

Κέντρο ΒιοΣυστημάτων και Γονιδιωματικής Δικτυακής Ιατρικής (ΚΒΣΓΔΙ)

Centre for BioSystems & Genomic Network Medicine - CBS.GenNetMed University of Ioannina

Γενικά

Το καινοτόμο ερευνητικό «Κέντρο Βιοσυστημάτων και Γονιδιωματικής Δικτυακής Ιατρικής» (ΚΒΣΓΔΙ) εντάχθηκε πρόσφατα (5/2012) στο Δίκτυο Εργαστηρίων Υποστήριξης της Έρευνας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Δ.Υ.Ε.Π.Ι.). Στόχος του Κέντρου είναι η καινοτόμος βιοϊατρική έρευνα με ολοκληρωμένη γονιδιωματική ανάλυση κλινικών βιολογικών δειγμάτων ασθενών. Η περαιτέρω συστηματική ανάλυση των γονιδιωματικών και κλινικών δεδομένων με σύγχρονες εφαρμογές υπολογιστικής Βιολογίας, συστημάτων και μαθηματικών προβλεπτικών μοντέλων δικτυακών αλληλεπιδράσεων, στοχεύει στην εξατομικευμένη κλινική δικτυακή ιατρική του μέλλοντος («Κλινική Καινοτομία»), με ανάπτυξη βιοδεικτών και φαρμάκων της επόμενης γενιάς.

«Κλινική Καινοτομία»

Ο όρος «Κλινική Καινοτομία» [1] επιλέχθηκε για να τονίσει την ανάγκη ιεράρχησης και αξιολόγησης των σύγχρονων ερευνητικών τάσεων και την πληθώρα ανακαλύψεων βασικής και μεταφραστικής έρευνας ώστε να προτιμηθεί η πιο ορθολογιστική ερευνητική κατεύθυνση με στόχο την ταχύτερη δυνατή κλινική εφαρμογή.

Επαναστατικές τεχνολογίες χαρτογράφησης γονιδιώματος

Η Καινοτομία είναι απαραίτητη για την ριζική βελτίωση της φροντίδας υγείας του πληθυσμού. Οι πρωτοποριακές τεχνολογίες υψηλής απόδοσης [High Throughput (HT)] και κυρίως οι επόμενης γενιάς τεχνολογίες αλληλούχισης γονιδιώματος [next-generation sequencing (NGS)], σε συνδυασμό με τις τεχνολογίες σύγχρονων συστοιχιών (arrays-based methods), παρέχουν ολοκληρωμένη ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος καθώς και δεδομένα που αλλάζουν ριζικά την έρευνα στις Επιστήμες Υγείας. Το 2012 άρχισε η καινοτόμος προσπάθεια μεταφοράς γονιδιωματικών ανακαλύψεων στην κλινική πράξη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην δικτυακή Ιατρική του μέλλοντος με βάση την δυναμική δικτυακή Βιολογία [1-10].

Παρά τα πολλαπλά προβλήματα, άρχισε η ερευνητική εφαρμογή των HT-NGS σε κλινικά δείγματα [11], με στόχο τη γονιδιωματική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση σε νόσους όπως ο καρκίνος [11-20], ο σ. διαβήτης [21], οι νευροαναπτυξιακές νόσοι όπως η σχιζοφρένεια και ο αυτισμός [22,23], καθώς και σε άλλες περίπλοκες παθήσεις.

Πρώτα αποτελέσματα - προκλήσεις

Τα πρώτα δημοσιευθέντα αποτελέσματα γονιδιωματικής ανάλυσης βιολογικών κλινικών δειγμάτων [14-16] αποδεικνύουν ότι η μεταφορά ανακαλύψεων από την θεμελιώδη μικροσκοπική μονάδα του γενετικού υλικού (ζεύγος βάσεων) με χρήση NGS στον ασθενή, είναι εξαιρετικά πιο περίπλοκη και δύσκολη από ό,τι είχε αρχικά εκτιμηθεί και πρέπει, σε πρώτο στάδιο, να επιλυθούν πολλά προβλήματα [2,3,11].

Αναγκαιότητα γονιδιωματικής έρευνας

Ο καρκίνος είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα Υγείας παγκοσμίως. Επίσημα στατιστικά στοιχεία των ΗΠΑ (SEER) για το 2012 καταγράφουν τον καρκίνο ως το συχνότερο αίτιο θανάτου, ενώ η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) εκτιμά ότι από 12,7 εκατ. νέες διαγνώσεις καρκίνου και 7,6 εκατ. θανάτους το 2008, το 2030 προβλέπεται να προσβληθούν 21 εκατ. άτομα από τη νόσο, με 13 εκατ. θανάτους κάθε χρόνο. Επίσης, αύξηση θα παρουσιάσουν τα επόμενα χρόνια ο σ. διαβήτης, η νόσος Alzheimer και άλλα χρόνια νοσήματα. Τα στοιχεία αυτά αποδεικνύουν την βραδεία βελτίωση της παραδοσιακής εφαρμοσμένης Βιολογίας και κλινικής Ιατρικής.

Χωρίς καινοτόμο προσέγγιση στην έρευνα, κυρίως όσον αφορά την χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και την κατανόηση της λειτουργίας του, δεν πρόκειται να υπάρξει ριζική βελτίωση στην αντιμετώπιση περίπλοκων ασθενειών [2,3]. Είναι συνεπώς αναγκαία η καταγραφή του τεράστιου αριθμού των μεταλλάξεων που εμπλέκονται σε κάθε νόσο και σε κάθε ασθενή ξεχωριστά για να καταστεί δυνατή η κατανόηση της λειτουργίας του συνόλου των γονιδίων (~21.000 γονίδια/έξωμα), του μη κωδικοποιημένου DNA και συνολικά του γονιδιώματος καθώς και της εύρυθμης λειτουργίας των κυττάρων και της ομοιόστασής τους σε ιστούς και όργανα μέσω δυναμικών δικτυακών αλληλεπιδράσεων σηματοδοτικών μονοπατιών [1-3,24-27].

Βασικές αρχές Γονιδιωματικής Δικτυακής Ιατρικής

Οι αλλαγές στη δομή και λειτουργία του γονιδιώματος οδηγούν στην εμφάνιση του καρκίνου και άλλων περίπλοκων παθήσεων. Κατ' επέκταση, η επικέντρωση της έρευνας στο πεδίο αυτό δεν εκπλήσσει. Οι επαναστατικές τεχνολογίες (HT-NGS, arrays) παρέχουν τη μοναδική δυνατότητα αναγνώρισης όλων των ειδών μεταλλάξεων, σημειακών μεταλλάξεων-point mutations, ή και μεγαλύτερων βλαβών (αλλαγές στον αριθμό αντιγράφων-copy number changes, CNVs, CNAs, μετατόπιση DNA-translocation, gene fusion). Συνεπώς δεν εκπλήσσει και η έκρηξη στη διάδοση των νέων

αυτών τεχνολογιών καθώς και η ευρεία δοκιμαστική αλληλούχιση του γονιδιώματος, πλήρως ή στοχευμένα (WGS, WES, RNA-seq), σε χώρες (Νορβηγία) και ΑΕΙ (ΗΠΑ) με στόχο τις κλινικές εφαρμογές εξατομικευμένης Ιατρικής [11].

Περίπλοκα βιολογικά συστήματα και δυναμικά δίκτυα

Παρά την δυνατότητα των νέων τεχνολογιών (NGS, modern arrays) να ανιχνεύσουν κάθε είδους μεταλλάξεις (SNPs, indels, CNVs/CNAs, translocations) γρήγορα, φθηνά και αξιόπιστα, υπάρχει, σειρά προκλήσεων που η υπό εξέλιξη έρευνα αναμένεται να τις ξεπεράσει ώστε να επιτευχθεί η κλινική εφαρμογή. Τα προβλήματα που έχουν παρουσιαστεί αφορούν την ακραία ετερογένεια των μεταλλάξεων από ασθενή σε ασθενή με την ίδια νόσο και ίδια παραδοσιακά κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά [14-16]. Όμως η μεγαλύτερη πρόκληση για τον 21ο αιώνα είναι η κατανόηση του πώς οι μεταλλάξεις απορυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων και γενικότερα την δομική αρχιτεκτονική του γονιδιώματος προκαλώντας τη νόσο [1,8]. Η κατανόηση της λειτουργίας των βιολογικών συστημάτων (transcriptome, non-coding RNA including microRNAs, epigenome) και της δικτυακής αλληλεπίδρασης των δομικών τους στοιχείων (transcription factors, histones, DNA-binding proteins) στην ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων, είναι εξαιρετικά δύσκολη και βρίσκεται ακόμη σε αρχική φάση μελέτης. Όμως η έρευνα αυτή θεωρείται εξαιρετικά σημαντική και αναγκαία για να προκύψουν κλινικές εφαρμογές, αφού η απορύθμιση της έκφρασης πλήθους αλληλεπιδρώντων γονιδίων οδηγεί σε νόσο. Συνεπώς, η πειραματική διακοπή γονιδιακών δικτύων και η μετάδοση κυτταρικών σημάτων μπορεί να οδηγήσει στην ανακάλυψη καινοτομικών φαρμάκων [1-3,24-27].

Σκοπός του Κέντρου

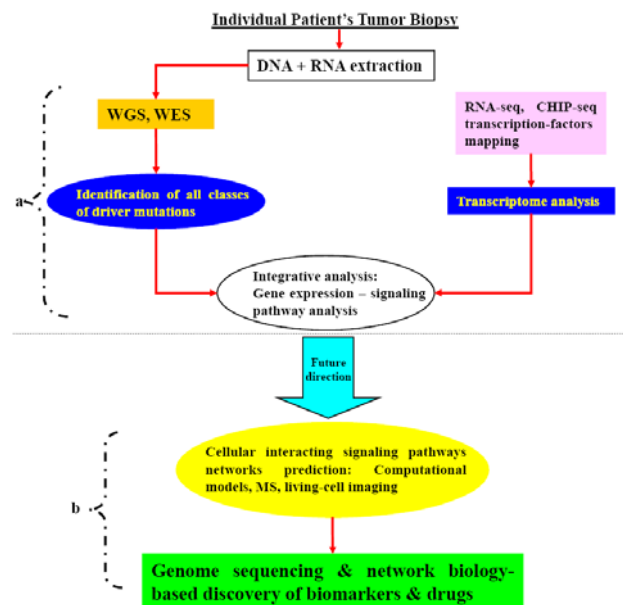
Σκοπός του Κέντρου είναι να θέσει τις θεμελιώδεις βάσεις ώστε να αποκτηθεί τεχνολογία αιχμής (HT-NGS) και να αναπτυχθεί και μεταφερθεί η γονιδιωματική και δυναμική δικτυακή Βιολογία στην κλινική δικτυακή Ιατρική στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Απώτερος στόχος, σε συνεργασία με αντίστοιχα Κέντρα κορυφαίων Ακαδημαϊκών Ιδρυμάτων του εξωτερικού και με τον ιδιωτικό φορέα (φαρμακοβιομηχανία, βιοτεχνολογία), είναι η ανάπτυξη καινοτομικών βιοδεικτών και φαρμάκων. Ο στόχος αυτός θα βασίζεται στη συσχέτιση γονιδιωματικών αλλοιώσεων (μεταλλάξεων) και λειτουργικών διαταραχών γονιδιακών και πρωτεϊνικών δικτύων με κλινικά δεδομένα, ώστε υπολογιστικά και αλγοριθμικά μοντέλα να προβλέψουν φαινοτυπικές εκβάσεις (πρόβλεψη έκβασης νόσου και θεραπευτικής ανταπόκρισης πριν την έναρξη της θεραπείας).

Τεχνολογικός εξοπλισμός

Μέχρι την απόκτηση HT-NGS τεχνολογιών θα αξιοποιηθεί η διαθέσιμη τεχνολογία Κέντρων ή Μονάδων του Δ.Υ.Ε.Π.Ι. όπως η Μονάδα Γενετικής (PCR, Sequencer), Μονάδα Φασματομετρίας Μαζών (Φασματογράφος Μάζας), Κέντρο Αθηροθρόμβωσης (κυτταρόμετρο ροής), κ.α. σε συνεργασία με τους Καθ.

κκ. Γεωργίου Ι., Βαρβούνη Γ. και Τσελέπη Α., επιστημονικούς υπεύθυνους αυτών των Μονάδων/Κέντρων αντίστοιχα.

Η μεθοδολογία για την πραγμάτωση των στόχων του Κέντρου απεικονίζεται στο Σχήμα 1 [11]. Γενικά περιλαμβάνει τρεις κυρίως φάσεις: α) συλλογή βιολογικών δειγμάτων (φρεσκοκατεψυγμένος και FFPE ιστός, αίμα) και κλινικών δεδομένων β) εφαρμογή στα δείγματα αυτά HT-NGS και τεχνολογιών «omics» για αλληλούχιση και γονιδιωματική ανάλυση και γ) ανάλυση κλινικών και γονιδιωματικών δεδομένων με αλγοριθμικές υπολογιστικές εφαρμογές και δικτυακά μοντέλα με βάση πρόσφατες εξελίξεις στη Βιοπληροφορική, την Υπολογιστική Βιολογία συστημάτων και σε μαθηματικά μοντέλα δικτυακών αλληλεπιδράσεων.



Εικόνα 1. Εφαρμογές HT-τεχνολογιών σε κλινικά δείγματα. Τροποποίηση από Roukos and Ku, Ann Surg Oncol 2012 [11].

Ευρωπαϊκή Ένωση 2020 - Καινοτομία

Για να ξεπεραστούν οι προκλήσεις στην «Κλινική Καινοτομία» η Ε.Ε. χρηματοδοτεί νέες ερευνητικές προσεγγίσεις. Με χρονικό ορίζοντα το 2020 και στρατηγικό φορέα προώθησης της καινοτομίας το Δ.Σ. Καινοτομίας της Ε.Ε., καθορίζει ως πρωταρχικό στόχο χρηματοδότησης στον τομέα «Επιστήμες Υγείας» την έρευνα της Ιατρικής των Συστημάτων ή Δικτυακής Ιατρικής με ορίζοντα την Κλινική Εξατομικευμένη Ιατρική.

Η εμπειρία που απέκτησε ο επιστημονικός υπεύθυνος του «ΚΒΣΓΔΙ» που συμμετείχε ως αξιολογητής τέτοιων ερευνητικών προγραμμάτων για το 2011 και 2012 σε εβδομαδιαίες συναντήσεις στις Βρυξέλλες ([License](#)) και προτάθηκε από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων για τη θέση μέλους του ΔΣ Καινοτομίας της Ε.Ε. για την περίοδο 2014-2020, είναι πολύτιμη για την επιλογή της πλέον ορθολογιστικής τάσης της σύγχρονης και μελλοντικής εφαρμοσμένης έρευνας που ακολουθεί και το ΚΒΣΓΔΙ.

Διεθνείς συνεργασίες

Η περιπλοκότητα και καινοτόμος θεματολογία του Κέντρου απαιτεί τη σύνθεση επιστημονικής ομάδας από διαφορετικά επιστημονικά πεδία τα οποία περιλαμβάνουν εκτός της παραδοσιακής Ιατρικής, Βιολογίας, Φυσικής, Μηχανικής, Μαθηματικών, και τα νέα επιστημονικά πεδία της γονιδιωματικής τεχνολογίας και ανάλυσης, της υπολογιστικής Βιολογίας συστημάτων, της Βιοπληροφορικής, των προβλεπτικών μοντέλων έκβασης δικτυακών αλληλεπιδράσεων και κυτταρικών σηματοδοτικών δικτύων καθώς και πρόβλεψη έκβασης κυττάρων κ.ά.

Συνεργασία έχει ήδη αναπτυχθεί με τους κάτωθι εξειδικευμένους επιστήμονες και Κέντρα:

1. Dr. Chee Seng Ku, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, **Karolinska Institutet**, Stockholm, Sweden. Με εξειδίκευση στις HT-NGS και γονιδιωματική Ιατρική. Η στενή συνεργασία αντικατοπτρίζεται με μια σειρά έγκριτων δημοσιεύσεων στο πεδίο αυτό σε κορυφαία περιοδικά όπως το *Molecular Psychiatry* [11,12,20-23,28] και σχετικό βιβλίο [29].
2. Dr Evangelos Simeonidis, **Luxembourg Centre for Systems Biomedicine** – LCSB University of Luxembourg and **Institute for Systems Biology**, Seattle WA, 98109, USA.
3. Φίλιππος Πατσαλής, Εκτελεστικός Διευθυντής, Καθηγητής Μοριακής Ιατρικής **Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου** (<http://www.cing.ac.cy>).
4. Dr. William Cho, Department of Clinical Oncology, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong, China. Εξειδίκευση στην μοριακή εξατομικευμένη ογκολογία [18].

Διοίκηση, Στρατηγικός Σχεδιασμός και Προσωπικό του Κέντρου

Η Επιστημονική Επιτροπή του Κέντρου διαμορφώνει τη στρατηγική επίτευξης των καινοτομικών προοπτικών του. Ειδικότερα, αναπτύσσει συνεργασίες τόσο με εξειδικευμένα Ερευνητικά Κέντρα και ΑΕΙ όσο και με τον ιδιωτικό φορέα καινοτομικών βιοτεχνολογικών εταιρειών στην κατεύθυνση της γονιδιωματικής δικτυακής Ιατρικής, φροντίζει για την εύρεση οικονομικών πόρων από συμμετοχή σε χρηματοδοτούμενα προγράμματα της Ε.Ε. και άλλων διεθνών συνεργασιών, από δωρεές και χορηγίες, ενώ καθοδηγεί και προωθεί διδακτορικές διατριβές. Η Επιστημονική Επιτροπή είναι επίσης υπεύθυνη για την αποτελεσματική παραγωγή ερευνητικού έργου. Ένα από τα κριτήρια αξιολόγησης του ερευνητικού έργου του Κέντρου θα αποτελέσουν και οι έγκριτες δημοσιεύσεις και αναφορές.

Προσωρινή Επιστημονική Επιτροπή

1. Δημήτριος Ρούκος, Αναπλ. Καθ. Ιατρικής, Πρόεδρος της Επιτροπής και Επιστημονικός Υπεύθυνος του Κέντρου.
2. Μαργαρίτα Τζαφλίδου, Καθ. Ιατρικής Φυσικής.
3. Dr. Chee Seng Ku, Karolinska Institutet, Stockholm (HT-NGS).
4. Ιωάννης Γεωργίου, Καθ. Ιατρικής Γενετικής.
5. Χρήστος Κάτσιος, Καθ. Χειρουργικής

6. Dr Evangelos Simeonidis, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine and Institute for Systems Biology, Seattle WA, USA

7. Κωνσταντίνος Παπαλουκάς, Επίκ. Καθ. Τμήματος Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών.

Υπεύθυνος για την εύρυθμη λειτουργία της υλικοτεχνικής υποδομής του Κέντρου, της συλλογής και καταγραφής των κλινικών δειγμάτων και πληροφοριών έχει οριστεί ο Δημοσθένης Ζιώγας, Δρ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Επιστημονικός Σύμβουλος και Επίτιμο Μέλος της Επιτροπής

Παναγιώτης Σουκάκος, Επίτιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Δημοσιεύσεις στο αντικείμενο του Κέντρου

1. Roukos DH. Disrupting cancer cells' biocircuits with interactome-based drugs: is 'clinical' innovation realistic? *Expert Rev Proteomics*. 2012 Aug;9(4):349-53. doi: 10.1586/EPR.12.37
2. Roukos DH. Networks medicine: From reductionism to evidence of complex dynamic biomolecular interactions. *Pharmacogenomics* 2011; 12(5): 695-8.
3. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: A network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12:56-68.
4. Stratton MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*. 2011; 331(6024):1553-8.
5. Ideker T, Krogan NJ. Differential network biology. *Mol Syst Biol*. 2012; 8:565. doi: 10.1038/msb.2011.99
6. Wright DW, Wan S, Shublaq N, Zasada SJ, Coveney PV. From base pair to bedside: molecular simulation and the translation of genomics to personalized medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2012 Aug 15. doi: 10.1002/wsbm.1186.
7. Metzker, ML Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010;11: 31-46.
8. Roukos DH. Spatiotemporal individual genome code-lifestyle network: revolutionizing personal diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012 Apr;12(3):215-8.
9. Roukos DH. Novel clinico-genome network modeling for revolutionizing genotype-phenotype-based personalized cancer care. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010 Jan;10(1):33-48.
10. Roukos DH. Biotechnological, genomics and systems-synthetic biology revolution: redesigning genetic code for a pragmatic systems medicine. *Expert Rev Med Devices*. 2012 Mar;9(2):97-101.
11. Roukos DH, Ku CS. Clinical Cancer Genome and Precision Medicine. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug 1. [Epub ahead of print]
12. Ku CS, Cooper DN, Wu M, Roukos DH, Pawitan Y, Soong R, Iacopetta B. Gene discovery in familial cancer syndromes by exome sequencing: prospects for the elucidation of familial colorectal cancer type X. *Mod Pathol*. 2012 Aug;25(8):1055-68. doi: 10.1038/modpathol.2012.62.

13. Ziogas DE, Roukos DH. Genome diagnostics: next-generation sequencing, new genome-wide association studies and clinical challenges. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011 Sep;11(7):663-6.
14. Katsios CS, Papaloukas C, Tzaphlidou M, Roukos DH. Next-generation sequencing-based testing for cancer mutational landscape diversity: clinical implications? *Expert Rev Mol Diagn.* 2012; 12(7): doi:10.1586/erm.12.68.
15. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature.* 2012 Jun 10; 486(7403):353-60.
16. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012 Jun 21; 486(7403):346-352.
17. Ziogas DE, Katsios CS, Tzaphlidou M, Roukos DH. Targeted therapy: overcoming drug resistance with clinical cancer genome. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Jul;12(7):861-4.
18. Cho W, Ziogas DE, Katsios C, Roukos DH. Emerging personalized oncology: sequencing and systems strategies. *Future Oncol.* 2012 Jun;8(6):637-41.
19. Roukos DH. Next-generation, genome sequencing-based biomarkers: concerns and challenges for medical practice. *Biomark Med.* 2010 Aug;4(4):583-6.
20. Ku CS, Cooper DN, Roukos DH. The 'sequence everything' approach and personalized clinical decision challenges. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012 May;12(4):319-22.
21. Roukos DH. Dynamics of genome 'iPOP': predicting disease or 'narciss-ome'? *Expert Rev Mol Diagn.* 2012 Jul;12(6):545-8.
22. Ku CS, Polychronakos C, Tan EK, Naidoo N, Pawitan Y, Roukos DH, Mort M, Cooper DN. A new paradigm emerges from the study of de novo mutations in the context of neurodevelopmental disease. *Mol Psychiatry.* 2012 May 29. doi: 10.1038/mp.2012.58
23. Ku CS, Roukos DH. De novo mutations, protein-protein interactions and functional regulatory networks towards novel diagnostics in autism. *Expert Rev Proteomics.* 2012 (in press).
24. Roukos DH. Differential signaling transduction networks for clinical robustness. *Expert Rev Proteomics.* 2012 Apr;9(2):111-4.
25. Gerstein MB, Lu ZJ, Van Nostrand EL, et al; modENCODE Consortium. Integrative analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome by the modENCODE project. *Science.* 2010 Dec 24;330(6012):1775-87.
26. Blaxter M. Genetics. Revealing the dark matter of the genome. *Science.* 330(6012),1758-1759(2010).
27. The BioCircuits Institute. <http://biocircuits.ucsd.edu/>
28. Ku CS, Cooper DN, Roukos DH. Clinical relevance of cancer genome sequencing. *World J Gastroenterol* (in press).
29. e-Book. Next generation sequencing molecular diagnostics. Editor: Dimitrios Roukos. Publisher future science group, London, 2012.