

## Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, το μεγαλύτερο μέχρι σήμερα εγχείρημα στην ιστορία της βιολογίας, άλλαξε ριζικά την ιατρική πράξη. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει το σύνολο της γενετικής πληροφορίας και αποτελείται από 3 περίπου δισεκατομμύρια βάσεις, που κατανέμονται στα 22 αυτοσωματικά χρωμοσώματα και τα 2 χρωμοσώματα του φύλου. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν 50.000–100.000 γονίδια, των οποίων οι κωδικοποιούσες περιοχές κλητύπουν περίπου 2–3% του συνολικού DNA, του πρωταρχικού μορίου της ζωής. Το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι χαρακτηριστικό του ανθρώπινου είδους, δεν είναι απόλυτα όμοιο, αλλά σε πολλούς γενετικούς τύπους εμφανίζονται 2 ή 3 αλληλόμορφα, οι πολυμορφισμοί. Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος άρχισε το 1990 από την ακαδημαϊκή κοινότητα, στην οποία προστέθηκε και η ιδιωτική πρωτοβουλία το 1998. Οι δύο ομάδες ανακοίνωσαν ταυτόχρονα τα αποτελέσματά τους (26-6-2000 και 15-2-2001). Τα μέχρι σήμερα και τα αναμενόμενα οφέλη αφορούν τη γενετική διάγνωση και τις νέες θεραπευτικές μεθόδους. Η γενετική διάγνωση εφαρμόζεται για την πρόληψη (προγεννητική-προεμφυτευτική διάγνωση) και την προκλινική διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων. Περίπου 1.000 γενετικά νοσήματα έχουν μελετηθεί σε μοριακό επίπεδο και έχει απομονωθεί το υπεύθυνο για το νόσημα γονίδιο και οι αντίστοιχες μεταλλάξεις. Όσον αφορά τα πολυγονιδιακά νοσήματα, η ανίχνευση της γενετικής προδιάθεσης σε συνδυασμό με την αποφυγή συγκεκριμένων περιβαλλοντικών επιδράσεων θα οδηγήσει στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης του νοσήματος ή στην αναστολή της επιδείνωσης της κλινικής του πορείας. Η θεραπευτική προσέγγιση των νοσημάτων αναμένεται να βελτιωθεί με το σχεδιασμό και την παραγωγή φαρμάκων κατάλληλων για το γενετικό υπόστρωμα του ασθενούς, έτσι ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα και να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Επιπλέον, η γονιδιακή θεραπεία θα εξασφαλίσει ριζική αντιμετώπιση των γενετικών νοσημάτων και τα νοκυκλικά οξέα, με τρόπο δράσης ανάλογο με αυτόν των μονοκλωνικών αντισωμάτων, θα χρησιμοποιηθούν σε πολλά νοσήματα. Ουσιαστική βοήθεια στην ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος προσφέρει η συγκριτική γονιδιωματική, η παράλληλη δηλαδή χαρτογράφηση του γονιδιώματος πρότυπων οργανισμών, η οποία παρέχει πληροφορίες για την αναζήτηση γονιδίων υπεύθυνων για πολυγονιδιακά κυρίως νοσήματα και για το άμεσο «περιβάλλον» των γονιδίων. Οι ηθικές, νομικές και κοινωνικές επιπτώσεις της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος μελετώνται (πρόγραμμα ELSI-Ethical, Legal, Social Implications), με σκοπό να θεσπιστεί η ανάλογη νομοθεσία και να διαμορφωθούν κώδικες κοινωνικής συμπεριφοράς, που θα διασφαλίζουν το απόρρητο, την ατομικότητα και την ιδιοκτησία της γενετικής πληροφορίας και θα προστατεύουν τα ανθρώπινα δικαιώματα.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη διάρκεια του 20ού αιώνα, η ιατρική επιστήμη ευτύχησε να δει μια σειρά από επαναστατικές ανακαλύψεις, που αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως τα αντιβιοτικά, τα εμβόλια, οι νέες απεικονιστικές μέθοδοι,

η μεταμόσχευση οργάνων και μυελού των οστών, οι οποίες άλλαξαν ριζικά τη ζωή των ανθρώπων στις αναπτυγμένες χώρες.

Οι αλλαγές αυτές, που έχουν ήδη αρχίσει να γίνονται εμφανείς, αναμένονται ραγδαίες μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, που

Ε. Καναβάκης,  
Α. Ξαϊδάρα

Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

The human genome project

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανθρώπινο γονιδίωμα  
Γενετική  
Γονίδια  
DNA χαρτογράφηση  
Πολυμορφισμοί

προέκυψε από τη συντονισμένη ερευνητική προσπάθεια της ακαδημαϊκής κοινότητας και της ιδιωτικής πρωτοβουλίας.

Βασικό στόχο του μεγάλου αυτού διεθνούς εγχειρήματος αποτέλεσε η απόκτηση αρχικά βασικών πληροφοριών που αφορούν το γενετικό μας υπόστρωμα και η ανάλυση και σύνθεση των πληροφοριών αυτών για πληρέστερη κατανόηση του ρόλου των διαφόρων γονιδίων στη διατήρηση της υγείας και τη δημιουργία της νόσου.

## 2. ΒΑΣΙΚΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει το σύνολο της γενετικής πληροφορίας και αποτελείται από 3 περίπου δισεκατομμύρια βάσεις κατανεμημένες στα 22 αυτοσωματικά χρωμοσώματα και τα 2 χρωμοσώματα του φύλου.<sup>1-3</sup>

Το γενετικό υλικό που κληρονομείται από τους γονείς είναι αυτό που καθορίζει όχι μόνο τα εξωτερικά χαρακτηριστικά του ατόμου, αλλά επίσης τη μοριακή βάση της οργανογένεσης, της ομοιόστασης και της αναπαραγωγής. Επιπλέον, η βάση όλων των γενετικών ανωμαλιών βρίσκεται σε αλλαγές που επισυμβαίνουν στο μόριο του DNA.

Το DNA (δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ) είναι, συνεπώς, το πρωταρχικό μόριο της ζωής και αποτελείται από δύο διαφορετικές ομάδες αζωτούχων βάσεων, τις πουρίνες (αδενίνη, γουανίνη, Α, G) και τις πυριμιδίνες (θυμίνη, κυτοσίνη, Τ, C).

Το 1953, οι Watson και Crick αποκάλυψαν τη δευτεροταγή δομή του μορίου του DNA, το οποίο αποτελείται από μια διπλή έλικα. Ο κάθε κλώνος της έλικας αποτελείται από ένα πολυμερές σακχάρου-φωσφορικών ομάδων, όπου το σάκχαρο (δεσοξυριβόζη) και οι φωσφορικές ομάδες ενώνονται με εστερικούς δεσμούς.

Στη θέση 1 του σακχαρικού δακτυλίου βρίσκεται κάποια από τις τέσσερις αζωτούχες βάσεις (Α, Τ, G, C). Η έλικα συγκρατείται με δεσμούς υδρογόνου, που αναπτύσσονται μεταξύ των συμπληρωματικών βάσεων. Για λόγους που οφείλονται καθαρά στη χημική σύσταση των βάσεων, η γουανίνη «ζευγαρώνει» μόνο με την κυτοσίνη με τη βοήθεια τριών υδρογονικών δεσμών και η αδενίνη μόνο με τη θυμίνη με τη βοήθεια δύο υδρογονικών δεσμών. Σχηματίζονται έτσι δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες, που περιελίσσονται δεξιόστροφα η μια γύρω από την άλλη.<sup>1-4</sup>

Αν το DNA από ένα μοναδικό κύτταρο ξεδιπλωθεί εντελώς, τότε θα εκταθεί σε μήκος 2 m. Πρέπει, συνεπώς, να υπάρχει κάποια μέθοδος «πακεταρίσματος» ιδιαίτερα αποτελεσματική. Για το λόγο αυτό, στα κύττα-

ρα των θηλαστικών λειτουργεί ένα πολύπλοκο σύστημα περιέλιξης, το οποίο φαίνεται να συμμετέχει και στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης.

Στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπολογίζεται ότι υπάρχουν 50.000–100.000 γονίδια, των οποίων οι κωδικοποιούσες περιοχές καλύπτουν περίπου 2–3% του συνολικού DNA. Το μικρότερο από αυτά τα γονίδια μπορεί να καταλαμβάνει λιγότερο από μερικές εκατοντάδες, ενώ το μεγαλύτερο περισσότερο από ένα εκατομμύριο ζεύγη βάσεων. Το μη μεταγραφόμενο DNA ονομάζεται «διαγονιδιακό» DNA και φαίνεται να συμμετέχει στην αντιγραφή του DNA και στην έκφραση όλων των ρυθμιστικών γονιδίων.

Το ανθρώπινο γονιδίωμα, παρότι είναι χαρακτηριστικό του ανθρώπινου είδους, δεν είναι απόλυτα ίδιο, παρά μόνο στους μονογονεείς διδύμους. Έτσι, είναι πολύ συχνό, για πολλούς γενετικούς τόπους να εμφανίζονται 2 ή 3 φυσιολογικά αλληλόμορφα σε έναν πληθυσμό. Οι διαφορετικοί αυτοί γονότυποι, που ακολουθούν τον απλό μεντέλαιο τρόπο κληρονομικότητας, χαρακτηρίζονται ως πολυμορφισμοί του DNA. Το φαινόμενο του πολυμορφισμού είναι πολύ εκτεταμένο και σε αυτό οφείλεται η γενετική ποικιλότητα και η μοναδικότητα των ατόμων. Τα συχνότερα είδη μικροδιαφοροποιήσεων στην αλληλουχία του DNA μεταξύ των ατόμων είναι:<sup>1,2,5-11</sup>

- α. *Μικροδορυφορικές αλληλουχίες.* Είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες δι-, τρι- ή τετρα-νουκλεοτιδίων στο γονιδίωμα. Υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις από άτομο σε άτομο, που αφορούν το μέγεθος και τον αριθμό τους. Αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για οικογενειακές μελέτες, έλεγχο πατρότητας και στην Ιατροδικαστική.
- β. *Μινιδορυφορικές αλληλουχίες.* Αποτελούν επαναλαμβανόμενα τμήματα DNA μεγέθους 1 kb ή μεγαλύτερα, τοποθετημένα έτσι, ώστε στο τέλος της μίας να ακολουθεί η αρχή της επόμενης. Αναφέρονται ως VNTR αλληλουχίες (variable number of tandem repeats).
- γ. *Διαφορές ενός νουκλεοτιδίου (SNP) (single nucleotide polymorphism).* Αποτελούν τους συχνότερους τύπους διαφοροποιήσεων. Υπολογίζεται ότι υπάρχει 1 SNP σε κάθε 1.000 περίπου βάσεις. Αποτελούν ισχυρό όπλο, σήμερα, για τη διάγνωση και τη μελέτη γενετικών νοσημάτων, ιδιαίτερα πολυγονιδιακών, καθώς και για τη φαρμακογενετική.

Οι πολυμορφισμοί αυτοί μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για προγεννητική και προκλινική διάγνωση και ανίχνευση φορέων, εφόσον το υπεύθυνο γονίδιο για το γενετικό νόσημα δεν είναι γνωστό. Χρησι-

μποιούνται επίσης για μελέτες σύνδεσης και ανίχνευση ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο για γενετικό νόσημα.

Κάθε κληρονομούμενη αλλαγή στην αλληλουχία του DNA ονομάζεται μεταλλαγή. Πολλές από τις μεταλλαγές επιδιορθώνονται, χρησιμοποιώντας τη μη κατεστραμμένη αλυσίδα του DNA ως μήτρα για την επιδιόρθωση της άλλης. Αν όμως η καταστροφή αφορά και τις δύο αλυσίδες ή αν αυτή συμβεί λίγο πριν ή κατά το διπλασιασμό, τότε η βλάβη παραμένει στους απογόνους του κυττάρου.<sup>1,2</sup>

Η συχνότητα των μεταλλαγών ανέρχεται στο 1/1.000.000 περίπου βάσεων DNA. Εάν λάβουμε υπόψη ότι υπάρχουν περίπου 50.000–100.000 γονίδια, αυτό σημαίνει ότι 5–10% των νεογενών φέρουν μια νέα μεταλλαγή. Οι περισσότερες από αυτές είναι ευτυχώς σιωπηλές, επειδή το αντίστοιχο γονίδιο στο ομόλογο χρωμόσωμα είναι φυσιολογικό και εξισορροπεί τη βλάβη.

### 3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Οι αρχικές σκέψεις για το όλο εγχείρημα τέθηκαν το 1984, κατά τη διάρκεια ενός συνεδρίου, με σκοπό την ανίχνευση των μεταλλάξεων σε άτομα που είχαν επιβιώσει από την επίδραση της ατομικής βόμβας. Τέσσερα χρόνια αργότερα (1988), στο NIH (National Institute of Health) ιδρύθηκε υπηρεσία για την έρευνα στο ανθρώπινο γονιδίωμα με υπεύθυνο τον James Watson, η οποία στο τέλος του ίδιου χρόνου αναβαθμίστηκε και μετατράπηκε σε εθνικό κέντρο. Δύο χρόνια αργότερα, την 1/10/1990, άρχισε επίσημα η έναρξη της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Πολύ σύντομα, το πρόγραμμα έγινε διεθνές με τη συμμετοχή και άλλων, εκτός των ΗΠΑ, χωρών, όπως η Αγγλία, η Γαλλία, η Ιταλία, η Γερμανία, ο Καναδάς και η Ιαπωνία. Ο συντονισμός παρέμεινε στις ΗΠΑ και γίνεται από πολυπληθή επιστημονική ομάδα, της οποίας σήμερα ηγείται ο Francis Collins.<sup>12–14</sup>

Ο αρχικός προγραμματισμός, ο οποίος ήταν 15ετής, και η σταδιοποίηση του προγράμματος, όπως διαμορφώθηκε μετά από πολλές τροποποιήσεις, έχει ως εξής (πίν. 1):

- Καθορισμός του γενετικού και φυσικού χάρτη
- Ανάλυση της αλληλουχίας του DNA
- Ανάπτυξη τεχνολογίας αυτόματης ανάλυσης της αλληλουχίας του DNA
- Μελέτη ετερογένειας στο ανθρώπινο γονιδίωμα-πολυμορφισμοί SNPs
- Εντόπιση γονιδίων

**Πίνακας 1.** Σταδιοποίηση του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Στόχος	Χρονική περίοδος 1993–2003
Γενετικός χάρτης	Ολοκληρώθηκε
Φυσικός χάρτης	Ολοκληρώθηκε
DNA sequencing	Σημερινή κατάσταση (26/6/00)
Ανάπτυξη τεχνολογίας αυτόματου sequencing και τεχνολογίας πληροφορικής	Προοδευτική βελτίωση
Μελέτη της ετερογένειας στο ανθρώπινο γονιδίωμα (πολυμορφισμοί SNPs)	≈200.000–300.000 SNPs αυτοματοποιημένη ανίχνευση (συνεχίζεται)
Εντόπιση γονιδίων	Συνεχίζεται
Μελέτη έκφρασης γονιδίων	Συνεχίζεται
Ανάλυση γονιδιώματος άλλων οργανισμών (συγκριτική γονιδιωματική)	
– <i>Haemophilus influenzae</i> (1830 kb)	Ολοκληρώθηκε (1995)
– <i>Mycoplasma genitalium</i> (580 kb)	Ολοκληρώθηκε (1995)
– <i>E. coli</i> (5.000 kb)	Ολοκληρώθηκε
– <i>Drosophila</i> (160.000 kb)	Συνεχίζεται (≈2002)
– Ποντίκι	Συνεχίζεται (≈2005)

– Μελέτη έκφρασης γονιδίων

– Ανάλυση γονιδιώματος άλλων οργανισμών (συγκριτική γονιδιωματική).

Το χρονοδιάγραμμα του προγράμματος ανατράπηκε ριζικά μετά την ανάμιξη της ιδιωτικής πρωτοβουλίας στο όλο εγχείρημα, το 1998.

Η εταιρία Celera Genomics, διά του εκπροσώπου της Graig Venter, ανέλαβε να ολοκληρώσει τη χαρτογράφηση του γονιδιώματος σε 3 χρόνια, μειώνοντας κατά 4 ολόκληρα χρόνια το χρονικό διάστημα που είχε καθορίσει η διεθνής ομάδα του δημόσιου φορέα, η οποία στα πλαίσια του ανταγωνισμού εντατικοποίησε τις προσπάθειές της.

Χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία, οι δύο ομάδες έκαναν ταυτόχρονα την πρώτη ανακοίνωση των αποτελεσμάτων τους σε κοινή εμφάνιση στις 26 Ιουνίου 2000.

Η ομάδα του δημόσιου φορέα ανακοίνωσε ότι έχει κλωνοποιήσει το 97% του γονιδιώματος και έχει προχωρήσει στην ανάλυση της αλληλουχίας του σε ποσοστό 85% επτά φορές. Από το τμήμα αυτό, μόνο το 24% ήταν πλήρως ολοκληρωμένο με ανάλυση υψηλής ακρίβειας, το 22% ήταν σχεδόν έτοιμο και το 38% βρισκό-

ταν σε πρόχειρη μορφή. Στο υπόλοιπο τμήμα η διαδικασία της ανάλυσης συνεχίζεται, εκτός από ένα 3%, του οποίου η ανάλυση παρουσιάζεται ιδιαίτερα δύσκολη.

Η ομάδα του ιδιωτικού φορέα ανακοίνωσε τη χαρτογράφηση του 99% του γονιδιώματος, χωρίς όμως να υπεισέρχεται σε περισσότερες λεπτομέρειες.<sup>15-21</sup>

Την ανακοίνωση αυτή, που προσδιορίζει το τέλος μιας συναρπαστικής και ιστορικής σημασίας αποστολής και επιτεύγματος και που αποτελεί το μεγαλύτερο σταθμό της σύγχρονης βιολογίας, ακολούθησαν αρκετές συζητήσεις μεταξύ των μελών της επιστημονικής κοινότητας. Αυτές έχουν ως σκοπό την ψύχραιμη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και τον καθορισμό των επόμενων στόχων για σωστή εκμετάλλευση της νέας γνώσης, στοχεύοντας στη βελτίωση και τροποποίηση των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων τα επόμενα χρόνια.

Τα μέχρι σήμερα αλλά και τα αναμενόμενα οφέλη και οι επερχόμενες επιδράσεις στο χώρο των βιοϊατρικών επιστημών συνοψίζονται ως εξής (εικ. 1):

- α. Ανίχνευση και μελέτη των γονιδίων που συνδέονται με συγκεκριμένα νοσήματα (μονο- και πολυ-γονιδιακά)
- β. Πρόληψη γενετικών νοσημάτων
- γ. Διάγνωση γενετικών νοσημάτων σε προκλινικό επίπεδο
- δ. Καθορισμός κινδύνου για εμφάνιση γενετικού νοσήματος
- ε. Ανίχνευση πολυμορφικών σημείων (SNPS) για καθορισμό της γενετικής ιδιαιτερότητας του ατόμου

στ. Εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων (φαρμακογενετική, γονιδιακή θεραπεία, νουκλεϊκά οξέα)

ζ. Μελέτη των πρωτεϊνικών παραγώγων των γονιδίων και της αλληλεπίδρασής τους σε κυτταρικό επίπεδο (proteomics)

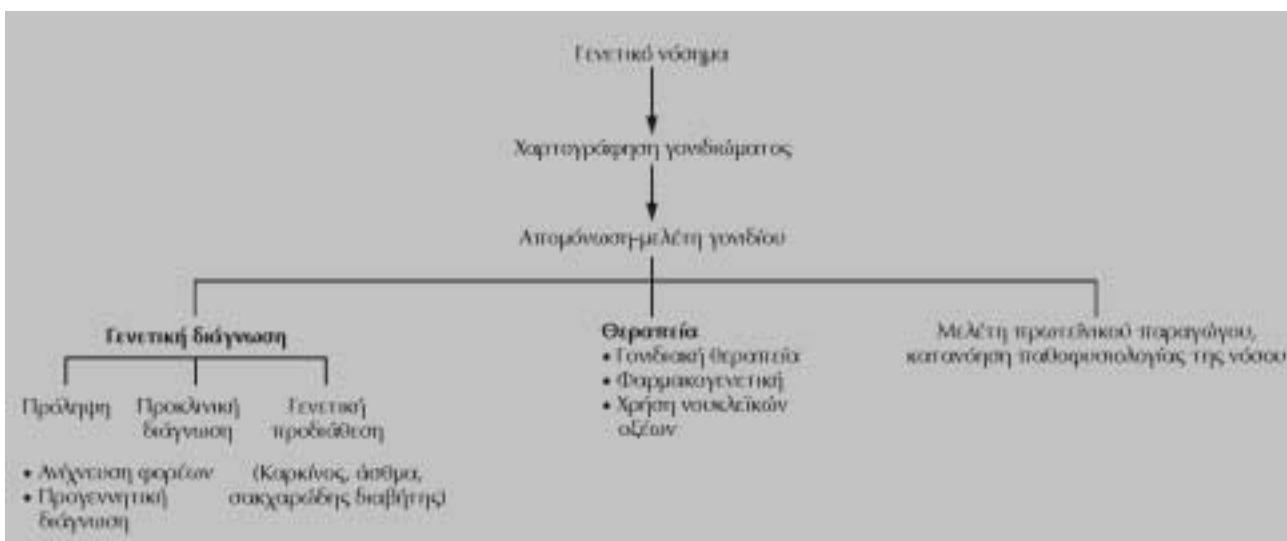
η. Μελέτη της αλληλεπίδρασης των γονιδίων και των πρωτεϊνών για την επίτευξη σύνθετων βιολογικών λειτουργιών

θ. Ανάλυση του γονιδιώματος άλλων οργανισμών.

Στις 15 Φεβρουαρίου 2001 ακολούθησαν ταυτόχρονα δύο νέες ξεχωριστές δημοσιεύσεις από 2 ομάδες. Από τις ανακοινώσεις αυτές προκύπτει ότι η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος καλύπτει περίπου το 94% του συνολικού γονιδιώματος. Μέχρι σήμερα, περίπου 1 δισεκατομμύριο βάσεις βρίσκονται στην τελική τους μορφή και αναμένεται να ολοκληρωθεί σύντομα ο προσδιορισμός των αλληλουχιών τους.<sup>22,23</sup>

#### 4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΠΡΟΛΗΨΗ, ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Οι μοριακές τεχνικές χρησιμοποιούνται την τελευταία δεκαετία με μεγάλη επιτυχία στη διάγνωση διαφόρων γενετικών νοσημάτων. Η διάγνωση αφορά τόσο την πρόληψη όσο και την προκλινική διάγνωση. Σε επίπεδο πρόληψης, οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται για ανίχνευση φορέων και προγεννητικό έλεγχο. Για τα νοσήματα εκείνα για τα οποία δεν υφίσταται μεθοδολογία, αιματολογική ή βιοχημική, για τον καθορισμό των φορέων, οι μοριακές τεχνικές εφαρμόζονται για ευρεία οικογενειακή μελέτη σε οικογένειες που έχουν ήδη αποκτήσει άρρωστο παιδί.



Εικόνα 1. Αναμενόμενα οφέλη από τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Η μεθοδολογία αυτή είναι επίσης απόλυτα ακριβής και αποτελεσματική για τον προγεννητικό έλεγχο μονογονιδιακών νοσημάτων και έχει αρχίσει να εφαρμόζεται σε συνδυασμό με την εξωσωματική γονιμοποίηση, για προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, επιλέγοντας μόνο φυσιολογικά έμβρυα για εμφύτευση στη μήτρα. Μέχρι σήμερα, περίπου 1.000 γενετικά νοσήματα έχουν μελετηθεί σε μοριακό επίπεδο και έχει απομονωθεί το υπεύθυνο για τη νόσο γονίδιο και οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά.<sup>2-4,11,24-28</sup>

Η ανίχνευση του νοσήματος πριν από την εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας είναι αποδεκτή επιστημονικά για τα νοσήματα εκείνα στα οποία η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να προλάβει την εξέλιξη του νοσήματος ή να βελτιώσει την κλινική του πορεία.

Αντίθετα, έχουν υπάρξει πολλές συζητήσεις για τη χρησιμότητα της προκλινικής διάγνωσης για νοσήματα με καθυστερημένη κλινική εκδήλωση, όπως η νόσος του Huntington.

Με την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του γονιδιώματος, ο τομέας της διάγνωσης αναμένεται να αποκομίσει τα περισσότερα οφέλη με τη διεύρυνση του φάσματος των γενετικών νοσημάτων στα οποία θα μπορέσει να προσφερθεί η προγεννητική διάγνωση, την επέκταση του ελέγχου για ανίχνευση φορέων γενετικών νοσημάτων σε πληθυσμιακό επίπεδο με αυτοματοποιημένη μεθοδολογία και την ανίχνευση ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο (γενετική προδιάθεση) για πολυπαραγοντικά νοσήματα, όπως καρκίνο, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριοσκλήρωση. Στις περιπτώσεις αυτές ο έλεγχος επιβάλλεται, όταν η έγκαιρη αντιμετώπιση του νοσήματος μπορεί να αναστείλει την επιδείνωση της κλινικής του πορείας. Επιπλέον, η αποφυγή ορισμένων περιβαλλοντικών επιδράσεων θα μπορούσε να ελαττώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης των πολυγονιδιακών αυτών νοσημάτων σε άτομα τα οποία φέρουν γενετικές διαταραχές που προδιαθέτουν για την εκδήλωση της νόσου (εικ. 2).<sup>29-39</sup>

Είναι επίσης γνωστό ότι ο συστηματικός και σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα εργαστηριακός έλεγχος θα μπορούσε να εντοπίσει ένα νόσημα γενετικά επιβαρημένο από τα πρώτα στάδια της εκδήλωσής του, οπότε και αναμένεται να είναι αποτελεσματικότερη η οποία θεραπευτική παρέμβαση. Κλασικά παραδείγματα αποτελούν η πολυποδίαση του εντέρου και ο καρκίνος του μαστού.

Ο κατάλογος των νοσημάτων αυτών συνεχώς αυξάνει και αναμένεται να διευρυνθεί ουσιαστικά τα επόμενα χρόνια, μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος.



**Εικόνα 2.** Αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων και περιβάλλοντος στην εκδήλωση του γενετικού νοσήματος.

Υπάρχουν, παρόλα αυτά, αρκετές συζητήσεις και προβληματισμοί για την αξία του ανωτέρω ελέγχου, με το ενδεχόμενο της ψυχολογικής επιβάρυνσης των ατόμων και του άγχους που συνοδεύει μια τέτοια πρόβλεψη. Οι συζητήσεις αυτές αναμένονται να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο για τη γενίκευση ενός τέτοιου ελέγχου στον τομέα της προληπτικής Ιατρικής.<sup>40-47</sup>

**5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**5.1. Φαρμακογενετική**

Η φαρμακογενετική αποτελεί ένα νέο κλάδο των βιολογικών επιστημών, που στοχεύει στο σχεδιασμό και την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων που θα βασίζονται σε συγκεκριμένο γενετικό χαρακτηριστικό του ασθενούς ή ομάδας ασθενών, με σκοπό να περιοριστούν στο ελάχιστο οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και ταυτόχρονα να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά του σε θεραπευτικό επίπεδο.<sup>3,48-50</sup>

Είναι απόλυτα εξακριβωμένο σήμερα ότι τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου εξαρτώνται από διάφορους γενετικά καθορισμένους παράγοντες, όπως την απορρόφηση και κατανομή του στους ιστούς, το μεταβολισμό του, τη συγκέντρωσή του στο σημείο-στόχο και τον αριθμό και τη μορφολογία των υποδοχέων δράσης του.

Κλασικό παράδειγμα γενετικά καθορισμένης ανεπιθύμητης ενέργειας αποτελεί η περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με τη χρήση της ισονιαζίδης για τη θεραπεία της φυματίωσης. Η νευροπάθεια αυτή εμφανίζεται σε ασθενείς που φέρουν το συγκεκριμένο πολυμορφισμό του γονιδίου που εκφράζει το συνένζυμο N-ακετυλοτρανσφεράση-2 στο ήπαρ. Η παρουσία του πολυμορφισμού αυτού έχει ως συνέπεια τη βραδεία ακετυλίωση του φαρμάκου στο ήπαρ και την παραμονή του σε υψηλά επίπεδα στην κυκλοφορία. Για τον καθορισμό του γενετικού χαρακτή-

ρα των ασθενών χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά σήμερα οι πολυμορφισμοί μιας βάσης του DNA (SNPs), που, όπως υπολογίζεται, απαντούν με συχνότητα 1/1.000 περίπου βάσεις. Για την ολοκλήρωση ενός συγκεκριμένου πολυμορφικού χάρτη (SNPs map) έχει συσταθεί μια μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα εταιρεία στην Αγγλία, που αποτελείται από φαρμακευτικές εταιρείες, εταιρείες πληροφορικής, ακαδημαϊκά ινστιτούτα και την εταιρεία Welcome Foundation. Σκοπός της εταιρείας αυτής είναι η σύνθεση ενός χάρτη από 200.000–300.000 περίπου SNPs μέχρι το 2003.<sup>4,7–11</sup> Με τη βοήθεια της πληροφορικής υπολογίζεται ότι θα καταστεί δυνατή η συσχέτιση ορισμένων πολυμορφισμών σε κάθε ασθενή με συγκεκριμένα κάθε φορά φαρμακευτικά αγωγία. Οι πλέον αισιόδοξες τοποθετήσεις στο θέμα αυτό προβλέπουν ότι μελλοντικά θα είναι δυνατή η χρήση Η/Υ σε κάθε ιατρείο για το σχεδιασμό της κατάλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης για κάθε ασθενή χωριστά. Με τη χρήση της φαρμακογενετικής αναμένεται επίσης ότι θα ελαττωθεί σημαντικά το κόστος παρασκευής ενός φαρμάκου, καθώς και ο χρόνος από την ανακάλυψή του μέχρι τη διάθεση για χρήση από τους ασθενείς.

## 5.2. Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία υπόσχεται να αποτελέσει την οριστική λύση για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των μονογονιδιακών νοσημάτων. Παρά το γεγονός ότι οι ερευνητικές προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή συνεχίζονται αμείωτες τις τελευταίες 2–3 δεκαετίες, υπάρχουν ακόμα πολλά προβλήματα που περιορίζουν, προς το παρόν, στο ελάχιστο τις δυνατότητες εφαρμογής της σε κλινικό επίπεδο. Τα προβλήματα αυτά αφορούν κυρίως την ανάπτυξη κατάλληλων συστημάτων μεταφοράς προς τα κύτταρα-στόχους για τη διόρθωση της γενετικής βλάβης. Οι περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες εστιάζονται στη διόρθωση της γενετικής βλάβης στα σωματικά κύτταρα, ενώ υπάρχουν πολλές αντιρρήσεις για ανάλογες παρεμβάσεις στα γεννητικά κύτταρα. Στην περίπτωση αυτή, η οποιαδήποτε τροποποίηση της γενετικής πληροφορίας μεταφέρεται και στις επόμενες γενεές.

Παρά τις σοβαρές τεχνικές δυσκολίες, που δυσχεραίνουν σημαντικά την εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας, υπάρχουν βάσιμες ελπίδες ότι τα σχετικά προβλήματα θα ξεπεραστούν μελλοντικά και η γονιδιακή θεραπεία θα αποτελέσει βασικό θεραπευτικό μέσο για τη ριζική αντιμετώπιση πολλών μονογονιδιακών γενετικών νοσημάτων.<sup>30–33,51,52</sup>

## 5.3. Νουκλεϊκά οξέα

Η ιδέα για τη χρησιμοποίηση των νουκλεϊκών οξέων για θεραπευτικούς σκοπούς παρουσιάστηκε ήδη από τη

δεκαετία του 1970. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν για την αναστολή σύνθεσης παθολογικών πρωτεϊνών, δεσμεύοντας με υβριδισμό το mRNA που συνθέτει τις πρωτεΐνες αυτές. Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκαν συνθετικά νουκλεϊκά οξέα (aptamers) για απευθείας αναστολή της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης. Η λειτουργία αυτών των νουκλεϊκών οξέων μοιάζει με εκείνη των μονοκλωνικών αντισωμάτων και φαίνεται ότι μελλοντικά θα αποτελέσει βασικό θεραπευτικό μέσο για πολλά νοσήματα.<sup>53–55</sup>

## 6. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ

Στην πορεία της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος έγινε σαφής η σπουδαιότητα της παράλληλης ανάλυσης του γονιδιώματος άλλων πρότυπων οργανισμών. Έτσι, μέχρι το 1999, τα γονιδιώματα περίπου 100 οργανισμών βρίσκονταν υπό ανάλυση, ενώ το 1995 είχε ήδη ολοκληρωθεί η χαρτογράφηση για τον *Haemophilus influenzae* και μερικών άλλων οργανισμών (πίν. 1).

Οι αρχικοί στόχοι ενός τέτοιου εγχειρήματος ήταν η ανάπτυξη στρατηγικής και τεχνολογίας, για να χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση του γονιδιώματος του ανθρώπου. Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσίαζε και η δυνατότητα κατανόησης των εξελικτικών στόχων μεταξύ διαφορετικών οργανισμών. Η σκέψη όμως ότι βασικό χαρακτηριστικό της βιολογίας αποτελεί το γεγονός ότι ο γενετικός κώδικας είναι κοινός για όλους τους οργανισμούς, σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό διατήρησης της δομής και της λειτουργίας των γονιδίων κατά την εξέλιξη, έδωσαν άλλη έμφραση στον κλάδο της συγκριτικής γονιδιωματικής.<sup>56–59</sup>

Η χαρτογράφηση του γονιδιώματος πρότυπων οργανισμών παρέχει πληροφορίες για την αναζήτηση γονιδίων υπεύθυνων για νοσήματα, για μοντέλα πολυγονιδιακής κυρίως κληρονομικότητας, καθώς και για το άμεσο «περιβάλλον» των γονιδίων. Μελετώντας τις σχέσεις μεταξύ γειτονικών γονιδίων και τον τρόπο κληρονομικότητας αυτών, λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση των γονιδίων και για το πώς οι αναδιατάξεις σε γονίδια είναι σημαντικές, όπως στις διάφορες μορφές καρκίνου. Πρότυποι οργανισμοί, κυρίως βοοειδή και ποντίκια, χρησιμοποιούνται και για τη μελέτη της πολυγονιδιακής κληρονομικότητας. Σημαντικό ρόλο στην κατανόηση της επίδρασης πολλαπλών γονιδίων στην έκφραση ενός βιολογικού φαινοτύπου διαδραμάτισαν οι βιβλιοθήκες γονιδίων *in vivo* (διαγονιδιακά ποντίκια που περιέχουν μεγάλα τμήματα DNA σε τεχνητό φορέα).

Τα στοιχεία που προκύπτουν από την ανάλυση των διαφόρων γονιδιωμάτων καταχωρούνται σε βάσεις δεδομένων (cDNA libraries, EST data-expressed sequenc-

ed tags). Δύο βασικά προγράμματα ανάλυσης των δεδομένων αυτών είναι τα XREFdb και DRES.

Στο XREFdb, γονίδια πρότυπων οργανισμών συγκρίνονται με γονίδια που έχουν μεταλλαχθεί σε ανθρώπινες παθήσεις. Υπολογίζεται ότι για περίπου τα 2/3 των γονιδίων που σχετίζονται με διάφορες νόσους υπάρχουν ομόλογα σε πρότυπους οργανισμούς. Κατά συνέπεια, οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με τη δομή, τη λειτουργία και τη θέση γονιδίων πρότυπων οργανισμών μπορεί να διευκολύνει τη μελέτη των ομόλογων προς αυτά μεταλλαγμένων ανθρώπινων γονιδίων.<sup>60,61</sup>

Το DRES (*Drosophila*-Related Expressed Sequences) επιτρέπει τον προσδιορισμό ανθρώπινων γονιδίων που ευθύνονται για την εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινότυπων στην *Drosophila*. Προκύπτουν έτσι γονίδια υποψήφια για το συσχετισμό τους με ανθρώπινες παθήσεις.

Πολλά όμως από τα γονίδια που χαρακτηρίζονται ως ομόλογα μεταξύ της *Drosophila* και του ανθρώπου εμφανίζουν διαφορές στη λειτουργία τους. Η συγκριτική ανάλυση καλείται να ερμηνεύσει και το διαφορετικό τρόπο δράσης όμοιων γονιδίων. Στο προσεχές μέλλον, ένας άλλος οργανισμός, το zebra-fish, θα προστεθεί στα προγράμματα ανάλυσης XREFdb και DRES, με σκοπό να δώσει πληροφορίες για την εμβρυϊκή ανάπτυξη των σπονδυλωτών.

Η μελέτη πρότυπων οργανισμών, όπως ο *C. elegans*, βοηθάει στον προσδιορισμό νέων γονιδίων και αλληλουχιών ελέγχου, μέσω ειδικών προγραμμάτων μελέτης γονιδίων και εξονίων.

Επιπλέον, η συγκριτική ανάλυση των μη κωδικοποιημένων περιοχών του DNA στον άνθρωπο και σε οργανισμούς όπως τα ποντίκια, απέδειξε το μεγάλο βαθμό διατήρησης των αλληλουχιών αυτών κατά την εξέλιξη. Στο μέλλον, η σύγκριση των περιοχών αυτών στον άνθρωπο και σε εξελικτικά πιο απομακρυσμένους οργανισμούς, όπως τα κοτόπουλα και τα ψάρια, ενδέχεται να αποδειχθεί χρήσιμη.<sup>62,63</sup>

Η μελέτη της λειτουργίας ενός γονιδίου περιλαμβάνει και τον ακριβή καθορισμό της εντόπισης του προϊόντος του γονιδίου στο κύτταρο. Τεχνικές τέτοιου είδους χρησιμοποιούνται για γονίδια που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο και την κυτταρική αύξηση. Η σύγκριση της φυσιολογικής εντόπισης μιας πρωτεΐνης με την εντόπιση μιας τεχνητά αλλοιωμένης (μεταλλαγμένης) πρωτεΐνης υποδηλώνει διαφορές σε πρωτεϊνικές θέσεις απαραίτητες για τη λειτουργία και την εντόπιση αυτών.<sup>62,63</sup>

Η μελέτη πρότυπων οργανισμών επεκτάθηκε και σε προκαρυωτικούς οργανισμούς που ευθύνονται για ασθένειες, π.χ. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumo-*

*niae*, με σκοπό την ανάπτυξη πιο ευαίσθητων διαγνωστικών εργαλείων και τον εντοπισμό νέων στόχων για εμβόλια.

## 7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Με την έναρξη της χαρτογράφησης του γονιδιώματος κατέστη σαφές η ανάγκη παράλληλης μελέτης των ηθικών, νομικών και κοινωνικών επιπτώσεων, που σχετίζονται με την εφαρμογή της νέας τεχνολογίας στη μελέτη των γενετικών νοσημάτων.

Στη βάση αυτή αναπτύχθηκε το πρόγραμμα ELSI (Ethical, Legal, Social Implications), στο οποίο διατέθηκε το 5% περίπου του προϋπολογισμού, με σκοπό να μελετήσει:<sup>8,34,38</sup>

- Τις δυνατότητες χρήσης και αξιολόγησης της γενετικής πληροφορίας
- Την δυνατότητα εφαρμογής της νέας τεχνολογίας στην κλινική πράξη
- Τις επιπτώσεις που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση της βιοϊατρικής έρευνας
- Τις προϋποθέσεις για την επιμόρφωση των επιστημόνων υγείας και του κοινού για τις δυνατότητες και τις προοπτικές από τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος
- Την χρήση της νέας τεχνολογίας για μελέτη της γενετικής ποικιλομορφίας ανάμεσα σε άτομα και κοινωνικές ομάδες
- Τους τρόπους με τους οποίους φυλετικοί, εθνικοί και οικονομικοί παράγοντες επηρεάζουν τη χρήση, την κατανόηση και την ερμηνεία της γενετικής πληροφορίας, τη χρήση των γενετικών υπηρεσιών και για την ανάπτυξη της πολιτικής που σχετίζεται με το θέμα αυτό.

Σε πρακτικό επίπεδο, σήμερα έχουν γίνει προσπάθειες για τη θέσπιση νομοθεσίας και τη διαμόρφωση κοινωνικής συμπεριφοράς, που σε μεγάλο βαθμό εξασφαλίζει και την ιδιοκτησία του βιολογικού υλικού και την ατομικότητα της γενετικής πληροφορίας για την αποφυγή της κοινωνικής διάκρισης με βάση το γενετικό υπόστρωμα του ατόμου, που θα μπορούσε να δημιουργήσει προβλήματα στην ασφάλιση και το δικαίωμα εργασίας.

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, οι συζητήσεις στο Συμβούλιο της Ευρώπης άρχισαν στην αρχή της δεκαετίας του 1980 στα πλαίσια μιας ad hoc επιτροπής (Επιτροπή Βιοηθικής) για τη μελέτη των προβλημάτων που σχετίζονται με την εφαρμογή της βιοτεχνολογίας στον άνθρωπο.

Οι συζητήσεις αυτές κατέληξαν στην υπογραφή σύμβασης, την οποία υιοθέτησε και η χώρα μας διά νόμου το 1998 (Ν. 2619/1998).

Η σύμβαση αυτή, που αφορά το ανθρώπινο γονιδίωμα στα άρθρα 11–14, αναφέρεται στην απαγόρευση κάθε μορφής διάκρισης του ατόμου με βάση τα γενετικά του χαρακτηριστικά και την επιλογή του φύλου για λόγους άλλους εκτός από καθαρά ιατρικούς. Αναφέρεται επίσης στις παρεμβάσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ο-

ρίζοντας ότι αυτές θα μπορούσαν να επιτραπούν μόνο για προληπτικούς ή θεραπευτικούς λόγους και ποτέ για αλλαγή στο γονιδίωμα των απογόνων του. Αναφέρεται, τέλος, στη χρήση εργαστηριακών εξετάσεων για πρόληψη γενετικής νόσου σε επίπεδο φορέων ή για ανίχνευση γενετικής προδιάθεσης. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να γίνονται μόνο εφόσον είναι προς όφελος της υγείας του ατόμου και μετά από κατάλληλη γενετική συμβουλευτική.<sup>64,65</sup>

## ABSTRACT

### The human genome project

E. KANAVAKIS, A. XAIDARA

*Medical Genetics, University of Athens,*

*“Agia Sophia” Children’s Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(5):475–484*

Mapping the human genome is considered to be the most important development in biology with great implications for medical science. The goal of the Human Genome Project is to sequence the entire human genome, which contains the whole genetic information. The human genome consists of 3 billion base pairs of DNA which are distributed among 24 distinct chromosomes, 22 autosomes and 2 sex chromosomes. Within this vast array of nucleotides is encoded an estimated 50,000 to 100,000 genes and the necessary elements controlling the regulation of their expression. The coding portions of genes represent 2–3% of human DNA. The human genome is characteristic for humans but it is not unique, since the sequence of a normal allele differs from one or more polymorphic alleles by changes affecting the DNA sequence. The Human Genome Project was officially begun in 1990 by the academic research community and was accelerated in 1998 by the efforts of private corporations. The results of both parts were announced in common in June 2000. In February 2001, each sector reported update data with its own separate publication. Applications of genetic knowledge have a broad impact on both diagnosis and treatment. Genetic diagnosis is used for prevention of genetic diseases by means of either prenatal or preclinical presymptomatic diagnosis. Approximately 1,000 genetic diseases have already been studied and the gene responsible for them have been cloned. Genetic tests are now available for disorders which have lower penetrance or later onset and for which there are available limited interventions and inadequate or no treatment. Genetic tests can identify those who are affected with genetic diseases but also those who are healthy carriers of disorders or have the genetic predisposition to develop a disease if exposed to a specific environmental factor. Knowing the genetic information can prevent or delay the development of the disease or result in the better course and prognosis of the disease. As far as therapeutic intervention is concerned, medicines tailored in specific genes and the ongoing research in gene or nucleic acids therapy will lead to diminished drug side effects and permit better or permanent disease control. Comparative genomics assists in better understanding of the gene environment and helps in identifying genes responsible for multifactorial diseases. It is obvious that the application of the knowledge obtained by the Human Genome Project raises ethical, legal and social issues. The goal of the study of the potential benefits and adverse consequences is to create legislation and public policies which will set the framework for assertion of autonomy, consent, privacy and ownership of the genetic information, protection from stigmatization, discrimination or modification of human relationships, and justification of the human interests and human rights.

**Key words:** DNA sequence, Genes, Genetics, Human genome, Polymorphisms



## Βιβλιογραφία

1. GREEN ED, COX DR, MYERS RM. The human genome project and its impact on the study of human disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. McGraw-Hill Inc, New York, 1992: 401–126
2. STRACHAN T, READ AP. Genome projects. In: *Human Molecular Genetics*. BIOS Scientific Publ Ltd, New York, 1999:295–313
3. EMILIE G, PONCHON M, CALDAS C, ISACSON O, MALOTEAUX JM. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *Q J Med* 2000, 93:391–426
4. ELLSWORTH DL, MANOLIO TA. The emerging importance of genetics in epidemiologic research. I. Basic concepts in human genetics and laboratory technology. *Ann Epidemiol* 1999, 9:1–16
5. DIZIKES GJ. Update on the human genome project. *Clin Lab Med* 1995, 15:973–988
6. BORSANI G, BALLABIO A, BANFI S. A practical guide to orient yourself in the labyrinth of genome databases. *Hum Mol Genet* 1998, 7:1641–1648
7. LITTLE P. The book of genes. *Nature* 1999, 402:467–468
8. HUDSON T. The human genome project: tools for the identification of disease genes. *Clin Invest Med* 1998, 21:267–275
9. ANONYMOUS (leading article). Human genome project: implications for medical science. *Ceylon Med J* 1999, 44:151–155
10. BENTLEY DR. The human genome project. An overview. *Med Res Rev* 2000, 20:189–196
11. RISCH NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000, 405:847–856
12. FERRY J. “Working draft” of human genome available by June. *Lancet* 2000, 355:1337
13. PENNISSI E. Finally, the book of life and instructions for navigating it. *Science* 2000, 288:2304–2307
14. GOLDEN F, LEMINICK M. The race is over. *Time* 2000, 156:18–23
15. BUTLER D, SMGLIK P. Celera genome licensing terms spark concerns over “monopoly”. *Nature* 2000, 403:231
16. SMGLIK P, BUTLER D. Celera turns to public genome data to speed up endgame. *Nature* 2000, 403:119
17. BUTLER D. US/UK statement on genome data prompts debate on “free access”. *Nature* 2000, 404:324–325
18. MARSHALL E. Rival genome sequencers celebrate a milestone together. *Science* 2000, 288:2294–2295
19. DICKSON D. World leaders heap praise on human genome landmark. *Nature* 2000, 405:983–984
20. BUTCHER J. “Working” draft” on human genome completed. *Lancet* 2000, 356:47
21. WATSON J. The double helix revisited. The man who launched the human genome project celebrates its success. *Time* 2000, 156: 30–31
22. LANDER ES, LINTON LM, BIRREN B, NUSBAUM C, ZODY MC, BALDWIN J ET AL. Initial sequencing and analysis of the human genome. International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature* 2001, 409:860–921
23. ANONYMOUS. The human genome. Science genome map. *Science* 2001, 291:1218
24. FOST N. Genetic diagnosis and treatment. *AJDC* 1993, 147:1190–1195
25. OLICK RS. Disclosing genetic information to family members. Do old paradigms fit the new medicine? *N J Med* 2000, 97:43–46
26. HANSON JW, THOMSON EJ. Genetic testing in children: ethical and social points to consider. *Pediatr Ann* 2000, 29:285–291
27. SEASHORE MR. Genetic screening and the pediatrician. *Pediatr Ann* 2000, 29:272–276
28. YAN H, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Genetic testing—Present and future. *Science* 2000, 289:1890–1892
29. GUYER MS, COLLINS FS. The human genome project and the future of medicine. *AJDC* 1993, 147:1145–1152
30. LEES MM, WINTER RM. Advances in genetics. *AJDC* 1996, 75:346–350
31. SAVILL J. Prospecting for gold in the human genome. *Br Med J* 1997, 314:43–45
32. SAVILL J. Molecular genetic approaches to understanding disease. *Br Med J* 1997, 314:126–129
33. VAN OMMEN GJD, BAKKER E, DEN DUNNEN J. The human genome project and the future of diagnostics, treatment and prevention. *Lancet* 1999, 354(Suppl 1):5–10
34. COLLINS FS. Shattuck Lecture—Medical and societal consequences of the human genome project. *N Engl J Med* 1999, 341:28–37
35. ZIMMERN RL. The human genome project: a false dawn? *Br Med J* 1999, 319:1–3
36. DAVIES DE, DJUKANOVIC R, HOLGATE ST. Application of functional genomics to study of inflammatory airways disease. *Thorax* 1999, 54:79–81
37. LEMONICK MD. The genome is mapped. Now what? *Time* 2000, 156:24–29
38. WULFSBERG EA. The impact of genetic testing on primary care: where’s the beef? *Am Fam Phys* 2000, 61:971–978
39. KAPRIO J. Genetic epidemiology. *Br Med J* 2000, 320:1257–1259
40. JUENGST ET. Human genome research and the public interest: progress notes from an American science policy experiment. *Am J Hum Genet* 1994, 54:121–128
41. PARKER LS. Bioethics for human geneticists: models for reasoning and methods for teaching. *Am J Hum Genet* 1994, 54:137–147
42. GARVER KL, GARVER B. The human genome project and eugenic concerns. *Am J Hum Genet* 1994, 54:148–158
43. MARKHAM IS. Ethical and legal issues. *Br Med Bull* 1998, 54: 1011–1021
44. MORSE A. Searching for the Holy Grail: the human genome project and its implications. *J Law Health* 1999, 219:219–256
45. MOORE A. The key is in the gene, or is it...? With the human genome project completed, the question is “What comes next?”. *EMBO* 2000, 1:100–102
46. FRYER A. Inappropriate genetic testing of children. *Arch Dis Child* 2000, 83:283–285
47. ANONYMOUS. The end of the beginning. *Nat Genet* 2000, 25: 363–364
48. CARRICO JM. Human genome project and pharmacogenomics—Implications for pharmacy. *J Am Pharm Assoc* 2000:115–116
49. ROSES AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000, 355:1358–1361
50. ROSES AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000, 405:857–865

51. KAY MA, GLORIOSO JC, NALDINI L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infections agents into vehicles of therapeutics. *Nat Med* 2001, 7:33–40
52. McCABE ERB. The new biology enters the generalist pediatrician's office: lessons from the human genome project. *Pediatr Rev* 1999, 20:314–319
53. HICKE BJ, STEPHENS AW. Escort aptamers: a delivery service for diagnosis and therapy. *J Clin Invest* 2000, 106:923–928
54. SULLENGER BA. Emerging clinical applications on nucleic acids. *J Clin Invest* 2000, 206:921–922
55. WHITE RR, SULLENGER BA, RUSCONI CP. Developing aptamers into therapeutics. *J Clin Invest* 2000, 106:929–934
56. CLARK MS. Comparative genomics: the key to understanding the human genome project. *Bioassays* 1999, 21:121–130
57. BENTLEY DR. Decoding the human genome sequence. *Hum Mol Genet* 2000, 9:2353–2358
58. BROWN K. The human genome business today. *Sci Am* 2000, 283:40–45
59. COLLINS FS, JEGALIAN KG. Deciphering the code of life. *Sci Am* 1999, 281:50–55
60. VELAZQUEZ A, BOURGES H. Implications of the human genome project for understanding gene-environment interactions. *Nutr Rev* 1999, 57:S39–S42
61. BURLEY SK, ALMO SC, BONANNO JB, CAPEL M, CHANCE MR, GAASTERLAND T ET AL. *Nat Genet* 1999, 23:151–157
62. VUKMIROVIC OG, TILGHAMN SM. Exploring genome space. *Nature* 2000, 405:820–822
63. EZZELL C. Beyond the human genome. *Sci Am* 2000, 283:52–57
64. ΔΑΛΛΑ-ΒΟΡΡΙΑ Π. Σύμβαση για την προστασία των ανθρώπινων δικαιωμάτων και της αξιοπρέπειας του ανθρώπου σε σχέση με την εφαρμογή της βιολογίας και της ιατρικής. *Νομικό Βήμα* 1999, 47:873–878
65. ΜΑΤΘΙΑΣ Σ. Νομικά προβλήματα από τη βιογενετική. *Ελληνική Δικαιοσύνη* 2000, 41:881–882

*Corresponding author:*

E. Kanavakis, Medical Genetics, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece