



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Πως η γονιδιωματική και η ψηφιακή υγεία θα εισαγάγουν
καινοτομία στην διάγνωση ασθενειών**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Γεωργούλιας Αγησίλαος

Επιβλέπων : Κουτσούρης Δημήτριος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Πως η γονιδιωματική και η ψηφιακή υγεία θα εισαγάγουν
καινοτομία στην διάγνωση ασθενειών**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Γεωργούλιας Αγησίλαος

Επιβλέπων : Κουτσούρης Δημήτριος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 27^η Μαρτίου 2019

.....

Κουτσούρης Δημήτριος

Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....

Ματσόπουλος Γιώργος

Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....

Τσανάκας Παναγιώτης

Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Μάρτιος 2019

.....
Γεωργούλιας Αγησίλαος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Γεωργούλιας Αγησίλαος 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή κ.Δημήτριο Κουτσούρη που μου έδωσε την δυνατότητα να μελετήσω ένα αρκετά ενδιαφέρον θέμα με σύγχρονες εφαρμογές και προοπτικές. Έπειτα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Θάνο Αναστασίου και την κ.Μαριλένα Ταρούση, μέλη του Εργαστηρίου Βιοιατρικής τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου για την βοήθεια και καθοδήγηση που μου παρείχαν στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που μου παρείχε στήριξη κατά την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής καθώς και κατά την διάρκεια των σπουδών μου .

Περίληψη

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική προσέγγιση σε σοβαρές ασθένειες που φέρουν βλάβη σε γονίδια. Η βλάβη αυτή είναι κυρίως μετάλλαξη σε αζωτούχες βάσεις, και πολλές φορές μπορεί να είναι κληρονομική. Όταν είναι κληρονομική εμφανίζεται σε μικρή ηλικία και τα παιδιά παρουσιάζουν διάφορα νοητικά και αναπτυξιακά προβλήματα. Υπάρχουν περιπτώσεις όπως μερικές μορφές καρκίνου που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ζωής και δεν οφείλονται στην κληρονομικότητα. Ανάλογα με την ασθένεια εφαρμόζεται και άλλο είδος θεραπείας. Βασικό θεμέλιο της γονιδιακής θεραπείας είναι η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, οπότε και τα βασικά βήματα δεν διαφέρουν. Οι παράμετροι που διαφοροποιούνται είναι το γονίδιο που πρέπει να εισαχθεί σε κάθε ασθένεια, ο τύπος των κυττάρων που στοχεύονται και το είδος του φορέα που θα χρησιμοποιηθεί. Έχουν αναπτυχθεί πολλοί φορείς με διαφορετικές δυνατότητες ο καθένας. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ιικά και μη ιικά συστήματα. Οι ιικοί φορείς εισάγονται και δρουν όλοι με παρόμοιο τρόπο, δηλαδή πολλαπλασιάζονται εις βάρος του ξενιστή. Από την άλλη πλευρά οι μη ιικοί, όπως το γυμνό DNA ή τα λιποσώματα μεταφέρονται με φυσικούς και χημικούς τρόπους. Ανεξάρτητα από το ποιο θα χρησιμοποιηθεί, πρέπει να μην απειλεί σοβαρά την υγεία με φλεγμονές και μεταλλάξεις, να εξασφαλίζει μια μόνιμη έκφραση του φυσιολογικού γονιδίου στα απαιτούμενα επίπεδα και να είναι γενικότερα αποτελεσματικό. Παρά τα αρκετά επιτεύγματα που σημειώθηκαν κατά την διάρκεια των δεκαετιών, η γονιδιακή θεραπεία έχει απασχολήσει την παγκόσμια και επιστημονική κοινότητα από βιοηθική άποψη. Έχει προβληματίσει με το αν είναι ασφαλής η εφαρμογή της καθώς και πότε πρέπει να εφαρμόζεται. Οι απόψεις στο θέμα δίστανται, αν και οι περισσότεροι καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι είναι καλό να χρησιμοποιείται όταν η ασθένεια είναι ανίατη και δεν υπάρχει καμία άλλη λύση. Για την γαμετική γονιδιακή θεραπεία, ο προβληματισμός είναι μεγαλύτερος αφού σε αυτή την περίπτωση τίθεται και το θέμα της ευγονικής. Παρόλα αυτά είναι μια πολλά υποσχόμενη λύση. Με την αλματώδη ανάπτυξη της επιστήμης και της τεχνολογίας, οι φορείς βελτιώνονται συνεχώς. Το ίδιο ισχύει και για τους τρόπους μεταφοράς. Στο μέλλον, αναμένεται να αποτελεί μια ιδανική λύση για πολλές ασθένειες και ειδικότερα για τον καρκίνο, που μαστίζει στις μέρες μας.

Λέξεις Κλειδιά: Γενετική Μηχανική, Ψηφιακή Υγεία, Ανάλυση Big Data, Γονιδιακή Θεραπεία

Abstract

Gene therapy is an important therapeutic approach to serious diseases that damage genes. This damage is mainly a mutation in nitrogenous bases, and can often be hereditary. When it is inherited, it occurs at an early age and the children present various mental and developmental problems. There are cases such as some cancers that occur during lifetime and are not due to heredity. Depending on the disease, another type of treatment applies. The basic foundation of gene therapy is recombinant DNA technology, so the basic steps do not differ. Parameters that differentiate are the gene to be inserted in each disease, the type of cells targeted and the type of vector to be used. Many vectors with different capabilities have been developed. These include viral and non-viral systems. The viral vectors are introduced and all act in a similar manner, i.e. they multiply at the expense of the host. On the other hand, non-viruses, such as naked DNA or liposomes, are transported in natural and chemical ways. Regardless of which one is used, it should not seriously threaten health - with inflammations and mutations -, and has to ensure permanent expression of the normal gene at the required levels and to be more effective in general. Despite several achievements over the decades, gene therapy has occupied the global and scientific community from a bioethical point of view. It is questioned whether it is safe to implement and when to apply. Views on the issue differ, although most conclude that it is good to be used when the disease is incurable and there is no other solution. For gametal gene therapy, the concern is greater, since in this case the eugenics issue also arises. However, it is a promising solution. With the rapid growth of science and technology, vectors are constantly improving. The same applies to modes of transport. In the future, it is expected to be an ideal solution for many diseases, and in particular for the cancer that is plagued in our days.

Key words: genetic engineering, e-health, Big data analysis, gene therapy

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	6
Περίληψη	7
Abstract	8
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	11
Κεφάλαιο 2: Η Γενετική Μηχανική	12
2.1 Εισαγωγή στην γενετική μηχανική	12
2.2 Η τεχνολογία του ανασυνδυσμένου DNA	13
2.3 Ιστορική αναδρομή	15
2.4 Γονιδιωματική Βιβλιοθήκη	17
2.5 cDNA Βιβλιοθήκη	18
2.6 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης	19
Κεφάλαιο 3: Η Ψηφιακή υγεία και οι παρεχόμενες λειτουργίες	22
3.1 Η ηλεκτρονική υγεία (eHealth)	22
3.2 Ο Ηλεκτρονικός Φάκελος Ασθενή και η απόκτηση δεδομένων	24
3.3 Ο ηλεκτρονικός φάκελος ασθενή και τα οικονομικά στοιχεία	30
3.4 Η ηλεκτρονική υγεία και το διαδίκτυο	34
3.5 Διαδραστικές ηλεκτρονικές τεχνολογίες και επικοινωνίες στον τομέα της υγείας	39
3.5.1. Διαχείριση ηλεκτρονικών δεδομένων υγείας μέσω τεχνολογιών Web 2.0, “Web 2.0 Managing Electronic Health Data”	40
3.5.2. Ηλεκτρονικά συστήματα αξιολόγησης υπηρεσιών υγείας, “Online Reputation Systems and Healthcare”	40
3.5.3. Διαδικτυακές κοινωνικές ομάδες υποστήριξης, “Social Media Patient Support Communities”	40
3.5.4. Αξιοποίηση των βιντεοπαιχνιδιών για προαγωγή της υγείας, “Gamification of Health”	40
3.5.5. Υπηρεσίες υγείας που βασίζονται στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, “Social Media-Based Health Services”	41
3.6 Η αυξητική τάση αναζήτησης ιατρικής πληροφορίας στο διαδίκτυο	41
3.7 Η ηλικία, το φύλο και οι φυλετικές διαφορές των χρηστών που αναζητούν ιατρική πληροφορία	42
Κεφάλαιο 4: Big Data & Cloud Computing στην Υγεία	44
4.1 Η πρόκληση των πολλών διαθέσιμων δεδομένων στον χώρο της υγείας	45

4.2 Τεχνολογίες και εφαρμογές Big Data & Cloud Computing στην Υγεία.....	53
4.3 Εργαλεία και προϊόντα Big Data & Cloud Computing	55
4.4 Εφαρμογές και ερευνητικά έργα.....	59
Κεφάλαιο 5 : Η γονιδιακή θεραπεία	62
5.1 Επιτεύγματα στο τομέα της γονιδιακής θεραπείας.....	62
5.2. Τα πρώτα επιτεύγματα τις δεκαετίες 1970-1980.....	63
5.3. Εξέλιξη της γονιδιακής θεραπείας και εφαρμογές από το 2000 μέχρι και σήμερα	64
5.4. Γονιδιακή θεραπεία και καρκίνος.....	69
5.4.1. Ανοσοθεραπεία	70
5.4.2. Ογκολυτικά μέσα	71
5.4.3. Μεταφορά γονιδίου.....	72
5.5 Προβληματισμοί στην εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας.....	74
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	74
Βιβλιογραφία	75

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Βασικά στάδια παραγωγής ανασυνδυσμένου DNA με φορέα πλασμίδιο και κύτταρο- ξενιστή E.coli.).....	15
Εικόνα 2: Κατασκευή γενωμικής (αριστερά) και cDNA βιβλιοθήκης (δεξιά).....	19
Εικόνα 3: Στάδια PCR. Με (1),(2),(3) δίνονται η αποδιάταξη, ο υβριδισμός και η επιμήκυνση αντίστοιχα. Με διαφορετικά χρώματα δίνονται οι επόμενοι κύκλου αντιδράσεων.....	21
Εικόνα 4: Ο συνήθης δρόμος αντιμετώπισης ενός προβλήματος υγείας.....	46

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η εξέλιξη της τεχνολογίας των πληροφοριακών συστημάτων και η διεξόδυσή τους στους οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας έχει συμβάλει σημαντικά στην αποτελεσματική εφαρμογή της θεραπείας, αλλά και στην ανάγκη για βέλτιστη διαχείριση των διαθέσιμων πόρων ενός συστήματος υγείας. Τα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων υποστηρίζουν τους υπευθύνους λήψης αποφάσεων, τόσο σε διοικητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, καθώς μέσα από την κατάλληλη ανάλυση των δεδομένων, προσαρμοσμένη στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε οργανισμού αλλά και του κάθε ασθενή.

Η ανάλυση Big Data αποτελεί μια καινοτόμα και σύγχρονη προσέγγιση στην αναζήτηση, συγκέντρωση, διασταύρωση και αξιοποίηση μαζικού όγκου δεδομένων με στόχο την απόκτηση εμπεριστατωμένων πληροφοριών και στοιχείων που μπορούν να ενισχύσουν τις επιχειρησιακές λειτουργίες και να οδηγήσουν σε ποιοτικότερα και αποδοτικότερα αποτελέσματα. Αποτελεί αναμφισβήτητα ένα ευρύτατο πεδίο διαχείρισης της γνώσης, η οποία παράγεται και συσσωρεύεται πλέον με ταχύτατους ρυθμούς, καθώς συνδέει τα πλέον εξελιγμένα τεχνολογικά μέσα με τον ανθρώπινο παράγοντα και κάθε πιθανή πηγή προέλευσης δεδομένων.

Κεφάλαιο 2: Η Γενετική Μηχανική

2.1 Εισαγωγή στην γενετική μηχανική

Η Γενετική Μηχανική ορίζεται ως το σύνολο των τεχνικών που χρησιμοποιούνται ώστε να μεταφερθεί γενετικό υλικό από ένα οργανισμό σε ένα άλλο. Συχνά αναφέρεται και ως τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει επίσης ορίσει, υπό την ευρεία έννοια, τη γενετική μηχανική έτσι ώστε να περιλαμβάνει τόσο την επιλεκτική αναπαραγωγή όσο και άλλα μέσα τεχνητής επιλογής, όπως η κλωνοποίηση. Η κλωνοποίηση και η έρευνα βλαστικών κυττάρων, αν και δεν θεωρούνται κλάδοι της γενετικής μηχανικής, συνδέονται στενά και η γενετική μηχανική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτές. Η Συνθετική Βιολογία, ένας αναπτυσσόμενος κλάδος της Βιολογίας, προωθεί περαιτέρω τη γενετική μηχανική με την εισαγωγή τεχνητά δημιουργημένου γενετικού υλικού από "ακατέργαστο" υλικό σε έναν οργανισμό (Nelson et al, 2007).

Η Γενετική Μηχανική έχει διευρύνει και διευκολύνει την έρευνα. Ουσιαστικά επιτρέπει τον απευθείας χειρισμό του DNA. Πλέον, είναι εφικτό να συντεθεί μια νέα αλληλουχία, να αποσιωπηθεί γονίδιο (gene knockout) ή να πραγματοποιηθεί μετάλλαξη και στη συνέχεια να εισαχθεί στον οργανισμό-ξενιστή. Οι οργανισμοί που προκύπτουν ονομάζονται γενετικά τροποποιημένοι και όχι μεταλλαγμένοι. Στην περίπτωση που προστεθεί στον ξενιστή γενετικό υλικό από άλλο είδος, ο προκύπτων οργανισμός καλείται διαγονιδιακός (transgenic). Εάν το γενετικό υλικό είναι από το ίδιο είδος ή είδος που μπορεί με φυσική διαδικασία να δώσει απογόνους με τον οργανισμό-ξενιστή, ο προκύπτων οργανισμός καλείται ομογονιδιακός (cisgenic) (Russell, 2009).

Η Γενετική Μηχανική εφαρμόζεται ευρέως σε τομείς όπως η Ιατρική, η Γεωργία, η Βιομηχανία και φυσικά η Έρευνα. Έχει επιτρέψει την παραγωγή φαρμάκων σε βιομηχανική κλίμακα. Γενετικά τροποποιημένοι οργανισμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για περιβαλλοντικούς σκοπούς. Για παράδειγμα, γενετικά τροποποιημένα βακτήρια παράγουν βιοκαύσιμα από παραπροϊόντα της βιομηχανίας ή καθαρίζουν μολυσμένα ύδατα. Όσον αφορά τη Γεωργία κατασκευάζονται φυτά με βελτιωμένες ιδιότητες. Η σημαντικότερη όμως εφαρμογή είναι η γονιδιακή θεραπεία (Klug et al., 2014).

Αποτελεί ένα μέσο ίασης πολλών ασθενειών. Έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα λόγω των πλεονεκτημάτων αλλά κυρίως των μειονεκτημάτων που προκύπτουν από την χρήση της. Στα πλεονεκτήματα συγκαταλέγονται η αυξημένη παραγωγή προϊόντων φυτικής και ζωικής προέλευσης με καλύτερη δυνατότητες. Ταυτόχρονα, ωφελεί και το περιβάλλον λόγω μείωσης ενέργειας αλλά και τον πληθυσμό, αφού έτσι μπορούν να αντιμετωπιστούν προβλήματα υποσιτισμού. Σημαντικότεροι όμως αποδεικνύονται οι κίνδυνοι. Η δημιουργία νέων παθογόνων, ανθεκτικών μικροοργανισμών, τα αρνητικά φαινόμενα στους οργανισμούς, η πρόκληση διαταραχών στα οικοσυστήματα αποτελούν επίκαιρα ζητήματα. Επίσης, η κατανάλωση γενετικά τροποποιημένων προϊόντων μπορεί να επιφέρει αρνητικές επιδράσεις την υγεία, όπως οι αλλεργίες και η παραγωγή τοξινών. Τέλος, δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι η χειραγώγηση του γενετικού υλικού αντιτίθεται στο νόμο της φυσικής επιλογής, οπότε η εκτεταμένη χρήση της εγείρει και βιοηθικά θέματα (Thompson et al., 2001).

2.2. Η τεχνολογία του ανασυνδυσμένου DNA

Όπως προαναφέρθηκε η Γενετική Μηχανική και η τεχνολογία του ανασυνδυσμένου DNA είναι ταυτόσημες έννοιες. Η τεχνολογία του ανασυνδυσμένου DNA αποτελεί θεμελιώδες επίτευγμα, που έχει επιτρέψει την πρόοδο των βιολογικών επιστημών. Βασικοί στόχοι της είναι η επέμβαση και η τροποποίηση του γενετικού υλικού ώστε να παραχθούν προϊόντα, όπως φάρμακα ή φυτά και ζώα με βελτιωμένα χαρακτηριστικά (Voet et al., 2013).

Ουσιαστικά, καταφέρνει να συνενώσει μόρια DNA από δύο διαφορετικά είδη και να εισαχθούν σε ένα οργανισμό- ξενιστή ώστε να παραχθούν νέοι γενετικοί συνδυασμοί. Επιτρέπει την απομόνωση, ταυτοποίηση και πολλαπλασιασμό οποιουδήποτε τμήματος DNA ενός οργανισμού αλλά και την τροποποίησή του. Χρησιμοποιεί μια πληθώρα τεχνικών που περιλαμβάνουν τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* χειρισμό. Αρχικά, απομονώνεται ή συντίθεται το τμήμα DNA ενδιαφέροντος και πέπτεται με ενδονουκλεάσες περιορισμού. Οι ενδονουκλεάσες περιορισμού είναι ένζυμα που αναγνωρίζουν συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA και κόβουν σε ειδική θέση. Μια πληθώρα ενδονουκλεασών επιτρέπει στους επιστήμονες διαφορετικούς χειρισμούς. Για την εισαγωγή του επιθυμητού τμήματος χρησιμοποιείται και ένας φορέας κλωνοποίησης. Υπάρχει ποικιλία φορέων όπως τα πλασμίδια, οι

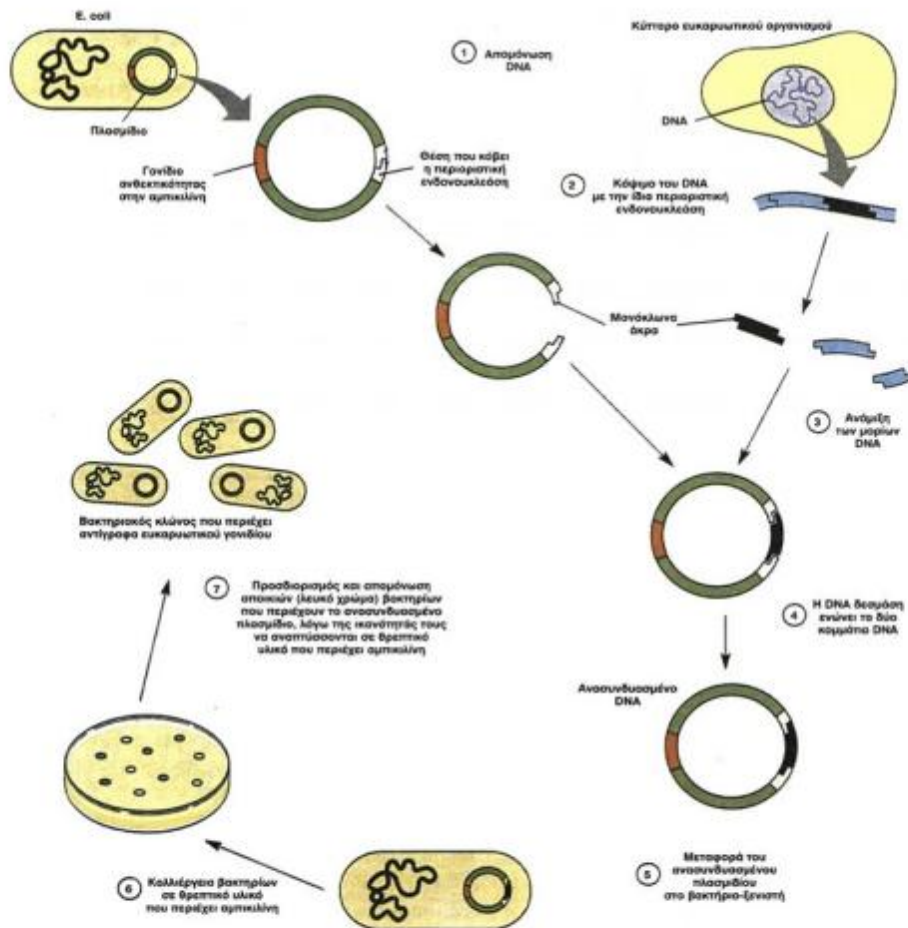
βακτηριοφάγοι, τα τεχνητά βακτηριακά χρωμοσώματα και τα τεχνητά χρωμοσώματα ζύμης. Γενικά, οι φορείς είναι μόρια DNA που μπορούν να αυτοδιπλασιάζονται σε ένα οργανισμό- ξενιστή και διαθέτουν κάποια πλεονεκτήματα όπως η αντίσταση σε αντιβιοτικά (Watson et al., 2007).

Η επιλογή του κατάλληλου φορέα εξαρτάται από το μέγεθος του τμήματος που θα εισαχθεί. Οι τρεις πρώτες κατηγορίες χρησιμοποιούνται όταν κλωνοποιούνται μικρά τμήματα ενώ τα τεχνητά χρωμοσώματα ζύμης όταν το μέγεθος του γονιδίου είναι μεγάλο. Ανάλογα με τον φορέα που θα χρησιμοποιηθεί ακολουθείται λίγο διαφορετική διαδικασία. Τα βασικά στάδια παραμένουν όμως ίδια. Θα περιγραφεί, αυτή με φορέα ένα πλασμίδιο, μιας και τα πλασμίδια αποτελούν τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους φορείς. Όπως, φαίνεται και στην εικόνα 1, απαιτούνται 7 στάδια για την κατασκευή και εισαγωγή του ανασυνδυσμένου DNA. Στο πρώτο στάδιο, απομονώνεται ή συντίθεται το DNA που μας ενδιαφέρει. Συνήθως, για αυτή την διαδικασία χρησιμοποιείται η συμβατική PCR και η RT-PCR, που θα περιγραφούν στην παράγραφο 1.6. Στη συνέχεια, το πλασμίδιο και το γονίδιο κόβονται με τις ίδιες περιοριστικές ενδονουκλεάσες. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να δοθεί προσοχή στο ποια περιοριστική ενδονουκλεάση θα χρησιμοποιηθεί γιατί θα πρέπει να κόβει μόνο σε μια θέση (Μπατρινού, 1998).

Στο τρίτο στάδιο, τα δύο τμήματα(πλασμίδιο και γονίδιο) συνδέονται με την βοήθεια ενός άλλου ενζύμου της λιγκάσης ή δεσμάσης. Το ένζυμο αυτό αποκαθιστά το φωσφοδιεστερικό δεσμό μεταξύ των μονόκλωνων άκρων. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει το ανασυνδυσμένο DNA το οποίο με μετασχηματισμό εισάγεται σε διαπερατά κύτταρα-ξενιστή. Υπάρχουν ποικίλες μέθοδοι τροποποίησης της βακτηριακής μεμβράνης ώστε να ανοίξουν οπές και να εισαχθεί το DNA. Συνήθως, χρησιμοποιούνται διαλύματα και το ανασυνδυσμένο DNA εισάγεται με θερμικό σοκ. Η διαδικασία εισαγωγής πλασμιδίου σε βακτήρια είναι γνωστή ως μετασχηματισμός (transformation) (Δρύλλης, 2008).

Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται σε θρεπτικό υλικό, το οποίο περιέχει και το αντιβιοτικό που έχει αντίσταση το πλασμίδιο. Αυτό γίνεται γιατί θα αναπτυχθούν μόνο αποικίες στις οποίες τα βακτήρια έχουν το επιθυμητό πλασμίδιο. Οι αποικίες απομονώνονται και γίνεται έλεγχος εκείνων που έχουν το ανασυνδυσμένο πλασμίδιο, αφού υπάρχει περίπτωση να επανακυκλοποιηθεί το πλασμίδιο χωρίς να

φέρει το επιθυμητό γονίδιο. Για τον έλεγχο μπορεί να χρησιμοποιηθεί η PCR αλλά και η εκτύπωση Southern Τελικά είναι δυνατό να απομονωθεί το επιθυμητό DNA ή σε άλλες περιπτώσεις η πρωτεΐνη που εκφράζεται σε μεγάλη ποσότητα (Δρύλλης, 2008).



Εικόνα 1: Βασικά στάδια παραγωγής ανασυνδυσμένου DNA με φορέα πλασμίδιο και κύτταρο - ξενιστή E.coli.¹⁾

2.3. Ιστορική αναδρομή

Η ανακάλυψη της τρισδιάστατης δομής του DNA το 1953 από τους Watson και Crick έθεσε το θεμέλιο για την ανάπτυξη της Βιολογίας. Η επιβεβαίωση ότι το DNA είναι ο φορέας της γενετικής πληροφορίας, ένα χρόνο μετά, έδωσε νέα κίνητρα για την εξέλιξή της. Η μετέπειτα απομόνωση και χρήση ενζύμων έδωσε την δυνατότητα in vitro αναπαραγωγής βιολογικών διεργασιών. Ειδικότερα, η

¹ <http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGLC112/52/390,1507/>

απομόνωση των ενδονουκλεασών περιορισμού το 1970 αλλά και των φορέων DNA αποτέλεσαν την απαρχή της ανάπτυξης της κλωνοποίησης. Οι ενδονουκλεάσες προσδιορίστηκαν σε βακτήρια, όπου παρέχουν προφανώς άμυνα έναντι της εισόδου του ξένου DNA (π.χ., από έναν ιό) εντός του κυττάρου. Το ίδιο έτος άρχισε να υφίσταται και η ιδέα του χειρισμού του DNA από τον άνθρωπο με τη χρήση γενετικής μηχανικής. Βέβαια, ο όρος έχει αναφερθεί νωρίτερα, το 1951, σε ένα μυθιστόρημα επιστημονικής φαντασίας (Watson et al., 2007).

Η ιδέα του ανασυνδυασμένου DNA (recombinant DNA, rDNA) προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Peter Lobban και τον καθηγητή Dale Kaiser. Το 1972 δημοσιεύτηκε από τον Paul Berg, τα πρώτο λεπτομερές άρθρο για τον τρόπο εισαγωγής γενετικού υλικού στο βακτήριο *Escherichia coli*. Δημιούργησε τα πρώτα μόρια ανασυνδυασμένου DNA συνδυάζοντας DNA από τον ιό πιθήκου SV40 με εκείνο του ιού λάμδα. Το 1973 ακολούθησαν και άλλες δημοσιεύσεις από τους Stanley N. Cohen και Herbert W. Boyer, οι οποίοι δημιούργησαν τον πρώτο διαγονιδιακό οργανισμό, εισάγοντας γονίδια αντίστασης σε αντιβιοτικά στο πλασμίδιο ενός βακτηρίου. Ένα χρόνο αργότερα ο Rudolf Jaenisch δημιούργησε ένα διαγονιδιακό ποντίκι με την εισαγωγή ξένου DNA σε έμβρυό του, καθιστώντας το πρώτο στον κόσμο διαγονιδιακό ζώο. Το 1975 εκδηλώθηκαν και οι πρώτες ανησυχίες για τους πιθανούς κινδύνους. Το 1978 απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής στους Werner Arber, Daniel Nathans and Hamilton Smith για την δημιουργία και την εφαρμογή της τεχνολογίας του rDNA. Το ίδιο έτος παράγεται για πρώτη φορά από την Genentech με τη χρήση της τεχνολογίας του rDNA ανθρώπινη ινσουλίνη, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο (Berg et al., 2010).

Το 1986 πραγματοποιούνται οι πρώτες δοκιμές σε διαγονιδιακά φυτά καπνού με ανθεκτικότητα σε ζιζανιοκτόνα. Το επόμενο έτος απελευθερώθηκε το τροποποιημένο στέλεχος *P. syringae*. Στην δεκαετία του '90 κυκλοφόρησαν και γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα όπως ντομάτα και πατάτα. Το 2010, επιστήμονες στο Ινστιτούτο J. Craig Venter κατασκεύασαν την πρώτη συνθετική μορφή ζωής στον κόσμο. Δηλαδή δημιούργησαν το πρώτο συνθετικό βακτηριακό γονιδίωμα και το πρόσθεσαν σε κύτταρο που δεν περιείχε DNA. Όσον αφορά το μέλλον, δεν μένει παρά να περιμένουμε να δούμε τι μας επιφυλάσσει (Berg et al., 2010).

Είναι φανερό ότι κατά την διάρκεια των ετών η πρόοδος είναι αλματώδης. Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA αποτέλεσε σημαντικό εργαλείο για την κατασκευή DNA βιβλιοθηκών, όπως οι γονιδιωματικές και οι cDNA βιβλιοθήκες. Οι βιβλιοθήκες είναι συλλογές κλώνων που προσφέρονται για μελέτες ανάλυσης της αλληλουχίας γονιδίων, ανακάλυψης νέων καθώς και της λειτουργίας τους (Watson et al., 2007).

2.4. Γονιδιωματική Βιβλιοθήκη

Η γονιδιωματική ή η γενωμική βιβλιοθήκη περιέχει ολόκληρο το γονιδίωμα ενός μόνο οργανισμού. Αρχικά, απομονώνεται ολόκληρο του DNA του οργανισμού και πέπτεται με ενδονουκλεάσες περιορισμού ώστε να προκύψουν κλάσματα DNA με συγκεκριμένο μέγεθος. Τα κλάσματα που προκύπτουν έχουν διαφορετικό μέγεθος, αλλά κατάλληλο για κλωνοποίηση. Κλάσματα πολύ μικρά ή πολύ μεγάλα απομακρύνονται με φυγοκέντρηση. Με τις ίδιες ενδονουκλεάσες πέπτονται και οι φορείς κλωνοποίησης και στη συνέχεια συνδέονται σε αυτούς τα κλάσματα DNA με τη βοήθεια του ενζύμου DNA λιγάση. Έπειτα, οι φορείς εισάγονται σε βακτήρια ή κύτταρα ζύμης με κάθε κύτταρο-ξενιστή να φέρει ένα φορέα. Τα μετασχηματισμένα κύτταρα-ξενιστές πολλαπλασιάζονται και επιλέγονται οι κλώνοι με τεχνικές υβριδισμού (Nelson et al., 2007).

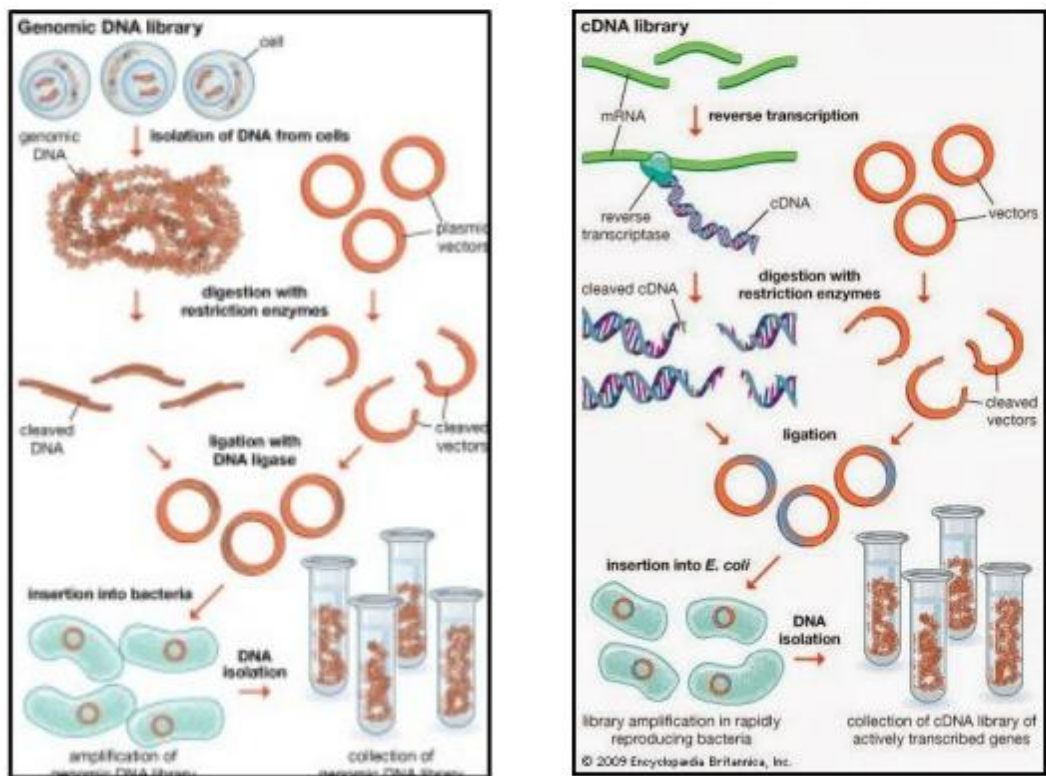
Αφού δημιουργηθεί μία βιβλιοθήκη, το γονιδίωμα ενός οργανισμού μπορεί να αλληλουχηθεί για να αποσαφηνιστεί πώς τα γονίδια επηρεάζουν έναν οργανισμό ή να συγκριθούν οργανισμοί σε γονιδιακό επίπεδο. Μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος σε επίπεδο μπορεί να προσδιορίσει υποψήφια γονίδια που προέρχονται από πολλά λειτουργικά χαρακτηριστικά. Γονίδια μπορούν να απομονωθούν από τις γενωμικές βιβλιοθήκες και να χρησιμοποιηθούν σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές ή ζωικά μοντέλα για περαιτέρω έρευνα. Επιπλέον, η δημιουργία κλώνων υψηλής πιστότητας, τα οποία επακριβώς αντιπροσωπεύουν το γονιδίωμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενδιάμεσα για την ανάλυση ακολουθίας με τη μέθοδο shotgun ή τη μελέτη των γονιδίων σε πλήρη λειτουργική ανάλυση. Αν και σημαντικές, η χρησιμότητά τους έχει αρχίσει να μειώνεται και οι ερευνητές κατασκευάζουν πιο εξειδικευμένες βιβλιοθήκες όπως οι cDNA (Nelson et al., 2007).

2.5. cDNA Βιβλιοθήκη

Πρόκειται για μια βιβλιοθήκη που περιέχει το συνολικό ώριμο mRNA του ιστού ή μιας κυτταρικής καλλιέργειας. Δηλαδή, περιέχει τα γονίδια που εκφράζονται σε ένα ορισμένο οργανισμό ή σε συγκεκριμένα κύτταρα και ιστούς. Αφού πραγματοποιηθεί λύση των κυττάρων και απομονωθεί το ολικό ώριμο mRNA από ένα οργανισμό ή από συγκεκριμένα κύτταρα, με τη χρήση ενός ενζύμου, της αντίστροφης μεταγραφάσης παρασκευάζεται το συμπληρωματικό cDNA (complementary DNA). Με τη DNA πολυμεράση και δεοξυριβονουκλεοτίδια δημιουργείται δίκλωνο DNA. Το τελευταίο κλωνοποιείται στον κατάλληλο φορέα και δημιουργείται πληθυσμός κλώνων που αποτελούν τη cDNA βιβλιοθήκη. Η cDNA βιβλιοθήκη περιέχει μόνο τα γονίδια που εκφράζονται, αφού από το ώριμο mRNA έχουν αφαιρεθεί τα εξόνια με την διαδικασία του ματίσματος-τα εξόνια είναι περιοχές μεταξύ των γονιδίων που δεν εκφράζονται. Η cDNA βιβλιοθήκη βοηθά την μελέτη συγκεκριμένων γονιδίων που εκφράζονται. Αν το τμήμα κλωνοποιηθεί σε φορέα που έχει και αλληλουχία μάρτυρα τότε η cDNA γίνεται πιο εξειδικευμένη (Voet et al., 2013).

Για παράδειγμα, ο γονίδιοστόχος συνδέεται με το γονίδιο της πράσινης φθορίζουσας πρωτεΐνης και έτσι μπορεί να μελετηθεί με το μικροσκόπιο η εντόπιση ή η κίνηση της πρωτεΐνης στο κύτταρο. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας επίτοπος-σήμα, που συνδέεται με μονοκλωνικό αντίσωμα. Έτσι μπορούν να μελετηθούν και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών. Η ποικιλία και η χρησιμότητα τους αυξάνονται κάθε χρόνο (Russell, 2009).

Στην παρακάτω εικόνα δίνονται σχηματικά οι τρόποι κατασκευής γονιδιωματικής και cDNA βιβλιοθήκης. Αριστερά δίνονται τα βασικά στάδια που περιγράφηκαν για την κατασκευή της γονιδιωματικής βιβλιοθήκης ενώ δεξιά τα αντίστοιχα στάδια της cDNA.



Εικόνα 2: Κατασκευή γενομικής (αριστερά) και cDNA βιβλιοθήκης (δεξιά)²

2.6. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) είναι μια *in vitro* μέθοδος για τον πολλαπλασιασμό μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας. Προτάθηκε για πρώτη φορά το 1983 από τον Karl Mullis. Επιτυγχάνεται ο πολλαπλασιασμός ενός τμήματος εισάγοντας παράλληλα σε αυτό θέσεις για πέψη με ενδονουκλεάσες περιορισμού, προκειμένου η αλληλουχία να κλωνοποιηθεί σε κατάλληλους πλασμιδιακούς φορείς. Έτσι, ακόμη και ένα μόνο αντίγραφο γονιδίου μπορεί να πολλαπλασιαστεί μέσα σε λίγες ώρες σε εκατομμύρια αντίτυπα με τη μέθοδο αυτή. Επίσης, χρησιμοποιείται για την εισαγωγή μεταλλάξεων, την ανίχνευση λοιμώξεων, την προγεννητική διάγνωση και για αρχαιολογικές μελέτες (Alberts et al., 2006). Το DNA εκτός από κλωνοποίηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και απευθείας για ανάλυση.

² www.britannica.com

Η τεχνική αυτή μπορεί να θεωρηθεί ανάλογη της διαδικασίας αντιγραφής του DNA, αφού παράγονται συμπληρωματικοί κλώνοι από κάποιον ήδη υπάρχοντα κλώνο. Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στη χρήση μιας θερμοανθεκτικής και επομένως ενεργής πολυμεράσης που απομονώνεται από το θερμοφιλο βακτήριο *Thermus aquaticus*, η οποία χρησιμοποιεί ως εκμαγείο μονόκλωνο DNA, ώστε να συνθέσει ενός νέου συμπληρωματικού κλώνου. Προκειμένου να δράσει η πολυμεράση, είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός μικρού δίκλωνου τμήματος. Για το σκοπό αυτό, σχεδιάζονται κατάλληλα συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, (εκκινητές, primers), τα οποία και καθορίζουν τα άκρα της ακολουθίας που επιθυμούμε να πολλαπλασιάσουμε. Η πολυμεράση ξεκινά τον πολυμερισμό από το 3' υδροξύλιο του εκκινητή, πολυμερίζοντας πάντα προς 5'→3' κατεύθυνση (Russell, 2009).

Κάθε κύκλος της PCR αποτελείται από τα ακόλουθα τρία βήματα:

Βήμα 1ο : Αποδιάταξη

Το δίκλωνο μόριο DNA αποδιατάσσεται, με επώαση σε υψηλή θερμοκρασία, 90°C-95°C . Ουσιαστικά σε αυτή την θερμοκρασία σπάζουν οι δεσμοί υδρογόνου που συγκρατούν τις συμπληρωματικές βάσεις. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργούνται δυο μονόκλωνες αλυσίδες.

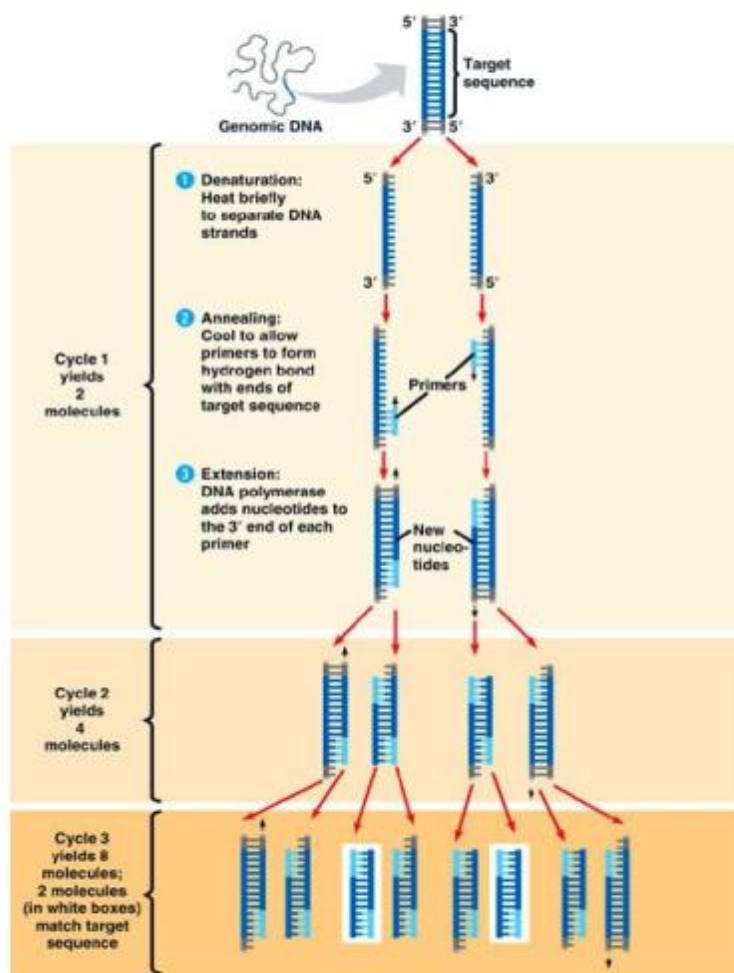
Βήμα 2ο : Υβριδισμός

Οι εκκινητές υβριδίζονται, λόγω συμπληρωματικότητας, στις κατάλληλες περιοχές του στόχου. Η θερμοκρασία στο στάδιο αυτό μειώνεται στους 50o C και τα συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, υβριδίζονται με το εκμαγείο συμπληρωματικά, με δεσμούς υδρογόνου. Η επιλογή της θερμοκρασίας υβριδισμού είναι πολύ σημαντική και εξαρτάται από τη σύσταση σε αζωτούχες βάσεις καθώς και από το μήκος των εκκινητών (Voet et al., 2013).

Βήμα 3ο : Επιμήκυνση

Στο στάδιο αυτό η πολυμεράση χρησιμοποιώντας ως εκμαγείο την μονόκλωνη αλυσίδα και αναγνωρίζοντας την ελεύθερη OH ομάδα, συνθέτει τη συμπληρωματική αλυσίδα, προσθέτοντας νουκλεοτίδια στο 3' άκρο του εκκινητή. Η σύνθεση του συνεχίζεται έως ότου οι δυο νεοσυντιθέμενες αλυσίδες επιμηκυνθούν τόσο ώστε να περιέχουν περισσότερα νουκλεοτίδια από το επιθυμητό τμήμα του. Η διάρκεια του

πολυμερισμού εξαρτάται από το μήκος της πολλαπλασιαζόμενης ακολουθίας. Τα παραπάνω στάδια, που αποτελούν έναν κύκλο της αντίδρασης, επαναλαμβάνονται 20–30 φορές. Με αυτό τον τρόπο, παράγονται $2n$ μόρια DNA, όπου n είναι ο αριθμός των διεξαγόμενων κύκλων (Alberts et al., 2006).



Εικόνα 3: Στάδια PCR. Με (1),(2),(3) δίνονται η αποδιάταξη, ο υβριδισμός και η επιμήκυνση αντίστοιχα. Με διαφορετικά χρώματα δίνονται οι επόμενοι κύκλου αντιδράσεων.³

Η PCR ως τεχνική εμφανίζει ποικίλα πλεονεκτήματα. Είναι πολύ απλή και μπορεί να πολλαπλασιάσει αλληλουχίες τόσο DNA όσο και RNA. Βέβαια, για τον πολλαπλασιασμό RNA χρησιμοποιείται μια παραλλαγή της. Επιπλέον, προσφέρει

³ www.britannica.com

ευαισθησία αφού από μικρές ποσότητες γενετικού υλικού είναι δυνατόν να ανιχνευθούν και να πολλαπλασιαστούν. Είναι και εξειδικευμένη καθώς μια ειδική νουκλεοτιδική αλληλουχία πολλαπλασιάζεται κάτω από ακριβής συνθήκες. Θεωρείται μια γρήγορη μέθοδος σε σχέση με άλλες αν και δεν είναι οικονομική γιατί απαιτείται εξοπλισμός. Μπορεί να ανιχνεύσει και βακτήρια, μύκητες και ιούς οι οποίοι απαιτούν απομόνωση και καλλιέργεια από μέσα και κυτταρικές σειρές. Τέλος, είναι πολύπλευρη γιατί γενετικές αλληλουχίες από διάφορους μικροοργανισμούς μπορούν να ανιχνευθούν με τις ίδιες συνθήκες και να γίνει διάγνωση διάφορων παθολογιών (Voet et al., 2013).

Κεφάλαιο 3: Η Ψηφιακή υγεία και οι παρεχόμενες λειτουργίες

Η Ψηφιακή Υγεία έχει αναπτυχθεί σημαντικά τα τελευταία έτη και αποτελεί έναν γενικό όρο που περιλαμβάνει όλες τις εφαρμογές, τεχνολογίες και συστήματα που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, τα οποία προκύπτουν από τη σύμπραξη της ιατρικής, της γενετικής και των τεχνολογιών. Η Ψηφιακή Υγεία χρησιμοποιεί τις διασυνδεδεμένες τεχνολογίες για να συμπεριλάβει όλο το φάσμα των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, των καταναλωτών και των ερευνητών για να εξασφαλίσει την παροχή ολοκληρωμένης περίθαλψης ολοκληρωμένης, αποτελεσματικής και εξατομικευμένης φροντίδας των ασθενών και της οικογένειας.

3.1 Η ηλεκτρονική υγεία (eHealth)

Η ηλεκτρονική υγεία, δηλαδή η εφαρμογή τεχνολογιών πληροφοριών και επικοινωνιών στον τομέα της υγείας, έχει ως στόχο τη συγκέντρωση, ανάλυση και αποθήκευση κλινικών δεδομένων σε όλες τις μορφές καθώς και την ανταλλαγή αυτών των δεδομένων ανάμεσα στις μονάδες παροχής υγείας, τους ασφαλιστικούς φορείς και τις υγειονομικές αρχές. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία σημαντική ανάπτυξη στον τομέα της ηλεκτρονικής υγείας, η οποία επιγραμματικά περιλαμβάνει τη συνεργασία μεταξύ ασθενών και φορέων παροχής υγειονομικών υπηρεσιών, την ανταλλαγή δεδομένων μεταξύ διαφόρων ιδρυμάτων και την επικοινωνία μεταξύ ασθενών ή απασχολουμένων στον τομέα της υγείας· περιλαμβάνει επίσης δίκτυα πληροφοριών για την υγεία, ηλεκτρονικά μητρώα υγείας, υπηρεσίες τηλεϊατρικής και ατομικά ενδύτα και φορητά επικοινωνούντα συστήματα για την παρακολούθηση και στήριξη των ασθενών. Πρόκειται για την απόρροια μιας προσπάθειας να επεκταθούν

οι αρχές και οι «υποσχέσεις» της Κοινωνίας της Πληροφορίας στον χώρο της υγείας και να τονιστούν οι νέες δυνατότητες που παρέχει το διαδίκτυο στον τομέα της ιατρικής περίθαλψης, οι οποίες μπορούν να συνοψιστούν στις (Al Farsi et al., 2006):

- Δυνατότητα των πολιτών να αλληλεπιδρούν on-line με τα συστήματά τους (B2C= "business to consumer"),
- Βελτιωμένες δυνατότητες μεταφοράς δεδομένων ανάμεσα σε οργανισμούς υγείας (B2B = "business to business"),
- Νέες δυνατότητες για peer-to-peer επικοινωνία των πολιτών (C2C = "consumer to consumer").

Η ηλεκτρονική υγεία μπορεί να αποφέρει σημαντικά οφέλη σε ολόκληρη την κοινωνία, βελτιώνοντας την πρόσβαση στην παρεχόμενη περίθαλψη καθώς και την ποιότητά της. Επιπλέον, συμβάλλει στην ανάπτυξη συστημάτων υγείας προσανατολισμένων στον πολίτη και στην εν γένει αποτελεσματικότητα, αποδοτικότητα και βιωσιμότητα του τομέα της υγείας. Οι τάσεις και οι προσπάθειες ανάπτυξης της ηλεκτρονικής υγείας (eHealth) επικεντρώθηκαν σε τρεις βασικούς πυλώνες (Alharthi et al., 2014):

1. (Wireless eHealth technologies) = βελτίωση της παροχής υγειονομικής περίθαλψης μέσω ασύρματων τεχνολογιών της ηλεκτρονικής υγείας

2. (Personalized medicine) = Εξατομικευμένη ιατρική, συμπεριλαμβανομένων των προσωπικών ηλεκτρονικών φακέλων, της νεότερης γενιάς διαγνωστικών συσκευών και μεθόδων και

3. (Interactive healthcare) = Διαδραστική υγειονομική περίθαλψη μέσω εφαρμογών του Web 2.0.

Η βαθμιαία ανάπτυξη, υιοθέτηση και εφαρμογή νέων ηλεκτρονικών εφαρμογών υγείας (eHealth applications) αποσκοπούν τόσο στην απρόσκοπτη πρόσβαση ιατρικής πληροφορίας από τους επαγγελματίες υγείας και από τους καταναλωτές όσο και στην προαγωγή της παροχής υγείας και στην έγκαιρη πρόληψη νοσημάτων. Επιγραμματικά οι νέες ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας διακρίνονται (Αποστολάκης, 2002):

1. σε ιστοσελίδες ιατρικής πληροφόρησης, όπως οι MEDLINE, Health Finder, WebMD,
2. σε ηλεκτρονικά δίκτυα κοινωνικής υποστήριξης,
3. σε ηλεκτρονικά portals παροχής φροντίδας υγείας,
4. σε ηλεκτρονικούς ιατρικούς φακέλους και σε εξελιγμένες μεθόδους τηλεϊατρικών εφαρμογών και τέλος
5. σε διαδραστικές ηλεκτρονικές επικοινωνίες.

Αναφέρονται επίσης ότι για την επίτευξη των στόχων της eHealth προκύπτουν μία πλειάδα δυσκολιών και εμποδίων. Περιγράφονται ως μικρότερου βαθμού εμπόδια η πρόσβαση στην τεχνολογία και στα διάφορα δίκτυα, η διαλειτουργικότητα των συστημάτων υγείας αλλά και ο θεσμικός έλεγχος των πληροφοριών που παρέχονται, ενώ αντίθετα ως εμπόδια μεγαλύτερου βαθμού αναφέρονται οι δυσκολίες στα συστήματα ταυτοποίησης-αναγνώρισης ασθενών, στην ασφάλεια των πληροφοριών και στην εξασφάλιση του απορρήτου των προσωπικών δεδομένων (Αποστολάκης, 2002).

3.2 Ο Ηλεκτρονικός Φάκελος Ασθενή και η απόκτηση δεδομένων

Η μελέτη για την συλλογή των δεδομένων σχετικά με τον βασισμένο σε υπολογιστή ιατρικό φάκελο, θα πρέπει να συνοδεύεται από γενικότερη κατανόηση των περιεχομένων και των λειτουργιών του ιατρικού φακέλου. Ο ιατρικός φάκελος λειτουργεί σαν ένα ενεργό συστατικό της γενικότερης διαδικασίας ιατρικής φροντίδας. Περιέχει πληροφορία για την προέλευση, την εξέλιξη και την έκβαση των ασθενειών του ασθενή έτσι ώστε να βελτιστοποιείται κατά το δυνατόν η παροχή υπηρεσιών υγείας που του προσφέρεται. Αν συνοδεύεται και από βάσεις γνώσεων για την ιατρική και κατάλληλα ίσως προγράμματα για εξαγωγή ιατρικών συμπερασμάτων, τότε τα δεδομένα του ιατρικού φακέλου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν βοηθητικά στοιχεία για την υποστήριξη αποφάσεων από τέτοια συστήματα (Mohd et al., 2011).

Ο ιατρικός φάκελος βρίσκει πολλές ακόμα εφαρμογές κατά τη διάρκεια ενός περιστατικού ασθενείας. Σαν μόνιμη πληροφορία, είναι το πρώτο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υπάρχει πρόσβαση σε πληροφορία για την

κατάσταση της υγείας, την εξέλιξη κάποιας ασθένειας, και τα αποτελέσματα θεραπειών. Στον ιατρικό φάκελο, η πληροφορία που εισάγεται και αποθηκεύεται πρέπει να είναι ακριβής και πλήρης (Moody et al., 2004).

Ο μεγάλος αυτός αριθμός πηγών πληροφορίας για την συλλογή και την χρήση των ιατρικών δεδομένων θέτει αρκετά προβλήματα στην δημιουργία του ιατρικού φακέλου. Η ενοποίηση της πληροφορίας που προέρχεται από διάφορες πηγές, παραμένει ένα ερευνητικό θέμα για τον Ιατρικό Φάκελο. Αν και αρκετά προβλήματα έχουν επιλυθεί, παραμένουν ακόμα πολλά σημαντικά ζητήματα να ερευνηθούν. Θα ήταν όμως λάθος για τον σχεδιαστή ενός ιατρικού φακέλου, να ασχοληθεί παραπάνω από όσο χρειάζεται με την συλλογή των δεδομένων, ιδιαίτερα αν αυτό γίνει σε βάρος προσπαθειών που έχουν να κάνουν με τον σοβαρό σχεδιασμό του συστήματος (Moody et al., 2004).

A) Πληροφορία που συλλέγεται από το ιατρικό προσωπικό Συγκεκριμένες ανάγκες που υπάρχουν, απαιτούν και χρησιμοποιούν προσαρμοσμένες φόρμες για την εισαγωγή δεδομένων. Ένα απλό σύστημα αποτελούμενο από λογισμικό υλικό και τερματικά μάλλον δεν είναι αρκετό για την συλλογή όλων των ειδών ιατρικών δεδομένων.

Δύο βασικές προτάσεις σε σχέση με την συλλογή των δεδομένων εξετάζονται σε αυτό το υποκεφάλαιο (Palm et al., 2006):

Πρόταση 1: Οπουδήποτε είναι δυνατό, κάθε γεγονός, πρέπει να καταγράφεται μια και μόνο μία φορά και κατά το δυνατό άμεσα σε σχέση με την εμφάνιση του.

Πρόταση 2: Η πληροφορία θα πρέπει να καταγράφεται γενικά από αυτόν που την συναντά πρώτος.

Η καταγραφή της πληροφορίας μία μόνο φορά μειώνει και τα λάθη και το κόστος. Πρακτικά, δεν είναι συνήθως δυνατό να κατασκευαστούν συστήματα τα οποία εφαρμόζουν αυτήν την αρχή σε ουσιαστικό βαθμό. Η δεύτερη πρόταση είναι περισσότερο διαπραγματεύσιμη. Σχετίζεται περισσότερο με τα δεδομένα τα οποία εισάγονται από τους επαγγελματίες του ιατρικού χώρου (γιατρούς, νοσοκόμες κλπ).

Β) Καταγραφή των δεδομένων μία μόνο φορά - Παγίδες και προβλήματα. Αν και ένα δεδομένο πρέπει να καταχωρείται μία μόνο φορά, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που πρέπει να είναι διαθέσιμο σε πολλά μέρη.

Αν και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων φτάνουν τελικά στον ιατρικό φάκελο, οι λεπτομέρειες, όπως το πού βρίσκεται το δείγμα, κάποιο νούμερο που το προσδιορίζει και άλλα παρόμοια πράγματα κρατούνται εσωτερικά σαν μέρος της διαδικασίας ελέγχου και λειτουργίας του εργαστηρίου. Πληροφορία κοινή ανάμεσα σε βάσεις γνώσεων και αναφορές πρέπει να συλλέγεται μια φορά αλλά να είναι σε ευρεία κοινή χρήση. Η πρόταση της μίας μόνο εισαγωγής υπονοεί την αυτόματη και ορθή προώθηση, τον συγχρονισμό και την συντήρηση αυτής της πληροφορίας (Mohd et al., 2011).

Δυστυχώς η ευθύνη της εισαγωγής δεδομένων ανατίθεται συνήθως σε προσωπικό γραφείου αντί στον γιατρό ή τη νοσοκόμα που έχει άμεση επαφή με τον ασθενή. Οι λόγοι που συμβαίνει αυτό είναι σχετικοί με φυσικούς χώρους, τα τεμαχικά, το σχεδιασμό του συστήματος και του λογισμικού και βέβαια σχετικοί με παράγοντες που έχουν να κάνουν με την εκπαίδευση και την αντιμετώπιση που έχουν οι επαγγελματίες του χώρου (γιατροί, νοσοκόμες) απέναντι σε τέτοιου είδους συστήματα (Palm et al., 2006).

Γ) Περιορισμοί που τίθενται από τους σταθμούς εργασίας και γενικότερα το υλικό. Λόγω μεγέθους, τα μεγάλα τεμαχικά είναι περιορισμένα σε περιοχές με ικανοποιητικό χώρο, ακόμα και σε περιπτώσεις που αυτό δεν είναι και πολύ χρήσιμο και συμβατό με τις ανάγκες των χρηστών. Αντίθετα, πολλές παρατηρήσεις που θα πρέπει να καταγραφούν και να καταχωρηθούν στο σύστημα, λαμβάνουν χώρα στο κρεβάτι του ασθενή. Οι σταθμοί εργασίας δεν είναι εύκολο να μετακινηθούν αφού εγκατασταθούν. Δεν είναι μόνο θέμα μεγέθους αλλά πολλοί ακόμα παράγοντες όπως παροχή ρεύματος, βάρος, δικτύωση, αύξηση θερμοκρασίας, θόρυβος κλπ δυσχεραίνουν τέτοιες μετακινήσεις.

Η ακρίβεια των δεδομένων που εισάγονται στο σύστημα επηρεάζεται από την σωστή λειτουργία του δικτύου των υπολογιστών του συστήματος και από την παραλαβή και ορθή χρήση τους από τους χρήστες στους διάφορους σταθμούς εργασίας. Εκεί πρέπει να υπάρχει σαφήνεια ως προς το τι ακριβώς είναι αυτό που ζητάει το σύστημα, ο χρήστης να καθοδηγείται με τις οδηγίες του συστήματος, να

βλέπει ενδιάμεσα αποτελέσματα και γενικά το σύστημα πρέπει να δρα σαν έξυπνος βοηθός ώστε να διευκολύνει την πρωταρχική λήψη στοιχείων (Mohd et al., 2011).

Δ) Η αντιμετώπιση του προσωπικού και παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην εκπαίδευση. Η συντριπτική πλειοψηφία του ιατρικού προσωπικού σε ένα νοσοκομείο έχει την πεποίθηση ότι η εισαγωγή δεδομένων στο σύστημα είναι εργασία κάποιου υπαλλήλου γραφείου, για την οποία δεν αξίζει να χάνουν το χρόνο τους. Αυτό είναι ένα σημαντικό πρόβλημα του οποίου η λύση μπορεί να αναζητηθεί κυρίως στα προγράμματα σπουδών των αντίστοιχων σχολών για το ιατρικό προσωπικό. Εκεί πρέπει να δίνεται συνεχώς έμφαση στο πόσο σημαντική είναι η συλλογή των δεδομένων. Μια πρόταση είναι καταγραφή των δεδομένων από τον αρχικό παρατηρητή. Ο στόχος αυτής της πρότασης είναι να εξασφαλίσει και να διατηρήσει την ποιότητα και τη διαχρονικότητα των δεδομένων. Μερικές φορές βέβαια αυτοί οι δύο στόχοι είναι ανταγωνιστικοί.

Μια πρωταρχική ερώτηση είναι: Μπορούν οι γιατροί να πεισθούν ώστε να χρησιμοποιούν το πληκτρολόγιο; Η περίπτωση της καταχώρησης των δεδομένων από αυτόν που πρώτος τα παρατηρεί, βοηθά πολύ στην βελτίωση της ακρίβειας και της εγκυρότητας. Από την άλλη μεριά, είναι γεγονός πως τα συστήματα τα οποία βασίστηκαν στην χρήση του πληκτρολογίου από τους γιατρούς, απέτυχαν. Τα περισσότερα συστήματα που επιχείρησαν κάτι τέτοιο συνάντησαν πολύ μικρή συνεργασία από τους γιατρούς και αναγκάστηκαν να αναθέσουν αυτή τη δουλειά σε άλλο προσωπικό.

Οι λόγοι είναι πολλοί. Οι περισσότεροι γιατροί δεν μπορούν να πληκτρολογήσουν τόσο γρήγορα όσο χρειάζεται και γι' αυτό αποφεύγουν τέτοιου είδους δουλειές. Έτσι ο χρόνος εργασίας έχει χωριστεί ώστε οι γιατροί να βλέπουν τους ασθενείς και το γραμματειακό προσωπικό καταγράφει τα δεδομένα. Ένας σημαντικός παράγοντας εδώ είναι η δυνατότητα των γιατρών να μεταβιβάσουν αυτή τη δικαιοδοσία (της καταγραφής των δεδομένων). Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η αναζήτηση απλότητας και ταχύτητας για αυτές τις διαδικασίες. Δυστυχώς δεν έχει ακόμα προσεγγιστεί η άνεση που προσφέρει το στυλό και το χαρτί. Ίσως η τεχνολογία αναγνώρισης φωνής βοηθήσει στο μέλλον σε αυτή την κατεύθυνση. Η ουσία είναι πως πρέπει να αναζητηθούν μέθοδοι για μηχανογραφημένη συλλογή και καταγραφή των δεδομένων είτε άμεσα από τους

γιατρούς είτε έμμεσα με καταγραφή από γραμματειακό προσωπικό και στη συνέχεια να ακολουθεί η έγκριση ή η απόρριψη από τους γιατρούς οι οποίοι έχουν και την ευθύνη της εγκυρότητας των δεδομένων (Mohd et al., 2011).

Ε) Άμεση λήψη της πληροφορίας από τον ασθενή. Για πολλά χρόνια ο τρόπος για να καταγραφεί το ιστορικό του ασθενή είναι η χρήση ερωτηματολογίων στα οποία απαντά ο ασθενής. Οι προσπάθειες του Slack σε αυτή την περιοχή είναι πραγματικά αξιοσημείωτες. Αυτός και άλλοι έδειξαν την χρησιμότητα του ιατρικού ιστορικού ασθενή οργανωμένο από ηλεκτρονικό υπολογιστή. Πολλές εργασίες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς θα δέχονταν τους υπολογιστές σαν το μέσο με το οποίο θα καταγράφεται το ιατρικό τους ιστορικό. Πολλοί ασθενείς εκτιμούν περισσότερο την χωρίς άγχος αλληλεπίδραση με κάποιο τερματικό όπου δε χρειάζεται να περιμένουν στην ουρά για να καταγραφεί το ιατρικό τους ιστορικό. Είναι σαφές ότι αυτός ο τρόπος καταγραφής του ιατρικού προσωπικού θα πρέπει να ερευνηθεί και να αξιολογηθεί (Palm et al., 2006).

Ζ) Συλλογή πληροφορίας από εργαστηριακά όργανα. Τα τελευταία χρόνια, λίγες περιοχές παρουσίασαν τόσο μεγάλη ανάπτυξη, τόσο στην σημασία όσο και στην πρακτική της ιατρικής καθώς και στο μέγεθος των συνδιαλλαγών, όσο τα κλινικά εργαστήρια. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έχουν πλέον πολύ μεγάλη σημασία και συνεισφορά στην σωστή διάγνωση. Ο αριθμός των εργαστηριακών εξετάσεων που είναι πλέον συνηθισμένες για τον καθένα έχει παρουσιάσει μεγάλη αύξηση. Εάν υπάρχει κάτι επιτυχημένο στην ιστορία της χρήσης υπολογιστών για την παροχή υπηρεσιών υγείας, αυτό είναι τα Πληροφορικά Συστήματα Εργαστηρίων (Lab Information Systems-LIS).

Σχεδόν όλα τα εργαστήρια, από το μεγαλύτερο μέχρι το μικρότερο, έχουν αυτοματοποιήσει τουλάχιστον τα αναλυτήριά τους. Πολλά εργαστήρια έχουν αυτοματοποιήσει την λήψη, την αποθήκευση και την παρουσίαση των εργαστηριακών δεδομένων με χρήση κάποιου LIS. Οι αναλυτές των εργαστηρίων πωλούνται πλέον με έτοιμες τις διασυνδέσεις για επικοινωνία με κάποιο πληροφορικό σύστημα.

Υπάρχουν πλέον πολλά εμπορικά πληροφορικά συστήματα εργαστηρίου (Π.Σ.Ε.) διαθέσιμα. Πολλά από αυτά παρέχουν λειτουργίες που προχωρούν πολύ πιο πέρα από απλή καταγραφή και αναζήτηση εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Ένα

πλήρες Π.Σ.Ε. θα πρέπει να δέχεται εντολές για εξετάσεις από άλλες μονάδες, να προετοιμάζει φόρμες για την εισαγωγή των αποτελεσμάτων, να καταγράφει και να παρακολουθεί την παρουσία των δειγμάτων στο εργαστήριο και τέλος να στέλνει τα αποτελέσματα στις μονάδες απ' όπου αυτά ζητήθηκαν. Ο τρόπος της καταγραφής των εντολών για εξετάσεις, προφανώς ποικίλει και συμπεριλαμβάνει εντολές γραμμένες σε χαρτί, μετάδοση μέσω (ίσως) του γενικότερου πληροφορικού συστήματος του νοσοκομείου καθώς και εισαγωγή από διάφορους σταθμούς εργασίας που βρίσκονται ίσως σε συγκεκριμένες θέσεις στο χώρο του εργαστηρίου (Mohd et al., 2011).

Τα κλινικά εργαστήρια έχουν γίνει σχεδόν απόλυτα εξαρτώμενα από τα αντίστοιχα πληροφοριακά συστήματα. Το να πειστεί ένας παθολόγος να εγκαταστήσει ένα Π.Σ.Ε. δεν αποτελεί πλέον πρόβλημα. Το πρόβλημα πλέον έγκειται στην ενοποίηση και την ολοκλήρωση των δεδομένων μεταξύ πληροφορίας που είναι ήδη σε ηλεκτρονική μορφή και του Π.Σ.Ε.

Η) Σχετικά Προβλήματα. Πολλά προβλήματα που έχουν να κάνουν με τα κλινικά εργαστήρια και τα Π.Σ.Ε. απαιτούν σοβαρή μελέτη:

- Η ονοματολογία για τις εξετάσεις συχνά διαφέρει από σύστημα σε σύστημα. Αν και έχουν αναπτυχθεί διάφορα πρότυπα. δεν έχουν υιοθετηθεί από όλα τα συστήματα. Η ονοματολογία για τον προσδιορισμό της εξέτασης δεν χαρακτηρίζει με σαφήνεια την μέθοδο με την οποία θα πρέπει να γίνει κάποια εξέταση ή ανάλυση και έτσι οι μονάδες μέτρησης ή το εύρος των κανονικών τιμών μπορεί να μην είναι προφανή από μια αναφορά αποτελεσμάτων (Palm et al., 2006).

- Έλλειψη προτύπων για την φύση των δεδομένων. Ένα Π.Σ.Ε. που θα αγοραστεί σήμερα είναι πολύ πιθανό να μην μπορεί να συνεργαστεί με ένα Π.Σ.Ν. (Πληροφορικό Σύστημα Νοσοκομείου) ή με ένα σύστημα PACS. Ακόμα και μεταξύ γραμμών παραγωγής του ίδιου κατασκευαστή μπορεί να παρατηρηθεί πρόβλημα συνεργασίας ανάμεσα σε τέτοιου είδους προϊόντα. Για αυτό έχουν σχηματιστεί ομάδες δημιουργίας προτύπων που προσπαθούν με σχετική επιτυχία να αντιμετωπίσουν αυτό το πρόβλημα. Τέτοιες ομάδες είναι το ASTM (American Society of Testing Materials), το HL7 (Health Seven 7), καθώς και το ACR-NEMA (American College of Radiology - National Electronic Manufacturers' Association) (Palm et al., 2006)

- Τα πρωτόκολλα σηματοδότησης και μετάδοσης για τα εργαστηριακά αποτελέσματα διαφέρουν από σύστημα σε σύστημα. Η αλήθεια είναι ότι τα κλινικά εργαστήρια και άλλες εξειδικευμένες μονάδες θα πρέπει να συντηρούν εξειδικευμένα πληροφορικά συστήματα σχετικά με τις ιδιαίτερες ανάγκες της εκάστοτε μονάδας. Αυτό κάθε αυτό βέβαια δεν είναι πρόβλημα. Αυτό το οποίο είναι πολύ κρίσιμο, είναι τα δεδομένα από καθένα από αυτά τα συστήματα να μπορούν να ληφθούν και να επεξεργαστούν από άλλα υποσυστήματα. Εδώ γίνεται σαφής και επιτακτική η ανάγκη δημιουργίας προτύπων τόσο για την δικτυακή επικοινωνία όσο και για την επικοινωνία σε επίπεδο εφαρμογής μεταξύ των εξειδικευμένων και των γενικότερης χρήσης πληροφορικών συστημάτων που χρησιμοποιούνται στο χώρο της υγείας. Αυτά τα πρότυπα θα επιτρέψουν το σχεδιασμό πυλών από τις οποίες θα μπορεί να περνά χρήσιμη πληροφορία από ένα δίκτυο σε κάποιο άλλο (Mohd et al., 2011).

3.3 Ο ηλεκτρονικός φάκελος ασθενή και τα οικονομικά στοιχεία

Η συλλογή δεδομένων σε σχέση με το κόστος νοσηλείας είναι σήμερα ο κύριος στόχος των περισσότερων Π.Σ.Ν. Η ιδέα είναι ότι αντί να είναι αυτός ο πρωταρχικός στόχος, η συλλογή των οικονομικών στοιχείων θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί σαν ένα σημαντικό αλλά φυσικό επακόλουθο ενός πλήρους και επαρκούς ηλεκτρονικού ιατρικού φακέλου. Η ανάγκη των νοσοκομείων για επαρκή πληροφορία σε ότι αφορά το κόστος, τις παρεχόμενες υπηρεσίες και τα έσοδα δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Επιπλέον, υπάρχει η ανάγκη για την ύπαρξη της πληροφορίας σχετικά με τον λογαριασμό του ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής του στο νοσοκομείο. Αυτή η ανάγκη, μπορεί βέβαια να ικανοποιηθεί από ένα σύστημα προσανατολισμένο στην ιατρική πληροφορία, με τον φάκελο του ασθενή σαν το κέντρο πάνω στο οποίο χτίζεται όλη η πληροφορία - το κέντρο ανάπτυξης του όλου συστήματος (Moody et al., 2004).

Η έμφαση στα οικονομικά στοιχεία έχει καταλήξει στην ανάπτυξη συστημάτων για την καταχώρηση των χρεώσεων και την δημιουργία πολλών ανεξάρτητων υποσυστημάτων για την ανάλυση και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Αν η προσπάθεια που έγινε για ανάπτυξη τέτοιου είδους συστημάτων είχε συνοδευτεί από αντίστοιχη προσπάθεια να καταγραφεί το περιεχόμενο (ή τα αποτελέσματα) των ιατρικών πράξεων που δημιούργησαν αυτές τις

χρεώσεις, τότε ο ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος θα ήταν ήδη σε πολύ προχωρημένο στάδιο (Κουναλάκης, 2009).

Υπήρχαν σημαντικοί λόγοι που στο παρελθόν αποφεύχθηκε η δημιουργία Π.Σ.Ν. τα οποία να είναι προσανατολισμένα στα ιατρικά δεδομένα. Σήμερα, πολλές από τις δυσκολίες για την συλλογή δεδομένων, διπροσωπιών με τους χρήστες, και πρόσβασης σε αποθηκευμένες πληροφορίες έχουν εξαφανιστεί από την πρόοδο της τεχνολογίας. Η δυνατότητα για καταγραφή των διαδικασιών αλλά και των αποτελεσμάτων τους μπορεί να φέρει επανάσταση στις δυνατότητες των υπόχρεων να ελέγξουν την ποιότητα και το κόστος της ιατρικής φροντίδας.

Αφού αναλύσαμε την έννοια, το περιεχόμενο και τις κατηγορίες του ΗΙΦ είναι σκόπιμο να περάσουμε στα στοιχεία του δηλαδή στο τι περιέχει ένας ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος. Τα λογισμικά του ΗΙΦ αποτελούν συστήματα διαχείρισης ιατρικών φακέλων που βασίζονται σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές. Έτσι η αποθήκευση και ανάκτηση των δεδομένων γίνεται γρήγορα και με ασφάλεια. Επιπλέον, καθίσταται δυνατή η επεξεργασία των δεδομένων και η άμεση μεταφορά τους με ηλεκτρονικά μέσα σε οποιαδήποτε απόσταση. Το σύστημα καταγραφής των δεδομένων εμπλουτίζεται, εκμεταλλευόμενο τις δυνατότητες της νέας τεχνολογίας (Jia-lin et al., 2013).

Στο σημείο αυτό θα σταθούμε λίγο στο ζήτημα της προσωπικής διαχείρισης της υγείας από τους ασθενείς μέσω δυνατότητας πρόσβασης του ΗΙΦ τους, για να αναφέρουμε μια αγγλική έρευνα που έγινε πάνω σε αυτό το θέμα η οποία μελέτησε ζητήματα σχετικά με την πρόσβαση των ασθενών στους προσωπικούς τους ΗΙΦ. Η έρευνα έδειξε (παραθέτουμε ορισμένα ποσοστά) ότι από αυτούς που ανταποκρίθηκαν, το 86% πιστεύει ότι οι ασθενείς πρέπει να έχουν το δικαίωμα να βλέπουν τους ΗΙΦ τους, το 72% γνώριζαν ότι είχαν το δικαίωμα να το κάνουν αλλά μόνο το 4% το είχαν πραγματοποιήσει και το 67% θα επιθυμούσαν να ελέγχουν την πρόσβαση στους ΗΙΦ τους. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς που αρνήθηκαν να δούνε τους ΗΙΦ τους, θεώρησαν ότι κάτι τέτοιο δε τους χρειαζόταν γιατί: α) εμπιστευόταν το γιατρό και θεώρησαν ότι η πρόσβαση στον ΗΙΦ θα σήμαινε έλλειψη εμπιστοσύνης προς τον ίδιο (το γιατρό), β) ανησυχούσαν για το ζήτημα της ασφάλειας και της εμπιστευτικότητας, γ) δεν ενδιαφερόταν, δ) δεν το χρειαζόταν, ε) φοβόταν ότι θα τρομοκρατηθούν, στ) θεώρησαν ότι θα ήταν πολύπλοκη διαδικασία

και ζ) είχαν προβλήματα όρασης. Τελικά, κατόπιν συνομιλιών, η πλειοψηφία αυτών που είχαν αρνηθεί να δούνε τους ΗΙΦ τους, άλλαξαν γνώμη και ήθελαν να τους δούνε, επειδή: α) ανησύχησαν για πιθανά λάθη. β) αντιλήφθηκαν την αξία της επαφής με τον ΗΙΦ, γ) αντιλήφθηκαν ότι κάτι τέτοιο δεν προσβάλει το γιατρό τους, δ) είδαν τις ασφαλιστικές δικλείδες, ε) κατανόησαν ότι θα μπορούσαν να συνοδεύονται από ένα έμπιστο, δικό τους άτομο (Κουναλάκης, 2009).

Στην παραπάνω έρευνα θα προσθέσουμε μια αμερικανική έρευνα η οποία μελετά την ενδυνάμωση των καταναλωτών μέσα από την πρόσβαση στους ΗΙΦ τους. Συγκεκριμένα, η έρευνα αυτή θεωρεί ότι ο προσωπικός ΗΙΦ ενδυναμώνει τους καταναλωτές στο να διαχειριστούν την υγεία τους και επιφέρει υψηλές προσδοκίες στις σχέσεις φροντίδας υγείας μπορούν να βελτιώσουν τον τρόπο αλληλεπίδρασης μεταξύ του συστήματος και του ασθενή, για την παροχή της φροντίδας, πράγμα που αποκαλύπτει και την πιθανότητα καλύτερης ποιότητας και βελτιωμένων εκβάσεων. Σύμφωνα με το συμβούλιο «Markle Foundation's Personal Health Technology Council, υπάρχουν επτά αρχές για τους ασθενείς και καταναλωτές, όσον αφορά στην πρόσβαση στον προσωπικό ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο. Όσον αφορά και πάλι στο ζήτημα της διαλειτουργικότητας, οι διαλειτουργικοί ηλεκτρονικοί ιατρικοί φάκελοι έχουν τη δυνατότητα να παράγουν καλύτερα αποτελέσματα στη φροντίδα υγείας, ενώ παράλληλα βελτιώνουν την αποδοτικότητα της παροχής φροντίδας και μειώνουν το κόστος. Η εφαρμογή τους σίγουρα απαιτεί μαζικές αλλαγές σε όλα τα επίπεδα. Επίσης, σε πολλές περιπτώσεις, το κόστος της εφαρμογής μπορεί να βαραίνει μία μόνο ομάδα ενώ τα οφέλη να καρπωθούν πολλές ομάδες. Αυτό που χρειάζεται είναι μια επιτυχημένη στρατηγική όπου όλοι οι εμπλεκόμενοι να συνεργαστούν και η κατανομή των εργασιών να ωφελήσει όλα τα εμπλεκόμενα μέλη (Jia-lin et al., 2013).

Τέλος, όσον αφορά στα πλεονεκτήματα του ΗΙΦ αξίζει να δούμε και το θέμα του κόστους. Σε μια έρευνα που έγινε χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση κόστους-οφελών (cost-benefit analysis), προκειμένου να αποκαλυφθεί η οικονομική αποδοτικότητα ενός ΗΙΦ σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας. Η πραγματικότητα δείχνει ότι στην Αμερική, η υιοθέτηση των ΗΙΦ προχωρά αργά και το κόστος της εφαρμογής αποτελεί εμπόδιο. Υπάρχουν πολλές αναφορές ότι οι ΗΙΦ παρέχουν οικονομικό όφελος από την μείωση του κόστους και την αύξηση των οφελών αλλά οι επίσημες έρευνες είναι λίγες. Η συγκεκριμένη έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή ενός συστήματος ΗΙΦ στην πρωτοβάθμια φροντίδα μπορεί να αποδώσει

οικονομικό όφελος, αρκεί να ληφθούν υπόψη κάποιοι παράγοντες. Για παράδειγμα, δεν μπορεί να γίνει οικονομική ανάλυση για να μετρηθεί η ποιότητα φροντίδας, τα πιθανά ιατρικά λάθη ή η πρόσβαση στην πληροφορία.

Η επιτυχής εφαρμογή της Πληροφορικής στο χώρο της Υγείας ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία, απαίτησε τη δημιουργία και ανάπτυξη του ηλεκτρονικού φακέλου του ασθενούς, που εκφράζεται με την καταχώρηση όλων των δεδομένων του ασθενούς σε ηλεκτρονική μορφή και φαίνεται να αντιμετωπίζει τις αδυναμίες του έντυπου Φακέλου. Από τις μελέτες διαφόρων επιτροπών αλλά και από μεμονωμένες άλλες μελέτες που έγιναν τα τελευταία χρόνια με το ίδιο αντικείμενο, προκύπτει ότι ο Ηλεκτρονικός Φάκελος πρέπει να: Περιλαμβάνει έναν κατάλογο προβλημάτων, την παρούσα κατάσταση υγείας και ένα λειτουργικό επίπεδο. Περιλαμβάνει κλινικές αποφάσεις για την πορεία του ασθενούς. Ενώνεται με άλλους κλινικούς φακέλους. Προστατεύει το απόρρητο των ασθενών. Επιτρέπει την ασφαλή πρόσβαση μόνο στους χρήστες του κάθε στιγμή. Παρέχει υποστήριξη άμεση των δεδομένων που εισάγονται από τους χρήστες και επιτρέπει την εξαγωγή πορισμάτων διαθέσιμα στους ασθενείς και τις οικογένειες τους. Πέραν τούτου, τον Απρίλιο του 1991, το Ινστιτούτο Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών στις ΗΠΑ, πραγματοποίησε μελέτη για τη βελτίωση των Φακέλων των ασθενών, για την ικανοποίηση των ασθενών, για την ικανοποίηση των αναγκών της καλύτερης διαχείρισης των πληροφοριών καθώς και των αυξανόμενων τεχνολογικών προτεραιοτήτων. Οι υπεύθυνοι της μελέτης είχαν τις εξής αρμοδιότητες (Jia-lin et al., 2013) :

- Εξέταση της παρούσας κατάστασης των Φακέλων των ασθενών.
- Ταυτοποίηση των εμποδίων στην ανάπτυξη και χρήση των βελτιωμένων φακέλων.
- Υπόδειξη οδών για υπέρβαση των εμποδίων στους βελτιωμένους φακέλους.
- Ανάπτυξη μιας ερευνητικής ατζέντας του ηλεκτρονικού συστήματος καταχωρήσεων.
- Υπόδειξη πολιτικών και στρατηγικών για την επίτευξη των βελτιώσεων.

Τα ερωτήματα που έπρεπε να απαντηθούν ήταν (Κουναλάκης, 2009):

1. Ποιοι είναι οι χρήστες των Φακέλων
2. Ποιες οι χρήσεις του

3. Ποια τα λειτουργικά χαρακτηριστικά που συναντούν τις ανάγκες των χρηστών.
4. Σε ποιες περιοχές δεν συναντούν οι διαθέσιμες τεχνολογικές πηγές τις ανάγκες των χρηστών.

3.4 Η ηλεκτρονική υγεία και το διαδίκτυο

Η ηλεκτρονική υγεία έχει άμεση σχέση με το Διαδίκτυο (Internet) και πολλές εφαρμογές της εξαρτώνται από αυτό. Είναι απαραίτητο στο σημείο αυτό να θυμίσουμε τον πιο ουσιαστικό ορισμό που έχει δοθεί για την ηλεκτρονική υγεία και περιγράφει σαφώς το περιεχόμενό της: Πολλές σκέψεις έχουν γραφτεί για τη σχέση αυτή ανάμεσα στην EHealth και το διαδίκτυο και κατά γενική ομολογία, τα περισσότερα άρθρα συγκλίνουν σε μια βασική προτεραιότητα; οι ασθενείς και οι πολίτες έχουν το δικαίωμα στην ιατρική πληροφόρηση μέσω διαδικτύου, απολαμβάνοντας όμως ένα καθεστώς ασφαλείας, εχεμύθειας, υπευθυνότητας και επαγγελματισμού από τους παρόχους των πληροφοριών αυτών. Είναι πραγματικότητα ότι τα ιατρικά δεδομένα είναι από τα πιο ευαίσθητα προσωπικά στοιχεία και πρέπει να αποτελούν αντικείμενο διαχείρισης με τη χρήση δικλείδων ασφαλείας (Mandl et al., 2008).

Στο σημείο αυτό οφείλουμε να αναφέρουμε, όσον αφορά στα δεδομένα υγείας, ότι η συλλογή και η επεξεργασία τους επιτρέπεται και χωρίς τη συγκατάθεση του υποκειμένου, όταν εκτελείται από πρόσωπο που ασχολείται κατ' επάγγελμα με την παροχή υπηρεσιών υγείας και υπόκειται σε καθήκον εχεμύθειας ή σε συναφείς κώδικες δεοντολογίας, υπό τον όρο ότι η επεξεργασία είναι απαραίτητη για την ιατρική πρόληψη, διάγνωση, περίθαλψη ή τη διαχείριση υπηρεσιών υγείας, σύμφωνα με το άρθρο 7 § 2 δ' ν. 2472/9719. Από την αναφορά του νόμου στη διαχείριση των υπηρεσιών υγείας προκύπτει ότι η ρύθμιση δεν περιορίζεται μόνο στην παροχή ιατρικών υπηρεσιών, αλλά εκτείνεται και στις διοικητικές λειτουργίες του τομέα της υγείας, όπως π. χ. την τήρηση αρχείου ασθενών, στατιστικής κλπ.

Συνεχίζοντας, σύμφωνα με τον Eysenbach, η ψηφιακή επανάσταση και το διαδίκτυο έχουν ανοίξει νέους τρόπους επικοινωνίας ανάμεσα στους καταναλωτές και τους παροχείς υγείας. Αφενός το διαδίκτυο επιτρέπει την μετάδοση εφαρμογών τηλεϊατρικής υψηλού επιπέδου και αφετέρου την ανταλλαγή ηλεκτρονικών μηνυμάτων ανάμεσα στους καταναλωτές και τους παροχείς υγείας, πράγμα που

μπορεί να οριστεί και σαν τηλεσυμβούλευση. Οι τεχνολογίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τηλε-συμβούλευση είναι:

α) Ανταλλαγή ηλεκτρονικών μηνυμάτων (e-mails)

β) Ομάδες συζητήσεων (newsgroups)

γ) Χώροι συζητήσεων (chatrooms)

Οι καταναλωτές μπορούν να στέλνουν e-mails σε γιατρούς και να ζητούν ιατρικές συμβουλές ή να ζητούν βοήθεια μέσα από ομάδες συζητήσεων και ιατρικές ιστοσελίδες όπου μπορεί και πάλι κάποιος γιατρός να ανταποκριθεί. Αυτό που παρατηρείται σε μια τέτοια αλληλεπιδραστική (interactive) σχέση ασθενή-γιατρού, είναι ότι λείπει η προσωπική επαφή με τον γιατρό και αυτό καθιστά την επικοινωνία ανώνυμη και απρόσωπη, λιγότερο επίσημη, αλλά και ίσως πιο άμεση όταν υπάρχει δυσκολία πραγματικής επίσκεψης σε ιατρείο. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να εκληφθούν και θετικοί και αρνητικοί και για αυτό το λόγο, ο Eysenbach προτείνει έξι αρχές όσον αφορά στην παροχή τηλεσυμβουλευσεων στο διαδίκτυο:

- Οι γιατροί που ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις των ασθενών στο διαδίκτυο πρέπει να έχουν υπόψη τους περιορισμούς της τηλεπικοινωνίας και την παγκοσμιότητα του διαδικτύου.
- Σε πολλές περιπτώσεις, η τηλεσυμβούλευση δικαιολογείται και νομιμοποιείται καθώς δεν είναι πάντα εφικτή η προσωπική επικοινωνία και εξέταση από κάποιο γιατρό.
- Οι ασθενείς που ζητούν βοήθεια και θέτουν ερωτήσεις μέσω διαδικτύου δεν πρέπει να αγνοούνται αλλά αντιθέτως να αντιμετωπίζονται προσεχτικά.
- Η συναίνεση των ασθενών στην πληροφορία απαιτεί δίκαιο και ειλικρινή προσδιορισμό.
- Οι επαγγελματίες υγείας και οι παροχείς πληροφοριών πρέπει να διατηρούν την εμπιστευτικότητα.
- Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ορίζουν τις διαδικασίες και να εκτελούν μέτρα ελέγχου ποιότητας.

Ο Eysenbach τέλος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς και οι γιατροί πρέπει να μάθουν να επικοινωνούν μεταξύ τους. Οι ασθενείς πρέπει να αναγνωρίσουν

ότι η διάγνωση και θεραπεία μέσω διαδικτύου είναι επικίνδυνη όταν λείπει η προηγούμενη προσωπική επαφή με τον γιατρό και οι γιατροί, από την πλευρά τους, πρέπει να είναι προσεχτικοί και να μην παρασύρονται σε διαγνώσεις και θεραπείες μέσω διαδικτύου όταν έχουν περιορισμένες πληροφορίες. Αυτό που απαιτείται είναι περισσότερη έρευνα ώστε να προσδιοριστεί καλύτερα η αποδοτικότητα και η ωφελιμότητα της τηλε-συμβούλευσης.

Στο σημείο αυτό αξίζει να δούμε τα αποτελέσματα δύο ερευνών που έχουν γίνει για τη χρήση του διαδικτύου από τους πολίτες αλλά και από τους επαγγελματίες υγείας. Όσον αφορά στους πολίτες, μια αμερικανική έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πολίτες που έχουν γενικώς καλή υγεία, δεν ψάχνουν συνήθως στο διαδίκτυο για ιατρικές πληροφορίες. Αντίθετα, οι πολίτες που δεν έχουν τόσο καλή υγεία, τείνουν να ψάχνουν στο διαδίκτυο για ιατρικές πληροφορίες. Εντούτοις, ο ρόλος αλλά και η ευθύνη των επαγγελματιών υγείας και συγκεκριμένα των γιατρών, είναι να ενημερώνουν τους ασθενείς για θέματα ποιότητας των ιατρικών πληροφοριών του διαδικτύου.

Μία έρευνα όμως που διεξήχθη σε γάλλους γιατρούς, όσον αφορά στην αναζήτηση ιατρικών πληροφοριών μέσω διαδικτύου, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρ' όλο που οι γιατροί κατέχουν τον απαραίτητο εξοπλισμό στα ιατρεία τους και παρ' όλο που γνωρίζουν την ανάπτυξη αλλά και την αναγκαιότητα της ηλεκτρονικής πληροφορίας, αποτυγχάνουν στις αναζητήσεις τους και δε ξαναπροσπαθούν. Άλλοι, εξακολουθούν να είναι διστακτικοί και επιθυμούν πιο απλές διαδικασίες στην αναζήτηση ηλεκτρονικής πληροφορίας. Το πιο σημαντικό όμως είναι ότι τους λείπει η γνώση. Επομένως, η έρευνα καταλήγει ότι αυτό που χρειάζεται είναι σωστή εκπαίδευση των γιατρών περί αναζήτησης πληροφοριών στο διαδίκτυο, περί προστασίας και αξιοπιστίας των δεδομένων και γενικώς υποστήριξη της δια βίου μάθησης.

Οι Eysenbach et al. (2004) αναφέρονται στη δύναμη του διαδικτύου αλλά στην αλληλεπιδραστική σχέση ασθενή-ερευνητή. Το γεγονός παραμένει ότι το διαδίκτυο είναι μια τεράστια πηγή πληροφοριών όπου οι άνθρωποι παραθέτουν τις απόψεις τους, τις ανησυχίες και τις επιθυμίες τους. Όλες αυτές οι πληροφορίες είναι πολύ σημαντικές και για τους ερευνητές, οι οποίοι χρησιμοποιώντας ποιοτικές αναλύσεις μπορούν να συστηματοποιήσουν ανάγκες, απόψεις και προτιμήσεις καταναλωτών και

επαγγελματιών υγείας, όσον αφορά στη φροντίδα υγείας. Αυτό που θεωρείται όμως άκρως απαραίτητο είναι τα ηθικά ζητήματα όπως η ασφάλεια των δεδομένων, η εμπιστευτικότητα και η διάκριση του «ιδιωτικού» και «δημόσιου» χώρου των ασθενών.

Το κύριο πρόβλημα στη χρησιμοποίηση δικτυακών κοινοτήτων από τους ερευνητές είναι η διάκριση του χώρου δηλαδή τι θεωρείται ιδιωτικό και τι δημόσιο. Στη γενικότερη σχέση ανάμεσα στην ηλεκτρονική υγεία και το διαδίκτυο μπορούμε να προσθέσουμε άλλη μια αλληλεπιδραστική κατηγορία, αυτή των καταναλωτών (οι ασθενείς αποτελούν καταναλωτές του προϊόντος της υγείας). Μέχρι στιγμής είδαμε την επαφή ανάμεσα σε καταναλωτή και γιατρό, καταναλωτή και ερευνητή και τώρα θα δούμε την άμεση σχέση του καταναλωτή με το διαδίκτυο.

Σύμφωνα με την Jennifer Marconi, το διαδίκτυο μπορεί να βελτιώσει την πρόσβαση στις ιατρικές πληροφορίες, να ενδυναμώσει και να εκπαιδεύσει τους καταναλωτές και να μεταδώσει την πληροφορία γρήγορα και με χαμηλό κόστος. Όμως, οι καταναλωτές πρέπει να έχουν πάντα υπόψη πιθανές συνέπειες που αφορούν σε νομικά, ποιοτικά και θέματα ασφάλειας. Όσον αφορά στα νομικά ζητήματα, η Jennifer Marconi θεωρεί ότι οι υποστηρικτές ιστοσελίδων πρέπει να αναπτύξουν πολιτικές ασφαλείας ώστε να προστατεύουν τα προσωπικά ιατρικά δεδομένα των ασθενών και γενικώς να παρέχουν σωστή καθοδήγηση στους καταναλωτές.

Όσον αφορά στην ασφάλεια, οι καταναλωτές πρέπει να έχουν υπόψη τους πιθανούς κινδύνους που ενέχονται στην πληροφόρηση και αγορά προϊόντων μέσω διαδικτύου και τέλος όσον αφορά στην ποιότητα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ότι οι ιατρικές πληροφορίες μέσω διαδικτύου μπορεί να είναι λανθασμένες, αβάσιμες, παραπλανητικές και απατηλές και έτσι να αποτελούν απειλή στη δημόσια υγεία. Στο σημείο αυτό μπορούμε να προσθέσουμε τα επτά κριτήρια που παρουσιάζονται στην έκθεση του Health Summit Working Group, υπό την επίβλεψη του Health Information Technology Institute της μη κερδοσκοπικής εταιρίας Mitretek Systems. Τα κριτήρια αυτά παρουσιάζονται στην έκθεση «Καθορίζοντας την ποιότητα της ιατρικής πληροφορίας στο διαδίκτυο» (Assessing the quality of Internet health information) και αφορούν στους καταναλωτές όταν ψάχνουν πληροφορίες υγείας στο διαδίκτυο, δίνοντας τους τη δυνατότητα να εκτιμήσουν την πληροφορία (Josang, 2008).

- ✚ Αξιοπιστία (credibility): περιλαμβάνει πηγές, σχετικότητα, ωφέλεια και σωστή ανασκόπηση των προωθημένων πληροφοριών.
- ✚ Περιεχόμενο (content): πρέπει να είναι ακριβές και ολοκληρωμένο.
- ✚ Αποκάλυψη σκοπού (disclosure): πληροφόρηση του χρήστη για το σκοπό της ιστοσελίδας και πιθανής συλλογής πληροφοριών από την ιστοσελίδα.
- ✚ Υπερσυνδέσεις (links): πρέπει να εκτιμώνται αναφορικά με τη σχετικότητα τους στο βασικό περιεχόμενο της ιστοσελίδας.
- ✚ Σχεδίαση (design): η ιστοσελίδα πρέπει να είναι προσβάσιμη, καλά οργανωμένη και να δίνει τη δυνατότητα πλοήγησης και αναζήτησης πληροφοριών.
- ✚ Αλληλεπίδραση (interactivity): να υπάρχει η δυνατότητα ανταλλαγής πληροφοριών ανάμεσα στους χρήστες.
- ✚ Προειδοποίηση (caveat): διευκρινήσεις για το αν η ιστοσελίδα εμπορεύεται προϊόντα ή αν απλά παρέχει πληροφορίες.

Η πρόσβαση που απαιτείται έτσι ώστε καταναλωτές και γιατροί να συνεργάζονται στη λήψη αποφάσεων αφορά σε δύο κατηγορίες, σύμφωνα με τον Eysenbach (2011):

1. Πληροφορία σχετική με τον ασθενή (patient-related information) και αφορά σε διάγνωση, παθολογία, προσωπικούς παράγοντες ρίσκου.

2. Γενικές πληροφορίες (general information) και αφορά σε εξωτερικές ιατρικές αποδείξεις.

Ωστόσο, η επίτευξη επιλογών του ασθενή με βάση τις αποδείξεις (evidence-based patient choice - EBPC) δεν γίνεται μόνο με την πληροφόρηση του. Ο ασθενής πρέπει να προωθηθεί στην εκτίμηση της πληροφορίας και πώς αυτή μπορεί να υιοθετηθεί με βάση τις προσωπικές του ανάγκες.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυτό που απαιτείται είναι περισσότερη έρευνα ώστε να προσδιοριστεί καλύτερα η αποδοτικότητα και η ωφελιμότητα της τηλεσυμβούλευσης γενικότερα. Είναι χρήσιμο να παρατηρήσουμε τα αποτελέσματα ποιοτικής έρευνας που πραγματοποιήθηκε σε χρήστες που αναζητούσαν ιατρικές πληροφορίες στο διαδίκτυο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, οι καταναλωτές εμφάνισαν να υιοθετούν ορισμένα κριτήρια όσον αφορά στην

αξιοπιστία των πληροφοριών υγείας στο διαδίκτυο. Τα κριτήρια παρουσιάζονται παρακάτω (Henwood et al., 2003):

1)Εγκυρότητα πηγών: από πού προέρχεται η πληροφορία και κατά πόσο είναι επίσημη και επαγγελματική.

2)Πλάνο και εμφάνιση: ευχάριστη και επαγγελματική εμφάνιση της ιστοσελίδας.

3)Διαφήμιση: η αξιοπιστία της ιστοσελίδας μπορεί να επηρεαστεί από διαφημιστικά συνθήματα.

4)Αναγνωσιμότητα: τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα απλά και κατανοητά για τους χρήστες

5)Υπερσυνδέσεις: αν μια ιστοσελίδα είναι αξιόπιστη τότε και οι υπερσυνδέσεις του αναμένονται εξίσου αξιόπιστες.

6)Φωτογραφία του ιδιοκτήτη της ιστοσελίδας: οι χρήστες αισθάνονται πιο άνετα αν δούνε τη φωτογραφία ενός ανθρώπου που χαμογελάει αληθινά.

7)Email: δυνατότητα επικοινωνίας με τον ιδιοκτήτη

8)Πιστοποιητικά και προσόντα: ο ιδιοκτήτης να κοινοποιεί, αν είναι δυνατόν, προηγούμενες δουλειές του και το βιογραφικό του.

9)Ενημέρωση περιεχομένου: οι χρήστες θέλουν ενημερωμένες και τρέχουσες πληροφορίες.

10)Ασφάλεια και υποστήριξη: το περιεχόμενο της ιστοσελίδας πρέπει να ελέγχεται από αρμόδιες υπηρεσίες

3.5 Διαδραστικές ηλεκτρονικές τεχνολογίες και επικοινωνίες στον τομέα της υγείας

Όσον αφορά τις διαδραστικές ηλεκτρονικές τεχνολογίες και τις επικοινωνίες στον τομέα της υγείας (interactive eHealth technologies and communications) και τη δυνατότητα πολύ-λειτουργικότητας τους έχουν περιγραφεί οι παρακάτω σύγχρονες δυνατότητες:

3.5.1. Διαχείριση ηλεκτρονικών δεδομένων υγείας μέσω τεχνολογιών Web 2.0, “Web 2.0 Managing Electronic Health Data”

Πρόκειται για μία εκκολαπτόμενη τεχνολογία, όπου παρέχεται στους ασθενείς μια ειδική πλατφόρμα που ονομάζεται “CareZone”, και χρησιμεύει στο να αυτό-διαχειρίζονται διαδικτυακά τα προσωπικά ιατρικά δεδομένα. Απευθύνεται κυρίως σε ομάδες υπερήλικων ή σε κηδεμόνες που διαχειρίζονται δεδομένα που αφορούν στη φροντίδα των παιδιών τους. Σύμφωνα με άρθρο του περιοδικού New England Journal of Medicine θεωρείται ότι η εν λόγω πλατφόρμες συνιστούν μία καινοτομία, που αντιστρέφει την τρέχουσα παραδοσιακή προσέγγιση καταχώρησης και αξιοποίησης των ιατρικών δεδομένων, όπου οι χρήστες έχουν άμεση πρόσβαση και συνεπώς τη δυνατότητα αυτό-διαχείρισης των ιατρικών τους δεδομένων (Mandl et al., 2008).

3.5.2. Ηλεκτρονικά συστήματα αξιολόγησης υπηρεσιών υγείας, “Online Reputation Systems and Healthcare”

Η χρήση των (Yelp, Amazon, Reddit) όπου παρέχεται η δυνατότητα στους χρήστες να αξιολογούν διαδικτυακά σε καθημερινή βάση τις ιατρικές υπηρεσίες.

3.5.3. Διαδικτυακές κοινωνικές ομάδες υποστήριξης, “Social Media Patient Support Communities”

Οι χρήστες μπορεί να αναζητούν ιατρικές συμβουλές διαδικτυακά και να συμμετέχουν σε ομάδες που δε συντάσσονται μόνο από επαγγελματίες υγείας, αλλά και από άλλους χρήστες ή συγκεκριμένες κοινωνικές ομάδες. Σκοπός είναι η αναζήτηση οποιασδήποτε πληροφορίας πάνω σε ένα θέμα υγείας, όπως για παρουσίαση και συζήτηση κοινών προβλημάτων και εμπειριών, για παροχή αμοιβαίας υποστήριξης και για συζήτηση θεμάτων που αφορά τη διάγνωση και θεραπεία (Henwood et al., 2003).

3.5.4. Αξιοποίηση των βιντεοπαιχνιδιών για προαγωγή της υγείας, “Gamification of Health”.

Ο όρος “Gamification” περιγράφει τη γενική τάση αξιοποίησης του βιντεοπαιχνιδιού “video-game” για την ενημέρωση πάνω σε θέματα υγείας, πρόληψης νοσημάτων και προώθησης υγιεινού τρόπου ζωής και συμπεριφοράς. Η τάση αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι τα βιντεοπαιχνίδια έχουν μια διάχυτη επίδραση στις νεότερες ηλικίες και μπορούν να επηρεάσουν ευεργετικά την ομάδα αυτή,

κυρίως σε θέματα μετάδοσης σεξουαλικών νοσημάτων, όπως την πρόληψη του HIV, ή ακόμα να παρέχει πληροφορίες σε παιδιά και εφήβους που υποβάλλονται σε θεραπεία για συγκεκριμένες ασθένειες, όπως ο καρκίνος⁴.

3.5.5. Υπηρεσίες υγείας που βασίζονται στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, “Social Media-Based Health Services”.

Στηρίζεται στη διαδικτυακή επικοινωνία με διάφορους τρόπους μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και των ασθενών-χρηστών. Θεωρείται ότι θα βοηθήσει ιδιαίτερα τις αναπτυσσόμενες χώρες με ανεπαρκείς υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, όπου η εφαρμογή της ηλεκτρονικής κοινωνικής δικτύωσης με επαγγελματίες υγείας θα αποτελεί μια εναλλακτική οδό άμεσης παροχής υπηρεσιών υγείας. Επίσης οι εφαρμογές ηλεκτρονικής κοινωνικής δικτύωσης θεωρείται ότι αποτελούν ένα βασικό εργαλείο για την έγκαιρη ενημέρωση και επικοινωνία κατά τη διάρκεια φυσικών καταστροφών και παγκόσμιων επιδημιών εισάγοντας έτσι και τον πρόσφατο όρο “Infodemiology” (Eysenbach, 2011) .

3.6 Η αυξητική τάση αναζήτησης ιατρικής πληροφορίας στο διαδίκτυο

Η τάση της χρήσης του διαδικτύου από τον καταναλωτή-χρήστη για την ανεύρεση ιατρικής πληροφορίας “consumer seeking health information” ποικίλλει από χώρα σε χώρα όμως θεωρείται ότι παρουσιάζει παγκοσμίως αυξανόμενους ρυθμούς και τα τελευταία χρόνια μάλιστα με εκθετικό ρυθμό (Powell et al., 2011). Από την άλλη μεριά, ανθίζει αναπόφευκτα και η δημιουργία ηλεκτρονικών σελίδων “websites” (ΗΣ) που παρέχουν ιατρική πληροφορία και σύμφωνα με νεότερα δεδομένα πάνω 70.000 ηλεκτρονικοί ιστότοποι με παροχή ιατρικής πληροφορίας έχουν καταγραφεί (Grandinetti, 2000).

Σύμφωνα με ετήσια στατιστική καταγραφή του American Life project το 1997 περίπου το 43% των χρηστών διαδικτύου αναφέρουν «επισκεψιμότητα» σε ΗΣ για ανεύρεση ιατρική πληροφορίας, ενώ μόλις το 2000 το ποσοστό ανέρχονταν σε 63%. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σε πάνω από 100 εκατομμύρια καταναλωτές το 2010 με μία συχνότητα ψαξίματος που αναλογεί

⁴ Itu-t technology watch report, “trends in video games and gaming”.

περίπου μία φορά τον μήνα. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα που καταδεικνύει την έκταση αυτού του φαινομένου είναι το παρακάτω: Σύμφωνα με δεδομένα του “National Library of Medicine, NML” όταν αποφασίστηκε ότι το MedLine μπορεί να είναι προσβάσιμο στο ευρύ κοινό των καταναλωτών με τη χρήση του διαδικτύου, η επισκεψιμότητα του εκτοξεύτηκε σε 250.000 καταναλωτές/ την ημέρα με μία ετήσια αύξηση από 7 εκατομμύρια το 1997 σε 120 εκατομμύρια το 1998 (Baxter, 2010).

Αναφέρεται ότι πάνω από το 1/3 των επισκεπτών ήταν καταναλωτές που έψαχναν για μία συγκεκριμένη ιατρική πληροφορία. Βασισμένη σε αυτά τα ποσοστά, η NML αποφάσισε να αναπτύξει μία σελίδα που να είναι αποκλειστικά προσανατολισμένη στον καταναλωτή χωρίς εξειδικευμένη γνώση του αντικειμένου που ονομάζεται πλέον MedLinePlus. Οι παράγοντες επιγραμματικά που οδήγησαν τους καταναλωτές (το ευρύ κοινό) στην προσπάθεια ανεύρεσης ιατρικής πληροφορίας διαδικτυακά είναι σύμφωνα με μελέτες, η ανάπτυξη μοντέλων παροχής υγείας προσανατολισμένων στους καταναλωτές “consumer oriented healthcare models”, η ραγδαία αύξηση της ιατρικής πληροφορικής, το χαμηλό ή ανύπαρκτο κόστος, η δυνατότητα αυτοδιαχείρισης και πρόληψης ασθενειών, η αύξηση του γερασμένου πληθυσμού με αυξημένες ιατροφαρμακευτικές ανάγκες, και τέλος το αυξανόμενο ενδιαφέρον για εναλλακτικές μορφές και προσεγγίσεις παροχών υγείας. Επιπρόσθετα οι καταναλωτές αναφέρουν ως βασικά προτερήματα των διαδικτυακών ιστοτόπων ιατρικής πληροφορίας την άνεση-ευκολία πρόσβασης, την ανωνυμία και τη ποικιλομορφία πηγών ιατρικής πληροφορίας (Buchmueller, 2009; Miller et al., 2009).

3.7 Η ηλικία, το φύλο και οι φυλετικές διαφορές των χρηστών που αναζητούν ιατρική πληροφορία

Οι πρώτοι χρονολογικά χρήστες του διαδικτύου που αναζητούσαν ιατρική πληροφορία ήταν στην πλειοψηφία τους ενήλικες άρρενες της λευκής φυλής. Από τότε μέχρι σήμερα τα στερεότυπα των χρηστών για αναζήτηση ιατρικής πληροφορίας έχουν καταρριφθεί και εν πολλοίς αντανακλούν πλέον την παγκόσμια πληθυσμιακή σύσταση. Κάνοντας μία ιστορική αναδρομή των προηγούμενων δεκαετιών, όσον αφορά το φύλο οι άρρενες χρήστες προέβαιναν στο μεγαλύτερο ποσοστό σε διαδικτυακή ιατρική αναζήτηση πληροφορίας μέχρι το 1999. Έκτοτε παρατηρήθηκε

μία αναστροφή της αναλογίας και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα θήλεα αυξήθηκαν σημαντικά 32% έναντι 20% των αντρών το 1999⁵.

Γενικά θεωρείται πλέον ότι οι γυναίκες αναζητούν συχνότερα ιατρική πληροφόρηση σε σχέση με τους άντρες πιθανώς λόγω και των ρόλων που επωμίζονται ως μητέρες (health caring roles). Σύμφωνα με τα δεδομένα του ιδρύματος Health on the Net Foundation (HON) το 60% πλέον των χρηστών που αναζητούν ιατρική πληροφορία είναι γυναίκες⁶.

Όσον αφορά τις φυλές παλαιότερα θεωρείτο ότι οι περισσότεροι χρήστες ήταν της λευκής φυλής και σε μικρότερο βαθμό της μαύρης ως απόρροια του αναφερόμενου υψηλότερου οικονομικού status και μορφωτικού επιπέδου των λευκών (57% έναντι 43% αντίστοιχα). Από την άλλη πλευρά νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι οι χρήστες της μαύρης φυλής εμπιστεύονται περισσότερο το διαδίκτυο ως μέσο και εργαλείο πληροφόρησης ακόμα και για ζητήματα ιατρικού ενδιαφέροντος. Η δημοτικότητα της χρήσης του διαδικτύου για αναζήτηση ιατρικής πληροφορίας μεταξύ των Αφροαμερικανών χρηστών ολοένα και αυξάνεται με εξαμηνιαία αύξηση του ποσοστού ανά 6%⁷.

Η τάση υψηλότερου ποσοστού αναζήτησης των Αφροαμερικανών πιθανώς να οφείλεται σε οικονομικούς λόγους και να αντανakλά σε μικρότερο βαθμό την αδυναμία πρόσβασης στις παραδοσιακές πηγές ιατρικής πληροφόρησης. Όπως προαναφέρθηκε οι πρώτοι χρήστες κυμαίνονται ηλικιακά από 40 έως 60 ετών. Ο σκοπός όμως του διαδικτύου ήταν να γίνει ευρέως γνωστό και σε μικρότερες ηλικίες που χαρακτηρίζονται ως το πιο οικονομικά ανταγωνιστικό καταναλωτικό κοινό. Πλέον ο σκοπός αυτός έχει επιτευχθεί και η χρήση του διαδικτύου αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου το 45% των παιδιών στις Ηνωμένες Πολιτείες (30 εκατομμύρια) έχει πρόσβαση στο διαδίκτυο. Σε πολλά σχολεία της Αυστραλίας και της Ευρώπης μαθήματα διδάσκονται ηλεκτρονικά στο σχολείο και

⁵ The associated press. Study: Internet value appreciated by blacks. *The Gainesville sun*. 2000

⁶ Hon's fourth survey on the use of the internet for medical and health purposes. 1999;2012

⁷ Reuters. Gender gap has almost disappeared in us. 2000

εκπαιδεύονται να χρησιμοποιούν σωστά και εποικοδομητικά το διαδίκτυο (Voitl et al., 2004).

Όσον αφορά τον τομέα της υγείας έχουν σχεδιαστεί ειδικές ιστοσελίδες και υπάρχουν ηλεκτρονικές διευθύνσεις ειδικά για τη παιδική ηλικία. Όσον αφορά τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα υπάρχει ειδική ηλεκτρονική εκπαίδευση κυρίως για την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση αυτών των παθολογικών καταστάσεων. Η μέση ηλικία μεταξύ 40-60 ετών αποτελεί ακόμα και σήμερα την πλειοψηφία των χρηστών (>60%) που αναζητούν ιατρική πληροφορία στο διαδίκτυο σύμφωνα με μία HON μελέτη, ενώ οι υπερήλικες άνω των 60 ετών είναι μόνο 8%. Επίσης σύμφωνα με το American Life Project μόνο το 15% των χρηστών της σελίδας είναι άνω των 60 ετών (Garrett et al., 2011).

Το μικρό ποσοστό των υπερηλικών που αναζητούν ιατρική πληροφορία στο διαδίκτυο είναι ακόμα και σήμερα αρκετά χαμηλό και πιθανώς να αντανακλά την αδυναμία του για πρόσβαση σε ηλεκτρονικές πηγές λόγω ελλιπούς εκπαίδευσης (Zbib et al., 2011). Άλλα αίτια που απομακρύνουν τους ηλικιωμένους από τη χρήση του διαδικτύου για αναζήτηση ιατρικής πληροφορίας είναι οικονομικοί, και ψυχολογικοί, όπως για παράδειγμα ο φόβος έλλειψης εμπιστευτικότητας και ανωνυμίας. Από την άλλη, οι υπερήλικες είναι η βασική κοινωνική ομάδα που πάσχει από διάφορες παθολογικές καταστάσεις και που θα μπορούσε ενδεχομένως να βοηθηθεί αισθητά από ιατρικές ιστοσελίδες. Η μοναξιά, η κατάθλιψη, η έκπτωση νοητικών λειτουργιών είναι καταστάσεις που δυνητικά θα μπορούσαν μερικώς να αντιμετωπιστούν ειδικά με on line support groups (Gallagher et al., 2009).

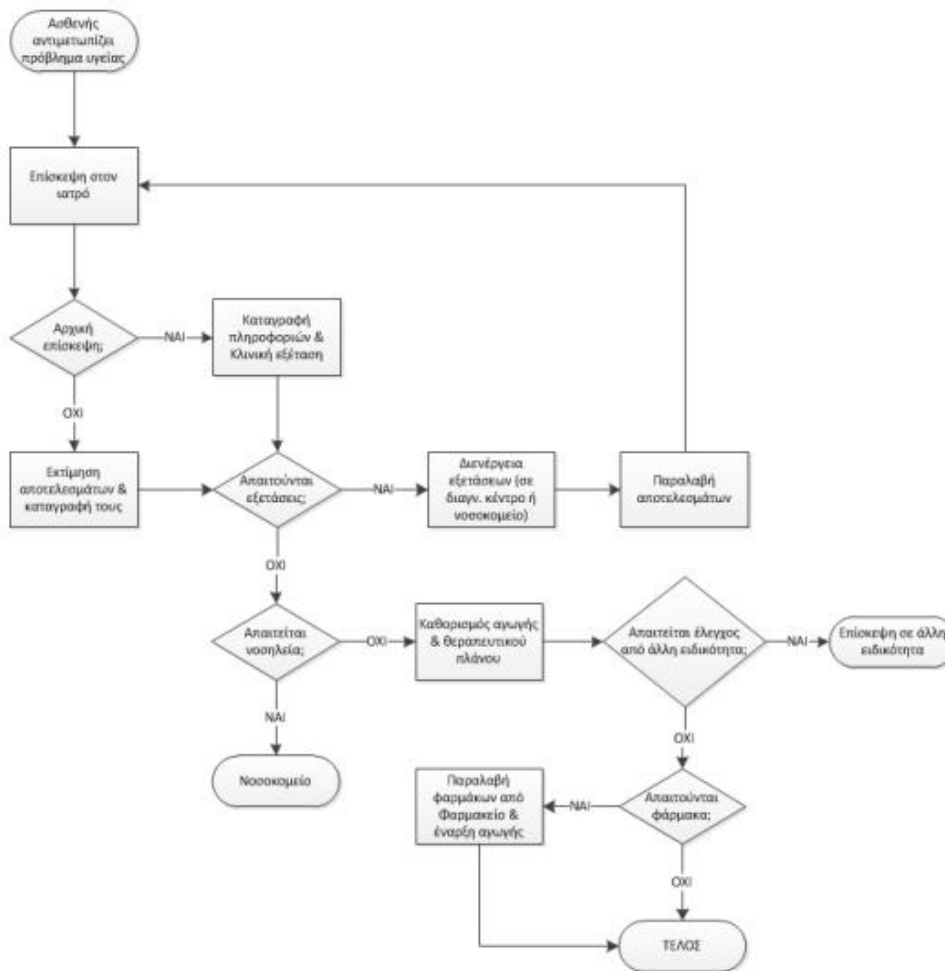
Κεφάλαιο 4: Big Data & Cloud Computing στην Υγεία

Η τεχνολογία αλλάζει με γρήγορους ρυθμούς και έχει άμεσο αντίκτυπο στις ζωές μας και σε όλους τους τομείς της βιομηχανίας. Ο τομέας της υγείας που είναι από τους μεγαλύτερους παγκοσμίως, έχει αυξανόμενο ρυθμό ανάπτυξης, έχει γίνει πόλος έλξης των εταιρειών τεχνολογίας. Οι νέες εξελίξεις δημιούργησαν τις κατάλληλες συνθήκες για καινοτόμες συνεργασίες των δύο κλάδων με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών και της άνθησης της ψηφιακής υγείας.

Συσκευές όπως τα smartphones και οι φορητοί αισθητήρες αλλά και οι εξελίξεις στη γενετική δημιουργούν μεγάλο όγκο δεδομένων. Τα δεδομένα αυτά ανήκουν στην κατηγορία των big data, τα οποία βρίσκονται στο επίκεντρο της τεχνολογίας. Η σωστή ανάλυση και μελέτη αυτών μπορούν να συνεισφέρουν στην καλύτερη λειτουργία της αγοράς της υγείας, στη δημιουργία προϊόντων και υπηρεσιών με επίκεντρο τις ανάγκες των ασθενών και στην εξατομικευμένη κλινική φροντίδα, ανάλογα με τον τύπο ασθένειας και τα προσωπικά χαρακτηριστικά του πάσχοντα.

4.1 Η πρόκληση των πολλών διαθέσιμων δεδομένων στον χώρο της υγείας

Ο τομέας της υγείας είναι εκείνος που υιοθετεί πρώτος, αλλά και οδηγεί τις τεχνολογικές εξελίξεις. Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενα κεφάλαια, ο χώρος της υγείας έχει σημαντικά και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τα οποία τον διακρίνουν απαιτώντας ιδιαίτερη αντιμετώπιση στις προκλήσεις που θέτει, όπως για παράδειγμα, τα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα, τα θέματα ασφάλειας και διασφάλισης της ποιότητας των δεδομένων, κ.ά. Αναλογιζόμενοι την λειτουργία του συστήματος υγείας και ιδίως την καθημερινή λειτουργία των νοσηλευτικών ιδρυμάτων, μπορεί κανείς να διακρίνει επιμέρους χαρακτηριστικά που αρχικά περνούν απαρατήρητα. Ας πάρουμε για παράδειγμα, μια τυπική περίπτωση ενός πολίτη που αντιμετωπίζει ένα πρόβλημα υγείας. Αρχικά, θα αναζητήσει την συμβουλή από τον οικογενειακό του ιατρό, ο οποίος ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα θα του προτείνει μια σειρά διαγνωστικών εξετάσεων και φαρμακευτικής αγωγής. Ο ασθενής θα οδηγηθεί επομένως σε ένα διαγνωστικό κέντρο ή σε ένα νοσοκομείο ή κλινική προκειμένου να εκτελέσει τις συγκεκριμένες εξετάσεις. Λαμβάνοντας τα αποτελέσματα, θα επιστρέψει στον ιατρό του και αν κριθεί απαραίτητο θα πρέπει να επισκεφτεί και ιατρό άλλης/ων ειδικότητας/ων με πιθανότητα διενέργειας και άλλων συμπληρωματικών εξετάσεων ή συμπληρωματικής αγωγής ή ακόμη και νοσηλείας (Εικόνα 4) (West et al., 2015).



Εικόνα 4: Ο συνήθης δρόμος αντιμετώπισης ενός προβλήματος υγείας.⁸

Το σενάριο που παρουσιάζεται στην Εικόνα 9.1 είναι πολύ πιθανόν να συμβεί αρκετές φορές στην ζωή ενός ανθρώπου. Ακολουθώντας πιο προσεκτικά την συγκεκριμένη πορεία και παρατηρώντας τα γεγονότα με μεγαλύτερη λεπτομέρεια, ανακύπτουν ενδιαφέροντα ευρήματα τα οποία ξεφεύγουν αρχικά της αντίληψής μας ή απλά περνούν απαρατήρητα. Ας ξαναδούμε λίγο το σενάριο από την αρχή (Shneiderman et al., 2013):

- Ο ασθενής πηγαίνει στον ιατρό, ο οποίος με την σειρά του συμπληρώνει το ιστορικό του ασθενή, τον εξετάζει κλινικά και καταγράφει όλες τις πληροφορίες (π.χ. ονοματεπώνυμο ασθενή, οδό και περιοχή κατοικίας, ηλικία,

⁸ www.britannica.com

ιατρικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό, κλινικά ευρήματα, διάγνωση, προτεινόμενη αγωγή, κ.λπ.).

- Στην συνέχεια ο ασθενής οδηγείται σε ένα διαγνωστικό κέντρο για την διεξαγωγή των εξετάσεων. Το διαγνωστικό κέντρο καταγράφει και πάλι τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή, τον παραπέμποντα ιατρό, την πιθανή φαρμακευτική αγωγή του ασθενή, τυχόν αλλεργίες (αν σχετίζονται με το είδος της εξέτασης), κ.ά.
- Ο ασθενής επιστρέφει στον ιατρό, ο οποίος με την σειρά του αξιολογεί τις εξετάσεις και προτείνει συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή ή/και παραπέμπει σε άλλη ειδικότητα ή για νοσηλεία (ανάλογα με την περίπτωση).
- Στην απλούστερη περίπτωση, ο ασθενής πηγαίνει σε ένα φαρμακείο για να πάρει τα φάρμακα που του συνταγογράφησε ο ιατρός. Εκεί, ο φαρμακοποιός καταχωρεί στο σύστημα την συνταγή μαζί με τα στοιχεία του ασθενή και του παραδίδει τα φάρμακα.
- Εναλλακτικά, ο ασθενής επισκέπτεται ακόμη έναν ιατρό, άλλης ειδικότητας, προκειμένου να διερευνήσει περαιτέρω την περίπτωσή του. Η διαδικασία που ακολουθείται και εδώ είναι η ίδια με την περίπτωση της επίσκεψης στον πρώτο ιατρό.
- Ανάλογα με την σοβαρότητα της κατάστασης, ο ασθενής οδηγείται για νοσηλεία σε ένα νοσηλευτικό ίδρυμα. Εκεί, αφού δώσει τα απαιτούμενα στοιχεία του στο γραφείο κίνησης, εξετάζεται από ιατρούς της κατάλληλης ειδικότητας και στη συνέχεια οδηγείται στον όροφο νοσηλείας. Παράλληλα, διενεργούνται όλες οι απαιτούμενες εξετάσεις. Αφού ληφθούν τα αποτελέσματα, αξιολογούνται από τους ιατρούς και χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Όταν βελτιωθεί η κατάσταση της νοσηλείας του, λαμβάνει το εξιτήριο και αποζημιώνει το νοσηλευτικό ίδρυμα με το αναλογούν ποσόν. Όλα τα έγγραφα σχετικά με την νοσηλεία του δρομολογούνται στα κατάλληλα τμήματα μέσα και έξω από το νοσοκομείο (π.χ. αρχείο του νοσοκομείου, ασφαλιστικός φορέας του ασθενή, κ.λπ.).

Ο ανωτέρω δρόμος αντιμετώπισης μιας τυπικής ασθένειας μπορεί να ακολουθήσει ένα οποιοδήποτε μονοπάτι ανάλογα με την περίπτωση του ασθενή (σοβαρότητα, κλινικά ευρήματα, κ.ο.κ.). Έχοντας πλέον δώσει σημασία στις λεπτομέρειες κάθε βήματος του ασθενή, ανακύπτουν σημαντικά συμπεράσματα.

Κάθε φορέας ή επαγγελματίας υγείας αναζητά, καταγράφει και διατηρεί αρχείο με τα (West et al., 2015):

- δημογραφικά στοιχεία του ασθενή (π.χ. ονοματεπώνυμο, πατρώνυμο, τηλέφωνα επικοινωνίας, κατοικία, κ.ο.κ.),
- κλινικά ευρήματα (κλινική εξέταση),
- διαγνωστικά ευρήματα (αποτελέσματα πρόσφατων ή παλαιότερων εξετάσεων),
- στοιχεία ασφάλισης (π.χ. ιδιωτική ασφάλιση, δημόσια ασφάλιση, ανασφάλιστος, ιδιώτης),
- ιατρικό ιστορικό,
- οικογενειακό ιστορικό,
- κοινωνικό ιστορικό.

Όλα τα ανωτέρω συμβαίνουν όμως κάθε φορά που ο ασθενής ακολουθεί ένα από τα μονοπάτια αντιμετώπισης της κατάστασης της υγείας του. Ας αναλογιστούμε τώρα τον χρόνο που δαπανάται από τον εργαζόμενο / επαγγελματία υγείας για την καταγραφή ή αναζήτηση των συγκεκριμένων πληροφοριών από κάθε σημείο με το οποίο έρχεται σε επαφή ο ασθενής. Τέλος, ας προσπαθήσουμε να σκεφτούμε τον όγκο των δεδομένων που πρέπει να αποθηκεύονται προκειμένου να έχουμε πρόσβαση στις επιθυμητές πληροφορίες. Πολλαπλασιάζοντας όλα αυτά επί τον αριθμό των επισκέψεων που πραγματοποιούνται για κάθε έναν πολίτη επί τον όγκο των δεδομένων που παράγονται σε κάθε επίσκεψη για το ίδιο σημείο (π.χ. ιατρός, νοσηλευτικό ίδρυμα, διαγνωστικό κέντρο), προκύπτει ένα μοναδικό και απλό συμπέρασμα. Τα δεδομένα είναι απίστευτα πολλά! Τόσα πολλά, που είναι πλέον αδύνατον να συγκεντρωθούν από έναν φορέα και να είναι εύκολα επεξεργάσιμα και διαχειρίσιμα. Χωρίς αυτά όμως είναι αδύνατη η βελτίωση στην παροχή υπηρεσιών υγείας. Χωρίς άμεση και εύκολη πρόσβαση στην επιθυμητή πληροφορία, είναι αδύνατη η επιθυμητή εξέλιξη της επιστήμης, η διεξαγωγή ερευνών, η ανεύρεση νέων θεραπειών και φαρμάκων, κ.ά. Τα δεδομένα είναι αυτά που μας βοηθούν στην περαιτέρω καινοτομία και πρόοδο. Η δε κατάλληλη ομαδοποίηση, σύγκριση και συσσώρευσή τους, ανάλογα με την περίπτωση, επιτρέπει τη βέλτιστη το δυνατόν παροχή υπηρεσιών υγείας. Ο όγκος των δεδομένων ξεπερνά επομένως κάθε προηγούμενο και ο ρυθμός αύξησής τους είναι σχεδόν εκθετικός. Απαιτούνται λοιπόν

νέες τεχνικές και τεχνολογίες για να μπορέσουμε να αποκομίσουμε τα μέγιστα από αυτό τον πλούτο πληροφοριών και εν δυνάμει γνώσεων (Shneiderman et al., 2013).

Ο ψηφιακός κόσμος απαιτεί λύσεις βασισμένες σε δεδομένα. Πρόσφατες επιχειρηματικές προσπάθειες αποδεικνύουν το αληθές (βλέπε Facebook και Google). Η Κοινωνία της Πληροφορίας και η Κοινωνία της Γνώσης στην οποία ζούμε βασίζονται σε αυτό ακριβώς το πολύτιμο συστατικό, τα δεδομένα (περισσότερες πληροφορίες σχετικά, δίνονται εκτενέστατα στα πρώτα κεφάλαια του παρόντος συγγράμματος). Οι τεχνολογίες των Big Data ήρθαν για να αντιμετωπίσουν ακριβώς αυτό το γεγονός, δηλαδή να απαντήσουν στην ανάγκη για έξυπνη και εύκολη «εκμετάλλευση» του χαοτικού όγκου δεδομένων που υφίστανται σήμερα. Αν και έχουν δοθεί πολλοί ορισμοί για τον ορισμό των Big Data οι περισσότεροι από αυτούς συνηγορούν στην ύπαρξη των λεγόμενων τεσσάρων «V» (Kamal et al., 2014):

- Volume (Όγκος). Ο τεράστιος όγκος δεδομένων που παράγεται, αποθηκεύεται και ανταλλάσσεται.
- Velocity (Ταχύτητα). Η ανάγκη για συνεχή και επαναλαμβανόμενη ανάλυση σε πραγματικό χρόνο.
- Variety (Ποικιλία). Τα δεδομένα μπορεί να έχουν διαφορετική μορφή, ώστε να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν με ενιαίο τρόπο.
- Veracity (Ακρίβεια). Θέματα σχετικά με την αβεβαιότητα και την εμπιστοσύνη των δεδομένων.

Η ανάγκη για νέους, έξυπνους τρόπους χειρισμού των δεδομένων είναι πλέον επιτακτική. Ο χώρος της υγείας είναι ένας από αυτούς που παράγουν και καταναλώνουν τεράστιες ποσότητες πληροφοριών και δεδομένων κάθε δευτερόλεπτο, ενώ η ανάγκη για την βέλτιστη χρησιμοποίησή τους για την εξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων είναι αδιαμφισβήτητη. Ένας άλλος όρος που χρησιμοποιείται σήμερα, είναι αυτός των Big Data Analytics, ο οποίος αφορά ουσιαστικά την ανάγκη για εξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων και προβλέψεων, με στόχο την βελτίωση των διαδικασιών ενός οργανισμού και την λήψη αποφάσεων. Στο ίδιο μήκος κύματος, οι Frost & Sullivan εισήγαγαν την έννοια του Advanced Health Analytics. Σε σχέση με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά των δεδομένων, μπορούμε να δώσουμε τον ακόλουθο ορισμό για τον χώρο της υγείας (Shneiderman et al., 2013):

- Volume (Όγκος). Ο όγκος των δομημένων και μη δομημένων δεδομένων υγείας είναι τεράστιος και μεγαλώνει ακόμη περισσότερο αν μπορούσαμε να συλλέξουμε τα δεδομένα από τους διαφορετικούς φορείς και επαγγελματίες υγείας.
- Velocity (Ταχύτητα). Η ανάγκη για την ανάλυση των παραγόμενων δεδομένων σε πραγματικό χρόνο είναι επιτακτική. Απαιτούνται επομένως νέοι αλγόριθμοι και προηγμένες τεχνικές ανάλυσης για την εξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων σε πραγματικό χρόνο.
- Variety (Ποικιλία). Τα δεδομένα στην υγεία προέρχονται από πολλές και διαφορετικές πηγές, ενώ δεν είναι δυνατή η άμεση σύγκριση και χρησιμοποίησή τους. Περισσότερες λεπτομέρειες αναφέρονται και στο κεφάλαιο 4 του παρόντος συγγράμματος σχετικά με τα πρότυπα και την διαλειτουργικότητα.
- Veracity (Ακρίβεια). Ο ευαίσθητος χαρακτήρας των δεδομένων στην υγεία σε συνδυασμό με την ανάγκη για ποιοτικά δεδομένα, έχει άμεση σχέση με την λήψη κρίσιμων αποφάσεων και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό αφορά το κατά πόσο μπορούμε ή όχι να εμπιστευτούμε τα συλλεχθέντα δεδομένα και την πηγή προέλευσής τους, προκειμένου να προχωρήσουμε σε περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση.

Η ανάγκη για συσσωρευμένη γνώση στο χώρο της υγείας είναι σχεδόν επιβεβλημένη και ο μόνος τρόπος για να την διεκδικήσουμε είναι μέσω των νέων τεχνολογιών και επιτευγμάτων που προσφέρονται σήμερα απλόχερα. Τα Big Data φαίνεται να αποτελούν τη λύση σε αυτό το πρόβλημα, μέσω της δυνατότητας που παρέχουν για άμεση επεξεργασία και εξαγωγή συμπερασμάτων από την θάλασσα των δεδομένων που υφίσταται, άσχετα με τη μορφή και την πηγή τους (Klimov et al., 2015).

Ένας ακόμη ενδιαφέρον τεχνολογικός κλάδος είναι αυτός του Cloud Computing ή αλλιώς Υπολογιστική Νέφος. Ουσιαστικά αφορά έναν εναλλακτικό τρόπο απόκτησης τεχνολογικών υπηρεσιών, υποδομών και εφαρμογών. Μέσω του Cloud Computing είναι δυνατή η απόκτηση των επιθυμητών υποδομών (π.χ. εξυπηρετητών και λογισμικού) μέσω του Internet ανάλογα με τη χρήση/κίνηση. Με πιο απλά λόγια, αφορά τον διαμοιρασμό υποδομών (υλικών και λογισμικού), ανάλογα με τις ανάγκες

του εκάστοτε χρήστη (π.χ. εταιρίας ή ατόμου). Οι υποδομές αυτές είναι απομακρυσμένα εγκατεστημένες και ο πελάτης μπορεί να τις ενοικιάσει ανάλογα με τις ανάγκες του. Με αυτό τον τρόπο εξοικονομεί πόρους, ενώ ταυτόχρονα δεν ασχολείται και με την συντήρηση και απαρχαίωση του εξοπλισμού, που θα έπρεπε σε διαφορετική περίπτωση να αγοράσει, ή την αγορά ακριβού λογισμικού. Ένα ακόμη θετικό στοιχείο είναι η δυνατότητα ανά πάσα στιγμή για άμεση κλιμάκωση των υποδομών, όταν αυξάνονται οι ανάγκες του πελάτη. Ο πελάτης του Cloud Computing μπορεί επομένως να ενοικιάσει υπηρεσίες και υποδομές (εξυπηρετητές, αποθηκευτικό χώρο, κ.ο.κ.), ανάλογα με τις ανάγκες του χωρίς να διαθέτει εξειδικευμένο τμήμα πληροφορικής και χωρίς να απασχολείται με τα σχετιζόμενα θέματα. Ο τρόπος αυτός αποδεικνύεται να είναι οικονομικά αποδοτικός, ειδικά όταν οι απαιτήσεις μεγαλώνουν (West et al., 2015).

Το Cloud Computing έρχεται να δώσει λύση στις ανάγκες των Big Data, μιας και απαιτούνται σημαντικά αυξημένες δυνατότητες και πόροι (π.χ. υπολογιστική ισχύ, αποθηκευτικό χώρο, κ.ά.). Οι απεριόριστοι πόροι που προσφέρονται μέσω του Cloud Computing επιτρέπουν την κατανομή του φόρτου εργασίας που απαιτούνται για τα Big Data, με τρόπο ώστε να είναι δυνατή η σε πραγματικό χρόνο επεξεργασία των τεράστιων όγκων των δεδομένων. Το Cloud Computing επιβάλλει τη χρησιμοποίηση νέων μεθόδων εκτέλεσης των εργασιών επεξεργασίας των δεδομένων ή απόκρισης των συστημάτων σε περίπτωση σφαλμάτων, κ.ο.κ., λόγω του διαμοιρασμού των εργασιών που εκτελούνται. Δεδομένων αυτών των δυνατοτήτων, το Cloud Computing έχει μπει για τα καλά στο χώρο της υγείας. Οι τεχνολογίες του νέφους παρέχονται με διάφορους τρόπους και μεθόδους, με τα αναμενόμενα οικονομικά οφέλη για τους πελάτες τους. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει ο πελάτης να γνωρίζει τι ακριβώς θέλει να πετύχει προκειμένου να επιλέξει το ενδεδειγμένο μοντέλο του Cloud Computing. Τα τρία βασικά μοντέλα του Cloud Computing είναι τα ακόλουθα (Vaitsis et al., 2010):

- Λογισμικό ως Υπηρεσία - Software-as-a-Service (SaaS): Οι επιθυμητές εφαρμογές παρέχονται με την μορφή υπηρεσίας και δεν απαιτείται η εγκατάστασή τους στους υπολογιστές του πελάτη. Ουσιαστικά πρόκειται για λογισμικό που χρησιμοποιείται μέσω του Internet και τρέχει σε κάποιο γνωστό φυλλομετρητή (web browser). Η εφαρμογή τρέχει σε υποδομές που

ανήκουν στον πάροχο του SaaS και πωλούνται ως επί το πλείστον σε μηνιαία ή ετήσια βάση.

- Πλατφόρμα ως Υπηρεσία - Platform-as-a-Service (PaaS): Αναφέρεται σε μια πλατφόρμα ή περιβάλλον που παρέχεται στον πελάτη ως υπηρεσία προκειμένου να μπορεί να αναπτύξει και να διαχειριστεί δικές του εφαρμογές. Και σε αυτή την περίπτωση, ο πελάτης έχει πρόσβαση στις συγκεκριμένες εφαρμογές μέσω ενός απλού φυλλομετρητή. Η πλατφόρμα αποτελείται από το απαιτούμενο λογισμικό (π.χ. λειτουργικό σύστημα, άλλες ενδιάμεσες εφαρμογές, πρωτόκολλα επικοινωνίας, κ.ά.) που επιτρέπει στις εφαρμογές να τρέχουν στο νέφος. Τα θέματα ασφάλειας, διαχείρισης, κλιμάκωσης των απαιτήσεων, κ.λπ., σε σχέση με το PaaS απασχολούν μόνον τον πάροχο της υπηρεσίας και όχι τον πελάτη, ο οποίος πληρώνει μια συνδρομή ανάλογα με τις απαιτήσεις του.
- Υποδομή ως Υπηρεσία - Infrastructure-as-a-Service (IaaS): Το συγκεκριμένο μοντέλο παρέχει πρόσβαση σε υποδομές σε ένα εικονικό περιβάλλον μέσω του δικτύου (π.χ. μέσω του Internet). Οι υποδομές αφορούν για παράδειγμα, εξυπηρετητές, άλλο υλικό (π.χ. διάθεση bandwidth, IP διευθύνσεων), κ.ά. Οι πελάτες και πάλι πληρώνουν ανάλογα με τη χρήση και τους πόρους που χρησιμοποιούν ή ενοικιάζουν. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι πως υπάρχει η δυνατότητα κλιμάκωσης των υποδομών ανά πάσα στιγμή ανάλογα με τις ανάγκες του πελάτη. Οι υλικές υποδομές (π.χ. εξυπηρετητές) μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικά κέντρα, όπου ο πάροχος είναι υπεύθυνος για την συντήρηση και ορθή λειτουργία τους. Με αυτό τον τρόπο δεν απαιτούνται έξοδα συντήρησης και διαχείρισης των υποδομών από τον πελάτη του IaaS.

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό από τα προαναφερθέντα, οι τεχνολογίες Μεγάλων δεδομένων (Big Data) και Υπολογιστικού Νέφους (Cloud Computing) συνεργάζονται άμεσα προκειμένου να επιτύχει κανείς το επιθυμητό αποτέλεσμα, τόσο στον τομέα της υγείας όσο και σε άλλους τομείς. Για την απόκτηση μιας πιο ολοκληρωμένης εικόνας και τη σύνδεση των τεχνολογιών αυτών με την πράξη, ακολουθεί η παρουσίαση κάποιων σημαντικών προσπαθειών στο χώρο της υγείας που εκμεταλλεύονται τις συγκεκριμένες τεχνολογίες (West et al., 2015).

4.2 Τεχνολογίες και εφαρμογές Big Data & Cloud Computing στην Υγεία

Οι ραγδαίες εξελίξεις στην τεχνολογία έχουν επιτρέψει την υλοποίηση εφαρμογών και καινοτομιών που υποβοηθούν σημαντικά την διεξαγωγή ερευνών σε κλίμακες που μέχρι πρότινος ήταν αδύνατον να διεξαχθούν. Το Υπολογιστικό Νέφος (Cloud Computing) και τα Μεγάλα Δεδομένα (Big Data) ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Σύμφωνα με έγκυρες μελέτες, ο χώρος της υγείας εμφανίζει μια μεγάλη αγορά και δυναμική που σχετίζεται με την ανάλυση των παραγόμενων δεδομένων. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, το 2016 αναμένεται το 95% των νοσοκομείων να χρησιμοποιεί Ηλεκτρονικούς Φακέλους Υγείας, που αντιστοιχεί σε μια αύξηση της τάξης του 171% σε σχέση με το 2011. Αυτό με την σειρά του, οδηγεί σε μια ολοένα και αυξανόμενη ανάγκη για υιοθέτηση λύσεων που μπορούν να επεξεργάζονται και να αναλύουν τα παραγόμενα δεδομένα υγείας σε πραγματικό χρόνο. Εκτιμάται πως το 2016 το 50% των νοσοκομείων στις ΗΠΑ θα έχει υλοποιήσει τέτοιου είδους λύσεις και τεχνολογίες (το 2011 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 10%), που αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 400%. Ταυτόχρονα, οι επενδύσεις σε νέες τεχνολογίες στον τομέα της υγείας αυξάνονται συνεχώς. Σύμφωνα με μελέτη, ο αριθμός των επενδύσεων από επιχειρηματικά κεφάλαια (Venture Capitals) έφτασε τις 104 στο πρώτο τρίμηνο του 2013 από 51 που ήταν το προηγούμενο τρίμηνο, με άντληση 493 εκατομμυρίων δολαρίων σε σύγκριση με τα 1,2 δις δολάρια που είχαν δαπανηθεί όλο το προηγούμενο έτος. Το μεγαλύτερο πλήθος των επιχειρηματικών κεφαλαίων αφορούσε εφαρμογές κινητής υγείας (m-Health), τηλευγείας, αξιολόγησης υπηρεσιών υγείας, κ.ά. (Vaitsis et al., 2010).

Η ολοένα και μεγαλύτερη υιοθέτηση τεχνολογικών λύσεων στο χώρο της υγείας, όπως οι ΗΦΥ, συνοδεύεται από την συλλογή όλο και περισσότερων ψηφιακών δεδομένων και πληροφοριών σε πληθώρα μορφών και από διάσπαρτες και ετερογενείς πολλές φορές πηγές. Τα παραδοσιακά τεχνολογικά εργαλεία δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν πλέον αυτό τον όγκο των δεδομένων και να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της εποχής. Αναδεικνύεται επομένως μια τεράστια αγορά, με επίκεντρο λύσεις που εστιάζουν στον τελικό χρήστη/πελάτη, χρησιμοποιώντας τεχνολογίες Big Data για να εκμεταλλευτούν στο έπακρο τις πολύτιμες γνώσεις που «κρύβονται» στα παραγόμενα και αποθηκευμένα δεδομένα του χώρου της υγείας, και η οποία μπορεί να αναδειχθεί μόνον με την κατάλληλη επεξεργασία, το συνδυασμό και τη σύγκρισή

των. Προηγμένες τεχνικές ανάλυσης μπορούν επομένως να βοηθήσουν στους περισσότερους τομείς του χώρου (π.χ. μείωση του κόστους λειτουργίας, βελτίωση των υπηρεσιών, ανακάλυψη νέων θεραπειών, κ.ο.κ.). Οι απαιτήσεις φυσικά σε αποθηκευτικό χώρο, σε υπολογιστική ισχύ, σε μνήμη, σε εξειδικευμένο λογισμικό, κ.ά., είναι προαπαιτούμενα για να μπορέσει κανείς να φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα (Klimov et al., 2015).

Η συνεργασία μεταξύ επιστημόνων και ερευνητών που βρίσκονται σε άλλα σημεία και ο συνδυασμός των ευρημάτων τους είναι πλέον εφικτός. Για παράδειγμα, το GÉANT αποτελεί το μεγαλύτερο δίκτυο επικοινωνίας για εκπαιδευτικούς και ερευνητές και τρέχει πάνω από ένα δίκτυο με ταχύτητα πολλών Gigabits. Το συγκεκριμένο δίκτυο ήδη συνδέει 34 εθνικά εκπαιδευτικά και ερευνητικά δίκτυα (National Research and Education Networks-NRENs) με ταχύτητες που φτάνουν τα 500 Gigabits/sec και χρησιμοποιείται από 50 εκατομμύρια χρήστες σε 10.000 ινστιτούτα στην Ευρώπη. Στο ίδιο μήκος κύματος, το δίκτυο EGEE (Enabling Grids for E-sciencE) χρησιμοποιεί 80.000 υπολογιστές σε 300 πόλεις σε 50 χώρες (Vaitsis et al., 2010).

Η ανάγκη για κατάλληλη πρόσβαση στα απομακρυσμένα πολλές φορές δεδομένα οδήγησε την Ευρώπη το 2002 να δημιουργήσει το ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructures), για λογαριασμό του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου, προκειμένου να αναπτύξει την διεθνή συνεργασία και την διασύνδεση των επιστημόνων σε Ευρωπαϊκό επίπεδο. Αρχικός σκοπός του ήταν να επιτύχει αποδόσεις της τάξης του peta-flop (αφορά την ικανότητα ενός υπολογιστή να εκτελέσει ένα τετράκις εκατομμύρια ή αλλιώς 10¹⁵ πράξεις κινητής υποδιαστολής ανά δευτερόλεπτο) μέχρι το 2010 και να φτάσει τα 10¹⁸ (exa-flop) πράξεις μέχρι το 2020. Από τότε, οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν καταφέρει να δημιουργήσουν τους λεγόμενους υπερ-υπολογιστές ή supercomputers (West et al., 2015).

Η αγορά των Big Data είναι συνεχώς αυξανόμενη. Πολλές είναι πλέον οι εταιρίες που απασχολούνται στον συγκεκριμένο χώρο και στον ιδιαίτερο τομέα της ανάλυσης δεδομένων υγείας. Ο χώρος των Big Data σχετίζεται, όπως γίνεται κατανοητό, τόσο με υποδομές όσο και με τεχνικές και μεθοδολογίες ανάλυσης (π.χ. υποδομές αποθήκευσης δεδομένων και τεχνικές παρακολούθησης και διαχείρισής των). Με την προϋπόθεση της ύπαρξης των προαναφερθέντων στοιχείων, εφαρμόζονται στη

συνέχεια εξειδικευμένα εργαλεία και τεχνολογίες ανάλυσης των Μεγάλων Δεδομένων (Big Data) για την εξόρυξη των πολύτιμων γνώσεων και προβλέψεων. Στη συνέχεια, οι προβλέψεις υιοθετούνται στο σύστημα επιχειρηματικής ευφυΐας του οργανισμού με τη χρήση των κατάλληλων εφαρμογών. Είναι απαιτούμενο φυσικά, το περιβάλλον των Big Data να ενταχθεί κατάλληλα στις υποδομές της επιχειρηματικής ευφυΐας του οργανισμού (Shneiderman et al., 2013).

4.3 Εργαλεία και προϊόντα Big Data & Cloud Computing

Η επιλογή μιας συγκεκριμένης λύσης δεν είναι αυτονόητη, μιας και κάθε μία παρουσιάζει κάποια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Όπως και στην υπόλοιπη βιομηχανία λογισμικού, ο τομέας των Big Data έχει δύο κύριες διαδρομές για να ακολουθήσει κανείς, την λύση του ανοικτού κώδικα ή την εμπορική λύση. Ακολουθεί μια σύντομη παρουσίαση των σημαντικότερων λύσεων που παρέχονται σήμερα. Η εταιρία IBM παρέχει την πλατφόρμα Info Sphere, η οποία εμπεριέχει τα ακόλουθα βασικά προϊόντα: (α) το Hadoop, το οποίο μπορεί και επεξεργάζεται και αναλύει όλων των τύπων τα δεδομένα τα οποία μπορεί να βρίσκονται σε συμπλέγματα εξυπηρετητών (server clusters), (β) τρόπο αποθήκευσης δεδομένων (data warehouse) για βελτιωμένη αναζήτηση βάσει της λειτουργίας της επιχείρησης και (γ) εξειδικευμένο λογισμικό για ανάλυση τεράστιου όγκου δεδομένων σε πραγματικό χρόνο. Περιλαμβάνει επίσης, υποστηρικτικές υπηρεσίες και εφαρμογές (π.χ. εργαλεία διαχείρισης του συστήματος, περιβάλλον ανάπτυξης, κα) και εργαλεία επιχειρηματικής ευφυΐας και ανάλυσης (Vaitsis et al., 2010).

Οι λύσεις ανοικτού κώδικα έχουν από την άλλη κάποια πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, ενώ επιτρέπουν στους χρήστες να χρησιμοποιούν όποιο εργαλείο θέλουν για την ανάλυση των δεδομένων, απαιτείται ιδιαίτερη προσπάθεια και χρόνος για να μπορέσει κάποιος να τις κάνει να λειτουργήσουν. Η τελική πλατφόρμα που θα επιλεγεί, σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να μπορεί να χειρίζεται την εισαγωγή, την επεξεργασία, την αποθήκευση και την αναζήτηση των δεδομένων και να παρέχει δυνατότητες ανάλυσης των. Η πλατφόρμα Apache Hadoop ήταν πρωτοπόρος σε αυτή την κατηγορία και την ακολούθησαν άλλες NoSQL βάσεις δεδομένων όπως η Cassandra και η MongoDB που μπορούν να χειριστούν τεράστιες ποσότητες δεδομένων. Το Apache Hadoop αποτελεί ουσιαστικά ένα πλαίσιο ανοικτού κώδικα που επιτρέπει την κατανομημένη επεξεργασία μεγάλου όγκου

δεδομένων, που βρίσκονται σε συμπλέγματα εξυπηρετητών και υποστηρίζει εφαρμογές που μπορούν και αναλύουν xetabyte δεδομένων (τόσο δομημένων όσο και αδόμητων) (Klimov et al., 2015).

Η πλατφόρμα Red Hat Enterprise Linux περιλαμβάνει τρόπο αποθήκευσης, μια ενδιάμεση εφαρμογή και ένα υβριδικό νέφος (το OpenStack) που επιτρέπουν την σύλληψη, επεξεργασία και ενσωμάτωση των μεγάλων δεδομένων (big data). Η εταιρία Cisco, έχει δημιουργήσει την πλατφόρμα Cisco Common Big Data Platform, που συνδυάζει τα big data με παραδοσιακές εφαρμογές και συστήματα και βασίζεται στο Cisco's Unified Computing System. Η συγκεκριμένη πλατφόρμα διαθέτει δυνατότητες επεξεργασίας, δικτύωσης και αποθήκευσης, ενώ μπορεί και συνεργάζεται με πληθώρα εμπορικών προϊόντων (π.χ. Datasta, Hortonworks, Cloudera, Oracle, SAP Hanna, Intel και Pivotal). Οι 10Gen, Cloudera και Amazon ήταν οι πρώτες πλατφόρμες Big Data που υποστήριζαν το Apache Hadoop και τεχνολογίες για μη σχεσιακές βάσεις δεδομένων (NoSQL), ενώ πρόσφατα εμφανίστηκαν και άλλες, όπως οι Amazon, DataStax, Neo Technologies, Hortonworks, Platfora, 10Gen και CouchBase. Αυτές είναι οι κυριότερες που υποστηρίζουν λύσεις NoSQL. Κάποια παραδείγματα NoSQL λύσεων είναι οι MongoDB, Neo4j, CouchBase, Cassandra και DynamoDB. Οι Platfora, Splunk, Karmasphere, Hadapt και Datameer είναι κάποιες ακόμη ολοκληρωμένες λύσεις για Big Data. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται συνοπτικά κάποιες από τις πιο διαδεδομένες πλατφόρμες και τεχνολογικές λύσεις για Big Data. Η 10Gen παρέχει μια από τις κυρίαρχες μη σχεσιακές βάσεις δεδομένων, την MongoDB, η οποία είναι ανοικτού κώδικα βάση δεδομένων, βασισμένη σε έγγραφα (document database) και μπορεί να συνδυαστεί άψογα με τη χρήση τεχνολογιών JSON (Java Script Object Notation), XML, κ.ά. Σύμφωνα με τα όσα υποστηρίζει η ίδια η εταιρία, η MongoDB είναι ευέλικτη, εύκολη στη χρήση, ενώ παρέχει υψηλές αποδόσεις, διαθεσιμότητα και αυτόματη κλιμάκωση (Shneiderman et al., 2013).

Μεταξύ άλλων σημαντικών χαρακτηριστικών, διαθέτει την δυνατότητα αναζήτησης σε κείμενα, σύνδεσης με το Hadoop, κ.ά. Η CouchBase χρησιμοποιεί ένα ευέλικτο μοντέλο JSON, ώστε οι χρήστες της να μπορούν να διαμορφώσουν τις εφαρμογές τους χωρίς τους περιορισμούς ενός συγκεκριμένου σχήματος βάσης δεδομένων. Επίσης, έχει υψηλές ταχύτητες ανάγνωσης και εγγραφής, εύκολη κλιμάκωση, κ.ά., ενώ μπορεί και εξυπηρετεί πολλούς ταυτόχρονους χρήστες με

λιγότερους εξυπηρετητές και διαμοιράζει τον φόρτο και τα δεδομένα εξίσου σε όλους τους διαθέσιμους εξυπηρετητές. Μια άλλη γνωστή εταιρία, η Amazon, λόγω καταρχάς των δικών της αυξημένων αναγκών, προσφέρει σημαντικές λύσεις για big data μέσω του προϊόντος Elastic MapReduce (EMR), το οποίο βασίζεται και αυτό στο Hadoop. Μέσω των Amazon Web Services (AWS), μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει το MapR M7 πάνω από την πλατφόρμα EMR, ενώ η εταιρία ανέπτυξε και δύο ακόμη υπηρεσίες (την NoSQL βάση δεδομένων Amazon DynamoDB και μια υπηρεσία διαχείρισης βάσεων δεδομένων, την Amazon RedShift). Το Amazon EMR μπορεί και συνεργάζεται με το Hadoop μέσω του AWS Cloud. Το M7 κάνει εφικτή την εύκολη κλιμάκωση, ενώ η πλατφόρμα MapR επιτρέπει υψηλές ταχύτητες πρόσβασης στο Hadoop και σε άλλες NoSQL βάσεις δεδομένων. Το Amazon Redshift αποτελεί μια υπηρεσία διαχείρισης βάσης δεδομένων από κάποιες εκατοντάδες gigabytes μέχρι και κάποια petabytes, με στόχο την ανάλυση των δεδομένων της επιχείρησης μέσω των υπάρχοντων εργαλείων επιχειρηματικής ευφυΐας. Τέλος, το Elastic Compute Cloud (Amazon EC2) είναι ακόμη μια υπηρεσία που προσφέρει η εταιρία για την άμεση αλλαγή του απαιτούμενου μεγέθους της υπολογιστικής ισχύς στο νέφος (Klimov et al., 2015).

Το Cloudera είναι από τις κυρίαρχες λύσεις για το Apache Hadoop. Η εταιρία προσφέρει το προϊόν Impala για βελτιωμένη ταχύτητα επεξεργασίας. Το Cloudera Impala είναι μια μηχανή αναζήτησης σε πραγματικό χρόνο που επιτρέπει στους χρήστες να αναζητούν δεδομένα αποθηκευμένα σε Hadoop Distributed File System (HDFS), καθώς και σε πίνακες βάσης δεδομένων Apache HBase μέσα σε ελάχιστα δευτερόλεπτα, μέσω μιας εύχρηστης διεπαφής με χρήση SQL ερωτημάτων. Η έκδοση Enterprise Cloudera προσφέρει μεταξύ άλλων και επιλογή για διασύνδεση μέσω ODBC (Open Database Connectivity)/JDBC (Java Database Connectivity). Η Datameer προσφέρει και αυτή λύσεις για το Hadoop. Χρησιμοποιεί ένα φιλικό περιβάλλον με φύλλα εργασίας (spreadsheet-style) για την ανάλυση των δεδομένων, καθώς και ένα άλλο για την δημιουργία εικονική απεικόνιση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων της ανάλυσης (Shneiderman et al., 2013).

Η DataStax προωθεί την ανοικτού κώδικα NoSQL βάση δεδομένων Apache Cassandra ως εναλλακτική της Oracle. Μπορεί και διαχειρίζεται μεγάλο όγκο από δομημένα, ημι-δομημένα και μη δομημένα δεδομένα που βρίσκονται σε διαφορετικά υπολογιστικά κέντρα (data centers) και στο νέφος. Η έκδοση DataStax Enterprise

μπορεί να συνδυάζει το Apache Cassandra με τις δυνατότητες ανάλυσης του Apache Hadoop και την αναζήτηση μέσω του Apache Solr για ακόμη καλύτερα αποτελέσματα. Η Hadapt παρέχει την πλατφόρμα Adaptive Analytical Platform προκειμένου να διευκολύνει τη χρήση SQL στο Apache Hadoop. Στην έκδοση Hadapt 2.0, προσφέρει το Hadapt Interactive Query για ανάλυση βασισμένη σε SQL, το Hadapt Development Kit (HDK) για δημιουργία προσαρμοσμένης ανάλυσης, καθώς και την επιλογή σύνδεσης με το λογισμικό Tableau για την κατάλληλη απεικόνιση των αποτελεσμάτων ανάλυσης (visual analytics).

Η εταιρία Hortonworks αποτελεί έναν τεχνοβλαστό της γνωστής εταιρίας αναζήτησης στο Διαδίκτυο Yahoo! και προσφέρει μια ανοικτού κώδικα πλατφόρμα, την Hortonworks Data Platform (HDP), η οποία βασίζεται και αυτή στο Apache Hadoop. Η έκδοση HDP 2.0 περιλαμβάνει όλες τις υπηρεσίες προκειμένου να μπορεί κάποιος να δημιουργήσει μια λύση βασισμένη στο Hadoop, ενώ η τελευταία έκδοση δίνει την δυνατότητα συνεργασίας και με Microsoft Windows Server. Η Karmasphere έχει αναπτύξει μια πλατφόρμα με το ίδιο όνομα για την ανάλυση μεγάλου όγκου δεδομένων, την δημιουργία αναφορών και την απεικόνισή τους βασισμένη στο Hadoop. Μπορεί επίσης να συνεργάζεται με τα Amazon Web Services και Rackspace, ενώ υποστηρίζει όλες τις επιλογές για το Hadoop (π.χ. Cloudera, Hortonworks και MapR). Προσφέρει επίσης ένα γραφικό περιβάλλον για προγραμματιστές (το Karmasphere Studio) και ένα περιβάλλον συνεργασίας για αναλυτές δεδομένων (το Karmasphere Analyst) με βάση πάντα το Hadoop (Shneiderman et al., 2013).

Η MapR προωθεί το προϊόν MapR M7, μια λύση για εφαρμογές NoSQL και φυσικά και για το Apache Hadoop. Η Neo Technology προωθεί το προϊόν Neo4j, μια ανοικτού τύπου βάση δεδομένων γράφων (graph database). Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η αποθήκευση διασυνδεδεμένων δεδομένων που δεν είναι αμιγώς ιεραρχικά, ενώ επιτρέπει την βελτιωμένη απεικόνιση πραγματικών καταστάσεων (π.χ. κοινωνική δικτύωση, κ.ά.). Το Neo4j χρησιμοποιείται επίσης για την διαχείριση και αναζήτηση σε κοινωνικούς γράφους και σε εφαρμογές και συστήματα προτιμήσεων (recommendation systems). Η Platfora προωθεί με την σειρά της τη νέα πλατφόρμα Platfora Big Data Analytics 3.0, που βασίζεται στο Hadoop. Η συγκεκριμένη λύση χρησιμοποιεί το Platfora Event Series Analytics για την ανίχνευση συμπεριφορών και

ενεργειών ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο μέσον (π.χ. αριθμός web clicks, πρόσβαση σε εφαρμογές για κινητά, κ.ά.) (Shneiderman et al., 2013).

Η Platfora Iterative Segmentation μπορεί με τη σειρά της και δημιουργεί τομείς πελατών σύμφωνα με τη συμπεριφορά τους (π.χ. μοτίβα επισκέψεων σε κάποια ιστοσελίδα ή tweets πριν πραγματοποιηθεί μια αγορά, ανάλογα με τα δημογραφικά τους στοιχεία, κ.λπ.), δίνοντας έτσι την απαιτούμενη πληροφορία στην επιχείρηση. Η Platfora Entity-Centric Data Catalog δίνει την δυνατότητα οργάνωσης των δεδομένων σε σχέση με μια οντότητα (π.χ. πελάτες, προϊόντα, κ.ο.κ.), ενώ παρέχει πρόσβαση στην ανάλυσή τους, στους τομείς που διαχωρίζονται και στα πρωτογενή δεδομένα. Η Platfora Dynamic Lenses επιτρέπει την πρόσβαση στα δεδομένα που έχουν αποθηκευτεί στο Hadoop, ενώ τα οργανώνει με στόχο την πιο βελτιωμένη δομή τους για ανάλυση (Klimov et al., 2015).

Η Splunk παρέχει ένα ομώνυμο λογισμικό για την αναζήτηση, παρακολούθηση και ανάλυση των big data, μέσω ενός εύχρηστου περιβάλλοντος βασισμένο στο web. Η Splunk ανέπτυξε επίσης την Hunk για την αναγνώριση και εξεύρεση ανωμαλιών σε terabytes ή petabytes δεδομένων στο Hadoop, χωρίς την ανάγκη για εξειδικευμένες δεξιότητες από τον χρήστη ή συγκεκριμένου σχήματος βάση δεδομένων, κ.λπ.

4.4 Εφαρμογές και ερευνητικά έργα

Για την καλύτερη κατανόηση των δυνατοτήτων που προσφέρουν οι τεχνολογίες των Μεγάλων Δεδομένων (Big Data) ή/και του Υπολογιστικού Νέφους (Cloud Computing) στο χώρο της υγείας, ακολουθεί η παρουσίαση κάποιων ενδεικτικών παραδειγμάτων και ερευνητικών έργων. Ο κύριος στόχος των περισσότερων εφαρμογών και έργων είναι η «ανακάλυψη» σημαντικών πληροφοριών που μπορούν να εξαχθούν από τον τεράστιο όγκο των συλλεχθέντων και συνεχώς παραγόμενων δεδομένων στην υγεία. Τα δεδομένα αυτά θα μπορούσαν να δώσουν πολύτιμες πληροφορίες προκειμένου να προχωρήσουν οι έρευνες ή για να βελτιώσει την αποδοτικότητά του, τα οικονομικά του και τις υπηρεσίες του ένας οργανισμός υγείας. Ο τεράστιος συγκεντρωμένος όγκος αποτελεί όμως μια πραγματική πρόκληση από πολλές πλευρές (αποθήκευσης, επεξεργασίας, αναζήτησης, εξόρυξης γνώσης, κ.ο.κ.). Ταυτόχρονα, οι διαφορετικοί εμπλεκόμενοι (π.χ. μέτοχοι, ιατρικό προσωπικό, νοσηλευτικό προσωπικό, διοικητικό προσωπικό, υπουργείο υγείας, κ.λπ.) αναζητούν στα ίδια τα δεδομένα διαφορετικές πληροφορίες (West et al., 2015).

Το πρόγραμμα Big Data to Knowledge (BD2K) του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institute of Health - NIH) των ΗΠΑ χρησιμοποιεί τις τεχνολογίες των big data για να εκμεταλλευτεί τα δεδομένα από διαφορετικούς φορείς (κυβερνητικούς και ιδιωτικούς) για έρευνες στον τομέα της βιοϊατρικής. Στόχος του έργου είναι, μεταξύ άλλων, να αναπτύξει μεθόδους, λογισμικό και εργαλεία, που θα βοηθήσουν στην χρήση του τεράστιου όγκου των παραγόμενων δεδομένων. Οι προκλήσεις έγκεινται στην διαφορετική μορφή των δεδομένων, των τρόπων αποθήκευσής των, το γεγονός πως προέρχονται από διαφορετικές πηγές, κ.ά. Η πιθανότητα όμως της χρήσης τους, ανεξάρτητα από όλα τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά, θα ήταν κάτι το οποίο θα επέτρεπε την πρόοδο των ερευνών στο χώρο. Για το σκοπό αυτό, στα πλαίσια του προγράμματος BD2K, δημιουργήθηκε μια κοινοπραξία από κέντρα αριστείας (centers of excellence), η οποία προωθεί την ανάπτυξη εργαλείων και λύσεων που θα μπορούν χρησιμοποιηθούν από την ευρύτερη κοινότητα της βιοϊατρικής έρευνας, ξεπερνώντας τα σημερινά εμπόδια (π.χ. χρήση προτύπων, μεταδεδομένων, πολιτικές οργάνωσης, διαχείρισης και διαμοίρασης των δεδομένων, κ.ά.) (Kamal et al., 2014).

Ο απώτερος στόχος του έργου είναι:

- να παρέχει πρόσβαση σε δεδομένα του χώρου της βιοϊατρικής,
- να αναπτύξει αλγόριθμους και εργαλεία για την επεξεργασία, αποθήκευση, ανάλυση, απεικόνιση και ενσωμάτωση των δεδομένων,
- να δημιουργήσει κατάλληλους μηχανισμούς ώστε να προστατεύονται τα πνευματικά δικαιώματα και η ιδιωτικότητα,
- να δημιουργήσει ικανούς ερευνητές στο πεδίο των Big Data προκειμένου να βοηθήσουν με την σειρά τους στην καλύτερη ανάλυση και επεξεργασία τους (West et al., 2015).

Ο οργανισμός tranSMART Foundation είναι ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός που προσφέρει την ανοικτού κώδικα ομώνυμη πλατφόρμα διαχείρισης γνώσης tranSMART . Αναπτύχθηκε από την συνεργασία προγραμματιστών και ιατρών από 20 διαφορετικούς οργανισμούς και παρέχει εργαλεία για την διαχείριση δεδομένων διαφορετικών τύπων (χημικών, βιολογικών και «omics») που μπορεί να προέρχονται από διαφορετικές πηγές. Ουσιαστικά, βοηθά τους επιστήμονες να διερευνήσουν επιστημονικές υποθέσεις και ερωτήματα, εξετάζοντας την σχέση μεταξύ γενετικών και φαινοτυπικών δεδομένων για ομάδες ασθενών, και να αξιολογήσουν τα

αποτελέσματά τους σε σχέση με την δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η πλατφόρμα σχεδιάστηκε αρχικά από την εταιρία Johnson & Johnson, ενώ στη συνέχεια συμμετείχαν και άλλες εταιρίες (όπως η Pfizer, η Sanofi, κ.ά.) για να εξυπηρετεί τις ανάγκες των βασικών επιστημόνων, κλινικών επιστημόνων, φαρμακοποιών, τοξικολόγων και άλλων, που εμπλέκονται στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών και διαγνωστικών μεθόδων, ώστε να μπορούν (Kamal et al., 2014):

- να αναπτύξουν, δοκιμάσουν και βελτιώσουν τις ερευνητικές τους υποθέσεις,
- να αναζητήσουν σύνολα δεδομένων κατάλληλα για τις δοκιμές τους (π.χ. πιθανούς στόχους των φαρμάκων ή των βιοδεικτών που εξετάζουν, κ.ά.),
- να συγκρίνουν τα δεδομένα από πρωτεομικές (proteomics), μεταβολομικές (metabolomics) και άλλων μεταβολιτών (omics) μελέτες,
- να συγκρίνουν γονιδιακά μοντέλα σε υγιή και νοσούντα άτομα και δείγματα ιστών,
- να ερευνήσουν τις συσχετίσεις μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου σε δεδομένα κλινικών δοκιμών,
- να εξορύξουν προ-κλινικά δεδομένα για γνώσεις σχετικά με τη βιολογία της ανθρώπινης ασθένειας,
- να μελετήσουν γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανθρώπινη νόσο,
- να οπτικοποιήσουν κατάλληλα τα δεδομένα,
- να διαστρωματοποιήσουν τα κλινικά δεδομένα σε μοριακούς υπο-τύπους μιας συγκεκριμένης ασθένειας,
- να συνεργαστούν με την ακαδημαϊκή κοινότητα και τις εταιρίες που διεξάγουν παρόμοιες ή σχετικές έρευνες.

Για την επίτευξη των ανωτέρω, η πλατφόρμα προσφέρει ένα κατάλληλο λογισμικό βασισμένο στο web και μια διεπαφή προγραμματισμού εφαρμογών (API - Application Programming Interface), προκειμένου να δύναται η σύνδεση με εξωτερικά πακέτα λογισμικού, όπως το Genome Browser, το R (για στατιστική ανάλυση) και το Spotfire (για οπτικοποίηση και ανάλυση των δεδομένων) (Klimov et al., 2015).

Κεφάλαιο 5 : Η γονιδιακή θεραπεία

Η ανάγνωση ενός γονιδιώματος είναι πολύ σημαντική στα πλαίσια της εξέλιξης της τεχνολογίας και σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αξιοποίηση των big data, αλλά η ανάγνωση των γονιδιωμάτων από μόνη της δεν λέει και πολλά πράγματα σε κάποιον που δεν είναι ειδήμων. Έτσι στο κεφάλαιο αυτό αναφερόμαστε στον τρόπο με τον οποίο μπορούν τα γονιδιώματα να αξιοποιηθούν στην θεραπεία ασθενειών και με ποιον τρόπο.

5.1 Επιτεύγματα στο τομέα της γονιδιακής θεραπείας

Δύο δεκαετίες μετά τις πρώτες δοκιμές γονιδιακής θεραπείας και περισσότερες από 1700 εγκεκριμένες κλινικές δοκιμές σε όλο τον κόσμο, οι επιστήμονες έχουν αποκτήσει πολλές νέες πληροφορίες και γνώσεις σχετικά με τη γονιδιακή θεραπεία σε γενικές γραμμές. Έμαθαν επίσης να κατανοούν την ανησυχία και σε προβληματισμούς που απασχολούν την κοινωνία. Παρά τις οπισθοδρομήσεις που έχει αντιμετωπίσει η γονιδιακή θεραπεία, έχουν σημειωθεί αρκετές επιτυχημένες εφαρμογές κατά την πάροδο των ετών. Παραδείγματα για αυτά είναι η θετική πρόταση για ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας (Glybera) από τον EMA, με την έγκριση της Ευρωπαϊκής Ένωσης, και τις θετικές δοκιμές για τη θεραπεία της ανεπάρκειας ADA, SCID-X1 και την αδρενολευκοδυστροφία. Παρ' όλα αυτά, η γνώση μας γύρω από το θέμα, συνεχίζει να αυξάνεται και ασφαλή δεδομένα έχουν γίνει διαθέσιμα ώστε να αποτελέσουν βοήθεια στην ανάπτυξη καλύτερων προσεγγίσεων γονιδιακής θεραπείας. Επίσης, με την αυξημένη κατανόηση της μοριακής ιατρικής, υπάρχει η δυνατότητα ανάπτυξης πιο συγκεκριμένων και αποτελεσματικών φορέων μεταφοράς γονιδίων που παράγουν τώρα κλινικά αποτελέσματα (Saye, 2015).

Τα επιτεύγματα και τα εργαλεία θεωρείται ότι συνέβησαν σε τρεις διακριτές φάσεις. Η πρώτη περιλαμβάνει την ανάπτυξη κυτταρικών αντιδραστηρίων για την μελέτη της προσβασιμότητας της γονιδιακής μεταφοράς. Επίσης, αποσαφηνίστηκαν οι μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας από ογκογόνους ιούς. Σε αυτή τη φάση,

προτάθηκε για πρώτη φορά ότι οι τροποποιημένοι ιοί μπορούν να αποτελέσουν οχήματα για τη γονιδιακή μεταφορά και το σημαντικότερο όλων ανακαλύφθηκαν τα εργαλεία χειραγώγησης του ανασυνδυσμένου DNA. Αυτό το διάστημα προτάθηκαν θεωρίες για την σχεδίαση θεραπευτικών γενετικών αλλαγών στον άνθρωπο, οι οποίες όπως δεν είχαν ευρεία αποδοχή (Mueller et al., 2008).

Η δεύτερη φάση ξεκίνησε από το πρώτο αποτυχημένο πείραμα αλλά και από την σημαντική ανάπτυξη των πρώτων πραγματικά επαρκών και χρήσιμων γενετικών εργαλείων, των ρετροϊικών φορέων. Οι τελευταίοι επέτρεψαν την απόδειξη της συμπληρωματικότητας των γενετικών ελαττωμάτων σε ανθρώπινα κύτταρα και την *in vitro* διόρθωση των φαινοτύπων ανθρώπινων ασθενειών. Σε αυτή τη φάση τέθηκε η βασική επιστήμη και οι κλινικές πλευρές της γονιδιακής θεραπείας, οι οποίες άρχισαν και να συνδυάζονται. Αυτό το διάστημα η λογική της γονιδιακής θεραπείας ξεκίνησε να γίνεται αποδεκτή από την επιστημονική, την ιατρική, τη δημόσια πολιτική και τη κοινότητα ηθικής. Η τρίτη φάση χρονολογείται από 1990 μέχρι σήμερα και περιλαμβάνει την ταχεία εφαρμογή σε ποικιλία κλινικών προβλημάτων όπως γενετικές, εκφυλιστικές και μολυσματικές ασθένειες καθώς και την επίσημη πλέον εφαρμογή τους. Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθεί συνοπτικά αλλά περιεκτικά η ιστορία και τα επιτεύγματα της γονιδιακής θεραπείας κατά την διάρκεια των ετών. Θα αναλυθούν μερικά από τα ορόσημα που είχαν σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας (Thomas et al., 2003).

5.2. Τα πρώτα επιτεύγματα τις δεκαετίες 1970-1980

Είναι δύσκολο να εντοπίσουμε την έναρξη της γονιδιακής θεραπείας, αλλά το 1967 μπορεί να θεωρηθεί ως η αρχή τουλάχιστον της συζήτησης σχετικά με τη γονιδιακή θεραπεία. Ο Marshall Nirenberg, ο οποίος κέρδισε το βραβείο Νόμπελ στη φυσιολογία το 1968, έγραψε σε ένα χαρτί το 1967 περίπου για τον " Προγραμματισμό κυττάρων με συνθετικό μηνύματα," . Αναγνώρισε τη χρησιμότητα αυτής της διαδικασίας, αλλά έκανε λόγο και για τις πιθανές παγίδες και τους κινδύνους που ενέχει. Μεταξύ 1970 και 1973, ο Αμερικανός ιατρός Stanfield Rogers συνεργάστηκε με ένα Γερμανό γιατρό ώστε να αναπτύξουν μια θεραπεία για την υπεραργιναιμία. Δύο αδελφές που έπασχαν από την ασθένεια αυτή επιλέχθηκαν προς θεραπεία, σε μια πειραματική διαδικασία, με τον ιό των θηλωμάτων Shope (SPV). Αν και ο Rogers τον ονόμαζε "ιό κονδυλωμάτων", ο ιός μπορεί να προκαλέσει κακοήγη μετασχηματισμό

των κυττάρων σε ανθρώπους. Πίστευε ότι ο ιός θα μπορούσε να προκαλέσει την έκφραση του γονιδίου που ρυθμίζει την παραγωγή της αργινίνης. Αυτό αργότερα αποδείχθηκε ότι ήταν μια λανθασμένη υπόθεση. Ένα έγγραφο το 1975 ανέφερε ότι τα πειράματα γονιδιακής θεραπείας τελικά απέτυχαν (Thomas et al., 2003).

Στη δεκαετία του 1970, η έρευνα για το ανασυνδυσμένο DNA προχωρούσε ικανοποιητικά. Το 1974 το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας δημιούργησε συμβουλευτική επιτροπή που είχε ως μέλη ειδικούς στην τεχνολογία του ανασυνδυασμού. Η Επιτροπή ενεπλάκη στη έρευνα για τη ρύθμιση της σήμανσης γονιδίων ερευνητικά και, άρχισε να κρίνει πρωτόκολλα γονιδιακής θεραπείας. Μια πρώτη προσπάθεια της εφαρμογής της γονιδιακής θεραπείας του ανθρώπου διεξήχθη το 1980 σε αμφίβολες συνθήκες από τον Martin Cline στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας, Λος Άντζελες (UCLA). Χωρίς να έχει λάβει έγκριση από το UCLA και άλλα ρυθμιστικά όργανα, εκτέλεσε μεταφορά ανασυνδυσμένου DNA του γονιδίου της β-μεσογειακής αναιμίας σε κύτταρα του μυελού των οστών δύο ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία. Τον Οκτώβριο του 1980, η Los Angeles Times έλαβε πληροφορίες σχετικά με αυτές τις μελέτες και δημοσίευσε λεπτομέρειες των θεραπειών με ανασυνδυσμένου DNA. Να σημειωθεί ότι το 1984 σχεδιάστηκε ένα σύστημα ρετροϊκού φορέα που θα μπορούσε να εισαγάγει αποτελεσματικά ξένων γονιδίων στα χρωμοσώματα θηλαστικών (Mueller et al., 2008).

5.3. Εξέλιξη της γονιδιακής θεραπείας και εφαρμογές από το 2000 μέχρι και σήμερα

Μιας και έχει πραγματοποιηθεί η πλήρης χαρτογράφηση του γονιδιώματος, η εξέλιξη της γονιδιακής θεραπείας προχωρά με γρήγορους ρυθμούς. Τρέχουσες εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου 20.000 γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται και ο αριθμός των λειτουργικών RNA που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Έτσι είναι ευκολότερη η εύρεση της μοριακής βάσης των κληρονομήσιμων γενετικών ασθενειών. Η πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών γονιδιακής θεραπείας μέχρι σήμερα αφορά την προσθήκη γονιδίου. Πάνω από το 60% των δοκιμών ήταν για τον καρκίνο, πιθανώς λόγω του μεγάλου αριθμού των ασθενών που πάσχουν, των ογκολογιών επιδόσεων σε καινοτόμες θεραπείες και τη σοβαρότητα της νόσου. Όμως, η γονιδιακή θεραπεία μπορεί επίσης να παρέχει μια αποτελεσματική θεραπεία για άλλες επίκτητες ασθένειες. Για παράδειγμα, μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για τη νόσο του Parkinson ή και στην περίπτωση μόλυνσης (Resnik, 2012).

Τα τελευταία χρόνια, το μάτι έχει αποτελέσει ένα ελκυστικό στόχο για την άμεση απελευθέρωση γονιδίου. Είναι προσβάσιμο, το ένα μάτι μόνο μπορεί να αντιμετωπιστεί με την τοξικότητα, χρειάζεται μόνο μια μικρή ποσότητα του φορέα, και είναι ένα ανοσο-προνομιούχος θέση όπου η φλεγμονή και ανοσία καταστέλλονται. Επιπλέον, ο αμφιβληστροειδής είναι ένα σύνθετος ιστός και περίπου 1 στα 3000 άτομα του πληθυσμού πάσχει από κληρονομικό ελάττωμα σε ένα από πάνω από 60 γονίδια που οδηγεί σε εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς και τύφλωση. Η πρώτη ασθένεια που αντιμετωπίστηκε με γονιδιακή θεραπεία ήταν το ελαττωματικό γονίδιο RPE65. Σε τρεις ομάδες είχαν εγχυθεί πολύ παρόμοια AAV ορότυπου 2 (AAV2) φορείς υπαμφιβληστροειδικά και 21 ασθενείς είχαν αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας όπως επίσης και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ανεπάρκεια της πρωτεΐνης REP 1. Η ασφάλεια αυτών των δοκιμών ενθαρρύνει τη θεραπεία των νεότερων ασθενών, όπου αναμένεται μεγαλύτερη βελτίωση, και μαζί με το εν εξελίξει προ-κλινικό έργο αναπτύσσονται θεραπείες για άλλες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς (Smith, 2012).

AAV φορείς έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με αιμορροφιλία Β, σε ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης του αίματος IX (F.IX). Οι ασθενείς αυτοί εξαρτώνται μετάγγιση πλάσματος, ή ανασυνδυασμένη ένεση F.IX, για την πρόληψη αιμορραγίας. Λόγω του κόστους αυτή η θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη σε λιγότερο αναπτυγμένες χώρες. Η πρώτη κλινική δοκιμή, το 2000 χρησιμοποίησε AAV2 που κωδικοποιεί F.IX με ένεση στο μυ. Επίπεδα F.IX περίπου 1% της κανονικής θα μπορούσαν να ανιχνευθούν, αλλά το κλινικό όφελος περιορίστηκε. Οι ίδιοι ερευνητές στη συνέχεια εισήγαγαν σε μια υψηλότερη δόση τον ίδιο φορέα στην ηπατική αρτηρία, με στόχο τη μεταγωγή ηπατοκυττάρων που φυσιολογικά παράγουν F.IX. Πιο πρόσφατα, η χρήση ενός αυτο-συμπληρωματικού φορέα AAV8 με ενδοφλέβια ένεση έδωσε μεγάλες υποσχέσεις. Αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν ανοίξει τη δυνατότητα άλλων εφαρμογών γονιδιακής θεραπείας χρησιμοποιώντας το ήπαρ ως τόπος παραγωγής και έκκρισης (Vink et al., 2009).

Η μεταφορά γονιδίων επιτρέπει επίσης την παραγωγή των δραστικών φαρμάκων στην θέση όπου αυτά χρειάζονται. Για παράδειγμα, η νόσος του Πάρκινσον προκαλείται από ανεπάρκεια ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, έτσι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες πεθαίνουν οδηγώντας σε απώλεια του ελέγχου κίνησης και εξουθενωτικά τρέμουλα. Μια κοινή θεραπεία για τη νόσο του Πάρκινσον είναι μια ταμπλέτα παρέχοντας έναν πρόδρομο της ντοπαμίνης σε συνδυασμό με ένα φάρμακο για την ενίσχυση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αυτό λειτουργεί καλά σε πρώιμο στάδιο της νόσου, αλλά αρνείται σε αποτελεσματικότητα. Μια προσέγγιση γονιδιακής θεραπείας, παρέχοντας τα ένζυμα για να συνθέσουν ντοπαμίνη απευθείας στον εγκέφαλο, μπορεί να παρέχει πιο σταθερή τοπική συγκέντρωση ντοπαμίνης. Η πρώτη κλινική δοκιμή χρησιμοποίησε ένα βραδέος τύπου ιού φορέα και ανέφερε την ασφάλεια και κάποια αποτελεσματικότητα αλλά πιο αποτελεσματική παροχή ή υψηλότερη έκφραση του γονιδίου είναι αναγκαία για την πλήρη αξιολόγηση. Παρόμοια μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα προϋπαρχόντων φαρμάκων. Για παράδειγμα, η τεμοζολομίδη (TMZ) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος, συνήθως σε συνδυασμό με Ο6-βενζυλγουανίνη (O6BG) ώστε να αναστείλει τη μεθυλγουανίνη μεθυλοτρανσφεράσης (MGMT). MGMT υπερεκφράζεται στα γλοιοβλαστώματα και αδρανοποιεί την TMZ. Δυστυχώς, η ποσότητα του O6BG που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι περιορισμένη, διότι είναι πολύ τοξική για τα αιμοποιητικά κύτταρα. Η γονιδιακή θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για να εκφράσει την μεταλλαγμένη MGMT, ανθεκτική στην O6BG, σε αιμοποιητικά κύτταρα των ασθενών με γλοιοβλάστωμα, η οποία τους επέτρεψε να λάβουν πιο εντατική χημειοθεραπεία (Smith, 2012).

Το 2003, μια ερευνητική ομάδα εισήγαγε γονίδια εντός του εγκεφάλου για πρώτη φορά. Χρησιμοποίησαν λιποσώματα επικαλυμμένα με PEG, τα οποία σε αντίθεση με ιικούς φορείς, είναι αρκετά μικρά για να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Είναι υποσχόμενη για την θεραπεία του Parkinson. Το ίδιο έτος ένας κατασκευασμένος αδενοϊός με το γονίδιο καταστολής όγκων, p53, εγκρίθηκε στην Κίνα για το καρκίνωμα του εγκεφάλου και του λαιμού.

Το Μάρτιο του 2006, ερευνητές ανακοίνωσαν την επιτυχή χρήση της γονιδιακής θεραπείας για τη θεραπεία δύο ενήλικων ασθενών για χρόνια Χσυνδεδεμένη κοκκιωματώδη νόσο. Είναι μια ασθένεια που επηρεάζει τα κύτταρα μυελοειδούς και καταστρέφει το ανοσοποιητικό σύστημα. Η μελέτη είναι η πρώτη

που δείχνει ότι η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να θεραπεύσει το μυελοειδές σύστημα. Τον Μάιο μια ομάδα ανέφερε έναν τρόπο να αποτρέψει το ανοσοποιητικό σύστημα από την απόρριψη μεταφοράς γονιδίου. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει κανονικά το νέο γονίδιο ως ξένο και απορρίπτει τα κύτταρα που φέρουν αυτό. Η έρευνα χρησιμοποίησε ένα πρόσφατα μελετημένο δίκτυο γονιδίων που ρυθμίζονται από μόρια γνωστά ως miRNAs. Η φυσική τους λειτουργία είναι να επισκιάζει επιλεκτικά το θεραπευτικό γονίδιο σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και να το προστατεύει από την ανακάλυψη. Ποντίκια μολυσμένα με το γονίδιο που περιέχει μια αλληλουχία-στόχο microRNA δεν απέρριψαν το γονίδιο. Τον Αύγουστο επιστήμονες αντιμετώπισαν επιτυχώς μεταστατικό μελανώμα σε δύο ασθενείς, χρησιμοποιώντας φονικά T κύτταρα γενετικά στοχευμένα ώστε να επιτίθενται σε καρκινικά κύτταρα (Smith, 2012).

Το 2007, αναφέρθηκε η πρώτη δοκιμή σε κληρονομική ασθένεια του αμφιβληστροειδούς. Το 2008 δοκιμάστηκε γονιδιακή θεραπεία σε συγγενή αμαύρωση του Leber. Είναι μια κληρονομική εκτυφλωτική ασθένεια που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο RPE65. Η παράδοση του ανασυνδυασμένου αδενο-σχετιζόμενου ιού που φέρει RPE65 απέδωσε θετικά αποτελέσματα σε κλινική δοκιμή σε παιδιά. Τον Μάιο δύο ομάδες ανέφεραν θετικά αποτελέσματα σε ανεξάρτητες κλινικές δοκιμές με τη χρήση γονιδιακής θεραπείας για την αντιμετώπιση της κατάστασης. Σε όλες τις τρεις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς ανέκτησαν λειτουργική όραση χωρίς εμφανείς παρενέργειες

Το 2009 αναφέρθηκε η χρήση μυελού των οστών για τη θεραπεία νευρομεταβολικών διαταραχών, αφού τα μικρογλοιακά κύτταρα και οι πρόδρομοι τους μπορούν να διασχίσουν τον εγκεφαλικό φραγμό. Για παράδειγμα, η Χσυνδεδεμένη αδρενολευκοδυστροφία (ALD) προκαλείται από την έλλειψη ενός μεταφορέα που εμπλέκονται στην υπεροξεισωματική αποδόμηση λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας από ολιγοδενδροκύτταρα και μικρογλοία. Αυτό διαταράσσει τη συντήρηση της μυελίνης από αυτά τα κύτταρα, με αποτέλεσμα σοβαρές νευρολογικές συνέπειες και το θάνατο στην παιδική ηλικία. Μια πιο σοβαρή μορφή είναι η μεταχρωματική λευκοδυστροφία. Η ALD μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, ενώ η πιο σοβαρή MLD δεν μπορεί. Σε αμφότερες τις συνθήκες, η γονιδιακή θεραπεία χρησιμοποιώντας lenti-ϊικούς φορείς για τη μεταγωγή σε βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι αποτελεσματική.

Ειδικότερα για την περίπτωση της MLD είναι η μόνη αποτελεσματική θεραπεία. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα συνεχίστηκαν και την επόμενη δεκαετία (Thomas et al., 2003).

Το 2010, ανακοινώθηκε ότι ένα 18-χρονο αγόρι στη Γαλλία που έπασχε από βμεσογειακή αναιμία είχε υποβληθεί σε γονιδιακή θεραπεία και αντιμετωπίστηκε η ασθένεια επιτυχώς. Χρησιμοποιήθηκε ως φορέας lenti-ιός με το γονίδιο της ανθρώπινης β-σφαιρίνης, και εισήχθη σε καθαρισμένα κύτταρα αίματος και μυελού των οστών. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης του ασθενή ήταν σταθερά σε 9 έως 10 g / dL. Περίπου το ένα τρίτο της αιμοσφαιρίνης περιείχε την μορφή που εισήγαγαν με τον ιικό φορέα και δεν χρειάζονταν πλέον μεταγγίσεις.

Το 2011 έγινε αποδεκτή η θεραπεία για HIV. Το 2007 ένας άνδρας με HIV θεραπεύτηκε έπειτα από επανειλημμένες μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων. Απαιτεί πλήρη αντικατάσταση του μυελού των οστών που είναι εξουθενωτική διαδικασία. Επίσης, σε μια πιλοτική έρευνα 2 από του 3 ασθενείς με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία, θεραπεύτηκαν. Τον Δεκέμβριο του 2012, αναφέρθηκε ότι 10 από 13 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ήταν σε ύφεση »ή πολύ κοντά σε αυτή, « τρεις μήνες μετά την ένεση με γενετικά τροποποιημένα T κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά στόχευαν τις πρωτεΐνες NY-SO-1 και LAGE-1, που υπάρχουν μόνο στα καρκινικά κύτταρα του μυελώματος.

Το 2013, ερευνητές ανέφεραν ότι τρία από τα πέντε άτομα που είχαν οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ALL) ήταν σε ύφεση για πέντε μήνες έως δύο χρόνια μετά τη θεραπεία με γενετικά τροποποιημένα κύτταρα T. Αυτά επιτίθενται σε κύτταρα με γονίδια CD19 στην επιφάνεια τους, δηλαδή όλα τα B-κύτταρα , καρκινικά ή μη. Οι ερευνητές πίστευαν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών θα δημιουργούσε κανονικά T-κύτταρα και B-κύτταρα μετά από μερικούς μήνες. Μεταμοσχεύθηκε επίσης και μυελός των οστών. Ένας ασθενής υποτροπίασε και πέθανε και ένας πέθανε από έναν θρόμβο αίματος που δεν σχετίζονται με τη νόσο. Επίσης, ερευνητές ανέφεραν ότι είχαν θεραπευτεί έξι πάσχοντες από αιμορροφιλία. Υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις αρχές του 2011 με τη χρήση ενός αδενοσυνδεόμενου ιού. Δύο χρόνια αργότερα και οι έξι παρήγαγαν παράγοντα πήξης. Τον Ιανουάριο του 2014, έξι ασθενείς με χοροειδερεία είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αδενοσχετιζόμενο ιό με ένα αντίγραφο του REP 1. Είναι μια κληρονομική γενετική νόσος

στο μάτι με καμία εγκεκριμένη θεραπεία, οδηγώντας σε απώλεια της όρασης Πάνω από μια περίοδο έξι μηνών έως δύο ετών σε όλους τους ασθενείς είχε βελτιωθεί η όραση. Το ίδιο έτος, 12 ασθενείς με HIV που είχαν ξεκινήσει θεραπεία το 2009 έδειξαν υποσχόμενα αποτελέσματα.

Το Φεβρουάριο του 2015 ξεκίνησε μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για τη βθλασσαιμία. Σε πολλούς ασθενείς έγινε εφικτή η μείωση των συχνών μεταγγίσεων. Τον Μάρτιο, οι επιστήμονες μετέφεραν ένα γονίδιο που κωδικοποιεί ένα αντίσωμα ευρείας εξουδετέρωσης και πραγματοποιούνται δοκιμές σε ζώα που πάσχουν από έμπολα, μαλάρια, ελονοσία και ηπατίτιδα. Η τεχνική αυτή ονομάζεται ανοσοπροφύλαξη. Τον Οκτώβριο του ίδιου έτους, ανακοινώθηκε η θεραπεία ενός κοριτσιού που έπασχε από μια οξείας μορφής λευχαιμία. Η έσχατη λύση ήταν η πειραματική θεραπεία με τη χρήση T-κύτταρων δότη που είχαν τροποποιηθεί ώστε γενετικά να επιτεθούν μόνο στα καρκινικά κύτταρα. Δύο μήνες μετά τη θεραπεία ήταν ακόμα χωρίς καρκίνο. Το ίδιο έτος, επιστήμονες ανακοίνωσαν ότι είχαν θεραπεύσει ένα μικρό κορίτσι που έπασχε από καρκίνο. Χρησιμοποίησαν μια πειραματική θεραπεία με δότες T- κύτταρα που είχαν τροποποιηθεί γενετικά. Αυτά είναι μόνο μερικά από τα επιτεύγματα που σημειώθηκαν κατά την πάροδο των ετών. Είναι φανερό ότι οι έρευνες και τα αποτελέσματα προχωρούν με αλματώδη ρυθμό.

5.4. Γονιδιακή θεραπεία και καρκίνος

Η πρόοδος στον τομέα της μοριακής βιολογίας και η κατανόηση της καρκινογένεσης οδήγησαν στην ανάπτυξη διαφόρων τεχνικών γονιδιακής θεραπείας που στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα. Άλλες σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα ενώ άλλες προσπαθούν να αντικαταστήσουν το μεταλλαγμένο γονίδιο. Έχουν γίνει δοκιμές για όλες τις μορφές καρκίνου και σε ευρύ φάσμα ηλικιών.

Πολυάριθμες *in vitro* μελέτες και προκλινικά μοντέλα ζώων, που εξετάζουν μια ποικιλία παραγόντων γονιδιακής θεραπείας, έχουν δείξει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα. Σε μοντέλα καρκίνου του πνεύμονα, για παράδειγμα, έχουν αποδειχθεί πλεονεκτήματα επιβίωσης χρησιμοποιώντας γονιδιακή θεραπεία για τη δημιουργία εμβολίων κατά του καρκίνου, ιοί -στόχοι για καρκινικά κύτταρα ώστε να προκαλέσουν λύση και θάνατο. Επίσης, μπορεί να μειώσει την παροχή αίματος στον όγκο, και την εισαγωγή γονιδίων στα καρκινικά κύτταρα που προκαλούν θάνατο ή την αποκατάσταση του φυσιολογικού κυτταρικού φαινότυπου. Προκλινικές δοκιμές

θεραπείας έχουν επίσης διεξαχθεί σε γλοιώματα, καρκίνο του παγκρέατος και καρκίνο του ήπατος καθώς και σε άλλους τύπους καρκίνου

Η γονιδιακή θεραπεία για την καταπολέμηση του καρκίνου διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: i) ανοσοθεραπεία, ii) ογκολυτική θεραπεία με ιούς και iii) μεταφορά γονιδίου

5.4.1. Ανοσοθεραπεία

Χρησιμοποιείται για να δημιουργήσει ανασυνδυασμένα εμβόλια καρκίνου. Σε αντίθεση με τα εμβόλια για λοιμογόνους παράγοντες, αυτά τα εμβόλια δεν έχουν σκοπό να αποτρέψουν την ασθένεια, αλλά να την θεραπεύσουν ή να «εκπαιδεύσουν» το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς να αναγνωρίζει τα καρκινικά κύτταρα. Αρχικά τα καρκινικά κύτταρα συλλέγονται από τον ασθενή (αυτόλογα κύτταρα) ή από καρκινικές κυτταρικές σειρές (αλλογενής) και αναπτύσσονται *in vitro*. Αυτά τα κύτταρα στη συνέχεια κατασκευάζονται έτσι, ώστε να είναι πιο αναγνωρίσιμα από στο ανοσοποιητικό σύστημα. Συνήθως επιτυγχάνεται με την προσθήκη ενός ή περισσοτέρων γονιδίων, τα οποία είναι συχνά γονίδια κυτοκινώνεκκρινόμενα μόρια ανοσολογικής απόκρισης-, που παράγουν προφλεγμονώδη μόρια που διεγείρουν το ανοσοποιητικό, ή έντονα αντιγονικά πρωτεϊνικά γονίδια. Αυτά τα αλλαγμένα κύτταρα αναπτύσσονται *in vitro* θανατώνονται, και το κυτταρικό περιεχόμενο ενσωματώνεται σε ένα εμβόλιο. Τα νέας γενιάς εμβόλια είναι ήδη σε κλινικές δοκιμές για σοβαρές μορφές καρκίνου, όπως του προστάτη και του παγκρέατος. Τα εμβόλια που χρησιμοποιούν τροποποιημένα κύτταρα δείχνουν να είναι πολλά υποσχόμενα για τη θεραπεία πολλών μορφών καρκίνου που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στη συμβατική θεραπεία. Εμβόλιο για μημικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα αποτελεί παράδειγμα μιας θεραπείας με εμβόλιο που έχει καλά αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές.

Η ανοσοθεραπεία επιχειρείται επίσης μέσα από την μεταφορά ανοσοδιεγερτικών γονιδίων, κυρίως κυτοκίνες, στον όγκο *in vivo*. Η μέθοδος της εισαγωγής ενός γονιδίου στον όγκο ποικίλλει. Μια άλλη μοναδική στρατηγική είναι να μεταβάλει άμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς προκειμένου να το ευαισθητοποιήσει στα καρκινικά κύτταρα. Χρησιμοποιούνται μονοπύρηννα κύτταρα αίματος ή μυελού των οστών που συλλέγονται από τον ασθενή και σε αυτά εισάγεται ένα αντιγόνο όγκου, ή διεγερτικά γονίδια. Τα αλλαγμένα κύτταρα μπορούν να

προκαλέσουν μια ανοσολογική αντίδραση στα καρκινικά κύτταρα και τελικά να τα εξαλείψουν. Εναλλακτικά, μπορούν να προστεθούν γονίδια *in vivo* χρησιμοποιώντας ένα σύστημα στοχευμένης παροχής, όπως ένα τροποποιημένο ιϊκό φορέα.

5.4.2. Ογκολυτικά μέσα

Οι ογκολυτικοί φορείς είναι γενικά οι ιοί που έχουν κατασκευαστεί γενετικώς να στοχεύουν και να καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα, ενώ να παραμένουν αβλαβής για τα υπόλοιπα κύτταρα του σώματος. Επάγουν τον κυτταρικό θάνατο μέσω της έκφρασης των κυτταροτοξικών πρωτεϊνών που προκαλούν λύση των κυττάρων. Με την λύση των κυττάρων, οι ογκολυτικοί μπορούν να προσβάλουν και άλλα γειτονικά καρκινικά κύτταρα. Γενικά, αυξάνεται η επιλεκτικότητά τους και με την χημειοθεραπεία. Ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών ιών έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ο ιός της δαμαλίτιδας, αδενοϊοί, ο ιός του απλού έρπητα τύπου I, ο ρετροϊοί και ο ιός της ψευδοπανώλης των πτηνών. Αυτοί οι ιοί έχουν επιλεγεί, σε πολλές περιπτώσεις, για τη φυσική τους ικανότητα να στοχεύουν καρκίνους, καθώς και η ευκολία στη χειραγώγηση. Κυρίως οι RNA ιοί επιδεικνύουν ένα φυσικό τροπισμό στα καρκινικά κύτταρα. Αντιγράφονται σε κύτταρα όγκου επειδή τα κύτταρα αυτά αποτυγχάνουν να εκδηλώσουν προστατευτική απόκριση ιντερφερόνης. Γενικά, η ογκολυτική θεραπεία με τον ιό του απλού έρπητα τύπου I έχει επιτυχία σε *in vitro* και μοντέλα ζώων για ένα μεγάλο εύρος στερεών όγκων.

Ακόμη και σε αυτό το πρώιμο στάδιο, η ογκολυτική ιική θεραπεία έχει αποδείξει κάποια επιτυχία. Υπάρχουν αρκετά εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν. Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν αντισώματα στους κοινούς ιούς και αυτό οδηγεί σε ανοσοαπόκριση. Έτσι τα ιικά κύτταρα θανατώνονται πριν ακόμη προσεγγίσουν τα κύτταρα- στόχους. Σε μια δοκιμή για θεραπεία καρκίνου του μαστού και του προστάτη, οι ασθενείς απομονώθηκαν ώστε να διασφαλιστεί ότι ο ιός είχε εξαλειφθεί πριν έρθουν σε επαφή με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επίσης, θα πρέπει ο ρυθμός ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων που έχουν μολυνθεί με τον ιό να ξεπερνά αυτό των μη προσβεβλημένων κυττάρων. Μελλοντικά, αν ξεπεραστούν αυτοί οι παράγοντες συγκεντρώνει σαν τρόπος θεραπείας αρκετά οφέλη.

5.4.3. Μεταφορά γονιδίου

Είναι ένα νέο παράδειγμα θεραπείας που περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός ξένου γονιδίου εντός του κυττάρου του καρκίνου ή στον περιβάλλοντα ιστό. Γονίδια με έναν αριθμό διαφορετικών λειτουργιών έχουν προταθεί για αυτό το είδος της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων αυτοκτονίας (γονίδια που προκαλούν κυτταρικό θάνατο όταν εκφράζονται), γονίδια αντιαγγειογένεσης και γονίδια κυτταρικής στάσης. Τα γονίδια αυτοκτονίας είναι αρκετά ενδιαφέροντα. Πρόκειται για γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα και μόλις εκφραστούν μια φορά, επιτρέπουν στον καρκινικό κύτταρο να μεταβολίσει ένα ακίνδυνο προφάρμακο, σε μια ισχυρή κυτοτοξίνη. Να αναφερθεί ότι το γονίδιο και το φάρμακο χορηγούνται ξεχωριστά. Η κυτοτοξίνη που παράγεται μπορεί να διαχυθεί μέσα αλλά και στα γειτονικά κύτταρα, δημιουργώντας έτσι ένα φαινόμενο γειτνιάσεως. Αρκετοί συνδυασμοί ενζύμουπροφαρμάκου έχουν αξιολογηθεί. Αλλά ο ιός του απλού έρπητα με το γονίδιο της κινάσης της θυμιδίνης έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως., Μάλιστα έχει προχωρήσει και μακρύτερα στην κλινική γάση. Μετατρέπει την γανκυκλοβίρη στην φωσφορυλιωμένη της μορφή που ενσωματώνεται στο DNA, εμποδίζοντας έτσι την σύνθεση του DNA. Επιλεκτική έκφραση των γονιδίων αυτοκτονίας μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους. Η τοπική έγχυση μη επιλεκτικών παραγόντων είναι μια προφανής λύση. Οι πρώτες μελέτες. Παράδειγμα αποτελεί η μεταφορά γονιδίων αυτοκτονίας για το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα - θανατηφόρο μορφή όγκου του εγκεφάλου- με τη χρήση ρετροϊών. Η τοπική έγχυση ή έγχυση μη ειδικών φορέων (όπως οι αδενοϊκοί φορείς) απευθείας σε όγκους παρέχει επίσης ένα βαθμό επιλεκτικότητας. Ο συνδυασμός της μεταφοράς γονιδίων αυτοκτονίας και ογκολυτικών μέσων επιδεικνύει πιθανή αντικαρκινική δραστηριότητα σε ποντίκια.

Ένας αριθμός διαφορετικών ιικών φορέων έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές για να παραδώσει αυτά τα γονίδια, αλλά συνηθέστερα χρησιμοποιείται ο αδενοϊός. Μη ιικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων γυμνού DNA και ολιγονδρομερή DNA επιχρίσματα, όπως επίσης και ηλεκτροδιάτρηση είναι επίσης βιώσιμοι τρόποι μεταφοράς γονιδίου .Ο τύπος του οχήματος μεταφοράς εξαρτάται από την επιθυμητή εξειδίκευση της θεραπείας μεταφοράς γονιδίου, καθώς και από τη χρονική διάρκεια έκφρασης του γονιδίου ώστε να είναι αποτελεσματική. Συναρπαστικό παράδειγμα γονιδιακής θεραπείας που βρίσκεται σε λειτουργία είναι ο πρώτος ενέσιμος παράγοντας Rexin- G, για τον καρκίνο του παγκρέατος. Αυτός ο παράγοντας

γονιδιακής θεραπείας περιέχει ένα γονίδιο που έχει σχεδιαστεί για να παρεμβαίνει με το γονίδιο της κυκλίνης G1 και παραδίδεται μέσω ενός ρετροϊκού φορέα. Το γονίδιο ενσωματώνει στο DNA του καρκίνου του κυττάρου σε θέση ώστε να διακόψει το γονίδιο G1 και να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο ή διακοπή της ανάπτυξης. Σε μια δοκιμή φάσης I, 3 από 3 ασθενείς παρουσίασαν αναστολή ανάπτυξης του όγκου με τους 2 ασθενείς να παρουσιάζουν σταθερή νόσο. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν οδηγήσει σε μεγαλύτερες φάση I και II trials.

Rexin-G επίσης αξιολογείται για καρκίνο του παχέος εντέρου που έχει κάνει μετάσταση στο ήπαρ. Αρκετά άλλα μέσα χρησιμοποιούν ως φορέα τον αδενοϊό, για να παραδώσει το γονίδιο p53 στα καρκινικά κύτταρα. Οι δοκιμές βρίσκονται στη φάση II και III. Το γονίδιο p53 είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου που έχει μελετηθεί εκτενώς και είναι μεταλλαγμένο στο 50% έως 70% των ανθρώπινων όγκων. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο συχνά συνδέονται με επιθετικότητα. Έχειδειχθεί ότι η αποκατάσταση ενός λειτουργικού γονιδίου p53 σε καρκινικά κύτταρα οδηγεί τα κύτταρα του όγκου σε στάση και συχνά απόπτωση. Είναι ο μόνος τρόπος γονιδιακής θεραπείας που έχει την έγκριση από την παγκόσμια αγορά. Οι τρέχουσες μελέτες μεταφοράς γονιδίου έχουν καταδείξει στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις επιβίωσης για καρκίνους όπως το γλοιοβλάστωμα και ο καρκίνος του παγκρέατος. Αυτές οι μελέτες έχουν δώσει πολύ ενθαρρυντικά σημάδια ότι η τρέχουσα έρευνα είναι στο σωστό δρόμο.

Νέες μέθοδοι παράδοσης και πιο εξελιγμένες κασέτες γονιδιακής έκφρασης θα δημιουργήσουν καλύτερες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές ώστε να καταστήσουν το στόχο της θεραπείας του καρκίνου και την εξάλειψη του εφικτές. Το πεδίο της γονιδιακής θεραπείας του καρκίνου ωριμάζει ραγδαία και αναμφίβολα θα αποτελέσει μέρος της θεραπευτικής του καρκίνου στο μέλλον. Αρκετά εμβόλια κατά του καρκίνου είναι σε προχωρημένα στάδια, χάρη στην έλευση της γενετικής μηχανικής. Επιπλέον, η τεχνολογία μεταφοράς γονιδίου για τη θεραπεία του καρκίνου είναι πολλά υποσχόμενη και για την αύξηση της αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στον τομέα της ογκολυτικής ιαθεραπείας, και στις δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη που ενσωματώνουν αυτή την τεχνική για προκαρκινική και καρκινική θεραπεία. Πολλά από τα τελευταία εμπόδια έχουν ξεπεραστεί και οι τρέχουσες θεραπευτικές ουσίες δεύτερης και τρίτης γενιάς βρίσκονται σε δοκιμές. Παρόλο που όλες οι τρέχουσες

δοκιμές δεν θα οδηγήσουν σε βιώσιμα αποτελέσματα, υπάρχει ελπίδα ότι η χρόνια αυτή ασθένεια θα χειραγωγηθεί.

5.5 Προβληματισμοί στην εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας

Η ανθρώπινη γονιδιακή θεραπεία δημιουργεί μια σειρά από σημαντικά ηθικά, νομικά και κοινωνικά ζητήματα και έχει προβληματίσει κατά καιρούς την επιστημονική κοινότητα. Οι προβληματισμοί περιστρέφονται γύρω από την επικινδυνότητα της χρήσης των ιικών φορέων αλλά και από την εφαρμογή της σωματικής και της γαμετικής γονιδιακής θεραπείας. Η σωματική γονιδιακή θεραπεία είναι παρόμοια με άλλες μορφές ιατρικής θεραπείας και κύριος στόχος της είναι η θεραπεία ή η πρόληψη σοβαρών ασθενειών. Έχει εγείρει όμως ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών και την προστασία των ανθρώπων που γίνονται ερευνητικά υποκείμενα.

Από την άλλη πλευρά η γαμετική γονιδιακή θεραπεία είναι διαφορετική από την παραδοσιακή ιατρική επειδή συνεπάγεται χειρισμούς του ανθρώπινου γονιδιώματος ώστε να αποτραπεί η γέννηση παιδιών με γενετικές ασθένειες. Είναι πολύ πιο αμφιλεγόμενη από σωματική, διότι δημιουργεί κινδύνους όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για τις μελλοντικές γενιές, αλλά και επειδή μπορεί να οδηγήσει σε γενετική βελτίωση. Η γενετική βελτίωση εγείρει μια σειρά από δύσκολα ζητήματα, μεταξύ των οποίων την ηθική της αλλαγής ανθρώπινων γνωρισμάτων, γονικό έλεγχο πάνω στις ζωές των παιδιών, έξαρση των διακρίσεων και των κοινωνικών ανισοτήτων και της ευγονικής.

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η αξιολόγηση των Πληροφοριακών Συστημάτων των Νοσοκομείων αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο μελέτης καθώς μέσα από την μέτρηση της ικανοποίησης των χρηστών εξάγονται σημαντικά στοιχεία για την αξιοποίηση και αποτελεσματικότητα των πληροφοριακών συστημάτων και αναδεικνύεται ο ρόλος και η σημαντικότητα των συστημάτων αυτών για την άσκηση του management στους οργανισμούς υγείας. Είναι σημαντικό να αξιολογείται η πληροφορία ως προς την ποιότητά της και μέσα από κατάλληλη επεξεργασία να παράγει στοιχεία και αναφορές που θα συμβάλλουν

στην διαμόρφωση μιας συνολικής εικόνας της λειτουργίας ενός υγειονομικού οργανισμού, τόσο στο διοικητικό όσο και στο νοσηλευτικό κομμάτι. Η διαχείριση της πληροφορίας παράγει απαραίτητα εργαλεία για τους υπευθύνους λήψης αποφάσεων, υποστηρίζοντας την αποτελεσματικότερη διαχείριση των νοσοκομείων αλλά και της ίδιας της θεραπείας προς όφελος πρωτίστως των ασθενών και των εμπλεκόμενων επαγγελματιών της υγείας.

Στην Ελλάδα, αυτός ο τομέας δεν έχει αναπτυχθεί αρκετά και χρειάζονται σημαντικές παρεμβάσεις για την ομογενοποίηση και διαλειτουργικότητα των συστημάτων σε μία ενιαία δομή, που θα εξυπηρετεί αρχικά τα νοσοκομεία και στην συνέχεια την κεντρική διοίκηση των Υ.ΠΕ. και του υπουργείου υγείας. Ο σχεδιασμός του υγειονομικού συστήματος θα βοηθηθεί σημαντικά από την αξιοποίηση έγκυρων και κατάλληλων πληροφοριών από τέτοια συστήματα. Η συνεχής εκπαίδευση, η κατάλληλη προσαρμογή των συστημάτων στις ανάγκες των επαγγελματιών υγείας και η εξέλιξη των υπαρχόντων πληροφοριακών συστημάτων θα συμβάλλει σημαντικά στην ικανοποίηση των χρηστών που αποτελεί κομβικό παράγοντα για την επιτυχία αυτών των συστημάτων. Η εφαρμογή οποιασδήποτε τεχνολογίας ή σχεδιασμού δεν μπορεί να επιφέρει τα αναμενόμενα αποτελέσματα όταν οι χρήστες εμφανίζονται δυσαρεστημένοι από τη λειτουργία των ΠΣ και δεν την αξιοποιούν στο μέγιστο. Η μετάβαση από την διακίνηση της πληροφορίας στο χαρτί στην ηλεκτρονική διαχείριση των στοιχείων και δεδομένων έχει συμβάλλει σημαντικά, αλλά παράλληλα έχει αναδείξει προβλήματα και ανάγκες που πρέπει να αντιμετωπισθούν για να γίνει πιο αποτελεσματική για τους οργανισμούς.

Βιβλιογραφία

Ελληνική Βιβλιογραφία

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Rafi M., Roberts K., Walter P., (2006), Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας, 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης Α.Ε., Αθήνα.
2. Gelehrter –Francis T. D., Collins S., Ginsburg D., (2003), Αρχές Ιατρικής Γενετικής, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης Α.Ε., Αθήνα.

3. Klug W., Cummings M., Spencer A., Palladino M., (2014), Βασικές Αρχές Γενετικής, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Μπάσδρα & ΣΙΑ, Αλεξανδρούπολη.
4. Nelson D., Cox M., (2007), Βασικές Αρχές Βιοχημείας, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης Α.Ε., Αθήνα.
5. Russell P., (2009), iGenetics, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Μπάσδρα & ΣΙΑ, Αλεξανδρούπολη.
6. Thompson & Thompson 2001. Ιατρική γενετική, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο
7. Watson J., Witkowski J., Myers R., Caudy A., (2007). Ανασυνδυασμένο DNA, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Μπάσδρα & ΣΙΑ, Αλεξανδρούπολη.
8. Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης, Γ' τάξης Ενιαίου Λυκείου.
9. Δρύλλης Γ.,(2008) Ανάπτυξη επισωματικού φορέα για την γονιδιακή μεταφορά του τεχνητού μεταγραφικού παράγοντα ενεργοποίησης της γ-σφαιρίνης, Πάτρα, 2007.
10. Μπατρινού Α., (1998), Γονιδιακή Θεραπεία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης Α.Ε., Αθήνα
11. Μητράκου Λ., Βιοϊατρική και Σύνταγμα, <http://www.greeklaws.com/pubs/uploads/25.pdf>
12. Παπανικολάου Ε., Γονιδιακή Θεραπεία: Αρχές και Εφαρμογές. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ιατρική Σχολή. 1
3. Πνευματική Διακονία, (2011). Αφιέρωμα: Εκκλησία – Σύγχρονα βιοηθικά ζητήματα, τεύχος 10ο .

Ξένη Βιβλιογραφία

14. Amado RG, Chen IS. (1999); 'Lentiviral vectors--the promise of gene therapy within reach? Science 285,674-676

15. Bebok Z, Abai AM, Dong JY(1996), 'Efficiency of plasmid delivery and expression after lipid-mediated gene transfer to human cells in vitro, *J Pharmacol Exp Ther* , 279, 1462-1469.
16. Barzon L., Stefani A., Pacenti M., Palu G., (2005), 'Versatility of gene therapy vectors through viruses', *Expert Opin Biol Ther*, 5, 639-662.
17. Berg P., Mertz J., (2010), 'Personal Reflections on the Origins and Emergence of Recombinant DNA Technology', *Genetics*, 184(1): 9–17.
18. Bi F., Liu N., Fan D., (2003), 'Small interfering RNA: a new tool for gene therapy', *Current Gene Therapy*, 3:5, 411-417.
19. Blaese M, Culver K., Miller D, Carter C. , Fleisher T, Clerici M., Shearer G, Chang L., Chiang Y., Tolstoshev P., Greenblatt J, Rosenberg S, Klein H, Berger M., Mullen C., Ramsey J., Muul L., Morgan R , Anderson F.,(1995), 'T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADASCID: Initial Trial Results After 4 Years', *Science*, 270, 476-480
20. Calderwood M., White R. Whitehouse A., (2004), 'Development of herpes virus based episomally maintained gene delivery vectors', *Experimental Opinion Biology Therapy*, 4, 493-505.
21. Caplen N., (2004), 'Gene Therapy Progress and Prospects. Downregulating gene expression: the impact of RNA interference', *Gene Therapy*, 11, 1241– 1248.
22. Carmichael L., (2013), *Gene Therapy*, ABDO Publishing, USA.
23. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A., (2000), 'Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease'. *Science*, 288:5466, 669-72.
24. Cavazzana-Calvo, M.; Thrasher, A.; Mavilio, F. (2004), 'The future of gene therapy', *Nature*, 427 6977: 779–781.
25. Chang P., (1994), *Somatic Gene Therapy*, CRC Press, USA

26. Clark P, Hersh E. (1999), 'Cationic lipid-mediated gene transfer: current concepts. *Current Opinion in Molecular Therapy*; 1:,158-176.
27. Cline MJ. (1985); 'Perspectives for gene therapy: inserting new genetic information into mammalian cells by physical techniques and viral vectors', *Pharmacology Therapy*, 29, 69-92.
28. Cross D., Burmester J., (2006), 'Gene Therapy for Cancer Treatment: Past, Present and Future', *Clinical Medicine & Research*, 4:3, 218-227.
29. Cockrell AS, Kafri T. (2007); 'Gene delivery by lentivirus vectors', *Molecular Biotechnology*, . 36,184–204.
30. Conese M, Auriche C, Ascenzioni F. (2004), 'Gene therapy progress and prospects: episomally maintained self-replicating systems'. *Gene Therapy* 24, 1735-41.
31. Cotrim A., Baum B., (2008), 'Gene Therapy: Some History, Applications, Problems, and Prospects', 36:1, 97-103.
32. Davis M., (2002), 'Non-viral gene delivery systems', *Current Opinion in Biotechnology* 13:2, 128-131
33. El- Aneed A., (2004), 'An overview of current delivery systems in cancer gene therapy', *Journal of Controlled Release*, 94:1, 1–14.
34. Edelstein M., Abedi M, Wixon J, Edelstein R., (2004), 'Gene therapy clinical trials worldwide 1989–2004—an overview', *The Journal of Gene Medicine*, 6:6, 597–602.
35. Friend DS, Papahadjopoulos D, Debs RJ. (1996), 'Endocytosis and intracellular processing accompanying transfection mediated by cationic liposomes', *Biochim Biophys Acta*, 1278: 41-50
36. Gaspar B., (2012), 'Gene therapy for ADA-SCID: defining the factors for successful outcome', *Blood*, 120:18
37. George J., (2003), 'Gene therapy progress and prospects: adenoviral vectors', *Gene Therapy*, 10, 1135–1141.

38. Gene Therapy Clinical Trials Worldwide Database. The Journal of Gene Medicine. Wiley.
39. Giacca M., (2010), Gene Therapy, Springer, New York.
40. Ginn S., Alexander I., Edelstein M., Abedi M., Wixon J., (2013), 'Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update', The Journal Of Gene Medicine, 15:2, 65-77.
41. Glover DJ, Lipps HJ, Jans DA. (2005) 'Towards safe, non-viral therapeutic gene expression in humans', Nature Reviews Genetics, 6:4, 299-310