

Περιεχόμενα

Πρόλογος ελληνικής έκδοσης	15
Πρόλογος	19

Κεφάλαιο 1

Φαρμακογονιδιωματική και εξατομικευμένη ιατρική: Επιστημονικές εξελίξεις και προοπτικές για τη σύγχρονη φαρμακολογία και θεραπευτική

1.1 Εισαγωγή	23
1.2 Σύντομη αναδρομή στο χώρο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων	25
1.3 Νεώτερες επιστημονικές εξελίξεις στο χώρο του φαρμάκου	26
1.4 Ανάπτυξη νέων επιστημονικών τομέων έρευνας στη φαρμακευτική	28
1.5 Η ανάπτυξη των βιοφαρμάκων	28
1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη νέων φαρμάκων	29
1.7 Φαρμακολογία και γενετικός πολυμορφισμός: Η εξέλιξη από τη φαρμακογενετική στη φαρμακογονιδιωματική	31
1.8 Η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής: Εξελίξεις και προοπτικές	33
1.9 Τομείς εξέλιξης στο χώρο της σύγχρονης φαρμακευτικής έρευνας	35
1.10 Σύγχρονη φαρμακολογία, γονιδιωματικές τεχνολογίες και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων: Το παράδειγμα των αντικαρκινικών φαρμάκων	35
1.11 Εξατομικευμένη ιατρική πρακτική στην αντικαρκινική θεραπεία: Θεραποδιαγνωστική του καρκίνου	40
1.12 Φαρμακοοικονομία και σύγχρονες επιστημονικές εξελίξεις στον ιατροφαρμακευτικό χώρο	40
1.13 Προσαρμογή και προσανατολισμός της εκπαίδευσης στα νέα επιστημονικά πλαίσια της σύγχρονης φαρμακολογίας	41
1.14 Φαρμακευτική αγωγή και γενετικός πολυμορφισμός	42
1.15 Εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής για τους ασθενείς	43
1.16 Φαρμακολογική έρευνα και εκπαίδευση στη μεταγονιδιωματική εποχή	46
1.17 Μελλοντικές προοπτικές στη σύγχρονη φαρμακολογία	47
1.18 Αξιοποίηση της φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης που βασίζεται στη φυσιολογία (PBPK) για εφαρμογή στην εξατομικευμένη ιατρική	48

Κεφάλαιο 2

Η πρόοδος της φαρμακογονιδιωματικής προς τη φαρμακοτύπωση κατά τη συνταγογράφηση: Έννοιες, προκλήσεις και προοπτικές για την εξατομικευμένη ιατρική

2.1 Εισαγωγή	55
2.2 Φαρμακογενετική και εξατομικευμένη ιατρική: Μια ιστορική αναδρομή	56
2.3 Αξιοποίηση των γνώσεων της Φαρμακολογίας και της Τοξικολογίας για τη βελτίωση του προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των φαρμάκων: Η έννοια της PTx στη συνταγογράφηση φαρμάκων	60
2.4 Η πρόοδος της κλινικής και μοριακής φαρμακολογίας: Η καθιέρωση της φαρμακολογίας των δικτύων και των συστημάτων	65
2.5 Η εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στις διαδικασίες της φαρμακοδυναμικής και της φαρμακοκινητικής	67
2.6 Η ενδυνάμωση των επιστημονικών ορίων μεταξύ της νανοϊατρικής και της εξατομικευμένης ιατρικής ..	70
2.7 Η γονιδιωματική, η νανοτεχνολογία και η πληροφορική ανοίγουν το δρόμο για την πρακτική χρησιμότητα της εξατομικευμένης ιατρικής	73
2.8 Φαρμακοτυπία στη συνταγογράφηση των φαρμάκων: Μια εννοιολογική προσέγγιση για την ελαχιστοποίηση της συχνότητας εμφάνισης των ADRs και τη διασφάλιση της κλινικής μετάφρασης των γονοτυπικών δεδομένων σε πραγματικό χρόνο	76

Κεφάλαιο 3

Η ετερογένεια στην απόκριση των φαρμάκων και η γενετική μεταβλητότητα των μεταβολικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450

3.1 Εισαγωγή	85
3.2 Πολυμορφισμοί του CYP2C9 και κλινική σημασία ..	86
3.3 Οι πολυμορφισμοί του ενζύμου CYP2C19 και η κλινική σημασία τους	101
3.4 Η κλινική σημασία των πολυμορφισμών του CYP2D6 στη φαρμακοθεραπεία	114
3.5 Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές	153

Κεφάλαιο 4

Βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκων και γονιδιακό προφίλ: Προκλήσεις και ευκαιρίες για τη φαρμακευτική και την εξατομικευμένη ιατρική

4.1 Εισαγωγή	157
4.2 Μέθοδοι αξιολόγησης της μεμβρανικής διαπερατότητας των φαρμάκων	163
4.3 Εμπόδια στην απορρόφηση των φαρμάκων	168
4.4 Μικροσυστοιχίες	173
4.5 Εφαρμογές των μικροσυστοιχιών	176

Κεφάλαιο 5

Ενσωμάτωση της φαρμακογενετικής στη βασιζόμενη στην τεκμηρίωση ιατρική πρακτική για την ανάπτυξη της εξατομικευμένης ιατρικής

5.1 Εισαγωγή	183
5.2 Φαρμακογενετική ανάλυση των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών ενός φαρμάκου	184
5.3 Η σχέση ανάμεσα στη φαρμακογενετική των μεταβολικών ενζύμων με τη φαρμακοδυναμική των φαρμάκων	185
5.4 Φαρμακογονιδιωματική και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά των κυτταροστατικών φαρμάκων	186
5.5 Η συμβολή της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με κλοπιδογρέλη	187
5.6 Η συμβολή της φαρμακογονιδιωματικής στη βελτιστοποίηση της θεραπείας με κουμαρινικά παράγωγα	188
5.7 Η συμβολή της φαρμακογονιδιωματικής στη βελτιστοποίηση της θεραπείας με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)	189
5.8 Φαρμακογονιδιωματική που εφαρμόζεται στην καθημερινή ιατρική πρακτική	190
5.9 Τελικές Παρατηρήσεις	198
5.10 Μελλοντικές προοπτικές	210

Κεφάλαιο 6

Φαρμακογονιδιωματική: Προς την ενίσχυση της βασιζόμενης σε αξιολογικές ενδείξεις εξατομικευμένη ιατρική

6.1 Εισαγωγή	211
6.2 Αβακαβίρη	211
6.3 Τραστουζουμάμπη	214
6.4 Κλοπιδογρέλη	217
6.5 Κωδεΐνη	220
6.6 Βαρφαρίνη	223
6.7 Συμπεράσματα	227

Κεφάλαιο 7

Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία καθοδηγούμενη από τη φαρμακοδυναμική και τη φαρμακογενετική

7.1 Εισαγωγή	229
7.2 Ανασκόπηση των δεδομένων της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και των διαδικασιών γενετικής εξέτασης	230

7.3 Παράγοντες που εμπλέκονται στη διαφορική φαρμακολογική απόκριση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων	240
7.4 Βελτιστοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής φαρμακοθεραπείας: Επιπτώσεις των φαινοτύπων και των γονοτύπων	246
7.5 Συμπεράσματα και προοπτικές	251

Κεφάλαιο 8

Από την αξιοποίηση διεπιστημονικών προσεγγίσεων της φαρμακολογίας, της απεικονιστικής μεθοδολογίας και της γενετικής στην πρόοδο της εξατομικευμένης ιατρικής

8.1 Θεραπευτική εκτίμηση και αξιολόγηση	253
8.2 Γενετικός πολυμορφισμός στο επίπεδο του μεταβολισμού	254
8.3 Γενετικοί πολυμορφισμοί στα συστήματα των νευροδιαβιβαστών	259
8.4 Νευροαπεικονιστικοί δείκτες στην ψυχιατρική κλινική πρακτική	262
8.5 Μελλοντικές προοπτικές	265

Κεφάλαιο 9

Εξατομικευμένη πρόγνωση, διάγνωση και θεραπεία μεταβολικών ασθενειών: Στόχοι και στρατηγικές

9.1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	267
9.2 Εξατομικευμένη ιατρική	274
9.3 Τρέχοντες περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές	299

Κεφάλαιο 10

Φαρμακογονιδιωματική και κλινική αξιολόγηση της επαγόμενης από τα φάρμακα ηπατοτοξικότητας για τη βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος

10.1 Εισαγωγή	302
10.2 Διάγνωση της DILI	303
10.3 Φαρμακογονιδιωματική προσέγγιση στη DILI	304
10.4 GWASs στη μελέτη της DILI	315
10.5 Μελλοντικές προοπτικές	317

Κεφάλαιο 11

Προς την εξατομικευση του θεραπευτικού δυναμικού των βλαστικών κυττάρων: Προκλήσεις και ευκαιρίες για την αναγεννητική ιατρική

11.1 Εισαγωγή	319
11.2 Επισκόπηση του πεδίου των βλαστοκυττάρων ..	320
11.3 Ανοσορρύθμιση από MSCs	321
11.4 Μεταμόσχευση αυτόλογων έναντι αλλογενών βλαστοκυττάρων	322
11.5 Ασθένεια μοσχεύματος έναντι του ξενιστή και MSCs	322
11.6 Μικροπεριβάλλον και ρύθμιση της λειτουργίας των βλαστοκυττάρων	323
11.7 Γενικές προκλήσεις στην εξατομικευμένη θεραπεία βλαστοκυττάρων	325
11.8 Μελλοντικές προοπτικές	327
11.9 Μελλοντικές προοπτικές	327

Κεφάλαιο 12

Εφαρμογή της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής στην εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων

12.1 Εισαγωγή	329
12.2 Η θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων: ρύθμιση της δόσης	329
12.3 Ποσοτικοποίηση των φαρμακοκινητικών πληροφοριών	330
12.4 Η εκτίμηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων	331
12.5 Η Μπεϋζιανή εξατομίκευση.....	337
12.6 Τελικές Παρατηρήσεις	339

Κεφάλαιο 13

Η οργάνωση και οι εφαρμογές του προσομοιωτή πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής Simcyp για την υποστήριξη της ανάπτυξης νέων φαρμάκων

13.1 Εισαγωγή	341
13.2 Η “από κάτω προς τα πάνω” προσέγγιση (The Bottom-Up Approach)	344
13.3 Η δομή της πλατφόρμας	346
13.4 Εφαρμογές του προσομοιωτή Simcyp: Μελέτες περιπτώσεων	355
13.5 Συμπεράσματα και μελλοντικές εξελίξεις	358

Κεφάλαιο 14

Μεθοδολογία για την ενίσχυση της ενσωμάτωσης των γονιδιωματικών γνώσεων στην ανάπτυξη των φαρμάκων

14.1 Εισαγωγή	361
14.2 Υπάρχουσα επιστημονική γνώση	361
14.3 Εν σειρά φαρμακογενετική: Θεμελιώδη στοιχεία	362
14.4 Μεθοδολογική λύση της σταδιοποιημένης φαρμακογενετικής διαδικασίας	368
14.5 Σταδιοποιημένη φαρμακογενετική διαδικασία: Εφαρμογή και φραγμοί	375
14.6 PPGt: Συμπεράσματα	381

Κεφάλαιο 15

Μοριακοί βιοδείκτες στην εξατομικευμένη ιατρική

15.1 Εισαγωγή	383
15.2 Τύποι των μοριακών βιοδεικτών	385
15.3 Εμπορικά διαθέσιμοι μοριακοί βιοδείκτες στην εξατομικευμένη ιατρική	391
15.4 Προκλήσεις και θέματα μοριακών βιοδεικτών στην εξατομικευμένη ιατρική	395
15.5 Μελλοντικές προοπτικές.....	400

Κεφάλαιο 16

Ανακαλύπτοντας γνώση στις επιστημονικές δημοσιεύσεις: Η δυνατότητα στήριξης των αποφάσεων της εξατομικευμένης ιατρικής

16.1 Εισαγωγή	401
---------------------	-----

16.2 Εξόρυξη κειμένου στη βιοϊατρική	402
16.3 Κύριες τεχνικές εξόρυξης του κειμένου	402
16.4 Προεπεξεργασία κειμένου: Το μοντέλο του διανύσματος χώρου (Vector Space Model)	404
16.5 Στατιστικές και υπολογιστικές μέθοδοι στην εξόρυξη του κειμένου	407
16.6 Προοπτικές και προκλήσεις	411

Κεφάλαιο 17

Μεταφραστική βιοπληροφορική και βιολογία των συστημάτων στην εξατομικευμένη ιατρική

17.1 Εισαγωγή: Προκλήσεις και ευκαιρίες	413
17.2 Εξατομικευμένη ιατρική και βιολογία των συστημάτων	414
17.3 Μεταφραστική βιοπληροφορική	416
17.4 Εφαρμογή των μεθόδων της μεταφραστικής βιοπληροφορικής στη βιολογία των συστημάτων και στην εξατομικευμένη ιατρική	418
17.5 Τεχνικές μέθοδοι στη μεταφραστική βιοπληροφορική για την εξατομικευμένη ιατρική	420
17.6 Συμπεράσματα	426

Κεφάλαιο 18

Χαρτογράφηση των συστημάτων: Ένα υπολογιστικό εργαλείο της εξατομικευμένης ιατρικής

18.1 Εισαγωγή	427
18.2 Μηχανισμοί της μοντελοποίησης των διαφορικών εξισώσεων των PK/PD διαδικασιών	429
18.3 Χαρτογράφηση των συστημάτων: Μοντέλο και αλγόριθμος	430
18.4 Υπολογιστική προσομοίωση	431
18.5 Συζήτηση	436

Κεφάλαιο 19

Η ιστορία της υποκείμενης βιολογίας: Λειτουργική ανάλυση των πολυπαραγοντικών ταξινομητών των γονιδίων (υπογραφές γονιδίων) στο πρόγραμμα MAQCII

19.1 Εισαγωγή	437
19.2 Γονιδιακές υπογραφές στο πρόγραμμα MAQCII	439
19.3 Λειτουργικές περιγραφές ως εναλλακτική λύση στις υπογραφές των γονιδίων	454

Κεφάλαιο 20

Η ανάπτυξη πλατφορμών πληροφορικής για την προώθηση της ιατρικής των συστημάτων

20.1 Κίνητρα και ορισμοί	457
20.2 Ευκαιρίες και πιθανές επιπτώσεις	458
20.3 Βασικά συστατικά της ιατρικής συστημάτων	461
20.4 Το G-DOC ως παράδειγμα ενός εργαλείου υποστήριξης της ιατρικής των συστημάτων	466

Κεφάλαιο 21

Η επίδραση των σύγχρονων τεχνολογιών ιατρικής απεικόνισης στην εξατομικευμένη και επικεντρωμένη στον ασθενή αντιμετώπιση του καρκίνου: Μια κλινική αποτύπωση

21.1	Λόγοι για μια εξατομικευμένη προσέγγιση, σε μια εποχή που η ιατρική βασίζεται στις αποδείξεις στον τομέα της ογκολογίας	477
21.2	Η μοριακή απεικόνιση στο προσκήνιο της εξατομικευμένης ιατρικής του καρκίνου	478
21.3	Οι τεχνολογίες ιατρικής απεικόνισης και οι προοπτικές προώθησης στην εξατομικευμένη ιατρική του καρκίνου	478
21.4	Η λειτουργική απεικόνιση ραδιονουκλιδίων έναντι των συμβατικών μεθοδολογιών μορφολογικής απεικόνισης: Τα πλεονεκτήματα της πρώτης μεθόδου στην υλοποίηση της έννοιας της εξατομικευμένης ιατρικής του καρκίνου	479
21.5	Λειτουργική μοριακή απεικόνιση με χρήση υπερήχων (US): Η δυναμική εφαρμογής της εξατομικεύσης	486
21.6	Λειτουργική μοριακή απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία: Η δυναμική για την επίτευξη της εξατομικεύσης	488
21.7	Συμπεράσματα	490

Κεφάλαιο 22

Νανοτεχνολογία και εξατομικευμένη ιατρική: Επιστημονικές εξελίξεις και εφαρμογές

22.1	Εισαγωγή	491
22.2	Συμβατική Χημειοθεραπεία του καρκίνου	492
22.3	Η έννοια της εξατομικευμένης ιατρικής	495
22.4	Η νανοτεχνολογία στην ιατρική	495
22.5	Ενέσιμα θεραπευτικά προϊόντα	496
22.6	Μοριακή απεικόνιση θεραπευτικών	501
22.7	Πρόωρη ανίχνευση	502
22.8	Αναγεννητική ιατρική και μηχανική των ιστών	507
22.9	Ο ρόλος της νανοτεχνολογίας και της εξατομικευμένης ιατρικής	510
22.10	Πλεονεκτήματα: Η νανοϊατρική προωθεί την εξατομικευμένη ιατρική	510
22.11	Περίληψη	519

Κεφάλαιο 23

Συνεργατική Δομή της Εξατομικευμένης Ιατρικής Coriell (Coriell Personalized Medicine Collaborative): Εξερευνώντας τη Χρησιμότητα της Εξατομικευμένης Ιατρικής

23.1	Μια υπόθεση για την εξατομικευμένη ιατρική	521
23.2	Το Ινστιτούτο ιατρικής έρευνας Coriell	522
23.3	Πώς λειτουργεί η μελέτη CPMC: Η εμπειρία των συμμετεχόντων	524
23.4	Βασικά στοιχεία της ερευνητικής μελέτης CPMC	527
23.5	Ηθικά, νομικά και κοινωνικά θέματα στην εξατομικευμένη ιατρική	541

23.6	Ανταπόκριση από τους ειδικούς (peer) στη μελέτη CPMC	542
23.7	Μελλοντικές προοπτικές	542

Κεφάλαιο 24

Ιατρική που βασίζεται στην πληροφόρηση για την επίτευξη καλύτερων αποφάσεων διάγνωσης και θεραπείας στην καθημερινή υγειονομική περίθαλψη

24.1	Η ανάγκη για εξατομικευμένη υγειονομική περίθαλψη	547
24.2	Πεδίο εφαρμογής και όραμα της PHC	550
24.3	Προς ένα νέο περιβάλλον της HIT	560
24.4	Περίληψη: Βασικές δυνατότητες για την αντιμετώπιση των προκλήσεων της HIT	572
24.5	Συστάσεις για τα ενδιαφερόμενα εμπλεκόμενα μέρη	572
24.6	Συμπεράσματα: Το ταξίδι της PHC	576
24.7	Ο σωστός συνεργάτης για έναν μεταβαλλόμενο κόσμο	577
24.8	Ινστιτούτο της IBM για την Επιχειρηματική Αξία (IBM Institute for Business Value)	577

Κεφάλαιο 25

Ηλεκτρονικά συστήματα υποστήριξης αποφάσεων κατά τη συνταγογράφηση: Προκλήσεις και προοπτικές για την εξατομικευμένη ιατρική

25.1	Εισαγωγή	579
25.2	Στόχοι	579
25.3	Ηλεκτρονικά συστήματα υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων	579
25.4	Ιατρική ογκολογία: προκλήσεις και προοπτικές της εξατομικευμένης ιατρικής	587
25.5	Μελλοντικές προοπτικές	592

Κεφάλαιο 26

Προσεγγίσεις στη φαρμακοεπαγρύπνηση βασισμένες στη γνώση: Μαθήματα και προοπτικές για την εξατομικευμένη ιατρική

26.1	Εισαγωγή	595
26.2	Οι βασιζόμενες στη γνώση προσεγγίσεις στη φαρμακοεπαγρύπνηση	597
26.3	Προς μια οντολογία των ADRs	605
26.4	Η συνάφεια της τυπικής σημασιολογίας για την ανίχνευση των σημάτων της φαρμακοεπαγρύπνησης	610
26.5	Η συνάφεια των προσεγγίσεων που βασίζονται στη γνώση στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής	617

Κεφάλαιο 27

Αξιολόγηση κόστους-οφέλους της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πρακτική

27.1	Βασικοί ορισμοί	621
27.2	Υπόβαθρο	622
27.3	Προϋπολογισμοί της υγείας: Επιλογές και οικονομικά δεδομένα	622

27.4 Οικονομικά στοιχεία για την ενημέρωση της λήψης των αποφάσεων	623
27.5 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης	623
27.6 Οικονομική αξιολόγηση και κλινικά πρότυπα των ασθενών	626
27.7 Τρέχουσες οικονομικές αποδείξεις για τη φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πρακτική	632
27.8 Τρέχοντα θέματα στην διεξαγωγή ανάλυσης κόστους-οφέλους στην φαρμακογονιδιωματική	633
27.9 Μελλοντικές προκλήσεις των οικονομικών αξιολογήσεων για τις φαρμακογονιδιωματικές παρεμβάσεις	634
27.10 Τελικές Παρατηρήσεις	636

Κεφάλαιο 28

Φαρμακογονιδιωματική: Ηθικά, νομικά και κοινωνικά ζητήματα

28.1 Εισαγωγή	637
28.2 Η ηθική της φαρμακογονιδιωματικής	639
28.3 Φαρμακογονιδιωματική: μια επιλεκτική επισκόπηση των θεμάτων ηθικής	641
28.4 Συμπέρασμα	650

Κεφάλαιο 29

Τα RNAi νανοφάρμακα στην κατεύθυνση προώθησης της εξατομικευμένης ιατρικής: Προκλήσεις και ευκαιρίες για τη στοχευμένη θεραπεία στο ανοσοποιητικό σύστημα

29.1 Εισαγωγή	653
---------------------	-----

Κεφάλαιο 30

Θεραπεία μέσω της σύλληψης νετρονίων βορίου: Δραστικοί παράγοντες και φορείς λιπιδίων

30.1 Εισαγωγή	663
30.2 Λιποσωμικοί φορείς για τη χορήγηση θεραπευτικών στον εγκέφαλο	664
30.3 Θεραπεία μέσω της σύλληψης νετρονίων βορίου	664
30.4 Λιποσώματα και Βόριο	665
30.5 Μελέτες σταθερότητας των φαρμακομορφών	669
30.6 Συμπεράσματα	669

Κεφάλαιο 31

Οι προκλήσεις της κυτταροτοξικότητας στην ανάπτυξη των εξατομικευμένων νανοφαρμάκων: Εστίαση στα συστήματα χορήγησης νουκλεϊνικών του οξέων

31.1 Εισαγωγή	671
31.2 Τοξικολογία των νανοσωματιδίων	672
31.3 Στοιχεία τοξικότητας και αξιολόγηση της ασφάλειας των πολυκατιόντων στη γονιδιακή θεραπεία	672

Κριτικές για το βιβλίο	677
------------------------------	-----