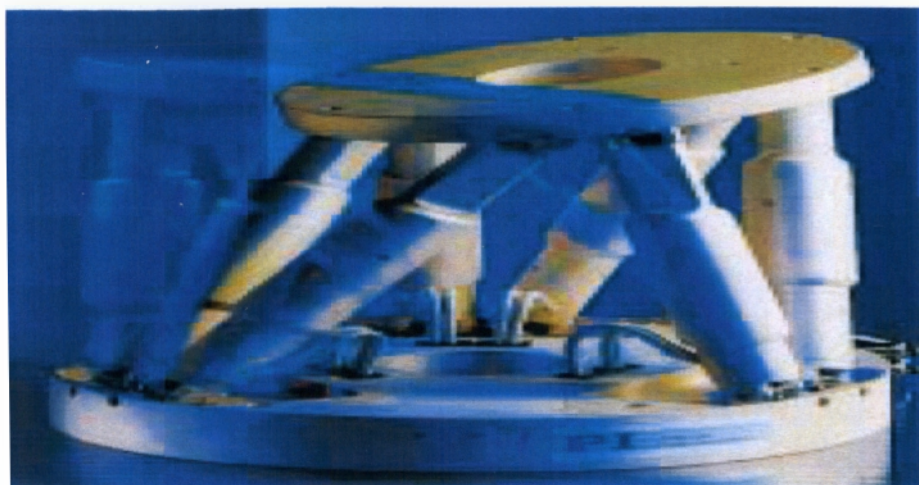




ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΛΑΜΑΤΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

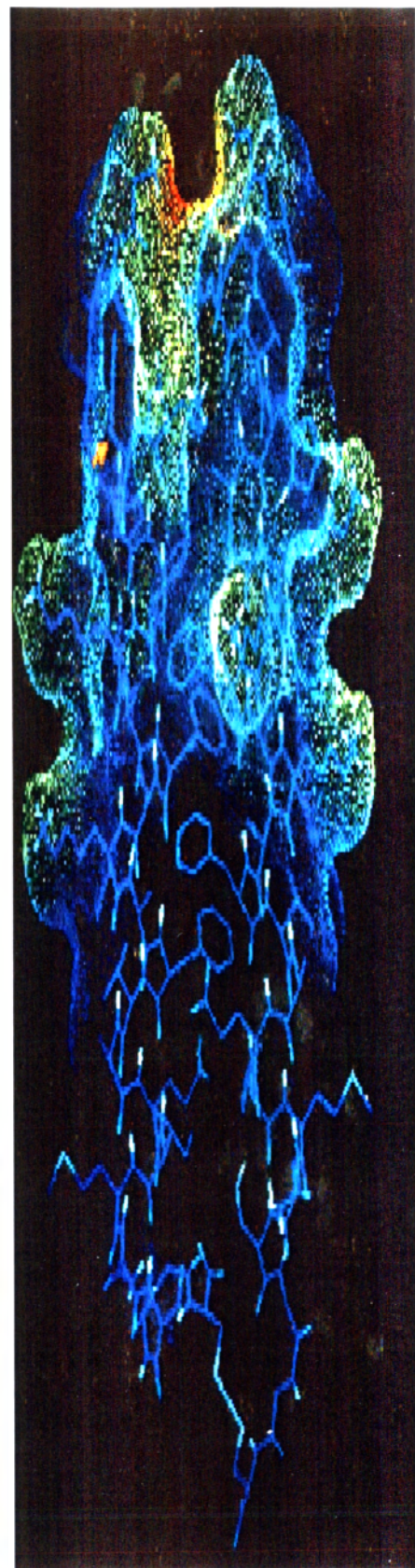
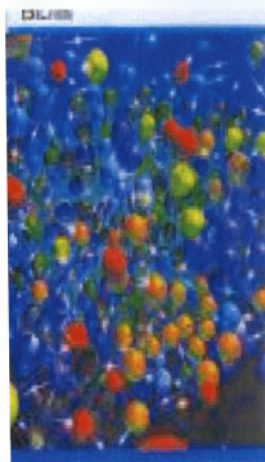


## ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΓΟΜΕΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΣΥΡΜΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ - Α.Μ. 2001131  
ΣΠΟΥΔΑΣΤΗΣ

ΝΟΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ  
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΚΑΛΑΜΑΤΑ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2007



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ.....	6
1.1.ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ ΚΑΙ ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ .....	7
1.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ.....	9
1.3.ΤΟΜΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ .....	11
1.3.1. ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ.....	11
1.3.2.ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ .....	13
1.3.3. Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ .....	13
1.3.4.Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΟΣΤΟΣ.....	14
1.3.5.Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ .....	15
1.3.6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΙ .....	18
2.1. ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ.....	21
2.2. ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ.....	28
2.3.ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΚΕΥΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ.....	29
2.4. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ.....	30
2.4.1. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΚΕΥΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ .....	31
2.5. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ .....	33
2.6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΠΟ ΑΥΤΟ .....	33
2.6.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	34
2.6.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	35
2.6.3.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	36
2.6.4.ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΑΝΑ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.....	36
2.6.5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: Η ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ .....	39
3.1. Η ΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ.....	40



3.1.1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ.....	41
3.1.2. Ο ΟΓΚΟΜΥΣ ΤΟΥ HARVARD (US 4736866, EP0169672).....	42
3.1.3. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ (EP 1223221)	43
3.1.4. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΖΩΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ....	44
3.1.5. ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (EP 699754 ΚΑΙ EP 705903) .....	45
3.2. Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ.....	47
3.3. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ. ΚΥΤΤΑΡΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ.....	47
3.3.1. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ IN SITU ΥΒΡΙΔΙΣΜΟΣ.....	48
3.3.2. IN SITU PCR .....	49
3.3.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ .....	50
3.4. ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ .....	51
3.5. ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ .....	51
3.5.1. ΥΒΡΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ SOUTHERN/NORTHERN .....	52
3.5.2. ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (POLYMERASE CHAIN REACTION, PCR).....	53
3.5.3. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑΣ (SEQUENCING) .....	54
3.6. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	56
3.6.1.ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ MICROCHIP.....	56
3.6.2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ. ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ .....	56
3.6.3. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ.....	57
3.6.4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ.....	62
4.1. ΤΟ ΕΙΔΙΚΟ ΔΙΚΑΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗ .....	66
4.1.1. ΤΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΔΙΚΑΙΟ .....	67

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.....	57
----------------	----

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1	48
ΕΙΚΟΝΑ 2	49
ΕΙΚΟΝΑ 3	52
ΕΙΚΟΝΑ 4	54

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Βιοϊατρική Τεχνολογία καθιερώθηκε από το 1989, στο τμήμα της Τεχνικής Υπηρεσίας των ελληνικών νοσοκομείων, σύμφωνα με το άρθρο 11 του νόμου 1579 για την διαχείριση και για την αποκατάσταση βλαβών στα ιατρικά μηχανήματα.

Το τμήμα της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας απαρτίζεται από τα εξής άτομα:

- ↓ τον προϊστάμενο της βιοϊατρικής τεχνολογίας,
- ↓ τον υπεύθυνο βλαβών της βιοϊατρικής τεχνολογίας και
- ↓ τους τεχνικούς της βιοϊατρικής τεχνολογίας.

Τα τμήματα/άτομα που εμπλέκονται με την Βιοϊατρική Τεχνολογία είναι:

- ↓ ο διευθυντής της τεχνικής υπηρεσίας,
- ↓ το τμήμα προμηθειών,
- ↓ το λογιστήριο και
- ↓ το διοικητικό συμβούλιο.

Η Βιοϊατρική Τεχνολογία είναι υπεύθυνη για την συντήρηση, τον εξοπλισμό και γενικότερα για την σωστή διαχείριση του βιοϊατρικού εξοπλισμού. Για την μελέτη της αξιοπιστίας του βιοϊατρικού εξοπλισμού, έχουν διεθνώς θεσπιστεί διάφοροι συντελεστές και δείκτες. Τυπικοί δείκτες είναι: ο δείκτης παροχής υπηρεσιών, ο δείκτης της μέγιστης χρησιμοποίησης εξοπλισμού, οι δείκτες της πρόληψης, πρόγνωσης των δυσλειτουργιών και μέσης ζωής του εξοπλισμού, ο δείκτης του μέσου χρόνου μεταξύ των δύο τυχαίων επισκευών που θα γίνουν στο μηχάνημα και ο δείκτης του κόστους της καθυστέρησης για την λειτουργία του μηχανήματος, μετρούμενος ανά ώρες ή ανά ημέρες. Η πιστότητα του εξοπλισμού συναρτάται και από το πόσες φορές θα λειτουργήσει σωστά ένας εξοπλισμός πριν πάθει μια οποιαδήποτε βλάβη. Χρησιμοποιούνται συνήθως στατιστικές κατανομές, όπως του Gauss ή του Weibull. Μια σταθερή παράμετρος αντικειμενικής εκτίμησης της επιτυχούς λειτουργίας του εξοπλισμού, μπορεί να θεωρηθεί η ενεργητικότητα του εξοπλισμού και όλοι οι χρόνοι λειτουργίας και μέσης ζωής του, το επίπεδο αεργότητάς του, η αδυναμία απολαβής ενεργούς λειτουργίας άρα και έργου από τους χρήστες, η εκτίμηση του σφαιρικού του κόστους η αγορά, η εγκατάσταση, τα αναλώσιμα και η συντήρηση<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα, Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων

Η κοινοτική οδηγία 93/42/EEC για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα υιοθετήθηκε από την ελληνική νομοθεσία με την κοινή υπουργική απόφαση ΔΥ7/2480/94 και αφορά όλα τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα εκτός από τα ενεργά εμφυτεύσιμα και τα in vitro διαγνωστικά. Για παράδειγμα, ιατροτεχνολογικά προϊόντα θεωρούνται οι αξονικοί τομογράφοι, τα ακτινολογικά μέχρι και οι σύριγγες και οι γάζες. Σύμφωνα με την οδηγία, τα προϊόντα θα πρέπει να πληρούν κάποιες βασικές απαιτήσεις προκειμένου να προστατεύεται η ασφάλεια και η υγεία των ασθενών, χρηστών και τρίτων προσώπων. Η ύπαρξη της σήμανσης CE στο προϊόν, δηλώνει ότι ο κατασκευαστής έχει ακολουθήσει τις απαραίτητες διαδικασίες έτσι ώστε να πληρούνται οι βασικές απαιτήσεις και επιτρέπει την ελεύθερη διακίνηση των προϊόντων αυτών σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Η σήμανση έγινε υποχρεωτική από τις 14 Ιουνίου 1998, και όλα τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα θα πρέπει να την φέρουν.

Το τμήμα της βιοϊατρικής τεχνολογίας, προκειμένου να αντεπεξέλθει στις υποχρεώσεις του, πρέπει να διατηρεί και να επεξεργάζεται μεγάλο όγκο δεδομένων που αφορούν όλες της φάσης λειτουργικής ζωής κάθε ιατρικού μηχανήματος. Τρία συστήματα μηχανογράφησης τα οποία χρησιμοποιούνται σε διάφορα Ελληνικά νοσοκομεία είναι: το CLE-MANTIS, το PRAXIS και το MASO-POINT.

1. Το CLE-MANTIS δημιουργήθηκε στα πλαίσια του ευρωπαϊκού προγράμματος BIOTECHNET II και βρίσκεται σε φάση αξιολόγησης σε 11 νοσοκομεία σε όλη την Ελλάδα.
2. Το PRAXIS, αναπτύχθηκε από το Ινστιτούτο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας (INBIT) για την Datamed.
3. Το πρόγραμμα MASO-POINT πραγματοποιήθηκε από μία ομάδα του ΤΕΙ Ηρακλείου αποκλειστικά για τις ανάγκες του τμήματος της Βιοϊατρικής του ΠΑ.ΓΝΗ.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Τα τελευταία πενήντα χρόνια, από την ανακάλυψη της δομής του DNA, έχουν γίνει τεράστια άλματα σε ό,τι αφορά την κατανόηση του τρόπου που οργάνωσης και λειτουργίας των γονιδίων.

Κάθε γονίδιο αντιστοιχεί σε κάποιο τμήμα του DNA και κατέχει μια μοναδική θέση σε κάποιο από τα χρωμοσώματα του οργανισμού. Τα γονίδια παράγουν πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για την λειτουργία του οργανισμού.

Όταν ένα γονίδιο βρίσκεται σε λειτουργία λέμε πως "εκφράζεται". Η έκφραση ελέγχεται από άλλα τμήματα του DNA που ονομάζονται παρορμητές (promoters) και βρίσκονται 20-30 θέσεις μακριά από το γονίδιο. Άλλες αλληλουχίες DNA που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων είναι οι λεγόμενοι ενισχυτές (enhancers) έκφρασης, οι οποίοι βρίσκονται συνήθως 150 θέσεις μακριά από το γονίδιο. Όταν ένα γονίδιο εκφράζεται αυτό που συμβαίνει είναι ότι η διπλή έλικα του DNA ξεδιπλώνεται και η μία από τις δύο έλικες μεταγράφεται σε μια αλυσίδα αγγελιοφόρου RNA (mRNA, messenger RNA). Στη συνέχεια το mRNA μετακινείται στα ριβοσώματα, ειδικά οργανίδια του κυττάρου, στα οποία λαμβάνει χώρα η μετάφραση του μηνύματος του mRNA σε πρωτεΐνες<sup>2</sup>.

Η μοναδικότητα του DNA έγκειται στο γεγονός ότι μόνο αυτό αποτελεί αυτόνομο μόριο, έχει δηλαδή την ικανότητα να αντιγράφεται ή όπως λέμε να αναδιπλασιάζεται. Η μεταγραφή του DNA σε RNA μπορεί να αντιστραφεί παρουσία του ενζύμου «αντίστροφη τρανσκριπτάση» και από RNA να πάρουμε DNA. Στην περίπτωση αυτή, το DNA που συντίθεται αντιστοιχεί σε αυτά τα τμήματα της διπλής έλικας του DNA που κωδικοποιούν για την πρωτεΐνη. Επομένως η αντίδραση της μεταγραφής DNA σε RNA και τανάπαλιν είναι αμφίδρομη, ενώ η μετάφραση του mRNA σε πρωτεΐνη είναι μονόδρομη αντίδραση.

---

<sup>2</sup> GenewatchUK (2001): Patenting genes –Stifling Research and Jeopardizing Healthcare

## 1.1.ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ ΚΑΙ ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Στη δεκαετία του 70 επιτεύχθηκε η κοπή του DNA με βιοχημικά "ψαλίδια". Δηλαδή, με ένζυμα. Τα ένζυμα αυτά απομονώθηκαν από βακτήρια και φαίνεται πως η λειτουργία τους είναι να αναγνωρίζουν μόρια DNA που εισέρχονται στα βακτηριακά κύτταρα και να τα περιορίζουν, δηλαδή να τα καταστρέφουν. Στη λειτουργία τους αυτή οφείλεται και η ονομασία τους, περιοριστικά ένζυμα (restriction enzymes). Τα περιοριστικά ένζυμα διακρίνονται σε ομάδες ανάλογα με το πόσες και ποιες βάσεις αναγνωρίζουν σε μια αλληλουχία DNA.

Ανάλογα πόσο συχνή είναι στο DNA η αλληλουχία την οποία αναγνωρίζουν, το κόβουν σε περισσότερα ή λιγότερα κομμάτια. Εκατοντάδες περιοριστικά ένζυμα έχουν χαρακτηριστεί, με αποτέλεσμα συνδυάζοντας τα μεταξύ τους, το DNA ενός οργανισμού να μπορεί να κοπεί σε διαφόρων μεγεθών τμήματα. Καθώς μάλιστα τα περιοριστικά ένζυμα συχνά όταν «κόβουν» αφήνουν «ουρές» πάνω στη διπλή έλικα του DNA, έγινε δυνατό και το «ράψιμο» τμημάτων DNA με συμπληρωματικές «ουρές».

Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι η ανθεκτικότητα ορισμένων βακτηρίων σε αντιβιοτικά οφείλεται στην ύπαρξη (και έκφραση) γονιδίων ανθεκτικότητας που βρίσκονται, όχι στο χρωμοσωμικό DNA των βακτηρίων αλλά, σε κάποια άλλα αυτόνομα κυκλικά μόρια DNA που βρίσκονται μέσα στο βακτηριακό κύτταρο και τα οποία ονομάστηκαν πλασμίδια<sup>3</sup>.

Χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα περιοριστικά ένζυμα είναι δυνατό να κόψουμε το πλασμίδιο σε ένα ή και περισσότερα σημεία. Αν μάλιστα η θέση είναι μοναδική τότε το κυκλικό μόριο μετατρέπεται σε γραμμικό τμήμα DNA (linearised). Στη συνέχεια το γραμμικό πια μόριο του πλασμιδίου μπορεί, με κατάλληλους χειρισμούς «ραψίματος», να ενωθεί με άλλο τμήμα DNA (π.χ. γονίδιο) και να δημιουργηθεί ένα νέο κυκλικό μόριο χίμαιρα. Το τροποποιημένο αυτό πλασμίδιο αν εισαχθεί σε βακτήρια, πολλαπλασιάζεται σε κάθε κυτταρική διαίρεση των βακτηρίων, τα οποία καθώς πολλαπλασιάζονται γρήγορα, πολλαπλασιάζουν ταυτόχρονα σε εκατοντάδες αντίγραφα και τα τροποποιημένα πλασμίδια. Έτσι, το γονίδιο και οι ιδιότητές του, μεταβιβάζονται στις επόμενες γενεές του βακτηρίου. Όπως λέμε το γονίδιο κλωνοποιείται και φορέας της κλωνοποίησης είναι το πλασμίδιο.

---

<sup>3</sup> Williamson AR. (2001): Gene Patents- socially acceptable monopolies or an unnecessary hindrance to research? TIG 17(11): 670-673



Γενικά, κάθε αυτόνομο μόριο DNA (π.χ. πλασμίδια, το γενετικό υλικό κάποιων ιών όπως των βακτηριοφάγων) αλλά και κάθε τεχνητό μόριο DNA που έχει την ιδιότητα να αντιγράφει το DNA του ονομάζεται όχημα ή φορέας. Η ένωση δε ενός φορέα με κάποιο τμήμα DNA ονομάζεται "ανασυνδυασμένο DNA".

#### Γονιδιωματικές βιβλιοθήκες

Η δυνατότητα κοπής του γονιδιωματικού DNA ενός οργανισμού με περιοριστικά ένζυμα και η κλωνοποίηση των τμημάτων αυτού σε ειδικούς φορείς οδήγησε στη δημιουργία των λεγόμενων γονιδιωματικών βιβλιοθηκών. Οι γονιδιωματικές βιβλιοθήκες είναι ένα τυχαίο άθροισμα κλωνοποιημένων τμημάτων του συνολικού DNA ενός οργανισμού όπου κάθε κλωνοποιημένο τμήμα είμαστε σε θέση να το διατηρούμε ξεχωριστά (π.χ. στα βακτήρια). Με τον τρόπο αυτό διευκολύνεται η μελέτη των επιμέρους κλωνοποιημένων τμημάτων.

Επίσης η δυνατότητα απομόνωσης των χρωματοσωμάτων ενός οργανισμού ανάλογα με το μέγεθός τους, η κοπή τους με περιοριστικά ένζυμα και η κλωνοποίηση τμημάτων των χρωμοσωμάτων οδήγησε στη δημιουργία εξειδικευμένων γονιδιωματικών βιβλιοθηκών για κάθε χρωμόσωμα ξεχωριστά. Αυτό διευκολύνει ιδιαίτερα στην απομόνωση και στον χαρακτηρισμό γονιδίων για τα οποία γνωρίζουμε που εδράζουν στο γονιδίωμα.

Μια άλλη κατηγορία βιβλιοθηκών είναι οι cDNA βιβλιοθήκες. Το cDNA (copy DNA) προκύπτει από την μεταγραφή του RNA σε DNA παρουσία του ενζύμου της αντίστροφης τρανσκριπτάσης. Ακριβώς επειδή το DNA αυτό προέρχεται από RNA, σημαίνει ότι αντιστοιχεί σε γονίδιο το οποίο εκφράζεται. Είναι γνωστό ότι όλα τα γονίδια ενός οργανισμού δεν εκφράζονται σε όλα τα όργανα και τους ιστούς του, ούτε σε όλα τα στάδια ανάπτυξης εκφράζονται τα ίδια γονίδια στα ίδια όργανα ή ιστούς. Προκειμένου να εντοπίσουμε ποια γονίδια εκφράζονται στους διάφορους ιστούς και όργανα και σε ποια αναπτυξιακά στάδια, απομονώνουμε RNA από τους ιστούς αυτούς στο στάδιο που μας ενδιαφέρει, το μεταγράφουμε παρουσία του ενζύμου της αντίστροφης τρανσκριπτάσης σε cDNA και στη συνέχεια κλωνοποιούμε το cDNA σε φορείς.

Οι γονιδιωματικές και cDNA βιβλιοθήκες είναι εργαλείο και μέσο μελέτης του γονιδιώματος στα χέρια των ερευνητών. Η διερεύνηση και η κατάταξη των πληροφοριών που εμπεριέχουν οι βιβλιοθήκες αυτές αποτελεί τον κεντρικό στόχο των προγραμμάτων χαρτογράφησης και αποκωδικοποίησης του γονιδιώματος των οργανισμών.

## 1.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Βιοϊατρική Τεχνολογία (από την ερμηνεία του αγγλοσαξονικού όρου Biomedical Engineering ή του Γαλλικού Genie Biologie et Medicate) ορίζεται ως η επιστήμη που εφαρμόζει αρχές και μεθόδους της μηχανικής των θετικών επιστημών (φυσικής, χημείας, μαθηματικών) και της τεχνολογίας εν γένει στη Βιολογία και την Ιατρική. Αποτελεί ένα ευρύ πεδίο για την εφαρμογή των αρχών της μηχανικής και της προηγμένης τεχνολογίας με σκοπό την επίλυση προβλημάτων των χώρων της Ιατρικής και της Βιοεπιστήμης γενικότερα. Έχει επεκταθεί μέχρι σήμερα πρακτικά σε όλους τους τομείς της μηχανικής χρησιμοποιώντας αρχές και τεχνολογίες της, για να σχεδιάσει και να αναπτύξει διάφορα προϊόντα για κλινική χρήση (ενδοσκόπια, υπερηχητική λιθοτριψία, laser, πυρηνικούς τομογράφους-MRI, υπολογιστικούς τομογράφους-CT, υπερηχογράφους, βηματοδότες, κ.λ.π.), καθώς και τεχνικές (επεξεργασία βιοσημάτων και εικόνων, τεχνητή νοημοσύνη, κ.λ.π.) τόσο κατά την κλινική έρευνα όσο και κατά τις διαδικασίες της διάγνωσης και θεραπείας ασθενειών.

Η Βιοϊατρική Τεχνολογία περιλαμβάνει πολλούς επιμέρους τομείς και ασχολείται με διάφορα αντικείμενα μελέτης, πολλά από τα οποία επικαλύπτονται με τον χώρο δράσης άλλων επιστημών<sup>4</sup>.

Σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα, η Βιοϊατρική Τεχνολογία μπορεί να διαχωριστεί στα παρακάτω γνωστικά αντικείμενα: Εμβιομηχανική, Ιατρική Τεχνολογία, Κλινική Μηχανική, Τεχνολογία Αποκατάστασης.

- ↓ Η Εμβιομηχανική (Biomechanics) είναι η εφαρμογή των αντιλήψεων και θεωριών του μηχανικού προκειμένου να προσομοιωθούν βασικά βιολογικά συστήματα.
- ↓ Η Ιατρική Τεχνολογία (Medical Engineering) αναφέρεται στην εφαρμογή τεχνολογιών για την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνικών, μηχανημάτων και συσκευών στα πεδία της Βιοϊατρικής και των Βιοϋλικών.
- ↓ Η Κλινική Μηχανική (Clinical Engineering) περιλαμβάνει την ανάπτυξη νέων τεχνικών αλλά και την διαχείριση τεχνικών που ήδη εφαρμόζονται για την βελτίωση της παροχής υπηρεσιών υγείας σε νοσοκομεία, κλινικές, και κέντρα υγείας.

---

<sup>4</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα, Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων

↓ Στην Τεχνολογία Αποκατάστασης (Rehabilitation Engineering) περιλαμβάνονται η χρήση της τεχνολογίας για την βελτίωση συνθηκών ζωής ατόμων με ειδικά προβλήματα καθώς και η ανάπτυξη τεχνητών οργάνων.

Πέρα από αυτούς τους βασικούς τομείς, με βάση τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται και τις εφαρμογές των αποτελεσμάτων, η Βιοϊατρική Τεχνολογία περιλαμβάνει και άλλα πεδία όπως: Βιοϋλικά (Biomaterials) με στόχο την ανάπτυξη υλικών για αντικατάσταση ιστών, οργάνων και λειτουργιών του σώματος, (μαλακοί ιστοί, ορθοπεδικές προσθέσεις, βηματοδότες κ.λ.π.), Βιορομποτική (Bio-robotics), Τηλεϊατρική, Ηλεκτρονική υγεία (e-health). Παράλληλα η Βιοϊατρική Τεχνολογία περιλαμβάνει τομείς όπως: Ιατρική απεικόνιση με έμφαση στην διάγνωση και υποστήριξη θεραπευτικών διαδικασιών, εφαρμογές Εικονικής Πραγματικότητας στην ιατρική εκπαίδευση και τη σχεδίαση της θεραπευτικής αντιμετώπισης κλινικών δεδομένων με χρήση Η/Υ, Εφαρμογές Τηλεπικοινωνιών και Πληροφορικής στην υγεία και εκπαίδευση (ιατρική αρχειοθέτηση, τηλε-εκπαίδευση κ.λ.π.), ανάπτυξη τεχνικών επεξεργασίας κυττάρων και κυτταρικών συστατικών (επεξεργασία πρωτεϊνών, παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων, γονιδιακή θεραπεία) κ.λ.π.<sup>5</sup>.

Η Βιοϊατρική Τεχνολογία ως παραγωγικός κλάδος αριθμεί σήμερα περισσότερους από 10.000 κατασκευαστές, με διεθνή δραστηριότητα, που παράγουν περισσότερα από 500.000 είδη προϊόντων, τα οποία κατατάσσονται σε περίπου 5.000 ομάδες. Η συνολική παγκόσμια αγορά των προϊόντων αυτών εκτιμάται σε περισσότερα από 100 δισεκατομμύρια ευρώ με ρυθμούς αύξησης 10% περίπου το χρόνο. Ο κλάδος χαρακτηρίζεται επίσης από πολύ υψηλούς ρυθμούς ανανέωσης σαν αποτέλεσμα της συνεχούς παραγωγής νέας γνώσης, μεθόδων και τεχνικών που προκύπτουν από μεγάλο αριθμό προγραμμάτων έρευνας και ανάπτυξης σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες. Οι τεχνολογικές εφαρμογές στο χώρο της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας τον καθιστούν σήμερα έναν από τους ταχύτερα εξελισσόμενους κλάδους της βιομηχανίας, μαζί με αυτούς της τηλεματικής και της βιοτεχνολογίας με τους οποίους άλλωστε συνδέεται και επικαλύπτεται στενά.

Διεθνώς ο κλάδος εκφράζεται σήμερα μέσω μεγάλου αριθμού επιστημονικών και επαγγελματικών εταιρειών από τις οποίες 45 έχουν αναγνωρισθεί και λειτουργούν κάτω

---

<sup>5</sup>Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα, Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων

από την ομπρέλα της Διεθνούς Συνομοσπονδίας Ιατρικής και Βιολογικής Μηχανικής – IFMBE (International Federation of Medical and Biological Engineering). Αντίστοιχες ενώσεις έχουν δημιουργηθεί και εκφράζουν τους κατασκευαστές ιατροτεχνολογικών προϊόντων, σε περιφερειακό ή διεθνές επίπεδο και κυρίως στους οργανισμούς τυποποίησης (ISO, CEN κ.λ.π.) και τις αρμόδιες αρχές.

## **1.3.ΤΟΜΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

### **1.3.1. ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ**

Η συντήρηση χωρίζεται σε προληπτική και επισκευαστική.

*Προληπτική συντήρηση:* Είναι το πρόγραμμα των συστηματικών ελέγχων λειτουργίας μηχανημάτων και εξαρτημάτων με σκοπό την πρόβλεψη, την πρόγνωση και την αποφυγή μίας βλάβης.

Σχεδιάζεται έτσι ώστε να διορθώνει ή να προλαμβάνει καταστάσεις, που μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβες, με αποτέλεσμα την απώλεια παραγωγής, ακριβές επισκευές και αντικαταστάσεις εξαρτημάτων. Είναι πιο οικονομικό να συντηρηθεί κάτι προληπτικά, παρά αφού έχει ήδη προκαλέσει σταμάτημα παραγωγής, με όλα τα δυσάρεστα επακόλουθα, ακόμη και αν αυτό σημαίνει, ότι ορισμένα εξαρτήματα πιθανόν να αντικατασταθούν πριν εξαντλήσουν τα αξιόπιστα όρια λειτουργίας. Θα πρέπει να γίνει συνείδηση, ότι η προγραμματισμένη στάση μίας μηχανής είναι απαραίτητη όσο και αν αυτό σημαίνει απώλεια παραγωγής<sup>6</sup>.

Με την αγορά ενός μηχανήματος, το νοσοκομείο προμηθεύεται από την κατασκευάστρια εταιρεία οδηγίες και στοιχεία του μηχανήματος μέσα στις οποίες ορίζεται και ο προληπτικός έλεγχος ο οποίος γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, συνήθως μία φορά τον μήνα ανάλογα με τον τύπο του μηχανήματος. Η διαδικασία του προληπτικού ελέγχου είναι η εξής: το τμήμα διαχείρισης εξοπλισμού καταχωρεί τα στοιχεία του μηχανήματος σε ένα πρόγραμμα μηχανογράφησης και χρεώνει το μηχάνημα στην βιοϊατρική τεχνολογία. Το γραφείο συντήρησης λαμβάνει τα στοιχεία του μηχανήματος μαζί με τον προληπτικό έλεγχο και με τη σειρά του ενημερώνει τον τεχνικό για τον προληπτικό έλεγχο του μηχανήματος παραδίδοντάς του το φυλλάδιο του προληπτικού ελέγχου. Μόλις εκτελεστεί ο προληπτικός έλεγχος, ο τεχνικός υπογράφει στο φυλλάδιο του προληπτικού ελέγχου και

<sup>6</sup> Τσατσάκης Α., Συστήματα υγείας , διοίκηση και οργάνωση νοσοκομείων



το επιστρέφει στο γραφείο συντήρησης. Το γραφείο συντήρησης καταχωρεί σε ένα πρόγραμμα μηχανογράφησης την εκτέλεση του προληπτικού ελέγχου και ενημερώνει το γραφείο προμηθειών όπου και αυτό καταχωρεί την εκτέλεση του προληπτικού ελέγχου σε ένα πρόγραμμα μηχανογράφησης.

Με την προληπτική συντήρηση μπορούμε να συλλέξουμε στατιστικά στοιχεία και να αποκτήσουμε συνείδηση δράσης, για την αντικατάσταση εξαρτημάτων ή μηχανημάτων.

Μερικά από τα κύρια πλεονεκτήματα του προληπτικού ελέγχου είναι:

- ↓ Εξασφάλιση της παραγωγής
- ↓ Μείωση της σπατάλης υλικών
- ↓ Λιγότερες δαπάνες αντικατάστασης μηχανημάτων ή εξαρτημάτων
- ↓ Λιγότερα ατυχήματα
- ↓ Μείωση δαπανών για επισκευές
- ↓ Μείωση του ανθρώπινου κόπου

*Επισκευαστική συντήρηση:* η βιοϊατρική τεχνολογία είναι υπεύθυνη για την αποκατάσταση μίας βλάβης: οι βλάβες χωρίζονται σε απρόβλεπτες και φυσιολογικές: Απρόβλεπτες: Εμφανίζονται κατά τρόπο τυχαίο, έτσι ώστε κάθε έννοια πρόβλεψης δεν είναι δυνατή και διακρίνονται σε:

- ↓ Εμφανείς: είναι δυνατόν να εντοπιστούν επειδή δεν εξελίσσονται απότομα, αλλά χρειάζονται κάποιο χρόνο. Προκειμένου να προληφθούν απαιτείται συνεχής παρακολούθηση.
- ↓ Αφανείς: Δεν εντοπίζονται και εξελίσσονται απότομα. Στην περίπτωση αυτή οι βλάβες καταγράφονται και προσδιορίζονται τα αίτια. Γίνεται η διάγνωση και στη συνέχεια λαμβάνονται τα απαραίτητα διορθωτικά μέτρα

Φυσιολογικές βλάβες: Εξελίσσονται χρονικά, με γνωστό τρόπο και ρυθμό. Οφείλονται κυρίως στις φθορές, αλλαγή της δομής των υλικών κατά την λειτουργία, χημικές επιδράσεις, μηχανικές καταπονήσεις, θερμοκρασίες κ.λ.π<sup>7</sup>.

Σε περίπτωση εμφάνισης βλάβης η διαδικασία αποκατάστασής της είναι η εξής: η προϊσταμένη του τμήματος /κλινικής ενημερώνει τον υπεύθυνο βλαβών της βιοϊατρικής τεχνολογίας για την βλάβη του μηχανήματος, ο υπεύθυνος βλαβών ενημερώνει τον

---

<sup>7</sup> Τσατσάκης Α., Συστήματα υγείας , διοίκηση και οργάνωση νοσοκομείων

τεχνικό και του προσκομίζει το δελτίο βλάβης. Ο τεχνικός προβαίνει στην εξέταση της βλάβης. Υπάρχουν συνήθως δύο περιπτώσεις: στην πρώτη περίπτωση, η βλάβη είναι απλή και επισκευάζεται άμεσα και στην δεύτερη η βλάβη είναι πολύπλοκη και δεν επισκευάζεται άμεσα.

### **1.3.2.ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ**

Οι αντικειμενικοί στόχοι της διαχείρισης εξοπλισμού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τεχνικοί και οικονομικοί.

Από *τεχνικής* άποψης, η κάθε είδους βιοϊατρική συσκευή οφείλει να εξυπηρετεί όσο πιο πολλές διαγνωστικές και θεραπευτικές ανάγκες είναι δυνατόν, και η χρήση της να είναι εύκολη, ακόμη και από χρήστες που δεν είναι τεχνικοί ή μηχανικοί. Πρέπει επίσης να παρέχεται η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί το μηχάνημα όποτε θέλει κάποιος, χωρίς αυτό να γίνεται σε βάρος των κριτηρίων ασφάλειας που πρέπει να τηρούνται.

Από *οικονομικής* άποψης, ο βιοϊατρικός τεχνικός θα πρέπει να φροντίσει να μειώσει το κόστος ενός μηχανήματος, χωρίς να μειώσει την αποτελεσματικότητά του ή να κάνει πιο δύσκολη τη χρήση του, πράγμα που ενδεχομένως θα οδηγούσε σε παρατεταμένη παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, οδηγώντας και σε κοινωνικό, εκτός από οικονομικό κόστος. Η τεχνική βελτίωση βέβαια, πολλές φορές αντιτίθεται στην οικονομική απαίτηση.

### **1.3.3. Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ**

Ένας πολύ σημαντικός ρόλος της βιοϊατρικής τεχνολογίας, είναι η αξιολόγηση ενός μηχανήματος και η οργάνωσή του στα πλαίσια μίας νοσοκομειακής μονάδας, ούτως ώστε να επιφέρει, τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Το θέμα της αξιολόγησης έγκειται στο κατά πόσο ο τάδε εξοπλισμός πληρεί τις προϋποθέσεις που είναι κατάλληλες για τη συγκεκριμένη μονάδα. Με βάση την αξιολόγηση, θα παρθεί η τελική απόφαση για το αν θα αγοραστεί και ποιος εξοπλισμός.

Πιο συγκεκριμένα, η βιοϊατρική τεχνολογία οφείλει να μελετήσει τις προδιαγραφές του μηχανήματος αλλά και τις προδιαγραφές της μελέτης του, από τους κατασκευαστές, αν αυτές βεβαίως παρέχονται. Επίσης θα πρέπει από οικονομικής άποψης να γνωρίζει που θα απευθυνθεί για πιθανές απαιτήσεις ανταλλακτικών ή άλλων αναλώσιμων για τον

εξοπλισμό υλικών, ποιες είναι οι τιμές τους και τις εναλλακτικές λύσεις για τον υπάρχοντα εξοπλισμό. Πρέπει ακόμα να γνωρίζει τις σχέσεις των πωλητών του εξοπλισμού με τους πωλητές των αναλώσιμων, καθώς και με επισκευαστικές εταιρείες, για να αποφεύγει πιθανά lock-out, με μεγάλο οικονομικό κόστος για την νοσοκομειακή μονάδα. Τέλος η βιοϊατρική τεχνολογία δεν θα πρέπει να παρασυρθεί από τις πιθανές δυνατότητες ενός ολοκληρωμένου εξοπλισμού, αν το υπάρχον τεχνικό προσωπικό δεν είναι σε θέση να χειριστεί αυτά τα μηχανήματα, ώστε να αποδώσουν τις δυνατότητές τους. Αυτό συνεπάγεται ότι, ενδεχομένως, θα ζητήσει από την εταιρεία πώλησης του εξοπλισμού, την εκπαίδευση των χρηστών αλλά και των τεχνικών σε τεχνικά θέματα πάνω στο μηχάνημα.

#### **1.3.4.0 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΟΣΤΟΣ**

Ο υπεύθυνος υπογράφων τεχνικός οφείλει να γνωρίζει το κόστος αντικατάστασης και επιδιόρθωσης, για μία κατηγορία βλαβών του εξοπλισμού. Συνδυάζοντας τους χρονικού δείκτες και τους δείκτες κόστους, έχουμε τους δείκτες εκείνους που συνδυάζουν όλα τα παραπάνω με το προσωπικό και την εργασία του, προκειμένου ο βιοϊατρικός εξοπλισμός να είναι αποδοτικός για την νοσοκομειακή μονάδα. Ο χρόνος αποκατάστασης των βλαβών όπως είπαμε και προηγουμένως είναι σημαντικός. Το θέμα εδώ είναι και οι απαιτούμενες εργατοώρες και πόσο αυτές κοστίζουν ώστε να μη χαρακτηριστεί ασύμφορη η επένδυση χρημάτων σε ένα τέτοιο εξοπλισμό. Σημαντικός επίσης δείκτης είναι ο δείκτης του κόστους της καθυστέρησης για την λειτουργία του μηχανήματος, μετρούμενος ανά ώρες ή ανά ημέρες.

Πολύ σημαντικό επίσης είναι ότι πιστότητα του εξοπλισμού, η οποία συναρτάται και από το πόσες φορές θα λειτουργήσει σωστά πριν πάθει μια οποιαδήποτε βλάβη. Χρησιμοποιούνται συνήθως στατιστικές κατανομές, όπως του Gauss ή του Weibull. Οι παράγοντες και οι παράμετροι είναι πολλοί, και όλα αυτά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όχι μόνο μία αλλά πολλές φορές, δεδομένου ότι πολλοί παράγοντες υπεισέρχονται, όπως τεχνικοί, οικονομικοί, στατιστικοί, κοινωνικοί, και επιστημονικοί<sup>8</sup>.

Το τελευταίο είναι πολύ σημαντικό γιατί ο μηχανικός μέσα στην νοσοκομειακή μονάδα οφείλει να λάβει υπόψη του, παράγοντες όπως η διαρρύθμιση του χώρου στον οποίο

---

<sup>8</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα, Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων

λειτουργούν οι βιοϊατρικές συσκευές, η κατανομή του προσωπικού, η κατανομή των λειτουργιών του εξοπλισμού για την εξυπηρέτηση των αναγκών των ασθενών ή άλλων ερευνητικών σκοπών, και η εν γένει ελαχιστοποίηση του κόστους, με δεδομένο πάντα τη μέγιστη δυνατή χρήση, ή πιο καλά, την απόδοση της συσκευής.

### **1.3.5.Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ**

Όλα τα παραπάνω προϋποθέτουν μία οργάνωση στο χώρο της μελέτης και της διαχείρισης. Γι' αυτό το λόγο, έχουν αναπτυχθεί τα πρωτόκολλα πληροφοριακής φύσης, τα οποία ελέγχουν, δυναμικά, τις προδιαγραφές των εξοπλισμών και καθοδηγούν το μηχανικό στη αξιολόγηση και στη λήψη της απόφασής του. Το κύριο πλάνο του έργου του μηχανικού, με βάση τον τάδε ή τον δείνα εξοπλισμό γίνεται σε τέσσερα αλληλοεξαρτώμενα πλαίσια, τα οποία είναι η αγορά, η διερεύνηση, η χρήση του εξοπλισμού και τέλος η διαχείρισή του στο χώρο της λειτουργίας του. Λέγοντας διαχείριση, υπονοείται η διαδικασία εκείνη με βάση την οποία ο υπεύθυνος μηχανικός θα πάρει απόφαση λαμβάνοντας υπόψη όλες τις προαναφερόμενες παραμέτρους.

Οι πληροφορίες που μπορεί και οφείλει να λαμβάνει ο μηχανικός, από τα συστήματα παροχής πληροφοριών, είναι αποτέλεσμα, πολλές φορές, στατιστικών παρατηρήσεων και επεξεργασίας, η οποία ενδέχεται να είναι πολύχρονη και επίμονη, ως την ολική χρήσιμη. Ο μηχανικός μπορεί να εμπλουτίζει τις πληροφορίες αυτές παραθέτοντας απορίες και τις δικές του παρατηρήσεις, πάνω σε θέματα που απασχολούν τον ίδιο και τη νοσοκομειακή του μονάδα. Μια καλή πολιτική για το μηχανικό, καθώς και για όλη τη νοσοκομειακή μονάδα, είναι η σύγκριση στοιχείων με άλλες νοσοκομειακές μονάδες και η επεξεργασία τους, για να επιλεγεί η βέλτιστη πολιτική, κυρίως στο θέμα της αγοράς του εξοπλισμού. Ο μηχανικός που εργάζεται στο συγκεκριμένο νοσοκομείο, οφείλει να λαμβάνει υπόψη του τις συνθήκες του νοσοκομείου και να μην επηρεάζεται από ανάγκες άλλων μονάδων ή από γνώμες συναδέλφων που εργάζονται υπό διαφορετικές συνθήκες και με άλλου είδους προσωπικό, διαφορετικής νοοτροπίας και εξειδίκευσης. Όσον αφορά την διαχείριση του βιοϊατρικού εξοπλισμού:

Η λήψη της οποιασδήποτε απόφασης είναι αποτέλεσμα μιας μακράς διαδικασίας μελέτης, παρατήρησης, συλλογής και επεξεργασίας πληροφοριών που ενίοτε ενδέχεται να παραπλανήσουν, αν δεν ληφθεί σοβαρά υπόψη το συγκεκριμένο πρόβλημα και οι υπάρχουσες συνθήκες. Η λήψη μιας απόφασης, πρέπει ακόμα να γίνεται με τη σύμφωνη



γνώμη άλλων συναδέλφων της ίδιας ή άλλης ειδικότητας, και κυρίως σε συμφωνία με τους χρήστες και τους γιατρούς.

### **1.3.6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ**

Οι απαιτήσεις της διοίκησης θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη και οι εκθέσεις του μηχανικού προς τη διοίκηση, προκειμένου να επιφέρουν μια αλλαγή σε μια δεδομένη απόφαση, θα πρέπει να αξιολογούν και να δικαιολογούν την επένδυση που συνεπάγεται η αγορά ενός ακριβού εξοπλισμού. Βασικό λοιπόν για το μηχανικό, είναι να μπορεί να εκτιμά τις συνθήκες (οικονομική άνεση, απαιτήσεις των άλλων), κάτω από τις οποίες θα παρέχει τεχνική υποστήριξη, όπου του ζητηθεί. Παρόλο που πολλά μένουν για να γίνουν στην τεχνική υποστήριξη των νοσοκομειακών χώρων, οι μηχανικοί έχουν αναπτύξει τεχνικές μεθόδους που δίνουν ακριβή εικόνα του κατά πόσον ένας εξοπλισμός λειτουργεί επιτυχώς ή όχι.

Όταν λέμε επιτυχή λειτουργία στον εξοπλισμό, εννοούμε το κατά πόσο η διαγνωστική του ικανότητα μπορεί να αμφισβητηθεί ή όχι και κατά πόσο οι θεραπευτικές ιδιότητές του είναι αποτελεσματικές. Είναι ακόμα, η ευκολία στη χρήση του και η ασφάλεια, η οποία παρέχεται από αυτόν, σε ασθενείς και χρήστες, συγχρόνως με αυτά, η επιτυχία συναρτάται και από το πόσα χρήματα δαπανήθηκαν για να αποκτηθεί το εν λόγω μηχάνημα με τον τάδε ή τον δείνα συντελεστή επιτυχίας.

Η συσχέτιση του ύψους της δαπάνης με την τεχνική εξέλιξη και το συντελεστή επιτυχίας ενός εξοπλισμού, δεν αποτελεί στατική συνάρτηση. Πρόκειται για μία ευμετάβλητη δυναμική συσχέτιση πολλών αλληλοεξαρτώμενων παραμέτρων. Ως τέτοιες παραμέτρους εργαλεία στους υπολογισμούς, μπορούν να αναφερθούν αρχικά η τοποθέτηση του προβλήματος, ο αριθμός των συσχετιζόμενων παραγόντων και ο βαθμός αλληλεξάρτησής τους. Είναι ακόμα η δυνατότητα ορισμού μοναδικών και καθολικά αποδεκτών κριτηρίων ποιότητας. Στην περίπτωση του νοσοκομειακού εξοπλισμού, δε μπορεί κανείς να κάνει ψυχρούς οικονομικούς και μόνο υπολογισμούς, αφού ο ανθρώπινος παράγοντας είναι πολύ σημαντικός. Για να βοηθήσει κανείς στη λήψη αποφάσεων, ακόμα και σε υψηλά επίπεδα συναγωνισμού, οφείλει να διαχωρίσει κάποιους τομείς στους οποίους ο μηχανικός πρέπει να εργαστεί. Οι τομείς αυτοί είναι ο προγραμματισμός, η διαλογή και η επιλογή, η

διαχείριση, ο ορισμός και καθολικά αποδεκτών κριτηρίων ποιότητας και η εξασφάλιση της λειτουργικότητας<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Τσατσάκης Α., Συστήματα υγείας , διοίκηση και οργάνωση νοσοκομείων

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΙ

Η εποχή που ζούμε είναι μια εποχή που χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές σε όλους τους τομείς της κοινωνικής, οικονομικής και επιστημονικής ζωής. Ιδιαίτερα εντυπωσιακές είναι οι αλλαγές που παρατηρούνται στο επίπεδο της γνώσης και της επιστήμης. Νέες θεωρίες και τεχνικές βλέπουν το φως της δημοσιότητας εκπλήσσοντας συνεχώς ειδικούς και μη. Ιδιαίτερη ανάπτυξη έχει συμβεί στην ιατρική επιστήμη, με αποτέλεσμα ζωές που πριν από χρόνια θεωρούνταν καταδικασμένες, να θεραπεύονται σήμερα.

Σπουδαίο ρόλο στην πρόοδο αυτή έπαιξε η ανάπτυξη της βιοϊατρικής τεχνολογίας, ενός νέου κλάδου εφαρμοσμένων επιστημών. Θέλοντας να δώσουμε έναν ορισμό της βιοϊατρικής τεχνολογίας θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι το γνωστικό πεδίο της επιστήμης που εφαρμόζει αρχές και μεθόδους της τεχνολογίας, της μηχανικής και θετικών επιστημών όπως φυσική, χημεία και μαθηματικά στην προσπάθεια θεραπείας και διαγνωστικής προσπέλασης προβλημάτων που αναφέρονται στη βιολογία και στην ιατρική. Η βιοϊατρική τεχνολογία χωρίζεται ανάλογα με τα γνωστικά αντικείμενα στα εξής μέρη<sup>10</sup>:

- A) Εμβιομηχανική
- B) Ιατρική τεχνολογία
- Γ) Κλινική μηχανική
- Δ) Τεχνολογία αποκατάστασης

Η βιοϊατρική τεχνολογία προσπαθεί να συνδυάσει όλες τις σύγχρονες τάσεις και τα τεχνολογικά επιτεύγματα στο χώρο της υγείας και να τα εφαρμόσει, ανάλογα με τη χρήση τους, σε διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές. Ιδιαίτερος βιοϊατρική τεχνολογία ο ρόλος του μηχανικού και οι γνώσεις του γύρω από την τεχνολογία, τη μηχανική και τις θετικές επιστήμες εφαρμόζονται στη θεραπεία και κατανόηση των προβλημάτων που σχετίζονται με τη βιοϊατρική τεχνολογία.

Η ανάπτυξη της βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει σε ένα αυξανόμενο ρυθμό ανάπτυξης νέων μεθόδων και τεχνικών γύρω από το αντικείμενο

---

<sup>10</sup> International Bioethics Committee (IBC) – UNESCO (2001): Draft Report on the Follow-up of the International Symposium on ‘Ethics, Intellectual Property and Genomics’

της βιοϊατρικής με αποτέλεσμα μια επανάσταση όσον αφορά τα επιστημονικά και τεχνολογικά επιτεύγματα στην αντιμετώπιση ιατρικών προβλημάτων. Η εξέλιξη αυτή ως προς το επιστημονικό της μέρος εκφράζεται μέσα από την επικράτηση νέων διεπιστημονικών γνωστικών αντικειμένων, ιδιαίτερος δε μέσω της καταπληκτικής προόδου που παρατηρούμε στις τεχνολογικές εφαρμογές που αναπτύχθηκαν και εξυπηρετούν την ιατρική διάγνωση και θεραπεία, δηλαδή η πρόοδος σε αυτό που σήμερα ονομάζουμε ιατρική τεχνολογία.

Παλαιότερα είχαμε τις ακτίνες X και τον καρδιογράφο, ενώ σήμερα έχουμε φτάσει στην ευρεία χρήση των lasers στην ιατρική, τον υπολογιστικό τομογράφο καθώς και τον πυρηνικό μαγνητικό τομογράφο (NMR). Σ' αυτήν την εξέλιξη συνέβαλε αποφασιστικά η ανάπτυξη καθώς και η ευρεία χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών, που μαζί με την αλματώδη ανάπτυξη των μικροεπεξεργαστών καθώς και την εφαρμογή των κυκλωμάτων πολύ μεγάλης κλίμακας ολοκλήρωσης (VLSI).

Όπως είναι φανερό ένα μεγάλο πλήθος μηχανημάτων και άλλων μέσων είναι διαθέσιμο για την αντιμετώπιση των διάφορων προβλημάτων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της διάγνωσης και θεραπείας. Ακόμα εγκαταστάσεις που παλαιότερα θεωρούνταν επαρκείς, σήμερα μπορεί να είναι εντελώς άχρηστες. Η μεγάλη αυτή εξέλιξη έχει δημιουργήσει και διάφορα άλλα προβλήματα, όπως ασφάλειας, ανθρωπιστικά, κοινωνικά και λειτουργικά. Ακόμα έχει παρατηρηθεί έλλειψη ορθολογιστικής οργάνωσης, χρήσης και διαχείρισης των υγειονομικών μέσων (εγκαταστάσεις, μηχανήματα, προσωπικό) όπου αυξάνουν το λειτουργικό κόστος και μειώνουν το βαθμό απόδοσης του συστήματος. Επιμέρους τα κονδύλια που απαιτούνται για την κατασκευή των εγκαταστάσεων, την αγορά μηχανημάτων, την εκπαίδευση και την αμοιβή του προσωπικού συνεχώς αυξάνονται<sup>11</sup>.

Η συνεχώς αυξανόμενη εξάρτηση της αποτελεσματικής παροχής υπηρεσιών υγείας από την ιατρική τεχνολογία και το κόστος που συνεπάγεται επιβάλλει την ανάπτυξη κατάλληλης υποδομής για τη σωστή υποστήριξή της. Στα σύγχρονα νοσοκομεία την υποστήριξη αυτή καλούνται να δώσουν τα τμήματα βιοϊατρικής τεχνολογίας ή κλινικής μηχανικής που ασχολούνται με τα προβλήματα εφαρμογής της τεχνολογίας στην ιατρική,

---

<sup>11</sup> Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων (2002): Έκθεση της Επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο. Αξιολόγηση των επιπτώσεων στον τομέα της βασικής έρευνας για τη γενετική μηχανική λόγω μη δημοσίευσης ή καθυστερημένης δημοσίευσης εργασιών σχετικά με αντικείμενο το οποίο θα μπορούσε να κατοχυρωθεί με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, όπως ορίζεται στο άρθρο 16, στοιχείο β της οδηγίας 98/44/EK για την έννομη προστασία των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων



δηλαδή την αξιολόγηση, τον προγραμματισμό, την προληπτική καθώς και επισκευαστική συντήρηση, την ασφάλεια και ακόμα την εκπαίδευση προσωπικού στη σωστή χρήση των ιατρικών μηχανημάτων. Δεν πρέπει ακόμα να ξεχνάμε ότι οι μηχανικοί που επανδρώνουν τα τμήματα αυτά είναι υπεύθυνοι για τη διαχείριση τεχνολογίας υψηλών προδιαγραφών πολύ μεγάλης αξίας και μάλιστα οι επιπτώσεις άπτονται μιας ανεκτίμητης αξίας, της ανθρώπινης ζωής.

Το βασικό πρόβλημα που έχει να λύσει ο βιοϊατρικός μηχανικός είναι η αρχειοθέτηση, η ταξινόμηση και η διαχείριση των ιατρικών καθώς και άλλων γενικότερων δεδομένων. Αυτό γίνεται συνεχώς και πιο δύσκολο καθώς οι διαγνωστικές τεχνικές γίνονται πιο πολύπλοκες και πιο λεπτομερείς, ενώ αυξάνεται ο όγκος των υπό διαχείριση δεδομένων. Μπορούμε να πούμε ότι η ανάπτυξη συστημάτων πληροφορικής για τη διαχείριση δεδομένων πληροφοριών και γενικού περιεχομένου αποσκοπούν στο να δώσουν λύσεις σε προβλήματα δυσλειτουργίας του χώρου της υγείας, έτσι ώστε τελικά τα υπό συζήτηση συστήματα να μπορούν να ανταποκρίνονται με ευλυγισία, ταχύτητα και αξιοπιστία στις νέες τεχνολογικές συνθήκες. Ακόμα πρέπει να αναφέρουμε πως είναι απαραίτητη η εξειδίκευση τέτοιων λογισμικών πακέτων γιατί αυτά μπορούν να απευθυνθούν σε διάφορους χρήστες όπως ιατρικό, νοσηλευτικό, εργαστηριακό προσωπικό καθώς και σε άτομα έμμεσου ενδιαφέροντος όπως άτομα στο γραφείο κίνησης, του γραφείου νοσηλείων κ.τ.λ.<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Γκαντίνης Στ. (2002): Η διάκριση ανάμεσα στην εφεύρεση και την ανακάλυψη στα πλαίσια της βιοτεχνολογίας και της γενετικής μηχανικής, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου: 41-59

## 2.1. ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ.

Μια απ' τις βασικότερες υπηρεσίες που προσφέρει ο βιοϊατρικός μηχανικός είναι η διαχείριση κάθε είδους μηχανήματος που αφορά την ανθρώπινη υγεία. Όταν κάποιος αναφέρεται στο θέμα υγεία, το πρόβλημα του πλήρους καθορισμού της διαχείρισης του βιοϊατρικού εξοπλισμού είναι κάτι το ενιαίο στο διεθνή χώρο, με ορισμένες διαφορές φυσικά από χώρα σε χώρα.

Σαν διαχείριση ενός εξοπλισμού θα μπορούσαμε να αναφέρουμε εκείνες τις τεχνικές ενέργειες όπου συνιστούν στην καλή λειτουργία, αποδοτική και αποτελεσματική χρήση του εν λόγω εξοπλισμού εντός κάποιου χρονικού πλαισίου. Σαν δυο βασικούς στόχους στη διαχείριση ενός εξοπλισμού μπορούμε να δούμε την προστασία ή την προληπτική επισκευή αυτού καθώς και την επισκευή σε κάθε ενδεχόμενη βλάβη που μπορεί να παρουσιαστεί.

Οι αντικειμενικοί στόχοι της διαχείρισης είναι δυο, τεχνικοί και οικονομικοί. Από τεχνικής άποψης η κάθε είδους βιοϊατρική μηχανή οφείλει να εξυπηρετεί όσο πιο πολλές διαγνωστικές και θεραπευτικές ανάγκες είναι δυνατόν, ταυτόχρονα να είναι η χρήση τους εύκολη, ακόμα και σε χρήστες μη μηχανικούς ή μη τεχνικούς. Πρέπει ακόμα να παρέχεται η δυνατότητα η μηχανή να χρησιμοποιηθεί όποτε τη χρειάζεται κάποιος, χωρίς ταυτόχρονα να παραβιάζονται τα κριτήρια ασφαλείας που πρέπει να τηρούνται. Για τα παραπάνω ο κύριος υπεύθυνος είναι ο μηχανικός σχεδιαστής του εξοπλισμού. Όσον αφορά την οικονομική προσέγγιση, ο μηχανικός πρέπει να φροντίσει ώστε να μειώσει το κόστος της μηχανής χωρίς ταυτόχρονα να μειωθεί η αποτελεσματικότητά της ή να γίνει πιο δύσκολη η χρήση της. Αυτό σημαίνει μεγαλύτερη παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, όπου υπεισέρχονται πολλοί άλλοι παράγοντες (κοινωνικοί και οικονομικοί)<sup>13</sup>.

Η τεχνική βελτίωση πολλές φορές αντιτίθεται στην οικονομική απαίτηση και φέρνει άλλες συνέπειες στον ευρύτερο κοινωνικό χώρο. Ένας πολύ σημαντικός ρόλος για το μηχανικό είναι η αξιολόγηση ενός εξοπλισμού και η οργάνωσή του στα πλαίσια της νοσοκομειακής μονάδας για να φέρει σε πέρας τα βέλτιστα αποτελέσματα. Το θέμα της αξιολόγησης έγκειται στο κατά πόσο ο υποψήφιος για την αγορά εξοπλισμός πληρεί τις ανάλογες

---

<sup>13</sup> Γκαντίνης Στ. (2002): Η διάκριση ανάμεσα στην εφεύρεση και την ανακάλυψη στα πλαίσια της βιοτεχνολογίας και της γενετικής μηχανικής, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου: 41-59

προϋποθέσεις για την συγκεκριμένη μονάδα και με βάση την αξιολόγηση θα παρθεί η τελική απόφαση για το ποιος εξοπλισμός θα αγοραστεί.

Ο βιοϊατρικός μηχανικός δηλαδή οφείλει να μελετήσει τις προδιαγραφές του εκάστοτε μηχανήματος καθώς και τις προδιαγραφές μελέτης που παρέχει ο κατασκευαστής και να είναι σε θέση να εντοπίσει κάθε πιθανή βλάβη, αν εμπίπτει φυσικά στις αρμοδιότητές του, να επισκευάσει ο ίδιος μικροβλάβες ή μικροεμπλοκές στο μηχανισμό, πράγμα που σημαίνει την πλήρη κατανόηση της πολυπλοκότητας του εξοπλισμού καθώς και της λειτουργίας του.

Ακόμα όσον αναφορά την οικονομική άποψη ο βιοϊατρικός μηχανικός πρέπει να είναι σε θέση να γνωρίζει που πρέπει να απευθυνθεί για πιθανές απαιτήσεις σε ανταλλακτικά καθώς και σε άλλα αναλώσιμα του εξοπλισμού, τις τιμές τους, καθώς και να προτείνει εναλλακτικές λύσεις για την επίλυση οποιουδήποτε προβλήματος ανακύψει. Ο υπεύθυνος βιοϊατρικός μηχανικός πρέπει να προσέξει ώστε να μην παρασυρθεί από τις εκπληκτικές δυνατότητες που μπορεί να έχει (ο υπό αγορά εξοπλισμός) ενώ συνάμα το υπάρχον τεχνικό προσωπικό δεν είναι σε θέση να τον χειριστεί με αποτέλεσμα να μην αποδίδει το μέγιστο των δυνατοτήτων του. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει ενδεχομένως να ζητήσει από την εταιρία πώλησης του εξοπλισμού την εκπαίδευση τεχνικών στην χρήση, συντήρηση ακόμα και την επιδιόρθωση αυτού (σε κάποια μικρή βλάβη).

Ο υπεύθυνος βιοϊατρικός μηχανικός οφείλει να γνωρίζει τις διεθνείς προδιαγραφές και πως αυτές προσαρμόζονται στις δικές του απαιτήσεις. Ακόμα πρέπει να ελέγχει το κατά πόσο είναι αληθείς οι δείκτες αυτοί για τον υποψήφιο (προς αγορά) εξοπλισμό. Σαν παράδειγμα μπορούμε να αναφέρουμε τον δείκτη παροχής υπηρεσιών, τον δείκτη μέγιστης χρησιμοποίησης του εξοπλισμού, όπως επίσης και αυτοί της πρόληψης και των δυσλειτουργιών. Ακόμα υπάρχουν και οι δείκτες που υποδηλώνουν την μέση ζωή του εξοπλισμού, καθώς και αυτός που δείχνει τον μέσο χρόνο μεταξύ δυο τυχαίων επισκευών του μηχανήματος.

Ο υπεύθυνος υπογράφων βιοϊατρικός μηχανικός πρέπει να γνωρίζει το κόστος επιδιόρθωσης ή και αντικατάστασης για μια κατηγορία βλαβών του εξοπλισμού. Συνδυάζοντας τους χρονικούς δείκτες με τους δείκτες κόστους, προκύπτουν αυτοί που συνδυάζουν όλα τα παραπάνω με το προσωπικό και την εργασία του, προκειμένου ο βιοϊατρικός εξοπλισμός να είναι αποδοτικός για τη συγκεκριμένη νοσοκομειακή μονάδα.

Ο χρόνος αποκατάστασης των βλαβών είναι πολύ σημαντικός. Πρέπει να σημειώσουμε εδώ ακόμα και τις εργατοώρες που απαιτούνται για την επισκευή και πόσο αυτές κοστίζουν έτσι ώστε να μη χαρακτηριστεί ασύμφορη η επένδυση χρημάτων σε ένα τέτοιο

εξοπλισμό. Ακόμα πρέπει να δείχνουμε την δέουσα προσοχή στον δείκτη του κόστους της καθυστέρησης για τη λειτουργία του μηχανήματος ανά μέρες ή ανά ώρες. Πρέπει όμως όλα αυτά να είναι γνωστά όχι μόνο για μια βλάβη, αλλά για μια κατηγορία βλαβών.

Η πιστότητα του εξοπλισμού εξαρτάται κυρίως από το πόσες φορές θα λειτουργήσει σωστά προτού πάθει μια οποιαδήποτε βλάβη. Για αυτό χρησιμοποιούμε στατιστικές κατανομές συνήθως, όπως του Gauss ή του Weibul. Οι παράγοντες και οι μεταβλητές που υπεισέρχονται είναι πάρα πολλοί λόγω του ότι συμπεριλαμβάνουν πολλά ανομοιογενή μεγέθη. Τέτοιοι παράγοντες είναι οικονομικοί, τεχνικοί, στατιστικοί γενικώς, κοινωνικοί και επιστημονικοί. Ο μηχανικός δεν είναι μόνο υπεύθυνος για την παραγγελία, την παραλαβή, την εξακρίβωση και την τοποθέτηση ενός εξοπλισμού, αλλά συνάμα είναι υπεύθυνος για την σχεδίαση και την αποτελεσματικότητα αυτού.

Το τελευταίο μάλιστα είναι πολύ σημαντικό γιατί ο μηχανικός μέσα στη νοσοκομειακή μονάδα πρέπει να συμπεριλάβει πολλούς παράγοντες όπως την διαρρύθμιση του χώρου όπου λειτουργούν οι βιοϊατρικές μηχανές, την κατανομή των λειτουργιών του εξοπλισμού για την καλύτερη εξυπηρέτηση των αναγκών των ασθενών ή άλλων ερευνητικών σκοπών και να φροντίσει έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ο μεγαλύτερος βαθμός απόδοσης του εξοπλισμού. Το τελευταίο μάλιστα είναι και η ουσιαστική ευθύνη που φέρει ο επιβλέπων μηχανικός ως προς την διοίκηση της νοσοκομειακής μονάδας που εκτός των γιατρών και μηχανικών είναι δυνατόν να εμπλέκονται και απλά διοικητικά στελέχη<sup>14</sup>.

Όλα τα παραπάνω προϋποθέτουν μια οργάνωση στο χώρο της μελέτης και της διαχείρισης. Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί τα πρωτόκολλα πληροφοριακής φύσης τα οποία ελέγχουν δυναμικά κατά πόσο πληρούνται τα standards των εξοπλισμών και καθοδηγούν το μηχανικό στην αξιολόγηση καθώς και στη λήψη της τελικής απόφασης. Το κύριο πλάνο του μηχανικού με βάση τον κατάλληλο (προς αγορά) εξοπλισμό κινείται σε τέσσερα αλληλοεξαρτώμενα πλαίσια τα οποία είναι η αγορά, η διερεύνηση, η χρήση του και τέλος η διαχείριση στο χώρο λειτουργίας του. Σαν διαχείριση εννοούμε πολλές φορές όλα τα παραπάνω δηλαδή την διαδικασία με βάση την οποία ο υπεύθυνος μηχανικός θα πάρει την τελική απόφαση για όσα προαναφέρθηκαν.

Δυο πληροφοριακά πρωτόκολλα έχουν αναπτυχθεί στο χώρο των μηχανών βιοϊατρικού εξοπλισμού. Αυτά είναι τα PACHA και GEMCO2 τα οποία δίνουν standards για την

---

<sup>14</sup> Ladas & Parry (ed.) (2000): Biotechnology and United States Patent Practice (<http://www.ladas.com/GUIDES/BIOTECH/Biotechnology.USA.html>)



αγορά ενός εξοπλισμού καθώς και την έρευνα γύρω από τους εξοπλισμούς στο χώρο της νέας τεχνολογίας.

Στα συστήματα παροχής πληροφοριών μπορούμε να παραθέσουμε δυο διαφορετικούς τύπους. Οι δυο αυτοί τύποι είναι ένα σύστημα ανεξάρτητης τεχνικής εφαρμογής καθώς και αυτό της εφαρμογής ενός καθολικού και ολοκληρωμένου συστήματος διαχείρισης. Στο πρώτο, το ενδιαφέρον κάποιου επικεντρώνεται στην ανεξαρτησία του συστήματος αυτού η οποία όμως επιφέρει ορισμένα ανεπιθύμητα όρια στην ικανότητά του να αποθηκεύσει πληροφορίες καθώς και στο χρόνο επεξεργασίας των πληροφοριών. Έχουμε το μειονέκτημα της εξάρτησης του συστήματος από άλλα συστήματα πληροφοριών. Το δεύτερο σύστημα πληροφοριών είναι ένα τεράστιο δίκτυο με τεμαχικά τα οποία βρίσκονται σε όλους τους χώρους που χρειάζεται πληροφορία. Το δίκτυο αυτό μπορεί να θεωρηθεί διεθνές. Σε αυτά τα συστήματα ο χρήστης δεν έχει βέβαια τη δυνατότητα της πλήρους εκμετάλλευσης των δυνατοτήτων των τεράστιων κεντρικών επεξεργαστών του συστήματος σε πραγματικό χρόνο (real time) αλλά μόνο όσο του διανέμει η κάθε περιφερειακή μονάδα. Οι πληροφορίες που μπορεί και οφείλει να λαμβάνει ο μηχανικός από τα συστήματα παροχής πληροφοριών είναι πολλές φορές αποτέλεσμα στατιστικών παρατηρήσεων και επεξεργασίας, όπου τις περισσότερες φορές προέρχεται μετά από πολύχρονη και επίπονη διαδικασία προκειμένου να φτάσουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Τις πληροφορίες αυτές βέβαια μπορεί ο μηχανικός να τις εμπλουτίζει παραθέτοντας δικές του παρατηρήσεις σχετικά με θέματα που απασχολούν τον ίδιο και τη νοσηλευτική του μονάδα<sup>15</sup>.

Θα ήταν πολύ ωφέλιμο για το μηχανικό και κατ' επέκταση για τη νοσοκομειακή μονάδα αν ήταν δυνατό να γίνει κάποια σύγκριση στοιχείων με άλλες νοσοκομειακές μονάδες, η επεξεργασία των δεδομένων για να επιλεγεί κάθε φορά η βέλτιστη πολιτική ιδίως στο θέμα αγοράς εξοπλισμού. Για να πετύχουμε τη βέλτιστη πολιτική θα πρέπει κάθε φορά να προσαρμόζουμε τα στοιχεία καθώς και τις συνθήκες ώστε να έχουμε ομοιογένεια. Ευθύνη του μηχανικού λοιπόν είναι να λαμβάνει υπ' όψιν του τις συνθήκες του νοσοκομείου στο οποίο εργάζεται και να μην επηρεάζεται από ανάγκες άλλων μονάδων ή και γνώμες συναδέλφων που εργάζονται κάτω από διαφορετικές συνθήκες με άλλου είδους προσωπικό διαφορετικής νοοτροπίας και εξειδίκευσης.

---

<sup>15</sup> MacLaren M. (2001): Patently Unsatisfactory? Community Legislative Competence and the ECJ Biotech Decision, *German Law Journal* 2 (18) (in: <http://www.germanlawjournal.com/current-issue.php?id=114>)

Συνοψίζοντας το θέμα της διαχείρισης μπορούμε να πούμε τα παρακάτω. Για να ληφθεί η οποιαδήποτε απόφαση πρέπει να επέλθει μια μακρά μελέτη, παρατήρηση, συλλογή και επεξεργασία πληροφοριών που μπορούν εύκολα να παραπλανήσουν αν δεν ληφθεί υπ' όψιν το συγκεκριμένο πρόβλημα στις αυτές συνθήκες. Η λήψη μιας απόφασης πρέπει να γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη και άλλων συναδέλφων της ίδιας ή διαφορετικής ειδικότητας αλλά κυρίως σε συμφωνία με τους χρήστες και τους γιατρούς. Οι απαιτήσεις της διοίκησης πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν καθώς και οι εκθέσεις του μηχανικού προς τη διοίκηση. Προκειμένου να επέλθει μια αλλαγή σε μια δεδομένη απόφαση, θα πρέπει να δικαιολογηθεί η επένδυση που συνεπάγεται η αγορά ενός εξοπλισμού. Πρέπει λοιπόν ο μηχανικός να μπορεί να εκτιμά τις συνθήκες κάτω από τις οποίες θα παρέχει τεχνική υποστήριξη όπου του ζητηθεί.

Παρόλο που υπολείπονται να γίνουν αρκετά βήματα στον τομέα της τεχνικής υποστήριξης νοσοκομειακών χώρων οι μηχανικοί έχουν αναπτύξει τεχνικές μεθόδους που δίνουν μια ακριβή εικόνα του κατά πόσο ικανοποιητικά λειτουργεί ένας εξοπλισμός ή όχι. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει δε να δοθεί στην ευκολία χρήσης του καθώς και στην ασφάλεια που παρέχει τόσο σε ασθενείς όσο και σε χρήστες. Εκτός όσων προαναφέρθηκαν στην επιτυχία ενός εξοπλισμού μπορούμε να προσθέσουμε και από το ποσό που απαιτήθηκε για την απόκτησή του καθώς και αυτό για την συντήρησή του.

Ο συσχετισμός του ύψους της δαπάνης με την τεχνική εξέλιξη και τον συντελεστή επιτυχίας ενός εξοπλισμού δεν αποτελεί στατική συνάρτηση. Είναι μια ευμετάβλητη δυναμική συσχέτιση πολλών αλληλοεξαρτώμενων παραμέτρων. Σαν τέτοιες παραμέτρους μπορούμε να αναφέρουμε την τοποθέτηση του προβλήματος, τον αριθμό των συσχετιζόμενων παραγόντων καθώς και τον βαθμό αλληλεξάρτησης αυτών. Πρέπει ακόμα να οριστούν μοναδικά και γενικά αποδεκτά κριτήρια ποιότητας. Ακόμα πρέπει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση του νοσοκομειακού εξοπλισμού δεν πρέπει κάποιος να κάνει ψυχρούς υπολογισμούς, αφού που λαμβάνεται υπ' όψιν κάτι το ανεκτίμητο, ο ανθρώπινος παράγοντας.

Για να βοηθήσει κάποιος στη λήψη αποφάσεων, ακόμα και σε υψηλά επίπεδα ανταγωνισμού, πρέπει να διαχωρίσει κάποιους τομείς στους οποίους ο μηχανικός πρέπει να εργαστεί. Οι τομείς αυτοί είναι ο προγραμματισμός, η διαλογή και η επιλογή, η διαχείριση μοναδικών και γενικά αποδεκτών κριτηρίων ποιότητας, η εξασφάλιση της λειτουργικότητας, η γενική χρήση και γνώση των πιθανών κοστών. Το ιδανικό εργαλείο μπορεί βέβαια να συνδυάζει όλες τις πληροφορίες που παρέχει. Σαν κάποιες σταθερές παράμετροι αντικειμενικής εκτίμησης της επιτυχούς λειτουργίας του εξοπλισμού μπορούν

να αναφερθούν η ενεργότητα αυτού, καθώς ακόμα και οι χρόνοι λειτουργίας και μέσης ζωής του. Πρέπει ακόμα να αναφερθεί το επίπεδο αεργότητας αυτού, δηλαδή η αδυναμία απολαβής ενεργού λειτουργίας, που ισοδυναμεί με έργο από τους χρήστες. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ακόμα και η εκτίμηση του σφαιρικού του κόστους δηλαδή το κόστος που έχει σχέση με την αγορά, την εγκατάσταση, τα αναλώσιμα και την συντήρηση αυτού<sup>16</sup>.

Ο βιοϊατρικός μηχανικός φέρει την βασικότερη ευθύνη για όλα και σ' αυτόν και μόνο έγκεται να επιβάλλει το ρόλο του στα υπόλοιπα μέλη της θεραπευτικής κοινότητας. Θα πρέπει να εγκαταλειφθεί η άποψη πως ο βιοϊατρικός μηχανικός είναι ένα είδος τεχνικού με αποκλειστική του ευθύνη την επιδιόρθωση και όχι ενός είδους επιστήμονα που αναζητά τη βιώσιμη λύση σε ένα πρόβλημα, καθώς και ενός προγραμματιστή που προσαρμόζει την πολιτική κάποιου στον διοικητικό τομέα. Αρμοδιότητα του βιοϊατρικού μηχανικού είναι να πείσει πως προγραμματίζει με βάση τη λογική και τα αποτελέσματά του απορρέουν μετά από μελέτη αναγνωρισμένων μελετών ή ερευνητικών προγραμμάτων. Στην ουσία δηλαδή ο βιοϊατρικός μηχανικός πρέπει να είναι πάντα ενήμερος για την επιστημονική δραστηριότητα που τον αφορά, καθώς και για την εκάστοτε οικονομική κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει τις αποφάσεις του κάθε φορά. Βλέπουμε πως ο βιοϊατρικός μηχανικός χρησιμοποιώντας ακόμα και πενιχρά μέσα, να αναπτύσσει μεθόδους διαχείρισης και προγραμματισμού με πολύ καλά μάλιστα αποτελέσματα.

Όσον αφορά το θέμα της διαχείρισης μπορούν να παρέμβουν μηχανικοί που εργάζονται σε εταιρίες εκτός της νοσηλευτικής μονάδας σχετιζόμενες με τη διαδικασία του εργασιακού προγραμματισμού και λήψης αποφάσεων. Οι εταιρίες αυτές σχετίζονται με εκείνες των κατασκευαστών και μπορούν ακόμη να παρέμβουν σε θέματα αποκατάστασης βλαβών. Το θέμα αυτό βέβαια είναι εκτός ορίων αρμοδιότητας του βιοϊατρικού μηχανικού ή όσων σχετίζονται με τον τεχνικό ή τον επισκευαστικό τομέα γενικότερα. Η πολιτική αυτή θα μπορούσε να ακολουθηθεί από μικρές νοσοκομειακές μονάδες οι οποίες δεν διαθέτουν πολύ εξελιγμένης τεχνολογίας εξοπλισμούς, δεν απασχολούν πολυάριθμο και ειδικά επιμορφωμένο προσωπικό. Στις μεγάλες μονάδες τα πράγματα, όπως είναι φυσικό, είναι πολύ διαφορετικά.

Για το θέμα διαχείρισης της νοσοκομειακής υποστήριξης το πρόβλημα το αντιμετωπίζει κάποιος όσο λιγότερο υποκειμενικά γίνεται, τηρώντας συνάμα κάποιους κανόνες. Οι κανόνες αρχικά ο ακριβής καθορισμός των προς επεξεργασία λαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με την ποιότητα αλλά και την ποσότητα αυτών. Οι πληροφορίες

---

<sup>16</sup> UNESCO (2000): Intellectual Property in the Field of the Human Genome



αυτές θα πρέπει να δομούνται, να εναρμονίζονται μεταξύ τους καθώς και να λαμβάνονται όχι μόνο συστηματικά αλλά και περιοδικά. Η επεξεργασία των πληροφοριών αυτών πρέπει να γίνεται αποσκοπώντας στο να γίνουν γνώμονας κατά τη διαδικασία λήψης όποιας απόφασης.

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές όσον αφορά την ανάλυση και σύνθεση τέτοιων πληροφοριών. Πρόκειται για τρεις μεθόδους που δεν είναι και τόσο διαφορετικές, αφού τελικά ανάγονται στην στατιστική ανάλυση συγκεντρωμένων πληροφοριών. Έχουμε το φάκελο κατάστασης των εξοπλισμών που βρίσκεται στο νοσοκομείο, στο εργαστήριο, στον υπεύθυνο μηχανικό και στον υπεύθυνο της τεχνικής διεύθυνσης. Αναλόγως βέβαια με το ποιος είναι υπεύθυνος για τη λήψη των πληροφοριών, διαφέρει βέβαια και το περιεχόμενο αυτών. Στο επίπεδο του τεχνίτη ή του εργάτη η συλλογή – παράθεση των πληροφοριών αφορά τις ημερομηνίες αναφοράς των αλλαγών μηχανικών μερών ή λοιπών επισκευών. Στο επίπεδο του αρχιτεχνίτη ή του εργοδηγού περιμένουμε πιθανές παρατηρήσεις επί της λειτουργίας του μηχανήματος ή προτάσεις άλλων πιθανών αλλαγών καθώς και ποια πρακτική διαφορά θα επέφεραν οι αλλαγές αυτές στον εξοπλισμό. Ο μηχανικός είναι υπεύθυνος να δίνει μια πλήρη αναφορά γύρω από τη διαδικασία επισκευής, που είναι ο ριζικά υπεύθυνος, καθώς και για τον προγραμματισμό της όλης διαδικασίας, προκειμένου να υπάρξει ελαχιστοποίηση τόσο του χρονικού όσο και του πραγματικού κόστους. Οι πληροφορίες αυτές είναι πολύ σημαντικές για μελλοντική χρήση εφόσον τα προβλήματα που παρουσιάζει μια μηχανή είναι συχνά επαναλαμβανόμενα. Ακόμα ο μηχανικός πρέπει να περιγράφει ακόμη τις διαφορετικές συνθήκες που υπάρχουν κατά την υλοποίηση μιας συγκεκριμένης εργασίας στις πληροφορίες που παραθέτει. Τέτοιες πληροφορίες είναι συχνά το διαθέσιμο προσωπικό, το χρόνο απασχόλησής του καθώς και τον τρόπο με τον οποίο τον κατανέμει στις διάφορες εργασίες για την ολοκλήρωση της διαδικασίας ελέγχου ή επισκευής. Στα αρχεία αυτά παρατηρείται συσσώρευση μεγάλης ποσότητας πληροφορίας η οποία δεν επεξεργάζεται εύκολα λόγω του τρόπου παράθεσής της<sup>17</sup>.

Σ' αυτό το σημείο έρχεται η δεύτερη μέθοδος, τα αρχεία κατανομής και συγκέντρωσης πληροφοριών τα οποία είναι συγκεντρωτικά και περιέχουν τις πληροφορίες της πρώτης μεθόδου κατανεμημένες πλην όμως συμπυκνωμένες. Με βάση τη διαδικασία επικοινωνίας μέσω τερματικών με μια κεντρική μονάδα επεξεργασίας πληροφοριών που μπορεί να

---

<sup>17</sup> EGE (European Group on Ethics in Science and New Technologies) (2002): Ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Stem Cells



βρίσκεται στο εργαστήριο ή έξω απ' το νοσοκομείο η οποία είναι συνδεδεμένη και συνεργάζεται με άλλα νοσοκομεία, εργαστήρια ή και εταιρίες. Τα αρχεία κατανομής ελέγχονται, ερωτώνται και ενημερώνονται με βάση τις αρχικές πληροφορίες. Η όλη διαδικασία έχει σαν σκοπό την ομαδοποίηση των πληροφοριών και την ευκολότερη επεξεργασία τους έτσι ώστε να δίνεται η ευκαιρία στον κάθε χρήστη να μπορεί να τις συλλέγει κατά ομάδες άρα και να πληροφορείται για αυτό που τελικά ζητάει.

Έχουμε και την τρίτη διαδικασία που ολοκληρώνει τις άλλες δυο. Είναι η γνωστή σε όλους μας πληροφορική. Πρόσβαση στις παρεχόμενες πληροφορίες πρέπει κυρίως να έχουν ο υπεύθυνος μηχανικός καθώς και ο υπεύθυνος της λήψης αποφάσεων. Όσον αφορά την τεχνική υποστήριξη οι παρατηρήσεις των τεχνιτών είναι αρκετά σημαντικές γι' αυτό και πρέπει αυτοί να έχουν πρόσβαση στις εν λόγω πληροφορίες οι οποίες με τον τελευταίο εμπλουτισμό πιθανόν να αποτρέψουν λανθασμένη χρήση του μηχανήματος άρα και από πιθανές καταστροφές με σημαντικό κόστος.

## **2.2. ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ.**

Με τον όρο προληπτική διαχείριση του νοσοκομειακού εξοπλισμού εννοούμε τη διαδικασία ελέγχου η οποία οδηγεί σε υψηλό επίπεδο παροχής υπηρεσιών σε κάποιο νοσοκομείο. Η διαχείριση αυτή συνίσταται στην παρακολούθηση των προβλημάτων, την οργάνωση για την αποφυγή οποιασδήποτε δυσλειτουργίας. Όσο θα υπάρχει εξέλιξη της τεχνολογίας η δυσλειτουργία θα μπορεί να αντιπαρέχεται, πρέπει πάντα όμως κάποιος να γνωρίζει το πως θα μειώνει την πιθανότητα εμφάνισής της ή και εξάλειψής της. Η διαδικασία αυτή προϋποθέτει κάποια μέσα τα οποία συναντάμε σε βιομηχανίες ή σε επιχειρήσεις. Αυτό δεν είναι τίποτε άλλο απ' αυτό που αποκαλούμε συχνά προληπτική διαχείριση.

Υπάρχουν κάποιες βασικές αρχές στις οποίες μπορεί κάποιος να ανατρέξει για να μην ξεφύγει από τη διαδικασία της πρόληψης. Τα υλικά και οι εγκαταστάσεις πρέπει να ελέγχονται τακτικά μέσα από ειδικά προγράμματα ελέγχου, εξακρίβωσης και πιστοποίησης της σωστής λειτουργίας των μηχανημάτων. Η παρατήρηση της κατάστασης

των εγκαταστάσεων συντελεί στην πρόληψη και αποφυγή πιθανών ατυχημάτων. Βέβαια η διαδικασία αυτή είναι πολλές φορές πολυέξοδη αλλά το κέρδος σε μακροπρόθεσμη βάση είναι ασφαλώς μεγαλύτερο. Ακόμα δίνεται η δυνατότητα στο μηχανικό να κατανοήσει καλύτερα ποιες βλάβες εμφανίζουν κάποια περιοδικότητα, έτσι ώστε να δώσει οδηγίες για βελτίωση όσο είναι δυνατόν της ποιότητας κατασκευής της κάθε συσκευής<sup>18</sup>.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι να παρέχονται πληροφορίες για πιθανή ή μη συμβατότητα κάποιου υλικού. Έτσι ο μηχανικός θα πρέπει να φτιάξει κάτι σαν πρωτόκολλο επικοινωνίας του μηχανήματος με τους χρήστες μαζί με έναν φάκελο πληροφοριών, όπου θα καταγράφεται η όλη πορεία του μηχανήματος καθώς και οι όποιες μεταβολές έχουν γίνει σε αυτό. Με το φάκελο αυτό δίνεται η δυνατότητα στον οποιονδήποτε να διαπιστώσει το κάθε τι που συμβαίνει και να παρακολουθήσει την εξέλιξη της λειτουργίας του εξοπλισμού. Με το τελευταίο έχουμε τη δυνατότητα να προβλέψουμε μια βλάβη ή να επισκευάσουμε γρηγορότερα κάποια ήδη υπάρχουσα.

Με τις στατιστικές αναλύσεις των πληροφοριών μπορεί να δει κάποιος ποιες βλάβες και πως επαναλαμβάνονται, ακόμα και ποιες ενδείξεις ενδεχομένως να έχουμε πριν από κάποια μεγάλη βλάβη. Ακόμα οι στατιστικές αναλύσεις πάνω στη συμπεριφορά των υλικών και των κατασκευαστών μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμες πληροφορίες για μελλοντικές αγορές. Πρέπει δηλαδή να τηρούμε τέτοιου είδους αρχεία για κάθε είδους μηχανήμα. Ο μηχανικός είναι αυτός που τελικά θα αποφασίσει για το αν θα αγοραστεί κάποιο μηχανήμα, αλλά πρέπει ακόμα να κοιτάξει και την χρονική στιγμή που θα αγοραστεί. Τον τελευταίο λόγο τον φέρει η διοίκηση, αλλά το τεχνικό τμήμα σε κάθε μονάδα φέρει και την ουσιαστική ευθύνη για τέτοιου είδους επιλογές.

### **2.3.ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΚΕΥΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ.**

Αναφέραμε προηγουμένως τα βασικά χαρακτηριστικά της βιοϊατρικής τεχνολογίας και είδαμε την εξάρτησή της από τα ιατρικά μηχανήματα. Ακολούθως θα περιγράψουμε τη

---

<sup>18</sup> International Bioethics Committee (IBC) – UNESCO (2001): Draft Report on the Follow-up of the International Symposium on ‘Ethics, Intellectual Property and Genomics’

διαδικασία που ακολουθείται κατά την προμήθεια ενός ιατρικού μηχανήματος καθώς και αυτήν που ακολουθείται για την επισκευή αυτού όταν υποστεί κάποια βλάβη. Οι διαδικασίες αυτές ακολουθούνται πιστά και ανταποκρίνονται στην σημερινή Ελληνική πραγματικότητα. Η περιγραφή της κάθε διαδικασίας θα γίνει με την μορφή διαδοχικών βημάτων από την αρχή ως και την περάτωσή της.

## **2.4. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ.**

Σχετικά με την προμήθεια κάποιου νέου μηχανήματος τα βήματα που ακολουθούνται είναι τα ακόλουθα :

1. Γίνεται αίτηση του τμήματος με την οποία ζητείται η προμήθεια του μηχανήματος για τις ανάγκες του.
2. Αποφασίζει επιστημονική επιτροπή για το αν είναι απαραίτητη ή όχι η προμήθεια του συγκεκριμένου μηχανήματος. Ανάλογα λοιπόν δίνει τη γνώμη της.
3. Σύμφωνα με την απόφαση αυτή συνεδριάζει το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου και αποφασίζει αναλόγως.
4. Η αίτηση προωθείται στο Υπουργείο για να δώσει και αυτό, από μεριά του, έγκριση σκοπιμότητας και επιχορήγησης για την δαπάνη της εκάστοτε αγοράς. Συγκεκριμένα καθορίζεται ο τρόπος της δαπάνης (έσοδα του νοσοκομείου ή Δημόσια χρηματοδότηση).
5. Συστήνεται από το νοσοκομείο επιτροπή προδιαγραφών η οποία θα δώσει τα χαρακτηριστικά που απαιτούνται από το μηχανήμα ώστε αυτό να παράγει έργο εκεί που προορίζεται.
6. Προκηρύσσεται διαγωνισμός για την αγορά του μηχανήματος, όπου ανάλογα με το ποσό αυτής, θα είναι είτε δημόσιος μειοδοτικός διαγωνισμός, είτε πρόχειρος μειοδοτικός διαγωνισμός. Το ποσό καθορίζεται ανάλογα με την οικονομική κατάσταση που επικρατεί κάθε εποχή.
7. Σύμφωνα με το διαγωνισμό ανακηρύσσεται ο προμηθευτής.
8. Γίνεται από τον προμηθευτή η παράδοση του μηχανήματος στο νοσοκομείο.

9. Μετά την παράδοση του μηχανήματος γίνεται εισαγωγή του στην αποθήκη του νοσοκομείου<sup>19</sup>
10. Παραδίδεται το μηχάνημα από την αποθήκη στο τμήμα που είχε κάνει την αίτηση.
11. Συστήνεται μια νέα επιτροπή όπου κάνει ποσοτική και ποιοτική παραλαβή του μηχανήματος.

Με αυτόν τον τρόπο ολοκληρώνεται η αγορά, παραλαβή και εγκατάσταση του νέου μηχανήματος.

#### **2.4.1. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΚΕΥΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ**

Σχετικά με την επισκευή κάποιου ήδη υπάρχοντος ιατρικού μηχανήματος ακολουθείται η ακόλουθη διαδικασία :

1. Παρατηρείται βλάβη σε κάποιο μηχάνημα.
2. Ενημερώνεται το τμήμα βιοϊατρικής τεχνολογίας του νοσοκομείου για την ύπαρξη της βλάβης.
3. Αν το μηχάνημα βρίσκεται εντός εγγύησης (από την αγορά του είτε από παλαιότερη επισκευή) το τμήμα βιοϊατρικής τεχνολογίας ειδοποιεί την εταιρία η οποία αναλαμβάνει την επισκευή και από τα παρακάτω βήματα ακολουθούνται μόνο όσα αναφέρονται στην έξοδο του μηχανήματος από το νοσοκομείο και την παραλαβή του επισκευασμένο.
4. Σε περίπτωση ληγμένης εγγύησης ή ότι η εταιρία αποφανθεί ότι η βλάβη γενικά δεν οφείλεται στο μηχάνημα (κακή χρήση, μη τήρηση γενικότερα των προδιαγραφών) τότε το τμήμα βιοϊατρικής τεχνολογίας στέλνει τεχνικό του νοσοκομείου. Αυτός από τη μεριά του εξετάζει το μηχάνημα και αποφασίζει για τις περαιτέρω ενέργειές του.
5. Με βάση λοιπόν το πόρισμα του τεχνικού γίνεται αίτηση του τμήματος ή του εργαστηρίου στο τεχνικό τμήμα όπου ζητείται η επισκευή του. 5α. Αν είναι

---

<sup>19</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρένζα , Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων



- δυνατή η επισκευή από τεχνικό του νοσοκομείου ακολουθείται η διαδικασία με μόνη δαπάνη αυτή των ανταλλακτικών. 5β. Αν δεν είναι δυνατή η επισκευή από τεχνικό του νοσοκομείου τότε καλείται η εταιρία που αντιπροσωπεύει το εν' λόγω μηχάνημα και είτε τηλεφωνικά είτε με έγγραφό της δίνει την εκτίμησή της για την δαπάνη επισκευής. Αυτή η εκτίμηση περιλαμβάνει : α) Δαπάνη ανταλλακτικών, β) Δαπάνη εργασιών, γ) Δαπάνη μεταφορικών, δ) Λοιπά απρόβλεπτα έξοδα μη υπαγόμενα στις προηγούμενες κατηγορίες.
6. Αφού γίνει η εκτίμηση των εξόδων για την επισκευή δίνει ο Μηχανικός έγκριση για την έναρξη της επισκευής.
  7. Ο Διευθυντής Οικονομικού (ανάλογα με το αν υπάρχουν τα διαθέσιμα ποσά για την επισκευή) δίνει την έγκρισή του για την έναρξη της επισκευής.
  8. Δίνει έγκριση ο Διευθυντής τεχνικού για την έναρξη της επισκευής.
  9. Δίνει έγκριση ο Αναπληρωτής Διοικητής, Αντιπρόεδρος του Δ.Σ. για την έναρξη της επισκευής.
  10. Δίνει έγκριση ο Διοικητής, πρόεδρος του Δ.Σ. για την έναρξη της επισκευής
  11. Σύμφωνα με τις ανωτέρω εισηγήσεις το Δ.Σ. του νοσοκομείου αποφασίζει για την έγκριση της δαπάνης επισκευής.
  12. Γίνεται κλήση στην εταιρία (με συγκεκριμένο αριθμό εντολής) για να επισκευάσει το μηχάνημα.
  13. Το νοσοκομείο δίνει δελτίο αποστολής και με αυτό εξέρχεται το μηχάνημα για επισκευή.
  14. Η εταιρία επισκευάζει το μηχάνημα.
  15. Το μηχάνημα επιστρέφεται επισκευασμένο από την εταιρία με δελτίο αποστολής αυτής.
  16. Εισέρχεται το μηχάνημα στο νοσοκομείο, ενώ παράλληλα γίνεται έλεγχος σωστής λειτουργίας, για να διαπιστωθεί η ορθότητα της επισκευής.
  17. Εφόσον το μηχάνημα λειτουργεί σωστά, γίνεται παραλαβή εργασίας από τον υπεύθυνο μηχανικό και σημειώνεται συνάμα το αν παρέχεται εγγύηση επισκευής.
  18. Η εταιρία παραδίνει τιμολόγιο επισκευής, όπου σε αυτό φαίνεται το κόστος της.
  19. Σε περίπτωση που η δαπάνη της επισκευής υπερβαίνει την προϋπολογισθείσα δαπάνη, τότε γίνεται εισήγηση προς το Δ.Σ. για να εγκριθεί η επιπλέον δαπάνη, σπάνια περίπτωση και ζητείται ελάχιστες φορές.

20. Το Δ.Σ. δίνει την έγκρισή του για την δαπάνη αυτή.
21. Γίνεται η ολοκλήρωση των διαδικασιών παραλαβής του επισκευασμένου μηχανήματος.
22. Ολοκληρώνεται η όλη διαδικασία με την πληρωμή της εταιρίας που επιμελείται την επισκευή.

## **2.5. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ**

Τελειώνοντας αναφέρουμε τις κατηγορίες στις οποίες χωρίζονται τα ιατρικά μηχανήματα. Οι κατηγορίες αυτές είναι οι ακόλουθες :

- 1) Μηχανήματα κυκλοφορικού και ουροποιητικού συστήματος.
- 2) Μηχανήματα φυσικής ιατρικής και αποκατάστασης.
- 3) Μηχανήματα επείγουσας ιατρικής.
- 4) Μηχανήματα υπερήχων και ακτινών X<sup>20</sup>.

## **2.6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΠΟ ΑΥΤΟ**

Θέλουμε την ανάπτυξη ενός λογισμικού για την διαχείριση των ιατρικών μηχανημάτων ενός νοσοκομείου. Η διαχείριση συνίσταται στην καταγραφή στοιχείων για την προμήθεια, για τυχόν βλάβες που θα παρουσιαστούν στο μηχάνημα, καθώς και στην επεξεργασία κάποιων στατιστικών στοιχείων. Το εν' λόγω λογισμικό θα χρησιμοποιείται από τον υπεύθυνο σε θέματα βιοϊατρικής τεχνολογίας μηχανικό καθώς και από κάθε έμμεσα ενδιαφερόμενο (στο τμήμα προμηθειών, στο τεχνικό τμήμα κ.τ.λ.) σε προσωπικό Η/Υ. Ακόμα παρέχεται η δυνατότητα να εγκατασταθεί σε κεντρικό Η/Υ του νοσοκομειακού ιδρύματος για την πληρέστερη ενημέρωση όλων των ενδιαφερομένων.

---

<sup>20</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα , Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων

## 2.6.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Όπως είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο η ανάπτυξη της βιοϊατρικής τεχνολογίας έχει ζωτική σημασία για τον άνθρωπο αφού το αντικείμενο αυτής συνυφαίνεται με την υγεία. Ακόμα είδαμε πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος του υπεύθυνου μηχανικού στο τμήμα βιοϊατρικής τεχνολογίας. Η ευθύνη του είναι πολύ μεγάλη λόγω της αλματώδους ανάπτυξης της τεχνολογίας και έτσι διατίθεται ένα μεγάλο πλήθος ιατρικών μηχανημάτων στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για τη βελτίωση της νοσοκομειακής περίθαλψης<sup>21</sup>.

Ο μηχανικός είναι υπεύθυνος για τη διαχείριση όλων αυτών των μηχανημάτων όπου το πλήθος τους είναι πολύ μεγάλο. Ακόμα η συντήρηση και η αποκατάσταση βλαβών που παρουσιάζονται στα μηχανήματα αυτά παρουσιάζει μια ιδιαιτερότητα. Τα μηχανήματα αυτά είναι πολύ απαραίτητα και η απουσία τους για οποιονδήποτε λόγο οδηγεί σε αδράνεια ένα ολόκληρο τμήμα με ευφάνταστες συνέπειες. Συνεπώς λόγω αυτών των ιδιαιτεροτήτων ο μηχανικός οφείλει να επιλαμβάνεται γρήγορα την επίλυση προβλημάτων που ενδέχεται να παρουσιαστούν.

Σχετικά με τα ιατρικά μηχανήματα που μας ενδιαφέρουν ένα πλήθος πληροφοριών για κάθε μηχανήμα θα πρέπει να είναι στη διάθεσή μας προς επεξεργασία. Καταρχήν θα πρέπει να υπάρχουν πληροφορίες που θα σχετίζονται με την αγορά του μηχανήματος όπως τον προμηθευτή, τον τρόπο προμήθειας, την τιμή, την εγγύηση κ.τ.λ. Σαν παράδειγμα ενδέχεται το κόστος επισκευής μιας βλάβης να κρίνεται ασύμφορο σε σχέση με την τιμή αγοράς. Επίσης θα πρέπει να τηρούνται αρχεία με βασικά στοιχεία του μηχανήματος όπως ο σειριακός του αριθμός (serial number), το τμήμα του νοσοκομείου στο οποίο ανήκει, ποιος είναι ο υπεύθυνος τεχνικός κ.τ.λ. έτσι ώστε όποτε θελήσουμε να γνωρίζουμε για πιο ακριβώς μηχανήμα μιλάμε. Πολύ βασικό είναι να τηρούνται αρχεία με αναλυτικά στοιχεία για τις βλάβες που έχει υποστεί κάποιο μηχανήμα καθώς και για τις επισκευές που έχουν γίνει σ' αυτό. Με τα στοιχεία λοιπόν αυτά θα μπορούμε να βλέπουμε ποιες βλάβες παρουσιάζονται συχνά σε κάποιο μηχανήμα και από ποιες αιτίες έτσι ώστε να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητες καταστάσεις. Θα μπορεί δηλαδή να έχει όποτε θελήσει την ιστορία του μηχανήματος ενώ συνάμα θα είναι πιο εύκολος ο έλεγχος όλων των ενεργειών των υφιστάμενων τεχνικών που έχουν λάβει χώρα κατά τη

<sup>21</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα, Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων

διάρκεια μιας βλάβης. Ακόμα θα είναι ευκολότερος ο υπολογισμός συνολικά των χρημάτων που διατέθηκαν κάποιο ορισμένο χρονικό διάστημα για επισκευές.

Η τήρηση όμως όλων των προαναφερθέντων στοιχείων θα ήταν αδύνατη χωρίς τη χρήση Η/Υ και θα δημιουργούσε τόσο χωροταξικά προβλήματα (εφόσον είναι μεγάλο το πλήθος των ιατρικών μηχανημάτων ενός νοσοκομείου) όσο και χρονικό (αναζήτηση πληροφοριών ανάμεσα σε ένα μεγάλο πλήθος εγγράφων). Έτσι βλέπουμε πόσο ωφέλιμο είναι να βοηθηθεί ο μηχανικός σε αυτόν τον τομέα.

Με το λογισμικό αυτό προσπαθούμε να δώσουμε λύση στο πρόβλημα διαχείρισης κυρίως των βλαβών, αλλά και πολλών άλλων πραγμάτων στα ιατρικά μηχανήματα. Ο μηχανικός εύκολα πια μέσω του προγράμματος θα μπορεί να βρει όποια πληροφορία χρειάζεται για κάθε μηχανήμα, χωρίς ακόμα να σηκωθεί απ' το γραφείο του. Ας αναφερθεί εξάλλου ότι η εισαγωγή των πληροφοριών στην μνήμη του Η/Υ μας γλιτώνει εκτός από χρόνο (λόγω της ταχύτητας που αυτή καταχωρείται) τόσο και σε χώρο, ακόμα μπορεί να δείξει τη συνολική δαπάνη για την επισκευή κάποιου μηχανήματος σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Πρέπει να πούμε ότι είναι δυνατή η επεκτασιμότητα του λογισμικού έτσι ώστε να προσαρμοστούν σε αυτό νέες λειτουργίες έχοντας πάντα σαν πρωταρχικό σκοπό την βελτίωση των συνθηκών εργασίας του βιοϊατρικού μηχανικού. Αποτέλεσμα αυτής της βελτίωσης θα είναι η αποδοτικότερη παροχή εργασίας από τον μηχανικό, πράγμα που σημαίνει καλύτερη ποιότητα ιατρονοσοκομειακής περίθαλψης.

## 2.6.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Με βάση όλων των προαναφερθέντων είναι φανερό ότι σκοπός του συστήματος είναι η δημιουργία ενός απλού, κατατοπιστικού, κατανοητού και προπαντός γρήγορου λογισμικού για την διαχείριση των ιατρικών μηχανημάτων βασισμένου σε Η/Υ για χρήση κυρίως τόσο από τον υπεύθυνο βιοϊατρικό μηχανικό (ο οποίος και θα ευθύνεται για τις αλλαγές των δεδομένων) όσο και των λοιπών ενδιαφερομένων (οι οποίοι όμως δεν θα μπορούν να τροποποιούν τα δεδομένα)<sup>22</sup>.

---

<sup>22</sup> Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα, Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων



### **2.6.3.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Το σύστημα πρέπει να είναι απλό έτσι ώστε να είναι ευχάριστη η εργασία μαζί του και να ασχολείται ο χρήστης με τα στοιχεία που του παρέχει και όχι με τα διαδικαστικά για να έχει καλύτερη απόδοση. Ακόμα πρέπει να είναι εύκολο στην εκμάθησή του, καθώς και να παρέχει ικανοποιητική βοήθεια για να αποφεύγονται λάθη από ενδεχόμενο κακό χειρισμό. Πρέπει ακόμα να είναι εύκολη η επέκταση του λογισμικού για να μπορεί αυτό να συμπεριλάβει νέες λειτουργίες καθώς και να είναι εύκολη η προσθήκη νέων πληροφοριών.

### **2.6.4.ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΑΝΑ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ**

#### **Υλικό**

Για την εγκατάσταση και κατόπιν την επεξεργασία του λογισμικού απαιτείται υπολογιστής IBM ή συμβατός με επεξεργαστή τουλάχιστον 200 MHz, σκληρό δίσκο 1 GB, απαραίτητο δε είναι να υπάρχει ήδη εγκατεστημένο το Microsoft Office xp και 128 MB μνήμη Ram.

#### **Λογισμικό**

Το σύστημα έχει υλοποιηθεί στην βάση δεδομένων Microsoft Access xp. Οι επιλογές θα γίνονται μέσω κουμπιών τα οποία βρίσκονται στο κεντρικό menu επιλογών και μετά το πάτημά τους θα μας οδηγούν στην αντίστοιχη οθόνη.

#### **Ανθρωποι**

Το σύστημα φυσικά και θα χειρίζονται :

1. Ο μηχανικός του τμήματος βιοϊατρικής τεχνολογίας του νοσοκομείου ο οποίος θα φέρει και την κύρια ευθύνη για την τροποποίηση των δεδομένων (βέβαια εννοείται πως κάποιο άλλο άτομο εξουσιοδοτημένο από το μηχανικό πάντα θα μπορεί να προβαίνει σε αυτή τη διαδικασία).
2. Κάποιο ειδικευμένο άτομο που θα αναλάβει και την συντήρηση του συστήματος και θα βοηθήσει τους υπολοίπους σε οποιοδήποτε πρόβλημα προκύψει.

3. Άτομα που γενικά ενδιαφέρονται να ενημερωθούν (και εννοείται πάντα πως έχουν σχέση με τη νοσοκομειακή κοινότητα) σχετικά με αυτό που επιθυμούν να μάθουν. Οι ανωτέρω χρήστες θα πρέπει να έχουν πολύ βασικές γνώσεις χειρισμού Η/Υ, ευχέρεια στο χειρισμό προγραμμάτων σε περιβάλλον windows και κατάλληλη υποδομή για την κατανόηση του προβλήματος (η οποία βέβαια και θα παρασχεθεί από τον μηχανικό).

### **Περιβάλλοντα**

#### **Ανάπτυξης**

Θα γίνει χρήση του λογισμικού πακέτου Microsoft Access xp σε έναν κεντρικό Η/Υ. Ο κώδικας θα γραφτεί στην γλώσσα προγραμματισμού της Microsoft Access xp, την Visual Basic.

#### **Λειτουργίας**

Το σύστημα δύναται να εγκατασταθεί σε κεντρικό Η/Υ του νοσοκομείου και ο κάθε ενδιαφερόμενος (της νοσοκομειακής κοινότητας) θα μπορεί να ενημερώνεται γι' αυτό που ενδιαφέρεται μέσω του τερματικού του.

#### **Συντήρησης**

Η συντήρηση θα γίνεται με χρήση του λογισμικού πακέτου Microsoft Access xp σε έναν κεντρικό Η/Υ. Ο κώδικας θα γραφτεί στην γλώσσα προγραμματισμού της Microsoft Access xp, την Visual Basic.

## 2.6.5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Όταν τελειώσουμε την υλοποίηση του συστήματος θα πρέπει αυτό να δοκιμαστεί με προσοχή. Πρέπει να ελεγχθεί και η παραμικρή λεπτομέρεια για να μπορέσει αυτό να γίνει αποδεκτό. Χρήσιμο θα ήταν το σύστημα να δοκιμαστεί και από χρήστες που διαθέτουν χαρακτηριστικά αντίστοιχα με αυτών στους οποίους προορίζεται (όπως ήδη αναφέρθηκε). Με αυτόν τον τρόπο θα έχουμε μια ολοκληρωμένη εικόνα του συστήματος και θα μπορέσουμε να βελτιώσουμε αυτό που χρειάζεται<sup>23</sup>.

---

<sup>23</sup> Γκαντίνης Στ. (2002): Η διάκριση ανάμεσα στην εφεύρεση και την ανακάλυψη στα πλαίσια της βιοτεχνολογίας και της γενετικής μηχανικής, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου: 41-59

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: Η ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

Τα τελευταία χρόνια έκανε την εμφάνισή της μια καινούρια επιστήμη, η Βιοπληροφορική. Η επιστήμη αυτή έχει αρκετό ενδιαφέρον αλλά και μεγάλη χρηματοδότηση, ενώ ταυτόχρονα αρκετοί προσπαθούν να χαρακτηρίσουν τη δουλειά τους με το όνομα αυτό, για να κερδίσουν χρηματοδότηση.

Η Βιοπληροφορική είναι μια σύνθετη επιστήμη και ασχολείται με εφαρμογές της Πληροφορικής στην Βιολογία. Καθώς το αντικείμενο της Βιολογίας είναι εξαιρετικά ευρύ έτσι και η επιστήμη της Βιοπληροφορικής είναι δύσκολο να οριστεί και να απαριθμηθούν οι τομείς που καλύπτει.

Ένα βασικός τομέας της Βιοπληροφορικής είναι η χρήση των υπολογιστών για την τέλεση πειραμάτων και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων από αυτά. Σήμερα υπάρχουν πανάκριβα μηχανήματα, κυρίως μοριακής βιολογίας, στα οποία αφού τοποθετηθούν τα κατάλληλα αντιδραστήρια και οι προς έρευνα βιολογικές ουσίες εξάγουν τα αποτελέσματα των ερευνών σε οθόνες υπολογιστών για περαιτέρω ανάλυση από τους επιστήμονες. Τέτοια μηχανήματα είναι και αυτά με τα οποία έγινε η ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος και η αποκρυπτογράφηση του DNA. Γενικά η χρήση των υπολογιστών στις πειραματικές διεργασίες έδωσε την δυνατότητα για μαζικά και ακριβή αποτελέσματα. Ένας άλλος μεγάλος τομέας της Βιοπληροφορικής είναι οι βάσεις δεδομένων. Με την αποκωδικοποίηση του DNA και των πρωτεϊνών του ανθρώπου αλλά και πάρα πολλών άλλων οργανισμών δημιουργήθηκαν μεγάλες βάσεις δεδομένων για την καταγραφή τους. Χαρακτηριστικός είναι ο αριθμός των βάσεων που είναι καταχωρημένες στις τρεις μεγάλες βάσεις δεδομένων που αφορούν το DNA (Genbank, EMBL, DDBJ), ο οποίος ξεπερνάει αυτήν την στιγμή τα 20 τρισεκατομμύρια. Άμεση βέβαια είναι η ανάγκη για εργαλεία-λογισμικά πληροφορικής τα οποία θα χειριστούν και θα ταξινομήσουν την πληροφορία αυτή. Υπάρχει πολύ έντονο ενδιαφέρον για κατασκευή ισχυρών εργαλείων που θα χειρίζονται αυτήν την πληροφορία και ταυτόχρονα θα εξάγουν περισσότερα συμπεράσματα. Τα συμπεράσματα μπορεί να αφορούν την εξέλιξη (φυλογένεση) ή αυτήν καθαυτήν την λειτουργία των πρωτεϊνών<sup>24</sup>. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι η πληροφορία που καταγράφεται αυξάνει μέρα με τη μέρα και δεν έχει τελειώσει με την αποκρυπτογράφηση του DNA του ανθρώπου μιας και υπάρχουν πάρα πολλοί άλλοι

<sup>24</sup> Bauer KD, Bagwell CB, Giaretti W, Melamed M, Zarbo RJ, Witzig TE, Rabinovitch PS. Consensus review of the clinical utility of DNA flow cytometry in colorectal cancer. *Cytometry* 1993; 14:486-491



οργανισμοί που δεν έχουν αποκρυπτογραφηθεί αλλά και πολλά γονίδια που πρέπει να ερευνηθούν από διαφορετικούς ανθρώπους για να έχουμε συμπεράσματα για διάφορες ασθένειες.

Ένας άλλος τομέας της Βιοπληροφορικής είναι η δομική Βιολογία ή αλλιώς η παρουσίαση των δομών διάφορων βιολογικών μακρομορίων. Πρέπει να διευκρινιστεί ότι η γνώση της δομής στο χώρο των μακρομορίων αυτών είναι αυτή που θα δώσει την απάντηση σε πάρα πολλές ασθένειες μιας και οι περισσότερες οφείλονται σε προβληματική λειτουργία των πρωτεϊνών που σχετίζονται με αυτές. Η λειτουργία μιας πρωτεΐνης είναι άμεσα συνδεδεμένη με την δομή. Η Βιοπληροφορική ασχολείται τόσο με την απεικόνιση της τρισδιάστατης δομής που έχει προκύψει από πειραματικά δεδομένα όσο και με την πρόβλεψή της με διάφορους αλγόριθμους που έχει υποτεθεί ότι ισχύουν για τις δομές των πρωτεϊνών. Στην περίπτωση των τρισδιάστατων δομών χρειάζονται εξαιρετικά ισχυροί ηλεκτρονικοί υπολογιστές και είναι ένας τομέας που οδηγεί τους κατασκευαστές των υπολογιστών σε όλο και πιο νέες και πιο δυνατές τεχνολογίες.

Γενικά η επιστήμη της Βιοπληροφορικής αναμένεται να βρίσκει όλο και περισσότερες εφαρμογές τα επόμενα χρόνια στην Βιολογία και στην Ιατρική και ταυτόχρονα να δημιουργεί πολλές θέσεις εργασίας.

### **3.1. Η ΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ**

Η ποικιλία και αφθονία των συλλεγόμενων πληροφοριών που συνόδευσε τα προγράμματα χαρτογράφησης και αποκωδικοποίησης του γονιδιώματος στη δεκαετία του 90 οδήγησε στη δημιουργία δημόσιων (ως επί το πλείστον) ηλεκτρονικών βάσεων συλλογής δεδομένων. Η ανάγκη διαχείρισης και κυρίως επεξεργασίας των δεδομένων αυτών έδωσε την ώθηση για την ανάπτυξη του τομέα της βιοπληροφορικής. Δηλαδή την ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων σχεδιασμένων κατάλληλα ώστε να εντοπίζουν ομοιότητες ή αναλογίες ανάμεσα στην πληθώρα των δεδομένων αυτών. Με τον τρόπο αυτό για παράδειγμα είναι δυνατόν να εντοπιστούν αλληλουχίες βάσεων του DNA που ενδεχομένως αντιστοιχούν σε γονίδια, παρορμητές, ενισχυτές κ.λ.π.

Παρόλο λοιπόν που τις περισσότερες φορές θα χρειαστεί να μελετηθούν πιο επισταμένα οι συγκεκριμένες αλληλουχίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι πρόκειται όντως για γονίδιο

για παράδειγμα, οι ερευνητές που εντοπίζουν τις αλληλουχίες αυτές είναι συχνά άλλοι από αυτούς που έχουν καταθέσει τις συγκεκριμένες αλληλουχίες στη βάση δεδομένων<sup>25</sup>.

Η ανάπτυξη και εξέλιξη της βιοπληροφορικής, έχει συνοδευτεί από μια αλματώδη αύξηση αιτήσεων διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας με αντικείμενο αξιώσεις επί αλληλουχιών DNA. Είναι χαρακτηριστικό ότι η έρευνα της MKO GeneWatch UK, που ολοκληρώθηκε πριν από επτά χρόνια (Νοέμβριο 2000) ανέφερε ότι περί τις 9.500 ανθρώπινα γονίδια αποτελούν αντικείμενο αξιώσεων αιτήσεων ευρεσιτεχνίας, 1.500 αιτήσεις αφορούν γονίδια του ποντικίου, περί τις 500 αφορούν γονίδια πουλερικών, και περί τις 150 αιτήσεις αφορούν γονίδια του ρυζιού. Αυτοί οι, ενδεικτικοί για σήμερα, αριθμοί, καταδεικνύουν αφενός το τεράστιο οικονομικό ενδιαφέρον των ποικίλων προγραμμάτων χαρτογράφησης και αποκωδικοποίησης του γονιδιώματος των οργανισμών κι αφετέρου τον υποστηρικτικό ρόλο της βιοπληροφορικής στην κατεύθυνση αυτή.

### 3.1.1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

Η κλωνοποίηση του DNA σε πλασμειδικούς φορείς και η εισαγωγή του σε βακτήρια αποτελεί μια μορφή γενετικής τροποποίησης κάποιου (μικρο)οργανισμού. Αργότερα επιτεύχθηκε η εισαγωγή τμημάτων DNA (γονιδίων ή συνθετικών DNA) σε φυτικά και ζωικά

κύτταρα, που βρίσκονταν σε συνθήκες εργαστηριακής καλλιέργειας. Στα φυτά μάλιστα, όπου υπάρχει δυνατότητα δημιουργίας ολόκληρου οργανισμού, μέσω του αγενούς πολλαπλασιασμού, από ένα αρχικό κύτταρο η γενετική τροποποίηση βρήκε πληθώρα εφαρμογών. Σχετικά πιο πρόσφατα, έγινε αντιληπτό ότι γενετική τροποποίηση διαφοροποιημένων κυττάρων συνδυαζόμενη με την μέθοδο της αντικατάστασης του πυρήνα του ωαρίου από τον πυρήνα ενός ώριμου σωματικού κυττάρου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άγλημα για την ενσωμάτωση γενετικής τροποποίησης στους ανώτερους οργανισμούς.

---

<sup>25</sup> Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων (2002): Έκθεση της Επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο. Αξιολόγηση των επιπτώσεων στον τομέα της βασικής έρευνας για τη γενετική μηχανική λόγω μη δημοσίευσης ή καθυστερημένης δημοσίευσης εργασιών σχετικά με αντικείμενο το οποίο θα μπορούσε να κατοχυρωθεί με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, όπως ορίζεται στο άρθρο 16, στοιχείο β της οδηγίας 98/44/EK για την έννομη προστασία των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων

Αν λοιπόν τα τμήματα του εισαχθέντος DNA αντιστοιχούν σε γονίδια τότε η γενετική τροποποίηση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή πρωτεΐνης από το εισαχθέν γονίδιο, ίδιας με αυτή που παρήγαγε και στον οργανισμό από τον οποίο προέρχεται. Όταν η μεταφορά γονιδίων λαμβάνει χώρα ανάμεσα σε απομακρυσμένα μεταξύ τους ταξινομικά είδη, δηλαδή δεν θα μπορούσε να λάβει χώρα υπό φυσιολογικές συνθήκες, μιλάμε για δημιουργία διαγονιδιακών οργανισμών. Ο όρος γενετική τροποποίηση ωστόσο είναι πολύ γενικότερος και αφορά την εισαγωγή οποιασδήποτε τροποποίησης στο γονιδίωμα ενός κυττάρου ή ενός οργανισμού. Μπορεί για παράδειγμα να περιορίζεται στην εισαγωγή συνθετικών τμημάτων DNA ή RNA που έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα γονίδια ή προϊόντα γονιδίων και να τα μπλοκάρουν, με αποτέλεσμα να αδρανοποιούν τα αντίστοιχα γονίδια ή προϊόντα τους.

Ο σκοπός για τον οποίο κάποιος επιθυμεί να εισάγει μια γενετική τροποποίηση σε μια κυτταρική καλλιέργεια ή έναν οργανισμό, με κάποια από τις μεθόδους που θα αναφέρουμε μπορεί να είναι καθαρά ερευνητικός ή να αφορά εφαρμογές προηγούμενης ερευνητικής δραστηριότητας. Θεωρήσαμε σκόπιμο ωστόσο να παρουσιάσουμε τις βασικές τεχνικές γενετικής τροποποίησης που καλύπτονται από διπλώματα ευρεσιτεχνίας, όχι μόνο για το βιολογικό ή τεχνολογικό ενδιαφέρον που παρουσιάζουν αλλά κυρίως επειδή καταδεικνύουν ότι το εύρος των εφαρμογών καλύπτει πράγματι όλο τον έμβιο κόσμο.

### **3.1.2. Ο ΟΓΚΟΜΥΣ ΤΟΥ HARVARD (US 4736866, EP0169672)**

Στο πανεπιστήμιο του Harvard, ο ερευνητής Philip Leder και ο μεταδιδακτορικός του συνεργάτης Tim Stewart εισήγαγαν ένα γονίδιο σε εργαστηριακά ποντίκια που τα καθιστούσαν υπερευαίσθητα στον καρκίνο του μαστού. Η παρατήρηση στην οποία βασίστηκε η δημιουργία των ποντικίων αυτών ήταν η εξής<sup>26</sup>: οι ερευνητές είχαν προσδιορίσει ότι το ενδογενές γονίδιο *myc* του ποντικιού εμπλέκεται ενεργά στην παρουσίαση νεοπλασιών όταν βρεθεί υπό τον έλεγχο κατάλληλου παρορμητή, διαφορετικού από αυτόν που ελέγχει την έκφραση του γονιδίου σε φυσιολογικές συνθήκες. Παράλληλα ήταν γνωστό ότι το γονίδιο *myc* είναι ομόλογο με το ογκογονίδιο *v-myc* του ιού που προκαλεί νεοπλασία στα πουλερικά. Έτσι, δοκίμασαν να δημιουργήσουν

---

<sup>26</sup> EP0169672 (1985): Method for producing transgenic animals

στο ποντίκι ένα μοντέλο για την μελέτη νεοπλασιών, εισάγοντας με την τεχνική της μικροέγχυσης σε γονιμοποιημένα ωάρια ποντικού, το γονίδιο c-myc υπό τον έλεγχο, διαφορετικού παρορμητή από αυτόν που ελέγχει την έκφραση του ενδογενούς γονιδίου, και μάλιστα, ενός παρορμητή που μπορεί να ενεργοποιείται με εξωτερικό ερέθισμα (inducible promoter). Το αποτέλεσμα ήταν ο ογκοπόντικας του Harvard, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί είτε ως πηγή καρκινικών κυττάρων είτε για τον έλεγχο καρκινογόνων ουσιών είτε ακόμα και για τον έλεγχο αντιοξειδωτικών ουσιών που προστατεύουν από την εμφάνιση καρκίνου.

Στην αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας που κατατέθηκε το 1984, οι αξιώσεις δεν περιορίζονταν στον συγκεκριμένο ογκοπόντικα που δημιουργήθηκε με βάση το γονίδιο myc, αλλά συμπεριλάμβανε κάθε ογκοπόντικα που μπορεί να δημιουργηθεί με ανάλογη μέθοδο για μια σειρά από 33 διαφορετικά ογκογονίδια που παρουσιάζουν ομολογία με ενδογενή γονίδια του ποντικού και του ανθρώπου.

### **3.1.3. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ (EP 1223221)**

Ο σακχαρώδης διαβήτης οφείλεται σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων γλυκόζης στο αίμα και τα ούρα. Πρόκειται για μια αυτό-ανοσολογική ασθένεια, δηλαδή για μια ανωμαλία του αμυντικού μηχανισμού του οργανισμού κατά την οποία παρουσιάζεται μια ανοσική απόκριση ενάντια στους ίδιους του τους ιστούς. Εν προκειμένω, ο ίδιος ο οργανισμός καταστρέφει στο πάγκρεας τα κύτταρα που παράγουν την ινσουλίνη<sup>27</sup>.

Κορεάτες ερευνητές, σχεδίασαν ένα φορέα ο οποίος περιέχει τον παρορμητή του γονιδίου K14 που εκφράζεται σε βλαστοκύτταρα της επιδερμίδας και το γονίδιο της ινσουλίνης. Το σύμπλοκο παρορμητή-ινσουλίνης έχει τοποθετηθεί ανάμεσα σε συγκεκριμένες αλληλουχίες που αναγνωρίζονται από το ένζυμο της τρυσποζάσης των μεταθετών στοιχείων P. Η ενσωμάτωση του συμπλόκου παρορμητή-ινσουλίνη στα χρωμοσώματα των βλαστοκυττάρων της επιδερμίδας επιτυγχάνεται με την βοηθητική παρουσία ενός

---

<sup>27</sup> EP1223221 (2001): Recombinant vector for use in gene therapy for insulin-dependent diabetes mellitus and therapeutic composition thereof



δεύτερου φορέα όπου έχει κλωνοποιηθεί το γονίδιο της τρικοζάσης των μεταθετών στοιχείων P. Επιδερμικές ενέσεις μίγματος των δύο φορέων σε διαβητικά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα. Τον Φεβρουάριο του 2001, κατατέθηκε αίτηση κατοχύρωσης της μεθόδου αυτής και κάθε άλλης που συνδυάζει ανάλογο μίγμα φορέων για γονιδιακές θεραπείες και κατοχύρωση προϊόντος σε ό,τι αφορά τους συγκεκριμένους φορείς για την θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη.

### **3.1.4. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΖΩΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΞΕΝΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ (WO/0188096)**

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς για την χρήση ζωικών μόσχευμάτων στον άνθρωπο εντοπίζεται στο γεγονός ότι το μόσχευμα αναγνωρίζεται ως ξένο από το ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη και απορρίπτεται. Ο μηχανισμός απόρριψης βασίζεται στην παρουσία αντισωμάτων στο πλάσμα του αίματος των ανθρώπων για κάποια σάκχαρα των ζωικών ιστών. Ο κύριος στόχος αυτών των αντισωμάτων είναι ο ολιγοσακχαρίτης α-1,3gal που προστίθεται στο επιφανειακό στρώμα των ζωικών κυττάρων με τη διαμεσολάβηση του ενζύμου α-1,3gal τρικοζάσης. Το ένζυμο αυτό κωδικοποιεί ένα γονίδιο που εκφράζεται σε όλα τα θηλαστικά ζώα πλην των πρωτεύοντων (άνθρωπο, χιμπατζή και πίθηκο), καθώς όλα τα πρωτεύοντα φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό που το καθιστούν ανενεργό. Η εταιρεία PPL Therapeutics, η ίδια που δημιούργησε την Dolly<sup>28</sup>, προσδιόρισε την αλληλουχία του γονιδίου που παράγει το ένζυμο α-1,3gal τρικοζάσης στο πρόβατο και σχεδίασε κατάλληλους φορείς ικανούς να απαλείφουν τμήματα της περιοχής του γονιδίου που κωδικοποιεί για το ένζυμο αυτό. Ο φορέας χρησιμοποιήθηκε για τον μετασχηματισμό σωματικών κυττάρων (ινοβλάστες) και στη συνέχεια μετασχηματισμένος πυρήνας ινοβλάστης τοποθετήθηκε σε απύρνηνα ωάρια. Διαδοχικές διαιρέσεις του ωαρίου αυτού, οδήγησαν στην κλωνοποίηση οργανισμών οι οποίοι δεν εκφράζανε το ένα από τα δύο αντίγραφα του γονιδίου. Στην περίπτωση που και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου απενεργοποιηθούν, ιστοί και κύτταρα από τα θηλαστικά αυτά μπορούν να

---

<sup>28</sup> WO0188096 (2000): Animal tissue for xenotransplantation

χρησιμοποιηθούν ως μοσχεύματα στον άνθρωπο. Στην αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας, που κατατέθηκε τον Μάιο του 2001, παρουσιάζονται αξιώσεις για την αλληλουχία του γονιδίου και του φορέα απενεργοποίησής του, για την ανίχνευση αντισωμάτων, για τα αντισώματα, για ιστούς που παρήχθησαν με την μέθοδο αυτή, για την μέθοδο αυτή καθαυτή και φυσικά για χρήση τέτοιων ιστών ή κυττάρων ως μοσχεύματα στον άνθρωπο. Πολλοί υποστηρίζουν ότι παρόλο που έκφραση του γονιδίου αυτού ενέχεται ενεργά στην απόρριψη των μοσχευμάτων, δεν είναι ο μοναδικός στόχος των αντισωμάτων του ανθρώπου κι επομένως η μέθοδος αυτή δεν πρόκειται να λύσει το πρόβλημα των ξενομεταμοσχεύσεων όπως υποστηρίζεται από τους ερευνητές της PPL Therapeutics. Παρόλα αυτά η ανακοίνωση στις αρχές του 2002 της γέννησης των πρώτων τεσσάρων ζώων με απενεργοποιημένο το ένα αντίγραφο του γονιδίου εκτίναξε τις τιμές των μετοχών της εταιρείας σε πολύ υψηλά επίπεδα. Τον Αύγουστο του 2002 δημοσιοποιήθηκε η γέννηση των πρώτων ποντικών με απενεργοποιημένα και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου αυτού.

### **3.1.5. ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (EP 699754 ΚΑΙ EP 705903)**

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί δύο γονίδια που ενέχονται στην κληρονομούμενη προδιάθεση στον καρκίνο του μαστού, το BRCA1 και BRCA2. Το πρώτο που απομονώθηκε ήταν το BRCA1. Για την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό του χρησιμοποιήθηκε μια ποικιλία προσεγγίσεων γενετικής χαρτογράφησης<sup>29</sup>. Η πρώτη αναφορά για την απομόνωση του γονιδίου έγινε το 1994, από ομάδα ερευνητών του Πανεπιστημίου της Γιούτα σε συνεργασία με την εταιρεία Myriad Genetics και η πρώτη αίτηση για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έγινε το 1995. Η απομόνωση του γονιδίου βασίστηκε σε εργασίες προηγούμενων ερευνητών που είχαν εντοπίσει την ελάχιστη περιοχή στην οποία εδράζεται το γονίδιο (8 cM του χρωμοσώματος 17q). Στη συνέχεια οι ερευνητές του Πανεπιστημίου της Γιούτα και της ιδιωτικής εταιρείας, χρησιμοποιώντας γνωστές

<sup>29</sup> Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων (2002): Έκθεση της Επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο. Αξιολόγηση των επιπτώσεων στον τομέα της βασικής έρευνας για τη γενετική μηχανική λόγω μη δημοσίευσης ή καθυστερημένης δημοσίευσης εργασιών σχετικά με αντικείμενο το οποίο θα μπορούσε να κατοχυρωθεί με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, όπως ορίζεται στο άρθρο 16, στοιχείο β της οδηγίας 98/44/ΕΚ για την έννομη προστασία των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων

γενετικές σημάνσεις εντός κι εκατέρωθεν της περιοχής αυτής μελέτησαν την περιοχή αυτή σε εκτεταμένα γενεαλογικά δένδρα με πολλαπλές περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών και περιόρισαν σημαντικά την ελάχιστη περιοχή που συνδέεται με την ασθένεια. Από τη στιγμή που εντοπίστηκε η ελάχιστη αυτή περιοχή, επιστρατεύθηκαν μέθοδοι «σάρωσης», όπως λέγονται, γονιδιωματικών τραπεζών και εντοπίστηκαν αλληλουχίες DNA που πιθανώς αντιστοιχούσαν σε γονίδια. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση ανάμεσα σε υγιή και προσβεβλημένα άτομα για τις αλληλουχίες DNA, που αντιστοιχούσαν στα υποψήφια γονίδια, μέχρις ότου εντοπιστεί αυτή η αλληλουχία που συνδέεται με την ασθένεια. Η αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας αναφέρεται τόσο στην μέθοδο για την απομόνωση του γονιδίου όσο και στις μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Ειδικότερα σε ό,τι αφορά τις μεταλλάξεις του γονιδίου, καλύπτει περί τις 34 σημειακές μεταλλάξεις που συνδέονται με την κληρονομική προδιάθεση στην ασθένεια. Σε κάθε περίπτωση η παρουσία αυτών των μεταλλάξεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση και διάγνωση της ασθένειας. Επίσης στην αίτηση του διπλώματος ευρεσιτεχνίας προβάλλονται αξιώσεις που σχετίζονται με την θεραπεία της ασθένειας και πιο ειδικά μπορεί να αφορούν την γονιδιακή θεραπεία, την πρωτεϊνική αντικατάσταση ή/και πρωτεϊνική μίμηση. Η Myriad Genetics κατέχει διπλώματα ευρεσιτεχνίας τόσο από το αμερικάνικο όσο και από το ευρωπαϊκό γραφείο. Δύο διπλώματα έχουν εγκριθεί από Ευρωπαϊκό Γραφείο (EP 699754 και EP 705903) και τα δύο κατά 2001. Δύο διπλώματα και δύο ενστάσεις. Η πρώτη ένσταση κατατέθηκε τον Οκτώβριο του 2001 και η δεύτερη τον Φεβρουάριο του 2002. Στις ενστάσεις συμμετέχουν ενδιαφερόμενα μέρη από την Γαλλία, το Βέλγιο και την Δανία με κύριους εκπροσώπους τις ενώσεις γενετιστών και τους υπουργούς Υγείας του Βελγίου και της Δανίας. Και στις δύο περιπτώσεις οι ενστάσεις αμφισβητούν την πρωτοτυπία της μεθόδου και την δυνατότητα πρακτικής της εφαρμογής των αξιώσεων ενώ παράλληλα καταγγέλλουν τους αιτούντες για ελλιπή περιγραφή των εφευρέσεων που αξιώνουν. Επιπροσθέτως εκφράζουν την έντονη ανησυχία τους για τις επιπτώσεις που θα έχει η κατοχύρωση τόσο γενικών αξιώσεων τόσο στον τομέα της έρευνας όσο και στον τομέα της δημόσιας περίθαλψης.

## 3.2. Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Η σύγχρονη ιατρική είναι άρρηκτα δεμένη με την επαναστατική εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας. Με την εφαρμογή των τεχνικών της, που πριν από λίγες δεκαετίες αποτελούσαν αποκλειστικό προνόμιο καλά οργανωμένων εργαστηρίων βασικής έρευνας, κάθε ιατρική ειδικότητα έχει διευρύνει και εμβαθύνει το γνωστικό της αντικείμενο και έχει δώσει σημαντικές απαντήσεις σε ερωτήματα αιώνων. Τόσο η διαγνωστική όσο και η πρόγνωση και θεραπεία λοιμώξεων και νεοπλασιών έχει σε μεγάλο βαθμό επηρεασθεί από την απaráμιλλη ευαισθησία και τη μοναδική ειδικότητα των τεχνικών της Μοριακής Ανάλυσης. Η Μοριακή Παθολογική Ανατομική (ΜΠΑ) έχει ως σκοπό τη μελέτη της παθογένειας και εξέλιξης των νόσων με βάση τις διαταραχές των γονιδίων και των προϊόντων τους. Αποτελεί τη "γέφυρα" μεταξύ της βασικής έρευνας και της κλινικοεργαστηριακής ιατρικής.

Η γεφύρωση αυτή επιτρέπει μία αμφίδρομη σχέση αφενός της εφαρμογής των τεχνικών της Μοριακής Βιολογίας για τη λύση ιατρικών προβλημάτων και αφετέρου της μεταφοράς της κλινικοεργαστηριακής εμπειρίας στις βασικές εργαστηριακές αναλύσεις.

## 3.3. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ. ΚΥΤΤΑΡΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Τα συστήματα κυτταροφωτομετρικής ανάλυσης βασίζονται στη σχέση μεταξύ απορρόφησης οπτικών κυμάτων και μάζας του πυρηνικού DNA, η οποία αναλύεται ακολούθως με τη βοήθεια ηλεκτρονικών συστημάτων. Αποκλίσεις του κυτταρικού DNA των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με το φυσιολογικό κύτταρο εκφράζονται ως διαταραχή της πλοειδίας του DNA (DNA index) και συνιστούν το τελικό αποτέλεσμα διαδοχικών ανώμαλων προσθηκών ή απωλειών των χρωματοσωμάτων<sup>30</sup>. Διακρίνονται δύο κύριοι τύποι συστημάτων κυτταροφωτομετρίας: το στατικό ή σύστημα αναλυτή εικόνας, το οποίο αναλύει κύτταρα υπό μορφή επιχρίσματος με τη βοήθεια οπτικού μικροσκοπίου και ταυτόχρονο έλεγχο από τον εξεταστή ιατρό, και η κυτταρομετρία ροής, η οποία εξετάζει κύτταρα υπό μορφή εναιωρήματος με υψηλότατο ρυθμό 10.000 κυττάρων/sec

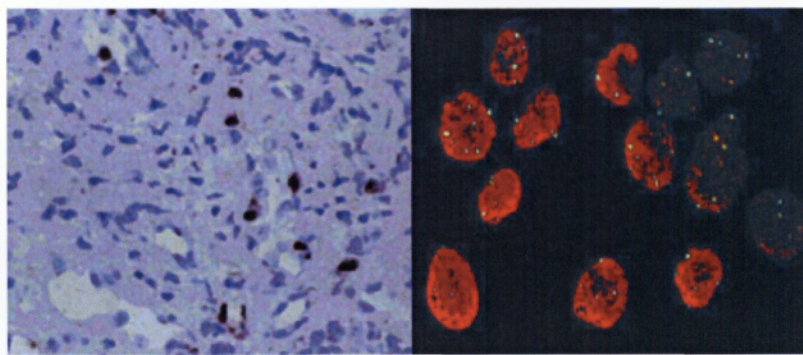
<sup>30</sup> Mellin W. Cytophotometry in tumor pathology. Path Res Pract 1990; 186:37-62.



χωρίς άμεση παρέμβαση του εξεταστή. Εκτός από την ανάλυση του κυτταρικού DNA το σύστημα αυτό έχει καθιερωθεί στη μελέτη των διαφόρων ομάδων ανοσοφαινοτυπικών παραμέτρων στα αιματολογικά νεοπλάσματα. Ο προσδιορισμός της πλοειδίας του DNA των νεοπλασμάτων έχει βρεθεί ότι σε ορισμένους τύπους νεοπλασμάτων αποτελεί σημαντικό παράγοντα που σχετίζεται με τη βιολογική συμπεριφορά και την πρόγνωση. Ειδικότερα σε καρκινώματα ουροδόχου κύστεως, παχέος εντέρου και μαστού η ανευploειδία του DNA αποτελεί παράγοντα που σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση<sup>31</sup>.

#### Εικόνα 1

In situ υβριδισμός και FISH στην ανίχνευση ιών και χρωματοσωματικών ανωμαλιών αντίστοιχα.



### 3.3.1. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ IN SITU ΥΒΡΙΔΙΣΜΟΣ

Ο in situ υβριδισμός αποτελεί τη μοναδική μέθοδο μοριακής βιολογίας που συνδυάζει τη γενετική πληροφορία με τη μορφολογία. Η τεχνική αυτή όπως και οι άλλες μέθοδοι υβριδισμού (Southern/Northern blot, Dot blot) βασίζεται στη θεμελιώδη ιδιότητα των πυρηνικών οξέων να σχηματίζουν σύμφωνα με το νόμο της συμπληρωματικότητας των βάσεων σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Τα τελευταία μπορεί να αποτελούνται από δύο αλύσους DNA ή συνδυασμό αλύσων RNA-DNA και RNA-RNA. Αξιοποιώντας

<sup>31</sup> Wheelless LL, Badalament RA, de Vere White RW, Fradet Y, Tribukait B. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in bladder cancer. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference. Cytometry 1993; 14:478-481

την αρχή αυτή μπορούμε με τη χρήση μίας κατάλληλα σημασμένης εξωγενούς, μονόκλωνης ή δίκλωνης αλληλουχίας που ονομάζεται δείκτης (probe), να ανιχνεύσουμε τη συμπληρωματική της εντός του κυττάρου που ευρίσκεται, δηλ. *in situ*. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης υβριδισμού είναι ορατό στο επίπεδο του οπτικού μικροσκοπίου, μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια και να συσχετισθεί με τις μορφολογικές διαταραχές των κυττάρων. Η τεχνική του *in situ* υβριδισμού μπορεί να εφαρμοσθεί σε ιστικές τομές παραφίνης και κρουστάτου καθώς και σε κυτταρολογικά επιχρίσματα για την ανίχνευση ιών, γονιδιακών και χρωματοσωματικών μεταβολών και έκφρασης της τελομεράσης<sup>32</sup>.

### 3.3.2. IN SITU PCR

Η τεχνική αυτή αποτελεί παραλλαγή τεχνικής υβριδισμού *in situ* κατά την οποία προηγείται αύξηση του αριθμού των αντιγράφων DNA ή RNA με τη βοήθεια ενδοκυττάριας αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολουθεί υβριδισμός των πολλαπλασιασθέντων αλληλουχιών με δείκτη (probe) έναντι του προϊόντος του ενδοκυττάριου πολλαπλασιασμού. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται σημαντική αύξηση της ευαισθησίας ανίχνευσης, η οποία μπορεί να φθάσει ακόμη και ένα αντίγραφο αλληλουχίας DNA ή RNA ανά κύτταρο<sup>33</sup>.

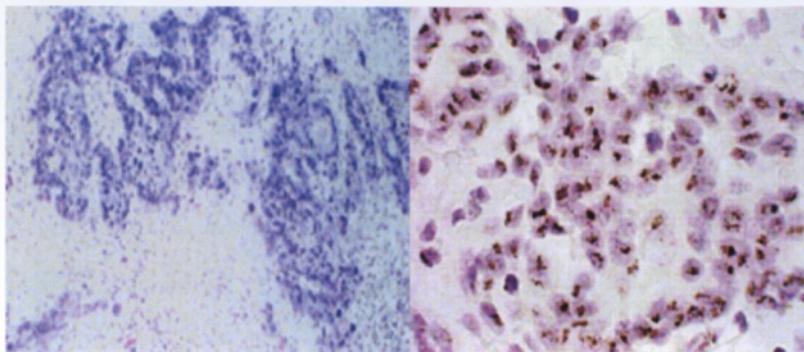
#### **Εικόνα 2**

Ανίχνευση RNA τελομεράσης και ενίσχυσης γονιδίου *c-erbB-2* με τεχνικές *in situ* υβριδισμού.

---

<sup>32</sup> Καπράνος Ν. *In situ* υβριδισμός: Μία μοναδική μορφολογική μέθοδος μοριακής βιολογίας με πολύτιμες κλινικές εφαρμογές. Ιατρικό Βήμα 2001; 76 (Ιούλ-Αυγ):16-22.

<sup>33</sup> Komminoth P, Long AA. *In situ* polymerase chain reaction. An overview of methods, applications and limitations of a new molecular technique. *Virchows Arch* 1993; [B] 64:67-73.



### 3.3.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Η ανοσοϊστοχημεία αποτελεί μία πολύτιμη τεχνική ανάλυσης του κυτταρικού φαινότυπου, δεδομένου ότι συνδυάζει την ανίχνευση πρωτεϊνικών αλληλουχιών με τη διατήρηση μικροανατομικών λεπτομερειών. Η πληθώρα εμπορικά διαθέσιμων μονοκλωνικών αντισωμάτων και αντιορών για ευρύτατο φάσμα κυτταρικών συστατικών σε συνδυασμό με τις τεχνικές βελτιώσεις αποκατάστασης της αντιγονικότητας και ευαισθησίας ανίχνευσης έχουν καταστήσει τις ανοσοϊστοχημικές τεχνικές αναπόσπαστο στοιχείο της καθημερινής διαγνωστικής του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου. Η διαφορική διάγνωση κακοήθων νεοπλασμάτων, η ταξινόμηση των σαρκωμάτων και η τυποποίηση των λεμφωμάτων αποτελούν μερικές από τις σπουδαιότερες διαγνωστικές εφαρμογές. Επιπροσθέτως, οι ανοσοϊστοχημικές τεχνικές χρησιμοποιούνται ευρύτατα για τον προσδιορισμό υποδοχέων οιστρογόνων/προγεστερόνης και κινάσης της τυροσίνης, ώστε να διευκολυνθεί η επιλογή των ασθενών για ορμονική ή αντι-Her-2/Neu θεραπεία σε καρκινώματα μαστού<sup>34</sup>. Με την επιλογή των κατάλληλων κλώνων αντισωμάτων μπορούμε ακόμη να ανιχνεύσουμε επιλεκτικά το φωσφορυλιωμένο τύπο του υποδοχέα c-erbB-2, ο οποίος αποτελεί την ενεργό μορφή του. Η μορφή αυτή σύμφωνα με ορισμένες μελέτες πιθανότατα αποτελεί καλύτερο προβλεπτικό παράγοντα πρόγνωσης σε σχέση με το ολικό erbB-2 σε ασθενείς με

---

<sup>34</sup> Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51:27-28.

καρκίνωμα μαστού<sup>35</sup>. Τέλος, οι ανοσοϊστοχημικές τεχνικές μπορούν να μας δώσουν πολύτιμες πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση των ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών, όπως της RB και του p53 που αποτελούν σημαντικούς παράγοντες πρόγνωσης σε πολλούς τύπους όγκων.

### 3.4. ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Ο προσδιορισμός του ποσοστού των κυττάρων που υφίστανται προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο σε άμεση σύγκριση με την κυτταρική μορφολογία μπορεί να γίνει με τη μέθοδο TUNEL (terminal deoxy-nucleotidyltransferase-mediated d-UTP nick end labeling). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ενσωμάτωση, με τη χρήση της τελικής δεοξυνουκλεοτιδικής τρανσφεράσης(TdT), σημασμένων νουκλεοτιδίων στα 3-OH άκρα των διανουκλεοσωματικών περιοχών του DNA, τα οποία ακολούθως ανιχνεύονται με ανοσοενζυματική αντίδραση. Η ακριβής ποσοτικοποίηση του κλάσματος των κυττάρων που υφίστανται απόπτωση μπορεί να γίνει με σύστημα ανάλυσης εικόνας και να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας πρόγνωσης της βιολογικής συμπεριφοράς των όγκων, καθώς και της ανταπόκρισης στη θεραπεία<sup>36</sup>.

### 3.5. ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι "κλασικές" μοριακές μέθοδοι ανάλυσης είναι αυτές που χρησιμοποιούν DNA ή RNA που έχει απομονωθεί από κύτταρα ή ιστούς και ευρίσκεται υπό μορφή διαλύματος. Η απομόνωση μεγαλομοριακού DNA μπορεί εύκολα να επιτευχθεί από φρέσκους ή κατεψυγμένους ιστούς, ενώ από ιστούς που έχουν μονιμοποιηθεί σε φορμόλη και εμπεδωθεί σε παραφίνη η ποιότητα του DNA εξαρτάται από το χρόνο μονιμοποίησης και τις συνθήκες επεξεργασίας του ιστού. Η επεξεργασία του RNA παρουσιάζει περισσότερα προβλήματα από το DNA λόγω της εκτεταμένης παρουσίας νουκλεασών που το αποδομούν ταχύτατα. Για το λόγο αυτό η επεξεργασία του RNA απαιτεί μεγάλη προσοχή

<sup>35</sup> Bangalore L, Tanner AJ, Laudano AP, Stern DF. Antiserum raised against a synthetic phosphotyrosine-containing peptide selectively recognizes p185neu/erbB-2 and the epidermal growth factor receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:11637-11641.

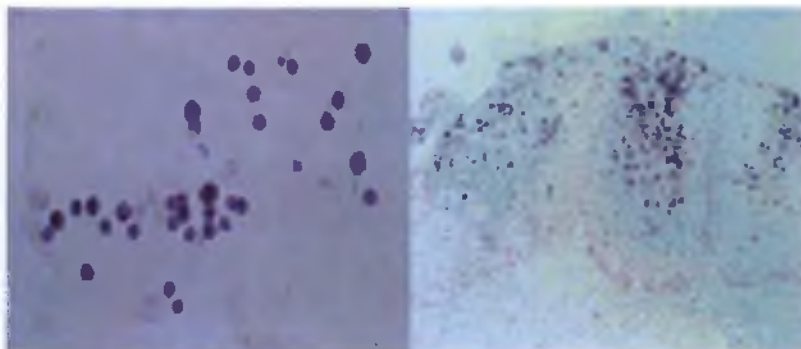
<sup>36</sup> Καπράνος Ν. Απόπτωση. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 1997; Τόμος ΙΙ (Παρ. 1):65-76



(διαλύματα RNase-free, γάντια, χαμηλές θερμοκρασίες κ.λπ.) και γίνεται κυρίως σε παγωμένους ιστούς. Εντούτοις, με ιδιαίτερη προσοχή είναι δυνατή η απομόνωση μικρών τμημάτων RNA κάτω από 200 βάσεις και από ιστούς εμπεδωμένους σε παραφίνη<sup>37</sup>.

**Εικόνα 3**

Ανίχνευση HPV 16 με in situ PCR σε καλλιέργεια καρκινικών κυττάρων τραχήλου μήτρας SiHa που περιέχουν ένα αντίγραφο HPV 16 και σε βιοψία τραχήλου μήτρας με CIN II.



### 3.5.1. ΥΒΡΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ SOUTHERN/NORTHERN

Οι τεχνικές αυτές επιτρέπουν την ανίχνευση με υβριδισμό DNA ή RNA που έχει διαχωριστεί με ηλεκτροφόρηση και έχει μεταφερθεί σε μεμβράνη. Η μέθοδος αυτή απαιτεί αρκετό DNA (ή RNA) που είναι διαθέσιμο μόνο από φρέσκους ιστούς και δεν έχει μεγάλη ευαισθησία ανίχνευσης (περίπου 1 κύτταρο στα 100).

---

<sup>37</sup> Stanta G, Schneider C. RNA extracted from paraffin-embedded human tissues is amenable to analysis by PCR amplification. *Biotechniques* 1991; 11:304-308.

### 3.5.2. ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (POLYMERASE CHAIN REACTION, PCR)

Η PCR είναι μία σχετικά απλή και ταχεία μέθοδος πολλαπλασιασμού μιας αλληλουχίας DNA με τη βοήθεια του ενζύμου πολυμεράση και επιτυγχάνεται με επαναλαμβανόμενους κύκλους τριών διαδοχικών αντιδράσεων που επιτελούνται σε διαφορετική θερμοκρασία (Εικόνα 4). Η αλληλουχία DNA που πρόκειται να πολλαπλασιασθεί επιλέγεται από τους εκκινητές (primers), οι οποίοι είναι συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, μήκους 18-30 βάσεων. Η τεχνική PCR θεωρείται εξαιρετικά ευαίσθητη, δεδομένου ότι το τελικό προϊόν της μετά από 30-40 κύκλους ανέρχεται στο ένα δισεκατομμύριο αντίγραφα της αρχικής αλληλουχίας. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η ανάλυση πολύ μικρών ακόμη και μικροσκοπικών δειγμάτων ή ελάχιστων κυττάρων<sup>38</sup>. Τα προϊόντα της PCR μπορούν να αναλυθούν ακολούθως με διάφορες μεθόδους ώστε να διερευνηθούν:

α) η παρουσία με υψηλή ευαισθησία ενδογενούς ή εξωγενούς DNA ή RNA με ηλεκτροφόρηση του προϊόντος,

β) μεταβολές γενετικού υλικού (π.χ. μικροδορυφορικών αλληλουχιών με SSCP - single strand conformation polymorphism),

γ) απώλειες γενετικού υλικού (π.χ. με πολλαπλό PCR). Η εξαιρετική ευαισθησία των τεχνικών που βασίζονται στην PCR δημιουργεί και το μεγάλο μειονέκτημα της, δηλ. την επιμόλυνση των δειγμάτων από προϊόν προηγούμενης αντίδρασης PCR με τους ίδιους εκκινητές. Η μοναδική ευαισθησία της τεχνικής και η δυνατότητα μικρού μήκους προϊόντος (μπορεί να είναι μόνο 40-50 βάσεις) επιτρέπει εύκολα τη χρήση της ακόμη και σε μερικά κλασματοποιημένο DNA, όπως αυτό που λαμβάνεται από ιστούς μονιμοποιημένους σε φορμόλη και εμπεδωμένους σε παραφίνη.

---

<sup>38</sup> Mullis KB, Ferre F, Gibbs RA. The polymerase chain reaction. Birkhauser 1994.

### 3.5.3. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑΣ (SEQUENCING)

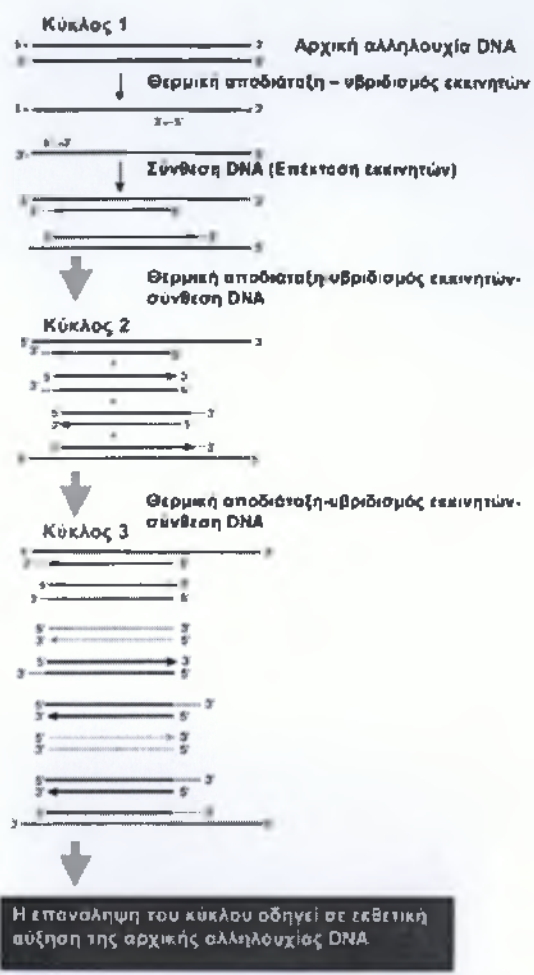
Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας αποτελεί τον πιο άμεσο τρόπο για τον προσδιορισμό μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών ενός γονιδίου. Η τεχνική βασίζεται στον τερματισμό της επιμήκυνσης μιας αλληλουχίας με τη χρήση αποληκτικών διδεοξυνουκλεοτιδίων. Η PCR διευκόλυνε την εφαρμογή της τεχνικής σε κλινικά δείγματα, χωρίς να είναι απαραίτητη προηγούμενη κλωνοποίηση ενός γονιδίου. Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας των γονιδίων γίνεται σήμερα με μεγαλύτερη ευαισθησία και ταχύτητα με τη χρήση αυτοματοποιημένων τεχνολογιών που βασίζονται όμως πάντα στην κλασική μέθοδο του Sanger<sup>39</sup>.

#### Εικόνα 4

Σχεδιαγραμματική απεικόνιση των επαναλαμβανόμενων σταδίων της PCR.

---

<sup>39</sup> Sudbery P. Human Molecular Genetics Longman 1998.





## **3.6. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **3.6.1.ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ MICROCHIP**

Η σπουδαιότερη επιστημονική επανάσταση των πρόσφατων χρόνων είναι η ανάπτυξη μικροτσίπ εφοδιασμένων με ολιγονουκλεοτίδια που επιτρέπουν ταχύτατες και ευρείας κλίμακας μελέτες γονιδίων. Τα συστήματα αυτά με βάση την αντίδραση υβριδισμού επιτρέπουν την ανάλυση αλληλουχίας μεγάλου αριθμού επιλεγμένων γονιδίων και τον προσδιορισμό της έκφρασης αυτών σε επίπεδο mRNA. Η έκφραση επομένως χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα μπορεί να μελετηθεί ποσοτικά και με ακρίβεια με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, εξασφαλίζοντας έτσι υψηλή ποιότητα και επαναληψιμότητα<sup>40</sup>.

### **3.6.2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ. ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Οι περισσότεροι ιοί δεν ανιχνεύονται αξιόπιστα με ορολογικές μεθόδους ή καλλιέργειες. Η ανοσοϊστοχημική πιστοποίηση των αντιγόνων τους θεωρείται επίσης ανεπαρκής για διάφορους λόγους, όπως η πλημμελής διατήρηση ή η απουσία του αντιγόνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις λανθάνουσας ιογενούς λοίμωξης. Οι τεχνικές της ΜΠΑ, οι οποίες ανιχνεύουν άμεσα το γονιδίωμα των ιών, θεωρούνται σήμερα ως οι πιο ευαίσθητες και αξιόπιστες για τη διάγνωση και τυποποίηση των ιογενών λοιμώξεων. Η τεχνική που θα χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του ιού θα εξαρτηθεί από το είδος του υλικού που είναι διαθέσιμο, την ευαισθησία που πιθανολογείται ότι απαιτείται και το είδος των πληροφοριών που θέλουμε συμπληρωματικά να συλλέξουμε. Ο *in situ* υβριδισμός, για παράδειγμα, θα είναι η τεχνική εκλογής για την ανίχνευση και τυποποίηση ιού ανθρώπινου θηλώματος (HPV) σε υπάρχουσα βιοψία με δυσπλασία τραχήλου, ενώ η τεχνική PCR θα προτιμηθεί για τη γρήγορη ανίχνευση σε παρακέντηση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ιών της ομάδας του έρπητα σε περίπτωση εγκεφαλίτιδας<sup>41</sup>.

---

<sup>40</sup> Bassett DE Jr, Eisen MB, Boguski MS. Gene expression informatics½it½s all in your mine. *Nat Genet* 1999; 21:51-55

<sup>41</sup> Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathol* 2001; 11:440-51.

Η εφαρμογή των μεθόδων υβριδισμού στην τυποποίηση των HPV συνέβαλε αποφασιστικά στην αναγνώριση της σημασίας ορισμένων τύπων (HPV 16 και 18), στην ανάπτυξη υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου και διηθητικού καρκινώματος<sup>42</sup> και την πιθανή εμπλοκή τους στην παθογένεση προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκινωμάτων πλακώδους επιθηλίου στο δέρμα και άλλα όργανα. Σημαντική υπήρξε επίσης η συμβολή των μοριακών τεχνικών στην ανάδειξη της σημασίας του EBV στην παθογένεση λεμφικών και επιθηλιακών νεοπλασμάτων<sup>43</sup>, καθώς και στην εμπλοκή των ιών της ομάδας του έρπητα σε λοιμώξεις ζωτικών οργάνων (π.χ. εγκεφαλίτιδα), στην ελκώδη κολίτιδα ή τη μειωμένη γονιμότητα λόγω προσβολής του σπέρματος<sup>44</sup>. Τέλος, σημαντική κλινική εφαρμογή στον τομέα αυτό αποτελεί η παρακολούθηση και ο έλεγχος της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με ηπατίτιδα C η οποία επιτελείται πλέον συστηματικά με προσδιορισμό του ιικού φορτίου στο αίμα με τεχνικές ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης του HCV RNA.

#### Πίνακας 1

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

Νόσος	Νεόπλασμα	Γονίδιο
Κληρον. καρκίνος μαστού ή ωοθήκης	Μαστός, ωοθήκη, μήτρα, προστάτης	BRCA1, BRCA2
Κληρον. μη πολυποειδής καρκίνος παχέος εντέρου	Παχύ έντερο, μήτρα	MUM1, MLH2
Πολυποική ενδοκρινική νεοπλασία 2 (MEN 2)	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεαειδούς, φαιοχρωμοκύτωμα	RET
Οικογενής πολυποσίωση παχέος εντέρου	Παχύ έντερο	APC
Σύνδρομο Li-Fraumeni	Εγκέφαλος, μαστός, σάρκωμα	p53
Οικογενές μελάνωμα	Μελάνωμα, πάγκρεας	p16

### 3.6.3. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Οι μοριακές τεχνικές μπορούν να συμβάλλουν αποφασιστικά στη διαγνωστική προσέγγιση

<sup>42</sup> Lorincz AT, Reid R, Jenson A, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman R. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79:328-37.

<sup>43</sup> Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumors. *Histopathology* 1996; 29:297-315

<sup>44</sup> Kotronias D, Kapranos N. Detection of Herpes simplex virus DNA in maternal breast milk by in situ hybridization with tyramide signal amplification. *In vivo* 1999; 13:463-466.

ενός δείγματος, ιδίως σε περιπτώσεις όγκων με ασαφή μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Μεταξύ των πλέον χρησιμων μοριακών δεικτών συγκαταλέγονται χρωματοσωματικές διαμεταθέσεις χαρακτηριστικές για ορισμένους όγκους, όπως το χρωματόσωμα της Φιλαδέλφειας που αποτελεί τη διαμετάθεση t(9;22) (q34;q11). Η διαμετάθεση αυτή ανιχνεύεται στο 95% των περιπτώσεων χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας με κυτταρογενετική, FISH, υβριδισμό κατά southern ή PCR. Επιπροσθέτως, ο δείκτης αυτός εκφράζεται σε ποσοστό 6-20% των παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση<sup>45</sup>. Οι όγκοι από μικρά στρογγυλά κύτταρα αποτελούν μια ομάδα δυσδιάγνωστων νεοπλασμάτων της παιδικής ηλικίας. Ειδικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία στη διαγνωστική προσέγγιση των όγκων αυτών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ισοσταθμισμένη διαμετάθεση t(11;22) (q24;q12), η οποία θεωρείται ειδική για το σάρκωμα Ewing και τους αρχέγονους νευροεξωδερματικούς όγκους (PNETs)<sup>46</sup>.

### 3.6.4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ο ποσοτικός προσδιορισμός πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο, όπως η πρωτεΐνη Ki-67, χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη μέτρηση του ποσοστού των νεοπλασματικών κυττάρων που πολλαπλασιάζονται. Στα λεμφώματα αλλά και σε άλλους όγκους το υψηλό ποσοστό νεοπλασματικών κυττάρων σε φάση πολλαπλασιασμού αποτελεί παράγοντα κακής πρόγνωσης.

Γενετικές αλλοιώσεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 που οδηγούν στην απώλεια της ρυθμιστικής του ικανότητας στον κυτταρικό κύκλο, σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση σε καρκινώματα μαστού, προστάτη και ουροδόχου κύστεως<sup>47</sup>. Η ενίσχυση του

---

<sup>45</sup> Pasternak G, Hochhaus S, Schultheis B, Hehlmann R. Chronic myelogenous leukemia: molecular and cellular aspects. *J Cancer Res and Clin Oncol* 1998; 124:643-660

<sup>46</sup> Kumar S, Pack S, Kumar D, Walker R, Quezado M, Zhuang Z, Meltzer P, Tsokos M. Detection of EWS-FLI-1 fusion in Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor by fluorescence in situ hybridization using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Hum Pathol* 1999; 30:324-330.

<sup>47</sup> Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, Nichols PW, Skinner DG, Jones PA, Cote RJ. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1259-64.

ογκογονιδίου N-MYC, μαζί με την πλοειδία και τη χρωματοσωματική απώλεια 1p, αποτελούν τις σπουδαιότερες προγνωστικές παραμέτρους στο νευροβλάστωμα<sup>48</sup>. Η ανίχνευση με μοριακές τεχνικές κυκλοφορούντων νεοπλασματικών κυττάρων στο αίμα μπορεί να συμβάλλει αποφασιστικά στην πρόωμη ανίχνευση υποτροπής της νεοπλασματικής νόσου. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων εφαρμογών αποτελούν η ανίχνευση των mRNA της τυροσινάσης στο μελάνωμα, του PSA στο καρκίνωμα του προστάτου, της θερεοσφαιρίνης στο καρκίνωμα θυρεοειδούς και του CEA σε καρκίνωμα στομάχου<sup>49</sup>.

### 3.6.5. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κληρονομούμενες μεταλλάξεις σε κρίσιμα ογκοκατασταλτικά γονίδια έχουν ως συνέπεια τη γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη ορισμένων νεοπλασμάτων. Οι γενετικοί έλεγχοι για την ανίχνευση των κληρονομούμενων μεταλλάξεων επιτελούνται κατά κύριο λόγο σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη των αντίστοιχων νεοπλασμάτων. Τα πλεονεκτήματα τους είναι η ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου νεοπλασίας για τα άτομα αυτά και τις οικογένειές τους και η μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης του όγκου σε πρώιμο στάδιο. Τα μειονεκτήματα των γενετικών ελέγχων αποτελούν το υψηλό κόστος αυτών και της μετέπειτα παρακολούθησης των ασθενών, οι αβεβαιότητες όσον αφορά την ανάπτυξη της νόσου, δηλ. σε ποιο όργανο και πότε θα εμφανισθεί και αν τελικά πράγματι θα αναπτυχθεί. Επιπροσθέτως, υπάρχει προβληματισμός σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη μέθοδος για την πρόληψη του καρκίνου σε φορείς μεταλλάξεων, για τις αρνητικές ψυχολογικές συνέπειες, καθώς και για τις πιθανές διακρίσεις σε βάρος του ατόμου όσον αφορά τα

---

<sup>48</sup> Gallego S, Parareda A, Munell F, Sanchez de Toledo J, Reventos J. Clinical relevance of molecular markers in neuroblastoma: results from a single institution. *Oncol Rep* 1999; 6(4):891-6.

<sup>49</sup> Ghossein RA, Coit D, Brennan M, Zhang ZF, Wang Y, Bhattacharya S, Houghton A, Rosai J. Prognostic significance of peripheral blood and bone marrow tyrosinase messenger RNA in malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 1998; 4(2):419-28.



εργασιακά ή ασφαλιστικά του δικαιώματα<sup>50</sup>. Αν και στο θέμα της κληρονομικής προδιάθεσης για ανάπτυξη νεοπλασματικών νόσων καταγράφεται σημαντικός προβληματισμός, η κατάσταση είναι διαφορετική όσον αφορά την πρόωμη διάγνωση σε κακοήθεις νεοπλασματικούς όγκους. Αφού είναι πλέον επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι η δημιουργία και εξέλιξη της νεοπλασίας αποτελεί μια διαδικασία που αφορά το γονιδίωμα, είναι προφανές ότι η πρόωμη διάγνωση αυτής δεν μπορεί παρά να επιτευχθεί με τη βοήθεια τεχνικών μοριακής ανάλυσης του γενετικού υλικού. Σημαντικά βήματα στην πρόωμη διάγνωση καρκινώματος ουροδόχου κύστεως και παχέος εντέρου έχουν γίνει με την ανίχνευση διαταραχών των μικροδορυφορικών αλληλουχιών και της υπερέκφρασης της τελομεράσης σε αποπίπτοντα καρκινωμάτωδη κύτταρα στα ούρα και στα κόπρανα αντίστοιχα<sup>51</sup>. Δεδομένης της εύκολης διασποράς των καρκινωματοδών κυττάρων στα βιολογικά υγρά και των μέχρι τώρα ερευνητικών δεδομένων, θεωρείται ιδιαίτερα πιθανό ότι οι τεχνικές της Μοριακής Παθολογικής Ανατομικής θα αποτελέσουν ένα πολύτιμο εργαλείο αναίμακτης πρόωμης διάγνωσης σε ένα σημαντικό αριθμό τύπων καρκίνου.

### 3.6. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Το ευρύτατο φάσμα τεχνικών ανάλυσης που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια έχει αυξήσει θεαματικά τις διαγνωστικές δυνατότητες της Μοριακής Παθολογικής Ανατομικής και της επιτρέπουν τη λύση των κλινικών προβλημάτων με πολλαπλούς εναλλακτικούς τρόπους. Οι τεχνικές της μοριακής βιολογίας μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν την ίδια βαρύτητα που είχε η ανακάλυψη του μικροσκοπίου τον 19ο αιώνα, με τη βοήθεια του οποίου ο Virchow εισήγαγε τη θεωρία ότι οι κυτταρικές αλλοιώσεις είναι υπεύθυνες για ανάπτυξη των νόσων. Με τις τεχνικές της μοριακής ανάλυσης η Παθολογική Ανατομική του 21ου αιώνα θα αξιοποιήσει τις γενετικές διαταραχές ως απαρχή για την ανάπτυξη των παθολογικών διεργασιών. Ο κομβικός ρόλος της μοριακής διερεύνησης σε σχέση με την ιστολογική και κλινική εικόνα που μπορεί να επιτελέσει ο εκπαιδευμένος

---

<sup>50</sup> Ross J. Economic, regulatory and practice issues in molecular pathology and diagnostics. *Am J Clin Pathol* 1999; 112(Suppl.1):S7-S10.

<sup>51</sup> Schneider A, Borgnat S, Lang H, Regine O, Lindner V, Kassem M, Saussine C, Oudet P, Jacquemin D, Gaub MP. Evaluation of microsatellite analysis in urine sediment for diagnosis of bladder cancer. *Cancer Res* 2000 Aug 15; 60(16):4617-22

Παθολογοανατόμος σε συνεργασία με τους Μοριακούς Βιολόγους αναμένεται ότι θα συμβάλλει αποφασιστικά στην ασφαλή και επαναλήψιμη εφαρμογή των τεχνικών στην καθημερινή διαγνωστική πράξη. Τέλος, με την πλήρη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και τις περαιτέρω εξελίξεις της βιοτεχνολογίας και βιοπληροφορικής αναμένεται ότι θα επιτευχθεί ακόμη μεγαλύτερη πρόοδος στην πρόωπη διάγνωση, την ακριβέστερη πρόγνωση των όγκων και την αποτελεσματικότερη και εξατομικευμένη θεραπευτική παρέμβαση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Γενικής εμβέλειας κείμενο είναι εδώ η Σύμβαση για τα δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας στον τομέα του εμπορίου (TRIPS) του Παγκόσμιου Οργανισμού Εμπορίου (1995). Κατά το άρθρο 27 της Σύμβασης αυτής, τα κράτη – μέλη μπορούν να εξαιρέσουν από την ευρεσιτεχνιακή κατοχύρωση:

- ✚ εφευρέσεις των οποίων η εκμετάλλευση μπορεί να θίξει τη δημόσια τάξη ή την ηθική, την προστασία της ανθρώπινης, ζωικής ή φυτικής ζωής ή της υγείας ή του περιβάλλοντος
- ✚ διαγνωστικές, θεραπευτικές και χειρουργικές μεθόδους για ανθρώπους ή ζώα
- ✚ ζώα και φυτά (όχι όμως μικροοργανισμούς)
- ✚ κατ' ουσίαν βιολογικές διαδικασίες για την παραγωγή φυτών και ζώων (όχι μη βιολογικές ούτε μικροβιολογικές διαδικασίες)

Το ίδιο άρθρο προβλέπει, ωστόσο, ότι τα μέλη μπορούν να θεσπίσουν προβλέψεις για την κατοχύρωση ποικιλιών φυτών «με ευρεσιτεχνίες ή με άλλο αποτελεσματικό *sui generis* σύστημα ή με τον συνδυασμό τους».

Στο ευρωπαϊκό δίκαιο, το γενικό πλαίσιο ως προς το αντικείμενο των ευρεσιτεχνιών καθορίζει η Ευρωπαϊκή Σύμβαση για τις Ευρεσιτεχνίες (Μόναχο 1973). Ειδικά για τις ευρεσιτεχνίες στη βιοτεχνολογία ισχύει η Οδηγία 98/44/ΕΚ, την οποία πάντως έχουν μέχρι στιγμής ενσωματώσει στο εθνικό τους δίκαιο μόνον 6 κράτη της Ένωσης (μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα). Για τις ευρεσιτεχνίες σε μικροοργανισμούς ισχύει, εξ άλλου, η Συνθήκη της Βουδαπέστης «για τη διεθνή αναγνώριση της κατάθεσης μικροοργανισμών για τους σκοπούς της διαδικασίας χορήγησης διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας» (1977)<sup>52</sup>.

Η Σύμβαση του Μονάχου περιλαμβάνει ορισμένες κυρίως ενδιαφέρουσες διατάξεις για το θέμα που εξετάζουμε, ταυτόσημες ή ανάλογες προς εκείνες που είδαμε στη Σύμβαση TRIPS, αλλά με δεσμευτική νομική ισχύ για την Ευρώπη. Έτσι, κατά το άρθρο 52 παρ. 4, δεν θεωρούνται εφευρέσεις που έχουν βιομηχανική εφαρμογή :

- ✚ οι «μέθοδοι χειρουργικής ή θεραπευτικής αγωγής του ανθρώπινου σώματος ή του σώματος των ζώων»

---

<sup>52</sup> Μικρούλεα Α. (2000): Η κατοχύρωση των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου 2000: 245-280

- ↓ οι «διαγνωστικές μέθοδοι που εφαρμόζονται στο ανθρώπινο σώμα ή στο σώμα των ζώων»

Ρητά εξαιρούνται εδώ τα προϊόντα, κυρίως «ουσίες» ή «συνθέσεις» «που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή μιας από τις παραπάνω μεθόδους», κατά βάση, δηλαδή, τα φάρμακα, τα οποία έτσι μπορούν να κατοχυρωθούν ως ευρεσιτεχνίες.

Εξ άλλου, κατά το άρθρ. 53, δεν χορηγούνται τίτλοι ευρεσιτεχνίας για

- ↓ «εφευρέσεις των οποίων η δημοσίευση ή η εφαρμογή αντίκειται στη δημόσια τάξη ή τα χρηστά ήθη»
- ↓ «ποικιλίες φυτών ή είδη ζώων»
- ↓ «βιολογικές κυρίως μεθόδους για την παραγωγή φυτών ή ζώων», με την εξαίρεση πάντως των μικροβιολογικών μεθόδων και των προϊόντων τους.

Το Ευρωπαϊκό Γραφείο Ευρεσιτεχνιών (E.P.O.), ερμηνεύοντας τη Σύμβαση του Μονάχου έχει χορηγήσει τίτλους ευρεσιτεχνίας, μεταξύ άλλων, για τον ογκοπόντικα του Harvard (1992), για φυτά και για μέρη του ανθρώπινου σώματος, αντιμετωπίζοντας έντονη κριτική από Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις αλλά και από την UNESCO για υπερβολικά «επιτρεπτική» πολιτική. Ιδίως η κριτική αφορά την γενική εφαρμογή της Οδηγίας 98/44/ΕΚ (βλ. αμέσως παρακάτω), η νομική εμβέλεια της οποίας όμως αφορά μόνον εκείνα τα μέλη της Σύμβασης που ανήκουν και στην Ε.Ε<sup>53</sup>.

Σε αυτές τις γενικές προβλέψεις της Σύμβασης του Μονάχου έρχονται να προστεθούν οι ειδικές για τη βιοτεχνολογία ρυθμίσεις της κοινοτικής Οδηγίας. Κατ'αυτήν:

A. Μπορούν να κατοχυρωθούν με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας

- ↓ εφευρέσεις με αντικείμενο ένα προϊόν που αποτελείται από ή περιέχει βιολογικό υλικό ή μία μέθοδο για την παραγωγή, επεξεργασία ή χρησιμοποίηση βιολογικού υλικού (άρθρ. 3 παρ. 1)
- ↓ βιολογικό υλικό το οποίο έχει απομονωθεί από το φυσικό του περιβάλλον ή έχει παραχθεί με τη βοήθεια τεχνικής μεθόδου, ακόμη και στην περίπτωση που προϋπήρχε στη φύση (άρθρ. 3 παρ. 2)

---

<sup>53</sup> UNESCO (2000): Intellectual Property in the Field of the Human Genome



- ↓ εφευρέσεις που αφορούν φυτά ή ζώα, εάν η δυνατότητα τεχνικής εφαρμογής της εφεύρεσης δεν περιορίζεται σε ορισμένη φυτική ποικιλία ή φυλή ζώου (άρθ. 4 παρ. 2)
- ↓ εφευρέσεις που έχουν ως αντικείμενο μικροβιολογική μέθοδο ή άλλες τεχνικές μεθόδους ή προϊόν που παράγεται μέσω τέτοιων μεθόδων (άρθ. 4 παρ. 3)
- ↓ στοιχείο που έχει απομονωθεί από το ανθρώπινο σώμα ή που έχει παραχθεί με άλλο τρόπο με τεχνική μέθοδο, συμπεριλαμβανομένης της ακολουθίας ή της μερικής ακολουθίας ενός γονιδίου, ακόμη και αν η δομή του εν λόγω στοιχείου είναι ίδια με εκείνη ενός φυσικού στοιχείου (άρθ. 5 παρ. 2)

Η Οδηγία προβλέπει επίσης ότι για τις εφευρέσεις βιολογικού υλικού ή μεθόδου που παράγει ορισμένο βιολογικό υλικό, οι οποίες επιδέχονται κατοχύρωση, η προστασία της ευρεσιτεχνίας εκτείνεται και σε οποιοδήποτε βιολογικό υλικό αποκτάται με αναπαραγωγή ή πολλαπλασιασμό υπό την αυτή ή διαφορετική μορφή, το οποίο διαθέτει τις ίδιες ιδιότητες (άρθ. 8).

Εξ άλλου, η προστασία που παρέχει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας σε ένα προϊόν το οποίο περιέχει ή αποτελείται από γενετικές πληροφορίες (και είναι βέβαια επιδεκτικό κατοχύρωσης, σύμφωνα με τα παραπάνω), εκτείνεται σε κάθε ύλη, στην οποία ενσωματώνεται το προϊόν και στην οποία περιέχονται και ασκούν τις λειτουργίες τους οι σχετικές γενετικές πληροφορίες (άρθ. 9).

Στις δύο τελευταίες διατάξεις υπάρχουν, πάντως, εξαιρέσεις που αποσκοπούν κυρίως στην προστασία του «προνομίου του παραγωγού».

Η Οδηγία 98/44 αμφισβητήθηκε (με προσφυγή της Ολλανδίας, την οποία υποστήριξαν η Ιταλία και η Νορβηγία) στο Δικαστήριο των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, ως υπέρμετρα «ανοικτή» στην αναγνώριση βιοτεχνολογικών ευρεσιτεχνιών, ιδίως σε σχέση με το ανθρώπινο βιολογικό υλικό και εν όψει του σεβασμού της ανθρώπινης αξίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι το Συμβούλιο της Ευρώπης έχει ταχθεί με το μέρος των χωρών που αμφισβήτησαν την Οδηγία. Το Δικαστήριο απέρριψε την προσφυγή, ωστόσο τα περισσότερα κράτη – μέλη καθυστερούν στην εναρμόνιση του εθνικού τους δικαίου με τις προβλέψεις της Οδηγίας, εξακολουθώντας να την αντιμετωπίζουν κριτικά.

Άλλες επί μέρους εθνικές νομοθετικές ρυθμίσεις των ευρωπαϊκών κρατών – πέρα από την Οδηγία – κινούνται περισσότερο στην κατεύθυνση του περιορισμού της αναγνώρισης ευρεσιτεχνιών στη βιοτεχνολογία. Ιδιαίτερα περιοριστική είναι, π.χ., η νομοθεσία της Τσεχίας, που απαγορεύει την κατοχύρωση οποιουδήποτε ζωντανού οργανισμού ή

στοιχείου τέτοιου οργανισμού (κυτταρικών σειρών, γονιδίων, αλληλουχιών βάσεων DNA κ.λπ.). Η νομοθεσία της Αυστρίας και της Γαλλίας απαγορεύουν την κατοχύρωση στοιχείων του ανθρώπινου οργανισμού. Στοιχεία του ανθρώπινου ή των άλλων ζωικών ή φυτικών οργανισμών θεωρούνται, αντίθετα, επιδεκτικά ευρεσιτεχνιακής κατοχύρωσης από τις ειδικές νομοθεσίες της Μ. Βρετανίας, της Ελβετίας ή της Φινλανδίας (στο πρότυπο της γενικής τάσης που επικρατεί, βάσει των παραπάνω, στην Ευρώπη).

Στο δίκαιο των ΗΠΑ εντοπίζονται δύο ιδίως διαφορές ως προς το «τι» μπορεί να κατοχυρωθεί ως ευρεσιτεχνία, που επιτρέπουν την ευκολότερη αναγνώριση ευρεσιτεχνιών στη βιοτεχνολογία.

Αφ' ενός η έννοια της «εφεύρεσης» είναι ευρύτερη, κυρίως επειδή δεν αναφέρεται στο ειδικό κριτήριο της «βιομηχανικής εφαρμογής», αλλά στο πολύ γενικό της «ωφέλειας».

Αφ' ετέρου, η νομοθεσία δεν προβλέπει εξαιρέσεις από την ευρεσιτεχνιακή κατοχύρωση για διαγνωστικές ή θεραπευτικές μεθόδους ούτε και για λόγους ηθικής. Αυτή η ηθικά «ουδέτερη» στάση της νομοθεσίας για το θέμα, επιβεβαιώνεται και από το ότι μόνον τρίτοι των οποίων ζημιώνεται άμεσα το ατομικό τους συμφέρον έχουν δικαίωμα να προσβάλλουν την αναγνώριση μιας ευρεσιτεχνίας (είτε στον αρμόδιο φορέα αναγνώρισης είτε σε δικαστήριο), ενώ κατά το ευρωπαϊκό δίκαιο, τέτοιο δικαίωμα έχει οποιοσδήποτε.

Εν όψει αυτών, οι ΗΠΑ επιδιώκουν μια αναθεώρηση της Σύμβασης TRIPS προς την κατεύθυνση του περιορισμού των εξαιρέσεων που προαναφέραμε, ώστε να γίνει αποδεκτή η δυνατότητα ευρεσιτεχνιακής κατοχύρωσης ζώων και φυτών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο δίκαιο των ΗΠΑ αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από το Ανώτατο Δικαστήριο η ευρεσιτεχνία σε ζωντανό (διαγονιδιακό) οργανισμό<sup>54</sup>. Η νομολογία αυτή εξακολουθεί να καθοδηγεί την ερμηνεία των σχετικών νομοθετικών προβλέψεων (35 U.S.C. 103 του 1999) και την πολιτική του αρμόδιου Γραφείου Ευρεσιτεχνιών (USPTO). Το USPTO εξαιρεί έτσι από την ευρεσιτεχνιακή κατοχύρωση μόνον «φυσικούς νόμους, φυσικά φαινόμενα και αφηρημένες ιδέες», Εξαιρεί επίσης τους «ανθρώπους», όχι όμως και «στοιχεία που απομονώνονται από το ανθρώπινο σώμα», συμπεριλαμβανομένων οργάνων, γονιδίων, αλληλουχιών βάσεων DNA κ.λπ.

---

<sup>54</sup> Λεφάκης Λ. (2003): Η κατοχύρωση των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, Διδακτορική διατριβή

Γκαντίνης Στ. (2002): Η διάκριση ανάμεσα στην εφεύρεση και την ανακάλυψη στα πλαίσια της βιοτεχνολογίας και της γενετικής μηχανικής, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου: 41-59

Ανάλογα ευνοϊκή στάση προς την αναγνώριση ευρεσιτεχνιών στη βιοτεχνολογία τηρούν π.χ. οι εθνικές νομοθεσίες της Αυστραλίας (η οποία αποκλείει ρητά μόνον τις ευρεσιτεχνίες διαδικασιών για την ανθρώπινη αναπαραγωγή) και της Ιαπωνίας (που επιτρέπει την κατοχύρωση στοιχείων του ανθρώπινου οργανισμού)<sup>55</sup>.

#### **4.1. ΤΟ ΕΙΔΙΚΟ ΔΙΚΑΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗ**

Το γενικό δίκαιο της ευρεσιτεχνίας δεν είναι το μόνο που ρυθμίζει το θέμα των ευρεσιτεχνιών στη βιοτεχνολογία. Οι προβλέψεις του πρέπει να ερμηνεύονται στον συνδυασμό τους με ορισμένες κρίσιμες προβλέψεις του ειδικού δικαίου για τη βιοηθική. Ας δούμε ποιες ακριβώς είναι αυτές.

Η Οικουμενική Διακήρυξη της UNESCO για το Ανθρώπινο Γονιδίωμα και τα Δικαιώματα του Ανθρώπου προβλέπει στο άρθρο 1 ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι «η κληρονομιά της ανθρωπότητας» και στο άρθρο 4 ότι «το ανθρώπινο γονιδίωμα στη φυσική του κατάσταση δεν προσφέρεται για οικονομικά οφέλη». Οι προβλέψεις αυτές φαίνεται κατ' αρχήν να μην συμβιβάζονται με την αναγνώριση ευρεσιτεχνιών που έχουν ως αντικείμενο γονίδια ή αλληλουχίες βάσεων του ανθρώπινου DNA, και, κατά προέκταση σε στοιχεία του ανθρώπινου οργανισμού που περιλαμβάνουν τμήματα του γονιδιώματος (όργανα, ιστούς, κύτταρα).

Η Σύμβαση για τη Βιολογική Ποικιλότητα του ΟΗΕ (Σύμβαση του Ρίο) αναφέρεται κατ' αρχήν σε ένα κυριαρχικό δικαίωμα των κρατών να εκμεταλλεύονται τους φυσικούς τους πόρους (άρθ. 3). Βάσει αυτού προβλέπει περαιτέρω (άρθ. 15, 16) όρους δίκαιης διαχείρισης αυτών των πόρων μεταξύ των κρατών (ιδίως της εμπορικής εκμετάλλευσης, της πρόσβασης στα αποτελέσματα της έρευνας και της γενετικής τεχνογνωσίας), μνημονεύοντας ρητά τις ευρεσιτεχνίες και τα πνευματικά δικαιώματα. Η Σύμβαση, λοιπόν, δεν ενδιαφέρεται να προβλέψει περιορισμούς για τις ευρεσιτεχνίες στη βιοτεχνολογία, αντίθετα δείχνει να θεωρεί δεδομένες τις τελευταίες, και τα οφέλη τους αντικείμενο διαπραγμάτευσης στις διεθνείς σχέσεις.

Η Σύμβαση για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική προβλέπει στο άρθ. 21 ότι «το ανθρώπινο σώμα και τα τμήματά του δεν αποτελούν, ως τέτοια, πηγή οικονομικού

---

<sup>55</sup> Γκαντίνης Στ. (2002): Η διάκριση ανάμεσα στην εφεύρεση και την ανακάλυψη στα πλαίσια της βιοτεχνολογίας και της γενετικής μηχανικής, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου: 41-59

οφέλους». Πρόκειται για μια αρχή που επίσης δεν φαίνεται να συμβιβάζεται με την αναγνώριση ευρεσιτεχνιών σε στοιχεία του ανθρώπινου σώματος.

#### **4.1.1. ΤΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΔΙΚΑΙΟ**

Η ελληνική νομοθεσία για τις ευρεσιτεχνίες στη βιοτεχνολογία κινείται απόλυτα στο πλαίσιο των κειμένων που διέπουν το ευρωπαϊκό δίκαιο. Τόσο η Σύμβαση του Μονάχου, όσο και η Οδηγία 98/44 ανήκουν στο ελληνικό θετικό δίκαιο (με βάση, αντίστοιχα, τον ν. 1607/1986 και το π.δ. 321/2001). Ας σημειωθεί επίσης ότι τις σχετικές ρυθμίσεις της Σύμβασης του Μονάχου επαναλαμβάνει και ο μεταγενέστερος του κυρωτικού της νόμου ν. 1733/198726.

Όσον αφορά στον άνθρωπο το π.δ. 321/2001 αποκλείει ρητά (άρθ. 4 παρ. 1) την ευρεσιτεχνία στο ανθρώπινο σώμα κατά τα διάφορα στάδια του σχηματισμού και της ανάπτυξής του. Ακολουθώντας κατά γράμμα αυτή τη διατύπωση, «ανθρώπινο σώμα» πρέπει να δεχθούμε ότι υπάρχει και πριν από τη γέννηση, από τη στιγμή της γονιμοποίησης του ωαρίου (οπότε αρχίζει η διαδικασία του πολλαπλασιασμού του πρώτου κυττάρου) και για όλο το διάστημα της ανάπτυξης του εμβρύου. Μόνον έτσι φαίνεται να έχει νόημα, ιδίως, ο όρος «σχηματισμός» (του σώματος).

Αποκλείεται επίσης η ευρεσιτεχνία για όλα τα στοιχεία του ανθρώπινου σώματος (όργανα, ιστοί, κύτταρα, γονίδια, αλληλουχίες βάσεων DNA), εφόσον απλώς ανακαλύπτονται (άρθ. 4 παρ. 2). Επιτρέπεται, αντίθετα, η ευρεσιτεχνία για τα στοιχεία του ανθρώπινου σώματος που είτε απομονώνονται είτε παράγονται τεχνητά, ακόμη και αν η δομή τους είναι ίδια με εκείνη ενός φυσικού στοιχείου (άρθ. 4 παρ. Από τον συνδυασμό αυτών των διατάξεων προκύπτει, πάντως, ότι εδώ η ευρεσιτεχνία περιορίζεται μόνον στο τεχνητά παραγόμενο στοιχείο και δεν μπορεί να καλύπτει κάθε όμοιο του επιδεκτικό ανακάλυψης στη φύση, αφού διαφορετικά θα παραβιαζόταν η πρώτη διάταξη.

Οι προβλέψεις αυτές πρέπει να θεωρηθούν συμβατές με τη γενική ρήτρα των «χρηστών ηθών» του άρθ. 53 του ν. 1607/1986 (ο οποίος έχει κυρώσει τη Σύμβαση του Μονάχου) και, μέσω της εν λόγω ρήτρας, με τα κείμενα για τη βιοηθική που προαναφέρθηκαν. Συγκεκριμένα:

Η ερμηνεία της ρήτρας δεν μπορεί παρά να βασισθεί στο αντικειμενικό στοιχείο ενός «ηθικού minimum» που, χωρίς αμφιβολία, καθιερώνουν τα δύο σχετικά με την ανθρώπινη βιολογική ιδιοσυστασία κείμενα για τη βιοηθική, δηλαδή η Διακήρυξη της UNESCO και η



Σύμβαση για τη Βιοϊατρική. Η τελευταία μάλιστα δεσμεύει απόλυτα την ερμηνεία του υπό εξέταση π.δ., αφού αποτελεί εσωτερικό δίκαιο (ν. 2619/1998) με υπερνομοθετική ισχύ (άρθ. 28 παρ. 1 Σ.).

Αποκλείοντας κάθε μορφή εμπορευματοποίησης του ανθρώπινου σώματος ή στοιχείων του όπως συναντώνται στη φύση, κατά τα παραπάνω, τα κείμενα αυτά συμβαδίζουν με τις δύο απαγορεύσεις του π.δ., οι οποίες επίσης αφορούν όσα στοιχεία μπορούν να «ανακαλυφθούν», ενώ ταυτόχρονα αντιδιαστέλλουν το «φυσικό στοιχείο» από το τεχνητό. Μπορούν, όμως, τα κείμενα για τη βιοηθική να «υποδεχθούν» την «κατασκευή» στοιχείων της ανθρώπινης βιολογίας ως «εφεύρεση», που θα αποτελεί αντικείμενο ευρεσιτεχνίας, άρα και εμπορευματοποίησης; Η απάντηση φαίνεται μάλλον θετική:

Στην περίπτωση που η «κατασκευή» αυτή βασίζεται σε «κυρίως βιολογικές μεθόδους» - όπως είναι και το αναμενόμενο -, τότε ερωτάται αν θα πρόκειται για εφεύρεση μεν, μη επιδεκτική ευρεσιτεχνιακής κατοχύρωσης δε, κατά το άρθ. 53 β του ν. 1607/1986, καθώς και το άρθ. 27 της Σύμβασης TRIPS. Οι δύο τελευταίες διατάξεις ορίζουν ότι τούτο συμβαίνει όσον αφορά την παραγωγή φυτών ή ζώων. Αναμφισβήτητα – και μάλιστα κατά μείζονα λόγο - το ίδιο πρέπει να θεωρηθεί ότι ισχύει και για τον άνθρωπο (ρητή απαγόρευση της εμπορευματοποίησης του ανθρώπου από τα κείμενα για τη βιοηθική).

Για απλά «στοιχεία», ωστόσο, της ανθρώπινης βιολογίας είναι υπερβολικό να δεχθούμε κάτι ανάλογο. Η απαγόρευση της εμπορευματοποίησης του ανθρώπινου σώματος και των στοιχείων του έχει ως *ratio* τον σεβασμό της ανθρώπινης αξίας. Ειδικά τα όργανα, οι ιστοί, τα κύτταρα κ.λπ. βρίσκονται «εκτός συναλλαγής», όχι επειδή έχουν κάποιου είδους «αυταξία», αλλά διότι προέρχονται ή πρόκειται να συνδεθούν με κάποιο συγκεκριμένο πρόσωπο. Ο κίνδυνος να θιγεί η αξία αυτού ακριβώς του προσώπου, να μετατραπεί δηλαδή – έστω προσωρινά – σε αντικείμενο από υποκείμενο δικαίου, πιεζόμενο να πωλήσει ή να αγοράσει ζωτικά όργανα ή ιστούς από ανάγκη, σε συνθήκες έκπτωσης της αυτονομίας του, είναι που δικαιολογεί την απαγόρευση, και όχι κάποιας μορφής φετιχιστική «ιερότητα» των μεμονωμένων στοιχείων του ανθρώπινου σώματος.

Αν τα παραπάνω είναι σωστά, τότε απλά στοιχεία που «κατασκευάζονται» εργαστηριακά και δεν προέρχονται από, ούτε προορίζονται για συγκεκριμένο πρόσωπο, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι συνδέονται κατά τέτοιο τρόπο με την ανθρώπινη αξία. Άρα δεν μπορεί να θεωρηθεί αντίθετη με την αρχή της μη εμπορευματοποίησης του ανθρώπινου σώματος η αναγνώρισή τους ως εφευρέσεων επιδεκτικών κατοχύρωσης, όπως προβλέπει το π.δ.

Είναι προφανές ότι, ο ίδιος προβληματισμός ισχύει και για στοιχεία που ενδεχομένως κατασκευάζονται με άλλες και όχι με κυρίως βιολογικές μεθόδους. Και αυτά αποτελούν εφευρέσεις επιδεκτικές ευρεσιτεχνιακής κατοχύρωσης<sup>56</sup>.

Το άρθ. 52 του ν. 1607/1986 δεν θεωρεί «εφευρέσεις που έχουν βιομηχανική εφαρμογή», ώστε να κατοχυρώνονται ως ευρεσιτεχνίες

- α) μεθόδους χειρουργικής ή θεραπευτικής αγωγής και
- β) διαγνωστικές μεθόδους στο ανθρώπινο σώμα

Δέχεται πάντως ευρεσιτεχνίες για προϊόντα, κυρίως «ουσίες ή συνθέσεις» που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή μιας από τις παραπάνω μεθόδους. Τούτο, πάντως, δεν επηρεάζει το γεγονός ότι η κατοχύρωση των ίδιων των μεθόδων αυτών – ενδεχομένως και βιοτεχνολογικών - αποκλείεται.

Το π.δ. 321/2001 δεν ορίζει ποιες βιοτεχνολογικές μέθοδοι που αφορούν τον άνθρωπο επιτρέπεται να κατοχυρώνονται. Αρκείται λοιπόν στις παραπάνω γενικές αρχές που αφορούν όλα τα φυσικά είδη. Ορίζει όμως το αντίθετο, δηλαδή ποιων μεθόδων αποκλείεται οπωσδήποτε η κατοχύρωση. Αυτές είναι:

- α) οι μέθοδοι κλωνοποίησης ανθρώπων,
- β) οι μέθοδοι τροποποίησης της βλαστικής γενετικής ταυτότητας του ανθρώπινου όντος και
- γ) οι χρήσεις ανθρωπίνων εμβρύων για βιομηχανικούς ή εμπορικούς σκοπούς.

Όλες αυτές θεωρούνται απλώς ενδεικτικά παραδείγματα μεθόδων, η εμπορική εκμετάλλευση των οποίων είναι αντίθετη με τη «δημόσια τάξη ή τα χρηστά ήθη» (άρθ. 5). Επομένως και πέρα από τα συγκεκριμένα παραδείγματα ανοίγεται ένα ευρύ περιθώριο ερμηνείας για τον εντοπισμό μεθόδων ανεπίδεκτων κατοχύρωσης, που αφορούν ανθρώπους και είναι επίσης αντίθετες στη δημόσια τάξη ή στα χρηστά ήθη.

Σημειώνεται ότι, εν προκειμένω, η διατύπωση του π.δ. 321/2001 είναι παρόμοια με εκείνη του άρθ. 53 του ν. 1607/1986<sup>32</sup>, όπως και της συμφωνίας TRIPS, αντανακλώντας μια κοινή θέση του δικαίου της ευρεσιτεχνίας.

Κριτήρια για τον εντοπισμό άλλων περιπτώσεων αντίθεσης με τη δημόσια τάξη ή τα χρηστά ήθη είναι βέβαια οι υπερκείμενοι κανόνες δικαίου που αφορούν τα ανθρώπινα δικαιώματα και προεχόντως το Σύνταγμα, η ΕΣΔΑ, η Σύμβαση για τα Ανθρώπινα

---

<sup>56</sup> Μικρούλα Α. (2000): Η κατοχύρωση των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου 2000: 245-280

Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική, άλλα διεθνή κείμενα με υπερνομοθετική ισχύ στο θετικό μας δίκαιο, αλλά και μη δεσμευτικά κείμενα, όπως οι Οικουμενικές Διακηρύξεις του ΟΗΕ για τα Δικαιώματα του Ανθρώπου και της UNESCO για το Ανθρώπινο Γονιδίωμα και τα Δικαιώματα του Ανθρώπου.

Από τα κείμενα αυτά διαπιστώνεται ότι το γενικό κριτήριο του σεβασμού της ανθρώπινης αξίας - που αποκλείει απόλυτα τη μετατροπή ενός προσώπου σε «μέσον» για την έρευνα ή για οποιονδήποτε άλλον σκοπό και εξειδικεύεται σε επί μέρους κριτήρια π.χ. για την εξασφάλιση ελεύθερης και ύστερα από πληροφόρηση συναίνεσης ή την προστασία της ιδιωτικής ζωής ή των προσωπικών δεδομένων του ενδιαφερομένου – είναι ο γνώμονας για κάθε ερμηνεία των αόριστων εννοιών της εν λόγω διάταξης. Εκείνο που σε κάθε περίπτωση φαίνεται να επιβάλλει η τελευταία είναι ένας *in concreto* προληπτικός έλεγχος της ικανοποίησης αυτών των κριτηρίων από τον αρμόδιο φορέα αναγνώρισης της ευρεσιτεχνίας.

Οι παραπάνω αρχές προστασίας της ανθρώπινης αξίας και των ανθρώπινων δικαιωμάτων επιδρούν στη συνολική έννομη αξιολόγηση μιας μεθόδου, άρα και της επιδιωκόμενης ευρεσιτεχνίας - και όχι μόνο στο τελικό στάδιο της «εμπορικής εκμετάλλευσης» ή της «δημοσίευσης» ή της «εφαρμογής» - αφού προκύπτουν από διατάξεις υπέρτερης τυπικής ισχύος. Είναι βέβαια νοητό να αποδεικνύεται αντίθετη στα χρηστά ήθη ή στη δημόσια τάξη μόνον η εμπορική εκμετάλλευση μιας καθ' όλα αποδεκτής μεθόδου. Ωστόσο είναι ενδεχόμενο και η ίδια η μέθοδος να είναι αντίθετη στις ρήτρες αυτές (π.χ. διότι προϋποθέτει αθέμιτη χρήση προσωπικών δεδομένων). Άρα ευρεσιτεχνίες τέτοιων μεθόδων στον άνθρωπο δεν θα μπορούσαν να αναγνωρισθούν υπό την αίρεση ότι δεν θα αξιοποιηθούν εμπορικά<sup>57</sup>.

---

<sup>57</sup> Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων (2002): Έκθεση της Επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο. Αξιολόγηση των επιπτώσεων στον τομέα της βασικής έρευνας για τη γενετική μηχανική λόγω μη δημοσίευσης ή καθυστερημένης δημοσίευσης εργασιών σχετικά με αντικείμενο το οποίο θα μπορούσε να κατοχυρωθεί με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, όπως ορίζεται στο άρθρο 16, στοιχείο β της οδηγίας 98/44/ΕΚ για την έννομη προστασία των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumors. *Histopathology* 1996; 29:297-315
2. Bangalore L, Tanner AJ, Laudano AP, Stern DF. Antiserum raised against a synthetic phosphotyrosine-containing peptide selectively recognizes p185neu/erbB-2 and the epidermal growth factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:11637-11641.
3. Basset DE Jr, Eisen MB, Boguski MS. Gene expression informatics: it's all in your mine. *Nat Genet* 1999; 21:51-55
4. Bauer KD, Bagwell CB, Giaretti W, Melamed M, Zarbo RJ, Witzig TE, Rabinovitch PS. Consensus review of the clinical utility of DNA flow cytometry in colorectal cancer. *Cytometry* 1993; 14:486-491
5. *EGE (European Group on Ethics in Science and New Technologies) (2002): Ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Stem Cells*
6. *EP0169672 (1985): Method for producing transgenic animals*
7. *EP1223221 (2001): Recombinant vector for use in gene therapy for insulin-dependent diabetes mellitus and therapeutic composition thereof*
8. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, Nichols PW, Skinner DG, Jones PA, Cote RJ. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1259-64.
9. Gallego S, Parareda A, Munell F, Sanchez de Toledo J, Reventos J. Clinical relevance of molecular markers in neuroblastoma: results from a single institution. *Oncol Rep* 1999; 6(4):891-6.
10. *GenewatchUK (2001): Patenting genes –Stifling Research and Jeopardizing Healthcare*
11. Ghossein RA, Coit D, Brennan M, Zhang ZF, Wang Y, Bhattacharya S, Houghton A, Rosai J. Prognostic significance of peripheral blood and bone marrow tyrosinase messenger RNA in malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 1998; 4(2):419-28.
12. *International Bioethics Committee (IBC) – UNESCO (2001): Draft Report on the Follow-up of the International Symposium on ‘Ethics, Intellectual Property and Genomics’*



13. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gildea DH. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathol* 2001; 11:440-51.
14. Komminoth P, Long AA. In situ polymerase chain reaction. An overview of methods, applications and limitations of a new molecular technique. *Virchows Arch* 1993; [B] 64:67-73.
15. Kotronias D, Kapranos N. Detection of Herpes simplex virus DNA in maternal breast milk by in situ hybridization with tyramide signal amplification. *In vivo* 1999; 13:463-466.
16. Kumar S, Pack S, Kumar D, Walker R, Quezado M, Zhuang Z, Meltzer P, Tsokos M. Detection of EWS-FLI-1 fusion in Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor by fluorescence in situ hybridization using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Hum Pathol* 1999; 30:324-330.
17. Καπράνος Ν. Απόπτωση. *Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής* 1997; Τόμος 11 (Παρ. 1):65-76
18. Καπράνος Ν. In situ υβριδισμός: Μία μοναδική μορφολογική μέθοδος μοριακής βιολογίας με πολύτιμες κλινικές εφαρμογές. *Ιατρικό Βήμα* 2001; 76 (Ιούλ-Αυγ):16-22.
19. *Ladas & Parry (ed.) (2000): Biotechnology and United States Patent Practice* (<http://www.ladas.com/GUIDES/BIOTECH/Biotechnology.USA.html>)
20. Lorincz AT, Reid R, Jenson A, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman R. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79:328-37.
21. *MacLaren M. (2001): Patently Unsatisfactory? Community Legislative Competence and the ECJ Biotech Decision, German Law Journal* 2 (18) (in: <http://www.germanlawjournal.com/current-issue.php?id=114>)
22. Mellin W. Cytophotometry in tumor pathology. *Path Res Pract* 1990; 186:37-62.
23. Mullis KB, Ferre F, Gibbs RA. *The polymerase chain reaction*. Birkhauser 1994.
24. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51:27-28.
25. Pasternak G, Hochhaus S, Schultheis B, Hehlmann R. Chronic myelogenous leukemia: molecular and cellular aspects. *J Cancer Res and Clin Oncol* 1998; 124:643-660
26. Ross J. Economic, regulatory and practice issues in molecular pathology and diagnostics. *Am J Clin Pathol* 1999; 112(Suppl.1):S7-S10.

27. Schneider A, Borgnat S, Lang H, Regine O, Lindner V, Kassem M, Saussine C, Oudet P, Jacqmin D, Gaub MP. Evaluation of microsatellite analysis in urine sediment for diagnosis of bladder cancer. *Cancer Res* 2000 Aug 15; 60(16):4617-22
28. Stanta G, Schneider C. RNA extracted from paraffin-embedded human tissues is amenable to analysis by PCR amplification. *Biotechniques* 1991; 11:304-308.
29. Sudbery P. *Human Molecular Genetics* Longman 1998.
30. *UNESCO (2000): Intellectual Property in the Field of the Human Genome*
31. Wheelless LL, Badalament RA, de Vere White RW, Fradet Y, Tribukait B. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in bladder cancer. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference. *Cytometry* 1993; 14:478-481
32. *Williamson AR. (2001): Gene Patents- socially acceptable monopolies or an unnecessary hindrance to research? TIG 17(11): 670-673*
33. *WO0188096 (2000): Animal tissue for xenotransplantation*
34. Γκαντίνης Στ. (2002): Η διάκριση ανάμεσα στην εφεύρεση και την ανακάλυψη στα πλαίσια της βιοτεχνολογίας και της γενετικής μηχανικής, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου: 41-59
35. Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, Α. Πρέντζα , Εισαγωγή στην βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων
36. Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων (2002): Έκθεση της Επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο. Αξιολόγηση των επιπτώσεων στον τομέα της βασικής έρευνας για τη γενετική μηχανική λόγω μη δημοσίευσης ή καθυστερημένης δημοσίευσης εργασιών σχετικά με αντικείμενο το οποίο θα μπορούσε να κατοχυρωθεί με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, όπως ορίζεται στο άρθρο 16, στοιχείο β της οδηγίας 98/44/ΕΚ για την έννομη προστασία των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων
37. Λεφάκης Λ. (2003): Η κατοχύρωση των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, Διδακτορική διατριβή
38. Μικρούλεα Α. (2000): Η κατοχύρωση των βιοτεχνολογικών εφευρέσεων με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου 2000: 245-280
39. Τσατσάκης Α., Συστήματα υγείας , διοίκηση και οργάνωση νοσοκομείων