

ΚΕΝΤΡΟ ΒΙΟΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σκοπός του Κέντρου Βιοσυστημάτων Και Γονιδιωματικής Ιατρικής (ΚΒΓΙ) ,που ιδρύθηκε με ομοφωνη απόφαση του Πρυτανικού Συμβουλίου το 2012, ήταν η διερεύνηση της αρχιτεκτονικής του γονιδιώματος σε υγιείς και ασθενείς με στόχο μεταφραστικές και κλινικές εφαρμογές στην νέα εποχή της Ιατρικής Ακριβείας. Η επιλογή της θεματική ενότητας ιατρική ακριβείας του καρκίνου από το 2013 με πυλώνες την αλληλούχηση [next- generation sequencing (NGS)] και διόρθωση του γονιδιώματος (genome editing) καθώς και η προσπάθεια κατανόησης των ρυθμιστικών γονιδιωματικών δικτύων επιβεβαιώνεται σήμερα με τις ραγδαίες εξελίξεις στην ογκολογία ακριβείας.

Ιατρική Ακριβείας Του Καρκίνου: Ερευνητική και Ακαδημαϊκή Δραστηριότητα

Η κατανόηση της χωροχρονικής εξέλιξης των καρκινικών γονιδιωμάτων μπορεί να καθορίσει την φαινοτυπική ενδοογκική ετερογένεια των κυτταρικών υποπληθισμών, την περιοχική ανομοιογένεια του όγκου και την πρόβλεψη της φαρμακευτικής ανθεκτικότητας ή ανταπόκρισης. Με βάση έξυπνη μεθοδολογία πολλαπλών ογκικών και υγρών βιοψιών με NGS ανάλυση πριν και μετά την ολοκληρωμένη χειρουργική και ογκολογική αντιμετώπιση καθώς και στην επιτήρηση των ασθενών για διαπίστωση υποτροπής, έχουν αναπτυχθεί κλινικοί βιοδείκτες όπως η ενδοογκική ετερογένεια (ITH) και η ανιχνευση των μεταλλάξεων του ελεύθερου DNA των κυττάρων (cfDNA- NGS) για την πρόβλεψη ακριβείας ανταπόκρισης με ακρίβεια σε μοριακά στοχευμένα φάρμακα.

Την 9-ετία 2013-2021 το Ερευνητικό Κέντρο έχει αναπτύξει σημαντική πρωτοποριακή ερευνητική δραστηριότητα η οποία περιλαμβάνει:

1. Έγκυρο ερευνητικό – δημοσιευμένο έργο

- Συνολικά, η κλινικοερευνητική ομάδα του Κέντρου έχει δημοσιεύσει 76 άρθρα στο PubMed σε έγκριτα περιοδικά που περιλαμβάνονται στο Journal Citation Report (JCR)
- 48 δημοσιεύσεις αφορούν την Ιατρική και Ογκολογία Ακριβείας.

2. Δημοσίευση και επιστημονική τεκμηρίωση πρωτοποριακού concept

Η ερευνητική μας ομάδα ανέπτυξε και το 2017 δημοσίευσε το concept της εξατομικευμένης συνολικής γονιδιωματικής ετερογένειας (Intra- patient genomic heterogeneity) που περιλαμβάνει την ενδο- ογκική και υγρή ετερογένεια [1]. Πρόσφατα, ολοκληρώσαμε την επιστημονικά τεκμηριωμένη μεταφραστική και ενδεχόμενη κλινική εφαρμογή της ιδέας αυτής στα πλαίσια διδακτορικής διατριβής που βρίσκεται σε τελική φάση δημοσίευσης με βάση πολυγονιδιακό μοντέλο (77-gene panel) με τις αναλύσεις των κλινικών δειγμάτων σε ερευνητικό Ινστιτούτο του εξωτερικού. Η συνολική ενδοογκική και υγρή ετερογένεια σε ποσοστό περισσότερο του 50% των ασθενών της προοπτικής αυτής πιλοτικής μελέτης με καρκίνο παχέος εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις, αναδुकνειεί την πιθανή κλινική χρησιμότητα των πολλαπλών βιοψιών και NGS σε κάθε ασθενή. [2] Με βάση το συγκεκριμένο concept, βρίσκεται σε εξέλιξη νέα διδακτορική διατριβή με θέμα την διερεύνηση της εξατομικευμένης συνολικής ετερογένειας ογκών χοληφόρων και παγκρέατος για στοχευμένη θεραπεία ακριβείας. Τέλος έχει ολοκληρωθεί και δημοσιευτεί το 2017 η πρώτη στην Ελλάδα διδακτορική διατριβή στην Ιατρική Ακριβεία του καρκίνου του στομάχου.[9]

Νέος συνεργάτης του κέντρου σε κορυφαίο ακαδημαϊκό ίδρυμα του εξωτερικού. Με βάση πρωτοποριακή έρευνα στην Ιατρική Ακριβείας Του Καρκίνου και δημοσιεύσεις σε έγκριτα περιοδικά [2,3,4,5,6,8] νέος επιστήμονας συνεργάτης του Κέντρου προσελήφθη στο *Ludwig-Maximilians-Universität München*.

Η ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ αυτή δραστηριότητα του κεντρου έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας και περιλαμβάνει διεθνείς προσκλήσεις :

1. Κριτής σε περιοδικά με υψηλό impact factor (Nature Biotechnology, Nature Reviews Genetics, Lancet Oncology ,Nature Reviews Clinical Oncology...).
2. Citation σε κορυφαία περιοδικά (Nature Nanotechnology, Nature Reviews Drug Discovery, Cell, Nature Communications)
3. Αξιολογητής καινοτόμων ερευνητικών προγραμμάτων στην ΕΕ (2011,2012 και 2018) Γαλλία, Ιταλία, Βέλγιο ,Πολωνία , Λουξεμβούργο και το 2021 Νορβηγία
4. Μέλος συντακτικής επιτροπής σε 30 έγκυρα περιοδικά (PubMed, JCR) όπως cancers (IF 6.2), Frontiers in Oncology (IF 4.8), Int J Mol Science (IF 4.1)

ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ανάλυσης ΜΕΜΟΝΟΜΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΟΙΚΟΣΥΣΤΗΜΑ ΟΓΚΟΥ : ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ κλινικές προοπτικές

Οι πρόσφατες καινοτομίες εξελίξεις με την ενσωμάτωση πρωτοποριακών τεχνολογιών μεμονωμένων κυττάρων (multi- omics, genome editing, live-cell imaging) και αναλύσεις με τεχνητή νοημοσύνη, διαμορφώνουν την επόμενη γενιά Ιατρικής Ακριβείας του Καρκίνου. Το ερευνητικό μας κέντρο επικεντρώνεται τώρα στην προσπάθεια κατανόησης των πρωτεο -γονιδιωματικών και μεταγραφικών δικτύων καθώς και ενδοογκικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ καρκινικών κυττάρων και ανοσοκυττάρων του μικροπεριβάλλοντος που συγκροτούν ένα περίπλοκο, δυναμικά εξελισσόμενο οικοσύστημα όγκου (tumor ecosystem) [3-5]. Οι προοπτικές μεταφοράς των εξελίξεων αυτών στην κλινική πρακτική θα μπορούσε να υλοποιήσει τις προσδοκίες για καινοτόμο πρόληψη, πρώιμη διάγνωση (screening-WGS of cfDNA and machine learning), υψηλή ακρίβεια στην πρόβλεψη φαρμακευτικής ανταπόκρισης (cell-by-cell heterogeneity) και επόμενη γενιά θεραπευτικής προσέγγισης με καινοτόμα φάρμακα που στοχεύουν στους ρυθμιστές των γονιδιωματικών δικτύων. Η εξατομικευμένη συνολική ανοσο- ογκολογική αντιμετώπιση του οικοσυστήματος ογκου στοχεύοντας μεταλλάξεις κλειδιά, κυρίως ρυθμιστές και T κύτταρα θα μπορούσε να βελτιώσει ριζικά την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο.

Επιστημονική Επιτροπή

1. Δημήτριος Ρούκος, Ομότιμος Καθ. Ιατρικής Ακριβείας του Καρκίνου, Πρόεδρος της Επιτροπής και Επιστημονικός Υπεύθυνος του Κέντρου.
2. Μαργαρίτα Τζαφλίδου, Καθ. Ιατρικής Φυσικής.
3. Ιωάννης Γεωργίου, Καθ. Ιατρικής Γενετικής.
4. Χρήστος Κάτσιος, τ Καθ. Χειρουργικής
5. Κωνσταντίνος Παπαλουκάς, Αναπλ. Καθ. Τμήματος Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών.
6. Δημοσθένης Ζιώγας, Δρ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Επιμ. Α' Χειρουργός Υπεύθυνος για την εύρυθμη λειτουργία της υλικοτεχνικής υποδομής του Κέντρου, της συλλογής και καταγραφής των κλινικών δειγμάτων και πληροφοριών

Ενδεικτικές Δημοσιεύσεις Του Κέντρου

Σε σύνολο 76 δημοσιεύσεων ,εκ των οποίων 48 στην ιατρική και ογκολογία ακριβείας , αναφέρονται τα 10 πιο σημαντικά άρθρα

	Title	I.F. (JCR 2021)
1	Roukos DH. Spatiotemporal diversification of intrapatient genomic clones and early drug development concepts realize the roadmap of precision cancer medicine. <i>Drug Discov Today</i>. 2017;22(8):1148-1164.	7.85
2	Kyrochristos ID, Glantzounis GK, Goussia A, Eliades A , Achilleos A, Tsangaras K , Hadjidemetriou I, Elpidorou M, Ioannides M, Koumbaris G,Mitsis M, Patsalis P. C. ,Roukos DH. Proof-of-concept pilot study on	Under submission

	comprehensive spatiotemporal intra-patient heterogeneity for colorectal cancer with liver metastasis. medRxiv.	
3	Kyrochristos ID, Roukos DH. Comprehensive intra-individual genomic and transcriptional heterogeneity: Evidence-based Colorectal Cancer Precision Medicine. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2019;80:101894.	12.11
4	Kyrochristos ID, Ziogas DE, Roukos DH. Dynamic genome and transcriptional network-based biomarkers and drugs: precision in breast cancer therapy. <i>Med Res Rev.</i> 2019;39(3):1205-1227.	12.94
5	Kyrochristos ID, Ziogas DE, Roukos DH. Drug resistance: origins, evolution and characterization of genomic clones and the tumor ecosystem to optimize precise individualized therapy. <i>Drug Discov Today.</i> 2019;24(6):1281-1294.	7.85
6	Ziogas DE, Kyrochristos ID, Roukos DH. Discovering novel valid biomarkers and drugs in patient-centric genomic trials: the new epoch of precision surgical oncology. <i>Drug Discov Today.</i> 2018;23(11):1848-1872.	7.85
7	Roukos DH. Crossroad between linear and nonlinear transcription concepts in the discovery of next-generation sequencing systems-based anticancer therapies. <i>Drug Discov Today.</i> 2016;21(4):663-673.	7.85
8	Kyrochristos ID, Ziogas DE, Goussia A, Glantzounis GK, Roukos DH. Bulk and Single-Cell Next-Generation Sequencing: Individualizing Treatment for Colorectal Cancer. <i>Cancers (Basel).</i> 2019;11(11):1809. Published 2019 Nov 18. doi:10.3390/cancers11111809	6.63
9	Lianos GD, Glantzounis GK, Bali CD, Katsios C, Roukos DH. Identification of novel genes by whole-exome sequencing can improve gastric cancer precision oncology. <i>Future Oncol.</i> 2017;13(10):883-892. doi:10.2217/fon-2016-0430	3.40
10	Ku CS, Roukos DH. From next-generation sequencing to nanopore sequencing technology: paving the way to personalized genomic medicine. <i>Expert Rev Med Devices.</i> 2013;10(1):1-6. doi:10.1586/erd.12.63	2.74