχει αναλύσει εκατοντάδες δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού από ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer και έχει ήδη ταυτοποιήσει πρωτεΐνες των οποίων η έκφραση μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη της νόσου. Η Proteome Science αφ' ετέρου, έχει αναπτύξει πατέντες οι

οποίες αφορούν σε πρωτεϊνικούς δείκτες για τη διάγνωση καρκίνου του οισοφάγου και των πνευμόνων, για τις ασθένειες Prion και τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια καθώς επίσης και για τη διάγνωση βλαβών του εγκεφάλου και των περιφερικών νεύρων. Παράλληλα μεγάλα ερευνητικά κέντρα όπως το Ludwig Institute for Cancer Research (Λονδίνο, Μελβούρνη), το National Cancer Institute (ΗΠΑ) και το Samir Hanash από το University of Michigan School of Medicine τρέχουν ερευνητικά προγράμματα για την ανάλυση της έκφρασης των πρωτεϊνών στον καρκίνο του προστάτη, του ήπατος, του μαστού, των ωοθηκών και του εντέρου καθώς και σε περιπτώσεις καρδιοαγγειακών παθήσεων. Τα αποτελέσματα αυτά μαζί με αντίστοιχες γονιδιακές αναλύσεις τροφοδοτούνται σε βάση δεδομένων, η οποία συνδυάζει όλη την πληροφορία μαζί με αυτή των ηλεκτροφορήσεων δύο διαστάσεων. Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι η εταιρεία Βιοτεχνολογίας των ΗΠΑ, Celera, η οποία πέτυχε πρόσφατα την ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος βρίσκεται σε επαφή με την GeneBio για τη δημιουργία εταιρείας με αποκλειστικό στόχο την ανάλυση όλου του ανθρώπινου πρωτεώματος. Ήδη η εταιρεία GeneBio σχεδιάζει την ανάπτυξη πλήρως αυτοματοποιημένου αναλυτή ο οποίος θα εκτελεί αυτόματα όλες τις διαδικασίες της πρωτεωμικής επεξεργασίας, και στη συνέχεια η πληροφορία θα τροφοδοτείται σε υπολογιστή για ανάλυση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρωτεωμική παρέχει μία σειρά αναλυτικών τεχνικών με εξαιρετική ικανότητα για τη μελέτη σε μεγάλη κλίμακα της λειτουργίας των γονιδίων απ' ευθείας στο επίπεδο των πρωτεϊνών. Ιδιαίτερα η μελέτη με φασματομετρία μαζών των πρωτεϊνών που διαχωρίζονται με ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων οδηγεί σε μία επανάσταση τη βιοχημική μελέτη της δομής και λειτουργίας των πρωτεϊνών. Σύντομα η πρωτεωμική θα αφήσει τη μεθοδολογία της ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων για το διαχωρισμό των πρωτεϊνών και θα προχωρήσει στην ανάπτυξη μεθόδων μαζικής απομόνωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών με την τεχνο-

λογία των chips πρωτεϊνών (όπως αυτά με ακινητοποιημένα αντισώματα), οι οποίες και θα συνδυασθούν με την τεχνική της φασματομετρίας μαζών. Η ανάπτυξη της πρωτεωμικής είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα από την πλευρά του ελέγχου παθολογικών διαδικασιών σε μοριακό επίπεδο. Όταν εφαρμοσθεί σε εξειδικευμένους πληθυσμούς κυττάρων θα δώσει σημαντικές πληροφορίες για την έκφραση των πρωτεϊνών στα κύτταρα αυτά και για το πώς η έκφραση των διαφόρων πρωτεϊνών μεταβάλλεται στις διάφορες ασθένειες έτσι ώστε να αποκτήσουμε μία πιο καθαρή εικόνα για πολλές παθολογικές καταστάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbot, A. (1999) A post-genomic challenge: learning to read patterns of protein synthesis, **Nature** 402, 715-720.
- Pandey, A. and Mann, M. (2000) Proteomics to study genes and genomes, **Nature** 405, 837-846.
- Ezzel, C. (2000) Beyond the human genome, **Sci.American** 283(1) 52-57.
- Chambers, G., Lawrie, L., Cash, P. and Murray, G.I. (2000) Proteomics: a new approach to the study of disease, **J.Pathol.** 192, 280-288.
- Baltimore, D. (2001) Our genome unveiled, **Nature** 409, 814-816.
- The science of proteomics, <http://www.proteome.co.uk/proteomics>
- Van Brunt, J. (2000) Protein chip challenges, <http://www.signalsmag.com>
- Introduction to Mass Spectrometry, <http://www.chem.vt.edu/chem-ed/ms-intro.html>
- Stryer, L. (1994) ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο.
- Χατζηωάννου, Θ.Π. και Κουμπάρη, Μ.Α. (1990) ΕΝΟΡΓΑΝΗ ΑΝΑΛΥΣΗ, Αθήνα.

Συζήτηση

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Κελέκη, θα ήθελα να σας ερωτήσω εάν τα μοσχεύματα στα οποία αναφερθήκατε, είναι καλώς ανεκτά, ή εάν υπάρχει κίνδυνος αποβολής ή κάποιων άλλων προβλημάτων.

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Τα μοσχεύματα αυτά είναι χρόνια δοκιμασμένα, είναι τα ίδια υλικά τα οποία χρησιμοποιούν ακόμα τώρα οι αγγειοχειρουργοί για να κάνουν τις εφαρμογές στις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Επομένως σαν ύφασμα και σαν ποιότητα είναι δοκιμασμένα, ξέρουμε ότι είναι καλά και ότι αντέχουν.

Τώρα όσον αφορά τα θέματα των απορρίψεων, είναι πολύ σωστή η ερώτησή σας. Πράγματι έχουμε τέτοιες περιπτώσεις, αλλά επειδή ακριβώς έχουν δοκιμαστεί πάρα πολλά χρόνια, πολλά απ' αυτά είναι και 50 χρόνια δοκιμής έχουν ξεκαθαρίσει τα πράγματα και το μόνο πρόβλημα που έχουμε εμείς, τουλάχιστον στις δικές μας σειρές, -από 30 τουλάχιστον περιστατικά- είναι ότι ένα ποσοστό 80% των ασθενών για μια δυο μέρες κάνουν μια πυρετική κίνηση, την οποία ξέρουμε, περιμένουμε και την αντιμετωπίζουμε από πριν. Και έτσι δεν έχουμε κανένα άλλο πρόβλημα.

Ένα πιθανό πρόβλημα είναι, σε περίπτωση που τυχόν υπάρχει κάποιο κατασκευαστικό λάθος, -σε εμάς δεν έχει τύχει ποτέ, αλλά αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία- να γίνει ένας κάματος του υλικού, ή να υπάρχει μια εκ κατασκευής βλάβη, όπου μπορεί να σπάσει και να ανοίξει το υλικό. Στην περίπτωση αυτή ακολουθούμε την ίδια διαδικασία, βάζουμε ένα τέτοιο νέο υλικό μέσα από το παλιό υλικό και το αντικαθιστούμε.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Οι παθήσεις των αγγείων είναι πολύ συνήθεις, ιδίως μετά από μια ηλικία. Θεωρείται απαραίτητη τότε η διαγνωστική μέθοδος για τα αγγεία, η προληπτική του τύπου τσεκ απ;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Κοιτάξτε σήμερα πια είναι επιβεβλημένο, στο παρελθόν δεν είχαμε τις δυνατότητες για να κάνουμε τέτοιους ελέγχους. Σήμερα με τους υπερήχους, τα τριπλεξ, τα Doppler όλα αυτά που ακούτε, είναι απλά πράγματα. Πηγαίνετε βάζουν έξω ένα ηχοβολέα, παρακολουθεί το αγγείο σας, βλέπει τι ροή έχει, πόσο αίμα τρέχει, επομένως όλα αυτά είναι πια σήμερα μέσα στο κανονικό τσεκ απ.

Βέβαια πιο ευαίσθητοι είναι οι άνθρωποι που έχουν βεβαρημένο κληρονομικό παρελθόν, και εκείνοι οι οποίοι είναι οι πιο επιβεβαρυσμένοι απ' όλους είναι οι καπνιστές. Έχω σαράντα χρόνια που ασκώ αυτό το λειτούργημα, έχω τρομάξει με τις βλάβες που παρουσιάζουν επιλεκτικά οι καπνιστές, επάνω στα αγγεία τους.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Τι βλάβες είναι δυνατόν να προκύψουν κατά τις εμφυτεύσεις μοσχευμάτων;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Βλάβες αυτές καθεαυτές δεν μπορούν να προκύψουν, εκτός εάν μιλάμε για επιπλοκή. Δηλαδή επιπλοκή είναι, την ώρα που ανοίγει αυτός ο σωλήνας ας το πούμε έτσι, να γλιστρήσει να φύγει πιο κάτω, ή να φύγει πιο πάνω. Αν φύγει πιο πάνω, μπορεί να μας κλείσει τις νεφρικές αρτηρίες, οπότε έχουμε πρόβλημα πια, και κινδυνεύει ο ασθενής να χάσει τα νεφρά του. Αν φύγει πιο κάτω, πάντα έχουμε μέτρα και δυνατότητες να το κινήσουμε.

Άλλη επιπλοκή είναι, να μην ανοίξει καλά και να παρασυρθεί από την ροή του αίματος προς τα κάτω. Ότι και να γίνει σ' αυτήν την κατηγορία των μοσχευμάτων, ή θα γίνει μια προσπάθεια να αποκατασταθεί με τα μέσα που έχουμε, ή ο άρρωστος θα χειρουργηθεί. Και γι' αυτό σας είπα, ότι όλα γίνονται σε συνθήκες χειρουργείου, μια ολόκληρη ομάδα βρίσκεται σε ετοιμότητα είναι αγγειοχειρουργοί, και είμαστε όλοι πάντα έτοιμοι ν' αντιμετωπίσουμε το χειρότερο.

Όσον αφορά την κόπωση των υλικών, μέχρι στιγμής, υπάρχει η EUROSTAR. Είναι μια μελέτη με βάση χιλιάδες περιστατικά, μαζεύουν τα τριάντα δικά μας, είκοσι από εδώ, πενήντα από εκεί και γίνονται δυο παράλληλες μελέτες. Μια στην Αμερική και μια στην Ευρώπη και

υπάρχει ένα follow up το οποίο φτάνει τα οκτώ χρόνια αυτή τη στιγμή. Έχουμε ελάχιστο ποσοστό επιπλοκών που πέφτει στο περίπου 7-8%, που είναι ένα ποσοστό απόλυτα συμβατό με τα χειρουργικά αποτελέσματα.

Αλλά εδώ δεν κάνουμε αυτές τις μεθόδους σαν ρουτίνα, τις κάνουμε εκεί που δεν μπορεί να γίνει εγχείριση, γιατί; Γιατί η εγχείριση είναι δοκιμασμένη εδώ και πενήντα χρόνια, οι αγγειοχειρουργοί γνωρίζουμε τις λεπτομέρειες. Όταν όμως ένας άνθρωπος δεν μπορεί να χειρουργηθεί για χίλιους λόγους, είτε γιατί έχει πρόβλημα με την αναπνοή του κ.λπ., τότε είναι η ιδανική μέθοδος αντιμετώπισης με αυτά τα μοσχεύματα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Ποιά είναι η διάρκεια ζωής της αποκατάστασης, όχι του υλικού. Το υλικό δηλαδή μπορεί να αντέχει, αλλά ο άρρωστος μπορεί να αδυνατίσει;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Αυτό είναι πάρα πολύ σωστό σαν σκέψη, αδυνατίζει με το εξής, όταν πάσχει ένα αγγείο, όπως σε ένα ανεύρυσμα, δεν πάσχει το συγκεκριμένο κομμάτι, πάσχει όλο το αγγειακό σύστημα. Πολλές φορές αναπτύσσονται ανευρύσματα, πιο κάτω, ή πιο πάνω μ' αυτά που ήταν να αναπτυχθούν. Τότε έχουμε πάντα τη δυνατότητα να προσθέσουμε πάλι τμηματικά μοσχεύματα, να τα αποκαταστήσουμε και αυτά και να συνεχίσουμε να τα συντηρούμε. Αυτό είναι μέσα στις δυνατότητες που έχουμε.

ΜΕΛΟΣ: Υπάρχει πρόβλημα με τις συνδέσεις στεντ;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Όχι, γιατί εκεί που τελειώνει το στεντ και σε κάθε πρόσφυση του στεντ, είτε στέλνουμε στεντ, είτε στέλνουμε αγγείο, πάντα στο τέλος βάζουμε ένα μπαλόνι, το ίδιο και το ανοίγουμε όπως σας έδειξα την εικόνα, το σιδερώνουμε και εσωτερικά, οπότε γίνεται λείο και δεν υπάρχει πρόβλημα.

Όλοι δε αυτοί οι ασθενείς, αφού κάνουν αυτή την επέμβαση, μένουν και ζουν παίρνοντας μια ασπιρίνη την ημέρα που είναι το πιο άκακο φάρμακο και όχι ασπιρίνη αυτή που ξέρετε, μια ασπιρίνη salospir που είναι

των 80 मिलिग्राम, δεν ενοχλεί, δεν δημιουργεί πρόβλημα σε κανένα και δίδεται πάντα συντηρητικά.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Εάν ο ασθενής έχει αλλεργία με την ασπιρίνη;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Εντάξει αυτό είναι πολύ απλό, αλλάζουμε τα φάρμακα αυτά, εάν έχουμε τόσο μεγάλη προδιάθεση στην ασπιρίνη των ογδόντα, που είναι ελαχίστη, υπάρχουν υποκατάστατα που μπορούμε να τα δώσουμε, δεν είναι εκεί το πρόβλημα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Οι επεμβάσεις αυτές είναι προσιτές για τον καθένα, γιατί έχουμε πληροφορηθεί ότι το κόστος τους είναι πολύ υψηλό.

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Αυτές οι επεμβάσεις καθώς και τα υλικά τους είναι ακριβά. Είναι ακριβά και πολύ ακριβά μάλιστα, αλλά όσο κινούνται, το κόστος μειώνεται. Είναι το ίδιο πράγμα που συνέβη με τους κομπιούτερ. Όταν πρωτοβγήκαν οι κομπιούτερ και οι ηλεκτρονικές ατζέντες στοίχιζαν μια περιουσία, σήμερα τα βρίσκετε πολύ φθηνά, επειδή έχουν γίνει καθημερινότητα στη ζωή μας. Αυτά τα στεντ στοιχίζουν, και το πιο φθηνό μπορεί ν' αρχίσει από 400.000 μέχρι τα 4.000.000 Είναι ακριβά υλικά, γιατί είναι υλικά που γίνονται κατόπιν παραγγελίας, μετράμε, βλέπουμε, τα υπολογίζουμε, τα στέλνουμε και μας στέλνουν το αντίστοιχο υλικό που θέλουμε έτοιμο.

Είναι αυτό που σας είπα, σαν να ράβετε ένα κουστούμι. Μην νομίζετε όμως ότι και τα έξοδα μιας εγχειρίσεως σαν εγχείριση, με τις εγχειρητικές ημέρες, με τις ημέρες νοσοκομείου, με την εντατική μονάδα που μπαίνει ο άρρωστος τόσες μέρες, κοστίζει λιγότερο, είναι το ίδιο πράγμα. Και μέχρι στιγμής όλα αυτά καλύπτονται απ' όλα τα ταμεία, είτε σαν εντατικές μονάδες, είτε στα στεντ. Τα χρήματα ως κόστος αμιγώς έρχονται το ίδιο πράγμα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Που κατασκευάζονται αυτά τα στεντ;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Μέχρι στιγμής υπάρχουν γύρω στις δέκα εταιρείες που κάνουν τέτοια στέντς και είναι κυρίως στην Αμερική και στην Ευρώπη, πολλές από αυτές έχουν την έδρα τους στην Ολλανδία, δεν ξέρω γιατί έχουν μια ιδιαίτερη δυνατότητα εκεί ίσως στην κατασκευή τους, πολλά απ' αυτά κατασκευάζονται στην Αμερική. Δεν χρησιμοποιούνται όμως στην Αμερική, χρησιμοποιούνται αλλού, γιατί οι αμερικάνοι έχουν το F.D.A. όπως ξέρετε και από εκεί ελέγχονται όλα αυτά τα υλικά για πολλά χρόνια, για να εξασφαλιστούν ότι είναι σωστά ότι μπορούν να δουλευτούν κ.λπ. Πολλές φορές οι αμερικάνοι κάνουν όλες αυτές τις εφαρμογές σε χώρες ευρωπαϊκές. Παρουσιάζουν αυτά τα υλικά σε όλο το κόσμο και μετά παίρνουν την έγκριση.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Μπορείτε να αναφερθείτε στους κινδύνους του ανευρύσματος;

Δ.ΚΕΛΕΚΗΣ: Στην περιοχή του ανευρύσματος, ο κυτταρικός ιστός του αγγείου, δεν έχει καμία διαφοροποίηση, συμπιέζεται απλώς και συμπιέζεται στα σημεία προσφύσεως, στην άλλη δε διατομή που είναι το ανεύρυσμα, είναι γύρω-γύρω, επομένως δεν έχουμε τέτοιο πρόβλημα. Το ανεύρυσμα συμβαίνει γιατί σπάζουν οι ελαστικές ίνες του αγγείου, οπότε το ανεύρυσμα αποκαθίσταται με αυτόν το σωλήνα.

Σας ευχαριστώ πάρα πολύ, πιστεύω να έγινα κατανοητός σ' αυτές τις νέες εφαρμογές. Σας ευχαριστώ και πάλι.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Σωτηρούδη, συμπερασματικά οι πρωτεΐνες καταστρέφονται είτε in vivo είτε in vitro?

Θ.ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Όταν απομονώσουμε κάποια πρωτεΐνη και την αφήσουμε σε υψηλή θερμοκρασία ή κάτω από ακτινοβολία, μπορεί να καταστραφεί. Αυτό που μας ενδιαφέρει είναι τι παθαίνουν οι πρωτεΐνες που απαρτίζουν τη σωστή οργάνωση ενός κυττάρου σε φυσιολογική κατάσταση, γιατί αυτό σημαίνει αρρώστια. Κάποιες πρωτεΐνες κάτι παθαίνουν σε κάποια χρονική στιγμή και εκδηλώνεται μία ασθένεια. Άρα, ο σκοπός όλης αυτής της διάλεξης ήταν να δείξει ότι η προ-

σπάθεια της σύγχρονης επιστήμης είναι να δούμε ποιες πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση κάποιας ασθένειας. Εάν το διαπιστώσουμε αυτό θα μπορούμε κάλλιστα να πούμε ότι έχουμε διάγνωση και αυτόματα σε δεύτερο στάδιο θεραπεία.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Μια παρατήρηση θέλω να κάνω. Ένα άτομο μπορεί να είναι υγιέστατο και να έχει ένα συγκεκριμένο προφίλ πρωτεϊνών και ένα άλλο επίσης υγιές του, οποίου το προφίλ να είναι διαφορετικό από του πρώτου. Έχοντας λοιπόν έλλειψη του σημείου αναφοράς, του επιπέδου αναφοράς, δημιουργείται αντικειμενικά ένα πρόβλημα στη διάγνωση;

Θ.ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Ακριβώς. Αυτό είναι πραγματικά η θέση πολλών επιστημόνων για την οποία λένε ότι θα είναι πάρα πολύ δύσκολο να πετύχουμε διάγνωση από τη στιγμή που υπάρχει τέτοια ποικιλία. Το είπα από την αρχή ότι το πρωτέωμα από στιγμή σε στιγμή, από φάση σε φάση του κυττάρου αλλάζει. Ουσιαστικά όμως το πείραμα είναι αυτό που αποδεικνύει κάτι ή όχι. Σε συγκεκριμένες ασθένειες δηλαδή ξέρουμε ότι υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών ο οποίος χρησιμοποιείται σαν δείκτης. Έτσι επαναληπτικά βλέπουμε ότι αν έχουμε καρκίνο του οισοφάγου θα έχουμε συγκεκριμένες πρωτεΐνες, οι οποίες εμφανίζονται είτε σε συγκεκριμένα δείγματα του καρκινικού κυττάρου σε συγκεκριμένη περιοχή, είτε στον ορό του αίματος. Αυτό επαναληπτικά. Υπάρχουν τράπεζες δεδομένων στις οποίες καταγράφουν συνεχώς την παρουσία αυτών των πρωτεϊνών, οπότε αυτό που θέλουμε είναι να αυξάνουμε συνεχώς τον αριθμό των δεικτών.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Πολλοί από εσάς θα έχουν ακούσει το TSA ιδίως οι άντρες μιας α' ηλικίας. Το TSA είναι μια πρωτεΐνη την οποία όταν την ανιχνεύσεις στον ορό του αίματος σε αυξημένες ποσότητες, αρχίζεις και σκέφτεσαι ότι μπορεί να υπάρχει ένας καρκίνος στον προστάτη. Αυτό είναι μία πρωτεΐνη. Μπορεί να υπάρχουν άλλες εκατό, διακόσιες,

τις οποίες αυτή τη στιγμή δεν τις ξέρουμε. Με αυτή τη μεθοδολογία θα μπορούσαμε να δούμε αν πράγματι εκτός από το TSA στην περίπτωση αυτή υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες που η αύξησή τους θα μας σήμαινε μια ένδειξη ή στο τέλος και μια απόδειξη ότι έχουμε καρκίνο του προστάτη. Το ίδιο θα γίνει και για τις ωοθήκες. Έχετε ακούσει οι γυναίκες το SEE, δεν ξέρω ορισμένους αριθμούς. Είναι καμιά δεκαριά τέτοιοι δείκτες που οι γυναίκες στις οποίες υποψιάζεται κανείς ότι υπάρχει καρκίνος των ωοθηκών κάνουν την ανάλυση. Τώρα αντί για τις πέντε ή τις δέκα πρωτεΐνες θα είναι εδώ οι εκατό, διακόσιες, τριακόσιες, τετρακόσιες που μπορεί μαζί όλες να θέτουν τη σίγουρη διάγνωση πια ότι έχουμε να κάνουμε με έναν καρκίνο των ωοθηκών και ούτω καθ' εξής. Δηλαδή, εδώ έχουμε μια επανάσταση, η οποία βέβαια, όπως ακούσατε από τη μεθοδολογική άποψη είναι δύσκολη να προχωρήσει, αλλά όπως είπε και ο κύριος Σωτηρούδης η εμπειρία με το DNA δείχνει ότι τα πράγματα γίνονται πολύ πιο γρήγορα από τη φαντασία, την πιο εξημμένη.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Μια τεχνική ερώτηση. Ο φασματογράφος μάζας μετράει με ακρίβεια το μοριακό βάρος ενός πεπτιδίου. Από αυτό καταλαβαίνει από ποια αμινοξέα αποτελείται;

Θ.ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Λοιπόν, δεν ήθελα να προχωρήσω σε λεπτομέρειες. Κατ' αρχήν ο πρώτος διαχωρισμός μπορεί να γίνει με βάση τη μάζα. Επομένως αν έχουμε ένα σύνολο πεπτιδίων και το ιονίσουμε και μετά τα βάλουμε στο σύστημα του μαγνήτη ή του ηλεκτρομαγνήτη για να διαχωριστούν, θα πάρουμε διάφορα ιόντα ανάλογα με τη μάζα τους. Τώρα αν έχουμε μια τράπεζα δεδομένων στην οποία ξέρουμε ότι το συγκεκριμένο ιόν αντιστοιχεί στην τάδε σειρά αμινοξέων, μπορεί αμέσως να έχουμε την πληροφορία, μπορεί και να μην την έχουμε. Το πιθανότερο είναι δηλαδή να ξέρουμε μόνο τη μάζα των συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Τότε προχωρούμε στο δεύτερο στάδιο, το οποίο λέγεται δίδυμη φασματοσκοπία μάζας (tandemmass spectrometry), δηλαδή απομονώνουμε από την γκάμα των πεπτιδίων με τις διάφορες μάζες το ένα που μας

ενδιαφέρει και για το οποίο δεν μπορέσαμε από τους υπολογιστές να βγάλουμε συμπέρασμα, το βομβαρδίζουμε πλέον με μεγάλη ενέργεια και το σπάμε σε μικρά κομμάτια. Τα μικρά αυτά κομμάτια διαχωρίζονται με τον ίδιο τρόπο, όπως ακριβώς σας έδειξα σ' αυτό το συγκεκριμένο φάσμα. Σ' αυτό αν είδατε οι κορυφές των διαφόρων φασμάτων διέφερε η μία από την άλλη κατά ένα αμινοξύ και ξέροντας πόση είναι η μάζα του κάθε αμινοξέος, ξέρουμε όλα τι αμινοξύ μας μεταφέρουν. Έτσι η κάθε μία κορυφή μπορεί με πολύ μεγάλη ακρίβεια να αποδοθεί σε ένα συγκεκριμένο αμινοξύ. Επομένως με τη διπλή MS, όπως λέμε MS-MS μπορούμε πλέον να έχουμε πλήρως την αλληλουχία ενός συγκεκριμένου πεπτιδίου το οποίο, σε συνδυασμό με τη μάζα του, μας δίνει πλέον ξεκάθαρα ποια είναι αυτή η πρωτεΐνη.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Όπως αντιλαμβάνεστε χωρίς την πρόοδο της πληροφορικής αυτά δεν θα μπορούσαν με τίποτα να έχουν γίνει.

Θ.ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Γι' αυτό θέλω να συμπληρώσω, αυτή τη στιγμή πλέον μιλάμε για βιολογία *in silico*. Τι σημαίνει αυτό? Βιολογία η οποία γίνεται πλέον στον υπολογιστή επειδή τα *microchips* είναι από πυρίτιο. Έχουμε να κάνουμε με μια βιολογία η οποία είναι παράσταση. Ο σχεδιασμός αν θέλετε όλων των διαδικασιών του κυττάρου γίνεται μέσα στον υπολογιστή. Αυτό είναι που θα κυριαρχήσει πλέον στις επόμενες δεκαετίες, το *biology in silico*.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Μπορείτε να μας μιλήσετε για την πρωτεΐνη *prion*, που όπως είπατε, δημιουργεί τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια στις τρελές αγελάδες και τί διαφορά έχει αυτή η πρωτεΐνη από αυτή που δημιούργησε ο άνθρωπος ώστε να έχουμε αυτή την ασθένεια σήμερα;

Θ. ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Αυτό πραγματικά είναι πολύ ενδιαφέρον για τον κόσμο να το ακούσει. Οι ασθένειες της *prion*, της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας, είναι πραγματικά η πρώτη περίπτωση που έφερε επανάσταση στην αντίληψη της βιολογίας και της βιοχημείας που μέχρι τώρα

περιμέναμε μια ασθένεια να μεταδίδεται με τη βοήθεια του DNA. Είναι η πρώτη φορά λοιπόν, που ο άνθρωπος αντιμετώπισε τη δυνατότητα μια ασθένεια να μεταδίδεται από τον έναν στον άλλο, από το ένα ζώο στο άλλο, από το ένα ζώο στον άνθρωπο μόνο από μία πρωτεΐνη. Πως γίνεται αυτό; Για κάποιο λόγο αυτή η πρωτεΐνη ρίσιον αποκτάει μια λανθασμένη δομή. Θεωρείστε τη λανθασμένη δομή σαν έναν κύβο και μια φυσιολογική δομή που έχει η πρωτεΐνη αυτή που υπάρχει στον άνθρωπο σαν φυσιολογική ή στο ζώο, με μια σφαίρα. Εάν αυτή η λανθασμένη δομή, ο κύβος, έρθει σε επαφή με τη φυσιολογική, τη σφαίρα τη μετατρέπει και αυτή σε κύβο και αυτή η αλυσίδα λοιπόν αντιδράσεων μπορεί ξαφνικά μέσα σε κάποιο διάστημα να μετατρέψει όλες τις πρωτεΐνες, τις ρίσιον, που υπάρχουν στον εγκέφαλο σε κύβους, δηλαδή σε λανθασμένες. Ποιο είναι το αποτέλεσμα; Το αποτέλεσμα είναι ότι αυτές οι λανθασμένες δομές δεν μένουν λανθασμένες απλώς, δημιουργούν ένα κομπολόι, ένα μεγάλο δίκτυο, το οποίο είναι αδιάλυτο, πέφτει πάνω στα νευρικά κύτταρα τα οποία και σταματούν να λειτουργούν. Επί πλέον αρχίζουν να λειτουργούν και άλλοι μηχανισμοί, π.χ. ανοσολογικοί, αμυντικοί μηχανισμοί, οι οποίοι καταστρέφουν τα κύτταρα στα οποία έχουν δημιουργηθεί τα ινίδια με αποτέλεσμα να γίνονται αυτές οι οπές στον εγκέφαλο και αποκτά ο εγκέφαλος τη μορφή σφουγγαριού. Αυτό το πράγμα μπορεί να γίνει στη συγκεκριμένη πρωτεΐνη όχι μόνο από τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη ρίσιον αλλά και από άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μέταλλα μπορούν να μετατρέψουν τις πρωτεΐνες, να τους αλλάξουν τη δομή τους, με αποτέλεσμα αυτά να αρχίσουν να δρουν τρελά. Έτσι, έχουμε και εγκεφαλοπάθειες οι οποίες οφείλονται σε βαρέα μέταλλα. Εδώ τα πράγματα είναι πολύ μπλεγμένα και δεν έχουμε ξεκαθαρίσει ακόμη αν αυτές οι αρρώστιες της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας οφείλονται μόνο σε μια πρωτεΐνη, η οποία από μόνη της απέκτησε αυτή τη λανθασμένη δομή, ή κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες επέδρασαν ώστε να την κάνουν "κακιά", αν θέλετε, και να προκαλέσει όλες αυτές τις παρενέργειες.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Από πότε ξεκίνησαν όλες αυτές οι ανακαλύψεις;

Θ.ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Μπορούμε να πούμε ότι τη διαδικασία αυτήν την ανακάλυψε, ο αμερικάνος ερευνητής Prusinger, γύρω στα δέκα-δεκαπέντε χρόνια πριν όταν άρχισε η διερεύνηση του προβλήματος. Όπως σας είπα αυτό του έδωσε το βραβείο Nobel, γιατί πραγματικά ήταν μια επανάσταση στην αντίληψη, στο πως δηλαδή μπορεί να μεταδοθεί μία ασθένεια πέρα από τα γνωστά μας, δηλαδή της μετάδοσης με γονιδιακό υλικό.

ΚΟΙΝΟ: Η prion καταστρέφεται με το βρασμό ή από τα υγρά του στομάχου;

Θ.ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ: Εδώ είναι ένα άλλο επίσης πολύ σημαντικό θέμα που δυστυχώς κάνει αυτή την αρρώστια τόσο επικίνδυνη. Λέω δυστυχώς γιατί οι περισσότερες πρωτεΐνες χαρακτηρίζονται από μεγάλη ευαισθησία στη θερμοκρασία και σε ένζυμα ή σε οξέα. Αυτό είναι το χαρακτηριστικό των πρωτεϊνών. Το αυγό το βράζετε, πήζει το άσπρο του αυγού. Αυτό είναι μια πήξη, αλλαγή της δομής της πρωτεΐνης. Σε αντίθεση λοιπόν με την κλασική συμπεριφορά των περισσότερων πρωτεϊνών οι πρωτεΐνες prion της συγκεκριμένης ασθένειας αντέχουν σε όλες αυτές τις διεργασίες.

Ελπίζω να έλυσα τις απορίες σας και σας ευχαριστώ για την προσοχή σας.

**ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ:
ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ**

Εισαγωγή κ. Κ. Σέκερη

Με τις σημερινές τρεις ομιλίες κλείνει ο χειμερινός κύκλος ομιλιών με θέμα τις βιολογικές επιστήμες. Ελπίζω στο επόμενο πρόγραμμα των Μορφωτικών Εκδηλώσεων που θα οργανώσουμε, να σχεδιάσουμε έναν καινούργιο κύκλο, τα νέα δεδομένα συσσωρεύονται γρήγορα, επομένως θα έχουμε πολλά νεότερα να σας ανακοινώσουμε.

Σε αυτές τις τέσσερις ημερίδες ξεκινήσαμε από τη σημασία των βασικών βιολογικών γνώσεων για τη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας των ασθενειών, το πως οι νέες αυτές γνώσεις βοηθούν στο να διαπιστώνουμε την αιτία των ασθενειών, αλλά και για τη διάγνωση και τη θεραπεία τους. Στην πρώτη ημερίδα έγινε αναφορά στον καρκίνο του μαστού καθώς και σε άλλους ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους. Ακολούθησε μια ημερίδα με τρεις ομιλίες γύρω από τρία βασικά θέματα της Παθολογίας, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το διαβήτη και τα νοσήματα του ανοσολογικού συστήματος. Δηλαδή, τρεις ενότητες που καλύπτουν ένα σημαντικό τμήμα των παθήσεων του ανθρώπου. Η προτελευταία ημερίδα είχε ως στόχο τη σημασία της προόδου της τεχνολογίας, την τεχνολογία των υλικών και της πληροφορικής τόσο στην ιατρική πράξη αλλά και στην ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας. Η αλληλούχιση του DNA δεν θα καθίστατο δυνατή χωρίς την παράλληλη πρόοδο στην πληροφορική. Οι γνώσεις από την αλληλούχιση του DNA οδήγησαν στην πρωτεωμική και τη σημασία της τόσο στη Βιολογία όσο και στην Ιατρική.

Σήμερα έχουμε τρεις ομιλίες, οι δύο αναφέρονται στη γενωμική, στην αξιοποίηση των αποτελεσμάτων της αλληλούχισης του DNA, στην αιτιοπαθογένεια, θεραπεία, πρόγνωση και πρόβλεψη ασθενειών. Η τρίτη ομιλία αναφέρεται στα προβλήματα που εγείρονται από τις νέες τεχνολογίες και τρόπους αντιμετώπισης των προβλημάτων αυτών.

Ο πρώτος ομιλητής είναι ο κ. Γιώργος Κόλλιας, Διευθυντής του Ινστιτούτου Ανοσολογίας στο ΕΚΕΒΕ Αλέξανδρος Φλέμιγκ, από τους πλέον διακεκριμένους νέους επιστήμονες, και παλαιός συνεργάτης του Ινστιτούτου μας. Δεύτερος ομιλητής είναι ο ερευνητής του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, κ. Αλέκος Πίντζας, που διευθύνει μια μεγάλη ομάδα με ερευνητικό αντικείμενο τη μοριακή βάση του καρκίνου και τρίτος ομιλητής είναι ο κ. Γιώργος Μανιάτης, καθηγητής Βιολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών και μέλος της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής.

Τους ευχαριστούμε όλους για τη συμμετοχή τους.

Λειτουργική γενωμική: Χωρίς υπόθεση

Γιώργος Κόλλιας

*Διευθυντής Ινστιτούτου Ανοσολογίας,
ΕΚΕΒΕ Αλ. Φλέμιγκ*

Ευχαριστώ πολύ τους οργανωτές για την τιμητική τους πρόσκληση και την ευκαιρία που μου έδωσαν να μιλήσω σε ένα τόσο εκλεκτό ακροατήριο. Θα ήθελα σήμερα να σας μεταφέρω κάποιους σύγχρονους προβληματισμούς για τα βασικά προβλήματα της βιοϊατρικής έρευνας και για τις σημερινές προσεγγίσεις για την επίλυσή τους.

Είναι γεγονός ότι χρόνια τώρα ακούμε ότι η Βιολογία αναπτύσσεται με ιλλιγιώδεις ρυθμούς, αλλά δυστυχώς, γνωρίζουμε επίσης ότι ακόμη δεν έχουν προκύψει αποτελεσματικά φάρμακα ή θεραπείες για σοβαρές χρόνιες ασθένειες όπως ο καρκίνος, οι καρδιοπάθειες, η σκλήρυνση κατά πλάκας, ή το AIDS. Αυτό σίγουρα σημαίνει ότι παρά τις προφανείς εξελίξεις, η γνώση που έχουμε αποκτήσει για τα βιολογικά συστήματα είναι ακόμη πολύ χαμηλή. Ιστορικά, φαίνεται ότι υπάρχει πάντα ένα πρόβλημα επιπέδου στη γνώση. Παρακολουθώντας τις εξελίξεις της επιστήμης μέσα από τα χρόνια ή και τους αιώνες που παρέρχονται, είναι πλέον αντιληπτό ότι το επίπεδο γνώσης που κατακτούμε, παρ' ότι μας ικανοποιεί στιγμιαία, δεν φαίνεται ποτέ να είναι και το τελικό. Πάντα υπάρχει κάτι πιο πολύπλοκο, το οποίο αρχίζουμε να κατανοούμε καλύτερα μετά από μία νέα θεωρητική ή τεχνολογική επανάσταση. Έτσι και σήμερα. Γνωρίζουμε ότι ολοκληρώθηκε η ανάγνωση και καταγραφή της αλληλουχίας του γονιδιώματος του ανθρώπου και την ίδια στιγμή, από τις πρώτες αναλύσεις αυτής της επαναστατικής πληροφορίας, η προηγούμενη “γονιδιοκεντρική” αντίληψή μας για την εξήγηση του φαινομένου της ζωής αρχίζει να διαφοροποιείται. Τα γονίδια και οι μονοσήμαντες λειτουργίες τους δεν μας αρκούν πλέον για να εξηγή-

σουμε τη φυσιολογία των οργανισμών. Γίνεται συνέχεια όλο και πιο προφανές ότι ένα γονίδιο δεν σημαίνει πλέον μία λειτουργία, αλλά ένα στοιχείο-συστατικό ενός μεγαλύτερου λειτουργικού συνόλου, ενός module, που καλούμεθα σήμερα να κατανοήσουμε. Αρχίζουμε επίσης να υπολογίζουμε σοβαρά στην επίδραση του περιβάλλοντος στην ταυτότητα ενός τέτοιου λειτουργικού συνόλου, και να σκεφτόμαστε από τώρα σε ένα επόμενο επίπεδο πολυπλοκότητας, που γεννιέται με τη συμμετοχή στη βιολογική μας γνώση των νέων παραμέτρων, που μέχρι σήμερα είτε αγνοούσαμε την ύπαρξή τους είτε δεν είχαμε ανακαλύψει τον τρόπο να τις ενσωματώσουμε στις εξισώσεις μας.

Το πρόγραμμα του ανθρώπινου γονιδιώματος υπολογίζεται ότι θα ολοκληρωθεί σύντομα, αλλά ήδη η πληροφορία που έχει συσσωρευτεί στις βάσεις πληροφοριών ξεπερνά κατά πολύ τις τρέχουσες δυνατότητες της Βιολογίας να κατανοήσει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των νέων γονιδίων. Για να γίνει δυνατό κάτι τέτοιο θα χρειαστούν βελτιώσεις στα εργαλεία της βιο-πληροφορικής και ανάπτυξη νέων πειραματικών προσεγγίσεων που θα επιτρέπουν τη μαζική επεξεργασία αυτών των πληροφοριών και τη μετάφρασή τους σε λειτουργικά δεδομένα. Ο όρος με τον οποίο περιγράφεται αυτή η νέα προσέγγιση βιολογικών προβλημάτων είναι «λειτουργική γενωμική» (functional genomics).

Η πρώτη πρόκληση στην ανάλυση της μαζικής πληροφορίας αλληλουχιών DNA, είναι η ταυτοποίηση γονιδίων που συνήθως δεν ξεπερνά το 5% του συνόλου του γονιδιώματος. Σε αυτό έχει βοηθήσει σημαντικά και η ανάπτυξη ειδικών αλγορίθμων υπολογιστικής ανεύρεσης γονιδίων, αλλά και ο τρόπος με τον οποίο στήνονται οι βιβλιοθήκες αλληλουχιών που σε ορισμένες περιπτώσεις (EST, expressed sequence tags) δημιουργούνται έτσι ώστε να αντιπροσωπεύουν μόνον μεταγραφόμενα κομμάτια DNA (μεταγράφομα, transcriptome). Η επόμενη πρόκληση μετά την αναγνώριση νέων γονιδίων ή και τον υπολογισμό των δομικών τους χαρακτηριστικών βρίσκεται στην προσπάθεια ανεύρεσης των λειτουργικών τους χαρακτηριστικών. Ένα ορατό πρόβλημα αφορά στον ορισμό της έννοιας «γονιδιακή λειτουργία», καθόσον η περιγραφή της

μοριακής λειτουργίας ενός γονιδιακού προϊόντος, δεν συμπίπτει απαραίτητα με τη βιοχημική ή κυτταρική λειτουργία του και πάλι η περιγραφή τέτοιων λειτουργιών δεν συμπίπτει απαραίτητα με το ρόλο τους στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ή στην φυσιολογία του ώριμου οργανισμού.

Ο πλέον ενδεδειγμένος τρόπος ανακάλυψης της φυσιολογικής λειτουργίας γονιδίων είναι η σχεδιασμένη μεταλλαγή τους και η μελέτη της επιρροής τέτοιων μεταλλαγών στο φαινότυπο ολόκληρων οργανισμών. Ο ζυμομύκητας και το ποντίκι είναι οι μόνοι οργανισμοί στους οποίους μπορεί να επιτευχθεί στοχευμένη μεταλλαξογένεση (targeted mutagenesis) με ομόλογο ανασυνδυασμό, αλλά εναλλακτικά πρωτόκολλα μπορούν να εφαρμοσθούν με επιτυχία και στους *Drosophila*, *C. elegans* και *Zebrafish*. Πάντως, η αναγνώριση ενός γονιδίου με πιθανή λειτουργία σε κάποια ασθένεια, απαιτεί τη δοκιμασία του σε μοντέλα θηλαστικών, κυρίως του ποντικού. Μαζικές προσεγγίσεις διαγένεσης (transgenesis), ή στοχευμένης μεταλλαξογένεσης γονιδίων στον ποντικό, έχουν ήδη αρχίσει να αναπτύσσονται και προβλέπεται να βοηθήσουν πολύ στη λειτουργική χαρτογράφηση του γονιδιώματος. Ένα πρόβλημα αφορά στην πρόβλεψη ότι η απενεργοποίηση σημαντικών γονιδίων στον ποντικό θα είναι θανατηφόρα σε εμβρυϊκό στάδιο και έτσι θα αποκρύπτεται η λειτουργικότητα τέτοιων γονιδίων στον ώριμο οργανισμό. Η ανάπτυξη σε μαζικό επίπεδο της τρέχουσας τεχνολογίας για την επαγωγή στοχευόμενων μεταλλάξεων στο γονιδίωμα ώριμων ποντικών παραμένει προς το παρόν μία ακόμη από τις πολλές προκλήσεις της νέας εποχής της Βιολογίας.

Οι κανόνες του νέου παιχνιδιού που βγαίνει από τη γνώση της αλληλουχίας του γονιδιώματος φαίνεται επίσης να είναι διαφορετικοί. Ο Δαρβίνος, όταν άρχισε τη συλλογή στοιχείων για να διατυπώσει τους νόμους της εξέλιξης, δεν είχε a priori κάποια υπόθεση στο μυαλό του. Αντίθετα, η υπόθεσή του γεννήθηκε από τη συγκέντρωση και συστηματική μελέτη ενός τεράστιου όγκου πληροφοριών που συνέλεξε στο γνωστό μεγάλο ταξίδι του. Κάτι αντίστοιχο φαίνεται να συμβαίνει και στις μέρες μας. Αρχίζει, ίσως, μια νέα Βιολογία, η οποία ξεκινάει πάλι 'χωρίς υπόθεση'. Διαθέτουμε ένα τεράστιο αριθμό στοιχείων, ο οποίος

προκύπτει από την ανάγνωση της αλληλουχίας του γονιδιώματος, και πρέπει να τον μελετήσουμε όλον μαζί, χωρίς υποθέσεις, ώστε να μπορέσουμε να φτιάξουμε νέες υποθέσεις στη Βιολογία.

Ήδη έχουμε μπει στη μετα-γενωμική εποχή. Η γενωμική εποχή τέλειωσε κατά πάσα πιθανότητα με την ανάγνωση της αλληλουχίας του DNA. Στη Μεταγενωμική Βιολογία ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει αφορά στον ορισμό της λειτουργικής μονάδας μέσα στο φαινόμενο της ζωής, αν δηλαδή θα συνεχίσουμε να θεωρούμε τα γονίδια ως λειτουργικές μονάδες, ή θα ενσωματώσουμε στα μοντέλα μας πλαστικότερες έννοιες όπως αυτές των λειτουργικών συνόλων ή modules, στα οποία τα γονίδια συμμετέχουν ως μέρη. Οι περιορισμοί που έχουμε σε υπολογιστική ισχύ δεν επιτρέπει προς το παρόν να εκμεταλλευτούμε δυναμικά αυτή την τεράστια δεξαμενή πληροφοριών που βρίσκεται στο γνωστό πλέον γονιδίωμα του ανθρώπου και των άλλων οργανισμών. Υπάρχει επίσης έλλειμμα στην κατανόηση του σχεδιασμού των βιοχημικών δικτύων. Ίσως χρειαστεί να μας δώσει ξανά τα φώτα της η Βιοχημεία σχετικά με τους ειδικούς τρόπους με τους οποίους σχεδιάζονται και λειτουργούν τα βιοχημικά δίκτυα. Η Φυσικοχημεία πρέπει να μας δώσει καινούργιες γνώσεις για πολύπλοκα συστήματα μικρών διαστάσεων, όπως το κύτταρο. Χρειάζεται λοιπόν συντονισμός βιολόγων, φυσικών, χημικών και επιστημόνων της πληροφορικής, ώστε να μπορέσουμε να βγάλουμε ένα νόημα από την καινούργια πληροφορία.

Ο στόχος της νέας ‘ωμικής’ επανάστασης που συντελείται στη Βιολογία είναι να μπορέσει να αναλύσει και περιγράψει τα συστατικά ενός ζώντος οργανισμού στο σύνολό τους. Όσο οι νέες αυτές προσπάθειες θα μας γνωρίζουν καλύτερα το μεταγράφημα, το πρωτέωμα, το φαίνωμα κ.λπ. ενός κυττάρου ή οργανισμού, νέες λέξεις που θα καταλήγουν σε -ωμα ή -ωμική θα προστίθενται στο λεξικό της Βιολογίας, και όλο και περισσότερος όγκος πληροφοριών θα εναποτίθεται σε βάσεις δεδομένων, μεταμορφώνοντας τη σημερινή βιολογική γνώση που βασίζεται στην ύπαρξη in vivo πειραματικών μοντέλων, σε βιολογία που θα χρησιμοποιεί ως πειραματικά μοντέλα κύτταρα ή οργανισμούς που θα ‘ζούν’ μόνον in silico.

Νέες τεχνολογίες στην υπηρεσία της έρευνας για τη θεραπεία ασθενειών βασισμένες στη λειτουργική γενωμική

Αλέκος Πίντζας

*Κύριος ερευνητής, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών
και Βιοτεχνολογίας (IBEB), Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους οργανωτές για την πρόσκληση να μιλήσω απόψε εδώ, να μοιραστώ μαζί σας τις σκέψεις μου και να ακούσω τους προβληματισμούς σας για τα πολύ σημαντικά θέματα της σύγχρονης βιοϊατρικής έρευνας σχετικά με τις θεραπείες των ασθενειών.

Η βιολογική και βιοϊατρική έρευνα βρίσκεται σε μία μεταβατική περίοδο που χαρακτηρίζεται από δύο κυρίως παράγοντες: τη μαζική αύξηση της πληροφορίας σχετικά με την αλληλουχία του DNA καθώς και την ανάπτυξη τεχνολογιών που θα εκμεταλλευτούν τη χρήση της. Ειδικότερα, η πρόκληση στον τομέα της θεραπείας ασθενειών, όπως ο καρκίνος, είναι οι ειδικές θεραπείες που θα στοχεύουν σε παθολογικά διακριτούς τύπους καρκίνου για να μεγιστοποιήσουν την αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιήσουν την τοξικότητα των φαρμάκων.

Η ταξινόμηση των καρκινικών τύπων είναι πολύ σημαντική και έχει βασιστεί μέχρι τώρα κυρίως στη μορφολογική εμφάνιση των καρκινικών όγκων, αλλά αυτό έχει σημαντικούς περιορισμούς. Οι όγκοι με παρόμοια ιστοπαθολογική εμφάνιση μπορεί να ακολουθήσουν διαφορετική κλινική πορεία και παρουσιάζουν διαφορετική απόκριση στη θεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η κλινική ετερογένεια ερμηνεύεται υποδιαίρωντας παρόμοιους μορφολογικά καρκινικούς όγκους σε υποκατηγορίες με διακριτά χαρακτηριστικά. Σημαντικά παραδείγματα περιλαμβάνουν τις οξείες λευχαιμίες, τα λεμφώματα non-Hodgkin καθώς και καρκίνους της παιδικής ηλικίας. Για αρκετά περισσότερους

καρκινικούς όγκους σημαντικές υποκατηγορίες μπορεί να υφίστανται, αλλά πρέπει να προσδιοριστούν με τη βοήθεια μοριακών δεικτών. Για παράδειγμα, καρκίνοι του προστάτη παρόμοιου σταδίου μπορεί να έχουν πολύ διαφορετική κλινική πορεία, από καθόλου εξέλιξη για δεκαετίες, μέχρι εκκρηκτική ανάπτυξη, που έχει σαν αποτέλεσμα τον θάνατο του ασθενούς. Σήμερα πλέον αναπτύσσονται τεχνολογίες που συνεισφέρουν αποτελεσματικά προς αυτήν την κατεύθυνση, βασισμένες στην ανάλυση της πληροφορίας του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Μεταξύ των πλέον χρήσιμων τεχνολογιών-εργαλείων της γενωμικής είναι αυτή των συστοιχιών ολιγονουκλεοτιδίων ή cDNAs υψηλής πυκνότητας. Οι συστοιχίες των νουκλεϊνικών οξέων λειτουργούν με υβριδοποίηση σημασμένου RNA ή DNA σε διάλυμα σε μόρια DNA που έχουν προσκολληθεί σε θέσεις της επιφάνειας. Τα ζευγάρια των μορίων της επιφάνειας προσδιορίζονται από τους κανόνες της μοριακής αναγνώρισης. Αυτές οι συστοιχίες γονιδίων έχουν χρησιμοποιηθεί σε βιολογικά πειράματα για πολλά χρόνια, όπου τα τμήματα DNA ήταν προσκολλημένα σε μία πορώδη μεμβράνη (συνήθως νάϋλον). Πρόσφατα, η χρήση του γυαλιού ως υπόστρωμα και φθορισμό για ανίχνευση, μαζί με την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών για σύνθεση και αποθήκευση νουκλεϊνικών οξέων σε slides από γυαλί σε μεγάλη πυκνότητα, μας έχουν επιτρέψει τη σμίκρυνση των επιφανειών των συστοιχιών νουκλεοτιδίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πειραματικής ακρίβειας και του περιεχομένου της πληροφορίας.

Η χρήση συστοιχιών γονιδίων για μέτρηση της έκφρασης χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα χρησιμοποιείται εκτενέστατα από ερευνητές και αυτή η πληροφορία δίνει μία πολύ αναλυτική εικόνα των αλλοιώσεων στη δημιουργία και εξάπλωση του καρκίνου. Η έρευνα έχει ήδη δείξει ότι όγκοι που φαίνονται παρόμοιοι μπορεί να έχουν διαφορετικούς τρόπους γονιδιακής έκφρασης και ότι αυτές οι διαφορές μπορούν πιθανόν να αποκαλύψουν λεπτομέρειες που να σώζουν τη ζωή τού ασθενούς ως προς τον τρόπο με τον οποίο αυτός θα ανταποκριθεί στη συγκεκριμένη θεραπεία.

Για παράδειγμα, σε δύο μελέτες, η ανάλυση πολλαπλών δειγμάτων από άτομα με ή χωρίς οξεία λευχαιμία ή διάχυτο Β-κυτταρικό λέμφωμα αποκάλυψε δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ταξινόμηση αυτών των καρκίνων. Καταδείκτηκε επίσης η σημασία της ανάλυσης μεγάλου αριθμού γονιδίων, διότι ακριβείς προβλέψεις δεν ήταν δυνατό να γίνουν με ένα γονίδιο. Επιλέγοντας 50 γονίδια από τα περίπου 6.000 της συστοιχίας, οι προβλέψεις για την ασθένεια ήταν ακριβείς. Μελέτες με περισσότερα γονίδια και περισσότερους ασθενείς είναι σε εξέλιξη για την εύρεση γονιδίων δεικτών. Αλλά ακόμα και με περιορισμένα αρχικά στοιχεία κατέστη δυνατό να διαλευκανθεί μία ασυνήθιστη περίπτωση και να χρησιμοποιηθεί η πληροφορία για να κατευθύνει την κλινική φροντίδα του ασθενούς. Παρόμοιες αρχικές μελέτες έχουν γίνει σε άλλες μορφές καρκίνου, όπως στον καρκίνο του μαστού ή στο μελάνωμα.

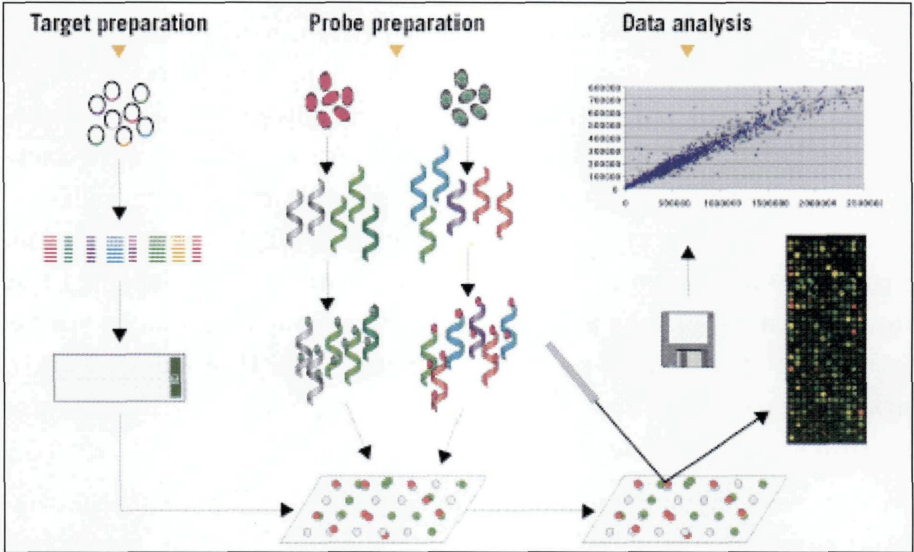
Μία ακόμα σημαντική συνεισφορά της τεχνολογίας εντοπίζεται στην περιοχή της θεραπείας των ασθενειών (φαρμακογενωμική). Μπορεί να δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα, όπως: Γιατί μερικά φάρμακα έχουν καλύτερο αποτέλεσμα σε κάποιους ασθενείς και όχι σε άλλους; Και γιατί μερικά από αυτά είναι πολύ τοξικά σε μερικούς από αυτούς;

Ο σκοπός της φαρμακογενωμικής είναι να βρίσκει συσχετισμούς μεταξύ των θεραπευτικών αποκρίσεων στα φάρμακα και του γενετικού προφίλ των ασθενών.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Σε ένα τυπικό τεστ γονιδιακής έκφρασης που έχει σχεδιαστεί να παρουσιάσει την έκφραση πολλών γονιδίων ταυτόχρονα, παρασκευάζεται mRNA από δύο διαφορετικούς ιστούς. Οι σημασμένοι ιχνηθέτες υβριδίζονται εναντίον των στόχων. Οι στόχοι έχουν στοιχηθεί σε επικαλυμμένα slides και είναι συνήθως μέρη γονιδίων που προέκυψαν από PCR. Οι συσκευές χρησιμεύουν στο να γίνει η απόθεση και η σάρωση των γονιδίων. Επιπλέον χρησιμοποιούνται υπολογιστικά προγράμματα

τα (software) για την αρίθμηση των δειγμάτων, τον έλεγχο των μηχανημάτων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων.



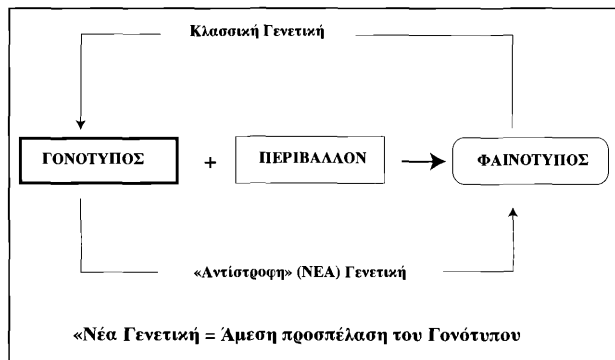
Συμπερασματικά, η αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος και η ανάλυση της τεράστιας πληροφορίας που παρέχει, μπορεί να δώσει νέα διάσταση και ώθηση στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ασθενειών του 21ου αιώνα.

Προοπτικές και προβλήματα από τις νέες εφαρμογές της Βιοτεχνολογίας

Γεώργιος Μανιάτης

Καθηγητής Γεν. Βιολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Θα ήθελα να αρχίσω με μερικές γενικές πληροφορίες και επισημάνσεις όσον αφορά αυτό που αναφέρθηκε ήδη ως καινούργιος κλάδος της Βιολογίας, δηλ. τη γονιδιωματική ή γενωμική -δεν υπάρχει ακόμα γενικά καθιερωμένος όρος στα ελληνικά. Όπως ξέρετε, η Γενετική ασχολείται με τη μετάδοση των γενετικών πληροφοριών από γενεά σε γενεά και είναι μία δραστηριότητα, η οποία έχει πολύ μακρά ιστορία. Η αρχή του ανθρώπινου πολιτισμού, αν θέλετε, ταυτίζεται χρονικά με την προσπάθεια γενετικών επεμβάσεων. Να θυμίσω ότι όλα τα φυτά και τα ζώα που χρησιμοποιούμε δεν είναι «φυσικά» αλλά είναι προϊόντα αυτής της ανθρώπινης προσπάθειας να επέμβουμε στο γενετικό υλικό. Γιατί, λοιπόν, γίνεται πρόσφατα τόσο μεγάλος θόρυβος και εκφράζονται τόσο πολλοί φόβοι γι' αυτή τη γενετική επέμβασή μας; Υπάρχει κάποιος λόγος που ενδεχομένως φαίνεται στην απλή αυτή διαφάνεια (Σχ. 1). Η παραδοσιακή μελέτη της μετάδοσης των γενετικών πληροφοριών στους διάφορους οργανισμούς, γινότανε μέσα από τις ιδιότητες που εμφάνιζαν διάφοροι οργανισμοί, αυτό που αποκαλούμε φαινότυπο και είναι το σύνολο των χαρακτηριστικών και



Σχήμα 1

των ιδιοτήτων που έχει ένας οργανισμός. Ο φαινότυπος οφείλεται στην ύπαρξη κάποιων γενετικών πληροφοριών στα γονίδια που ανακάλυψε ο Mendel (ο όρος είναι μεταγενέστερος αλλά αυτά τα «στοιχεία» όπως τα απεκάλεσε, αποτελούν στο σύνολό τους τον λεγόμενο γονότυπο). Αυτός ο γονότυπος αλληλεπιδρώντας με το περιβάλλον διαμορφώνει τον φαινότυπο. Η Κλασική Γενετική προσπαθούσε να βγάλει συμπέρασμα για το τι υπάρχει στον γονότυπο μελετώντας τον φαινότυπο. Ο γονότυπος ήταν ένα κλειστό «μαύρο» κουτί, το οποίο μας ήταν απρόσιτο. Στην εποχή μας, με την πρόοδο της Βιολογίας των τελευταίων 50 χρόνων, αυτό το κουτί έχει ανοίξει και είναι πια δυνατή η άμεση επέμβασή μας στον γονότυπο, στο γενετικό υλικό. Και είναι αυτή η καινούργια δυνατότητα που έχουμε, που δημιουργεί τον φόβο και την ανησυχία για το κατά πόσον έχουμε τη σύνεση να επέμβουμε αμέσως σ' αυτό το γενετικό υλικό.

Όπως ασφαλώς θα έχετε ακούσει, τα τελευταία 10 χρόνια, υπάρχει μια συντονισμένη διεθνής προσπάθεια για την "ανάγνωση" του γενετικού υλικού του ανθρώπου, μια προσπάθεια η οποία κοντεύει να τελειώσει. Τον περασμένο Μάιο, ανακοινώθηκε από τον Πρόεδρο Clinton η ολοκλήρωση κατά 90% της «ανάγνωσης» αυτών των γενετικών πληροφοριών (και όταν λέμε γενετικές πληροφορίες, μιλάμε για πληροφορίες οι οποίες είναι εγγεγραμμένες μεν με χημικό τρόπο, αλλά κατά τρόπο ανάλογο με αυτόν με τον οποίον είναι γραμμένο ένα κείμενο με τα 24 γράμματα της αλφαβήτου. Δεν έχει βέβαια 24 γράμματα το αλφάβητο αυτό, έχει μόνον 4, αλλά υπάρχει μια αναλογία). Είναι ένα κείμενο το οποίο έχει περίπου 3 δις ψηφία και περιέχεται σε κάθε μας κύτταρο. Για να σας δώσω μια ιδέα του πόσες πολλές πληροφορίες περιέχονται, έχει υπολογισθεί ότι εάν αυτό το κείμενο ήταν γραμμένο με γράμματα του συνήθους αλφαβήτου, θα έπαιρνε η ανάγνωσή του 9 χρόνια, η δε καταγραφή του θα κατελάμβανε περίπου 200 τόμους εγκυκλοπαίδειας.

Αυτή η αλληλουχία έχει προσδιορισθεί σήμερα. Αυτό δεν σημαίνει ότι έχουμε καταλάβει πώς λειτουργεί το γενετικό υλικό. Απέχουμε πάρα πολύ από αυτό. Εκτιμάται ότι θα περάσουν αρκετές δεκαετίες για

να αρχίσουμε να παίρνουμε μια ολοκληρωμένη ιδέα, αλλά ακόμη και αυτή η πληροφορία που ήδη έχουμε της αλληλουχίας αυτών των γραμμάτων στο κείμενο, είναι μια πολύ σημαντική επίτευξη. Επαναλαμβάνω ότι δεν σημαίνει ότι έχουμε κατανοήσει το περιεχόμενο· μάλιστα έχει λεχθεί, ότι αυτό το πρόγραμμα ανάλυσης του ανθρωπίνου γονιδιώματος είναι απλώς η μεταφορά ψηφιακών πληροφοριών από το μόριο του DNA στα αρχεία των υπολογιστών ή στα μόρια του πυριτίου που αποτελούν την καρδιά του υπολογιστή.

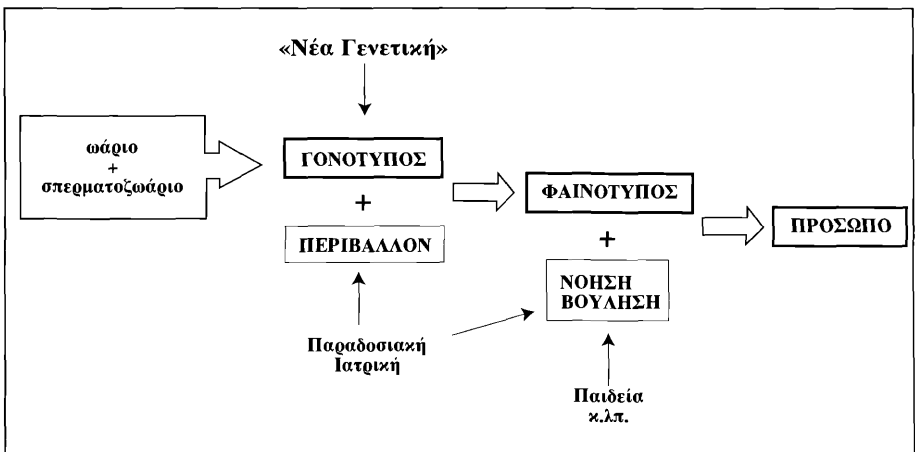
Μία αναλογία που χρησιμοποιώ για να δείξω αυτή την απόσταση μεταξύ περιγραφής και κατανόησης είναι ότι η πλήρης ανατομική περιγραφή του ανθρωπίνου σώματος ολοκληρώθηκε πριν από τέσσερις περίπου αιώνες, η κατανόηση όμως της λειτουργίας του ακόμα δεν έχει ολοκληρωθεί. Κατά συνέπεια, δεν θα πρέπει να είμαστε πάρα πολύ αισιόδοξοι. Παρ' όλα αυτά έστω και η αποσπασματική κατανόηση της λειτουργίας του γονιδιώματος με τον τρόπο που αναφέρθηκε, έχει ήδη αρχίσει να δίνει θετικά αποτελέσματα.

Τι έχουμε κατανοήσει μέσα από την ανάλυση του γονιδιώματος τόσο του ανθρώπου όσο και άλλων οργανισμών; Ήδη έχει ολοκληρωθεί η ανάγνωση του γονιδιώματος μερικών οργανισμών-μοντέλων, που θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τη λειτουργία και του ανθρωπίνου γονιδιώματος. Ένα πολύ σημαντικό αποτέλεσμα που μας έχει δώσει αυτή η μελέτη του γονιδιώματος διαφόρων οργανισμών είναι η διαπίστωση της πολύ μεγάλης συγγένειας που έχουμε με τους υπόλοιπους ζωντανούς οργανισμούς, πολλή περισσότερη απ' ότι εκτιμούσαμε.

Πριν από 2-3 εβδομάδες ανακοινώθηκε ο πλήρης προσδιορισμός του γονιδιώματος ενός φυτού, ενός ζιζανίου και διαπιστώσαμε ότι υπάρχουν μερικές δεκάδες γονίδια τα οποία είναι ταυτόσημα σχεδόν με αντίστοιχα δικά μας γονίδια. Η αντιστοιχία του γενετικού κειμένου του ανθρώπου και του πλησιέστερου πρωτεύοντος, του χιμπατζή, είναι 98.5%. Διαφέρουμε μόνον κατά το 1.5%. Αυτό, οδηγεί σε δύο επισημάνσεις: η μία, όπως είπα, είναι η μεγάλη συγγένειά μας με τα άλλα ζώα και η άλλη είναι ότι οι μεγάλες μας διαφορές δεν μπορούν ευθέως να

αποδοθούν σε διαφορές που υπάρχουν στα γονιδιά μας. Υπάρχουν διαφορές που δεν περιγράφονται απλώς με την αντιστοιχία του DNA.

Θα ήθελα να επισημάνω και μια άλλη διαπίστωση: το ανθρώπινο είδος έχει πολύ μικρότερες διαφορές μεταξύ των ατόμων που το αποτελούν, απ' ότι έχουν οι άλλοι ζωντανοί οργανισμοί πάνω στη Γη. Η εξήγηση γι' αυτό είναι ότι το ανθρώπινο είδος είναι σχετικά νέο. Λογαριάζεται ότι έχει μια ζωή 7.000, περίπου, γενεών και γι' αυτό δεν υπάρχει μεγάλη ποικιλότητα μεταξύ των ατόμων. Αυτό έχει την πρακτική συνέπεια ότι για κάθε μας γονίδιο οι διάφορες «εκδόσεις», αν θέλετε, που υπάρχουν στον πληθυσμό, δεν είναι ένας μεγάλος αριθμός, αλλά για κάθε γονίδιο ίσως είναι 3-4 μονάχα εναλλακτικές εκδόσεις του κάθε γονιδίου και αυτό κάνει πιθανή την ικανότητά μας να μπορούμε να διαβάσουμε το γενετικό υλικό με τον τρόπο που έχει περιγραφεί (με συστοιχίες DNA-microchips) στο μέλλον συνολικά. Είναι δηλαδή δυνατόν να ενσωματωθούν σε μια τέτοια συστοιχία DNA 300.000 διαφορετικές γονιδιακές εκδοχές. Κατά συνέπεια, ανοίγεται η προοπτική να μπορούμε να έχουμε το πλήρες γενετικό προφίλ του καθενός μας με όλες τις συνέπειες που αναφέρθηκαν όσον αφορά την εξατομικευμένη Ιατρική στη διάγνωση, την πρόγνωση νόσων ή την πρόβλεψη μελλοντικής συμπεριφοράς του οργανισμού μας.



Σχήμα 2

Θα ήθελα να κάνω μια άλλη επισήμανση πριν προχωρήσω στη συζήτηση, δείχνοντάς σας ένα σχήμα ανάλογο με το προηγούμενο, αλλά πιο συμπληρωμένο (Σχ. 2). Το σχήμα αυτό θα πρέπει να το έχουμε υπ' όψη μας σε όλες αυτές τις συζητήσεις που γίνονται για τις συνέπειες που μπορεί να έχει η ανάπτυξη της Βιολογίας όσον αφορά τη ζωή μας. Αυτό που δείχνει το σχήμα είναι ότι με τη γονιμοποίηση καθορίζεται και σταθεροποιείται ο γονότυπός μας, το γενετικό μας περιεχόμενο. Αυτό, όμως, υπόκειται σε μια σοβαρή αλληλοεπίδραση από το εκάστοτε περιβάλλον για να οδηγήσει τελικώς στη διαμόρφωση των σωματικών μας χαρακτηριστικών, τον φαινότυπο. Και αυτό δεν είναι κάτι θεωρητικό μόνον. Ξέρουμε ότι υπάρχουν π.χ. ορισμένα ζώα που έχουν κάποια μετάλλαξη που κάνει το χρώμα του τριχώματός τους να είναι διαφορετικό ανάλογο με την εξωτερική θερμοκρασία. Έχουν άλλο χρώμα σε χαμηλή θερμοκρασία και άλλο σε υψηλή θερμοκρασία. Μια τέτοια παραλλαγή αυτού του φαινομένου είναι οι σιαμαίες γάτες, οι οποίες έχουν τη μύτη τους, την ουρά και τα πόδια τους πιο σκούρα απ' ότι είναι το υπόλοιπο σώμα. Αυτό οφείλεται σε μια τέτοια θερμοευαίσθητη μετάλλαξη. Αλλά ακόμα και καθαρά γενετικά νοσήματα (και όταν λέμε γενετικά νοσήματα εννοούμε αυτά στα οποία η παρουσία ενός γονιδίου είναι καθοριστική για τον φαινότυπο), ακόμα και τέτοια νοσήματα μπορούν να επηρεαστούν στον φαινότυπο από το περιβάλλον και το περιβάλλον το εννοώ με την ευρεία έννοια και περιλαμβάνει τη διατροφή, τον τρόπο διαβίωσης κ.λπ. Η φαινυλκετονουρία π.χ. είναι ένα νόσημα που οφείλεται στην παρουσία ενός και μόνον γονιδίου που οδηγεί σε σοβαρή διανοητική καθυστέρηση. Είναι ένα πολύ σοβαρό γενετικό νόσημα. Εντούτοις, εάν διαπιστωθεί εγκαίρως, είναι δυνατόν να προληφθούν οι συνέπειες με κατάλληλη διαίτα. Έτσι σε όλες τις πολιτισμένες χώρες επειδή το τεστ για τη διαπίστωση στο νεογέννητο είναι πάρα πολύ φθινό, γίνεται σε όλα τα νεογνά, παρ' όλο που το νόσημα είναι σπάνιο. Γι' αυτό στις συσκευασίες της coca-cola και των άλλων αναψυκτικών τα light έχουν μία προειδοποίηση να μην τα παίρνουν άτομα που έχουν φαινυλκετονουρία. Συνεπώς, με τροποποίηση του περιβάλλοντος μπορούμε να αλλάξουμε τον φαινότυπο.

Ο φαινότυπος, λοιπόν, είναι αποτέλεσμα αυτής της αλληλοεπίδρασης γονοτύπου-περιβάλλοντος και πρέπει να πώ, ότι ένας γενετιστής δεν θα μπορούσε να πει ποιος θα είναι ο φαινότυπος αν του δοθεί ο γονότυπος χωρίς να καθορισθεί το περιβάλλον. Στην περίπτωση του ανθρώπου υπάρχει και μια περαιτέρω επίδραση στον φαινότυπο και αυτή είναι η νόηση, η βούληση και όλοι οι παράγοντες που τροποποιούν τη νόηση και τη βούληση για να φθάσουμε σε αυτό που αποκαλούμε πρόσωπο. Ο λόγος που παίρνω χρόνο για να το πω, είναι διότι η προστασία, η ηθική, η νομική, η κοινωνική, που έχουμε ως κοινωνίες αφορούν το πρόσωπο και δεν θα πρέπει να γίνεται ταύτιση του προσώπου με τον γονότυπο, όπως πολύ συχνά γίνεται στις διάφορες συζητήσεις για εμβρυϊκή έρευνα, κλωνοποίηση κ.λπ. Είναι στάδια διαφορετικά και κατά συνέπεια δεν μπορούμε να εξισώσουμε το πρόσωπο με τον γονότυπο

Είπαμε, λοιπόν, ότι αυτό που κάνει η νέα Γενετική είναι ότι μας επιτρέπει την άμεση επέμβαση στο γενετικό υλικό. Ανέφερα ήδη ότι από αυτή την επέμβαση έχουμε βγάλει το συμπέρασμα για την ενότητα των βιολογικών όντων, έχουμε επίσης κάνει μία άλλη διαπίστωση που μέχρι τώρα ήταν απλώς ένα φιλοσοφικό συμπέρασμα: ότι ο καθένας από μας είναι διαφορετικός. Είπαμε ότι είμαστε αρκετά ομοιογενείς, είμαστε όμοιοι κατά 99,9% αλλά διαφέρουμε κατά 1/1000. Έτσι ο καθένας μας έχει μια ατομική ταυτότητα καταγραμμένη επάνω στο γενετικό του υλικό και αυτή είναι η βάση της χρησιμοποίησης π.χ. του DNA για τον καθορισμό, για εγκληματολογικούς λόγους, της ταυτότητας υπόπτων. Έχουμε, λοιπόν, μία μοναδική ταυτότητα. Είμαστε πολύ συγγενείς αλλά είμαστε και μοναδικοί. Ένα άλλο συμπέρασμα είναι η κατάργηση της έννοιας του ρατσισμού. Τα άτομα μέσα σε μία φυλή, μία ράτσα, διαφέρουν μεταξύ τους περισσότερο απ' ότι διαφέρουν οι φυλές μεταξύ τους. Πρόσφατα π.χ. διαπιστώθηκε ότι σε μεγάλο βαθμό η διαφορά του χρώματος της επιδερμίδας και των μαλλιών οφείλεται σε μία στοιχειώδη μετάλλαξη ενός γονιδίου, ενός υποδοχέα για την ορμόνη που καθορίζει την έκκριση της μελανίνης. Μία διαφορά, λοιπόν, στην οποία είχε επενδυθεί πολύ φιλολογία και για την οποία έχουν υπάρξει διαμάχες

και είχαν υποφέρει πάρα πολλοί άνθρωποι οφείλεται σε μια ασήμαντη, μικρή βιολογική αλλαγή, η οποία επηρεάζει αποκλειστικά το χρώμα και τίποτε άλλο, κατά μείζονα λόγο βέβαια όχι τις διανοητικές ικανότητες.

Αυτές είναι θεωρητικές διαπιστώσεις. Υπάρχουν όμως και πρακτικές συνέπειες. Και τέτοιες πρακτικές συνέπειες είναι η δημιουργία οργανισμών με ανάμειξη του γενετικού υλικού περισσότερων από έναν οργανισμών. Έχουμε αυτή τη στιγμή μονοκύτταρους οργανισμούς οι οποίοι φέρουν ανθρώπινα γονίδια ιατρικής σημασίας και τα προϊόντα αυτών των γονιδίων κυκλοφορούν ευρύτατα ως φάρμακα. Η ινσουλίνη είναι ένα τέτοιο προϊόν, η ερυθροποιητίνη που χρησιμοποιείται ευρύτατα, ένα άλλο.

Ξέρουμε, βέβαια, τη συζήτηση για φυτά τα οποία είναι γενετικά τροποποιημένα και τα οποία υπόσχονται να λύσουν πολύ σοβαρά προβλήματα. Πρόσφατα έχει ανακοινωθεί η δημιουργία μίας ποικιλίας ρυζιού που φέρει ένα γονίδιο από τη σόγια και που έχει σχέση με την απορρόφηση του σιδήρου. Η σημασία του για το 30% του ανθρώπινου πληθυσμού που πάσχει από υπόχρωμα αναιμία είναι προφανής. Τρώγοντας το ρύζι αυτό θα μπορούν τα άτομα αυτά να εξασφαλίσουν απορρόφηση αρκετού σιδήρου, ώστε να πάψουν να πάσχουν από αναιμία με όσα αυτή συνεπάγεται όσον αφορά τη δραστηριότητα, την όλη συμπεριφορά. Υπάρχουν και πάρα πολλά άλλα για τα οποία δεν θέλω να σπαταλήσω την ώρα σας απόψε.

Θέλω να συγκεντρωθώ περισσότερο στις ιατρικές εφαρμογές. Θα έλεγα ότι μπορούμε να διακρίνουμε τις δυνατότητές μας με τη νέα Γενετική στις δυνατότητες ανάγνωσης του γενετικού υλικού και στις δυνατότητες της τροποποίησης του γενετικού υλικού.

Η ανάγνωση του γενετικού υλικού γίνεται ήδη ευρύτατα και την διακρίνω σε δύο φάσεις της ανθρώπινης ζωής: στην προγεννητική, όταν γίνεται δηλ. πριν από τη γέννηση ή ακόμα και πριν από την εμφύτευση του εμβρύου, δηλ. είναι είτε προγεννητική ή προεμφυτευτική. Υπάρχουν αποδεκτές χρήσεις γι' αυτόν τον τύπο διάγνωσης. Η χώρα μας

είναι από αυτές που έχουν κάνει επιτυχώς χρήση αυτών των μεθόδων στη διάγνωση κυρίως αιμοσφαιρινοπαθειών, αλλά και άλλων γενετικών νόσων. Οι αποδεκτές γενικές ενδείξεις είναι ότι για να χρησιμοποιηθεί πρέπει το νόσημα να είναι καθαρά γενετικό, να είναι σοβαρό και να εκδηλώνεται νωρίς. Ως διεθνές παράδειγμα επιτυχίας σε επίπεδο δημόσιας υγείας αναφέρεται πολύ συχνά η Κύπρος, στην οποία έχει εκλείψει η γέννηση παιδιών με μεσογειακή αναιμία, λόγω εφαρμογής της προγεννητικής διάγνωσης.

Προετοιμαζόμενος γι' αυτή την ομιλία, είδα ότι σ' ένα βιβλίο που δεν έχει εκδοθεί ακόμα, περιλαμβάνεται μια ανθρωπολογική ανάλυση αυτής της προσπάθειας που έγινε στην Κύπρο και της επιτυχίας της όσον αφορά την εξαφάνιση της μεσογειακής αναιμίας. Το συμπέρασμα είναι ότι σε αυτή την προσέγγιση στην Κύπρο παραβιάστηκαν όλοι οι κανόνες που υπαγορεύουν οι διάφορες επιτροπές βιοηθικής. Δηλαδή, η εξέταση των υποψηφίων μελλονύμφων ήταν κατ' ουσίαν υποχρεωτική, η προσέγγιση ήταν σε επίπεδο πληθυσμού και όχι σε επίπεδο ατόμου όπως λένε όλοι οι κανόνες, η γενετική συμβουλή ήταν κατευθυντική, πράγμα που αποτελεί θανάσιμο αμάρτημα για τους γενετιστές, δηλ. δεν τους έδιναν μόνον τις πληροφορίες, αλλά τους έλεγαν και τι έπρεπε να κάνουν και επί πλέον το αποτέλεσμα ήταν ευγονικό. Και συμπεραίνει ο συγγραφέας, ένας Γερμανός, και αυτό είναι το ενδιαφέρον, ότι ο λόγος για τον οποίον επέτυχε το πείραμα στην Κύπρο ήταν επειδή ακριβώς παραβιάστηκαν οι κανόνες! Αυτό ως παρένθεση.

Τώρα, η προγεννητική διάγνωση μπορεί να γίνει και σε νοσήματα τα οποία είναι σοβαρά μεν αλλά εκδηλώνονται αργότερα. Και εδώ αρχίζουν οι προβληματισμοί. Υπάρχουν γενετικά νοσήματα πολύ σοβαρά που εκδηλώνονται, όμως, την 3η, 4η ή και 5η δεκαετία της ζωής. Η νόσος του Huntington π.χ. είναι το κατ' εξοχήν κλασικό παράδειγμα, αλλά και ορισμένες μορφές Alzheimer, που είναι κληρονομικές (δεν είναι όλες, το 10% μόνον) και εκδηλώνονται στα 40 ή 50. Το ερώτημα που γεννάται είναι: μπορεί κάποιος να αποφασίσει ότι ένα άτομο το οποίο θα εκδηλώσει στα 30 ένα πολύ σοβαρό νόσημα που θα οδηγήσει

σύντομα σε θάνατο, δεν αξίζει να ζήσει; Και αν αυτό μπορεί κάποιος να το αποφασίσει, ποιος είναι αυτός; Οι γονείς; Για μερικά από αυτά τα νοσήματα ο προβληματισμός αυτός υπάρχει, δεν είναι θεωρητικός. Ιδίως για τη νόσο του Huntington έχει γίνει πάρα πολύ συζήτηση και είναι ένα πρόβλημα για το οποίο δεν υπάρχουν γενικοί κανόνες. Βέβαια, υπάρχουν και νοσήματα τα οποία δεν είναι καθαρά γενετικά, υπό την έννοια ότι η παρουσία κάποιου γονιδίου δεν σημαίνει κατ' ανάγκη νόσηση, αλλά υπάρχουν γονίδια τα οποία προδιαθέτουν προς συγκεκριμένα νοσήματα. Σ' αυτή την κατηγορία ανήκουν τα περισσότερα κοινά νοσήματα: υπέρταση, καρδιολογικές παθήσεις, ορισμένοι καρκίνοι και πάλι εδώ το πράγμα γίνεται ακόμα πιο σοβαρό. Γιατί πρέπει να σας υπενθυμίσω ότι όταν λέμε προγεννητική διάγνωση είναι λίγο παραπλανητικός ο όρος. Η διάγνωση είναι ένας όρος που στην Ιατρική σημαίνει μία διαδικασία που γίνεται για να βοηθήσει τον ασθενή. Η προγεννητική διάγνωση, προς το παρόν τουλάχιστον, το μόνο αποτέλεσμα που μπορεί να έχει η θετική διάγνωση είναι η διακοπή της κύησης. Είναι δηλ. η εξολόθρευση του ασθενούς και συνεπώς υπάρχουν προβλήματα. Σήμερα, η προγεννητική διάγνωση ακόμη, είναι μια επεμβατική διαδικασία. Γίνεται στην 8η-10η εβδομάδα της κύησης με λήψη βιοψίας χορειακής λάχνης από την έγκυο. Ήδη όμως πειραματικά μπορεί να γίνει με λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από το αίμα της μητέρας, (διότι υπάρχουν κάποια εμβρυϊκά κύτταρα που διαφεύγουν τον πλακούντα και μπορούν να απομονωθούν) ή ακόμα πιο πρόσφατα, δεν χρειάζεται καν να υπάρχουν κύτταρα, μπορεί να είναι θραύσματα DNA κυττάρων του εμβρύου τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Άρα η διαδικασία θα γίνει πολύ λιγότερο επεμβατική, πολύ πιο εύκολη και συνεπώς περισσότεροι άνθρωποι θα καταφεύγουν σ' αυτήν.

Έχουν διατυπωθεί ορισμένες σκέψεις για τις τυχόν αρνητικές συνέπειες που μπορεί να έχει αυτή η εύκολη προγεννητική διάγνωση και μερικές από αυτές τις επισημάνσεις και σκέψεις είναι ότι όσο πιο εύκολη γίνεται τόσο θα διευρύνεται η έννοια του σοβαρού νοσήματος. Μέχρι σήμερα γίνεται για σοβαρά νοσήματα τα οποία είναι ασύμβατα

με μακροχρόνια επιβίωση, οι ασθενείς δεν φθάνουν στην αναπαραγωγική ηλικία, έχουν συμπτώματα από την παιδική ηλικία κ.λπ. Αλλά εφ' όσον θα είναι εύκολο, διατυπώνεται ο φόβος μήπως θα καταλήξουμε και για ασήμαντη αφορμή, να το πούμε έτσι, να κάνουμε διακοπή της κύησης, να οδηγηθούμε δηλαδή σε έναν κατήφορο τελειότητας; Θα επανέλθω σ' αυτό γιατί δεν είναι τόσο απλό όσο φαίνεται.

Επίσης, ένας άλλος φόβος είναι ότι αφού η γέννηση αυτών των ανθρώπων μπορεί να αποφευχθεί, μήπως δεν χρειάζεται να ασχολούμεθα ερευνητικά για τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Γιατί οι Κύπριοι να ασχολούνται (το λέω σαν παράδειγμα) με τη θαλασσαιμία, η κοινωνία δηλαδή να αφιερώνει πόρους στην προσπάθεια θεραπείας της θαλασσαιμίας αφού το πρόβλημα δεν υφίσταται πια, εξέλειπε. Και το άλλο είναι η ενδεχόμενη μετατόπιση της κοινωνικής ευθύνης για την περίθαλψη των ασθενών αυτών από το κοινωνικό σύνολο στους γονείς με την σκέψη ότι «μπορούσατε να αποφύγετε τη γέννηση αυτού του παιδιού, αφού αποφασίσατε να γεννηθεί, δεν είμαστε εμείς υποχρεωμένοι να πληρώνουμε». Κάπου διάβαζα ότι για τις ΗΠΑ ή τις δημοκρατικές χώρες η ευγονική προσπάθεια δεν πρόκειται να γίνει από δικτάτορα, αλλά μπορεί να γίνει μέσω των ασφαλιστικών εταιρειών, οι οποίες μπορούν να μετακινήσουν το κόστος περίθαλψης σε ατομικό επίπεδο.

Δύο λέξεις γι' αυτό που είπα προηγουμένως για το «σοβαρό νόσημα». Να πώ ότι όσο και αν φαίνεται εκ πρώτης όψεως εύκολο να απαντηθεί, η έννοια του σοβαρού νοσήματος είναι ασαφής. Δεν υπάρχουν κριτήρια. Στην Ιατρική αρχίζει να υπάρχει δυσκολία να καθορίσουμε τι είναι νόσημα. Νόσημα είναι η απόκλιση από το φυσιολογικό, αλλά ο ορισμός του φυσιολογικού στην Ιατρική, δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Τι είναι φυσιολογικό; είναι το σύνηθες ή είναι το ιδεώδες. Υπάρχει αυτή τη στιγμή μία τάση στην Ιατρική το φυσιολογικό να ταυτίζεται σιγά-σιγά με το ιδεώδες. Και η οποιαδήποτε απόκλιση από αυτό το ιδεώδες να θεωρείται παθολογική και όχι απλώς παραλλαγή. Διάβαζα πρόσφατα ότι σε μια έρευνα στο Hong Kong το 90% των παιδιών 18-25 χρονών έχουν μυωπία. Είναι η μυωπία φυσιολογικό χαρακτηριστικό;

Απαντάται στο 90% του πληθυσμού. Ποιο είναι το κριτήριο ότι είναι παθολογικό; Συνεπώς αυτός ο κατήφορος τελειότητας που είπα προηγουμένως, μπορεί να είναι ευκολότερος απ' ότι φαίνεται εκ πρώτης όψεως.

Τώρα στη μεταγενετική ανάγνωση του γενετικού υλικού, αυτό που λέμε γενετικό έλεγχο (screening). Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να γίνεται σήμερα για αρκετά νοσήματα, αλλά θα μπορεί να γίνεται για πολύ μεγάλο αριθμό γονιδίων, όπως ακούσατε, με τις συστοιχίες DNA, οι οποίες υπάρχουν αυτή τη στιγμή και χρησιμοποιούνται. Το πρόβλημα το οποίο έχουν είναι απλώς ότι είναι ακριβές, αλλά η τιμή τους θα πέσει με τον ίδιο ρυθμό που έπεσε η τιμή των microchips των Η/Υ. Ο στόχος είναι η τιμή του κάθε πλακιδίου να είναι \$5 και οι συσκευές να μπορούν να χρησιμοποιούνται από τους γενικούς γιατρούς στα ιατρεία τους. Κατά συνέπεια, η ανίχνευση της παρουσίας γονιδίων που προδιαθέτουν σε κάποια νοσήματα, θα είναι πολύ εύκολη. Είναι ήδη δυνατή για μερικά γονίδια αλλά θα γενικευθεί.

Οι θετικές πλευρές αυτής της δυνατότητας είναι ότι γνωρίζοντας τον γονότυπό μας, εάν έχουμε προδιάθεση για κάποιο νόσημα θα μπορούμε, τροποποιώντας εγκαίρως το περιβάλλον (διατροφή, λήψη φαρμάκων, αλλαγή συμπεριφοράς) να εξουδετερώνουμε αυτόν τον κίνδυνο, π.χ. ξέρουμε όλοι ότι το κάπνισμα προκαλεί καρκίνο του πνεύμονος. Ως ψυχολογική άμυνα οι καπνιστές λένε συχνά ότι "εγώ είχα ένα θείο που κάπνιζε 4 πακέτα την ημέρα και έζησε 100 χρόνια". Θα μπορούμε να ξέρουμε αν και σεις έχετε τα γονίδια του θείου σας, που κάπνιζε 4 πακέτα και συνεπώς εάν μπορείτε και σεις να καπνίζετε χωρίς κίνδυνο να πάθετε καρκίνο του πνεύμονος.

Το άλλο είναι η εξατομικευμένη Ιατρική. Αυτό θα είναι πραγματικά μία επανάσταση στην Ιατρική. Η Ιατρική από «στατιστική» που είναι σήμερα θα γίνει «εξατομικευμένη». Δεν θα χρειάζεται να δοκιμάζουμε τα φάρμακα για να δούμε αν έχουν επίδραση στο συγκεκριμένο ασθενή ή όχι. Αυτό θα το ξέρουμε εκ των προτέρων και επί πλέον θα μπορούμε να σχεδιάζουμε τα φάρμακα. Σήμερα τα φάρμακα βρίσκονται, ως επί το

πλείστον, τυχαίως. Δοκιμάζουμε 3000 ουσίες για να βρούμε κάποια που δρα. Ήδη, υπάρχει ένα φάρμακο για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία -της οποίας τη γονιδιακή βλάβη την ξέρουμε από πολλά χρόνια- το οποίο σχεδιάστηκε και δρα μόνον στο παθολογικό προϊόν, στην παθολογική πρωτεΐνη και όχι στη φυσιολογική. Αυτή, λοιπόν, η καινούργια Φαρμακολογία θα έχει τη δυνατότητα, ξέροντας το γονίδιο, ξέροντας τη δομή του, ξέροντας τα προϊόντα του, να μπορούμε να σχεδιάζουμε εκ των προτέρων ουσίες οι οποίες θα είναι αποτελεσματικές με ειδικότητα στο συγκεκριμένο γονίδιο. Πρόκειται, επαναλαμβάνω, για μια επανάσταση που θα αλλάξει τη μορφή της Ιατρικής. Ήδη έχουμε τα πρώτα δείγματα.

Οι αρνητικές πλευρές της «νέας» Γενετικής είναι αυτές που έχουν συζητηθεί πολύ. Είναι ο αποκλεισμός από επάγγελμα όχι διότι έχουμε κάποιο γονίδιο που μας κάνει ευάλωτους στις συγκεκριμένες επαγγελματικές συνθήκες. Π.χ. υπάρχουν ορισμένοι άνθρωποι που έχουν έλλειψη κάποιων ενζύμων που τους κάνει ευαίσθητους σε ορισμένες τοξικές ουσίες, οι οποίες βρίσκονται κατ' ανάγκη στην ατμόσφαιρα ορισμένης χημικής βιομηχανίας. Αυτό δεν νομίζω ότι αποτελεί πρόβλημα, είναι προς το συμφέρον και του εργαζόμενου να μην ασχοληθεί με αυτό το επάγγελμα. Μιλάω για περιπτώσεις που θα μπορούσε να διαπιστωθεί ότι ένας από μας έχει μεγάλη πιθανότητα να πάθει έμφραγμα του μυοκαρδίου στα 35 του και κατά συνέπεια ο εργοδότης του, εάν το ξέρει, θα προτιμήσει να μην επενδύσει στην εκπαίδευσή του για να τον κάνει διευθυντικό στέλεχος και να πεθάνει στα 35, μόλις τον έχει εκπαιδεύσει. Θα προτιμήσει να πάρει κάποιον άλλον. Ένας τέτοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρξει και γι' αυτό έχουν αρχίσει διεθνώς προσπάθειες και προβληματισμοί για την κατοχύρωση αυτών των προσωπικών δεδομένων σε επίπεδο DNA.

Υπάρχει, λοιπόν το ερώτημα: σ' αυτές τις γενετικές πληροφορίες ποιος μπορεί να έχει πρόσβαση, ποιοι δικαιούνται να έχουν πρόσβαση; Μπορεί να έχει η οικογένεια; Θα θυμίσω ότι οι γενετικές πληροφορίες έχουν μια ιδιομορφία σε σχέση με τις άλλες ιατρικές πληροφορίες:

αφορούν και άλλα μέλη της οικογένειας. Υπήρχε μια υπόθεση που έφθασε στο δικαστήριο στις ΗΠΑ όπου η μία δίδυμη αδελφή έπασχε από καρκίνο του μαστού. Διαπιστώθηκε ότι είχε ένα προδιαθεσικό γονίδιο που ηύξανε σοβαρά την πιθανότητα νόσησης. Ο γιατρός της επέστησε την προσοχή να πληροφορήσει και την αδελφή της επ' αυτού, η οποία θα μπορούσε να κάνει προληπτική μαστεκτομή. Η ασθενής δεν το είπε στην αδελφή της και η αδελφή της έκανε μήνυση στον γιατρό διότι δεν την ειδοποίησε εκείνος. Βεβαίως, ο γιατρός εκαλύπτετο από το ιατρικό απόρρητο, αλλά ήλθε στην επιφάνεια το πρόβλημα, εάν δηλ. σε τέτοιες περιπτώσεις όπου η προστασία του ιατρικού απορρήτου για ένα άτομο μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις για κάποιο άλλο, τίνος το συμφέρον υπερισχύει και πώς αντιμετωπίζεται αυτό το θέμα. Ερώτημα στο οποίο δεν έχει δοθεί απάντηση. Έχει επίσης πολύ συζητηθεί και συζητείται ακόμη το εάν κάποιος από μας δεν θέλει να γνωρίζει την ύπαρξη παθολογικών γονιδίων στο γενετικό του υλικό, κατά πόσο μπορούμε να του επιβάλουμε τη γνώση, να του πούμε με το ζόρι "έχεις αυτό το γονίδιο"; Όλες οι βιοηθικές επιτροπές και οργανισμοί ομιλούν για το "δικαίωμα της άγνοιας". Αν κάποιος δεν θέλει την πληροφορία, δεν μπορεί να του επιβληθεί. Και σε επίπεδο νομοθετικό και νομικό συμφωνώ απολύτως ότι δεν θα πρέπει να μπορεί να του επιβληθεί να μάθει αυτή την πληροφορία. Έχω κάποιες επιφυλάξεις σε επίπεδο ηθικής γι' αυτό το "δικαίωμα άγνοιας". Θεωρώ ότι ως έλλογα όντα και υπεύθυνοι πολίτες έχουμε δικαίωμα ή και υποχρέωση της γνώσης, να ενεργούμε δηλ. με γνώση και όχι να έχουμε το δικαίωμα στην άγνοια που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τους συνανθρώπους μας ή και εμάς τους ίδιους. Συνεπώς αυτή η απόλυτη κατοχύρωση του δικαιώματος της άγνοιας με αφήνει λίγο προβληματισμένο. Αυτά σύντομα για την ανάγνωση του γενετικού υλικού.

Η τροποποίηση, τώρα, του γενετικού υλικού μπορεί να γίνει είτε στα σωματικά κύτταρα, τα κύτταρα δηλ. που αποτελούν το σώμα μας και που πεθαίνουν μαζί μας. Όσον αφορά την τροποποίηση αυτή δεν φαίνεται να υπάρχει ιδιαίτερος ηθικός προβληματισμός. Κατ' ουσίαν είναι

μία μοριακή μεταμόσχευση, είναι ένα είδος μεταμόσχευσης και δεν έχει περισσότερα ηθικά προβλήματα απ' ότι έχει μια μεταμόσχευση κυττάρου ή οργάνου. Η τροποποίηση, όμως του γενετικού υλικού σε γαμετικά κύτταρα, τα κύτταρα δηλ. τα οποία είναι υπεύθυνα για το πέρασμα των γενετικών πληροφοριών από γενιά σε γενιά, τα ωάρια και τα σπερματοζωάρια, εκεί σήμερα υπάρχει απόλυτη απαγόρευση. Δεν είμαι βέβαιος ότι αυτή θα πρέπει να εξακολουθήσει να ισχύει, εάν οι τεχνικές συνθήκες από απόψεως ασφαλείας των διαδικασιών βελτιωθούν. Εν πάση περιπτώσει σήμερα κανείς δεν ισχυρίζεται ότι θα πρέπει να γίνει τέτοιου είδους επέμβαση. Γενικότερα η τροποποίηση του γενετικού υλικού θεωρείται ότι είναι ανεκτή όταν με αυτή προσπαθούμε να εξουδετερώσουμε κάποιο παθολογικό γονίδιο, αλλά όχι να βελτιώσουμε κάποιο χαρακτηριστικό. Υπάρχει αυτή η διάκριση μεταξύ θεραπείας και αυτού που λέγεται αγγλικά "enhancement", βελτίωση ή επαύξηση, δεν υπάρχει καθιερωμένος όρος. Π.χ. μπορούμε να κάνουμε επέμβαση για να θεραπεύσουμε τον νανισμό, αλλά δεν δικαιολογούμεθα να κάνουμε επέμβαση για να κάνουμε έναν άνθρωπο από 1.70 σε 1.80. Τα όρια δεν είναι σαφή και εδώ. Το τι αποτελεί θεραπεία και το τι αποτελεί βελτίωση σχετίζεται με αυτό που είπα και προηγουμένως. Το τι είναι φυσιολογικό και τι παθολογικό. Εν πάση περιπτώσει αυτή τη στιγμή, οι κανόνες λένε ότι δεν μπορεί να γίνει επιλογή η οποία να είναι βελτιωτική, να επιλέγεις θετικό χαρακτηριστικό. Θα σας δώσω, όμως, ένα παράδειγμα πρόσφατο, που περιγράφηκε πριν από 2 μήνες. Υπάρχει, όπως σας είπα, η διαδικασία της *in vitro* γονιμοποίησης, στην οποία μπορούμε να κάνουμε προεμφυτευτική διάγνωση, δηλ. να διαλέξουμε από τα γονιμοποιημένα ωάρια που είναι προς εμφύτευση ένα που έχει συγκεκριμένο γονότυπο. Να διευκρινίσω εδώ ότι δεν εξετάζουμε τον γονότυπο συνολικά, αυτό δεν μπορούμε να το κάνουμε, αλλά μόνον για κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό. Υπήρχε, λοιπόν, μία οικογένεια που προσήλθε για *in vitro* γονιμοποίηση και προεμφυτευτική διάγνωση γιατί είχε ένα παιδί με μία πάρα πολύ σοβαρή αναιμία, αναιμία Fanconi, (τα παιδιά αυτά πεθαίνουν 7-8 χρονών) και δεν ήθελε να αποκτήσει δεύτερο παιδί με το ίδιο νόσημα. Σε αυτό το επίπεδο το αίτημα ήταν μέσα στους δεο-

ντολογικούς κανόνες που ισχύουν. Ήταν προεμφυτευτική διάγνωση και επιλογή γονοτύπου προς αποφυγήν κάποιου σοβαρού νοσήματος. Αφού όμως θα γινόταν η διαδικασία, είπαν οι γονείς: "δεν διαλέγετε έμβρυο που είναι ιστοσυμβατό με το παιδί που είχε το νόσημα ήδη, ούτως ώστε να κάνουμε μεταμόσχευση με κύτταρα από τον ομφάλιο λώρο και να σώσουμε και το άλλο παιδί;". Απολύτως, το αίτημα (αν πήγαιναν δηλ. και ζητούσαν να κάνουν θετική επιλογή γονοτύπου με αυτό το χαρακτηριστικό), δεοντολογικά θα απερρίπτετο. Στη συγκεκριμένη όμως περίπτωση το αίτημα ήταν απολύτως εύλογο, κατά την γνώμη μου, έστω και αν ήταν έξω από τους δεοντολογικούς κανόνες. Έγινε βεβαίως η επιλογή και η μεταμόσχευση. Αυτό ανακοινώθηκε τον περασμένο Σεπτέμβριο.

Για το θέμα της θετικής επιλογής των γονοτύπων των παιδιών μας, θα ήθελα, να θέσω έναν προβληματισμό. Σήμερα στις πολιτισμένες κοινωνίες θεωρείται ότι η κοινωνική υπευθυνότητα μας επιβάλλει να έχουμε περιορισμένο αριθμό παιδιών. Μήπως αυτή η υποχρέωση δημιουργεί και το δικαίωμα της επιλογής υγιών παιδιών; Θα έχουμε λίγα, αλλά τουλάχιστον αυτά να είναι υγιή.

Τώρα, αυτές είναι μερικές από τις επεμβάσεις που μπορούμε να κάνουμε. Τι κίνδυνοι έχουν επισημανθεί; Ο ένας κίνδυνος, που δεν είναι από τη χρήση αυτών των μεθόδων αλλά απορρέει από τη μεγάλη πρόοδο της γενετικής τα τελευταία χρόνια όπου τείνουμε να ξεχάσουμε το αρχικό διάγραμμα που σας έδωσα και να θεωρήσουμε ότι όλα μας τα χαρακτηριστικά οφείλονται αποκλειστικά στο γενετικό μας υλικό, είναι να οδηγηθούμε σε έναν γενετικό ντετερμινισμό. Να θεωρήσουμε ότι οτιδήποτε είμαστε οφείλεται στα γονίδια και αν τα γονιδιά μας είναι αυτά που είναι, δεν μπορούμε να κάνουμε τίποτα· άποψη που δεν είναι ορθή όχι μόνο για τους λόγους που προανέφερα, αλλά και ειδικά για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Τα πράγματα είναι πολύ πιο περίπλοκα.

Ο άλλος κίνδυνος είναι ότι ο φόβος που δημιουργεί αυτή η καινούργια δυνατότητα της γενετικής είναι ένας ιδιαίζων φόβος, βαθύς φόβος,

ισχυρότερος απ' ότι είναι ο φόβος γενικά κάποιου καινούργιου, ή κάποιας τεχνολογικής εφαρμογής που μπορεί να είναι καταστροφική σαν την ατομική βόμβα. Είναι πιο βαθιά ριζωμένος και μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε απαγόρευση χρήσης κάποιων εφαρμογών αλλά να θεωρηθεί ότι και η απόκτηση γνώσης μπορεί να είναι επικίνδυνη σε μία κατ' εξοχήν, κατά την γνώμη μου, οπισθοδρομική και σκοταδιστική προσέγγιση. Και αυτή η έννοια του "ολισθηρού κατήφορου" έχει υιοθετηθεί ακόμα και από την Ευρωπαϊκή Σύμβαση για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και την Βιοϊατρική, η οποία αποτελεί και νόμο του ελληνικού κράτους. Είμαστε η πρώτη χώρα που υιοθέτησε την απόφαση αυτή χωρίς συζήτηση και χωρίς να έχουμε καμία προεργασία. Αυτή η σύμβαση σε πολλά σημεία είναι κατ' εξοχήν οπισθοδρομική, κατά την γνώμη μου. Και δέχεται τον "ολισθηρό κατήφορο". Τι λέει η αντίληψη του «ολισθηρού κατήφορου»; Ο ολισθηρός κατήφορος λέει ότι εάν κάνουμε το πρώτο βήμα σε μια κατεύθυνση η οποία μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα, άπαξ και κάνουμε το πρώτο βήμα, τότε χάνουμε πια τη λογική μας κρίση και μοιραία θα οδηγηθούμε στο δρόμο προς το αρνητικό αποτέλεσμα. Άρα θα πρέπει να απαγορεύσουμε το πρώτο βήμα.

Βεβαίως υπάρχουν κίνδυνοι. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι κάθε νέα διαδικασία εμπεριέχει κινδύνους. Εάν αποκλείσουμε την ανάληψη του ρίσκου, σημαίνει ότι τίποτα δεν πρέπει να δοκιμάζεται για πρώτη φορά. Κάθε τι που δοκιμάζεται για πρώτη φορά δεν ξέρουμε τα αποτελέσματά του. Συνεπώς, ρίσκα υπάρχουν. Το ερώτημα είναι ποιοι κίνδυνοι είναι αποδεκτοί; Και βεβαίως ποιος αποφασίζει γι' αυτό; Επειδή τα θέματα της Βιολογίας και της Γενετικής όπως εξελίσσονται είναι αρκετά περίπλοκα έτσι ώστε οι πολίτες να έχουν δυσκολία, ακόμα και οι μορφωμένοι πολίτες, να αντιληφθούν τα πραγματικά δεδομένα ώστε να μπορούν να αποφασίσουν σε επίπεδο ηθικής, υπάρχει ο κίνδυνος και τον έχουμε ήδη δει να παρασυρόμεθα και να γινόμαστε θύματα προπαγάνδας είτε από τη μία πλευρά είτε από την άλλη. Και πολλές από τις συζητήσεις που γίνονται και πολλές από τις απόψεις που εκφράζονται από κατ' όνομα ειδικούς στις τηλεοράσεις, είναι προϊόν συγχύσεως και

μη κατανόησης του τι συμβαίνει στην πραγματικότητα. Και δικαιολογημένα οι μη ειδικοί είναι σε ακόμη μεγαλύτερη σύγχυση. Δεν ισχυρίζομαι ότι τα επιστημονικά θέματα, της Βιολογίας εν προκειμένω, πρέπει να αποφασίζονται από τους ειδικούς. Έχουν πολύ μεγάλη κοινωνική σημασία και προεκτάσεις ούτως ώστε θα πρέπει να υπόκεινται στην κριτική πληροφορημένων, μη επιστημόνων. Το ερώτημα είναι ποιος πληροφορεί τους μη επιστήμονες. Θεωρώ ότι η Βιολογία δεν αποτελεί πια μια εξειδικευμένη επιστημονική δραστηριότητα, είναι κάτι που μπαίνει στη ζωή μας πολλαπλώς, είναι κάτι για το οποίο όλοι θα πρέπει να έχουμε γνώμη και γι' αυτό υποστηρίζω ότι η διδασκαλία της Βιολογίας θα πρέπει να γενικευθεί ως πολύ βασικό μάθημα σε όλα τα επίπεδα της εκπαίδευσης.



Συζήτηση*

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Ευχαριστούμε τους ομιλητές για τις εξαιρετικές παρουσιάσεις. Νομίζω ότι θα υπάρχουν πάρα πολλές ερωτήσεις..

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Δεδομένου ότι πολλές ασθένειες υπολανθάνουν σε άτομα ηλικίας 45-55 ετών, μπορείτε με την ανάλυση του DNA σήμερα να τις διαγνώσετε και πως;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Όπως τη θέσατε γενικά την ερώτηση, η απάντηση είναι όχι. Αλλά υπάρχει η δυνατότητα για εξέταση συγκεκριμένων γονιδίων που αφορούν συγκεκριμένα νοσήματα π.χ. για ορισμένες μορφές καρκίνου μπορεί να διαπιστώσει κανείς εάν υπάρχουν αυτά τα προδιαθεσικά γονίδια τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα νόσησης. Και η γενετική διάγνωση είναι πιθανολογική. Γιατί, επαναλαμβάνω, η παρουσία του γονιδίου δεν είναι κατ' ανάγκη αποφασιστική για το τι θα γίνει. Αλλά μπορούν να σας κατατάξουν σε μια ομάδα υψηλού κινδύνου ούτως ώστε εγκαίρως να λάβετε τα μέτρα σας π.χ. ο καρκίνος του παχέως εντέρου είναι ένα τέτοιο παράδειγμα. Σε ορισμένες μορφές καρκίνου του παχέως εντέρου είναι δυνατόν να ανιχνευθεί γονίδιο που αυξάνει την πιθανότητα νόσησης. Υπάρχουν και άλλα νοσήματα αλλά όχι όπως γενικά το είπατε. Η προοπτική όμως είναι ότι θα έχουμε αυτό το γενικό προφίλ.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Εγώ θα ήθελα να καλωσορίσω τον καθηγητή που μας ήρθε από την Πάτρα να μας πει όλα αυτά τα υπέροχα νέα για τον άνθρωπο και τους κυρίους Κόλλια και Πίντζα για τα microarrays και τα DNA chips κτλ. Έχουμε πολλά ακόμα να μάθουμε για να σας παρα-

* Κατά τη συζήτηση είχαν αποχωρήσει οι κ. Κόλλιας και Πίντζας, λόγω ανειλημμένων υποχρεώσεων.

κολουθήσουμε. Θα ήθελα να ρωτήσω τον κύριο Μανιάτη σχετικά με τα γενετικώς μεταλλαγμένα τρόφιμα, κατά πόσον είναι επικίνδυνα για την υγεία του ανθρώπου;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Κατ' αρχήν η ερώτηση είναι πολύ γενική. Δεν νομίζω ότι θα πρέπει να μιλάμε για γενετικώς μεταλλαγμένα τρόφιμα. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η αλλαγή είναι ελαχίστη, υπάρχουν πιο μαζικές αλλαγές. Από ότι γνωρίζω δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία που να λένε ότι είναι επικίνδυνα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Ποια είναι τα κριτήρια της επικινδυνότητας;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Το εάν επηρεάζουν το περιβάλλον και η πολύ κουβέντα είχε γίνει για κάποιες πεταλούδες που επηρεάζονται ή δεν επηρεάζονται από τον αραποσίτι. Οι καινούργιες δημοσιεύσεις λένε ότι δεν είναι επικίνδυνο.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Τι έχετε κύριε καθηγητά να μας πείτε για τη σόγια;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Δεν έχω δει, στο βαθμό που παρακολούθω, καμία πειστική δημοσίευση ότι είναι επικίνδυνη. Για τα γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα κάπου διάβασα την άποψη ότι ο πολύς θόρυβος είναι αποτέλεσμα κακού marketing των εταιρειών που τα εισήγαγαν. Μέχρι πρόσφατα, τα πλεονεκτήματα των γενετικά τροποποιημένων τροφίμων αφορούσαν μόνον τους καλλιεργητές. Τους εξασφάλιζαν μια καλλιέργεια φθηνότερη και ευκολότερη. Δεν τόνισαν τα πλεονεκτήματα που θα είχαν τα γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα για τους καταναλωτές. Κατά συνέπεια οι καταναλωτές δεν είχαν κανένα κίνητρο να τα προτιμήσουν και δεδομένου και του θορύβου που έγινε για τα γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα και 1% να υπάρχει πιθανότητα κινδύνου γιατί να τα πάρουν. Οι γενετικά τροποποιημένες ντομάτες π.χ. έχουν μεγαλύτερο χρόνο διατήρησης στο ράφι. Τι με ενδιαφέρει εμένα; Εγώ δεν θα τις πάρω αν είναι σάπιες. Αυτό ενδιαφέρει τους εμπόρους και το δίκτυο διανομής. Σας είπα για το ρύζι. Υπάρχει η δυνατότητα εμβολιασμού με

μπανάνες στις χώρες του τρίτου κόσμου που δεν υπάρχουν οι συνθήκες για τον συμβατικό εμβολιασμό. Κατά συνέπεια υπάρχουν πλεονεκτήματα αλλά δεν έχουν τονιστεί και ένα από τα επιχειρήματα που έχει λεχθεί σε όσους είναι κατά των γενετικά τροποποιημένων τροφίμων για λόγους αρχής (και αυτή ήταν μια περιοχή στην οποία δεν μπήκα αλλά θεωρώ ότι το επιχείρημα της διατάραξης της φυσικής τάξης, δεν είναι σοβαρό επιχείρημα). Με τα γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα μπορούμε να ωφελήσουμε ένα πολύ μεγάλο αριθμό ανθρώπων και το να μην τα χρησιμοποιήσουμε μολονότι έχουμε τη δυνατότητα, αποτελεί πολύ σοβαρότερη αν θέλετε ηθική προσβολή από αυτό που τονίζεται δηλαδή ότι χαλάμε τη φυσική τάξη.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Θα ήθελα και εγώ να απευθυνθώ στον κύριο καθηγητή, κατ' αρχάς να τον ευχαριστήσω που ήρθε από την Πάτρα και για την τόσο ενδιαφέρουσα ομιλία του. Ήθελα να πω το εξής. Μπορεί βέβαια να είναι και εκτός θέματος. Όλα άγια αυτά που μας λέτε για τα γονίδια, για την επιστήμη, για τα πάντα. Εδώ ο πλανήτης ολόκληρος έχει καταστραφεί και ο αέρας ακόμη που αναπνέουμε είναι και αυτός τόσο μολυσμένος που δημιουργούνται προβλήματα. Το έδαφος με τα διάφορα πυρηνικά και τις δοκιμές είναι και αυτό μολυσμένο. Δηλαδή όσες μεταλλάξεις και να γίνουν, ότι και να κάνουν, εφ' όσον η πρώτη ύλη είναι νοθευμένη δεν είναι δυνατόν ο ανθρώπινος οργανισμός να τρέφεται σωστά και κατ' επέκταση να αναπνέει και να ζει σ' αυτόν τον πλανήτη. Γι' αυτό έχουμε και όλες αυτές τις ασθένειες. Σας ευχαριστώ.

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Να σας υπενθυμίσω μόνον ότι ο ανθρώπινος οργανισμός τρέφεται σήμερα ή τα τελευταία χιλιάδες χρόνια υπό συνθήκες οι οποίες είναι ανθρωπογενείς π.χ. δεν είμαστε φτιαγμένοι για να πίνουμε γάλα στην ενήλικη ηλικία. Αυτό είναι αποτέλεσμα ισχυρής επιλογής το ότι μπορούμε να χρησιμοποιούμε το γάλα μετά τον απογαλακτισμό. Κατά συνέπεια το περιβάλλον στο οποίο ζούμε είναι φτιαγμένο από τον άνθρωπο.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Ναι κύριε καθηγητά, συμφωνώ. Αλλά θα πρέπει να υπάρχει κάποια αγωγή για να μπορούμε να παίρνουμε το γάλα από νηπιακή ηλικία. Όταν δεν μας το δίνουν οι γονείς όταν πρέπει και το παίρνουμε εμείς οι μεγάλες γυναίκες πλέον μετά, αργότερα, σήμερα που θα μπορώ να πάρω το γάλα ή το γιαούρτι ή το τυρί, έχω ήδη πάθει την οστεοπόρωση.

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Μα δεν έπρεπε να πίνετε γάλα σε αυτήν την ηλικία. Πάντως όσον αφορά τη βιοτεχνολογία και το πρόβλημα που είπατε της ρύπανσης του εδάφους είναι αποτέλεσμα της έντονης χρήσης λιπασμάτων και η προσπάθεια με τα τροποποιημένα φυτά είναι να ελαχιστοποιηθεί. Συμφωνώ ότι οποιαδήποτε τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καλό και όχι για κακό και θα πρέπει να έχουμε τη σύνεση να χρησιμοποιούμε τις τεχνολογικές μας δυνατότητες για καλό και όχι για κακό.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Πρέπει να πει κανείς ότι για τις βιοτεχνολογικές εφαρμογές δεν απαιτούνται “βρώμικα” εργοστάσια. Ούτε παράγουν διοξείδιο του άνθρακα ώστε έτσι να μολύνουν το περιβάλλον. Από την άλλη πλευρά δικαιολογείται το να είναι κανείς σκεπτικός και προσεκτικός. Δεν σημαίνει πως ό,τι γίνεται θα πρέπει να γίνεται ανεξέλεγκτα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Γι’ αυτό νομίζω ότι πρώτα θα πρέπει να είμαστε άνθρωποι και να σκεπτόμαστε τους άλλους. Δηλαδή, όταν εγώ καλλιεργώ πατάτες και θέλω από ένα κομμάτι εδάφους, δεν ξέρω πόση εκτάσεως, να έχω τόση σοδειά για να πλουτίσω, επόμενο είναι να βάλω όσο το δυνατόν περισσότερα λιπάσματα για ν’ αυξήσω την παραγωγή μου.

Κ.ΣΕΚΕΡΗΣ: Έχετε δίκιο. Το παν είναι η παιδεία αναφέρθηκε και σε μια διαφάνεια και τονίστηκε από τον κύριο Μανιάτη η δύναμη της παιδείας, της κοινωνικής αγωγής, κ.λπ. Αυτά είναι πράγματα τα οποία θεωρούμε αυτονόητα.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε Μανιάτη πείτε μου και εσείς, ως βιολόγος, συμμερίζεστε μια μικρή ανησυχία σε σχέση με τη γονιδιακή επιλογή όχι μόνο τη θετική αλλά και την αρνητική. Έχω την εντύπωση ότι σιγά σιγά αν επεκταθεί ιδιαίτερα η θετική θα βγάλει το ανθρώπινο είδος έξω από την εξέλιξη. Το στρατήγημα της εξέλιξης είναι ένα στρατήγημα της επιβίωσης των οργανισμών. Θα σας θυμίσω ότι σε συνθήκες καθολικής ελονοσίας οι αναιμικοί είχαν ένα πλεονέκτημα. Συμμερίζεστε την ίδια ανησυχία με εμένα;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Το λεγόμενο δυσγονικό αποτέλεσμα, λέτε ;

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Και κάτι άλλο. Μια δήλωση θα κάνω μόνο. Όσον αφορά τα GMO στους γενετικά τροποποιημένους σπόρους. Δεν θεωρώ ότι ο κίνδυνος είναι τόσο λόγω διάδοσης γονιδίων. Εγώ εκείνο που θεωρώ επικίνδυνο είναι ότι ίσως πρώτη φορά οι αγρότες δεν είναι ιδιοκτήτες των σπόρων τους. Τους σπόρους αυτούς τους νοικιάζουν και πρέπει να τους επιστρέψουν και αυτό είναι κάτι που εμένα προσωπικά, αν είναι αλήθεια και θέλω να μου το επιβεβαιώσετε, με ενοχλεί.

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Το terminator gene εννοείτε δηλαδή; Το πήρανε πίσω αυτό.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Κύριε καθηγητά, είπατε προηγουμένως ότι τα μεταλλαγμένα τρόφιμα ενδιαφέρουν μόνο τους παραγωγούς και όχι τους καταναλωτές;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Όχι δεν είπα αυτό. Είπα ότι οι εταιρείες που τα φτιάξανε είχαν σαν στόχο και απευθύνονταν στους καλλιεργητές και δεν φρόντισαν να τονίσουν τα πλεονεκτήματα στον καταναλωτή αν υπήρχαν ή να δώσουν σπόρους που είχαν πλεονεκτήματα για τον καταναλωτή. Αυτό είπα. Ότι θεώρησαν πελάτες τους καλλιεργητές ενώ ο τελικός χρήστης είναι ο καταναλωτής.

ΕΡΩΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ: Και ο καταναλωτής πάντως επωφελείται της μεταλλαγής. Διότι αν δεν υπήρχε αυτή νομίζω ότι το κόστος της διατροφής θα ήταν μεγαλύτερο, συμφωνείτε;

Γ.ΜΑΝΙΑΤΗΣ: Αυτό είναι ένα γενικό επιχείρημα, όταν λένε ότι θέλουν να πλουτίσουν με τις πατάτες που τις καλλιεργούν έντονα αλλά οι πατάτες φθηναίνουν όμως και τις τρώνε και άνθρωποι που δεν τις έτρωγαν προηγουμένως. Συμφωνώ απολύτως ότι πολλές φορές αυτές οι αντιρρήσεις που έχουμε π.χ. να είναι οικολογικά καλλιεργημένα, προέρχονται από ανθρώπους οι οποίοι έχουν ευχέρεια να επιλέξουν τα διάφορα προϊόντα, ανεξαρτήτως τιμής. Τι γίνεται όμως με τον υπόλοιπο κόσμο;

Ευχαριστώ για την προσοχή σας.

Η εντυπωσιακή πρόοδος που έχει ήδη επι-
τευχθεί, αθόρυβα και με γοργό ρυθμό, κατά
τα τελευταία χρόνια στις Βιολογικές Επιστήμες, έχει
οδηγήσει σε ευεργετικές εφαρμογές στην Υγεία.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται οι ομιλίες ει-
δικών επιστημόνων - πρωτοπόρων στους τομείς
αυτούς της Υγείας (καρκίνος, καρδιοαγγειακά νο-
σήματα, διαβήτης, ανοσολογικές διαταραχές) όπου
αναμένεται ότι οι εφαρμογές αυτές θα έχουν σημα-
ντικά αποτελέσματα στο πεδίο της καταπολέμησης
και έγκαιρης διάγνωσης των παθήσεων.

Παράλληλα, καθώς κάθε νέα σημαντική τεχνολογία
εγείρει θεμελιακά ηθικά διλήμματα και ανησυχίες
που πρέπει να συζητηθούν και να αντιμετωπι-
σθούν, δύο από τις εννέα ομιλίες του κύκλου αυτού,
αναφέρονται σε θέματα, τα οποία εμπίπτουν στο
πεδίο που σήμερα καλείται "Βιοηθική".

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ

Λεωφ. Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα
Τηλ.: 72 73 501, Fax: 72 46 618

ISBN: 960-7998-12-X