

## Περιεχόμενα

---

- Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ SARS-COV-2 ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ACE2 ΚΑΤΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ IRAK-M ΚΑΙ ΕΠΑΓΕΙ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ IL6, MIR1A ΚΑΙ TNFA; Η ΚΙΝΑΣΗ IRAK-M ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ
- ΣΠΑΝΙΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
- ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## Συντακτική Επιτροπή

---

Α. ΓΡΗΓΟΡΑΤΟΥ

Α. ΜΕΛΠΙΔΟΥ

Μ. ΣΤΑΜΟΥΛΗ

Ήταν ένας δύσκολος χειμώνας. Αφού καταφέραμε να συλλαβίσουμε τους μήνες της Άνοιξης, ας ξεφυλλίσουμε τώρα με αισιοδοξία τις μέρες του καλοκαιριού. Στη συντροφιά μας, στο εργαστήριό μας διαβάζουμε το τελευταίο τεύχος του Δελτίου μας που περιλαμβάνει μελέτη της αλληλεπίδρασης του SARS-CoV-2 με το υποδοχέα ACE2, αλλά και της κινάσης IRAK-M ως πιθανού βιοδείκτη της σοβαρότητας της νόσου, αφιέρωμα στις σπάνιες παθήσεις επί ευκαιρία της σχετικής Παγκόσμιας Ημέρας και άρθρο ανασκόπησης για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα.

Δροσερές διακοπές για όλους,

*Ανδριανή Γρηγοράτου*



*«Τα μικρά παιδιά, τα μικρά παιδιά, που κρατούνε στο χέρι τους, σαν το μύλο το χάρτινο, τις ελπίδες μας.»*



WWW.LM4MS.ORG

**LABORATORY  
MEDICINE FOR  
MOBILE SOCIETIES  
IN OUR AREA**

**2 — 5 OCTOBER 2022**  
Aquila - Atlantis Hotel, Heraklion, Crete, Greece

**LM4MS**  
SECOND AFCB – EFLM CONFERENCE

ARAB FEDERATION OF  
CLINICAL BIOLOGY  
AFCB  
EFLM  
EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY  
AND LABORATORY MEDICINE

BCLF  
GSCC-CB  
GREEN SOCIETY OF CLINICAL CHEMISTRY  
CLINICAL BIOCHEMISTRY

Co-organized with the 20<sup>th</sup> GSCC-CB  
annual Congress and XXIX BCLF annual meeting

UNDER THE AUSPICES OF:  
IFCC  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
UNIVERSITY OF CRETE

## Welcome Message

*by Dr. Konstantinos Makris, Conference President*

CB coorganized with the AFCB-EFLM LM4MS Second Conference. The main theme of this Conference will be the Laboratory Medicine in the Mediterranean area. The whole event is organized under the auspices of IFCC and of the University of Crete, and will take place from October 2nd to 5th, 2022 in Heraklion, Crete, Greece.

The Main Conference (and all the Satellite Symposia) will be conducted in a fully hybrid way (physical presence and zoom presentation streamed online) in order to comply the current Health Protocols for the organization of conferences and to allow to attend as much as possible delegates and presenters.

The aim of this conference is to initiate discussions between Laboratory Scientists and Clinicians that are in the front line of providing medical services to refugees and immigrants around the Mediterranean Area, and to propose to Health

Authorities the best solutions for laboratory testing and health screening on the mobile societies settlements (hot spots, camps etc.).

This will help to evaluate precisely the health and medical needs of the mobile populations as also as to identify problems that arise to host countries and their populations, in order to propose solutions.

Target audience is specialized laboratory scientists (Biochemists, Chemists, Biologists, Microbiologists, Pathologists, etc.) from Greece and abroad, as well as clinicians involved in treating mobile and local populations and healthcare administrators.

During the conference there will be presentations of distinguished Greek and foreign scientists, Symposia, Round Tables, as also as exhibition of IVD instruments and reagents and Satellite Symposia organized from IVD Companies for the presentation of new methodologies and/or instrumentation.

Heraklion is the capital city of Crete, the big Island at the center of Eastern Mediterranean area, hosting a University, many Research Centers, big Hospitals and Clinical Laboratories with a broad spectrum of specialization and size.

Heraklion, also known as Iraklio, is a port city and is also known for the Palace of Knossos, just outside the city. The huge archaeological site dates back thousands of years to the Minoan civilization, and includes frescoes and baths. Guarding the city's Venetian port is the 16th- century Koules fortress. Heraklion Archaeological Museum has a large collection of Minoan art.

Looking forward to welcoming you in Heraklion in October 2022.

<https://lm4ms.gr/>

Η αλληλεπίδραση του SARS-CoV-2 με τον υποδοχέα ACE2 καταστέλλει την έκφραση της IRAK-M και επάγει την έκφραση των IL6, MIP1α και TNFα; Η κινάση IRAK-M ως πιθανός βιοδείκτης της σοβαρότητας της νόσου

*Ι. Πανταζή, Ν. Τσερλικάκης, Β. Αναγνωστοπούλου, Κ. Ζαβιτσάνου, Μ. Κατρινάκη,*

*Ν. Μαλλιαράκη, Ε. Βεργαδή, Γ. Σουρβίνος, Κ. Βαπορίδη, Χ. Τσατσάνης.*

## Εισαγωγή

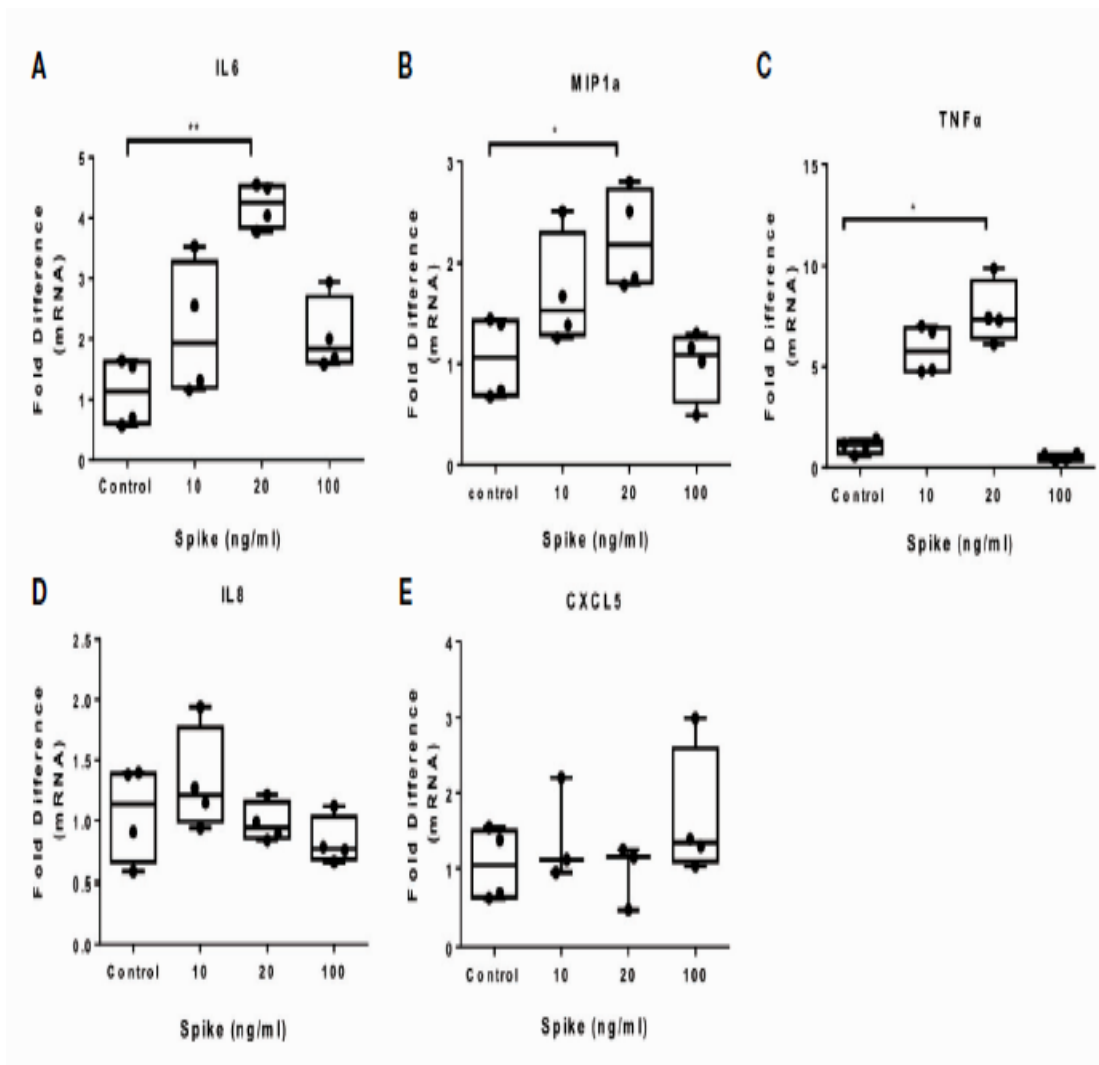
Ο κορονοϊός του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου 2 (SARS-CoV-2), είναι ιός με μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας και αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου COVID-19, η οποία εξελίχθηκε ραγδαία σε παγκόσμια πανδημία μεσημαντικές υγειονομικές και οικονομικές συνέπειες. Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 κωδικοποιεί για πρωτεΐνες που συμβάλλουν στην αναπαραγωγή του ιού και τη σύνθεση RNA, καθώς επίσης και για τις δομικές του πρωτεΐνες, όπως την πρωτεΐνη ακίδα (Spike), το περίβλημα (Envelope), τη μεμβράνη (Membrane) και το νουκλεοκαψίδιο (Nucleocapsid), που περιλαμβάνουν το σφαιρικό ιοσωμάτιο (1). Η πρωτεΐνη ακίδα είναι υπεύθυνη για την είσοδο στα κύτταρα μετά από πρόσδεση στον κύριο κυτταρικό υποδοχέα της, το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) (2). Μετά τη μόλυνση, τα ιικά προϊόντα ενεργοποιούν διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs) και παράγουν μια σημαντική ποσότητα φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών, με αποτέλεσμα να δημιουργείται το φαινόμενο της «καταιγίδας κυτταροκινών» και μια εκτεταμένη φλεγμονή των πνευμόνων, που συχνά οδηγούν στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και ακολούθως σε πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο (3). Το ACE2 είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη τύπου I μονής διέλευσης που εκφράζεται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων (4). Ο ενζυματικά ενεργός τομέας του ACE2 είναι υπεύθυνος για την υδρόλυση της αγγειοτενσίνης (Ang) II σε αγγειοτενσίνη 1-7 (5). Κατά τη λοίμωξη, ο ACE2 υποδοχέας ενδοκυτταρώνεται μαζί με τον SARS-CoV-2 στα κύτταρα-ξενιστές, επομένως

προκαλείται η συσσώρευση της αγγειοτενσίνης II στον ορό, εφόσον δεν μπορεί να μετατραπεί σε αγγειοτενσίνη 1–7. Η Ang II είναι ένα αγγειοσυσταλτικό, το οποίο μπορεί να λειτουργήσει ως προφλεγμονώδης κυτταροκίνη μέσω του υποδοχέα Ang II τύπου 1 (AT1R), προωθώντας την ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-kB και την παραγωγή IL6(6). Ως εκ τούτου, η μειωμένη διαθεσιμότητα του ACE2 και τα υψηλότερα επίπεδα της Ang II, μπορούν να αυξήσουν τη φλεγμονή και τον τραυματισμό του πνεύμονα, υποδηλώνοντας τον ρόλο που μπορεί να έχουν στην ανάπτυξη του ARDS μετά από λοίμωξη με SARS-CoV-2 (7). Διάφορες κλινικές δοκιμές σε ποντίκια με έλλειψη του ACE2 υποδοχέα, έδειξαν αυξημένη απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών χημειοκινών, όπως CXCL1, CXCL5, MIP2, TNF $\alpha$ , αυξημένη διήθηση ουδετερόφιλων και εκτεταμένη φλεγμονή και τραυματισμό του πνεύμονα (8). Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε πως επηρεάζει η αλληλεπίδραση SARS-CoV-2/ACE2 την παραγωγή κυτταροκινών, την ανταπόκριση των μακροφάγων στην TLR σηματοδότηση και σημαντικούς ρυθμιστές της φλεγμονής, όπως η κινάση που σχετίζεται με τον υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (IRAK-M). Περαιτέρω, αξιολογήσαμε τον ρόλο του ενεργοποιητή του ACE2 υποδοχέα, οξικό διμιναζένιο (Diminazeneaceturate, DIZE), ως μια πιθανή θεραπευτική στρατηγική για την αποκατάσταση της ισορροπίας του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτασίνης (RAS) και τη βελτίωση της προ φλεγμονώδους δράσης του ιού.

## Αποτελέσματα

### Η πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 προκαλεί την έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών στα THP-1 μακροφάγα

Για να διερευνήσουμε την ανοσοτροποποιητική δράση της αλληλεπίδρασης της ακίδας του SARS-CoV-2 με τον ACE2 υποδοχέα, διεγείραμε την κυτταρική σειρά διαφοροποιημένων ανθρώπινων μακροφάγων THP-1, με διαφορετικές συγκεντρώσεις μιας εμπορικά διαθέσιμης ανασυνδυασμένης SARS-CoV-2 Spike-Membrane πρωτεΐνης και μετρήσαμε την επαγωγή διαφόρων διαμεσολαβητών της φλεγμονής όπως οι IL6, TNF $\alpha$ , IL8, CXCL5 και MIP1a. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ακίδα του SARS-CoV-2 επάγει την mRNA έκφραση των IL6, MIP1 $\alpha$  και TNF $\alpha$  (Εικόνες 1A–C), ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση για τις IL8 και CXCL5 (Εικόνες 1D, E).

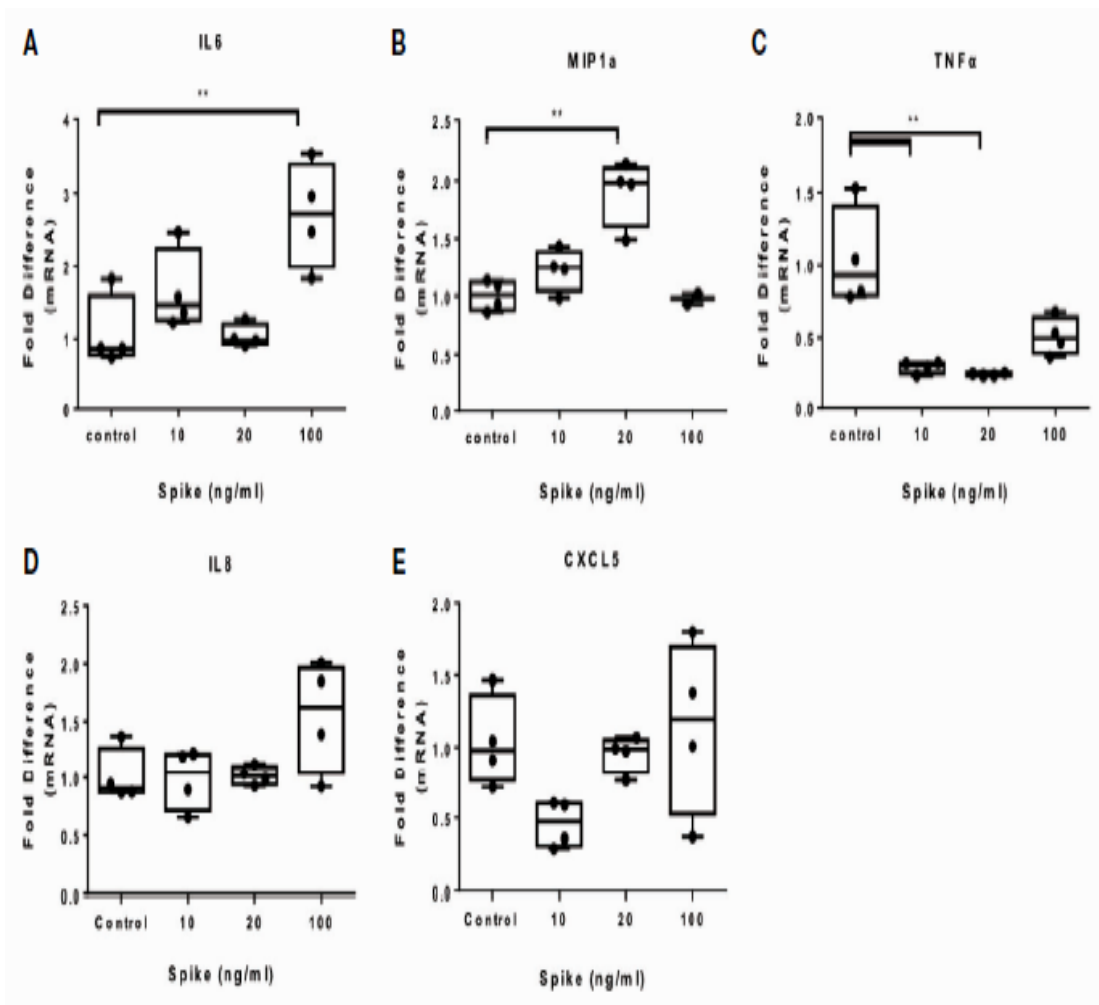


**Εικόνα 1.** Τα THP-1 μακροφάγα διεγέρθηκαν με διαφορετικές συγκεντρώσεις της SARS-CoV-2 Spike-Membrane ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης (10, 20, 100 ng/ml) για 12 ώρες. (A-E) Μετρήθηκε η έκφραση mRNA των IL6, MIP1a, TNFα, IL8 και CXCL5. Στατιστική ανάλυση με Kruskal-Wallistest. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

### Η πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 τροποποιεί την ανταπόκριση των μακροφάγων σε TLR4 και TLR2 σήματα

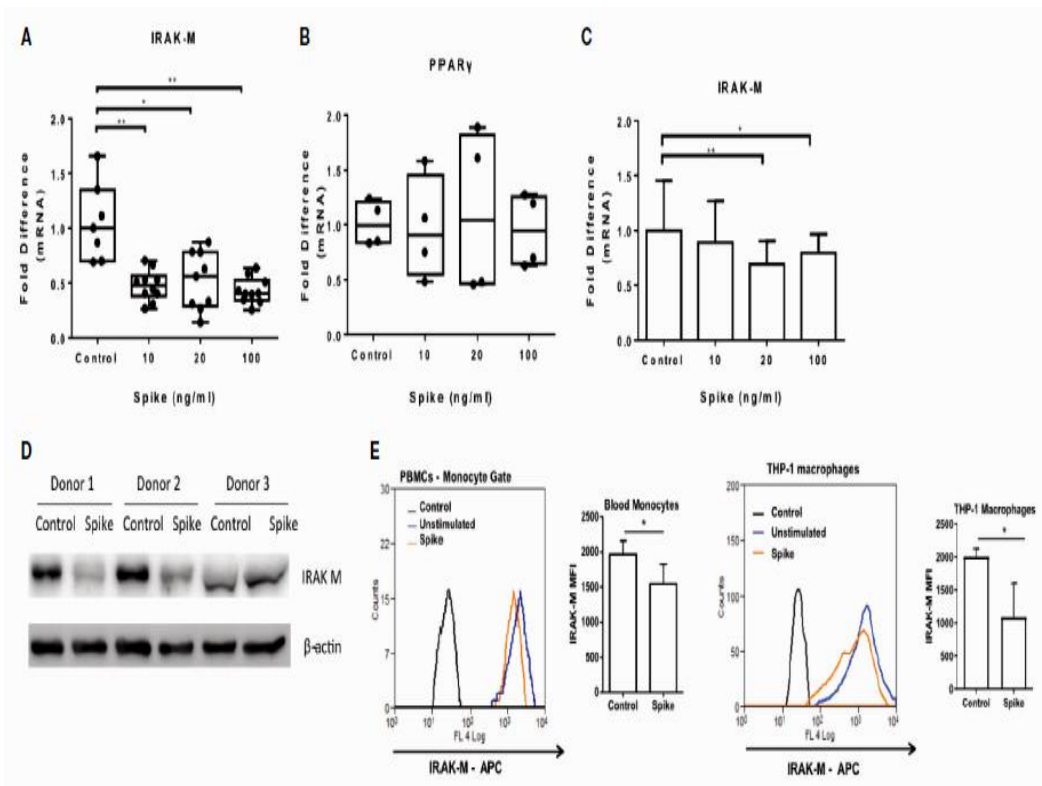
Για να προσδιορίσουμε την επίδραση της ακίδα του SARS-CoV-2 σε ενεργοποιημένα μακροφάγα, διεγείραμε τα THP-1 μακροφάγα με τον TLR4 προσδέτη LPS, παρουσία της πρωτεΐνης ακίδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προκαλούμενη από

LPS έκφραση των IL6 και MIP1α αυξήθηκε (Εικόνα 2A,B), ενώ του TNFα μειώθηκε (Εικόνα 2C). Η έκφραση της IL8 δεν επηρεάστηκε(Εικόνα 2D), ενώ της CXCL5 μειώθηκε ελαφρά σε χαμηλή συγκέντρωση της πρωτεΐνης ακίδα (Εικόνα 2E).



**Εικόνα 2.** Τα THP-1 μακροφάγα διεγέρθηκαν με διαφορετικές συγκεντρώσεις της SARS-CoV-2 Spike-Membrane ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης (10, 20, 100 ng/ml) και LPS (100ng/ml) για 12 ώρες. (A-E) Μετρήθηκε η επαγόμενη από το LPS έκφραση mRNA των IL6, MIP1α, TNFα, IL8 και CXCL5. Στατιστική ανάλυση με Kruskal-Wallistest. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Επιπλέον, διερευνήσαμε την επίδραση της πρωτεΐνης ακίδα σε TLR2-ενεργοποιημένα μακροφάγα χρησιμοποιώντας το PAM3csk4 ως διεγέρτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη έκφραση της IL6, μειωμένη έκφραση της IL8, ενώ δεν επηρεάστηκε η έκφραση των MIP1α, TNFα και CXCL5. Τα παραπάνω αποτελέσματα επαληθεύτηκαν και σε PBMCs και CD14+ μονοκύτταρα που εξήχθησαν από αίμα υγιών δοτών.



**Εικόνα 3.** (Α) Μειωμένη έκφραση του IRAK-M στα THP-1 μακροφάγα. (Β) Καμία επίδραση στον PPARγ. (C) Μειωμένη έκφραση του IRAK-M στα PBMCs και μονοκύτταρα. (D) Μειωμένα πρωτεϊνικά επίπεδα του IRAK-M σε PBMCs από 3 υγιείς δότες σε western blot. (E) Μειωμένα πρωτεϊνικά επίπεδα του IRAK-M σε PBMCs και THP-1 μακροφάγα με κυτταρομετρία ροής. Στατιστική ανάλυση με Kruskal-Wallis test (A,B) και One-Way ANOVA test (C). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

### Η πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 καταστέλλει την έκφραση του IRAK-M στα μακροφάγα

Για να διερευνήσουμε τον μηχανισμό με τον οποίο η πρωτεΐνη ακίδα επηρεάζει την ανταπόκριση των μακροφάγων στα TLRσήματα, μετρήσαμε την έκφραση της κινάσης IRAK-M και του μεταγραφικού παράγοντα PPARγ, δυο αρνητικών



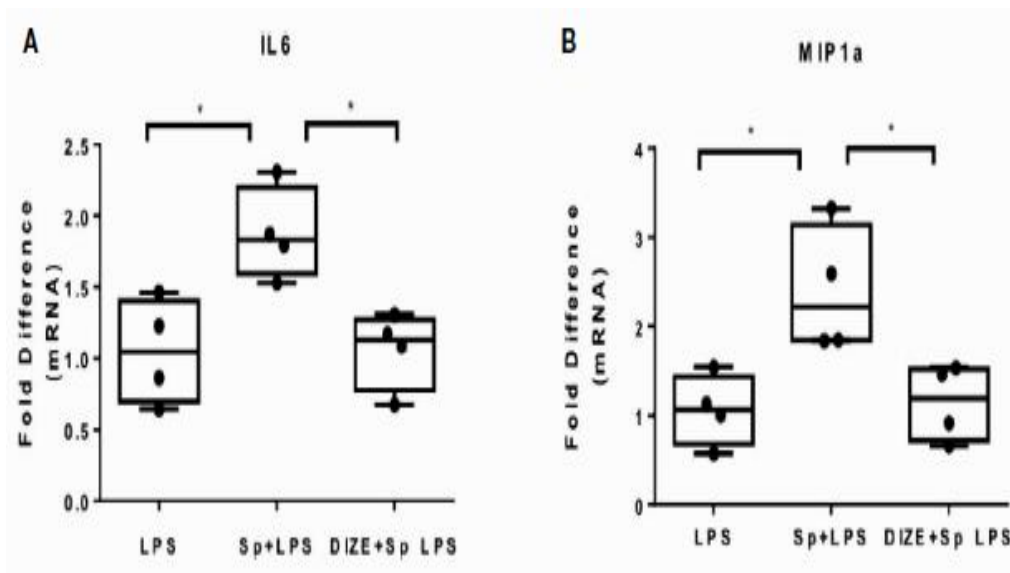
ρυθμιστών της φλεγμονώδους απόκρισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρωτεΐνη ακίδα κατέστειλε την έκφραση mRNA και τα πρωτεϊνικά επίπεδα του IRAK-M τόσο στα THP-1 μακροφάγα όσο και στα PBMCs και CD14+ μονοκύτταρα, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στον PPAR $\gamma$  (Εικόνες 3A-E).

### **Η διέγερση των THP-1 μακροφάγων με τον ενεργοποιητή του ACE2 υποδοχέα, οξικό διμιναζένιο, καταστέλλει την επαγόμενη από τον SARS-CoV-2 έκφραση κυτταροκινών**

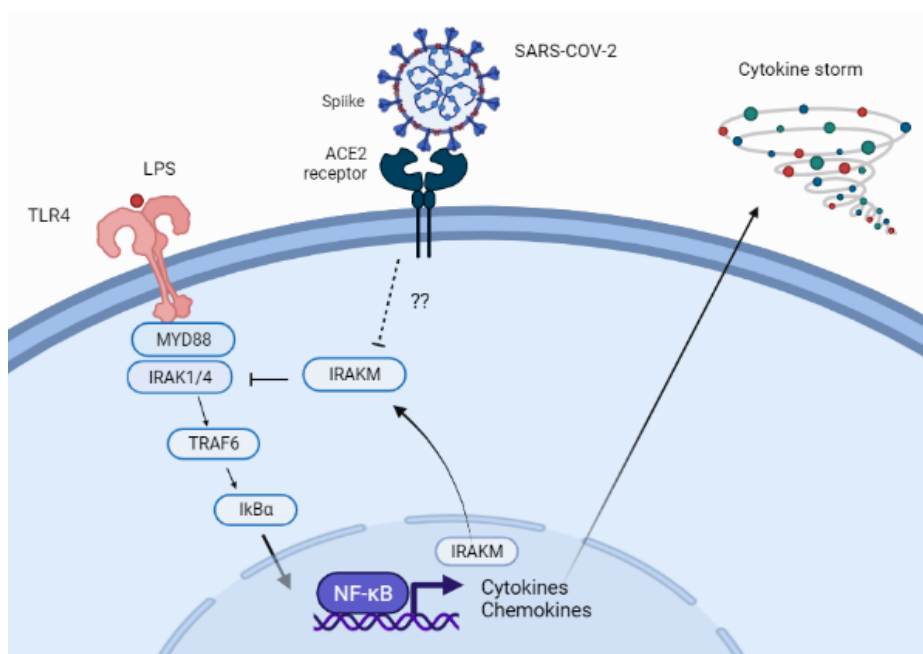
Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε τον ενεργοποιητή του ACE2 υποδοχέα, οξικό διμιναζένιο, το οποίο ενισχύει την καταλυτική δραστηριότητα του υποδοχέα ACE2, για να προσδιορίσουμε εάν η ενεργοποίηση του ACE2 μπορεί να βελτιώσει την προφλεγμονώδη δράση της πρωτεΐνης ακίδα του SARS-CoV-2. Τα THP-1 μακροφάγα επώαστηκαν με το οξικό διμιναζένιο για 6 ώρες και στη συνέχεια διεγέρθηκαν με LPS παρουσία της πρωτεΐνης ακίδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το οξικό διμιναζένιο ανέστρεψε την επίδραση της πρωτεΐνης ακίδα στις επαγόμενες από το LPS, IL6 και MIP1 $\alpha$  (Εικόνες 4A, B), υποδηλώνοντας ότι η προφλεγμονώδης δράση της πρωτεΐνης ακίδα μεσολαβείται από τη δραστηριότητα του ACE2 υποδοχέα.

### **Συμπεράσματα**

Στην παρούσα μελέτη, διεγείραμε τα THP-1 μακροφάγα με την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2, προκειμένου να διερευνήσουμε την αναστροποποιητική δράση της αλληλεπίδρασης της πρωτεΐνης ακίδα με τον ACE2 υποδοχέα στα μακροφάγα. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη έκφραση των IL6, MIP1 $\alpha$  και TNF $\alpha$ , επιδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση ακίδα/ACE2 παράγει σήματα που προκαλούν την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με άλλες μελέτες που έχουν δείξει ότι η IL6 είναι υψηλή στις περισσότερες σοβαρές περιπτώσεις και παίζει ενεργό ρόλο στην παθογένεια της νόσου (9). Δεδομένου ότι ο ιός σηματοδοτεί όχι μόνο μέσω του ACE2 αλλά και μέσω υποδοχέων τύπου Toll (TLRs), ενώ επιπλέον τα μακροφάγα εκτίθενται και σε πρόσθετους TLR προσδέτες κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19, εξετάσαμε εάν η πρωτεΐνη ακίδα μπορεί να αλλάξει την ανταπόκριση των μακροφάγων στα TLR σήματα. Για το σκοπό αυτό, διεγείραμε τα THP-1 μακροφάγα με τον TLR4 προσδέτη LPS και διαπιστώσαμε ότι η πρωτεΐνη ακίδα αύξησε την επαγόμενη από το LPS έκφραση της IL6 και MIP1 $\alpha$ . Επιπλέον, εξετάσαμε την επίδραση της πρωτεΐνης ακίδα σε TLR2-ενεργοποιημένα μακροφάγα χρησιμοποιώντας τον TLR2 προσδέτη PAM3csk4 και διαπιστώσαμε αυξημένη έκφραση της IL6 παρουσία της πρωτεΐνης ακίδα.



**Εικόνα 4.** (A,B) Η επαγόμενη από το LPS έκφραση των IL6 και MIP1α μειώνεται στα THP-1 μακροφάγα που έχουν επωαστεί με το οξικό διμιναζένιο(10μΜ) για 6 ώρες. Στατιστική ανάλυση με Kruskal- Wallistest. \*p < 0.05.



**Εικόνα 5.** Η μειωμένη έκφραση και παραγωγή της IRAK-M ως επακόλουθο της αλληλεπίδρασης ακίδα/ACE2, έχει ως συνέπεια μειωμένη αναστολή των IRAK 1/4και κατ' επέκταση οδηγεί σε ενισχυμένη σύνθεση και έκκριση κυτταροκινών/χημειοκινών από το μονοπάτι NF-κΒ.

Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι ο SARS-CoV-2 αυξάνει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις των μακροφάγων που έχουν επαχθεί από διέγερση των TLR4 και TLR2. Τα αποτελέσματα αυτά στηρίχτηκαν περεταίρω από το εύρημα ότι η πρωτεΐνη ακίδα μείωσε την έκφραση και παραγωγή της κινάσης IRAK-M, ενός αρνητικού ρυθμιστή της σηματοδότησης TLR (10). Η μειωμένη έκφραση και παραγωγή της IRAK-M ως απόκριση στην πρωτεΐνη ακίδα, υποδηλώνει ότι ο ιός ρυθμίζει τη σηματοδότηση TLR, καθιστώντας τα μακροφάγα υπερευαίσθητα σε TLR ερεθίσματα και οδηγώντας στην υπερφλεγμονώδη κατάσταση που παρατηρείται στην νόσο COVID-19, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι ακόμα γνωστός (Εικόνα 5). Τέλος, χρησιμοποιήσαμε ένα γνωστό ενεργοποιητή του ACE2 υποδοχέα, το οξικό διμεναζένιο, με σκοπό να υποστηρίξουμε τη δράση του ACE2 στη μετατροπή της αγγειοτενσίνης II στην αντι-φλεγμονώδη αγγειοτενσίνη 1-7 (11), μια λειτουργία που εκλείπει κατά τη λοίμωξη με SARS-CoV-2 εφόσον ο υποδοχέας ενδοκυτταρώνεται μαζί με τον ιό και επικρατεί η παρουσία της αγγειοτενσίνης II που προκαλεί φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το οξικό διμεναζένιο είναι ικανό να αναστρέψει την προ-φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από την πρωτεΐνη ακίδα, μειώνοντας την έκφραση των επαγόμενων από τοLPS, IL6 και MIP1α.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι ο SARS-CoV-2 προώθησε την έκφραση προ-φλεγμονώδων κυτταροκινών και μείωσε την έκφραση της κινάσης IRAK-M, καθιστώντας τα μακροφάγα επιρρεπή σε αυξημένη ανταπόκριση σε TLRσήματα, υποστηρίζοντας έτσι τη δημιουργία του φαινομένου της «καταιγίδας κυτταροκινών» που παρατηρείται στους ασθενείς με COVID-19. Επομένως, η έκφραση της IRAK-M στα μακροφάγα μπορεί να λειτουργήσει ως ένας πιθανός βιοδείκτης για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης των μακροφάγων στη λοίμωξη και της ανάπτυξης του φαινομένου της «καταιγίδας κυτταροκινών». Επιπλέον, τα ευρήματά μας προτείνουν τη χρήση του οξικού διμεναζενίου ως μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση, που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του ACE2 υποδοχέα, για την καταστολή της «καταιγίδας κυτταροκινών» χωρίς να επηρεάζεται η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει με τις τρέχουσες θεραπείες πχ αντι-IL6 (Tocilizumab) και κορτικοστεροειδή.

*Η παρούσα έρευνα είναι δημοσιευμένη στο *Frontiers in Immunology**

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.683800/full>

## Βιβλιογραφία

1. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-Cov-2. *Malays J Pathol* (2020) 42:3–11
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-Cov-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* (2020) 181:271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
3. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical Characteristics of 82 Cases of Death From COVID-19. *PloS One* (2020) 15:e0235458. doi: 10.1371/journal.pone.0235458
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *J Pathol* (2004) 203:631–7. doi: 10.1002/path.1570
5. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus–Induced Lung Injury. *Nat Med* (2005) 11:875–9. doi: 10.1038/nm1267
6. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension* (2018) 71:804–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266
7. Hirano T, Murakami M. Covid-19: A New Virus, But a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* (2020) 52:731–3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
8. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of Pulmonary ACE2 Activity Impairs Inactivation of Des-Arg 9 Bradykinin/BKB1R Axis and Facilitates LPS-Induced Neutrophil Infiltration. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* (2018) 314:L17–31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016
9. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can We Use Interleukin-6 (IL-6) Blockade for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Induced Cytokine Release Syndrome (CRS)? *J Autoimmun* (2020) 111:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452
10. Lyroni K, Patsalos A, Daskalaki MG, Doxaki C, Soennichsen B, Helms M, et al. Epigenetic and Transcriptional Regulation of IRAK-M Expression in Macrophages. *J Immunol* (2017) 198:1297–307. doi: 10.4049/jimmunol.1600009
11. de Carvalho Santuchi M, Dutra MF, Vago JP, Lima KM, Galvão I, de Souza-Neto FP, et al. Angiotensin-(1-7) and Alamandine Promote Antiinflammatory Response in Macrophages in Vitro and In Vivo. *Mediators Inflammation* (2019) 2019:2401081. doi: 10.1155/2019/2401081

*“I must be growing small again. Alice got up and went to the table to measure herself by it, and found that, as nearly as she could guess, she was now about two feet high, and was going on shrinking rapidly” Lewis Carroll*

## ΣΠΑΝΙΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Μαριλένα Σταμούλη, Βιοχημικό Εργαστήριο Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Σπάνια νοσήματα ή σπάνιες παθήσεις ονομάζονται αυτές που έχουν επιπολασμό ίσο ή μικρότερο από 5/10.000 άτομα. Μερικές από αυτές είναι τόσο σπάνιες, με επιπολασμό μόνο 1/100.000 άτομα. Έχουν καταγραφεί περίπου 7.000 διαφορετικές σπάνιες παθήσεις που χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια. Οι περισσότερες είναι χρόνιες, εκφυλιστικές και συχνά οδηγούν σε αναπηρίες οι οποίες επιφέρουν επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Οι σπάνιες παθήσεις είναι σε ποσοστό 80% γενετικής αιτιολογίας, το δε 50% αυτών εμφανίζεται στην παιδική ηλικία. Το υπόλοιπο 20 % περιλαμβάνει σπάνιες λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα και σπάνιες μορφές καρκίνου.

Παρά τη σπανιότητά τους, ο αριθμός των ασθενών που νοσούν είναι συνολικά υψηλός και υπολογίζεται ότι περίπου 37.000.000 άτομα στην Ευρώπη υποφέρουν από κάποια σπάνια πάθηση. Ένας εμπειριστατωμένος κατάλογος με τις σπάνιες παθήσεις κατά αλφαβητική σειρά περιέχεται στον επίσημο ιστοχώρο της ΕΕ για τις σπάνιες παθήσεις ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Στον ιστοχώρο αυτό μπορεί κανείς να βρει πληροφορίες για τις σπάνιες παθήσεις, τα γονίδια και τις μεταλλάξεις, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους - αν υπάρχουν - , οδηγίες για τη διαχείριση επειγόντων περιστατικών και κατάλογο των εργαστηρίων και ειδικών κέντρων που διενεργούν τεστ για τη διάγνυσή τους.

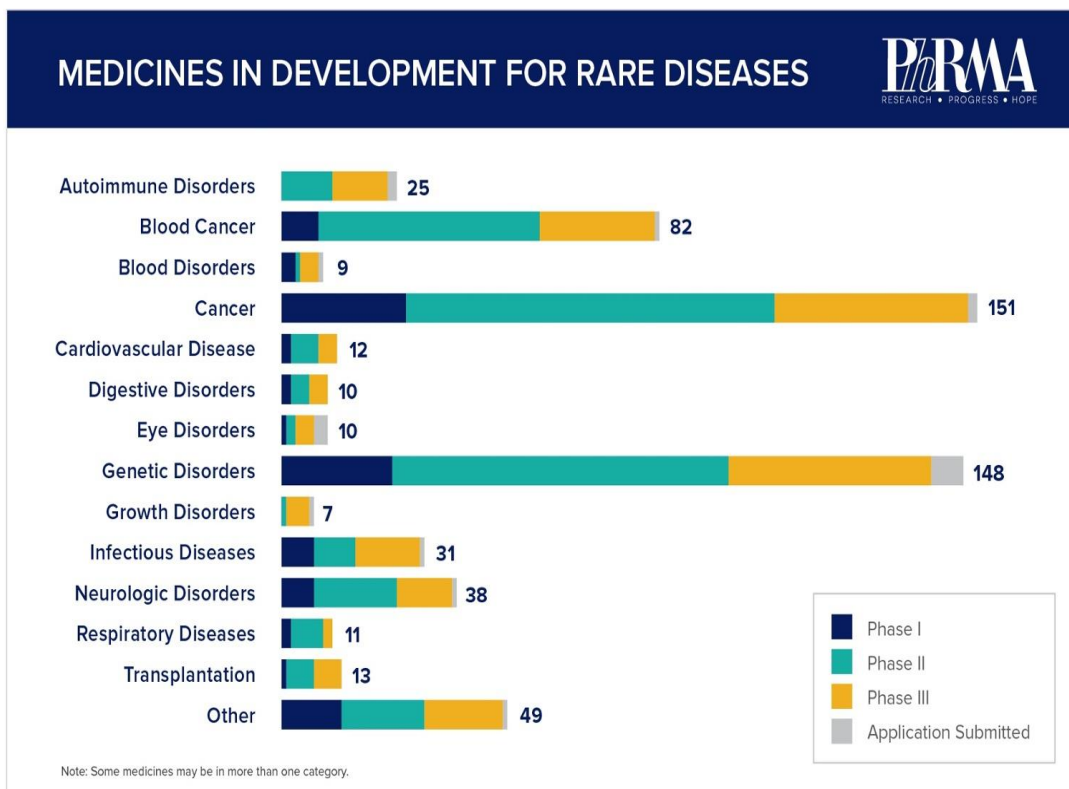
Η καταγραφή των σπανίων παθήσεων αποτελεί προτεραιότητα σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, ωστόσο οι προσπάθειες που έχουν γίνει έως τώρα χαρακτηρίζονται ως αποσπασματικές. Στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής συνεργασίας για την προώθηση της έρευνας και την ανταλλαγή γνώσεων και εμπειρίας στον τομέα των σπάνιων παθήσεων, η Ελλάδα συμμετέχει στην Επιτροπή Εμπειρογνομώνων της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τις Σπάνιες Νόσους (European Committee of Experts on Rare Diseases – EUCERD) ([www.eucerd.eu](http://www.eucerd.eu)).

Για την αντιμετώπιση των σπανίων παθήσεων απαιτούνται πολυδάπανες και εξειδικευμένες θεραπείες και συνεργασία μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων. Για το 95% από αυτές τις παθήσεις δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία και η αγωγή που χορηγείται είναι κυρίως υποστηρικτική. Στις περιπτώσεις που υπάρχει θεραπεία, τα απαιτούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν πολύ υψηλό κόστος. Ονομάζονται «ορφανά», επειδή, λόγω της σπανιότητάς τους, δεν έχουν ερευνητικό και εμπορικό ενδιαφέρον. Το κόστος παραγωγής ενός φαρμάκου για τη θεραπεία μιας σπάνιας ασθένειας και η διάθεσή του στον μικρό πληθυσμό ασθενών για τη θεραπεία τους, δεν επιτρέπει την ανάκτηση του κεφαλαίου που επενδύθηκε για την έρευνα σχετικά με αυτό το φάρμακο. Συνεπώς, τα ορφανά φάρμακα μπορούν να οριστούν ως: τα φάρμακα που ανταποκρίνονται στις ανάγκες δημόσιας υγείας αλλά δεν παράγονται από τις φαρμακοβιομηχανίες, για οικονομικούς λόγους. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν 560 φάρμακα υπό έρευνα και η παραγωγή τους βρίσκεται σε εξέλιξη.

Το θέμα της αγοράς και διαθεσιμότητας των ορφανών φαρμάκων διέπεται από τη διακήρυξη της Βαλέτας. Υπογράφηκε το 2017 από 8 κράτη μέλη της ΕΕ με σκοπό να εδραιώσει τη συνεργασία μεταξύ τους σε ότι αφορά στην αγορά και πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα και υψηλού κόστους φάρμακα. Με την υπογραφή της, οι 8 χώρες που τη συνυπογράφουν (Ισπανία, Ιταλία, Ελλάδα, Πορτογαλία, Κύπρος, Μάλτα, Ιρλανδία, Ρουμανία) συμφωνούν στην ανταλλαγή πληροφοριών και βέλτιστων πρακτικών σχετικά με τις τιμές και την προμήθεια των καινοτόμων φαρμάκων, και τη δημιουργία μιας ενιαίας αγοράς καινοτόμων φαρμάκων για τις ανάγκες του πληθυσμού τους. Μέσω αυτής της συνεργασίας, οι χώρες θα είναι σε θέση να διαπραγματεύονται τις τιμές των φαρμάκων ενιαία και από κοινού με τις φαρμακοβιομηχανίες με τελικό στόχο να επιτύχουν χαμηλότερες τιμές για τον πληθυσμό τους, να αυξήσουν τη διαθεσιμότητα των καινοτόμων αυτών φαρμάκων στην κάθε χώρα και συνεπώς την προσβασιμότητα των ασθενών σε αυτού του είδους τα φάρμακα.



Εικόνα 1: Πηγή: Παγκύπρια Συμμαχία Σπανίων παθήσεων



Εικόνα 2: Πηγή [www.catalyst.pfizer.com](http://www.catalyst.pfizer.com)

## Ενδεικτικά παραδείγματα σπανίων παθήσεων

### 1. Σύνδρομο του ανθρώπου-πέτρα [επιπολασμός 1/2.000.000 άτομα]

Προϊούσα Οστεοποϊός Ινοδυσπλασία (Fibrodysplasia ossificans progressive FOP- Stoneman Syndrome). Παρατηρείται σταδιακή μετατροπή των μυών, των τενόντων και όλων των στοιχείων του συνδετικού ιστού σε οστά, με αποτέλεσμα ο ασθενής να ακινητοποιείται πλήρως. Η νόσος αρχίζει από τον αυχένα και τους ώμους και σταδιακά προχωρεί προς το κάτω μέρος του σώματος. Παρατηρείται επίσης δυσκολία στην ομιλία και την κατάποση. Η χειρουργική αντιμετώπιση



επιδεινώνει το πρόβλημα και πυροδοτεί την γρήγορη δυσμενή εξέλιξη. Το ίδιο συμβαίνει με οποιοδήποτε μικρό τραυματισμό ή πτώση του ασθενούς. Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 800 περιπτώσεις παγκοσμίως. Η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου ACVR1, που ρυθμίζει την ανάπτυξη των μυών και των οστών. Επίσης συμμετέχει και ένας παράγων ανάπτυξης, η ακτιβίνη A, μια πρωτεΐνης που παράγεται από το ανοσοποιητικό σύστημα ως αντίδραση σε περίπτωση τραύματος ή φλεγμονής. Όπως έχει αποδειχθεί σε πειράματα σε ποντίκια, η παραγωγή μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της ακτιβίνης A είναι πιθανόν να εξελιχθεί στη θεραπεία για την σπάνια αυτή νόσο. Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία.

## 2. Σύνδρομο της Αλίκης στη χώρα των θαυμάτων [ο επιπολασμός είναι άγνωστος]

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1955 από τον βρετανό ψυχίατρο John Todd. Ο συγγραφέας του ομώνυμου βιβλίου, ο οποίος έπασχε από το σύνδρομο περιγράφει ουσιαστικά στο βιβλίο τα δικά του συμπτώματα. Πρόκειται για νευρολογική πάθηση η οποία επηρεάζει τις περιοχές του εγκεφάλου, στις οποίες γίνεται επεξεργασία των οπτικών ερεθισμάτων. Το σύνδρομο μπορεί να επηρεάσει και τις άλλες αισθήσεις, καθώς και την αίσθηση του χώρου και του χρόνου. Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι οι συχνοί πονοκέφαλοι, ναυτία κόπωση, διαστρέβλωση της οπτικής αντίληψης (τα αντικείμενα αλλάζουν σε μέγεθος, απόσταση και θέση), μεταμορφωψία, δηλαδή αλλοιωμένη αίσθηση της αντίληψης του ίδιου σώματος, αποπροσωποποίηση, αλλοίωση της αντίληψης του χώρου, απώλεια προσανατολισμού, αίσθηση ότι ο χρόνος κυλά με αργότερο ή γρηγορότερο ρυθμό, αλλοίωση της αντίληψης της έντασης του ήχου. Δεν υπάρχει θεραπεία.

## 3. Προγηρία -Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) [επιπολασμός 1/4.000.000]

Σύνδρομο πρόωρου γήρατος, που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Παρατηρείται σε άτομα της Καυκάσιας φυλής κατά 97%. Χαρακτηρίζεται από πτωχή σωματική ανάπτυξη, ατροφία των μυών και του δέρματος, απώλεια του υποδόριου λίπους, οστεοπόρωση, αρθρίτιδα, αλωπεκία, νεφρική ανεπάρκεια, καταρράκτη, επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρυνση των εγκεφαλικών και των στεφανιαίων αγγείων που οδηγούν σε πρόωρο θάνατο πριν τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Οφείλεται σε σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου LMNA. Έχουν καταγραφεί 130 περιπτώσεις από το 1886 μέχρι σήμερα. Δεν υπάρχει θεραπεία.

4. Εγκεφαλίτιδα Rasmussen's (Chronic Focal Encephalitis ) [ επιπολασμός στη Αγγλία 1,7/10.000.000 και στην Γερμανία 2,4/10.000.000]

Χαρακτηρίζεται από χρόνια εστιακή εγκεφαλίτιδα, με επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές του λόγου, ημιπληγία, προϊούσα ημιπάρεση και άνοια, που εμφανίζεται σε παιδιά κάτω των 15 ετών. Αποδίδεται στην ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι των γλουταμινικών NMDA υποδοχέων και συγκεκριμένα της υπομονάδας GluRepsilon2 (anti NR2A antibodies) και έναντι της α2 υπομονάδας των νικοτινικών υποδοχέων. Χορηγείται μόνο υποστηρικτική αγωγή με αντιεπιληπτικά. Δεν υπάρχει θεραπεία.

5. Αλκαπτονουρία [επιπολασμός 1/1.000.000]

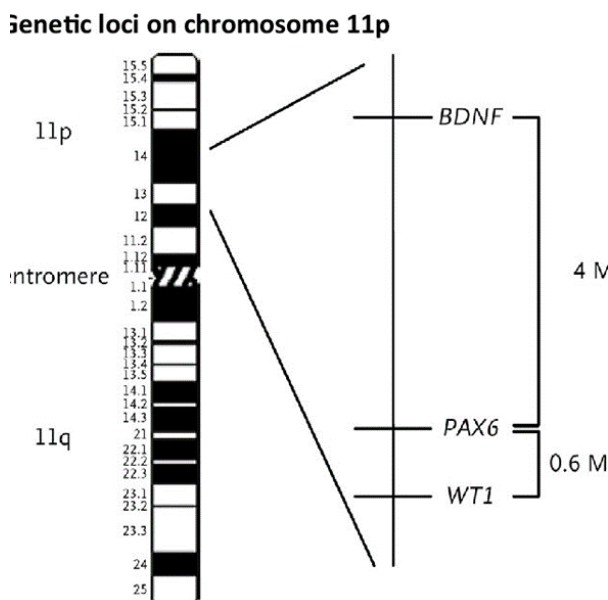


**Εικόνα 3:** χαρακτηριστικός χρωματισμός των οφθαλμών σε ασθενή με αλκαπτονουρία

Η αλκαπτονουρία είναι νόσος που μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση του ομογεντισικού οξέος και του οξειδωμένου προϊόντος της βενζοκινόνης του οξικού οξέος, που οδηγούν στην εμφάνιση του σκούρου χρώματος στα ούρα όταν αυτά εκτίθενται στον αέρα. Επιπλέον παρατηρείται εμφάνιση γκρι μπλε χρωματισμού των οφθαλμών και του έλικα του ωτός. Παρατηρείται εκτεταμένη φλεγμονή και αρθροπάθεια η οποία οδηγεί σε αναπηρία. Οι ασθενείς είναι ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες για μεταλλάξεις του γονιδίου HGD, για το οποίο έχουν περιγραφεί περισσότερες από 70 σημειακές μεταλλάξεις. Υπάρχει φαρμακευτική προσέγγιση που εστιάζει στο διαταραγμένο μεταβολικό μονοπάτι φαινυλαλανίνης-τυροσίνης, ωστόσο η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και η ασφάλειά του δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί

6. Σάρκωμα του Ewing [επιπολασμός 0,3 /1.000.000 σε παιδιά ηλικίας <3 ετών και 4,6 /1.000.000 σε άτομα ηλικίας 15-19 ετών]

Είναι ο πλέον κακοήθης των οστικών όγκων και ο δεύτερος από πλευράς συχνότητας. Παρουσιάζεται συχνότερα σε αγόρια της Λευκής φυλής μικρής ηλικίας και είναι ασυνήθιστο σε παιδιά Ασιατικής ή Αφρικανικής καταγωγής. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία της γλυκοπρωτεΐνης p30/32 MIC2 στην επιφάνεια των κυττάρων. Η πρωτεΐνη αυτή παράγεται από το γονίδιο MIC2 στο βραχύ σκέλος των χρωμοσωμάτων Χ και Υ. Επίσης στο 85% των περιπτώσεων παρατηρείται η μετάθεση t (11;22) (q24;q12). Η πρόγνωση είναι πολύ πτωχή.



**Εικόνα 4:** Απεικόνιση του γονιδίου WT1 του χρωμοσώματος 11

### 7. Σύνδρομο WAGR [επιπολασμός 1/90.000]

Προκαλείται από ελλείψεις στην περιοχή 11p13, που περιλαμβάνει το γονίδιο WT1. Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι όγκοι Wilms, ανιριδία, διανοητική καθυστέρηση και ανωμαλίες του ουροποιητικού και των γεννητικών οργάνων. Σε μερικούς ασθενείς το σύνδρομο WAGR συνδυάζεται με σοβαρή μορφή παχυσαρκίας. Δεν υπάρχει θεραπεία.

Η διάγνωση των σπανίων παθήσεων είναι εξαιρετικά δύσκολη. Πολλές φορές καθυστερεί, και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την επιβεβαίωση είναι μεγάλο με αποτέλεσμα η παρέλευσή του να συνιστά μεγάλο κίνδυνο για τον ασθενή. Επιπλέον μια αμφίβολη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλη θεραπεία με τραγικές συνέπειες. Η διάγνωση βασίζεται σε συνδυασμό πολλών εργαστηριακών και απεικονιστικών αποτελεσμάτων. Στους ασθενείς γίνεται αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα, ιστολογική διερεύνηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Για αρκετές από αυτές τις παθήσεις το εργαστήριο μπορεί να βοηθήσει με μοριακές τεχνικές, όπως η τεχνική MLPA, με πολλαπλούς ανιχνευτές, in situ υβριδισμό, HPLC, αλλά και εξειδικευμένες βιοχημικές μεθόδους ποιοτικές και ποσοτικές. Εκτός όμως από το μεγάλο κόστος των φαρμάκων και την οικονομική επιβάρυνση των ασθενών και των οικογενειών τους, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν μεγάλο αριθμό δυσκολιών, όπως είναι η δυσκολία και η αβεβαιότητα στη διάγνωση, έλλειψη επαρκών πληροφοριών σχετικά με τη νόσο και με το πού μπορεί να αναζητηθεί βοήθεια, κοινωνικές συνέπειες στο σχολικό ή εργασιακό περιβάλλον, απομόνωση, έλλειψη ευαισθησίας και ενσυναίσθησης από το κοινωνικό σύνολο και αποκλεισμός από δραστηριότητες ψυχαγωγίας και αναψυχής. Επιπλέον η διαχείριση των παθήσεων απαιτεί δομές με διάφορες ειδικότητες όπως εργοθεραπευτές, ψυχολόγους, διατροφολόγους, λογοθεραπευτές και εξειδικευμένους νοσηλευτές για παροχή φροντίδας, οι οποίες δεν υπάρχουν ή δεν είναι σωστά οργανωμένες.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Artuch R, Moreno J, Puig RM, Quintana M, Montero R, Ormazábal A, et al. El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades raras. *Anales Sis San Navarra*. 2008;31 Supl2:91-103
2. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 2009;96:20-26

3. Manuel Ortega Calvoa, José Luis Gómez-Chaparro Morenob, Antonio González-Meneses Lópezc, Javier Guillén Enríquezd, Antonio Varo Baenaey Elvira Fernández de la Mota. Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria Aten Primaria. 2012;44(1):43-50
4. Esther Vicente, Laura Prunedacy, Eva Ardanaza. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. GacSanit.2020;34(6):536–538
5. EURORDIS-Rare Diseases Europe. Rare Diseases: understanding this public health priority 2005. Available at <https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princepsdocument-EN.pdf>.
6. European Medicines Agency (EMA). Orphan drugs and rare diseases at a glance. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-drugs-rare-diseases-glance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-drugs-rare-diseases-glance_en.pdf).13.
7. EURORDIS-Rare Diseases Europe. Guidelines for organizations providing information on rare diseases Available at <https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/pard3guidelinesleaflet.pdf>.
8. Trevor Richter, Sandra Nestler-Parr, Robert Babela, Zeba M. Khan, Theresa Tesoro, Elizabeth Molsen, Dyfrig A. Hughes, Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group, Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ival.2015.05.008>
9. Orphanet website: About rare disease. Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=ENLast](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ENLast)
10. EURORDIS. What is a rare disease? <http://www.eurordis.org/about-rare-diseases>.
11. Braun M et al. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, Vol 9, 519-522.
12. Committee for Orphan Medicinal Products. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives, Nature Reviews Drug Discovery, 2011: (10):341-349.
13. Aymé S, Rodwell C eds. 2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases, 2012.
14. Senn D, Mirzazadeh M (2020) A Rare Case of Raised Alkaline Phosphatase- Polyostotic Fibrous Dysplasia. Int J Rare Dis Disord 2020, 3(2):021 doi.org/10.23937/2643-4571.1710021
15. Oprea TI et al. Unexplored therapeutic opportunities in the human genome. Nat. Rev. Drug Discov 17, 317–332 (2018). [PubMed: 29472638]
16. Hazzab N, Mrhar S, Nassih H, Bourrahout A, Aitsab I (2021) The Urofacial (Ochoa) Syndrome. Int J Rare Dis Disord 4:038. doi.org/10.23937/2643-4571/1710038
17. Melissa Haendel, Nicole Vasilevsky, Deepak Unni, Cristian Bologna, Nomi Harris, Heidi Rehm, Ada Hamosh, Gareth Baynam, Tudor Groza, Julie McMurry, Hugh Dawkins, Ana Rath, Courtney Thaxon, Giovanni Bocci, Marcin P. Joachimiak, Sebastian Köhler, Peter N. Robinson, Chris Mungal, Tudor I. Oprea How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. 2020 February ; 19(2): 77–78. doi:10.1038/d41573-019-00180-y.
18. Fanny Cortés Las Enfermedades Raras REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(4) 425-431
19. <https://raredisorderscyprus.com/what-is-rare-disorder/>
20. <https://www.neurocrete.gr/el/publications-h-alikh-sth-xwra-twn-thaumatwn-ths-hmikranias>

21. <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/syndromo-hutchinson-gilford-progeria>
22. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/fibrodysplasia-ossificans-progressiva/>
23. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):195-205. doi:10.1016/S1474-4422(13)70260-6
24. Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, et al. Technical standards and guidelines: molecular genetic testing for ultra-rare disorders. *Genet Med* 2005;7:571–583.
25. Carole Faviez, Xiaoyi Chen, Nicolas Garcelon, Antoine Neuraz, Bertrand Knebelmann, Rémi Salomon, Stanislas Lyonnet, Sophie Saunier and Anita Burgun Diagnosis support systems for rare diseases: a scoping review
26. Orphanet Journal of Rare Diseases (2020) 15:94 <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01374-z>
27. Gabriella Jacomelli, Vanna Micheli, Giulia Bernardini, Lia Millucci, Annalisa Santucci Quick Diagnosis of Alkaptonuria by Homogentisic Acid Determination in Urine Paper Spots *JIMD Reports* DOI 10.1007/8904\_2016\_554

## ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Διδάσκουσα καθηγήτρια Δρ. Ελένη Κορνάρου, Αναπλ. Καθηγήτρια

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια ΜΑΛΒΙΝΑ ΑΦΕΝΤΟΓΛΟΥ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα μπορούμε να τα κατατάξουμε αφενός ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης τους, αφετέρου ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα η οποία προσβάλλεται.

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί και ιοί οι οποίοι ενοχοποιούνται για τα μεταδιδόμενα μέσω αίματος νοσήματα, κατηγοριοποιούνται στους:

- Ιοί των ηπατιτίδων Α, Β, C, D (ή δ), Ε
- Ιός που προκαλεί την ανθρώπινη ανοσοανεπάρκεια (HIV= Human Immunodeficiency Virus)
- Οι ανθρώπινοι Τ-λεμφοτρόποι ιοί τύπου 1 και 2 (Human T-Cell Lymphotropic Viruses type I&II, HTLV-1 και HTLV-2)
- Ανθρώπινος ερπητοϊός-8 [HHV-8, γνωστός και ως Kaposi sarcoma-associated herpes virus (KSHV)]
- Ιοί που προσβάλλουν το ήπαρ, αλλά και άλλα όργανα και ονομάζονται «ηπατοτρόποι ιοί»: ερπητοϊοί της ομάδας β (μεγαλοκυτταροϊός CMV, γνωστός και ως HHV-5) και ομάδας γ (ιός Epstein-Barr EBV, γνωστός και ως human herpes virus- 4), και ο παρβοϊός Β19 που προσβάλλει τον άνθρωπο (Parvovirus Β19)
- Ιοί διαβιβαστές, όπως:

1. ο ιός του Δυτικού Νείλου (WNV- West Nile Virus) που προκαλεί μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

2. ο ιός flavivirus (τύπος arbovirus) που προκαλεί το Δάγκειο πυρετό (Dengue fever) μέσω των κουνουπιών *Aedes aegypti* και *Aedes albopictus*
  3. ο ιός Alphavirus που μεταδίδεται μέσω των κουνουπιών *Aedes spp* και προκαλεί τη νόσο Chikungunya
- Πρωτόζωα *Trypanosoma cruzi* που προκαλούν την ασθένεια Chagas, γνωστή και ως αμερικανική τρυπανοσωμίαση και μεταδίδεται μέσω των εντόμων «ακάρεα του φιλιού»
  - Πρωτόζωα-παράσιτα-πλασμίδια του γένους *plasmodium* που προκαλούν ελονοσία μέσω του κουνουπιού *Anopheles spp (malaria)*
  - Prions που προκαλούν την σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών vCJD (variant Creutzfeldt Jakob disease), γνωστή ως νόσος Creutzfeldt-Jakob
  - Το βακτήριο *treponema pallidum* της συφιλίδος (ωχρά σπειροχαίτη ή τρεπόννημα το ωχρόν)
  - Βακτήριο *Leptospira interrogans* από μολυσμένο ποντικό, που προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγία, ίκτερο, μηνιγγίτιδα, πνευμονοπάθειες, εγκεφαλίτιδες
  - Βακτήρια, όπως το Gram-αρνητικό αερόβιο βακτήριο *Brucella*, που προκαλεί το μελιταίο πυρετό, γνωστή και ως βρουκέλλωση. Το στέλεχος το οποίο συνήθως προσβάλλει τον άνθρωπο είναι το *Brucella melitensis*
  - Τα βακτηρίδια γένους *rickettsia* που είναι μικρά ενδοκυττάρια βακτηρίδια Gram-αρνητικά. Μεταδίδονται με αρθρόποδα όπως ψύλλοι, ψείρες, κρότωνα-κοινώς τσιμπούρια και προκαλούν τον επιδημικό τύφο
  - Ευκαριωτικό παράσιτο *Babesia spp* του είδους *phylum Apicomplexa* που προκαλεί μαλάρια, τοξοπλάσμωση, κρυπτοσποριδίωση.

#### Τρόποι μετάδοσης

- Κάθετη μετάδοση από μητέρα σε νεογνό (περίπτωση ηπατιτίδων, HIV, σύφιλη)
- Μέσω μεταγγίσεων (ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, ογκολογικοί ασθενείς που χρήζουν μετάγγιση, χειρουργικοί ασθενείς, τροχαία, πολυμεταγγιζόμενοι, κλπ)
- Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών
- Μέσω δήγματος κουνουπιών, κροτώνων, ψύλλων
- Μέσω δήγματος τρωκτικών (αρουραίων)
- Μέσω σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία



- Μέσω αισθητικών παρεμβάσεων (δερματοστιξία, τρύπημα αυτιών, κλπ)
- Μέσω οδοντιατρικών επεμβάσεων
- Μέσω πιθανών ατυχημάτων στον εργασιακό χώρο (τρύπημα από βελόνα σε υγειονομικό προσωπικό, μολυσμένα αντικείμενα χειρουργείου, νοσηλευτικό προσωπικό, προσωπικό βιοπαθολογικού εργαστηρίου, οδοντίατροι, προσωπικό καθαριότητας, ιατροδικαστές, εργαζόμενοι στην αποκομιδή απορριμμάτων, κλπ)

Επιδημιολογική κατανομή πληθυσμιακών ομάδων αναφορικά με τις αιματογενείς λοιμώξεις

- Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (HBV, HCV, HIV)
- Υγειονομικό προσωπικό/ επαγγελματίες υγείας (HBV, HCV, HIV)
- Αιμακαθερόμενοι, πολυμεταγγιζόμενοι, αιμορροφιλικοί (HBV, HIV, HCV)
- Προσωπικό καθαριότητας (HBV, HIV, HCV)
- Από μητέρα προς παιδί (HBV, HIV, HCV, παρβοϊός B19, HHV-8, HTLV-1, CMV)
- Εργαζόμενοι στα απορριμματοφόρα (HBV, HIV, HCV)
- Αισθητικοί (HBV, HIV, HCV)
- Οδοντίατροι (HBV, HIV, HCV)
- Εργαζόμενοι σε υγειονομικές μονάδες εν γένει (HBV, HIV, HCV)
- Στρατιωτικοί (*rickettsia*)
- Εργαζόμενοι σε ρυζοκαλλιέργειες (*Leptospira interrogans*- λεπτοσπείρωση), γεωργοκτηνοτρόφοι (vCJD)
- Ιερόδουλες (HBV, HIV, HCV, *treponema pallidum*, HTLV-1)
- Αυξημένος επιπολασμός σε κοινότητες ομοφυλοφίλων (HBV, HIV, HCV, *treponema pallidum* )
- Ενδοοικογενειακή διασπορά με χρήση ειδών ατομικής υγιεινής (HBV, HIV, HCV)
- Ατυχή συμβάντα (HCV, HBV, HIV)
- Κτηνοτρόφοι (vCJD, *Brucella*, *Leptospira interrogans* )
- Ταξιδιώτες και κάτοικοι όπου ενδημούν (West NileVirus, malaria, Alphavirus, *Babesia spp*, *Trypanosoma cruzi*, flavivirus)

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάδειξη των αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, και η επιδημιολογία τους.

## ΣΤΟΧΟΙ

Στόχοι της μελέτης ήταν να παρατεθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που εμπλέκονται στα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα (ιοί, μικρόβια-βακτήρια, παράσιτα, Prions), οι τρόποι μετάδοσης αυτών των νοσημάτων μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, τα όργανα που προσβάλλονται, τα κλινικά συμπτώματα και χαρακτηριστικά, η πρόληψη και η αντιμετώπιση τους.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση που αφορούσε την τελευταία δεκαετία σε βάσεις δεδομένων του google scholar, pubmed NCBI, EMBASE, ιστοσελίδες του ΚΕΕΛΠΝΟ, CDC, WHO, ECDC, με λέξεις-κλειδιά: blood-borne viruses (BBVs) and infections, blood borne pathogen training, public health service guidelines for the management of occupational exposures to HVB, HCV and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis.

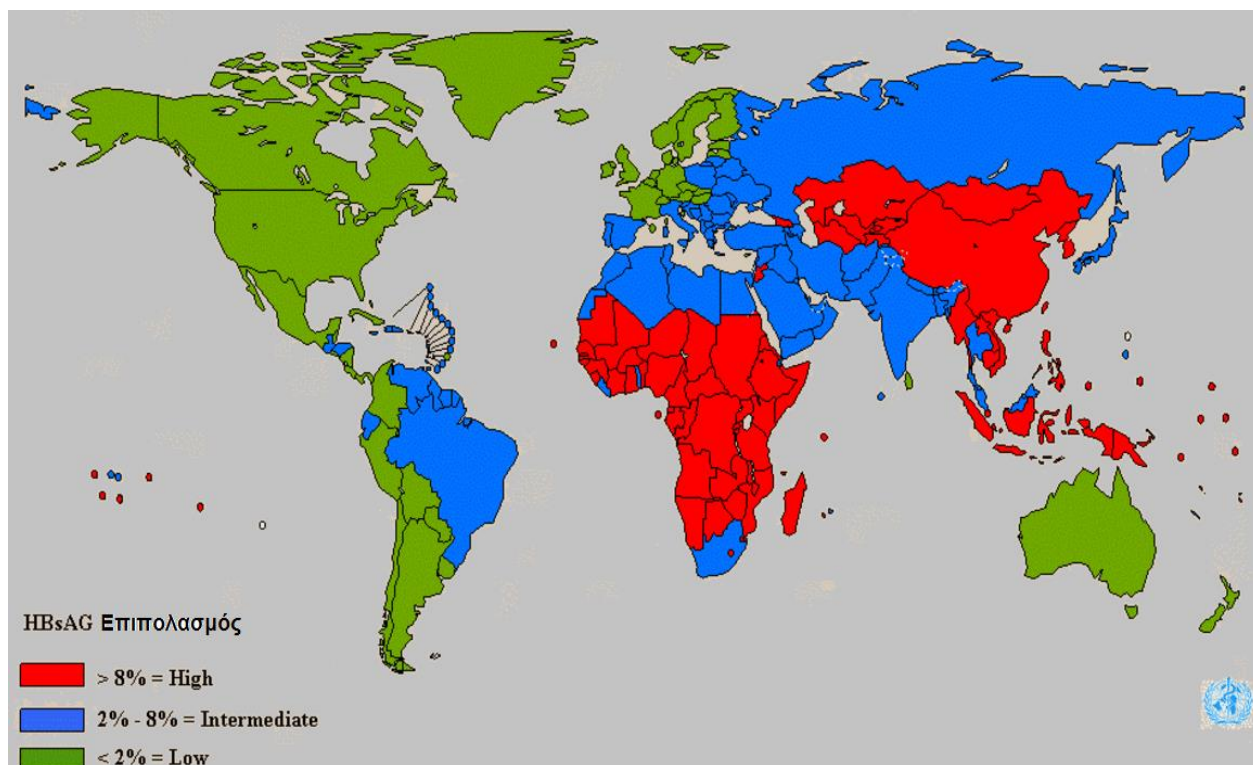
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Η ηπατίτιδα Β (HBV)

Μεταδίδεται με σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη, με ξυραφάκια, με χρήση κοινή βελόνας/σύριγγας ανάμεσα σε χρήστες ουσιών, κάθετα από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό, με τρύπημα βελόνας κατά την άσκηση επαγγελματικών καθηκόντων, με μετάγγιση ή μεταμόσχευση οργάνων.

Σύμφωνα με τον WHO το 2019, 296 εκατ. έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β, με 1.5 εκατ. νέες μολύνσεις κάθε χρόνο. Επίσης, 820000 θάνατοι το 2019 καταγράφηκαν συνεπεία κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκαρκινώματος. [<https://www.who.int>. Τελευταία προσπέλαση 27 Ιουλίου 2021]

Η ηπατίτιδα Β μπορεί να προληφθεί με εμβολιασμό.



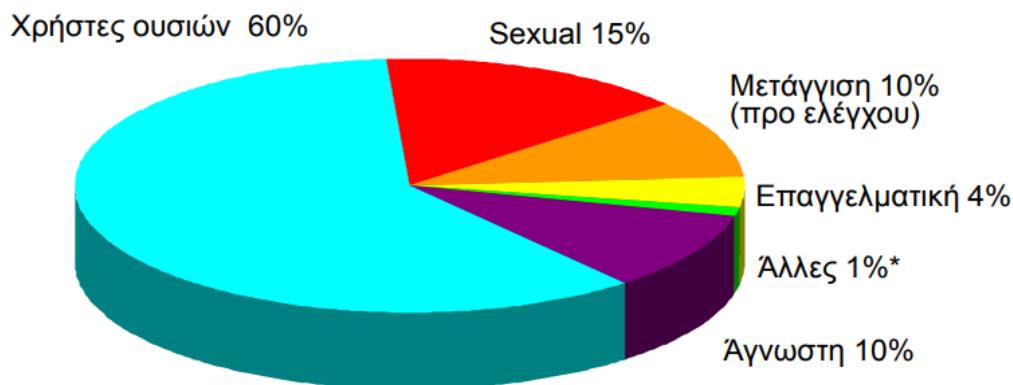
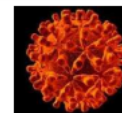
## Η ηπατίτιδα C (HCV)

Μεταδίδεται με χρήση κοινή βελόνας/σύριγγας ανάμεσα σε χρήστες ουσιών, με μετάγγιση αίματος, με τη μεταμόσχευση οργάνων, στη χρόνια αιμοκάθαρση, με σεξουαλική επαφή σπανίως, κάθετα από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό και με επαγγελματική έκθεση στο λοιμογόνο παράγοντα κατά την άσκηση επαγγελματικών καθηκόντων.

Σύμφωνα με τον WHO το 2019, 58 εκατ. έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, με 1.5 εκατ. νέες μολύνσεις κάθε χρόνο. Επίσης, 290000 θάνατοι το 2019 καταγράφηκαν συνεπεία κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκαρκινώματος. [<https://www.who.int>. Τελευταία προσπέλαση 27 Ιουλίου 2021]

Για την ηπατίτιδα C δεν υπάρχει εμβόλιο.

## Αιτίες μόλυνσης με Ηπατίτιδα C



\* Νοσοκομειακή. Ιατρογενής. περιγεννητική

### Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

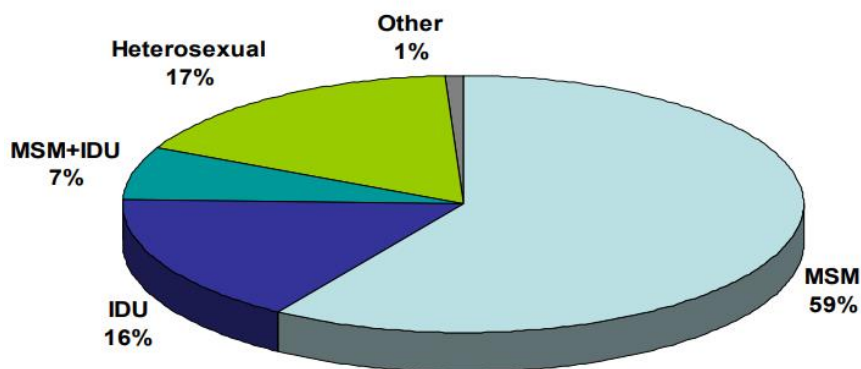
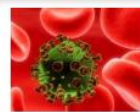
Μεταδίδεται με χρήση κοινή βελόνας/σύριγγας ανάμεσα σε χρήστες ουσιών, με μετάγγιση αίματος, με τη μεταμόσχευση οργάνων, στη χρόνια αιμοκάθαρση, με σεξουαλική επαφή, κάθετα από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό και με επαγγελματική έκθεση στο λοιμογόνο παράγοντα, με το θηλασμό, και κατά την άσκηση επαγγελματικών καθηκόντων.

Σύμφωνα με τον WHO, ο HIV συνεχίζει να αποτελεί μέγα θέμα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, έχοντας προσβάλλει μέχρι τώρα 36.3 εκατ. άτομα.

Εκτιμάται ότι μέχρι το τέλος του 2020, 37.7 εκατ. άνθρωποι ζουν με HIV λοίμωξη, εκ των οποίων 25.4 εκατ. είναι από χώρες της Αφρικανικής ηπείρου. [<https://www.who.int>. Τελευταία προσπέλαση 30 Νοεμβρίου 2021].

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει θεραπεία για την HIV λοίμωξη, ωστόσο μέτρα πρόληψης, διάγνωσης, φροντίδας και αντιμετώπισης, έχουν οδηγήσει σε χρονιότητα τη νόσο.

## Εκτίμηση HIV/AIDS περιστατικών



### Οι ανθρώπινοι Τ-λεμφοτρόποι ιοί τύπου 1 και 2 (HTLV-1 και HTLV-2)

Μεταδίδονται μέσω μετάγγισης αίματος, κάθετα από μητέρα σε νεογνό, με το θηλασμό και με την σεξουαλική επαφή. Κατά τον WHO εκτιμάται ότι περίπου 5-10 εκατ. άνθρωποι παγκοσμίως έχουν λοίμωξη από τους Τ-λεμφοτρόπους ιούς τύπου 1 και 2. Η κλινική εκδήλωση της HTLV-1 λοίμωξης είναι η Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL) και η HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). Η μέση διάρκεια επιβίωσης της ATL είναι λιγότερο από 12 μήνες, ενώ στην περίπτωση της HAM/TSP ο μέσος χρόνος ζωής από την στιγμή της διάγνωσης έως το θάνατο είναι 9,7 έτη. Θεραπεία για την ATL δεν υπάρχει μέχρι στιγμής, ενώ στην HAM/TSP χορηγείται Prednisolone. [<https://www.who.int.1> January 2016.Guideline]

### Το βακτήριο *treponema pallidum* της συφιλίδος

Μεταδίδεται με μετάγγιση νωπού αίματος και με σεξουαλική επαφή. Κατά τον WHO εκτιμάται ότι παγκοσμίως το 2012 ο επιπολασμός της συφιλίδος ήταν 18 εκατ. άτομα, σε εφήβους και ενήλικες μεταξύ 15-49 ετών. Το 2012 καταγράφηκαν 5,6 εκατ. νέα περιστατικά, ενώ το παγκόσμιο ποσοστό επίπτωσης ήταν 1,5 περιστατικά ανά 1000 γυναίκες και 1,5 περιστατικά ανά 1000 άνδρες.

Η επιδημιολογική επιτήρηση της σύφιλης και των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων είναι αρμοδιότητα του ΚΕΕΛΠΝΟ.

Στα πρώτα στάδια της λοίμωξης, η σύφιλη αντιμετωπίζεται και θεραπεύεται εύκολα. Αν δε θεραπευτεί, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας.



### Ο μεγαλοκυτταροϊός CMV

Μεταδίδεται στα έμβρυα, στα πρόωρα νεογνά, στη μεταμόσχευση μυελού των οστών και συμπαγών οργάνων, στην HIV λοίμωξη και στις μεταγγίσεις μέσω οροθετικών κυτταρικών προϊόντων αίματος.

### Ο ιός του Δυτικού Νείλου (WNV)

Μεταδίδεται με μετάγγιση, σαν αποτέλεσμα μεγάλης συχνότητας υψηλής αιμίας. Από τις αρχές του 2021 έως 11 November 2021, οι χώρες EU/ΕΕΑ ανακοίνωσαν 139 περιστατικά ατόμων που προσβλήθηκαν από τον ιό του Δυτικού Νείλου, Ελλάδα 57, Ιταλία Italy 55, Ουγγαρία 7, Ρουμανία 7, Ισπανία 6, Γερμανία 4 και Αυστρία 3. Σημειώθηκαν συνολικά 9 θάνατοι, εκ των οποίων στην Ελλάδα 7, στην Ισπανία 1 και στη Ρουμανία 1. Σε χώρες της Ευρώπης εκτός ΕΕ αναφέρθηκαν 18 περιστατικά στη Σερβία και 3 θάνατοι στη Σερβία. [ECDC, 12 November 2021].

### **Πρωτόζωα-παράσιτα-πλασμώδια που προκαλούν ελονοσία (*malaria*)**

Μετάδοση με μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση οργάνων και χρήση μολυσμένων βελονών ή συριγγών. Σπανιότερα η μετάδοση μπορεί να γίνει και από τη μητέρα στο έμβρυο. Μόνο κουνούπια του γένους *Anopheles* μπορούν να μεταδώσουν την ελονοσία, εάν είναι μολυσμένα από ασθενείς με παρασιταϊμία.

Κατά τον WHO, η ελονοσία είναι ενδημική νόσος και συνεχίζει η μετάδοση της σε περισσότερες από 100 χώρες παγκοσμίως. Απαντάται συνήθως στην υποσαχάρια Αφρική, την Ασία και τη Λατινική Αμερική. Από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα έχει εξαλειφθεί από χώρες της Ευρώπης και της Β. Αμερικής χάριν της εφαρμογής προγραμμάτων ελέγχου, επιδημιολογικής επιτήρησης, καταγραφής, δράσεων δημόσιας υγείας και πρόληψης, και **καταπολέμησης κουνουπιών**.

Στην Ελλάδα, το 2015 ο Ε.Ο.Δ.Υ. δημοσιεύθηκε Σχέδιο Δράσης του Υπουργείου Υγείας για την Αντιμετώπιση της Ελονοσίας, με την ονομασία «ΜΕΡΟΠΗ». Οι βασικές δράσεις για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ελονοσίας περιλαμβάνουν εκτίμηση κινδύνου, ενίσχυση της επιδημιολογικής επιτήρησης και της εργαστηριακής διάγνωσης της νόσου, ορθή διαχείριση των ασθενών, δράσεις ενημέρωσης κοινού, επαγγελματιών υγείας και φορέων, δράσεις για την επιτήρηση και τον έλεγχο των κουνουπιών, μέτρα για την ασφάλεια του αίματος.

### **Τα prions που προκαλούν την σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών vCJD**

Μεταδίδεται μέσω μεταγγίσεων αίματος, με χρήση μολυσμένων ανθρώπινων υλικών ή με χειρουργικά εργαλεία, σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης κερατοειδούς, κλπ. Στους επαγγελματίες υγείας συνιστώνται ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά το χειρισμό υλικών που προέρχονται από ασθενείς με νόσο Creutzfeldt-Jakob.

Η νόσος της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών υπάρχει σε ολόκληρο τον κόσμο, με μέση ετήσια συχνότητα εμφάνισης 1 περίπτωση ανά 1000000 πληθυσμού. Προσβάλλει άνδρες και γυναίκες όλων των εθνικοτήτων, συνήθως ηλικίας 50-75 ετών.

### **Ο ιός flavivirus (τύπος arbovirus) που προκαλεί το Δάγκειο πυρετό**

Μεταδίδεται μέσω μεταγγίσεων μολυσμένου αίματος ή μεταμόσχευσης μολυσμένων οργάνων ή ιστών, καθώς και από επαγγελματική έκθεση σε Μονάδες Υγείας με τραυματισμούς από βελόνες, και με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό.

Ο flavivirus ενδημεί σε >100 τροπικές και υποτροπικές χώρες, στην Ασία, στην Αφρική, στην Κεντρική και Νότια Αμερική, στην Α. Μεσόγειο και στον Ειρηνικό Ωκεανό. Κατά τον WHO εκτιμάται ότι παγκοσμίως συμβαίνουν 50- 100 εκατ. ανά έτος. Σε πολλές χώρες της Ασίας και Ν. Αμερικής, ο Δάγκειος πυρετός αποτελεί βασική αιτία σοβαρής νόσησης και θανάτου, κυρίως σε παιδιά. Αυξημένη επίπτωση του Δάγκειου πυρετού έχει σημειωθεί σε πολλές χώρες τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω του αυξανόμενου ρυθμού τουριστών από χώρες στις οποίες ενδημεί ο ιός, προκαλώντας επιδημίες ακόμη και στην Ευρώπη.

Θεραπεία δεν υπάρχει, ούτε και εμβόλιο. Η πρόληψη αφορά σε προγράμματα ελέγχου των κουνουπιών *Aedes aegypti* και *Aedes albopictus*, μέτρα ατομικής προστασίας από την έκθεση σε κουνούπια, σε εγρήγορση των επαγγελματιών υγείας για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των κρουσμάτων και σε ευαισθητοποίηση του κοινού και των ταξιδιωτών.

### **Το ευκαριωτικό παράσιτο *Babesia spp* που προκαλεί τη νόσο Babesiosis**

Μεταδίδεται μέσω μεταγίσεων, ειδικότερα αιμοπεταλίων.

Στην Ελλάδα από το 1979 έως σήμερα έχουν αναφερθεί >40 γνωστές περιπτώσεις, που αφορούσαν ηλικίες από νεογνά έως 79 ετών, οι περισσότεροι των οποίων ανοσοκατασταλμένοι.

Η πρόληψη γίνεται με προστασία του δέρματος από την έκθεση στα τσιμπούρια (κρότωνες) που έχουν μολυνθεί από νύγμα σε ποντικό και η συστηματική καταπολέμηση τους.

Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιβιοτικά φάρμακα, κυρίως τετρακυκλίνες. Επίσης, σε ασθενείς χωρίς σπλήνα γίνονται αφαιμαξομεταγγίσεις.

### **Ο ιός *Alphavirus* που προκαλεί τη νόσο Chikungunya**

Μεταδίδεται μέσω μεταγίσεων. Ο άνθρωπος μολύνεται από νύγμα του κουνουπιού *Aedes spp* που μεταφέρει τον ιό *Alphavirus*. Αύξηση κρουσμάτων παρατηρούνται σε περιοχές με ροές τουριστών, αλλά και με μεταφορά των κουνουπιών λόγω επέκτασης μεταναστευτικών ροών τους. Αναμένονται εκρηκτικές επιδημίες της νόσου Chikungunya μέσω μετάδοσης με μεταγίσεις και γι' αυτό συστήνεται η τήρηση μέτρων για την ασφάλεια αίματος και των παραγώγων του.



### Τα Πρωτόζωα *Trypanosoma cruzi* (ασθένεια Chagas)

Η ασθένεια Chagas μεταδίδεται μέσω μεταγγίσεων αίματος, ειδικότερα αιμοπεταλίων, με κάθετη μετάδοση από μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό και από μεταμόσχευση οργάνων. Τα έντομα που ενοχοποιούνται ότι μολύνουν τον άνθρωπο όταν τον τσιμπήσουν είναι τα Triatominae (kissing bugs-κοριοί) τα οποία φέρουν τα *Trypanosoma cruzi*.

Η νόσος είναι ενδημική στο Μεξικό, τη Βολιβία, τη Κολομβία και το Εκουαδόρ. Ο επιπολασμός είναι 10.000.000. Η νόσος Chagas παρουσιάζει αυξητικές τάσεις στην Ευρώπη λόγω μετανάστευσης από τη Λατινική Αμερική. Η έγκαιρη διάγνωση βοηθά στην άμεση θεραπεία των ασθενών με φαρμακευτική τρίμηνη αγωγή.

Η πρόληψη επικεντρώνεται στην εξάλειψη των εντόμων (κοριών) και στην αποφυγή των δαγκωμάτων τους.

### Ο ανθρώπινος ερπητοϊός-8 (HHV-8)

Μεταδίδεται μέσω μετάγγισης αίματος, με την σεξουαλική επαφή (περισσότερο μεταξύ ομοφυλοφίλων ανδρών) και με μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων. Η οροθετικότητα στους αιμοδότες ανέρχεται στο 35-40%. Η πρόληψη αφορά σε μέτρα προφύλαξης για τις αναπνευστικές λοιμώξεις και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Για τη θεραπεία χορηγούνται αντιρετροϊκά φάρμακα.

### Ο παρβοϊός B19

Μεταδίδεται μέσω μετάγγισης αίματος και από μολυσμένη έγκυο μητέρα στο έμβρυο που κυοφορεί του οποίου τα ερυθρά αιμοσφαίρια επηρεάζονται.

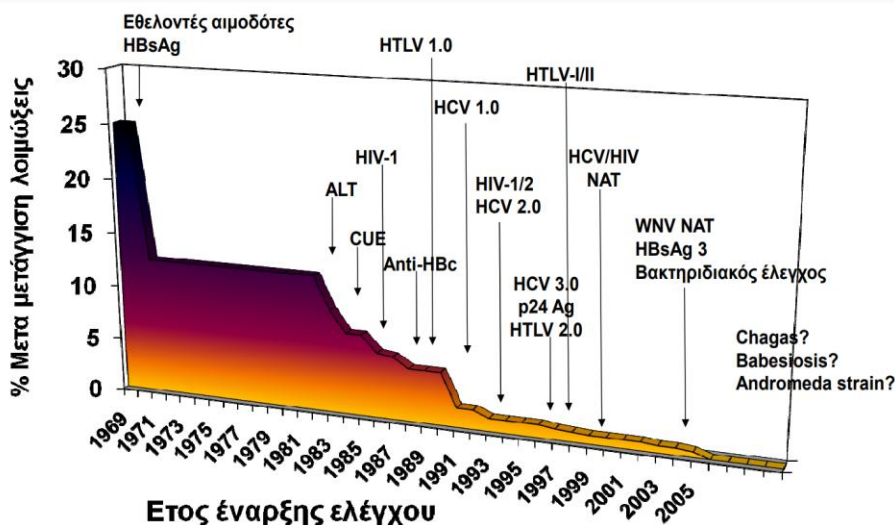
Δεν υπάρχει εμβόλιο και η θεραπεία αφορά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Η πρόληψη είναι να μειωθούν οι πιθανότητες λοίμωξης με μέτρα προσωπικής υγιεινής και αποφυγής επαφής με μολυσμένα από τον ιό άτομα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα απαρτίζουν μια μεγάλη νοσολογική οντότητα. Στην πλειοψηφία τους μεταδίδονται μέσω μετάγγισης αίματος και των παραγώγων του, κάθετα από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό, με μεταμόσχευση οργάνων και μυελού των οστών, με σεξουαλική επαφή, μεταξύ χρηστών ουσιών με κοινές βελόνες/σύριγγες και στους επαγγελματίες υγείας από ατυχηματικούς τραυματισμούς.

## Ειδικότερα

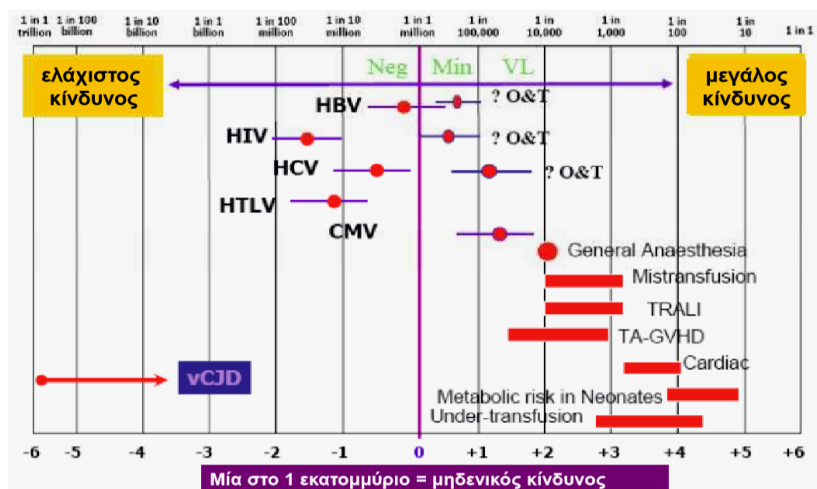
- Μέσω μεταγγίσεων, οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τους ιούς των ηπατιτίδων, του HIV, του HTLV-1 και 2, του CMV, και των αναδυόμενων παθογόνων, σε % κατανομή και οι οροδιαγνωστικοί έλεγχοι που διενεργούνται, Πίνακες 1. 2. 3.



**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα ελέγχου διαλογής στην ασφάλεια των μεταγγίσεων. Πηγή: Σταμούλης Κ. Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας Ε.ΚΕ.Α

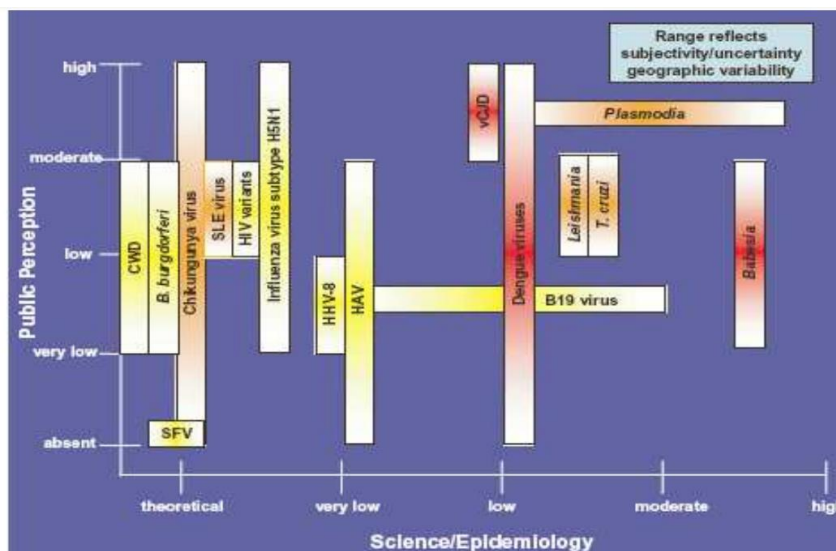
Ιός	Κίνδυνος ανά μεταγγιζόμενη μονάδα
Hepatitis C	1 : 1.149.000
Hepatitis B	1 : 280.000
HTLV I & II	1: 2.933.000
HIV I & II	1 : 1.467.000

**Πίνακας 2.** Κίνδυνος μετάδοσης ιών μέσω μεταγγίσεων/ανά μονάδα μετάγγισης. Πηγή: Infectious risks of blood transfusion, AABB 2011.



Πίνακας 3. Ο κίνδυνος ιογενούς μετάδοσης μέσω μεταγγίσης αίματος. Πηγή: Σταμούλης Κ. Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας Ε.ΚΕ.Α

2. Αναδυόμενες λοιμώξεις αιματογενώς μεταδιδόμενες από ιούς διαβιβαστές, βακτήρια, πρωτόζωα, πλασμοδία, Prions. Η κατάταξη με βάση τη δημόσια αντίληψη vs επιδημιολογικών-επιστημονικών εκτιμήσεων του ρίσκου, Πίνακας 4.



Πίνακας 4. Κατάταξη βάση ρίσκου των αναδυόμενων και γνωστών ιών και βακτηρίων που μεταδίδονται αιματογενώς σε σχέση με τη δημόσια αντίληψη. Πηγή: Stramer SL, Transfusion 2009;49

Η αιματογενής μετάδοση από ατυχηματικούς τραυματισμούς σε χώρους εργασίας μέσω αιχμηρών και μολυσμένων αντικειμένων μπορούν να προληφθούν με την ενδεδειγμένη υγιεινή και ασφάλεια, με προγράμματα πρόληψης και προαγωγής υγείας, εκπαίδευση προσωπικού για αποφυγή τραυματισμών, με τη λήψη προστατευτικών μέτρων όταν συμβεί ατύχημα, με εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β. Επίσης, με την πραγματοποίηση συστηματικών εργασιακών ελέγχων για την έγκαιρη αναγνώριση των κινδύνων που μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμούς, με την τήρηση ασφαλών εργασιακών πρακτικών, αλλά και με την αποτελεσματική χρήση μέσων ατομικής προστασίας (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2007 Οδηγίες για το χειρισμό αιχμηρών αντικειμένων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας), και η χορήγηση προφύλαξης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασφαλείς μεταγγίσεις μειώνουν τον κίνδυνο για αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα που αποτελούν ζωτικής σημασίας θέματα δημόσιας υγείας, όπως η μετάδοση των HIV, HCV και HBV. Δεν είναι ήσσονος σημασίας η έγκαιρη ανίχνευση και πρόληψη των πρωτοζώων, των βακτηριδίων, λοιπών λοιμογόνων ιών και Prions που αν και με μικρότερη συχνότητα προκαλούν λοιμώξεις ήπιας έως σοβαρής νόσησης και μόλυνσης. Οι αιματογενώς μεταδιδόμενες νόσοι επιβαρύνουν τα συστήματα υγείας παγκόσμια, με κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Προγράμματα αγωγής και προαγωγής υγείας, η υιοθέτηση και εφαρμογή κανόνων υγιεινής και ασφάλειας, αλλαγή του τρόπου ζωής, συμπεριφορών, μετακινήσεις/ταξίδια, και σεβασμός στο περιβάλλον θα βοηθήσουν στον περιορισμό εξάπλωσης των κινδύνων. Τα μέτρα πρόληψης αφορούν σε ολοκληρωμένα προγράμματα ελέγχου του διαβιβαστή, με συστηματικούς ψεκασμούς σε περιοχές όπως βάλτη, έλη, στάσιμα νερά, σε μέτρα ατομικής προστασίας (εντομοαπωθητικά, σίτες σε παράθυρα) από την έκθεση σε κουνούπια, σε εγρήγορση των επαγγελματιών υγείας για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των κρουσμάτων και σε ευαισθητοποίηση του κοινού, και ιδίως των ταξιδιωτών σε ενδημικές χώρες, για τη λήψη των ενδεικνυόμενων προληπτικών μέτρων. Η πρώιμη διάγνωση και κλινική αντιμετώπιση των ασθενών παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση της κάθε νόσου.

Ειδικότερα στην κατηγορία των επαγγελματιών υγείας, η εκπαίδευση, η πρόληψη του επαγγελματικού κινδύνου, η τήρηση των απαραίτητων προφυλάξεων και των οδηγιών για τη χρήση αιχμηρών αντικειμένων κατά την άσκηση των καθηκόντων τους, η λήψη ατομικών προστατευτικών μέτρων σε περίπτωση ατυχήματος, και ο εμβολιασμός, συνιστούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις για τον περιορισμό και τη μείωση του κινδύνου να μολυνθούν.

Τέλος, πρέπει να εξασφαλιστεί η προσπάθεια για τον έλεγχο και την επιτήρηση των αιματογενώς μεταδοτικών νοσημάτων και των λοιμογόνων παραγόντων που τα προκαλούν.

## ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzler PS, Gregory KM, Dodd RY. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49(2):1S-29
2. Dodd RY. Emerging infections and transfusion safety. In: Murphy MF, Pamphilon DH, Heddle NM, editors. *Practical transfusion medicine*. 4th ed. Chichester: Wiley; 2013. p. 161-167
3. Stramer SL, Dodd RY. and AABB Transfusion Transmitted Diseases Emerging Infectious Diseases Subgroup. Transfusion transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. *Transfusion*. 2013 Oct; 53(10 Pt 2): 2375–2383.
4. Biglino A, Rizzetto M. Systematic virosis producing hepatitis. *Textbook of Hepatology. From Basic science to clinical practice*. Chapter 9, pp. 957-973. Blackwell Publishing 2007.
5. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Br?dner J. Hepatitis viruses: not always what it seems to be. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1.302-1.311.
6. Taylor G. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67: 519-524, 526.
7. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenge. *WJG* 2008; 14 (31): 4.849-4.860.
8. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (7): 1.630-1.637.
9. "CDC - Babesiosis". Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 2021-02-25.
10. «Chagas disease (American trypanosomiasis) Fact sheet N°340». World Health Organization. Ανακτήθηκε στις 23 Φεβρουαρίου 2014.
11. Kliegman RM. American Trypanosomiasis (Chagas Disease; Trypanosomacruzi). in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2020
12. Adeyemo A, Wood C, Govind A. Kaposi's sarcoma in pregnancy after initiation of highly active antiretroviral therapy: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *Int J STD AIDS*. 2012;23(12):905-906.

13. Chabria S, Barakat L, Ogbuagu O. Steroid-exacerbated HIV-associated cutaneous Kaposi's sarcoma immune reconstitution inflammatory syndrome: 'Where a good intention turns bad'. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):1026-1029.
14. Courville EL, Sohani AR, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Harris NL, Ferry JA. Diverse clinicopathologic features in human herpesvirus 8-associated lymphomas lead to diagnostic problems. *Am J ClinPathol*. 2014;142(6):816-829.

## Wastewater and Biosolids Management

Website: <http://wastewater2022.eap.gr> E-mail: [wastewater2022@eap.gr](mailto:wastewater2022@eap.gr)

We are delighted to welcome participants to attend the 7<sup>th</sup> distance education e-learning International Summer School and Workshop on “Wastewater and Biosolids Management” (WWSS22), taking place in Patras, Greece, July 11 – 24, 2022; a scientific event organized in the context of the Postgraduate Study Program “Waste Management”, by the Hellenic Open University (HOU).

The first Summer School of these series was organized on 2015 and since then tens of wastewater and biosolids experts from many different countries worldwide (China, Bulgaria, Cyprus, Greece, Germany, Israel, Italy, Jordan, Morocco, Oman, Philippines, Poland, Switzerland, Slovenia, Spain, UK, United Arab Emirates, USA, Tunisia, Turkey, etc.), participated as keynote speakers.

For the first time WWSS22 presents a two-week program, of which one week will be held exclusively with distance lectures (11-16 of July) and the second (18-24 of July) distance or live in Hellenic Open University Campus at Patras. In the second week, participants are given the opportunity to visit Ancient Olympia and attend live seminars, participate in educational and cultural excursions.

For those who are thirsty for the latest trends in wastewater and biosolids management technologies, interested to be informed about representative case studies from all around the globe, willing to be trained by attending practical laboratory exercises and data analysis tools for measuring the basic wastewater parameters requested by regulations, and eager to broaden their networks and cultivate powerful connections, without restrictions of physical presence, this Summer School is the opportunity.

Master and PhD students as well as wastewater and biosolids professionals, equipment suppliers, public bodies and organizations will be able to present their work by e-posters.

The countdown to the WWSS22 has started. Register to the Summer School via its website, and disseminate this educational event.

We are confident that the participants of WWSS22 will both benefit from, and enjoy the program.

We look forward to welcoming you to WWSS22 with a high-quality program.

Sincerely Yours, *Professor Dr. Ioannis K. Kalavrouziotis*

*Dean of the School of Science & Technology Hellenic Open University*

## Οι λοιμοί και τα κολωνάκια της Αθήνας

Με ρίζες στη λατρεία της Βραυρωνίας Αρτέμιδας και τα Βουφόνια, την πανάρχαια τελετή της περιάρωσης, που περιλάμβανε τη θυσία ενός βοός στο βωμό του Διός πολιέως, τα λαβωμένα και μετακινημένα από την αρχική τους θέση, αποτροπαϊκά κολωνάκια της Αθήνας, σημεία προστασίας με ιαματικές ιδιότητες απέναντι σε ασθένειες απειλητικές για την πόλη μας, υψώνουν σήμερα το ανάστημά τους στην πλατεία Φιλικής Εταιρείας, στο Κολωνάκι και στου Μακρυγιάννη, στη συμβολή των οδών Καρυάτιδων, Καβαλλότι και Μισαραλιώτου - φωτογραφίες αντίστοιχα στο [ARCHAEOMANIAS](https://www.archaeomanias.wordpress.com) wordpress στις 29/3/2011, πριν τα έργα του Μετρό και πρόσφατα το Γενάρη 2022. Ο κίονας σφράγιζε τη θέση της ταφής του ζώου και απέτρεπε τη μελλοντική απελευθέρωση του κακού.



- Άρτεμις Σκουμπουρδή. Η ιστορία των λοιμών στην Αθήνα από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. <https://www.lifo.gr/podcasts/istoria-mias-polis/i-istoria-ton-loimon-stin-athina-apo-tin-arhaiotita-mehri-simera>



- Τα Βουφόνια αναφέρονται και στις "Νεφέλες", την κωμωδία του Αριστοφάνη (445-386 πΧ), που πρωτοπαρουσιάστηκε στα Μεγάλα Διονύσια το 423 πΧ – Αριστοφάνη, Νεφέλες, Εκδ. Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα, 1998
  - <https://i-loveathens.gr/perifereia-attikis/kentrikos-tomeas-athinon/athens-neighbourhoods/1i-dimotiki-koinotita/kolonaki-lykavittos/i-istoria-tis-kolonas-poy-edose-to-onoma-tis-stin-periochi-kolonaki/>
  - M. Hulot. <https://foroline.gr/archives/30173>
-