

MICHAEL R. BARER

Διαβάστε αυτή την παράγραφο και επεξεργαστείτε για λίγο την ακόλουθη σκέψη: μέσα στο στόμα και το έντερό μας και πάνω στο δέρμα μας κατοικούν πάνω από 100.000.000.000.000 μικρόβια, 100 φορές περισσότερα από τα κύτταρα που συνιστούν το ανθρώπινο σώμα. Ζούμε εν αγνοία, τόσο της παρουσίας αυτών των πολυάριθμων συντρόφων, όσο και του γεγονότος ότι τους μεταδίδουμε ο ένας στον άλλο κάθε φορά που μιλάμε, δίνουμε τα χέρια ή αγγίζουμε μια επιφάνεια.

Ενοφθαλμισμός με ένα και μοναδικό μικρόβιο λάθος είδους, με λάθος τρόπο μπορεί να μας σκοτώσει και όμως όχι απλά επιβιώνουμε, αλλά και ευδοκιμούμε, μονίμως εκτεθειμένοι σ' αυτόν τον άορατο κόσμο.

Η προσέγγιση της μικροβιολογίας και των λοιμώξεων απαιτεί φαντασία, γιατί τα μικρόβια δεν μπορούν να γίνουν αντιληπτά με τις αισθήσεις μας. Οι πρωτοπόροι και θεμελιωτές της επιστήμης της μικροβιολογίας αντιμετώπιζαν με περίσσεια φαντασίας κάθε πρόβλημα που

μελετούσαν. Αντίστοιχα, η έλλειψη φαντασίας αποτελεί σήμερα τη ρίζα προβλημάτων όπως η αντοχή στα αντιβιοτικά και οι νοσοκομειακές λοιμώξεις.

Πρόοδοι της μικροβιολογίας που αποκτήθηκαν με κόπο, μεταμόρφωσαν ριζικά τον τρόπο διάγνωσης, θεραπείας και πρόληψης των λοιμώξεων και συνέβαλλαν στη βελτίωση της υγείας και το διπλασιασμό του προσδόκιμου επιβίωσης του ανθρώπου. Η κατάκτηση θανατηφόρων και επιδημικών λοιμώξεων φαντάζει τόσο απόλυτη κάποιες φορές, που οι σύγχρονοι γιατροί στον ανεπτυγμένο κόσμο συχνά θεωρούν τις λοιμώξεις ως πρόβλημα ελάχιστου σημασίας. Το πρόβλημα των λοιμώξεων όμως κάθε άλλο παρά έχει λυθεί. Σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου εκτιμάται ότι 10 εκατομμύρια παιδιά πεθαίνουν κάθε χρόνο από διάρροια λοιμώδους αιτιολογίας, ιλαρά, ελονοσία, τέτανο, διφθερίτιδα και κοκκύτη. Η ανθρωπότητα συνεχίζει να πληρώνει βαρύ φόρο και σε πολλές άλλες ιστορικές μαστίγες, όπως τη φυματίωση,

## ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Τα μικρόβια έχουν πολύ μικρό μέγεθος και δεν μπορούν να γίνουν άμεσα ορατά, γι' αυτό απαιτούνται ειδικές μέθοδοι για τη μελέτη τους. Στην καθημερινή ζωή και την κλινική πράξη είμαστε υποχρεωμένοι να χρησιμοποιούμε τη φαντασία μας για να κατανοήσουμε το πώς η συμπεριφορά μας τα επηρεάζει και επηρεάζεται από αυτά.
- Τα μικρόβια και οι λοιμώξεις εξετάζονταν ως άσχετα μεταξύ τους φαινόμενα ως το 19ο αιώνα, όταν ο Pasteur συνδύασε προηγούμενες παρατηρήσεις όσον αφορά στις φυσικές απαιτήσεις για τη μετάδοση των λοιμώξεων, με τη φύση των μικροβίων, και απέδειξε την αναγκαιότητα της ύπαρξης μιας αλυσίδας μετάδοσης της λοίμωξης.
- Ορισμένες λοιμώξεις μπορούν να αποτραπούν με διακοπή της μετάδοσης και/ή με εμβολιασμό.
- Ο ρόλος συγκεκριμένων μικροβίων σε συγκεκριμένες λοιμώξεις μπορεί να αποδειχθεί με την απομόνωση και τον πολλαπλασιασμό του μικροβίου σε καθαρό καλλιέργημα στο εργαστήριο και στη συνέχεια αναπαραγωγή της νόσου σε κατάλληλο πειραματικό μοντέλο.
- Οι αναλυτικές μέθοδοι με βάση τα νουκλεϊκά οξέα άνοιξαν νέους δρόμους για την ανίχνευση και ταυτοποίηση των μικροβίων και την απόδειξη της αιτιολογικής τους σχέσης με λοιμώξεις.
- Η μετάδοση των λοιμώξεων εξαρτάται από τη δεξαμενή, την πηγή της λοίμωξης και τον τρόπο μετάδοσης του αιτιολογικού της παράγοντα.
- Περίπου  $10^{14}$  κύτταρα βακτηρίων, μυκήτων και πρωτοζώων αποικίζουν το υγιές ανθρώπινο σώμα. Τα περισσότερα από αυτά είναι άκακα ή ακόμη και ωφέλιμα. Τα μικρόβια που προκαλούν νόσο σε κατά τα άλλα υγιή άτομα χαρακτηρίζονται ως *παθογόνα*. Η φυσιολογική χλωρίδα αποτελεί τη δεξαμενή και την άμεση πηγή των *ενδογενών* λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις στις οποίες η πηγή των παθογόνων μικροοργανισμών είναι εξωτερική, χαρακτηρίζονται ως *εξωγενείς*.
- Πολλές λοιμώξεις θεραπεύονται σήμερα με αντιβιοτικά, τα οποία διαθέτουν *εκλεκτική τοξικότητα*. Ωστόσο, οι λοιμώξεις παραμένουν η συχνότερη αιτία νοσηρότητας και πρόωρου θανάτου στην υφήλιο.

τη χολέρα, τον τυφοειδή πυρετό και τη λέπρα. Υπάρχει η δυνατότητα να αποτραπούν οι περισσότεροι απ' αυτούς τους θανάτους, όμως πολιτικά και κοινωνικά παρεπόμμενα δυσχεραίνουν την πρόοδο προς αυτή την κατεύθυνση, ενώ η ανεύρεση αποτελεσματικότερων και οικονομικότερων τρόπων παροχής υπηρεσιών υγείας υπ' αυτές τις συνθήκες εξελίσσεται σε όλο και μεγαλύτερη πρόκληση.

Ωστόσο, ακόμη και στον ανεπτυγμένο κόσμο, οι λοιμώξεις είναι εξαιρετικά συνηθισμένο φαινόμενο: τουλάχιστον το ένα τέταρτο των επισκέψεων σε γιατρούς στη Μεγάλη Βρετανία γίνεται από ασθενείς με λοιμώξεις, ενώ περίπου ένας στους δέκα νοσηλεύόμενους ασθενείς αποκτά κάποια λοίμωξη κατά τη διάρκεια της παραμονής του στο νοσοκομείο, ενίοτε από πολυανθεκτικά μικρόβια. Η παγκοσμιοποίηση και οι αλλαγές στον τρόπο παραγωγής, κυρίως των τροφίμων, μπορεί να επηρεάσουν ουσιαστικά τη μετάδοση των λοιμώξεων. Τα σημερινά επίπεδα παθογόνων βακτηρίων που είναι ανθεκτικά σε πολλαπλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες εκτιμάται ότι ευθύνονται για 25.000 θανάτους ετησίως σε ολόκληρη την Ευρώπη (και είναι πολύ πιθανό να αυξηθούν). Παράλληλα, η πρόσφατη εμφάνιση της επιδημίας του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS), της γρίπης των πτηνών, του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (t), του Ebola και του Zika υπογραμμίζουν την ανάγκη συνεχούς επαγρύπνησης.

Η σχετική ελευθερία που απολαμβάνουν οι κοινωνίες των χωρών του ανεπτυγμένου κόσμου από θανατηφόρες λοιμώξεις, αποκτήθηκε με πολύ σκληρούς αγώνες, που στις μέρες μας έχουν σχεδόν πια ξεχαστεί. Οι νέες γενιές μεγαλώνουν ως επί το πλείστον χωρίς εμπειρίες απώλειας συγγενών και φίλων από λοιμώξεις, κι έτσι αντιλαμβάνονται διαφορετικά, τόσο τον κίνδυνο που διατρέχουν, όσο και την αξία των προληπτικών μέτρων που έχουν στη διάθεσή τους. Εκτός λοιπόν από τις απειλές του παρελθόντος, που δεν είναι ποτέ μακριά, αντιμετωπίζονται σήμερα και συνεχείς πιέσεις τροποποίησης ή κατάργησης μέτρων, όπως ο εμβολιασμός του γενικού πληθυσμού. Η κατανόηση της ιστορίας της μικροβιολογίας είναι εξίσου σημαντική για τη διατήρηση και την πρόοδο, με τη γνώση των σύγχρονων εξελίξεων στο χώρο της.

## ΕΠΙΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑΣ

### Μικροοργανισμοί και λοίμωξη

Η λοιμωξιολογία και η μικροβιολογία ακολούθησαν διαφορετικές πορείες για πολλούς αιώνες (Εικόνα 1.1). Συνηθίζεται η καταγραφή της ιστορίας να γίνεται με βάση τα επιτεύγματα ανθρώπων που έμειναν στην ιστορία, αν και αναμφίβολα πολλοί είναι εκείνοι που συνέβαλαν στην πρόοδο.

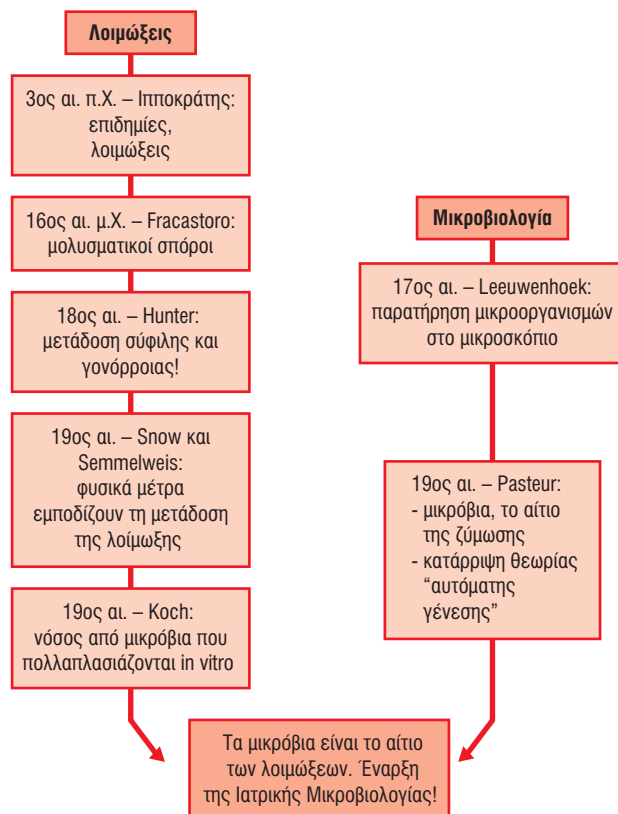
Κάποιες απόψεις σχετικά με τις λοιμώξεις και τις επιδημίες διατυπώθηκαν από τον Ιπποκράτη, χρειάστηκε όμως να περάσουν σχεδόν 2000 χρόνια, πριν ο Girolamo Fracastoro (1483-1553) προτείνει στον κλασικό του τόμο "De Contagione" ότι για τις λοιμώξεις πιθανόν να ευθύνονται "οι μολυσματικοί σπόροι" και όχι τα "πνεύματα του αιθέρα" όπως πίστευαν ως τότε.

Εντελώς ανεξάρτητα, οι πρώτοι μικροσκοπικοί άρχισαν να παρατηρούν αντικείμενα τόσο μικρά, που ήταν άρατα δια γυμνού οφθαλμού. Ο σημαντικότερος απ' αυτούς ήταν ο Ολλανδός Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), ο οποίος χρησιμοποιώντας το εξαιρετικό, χειροποίητο μικροσκόπιό του ανακάλυψε πληθώρα μικροοργανισμών σε υλικά όπως το νερό, η λάσπη, ο σίελος, και το εντερικό περιεχόμενο υγιών ατόμων και συμπέρανε ότι ήταν ζωντανά ("ζώωφια", animalcules) επειδή κολυμπούσαν ζωηρά.

Από τις μετρήσεις που κατέγραψε, γνωρίζουμε ότι παρατήρησε μεγαλύτερους μικροοργανισμούς αλλά και βακτήρια (αναφέρει π.χ. συγκριτικό μέγεθος "ένα έκτο της διαμέτρου του ερυθρού αιμοσφαιρίου").

Πριν την ίδρυση της επιστήμης της μικροβιολογίας, το 2ο ήμισυ του 19ου αιώνα, τρία βασικά χαρακτηριστικά των λοιμώξεων αποδείχθηκαν δημοσίως και αδιαφιλονίκητα.

1. Ο John Hunter (1728-1793) ενοφθάλμισε εκκρίσεις



Εικόνα 1.1 Χρονοδιάγραμμα ιστορικών εξελίξεων στη μικροβιολογία και λοιμωξιολογία.

από την περιφέρεια έλκους των γεννητικών οργάνων μιας ιερόδουλης σε ένα πέος (σύμφωνα με ορισμένες πηγές το δικό του), αποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο τη *μεταδοτικότητα των λοιμώξεων*, στην προκειμένη περίπτωση της σύφιλης και της γονόρροιας. Ειρήσθω εν παρόδω, η ιερόδουλη έπασχε και από τα δύο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία της λανθασμένης πεποίθησης ότι τα διαφορετικά συμπτώματα των δύο αυτών λοιμώξεων αποτελούσαν εκδηλώσεις της ίδιας νόσου.

2. Ο Edward Jenner (1749-1823) εφάρμοσε το δαμαλισμό, μια παραλλαγή της πρακτικής ενοφθαλμισμού υλικού από ήπιες περιπτώσεις ευλογιάς, που εφαρμόζονταν ευρέως στην Ανατολή για την πρόληψη της ευλογιάς, και απέδειξε ότι ήταν ασφαλέστερος και εξίσου αποτελεσματικός. Η πρακτική αυτή, που ονομάστηκε *εμβολιασμός (vaccination)*, από τη λατινική λέξη *vacca* = αγελάδα) εισήγαγε την έννοια της *ανοσοποίησης* στην Ευρώπη.
3. Ο John Snow (1813-1858), εμποδίζοντας την πρόσβαση σε πηγή νερού που συσχετιζόταν επιδημιολογικά με επιδημία χολέρας, πέτυχε να σταματήσει την εξάπλωση της επιδημίας. Με αυτό τον τρόπο αποδείχθηκε ότι η μετάδοση των λοιμώξεων μπορούσε να αποτραπεί με την εφαρμογή προληπτικών μέτρων. Η σημασία των μέτρων αυτών υπογραμμίστηκε από τον Ignaz Semmelweis (1818-1865) και άλλους στη Βιέννη, όπου αποδείχθηκε πως η επίπτωση θανατηφόρων στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων (επιλόχειου πυρετού) σε μητέρες που μόλις είχαν γεννήσει, μειωνόταν δραματικά όταν οι θεράποντες ιατροί εφάρμοζαν απλούς κανόνες υγιεινής (σπάζοντας την αλυσίδα μετάδοσης).

Δύο μεγάλες μορφές της μικροβιολογίας, οι Louis Pasteur (1822-1895) και Robert Koch (1843-1910) ήταν αυτοί που αργότερα απέδειξαν ότι τα αίτια των λοιμώξεων είναι τα μικρόβια. Ο ιδιοφυής Γάλλος χημικός Louis Pasteur κατέρριψε δύο επικρατούντα δόγματα της εποχής του: την πεποίθηση ότι η αλκοολική ζύμωση ήταν αμιγώς χημική διεργασία (αποδεικνύοντας ότι απαιτείται η παρουσία ζωντανών μικροοργανισμών) και τη θεωρία της αυτόματης γένεσης της ζωής (αποδεικνύοντας ότι τα θρεπτικά διαλύματα παρέμεναν στείρα αν εμποδιζόταν η είσοδος μικροβίων σε αυτά). Η απόρριψη της θεωρίας της αυτόματης γένεσης εισήγαγε την αναγκαιότητα της ύπαρξης μιας αλυσίδας μετάδοσης. Η συνεισφορά του Pasteur στην πρόοδο της μικροβιολογίας ήταν καθοριστική για το μέλλον της και περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, την ανακάλυψη των αιτίων πολλών νόσων και τη διαπίστωση ότι η λοιμογονικότητα των μικροβίων εξασθενεί με καλλιέργειά τους σε τεχνητά θρεπτικά υλικά. Χρησιμοποιώντας την αρχή της εξασθένησης, παρήγαγε ένα επιτυχημένο εμβόλιο έναντι του άνθρακα, για κτηνι-

ατρική χρήση. Εμπνευσμένος από το έργο του Pasteur, ο Βρετανός χειρουργός Joseph Lister (1827-1912) εισήγαγε την αντισηψία, με σκοπό την καταστροφή των μικροοργανισμών που ευθύνονται για τις λοιμώξεις, κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων.

Ο άλλος μεγάλος θεμελιωτής και πατέρας της ιατρικής μικροβιολογίας, ο Robert Koch, έφθασε στη μικροβιολογία μέσω της ιατρικής. Ενώ εργαζόταν ως αγροτικός ιατρός στην Ανατολική Πρωσία, ανέπτυξε τις τεχνικές απομόνωσης και διατήρησης των βακτηρίων σε καθαρή καλλιέργεια. Στην τεράστια προσφορά του συμπεριλαμβάνεται η ανακάλυψη των μικροβίων που προκαλούν τον άνθρακα, τη φυματίωση και τη χολέρα. Επίσης διαμόρφωσε και εξέφρασε με ακριβή τρόπο, απόψεις που είχε προτείνει ο μέντοράς του Jacob Henle (1809-1885), που περιέγραφαν το πώς η αιτιολογία συγκεκριμένων νόσων θα μπορούσε να αποδοθεί τεκμηριωμένα σε συγκεκριμένα μικρόβια. Αυτές οι αρχές, γνωστές ως αιτήματα ή *αξιώματα του Koch*, διατυπώνουν τις προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται για να τεκμηριώνεται η αιτιολογική σχέση ενός συγκεκριμένου μικροοργανισμού με συγκεκριμένη νόσο. Τα αιτήματα του Koch είναι τα εξής:

- Σε κάθε περιστατικό της λοίμωξης διαπιστώνεται η παρουσία του μικροοργανισμού.
- Ο μικροοργανισμός απομονώνεται και αναπτύσσεται σε καθαρή καλλιέργεια *in vitro*.
- Όταν το καθαρό καλλιέργημα του οργανισμού ενοφθαλμισθεί σε κατάλληλο ξενιστή, από την κατάλληλη οδό, αναπαράγει τη νόσο.
- Ο μικροοργανισμός απομονώνεται και πάλι από το νέο ξενιστή.

Για διάφορους λόγους η εφαρμογή των αιτημάτων του Koch δεν είναι πάντοτε δυνατή και αναγνωρίζεται ότι υπάρχουν ιδιαιτερότητες όσον αφορά στην τεκμηρίωση αιτιολογικών σχέσεων μικροβίων και λοιμώξεων.

Ο Austin Bradford Hill (1897-1991) ανέπτυξε έναν πολύπλοκο αλγόριθμο που αναγνωρίζει βαθμούς βιολογικής συσχέτισης. Ακόμη πιο πρόσφατα, στα αιτήματα του Koch συμπεριλήφθηκε μια προσέγγιση, που μελετά το ρόλο συγκεκριμένων μορίων στην παθογένεια των νόσων.

Οι μικροοργανισμοί που πληρούν τα αιτήματα του Koch, καθώς και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις τους, είναι σαφές ότι προκαλούν νόσο και χαρακτηρίζονται *παθογόνοι* σε αντίθεση με την πλειοψηφία των υπόλοιπων μικροοργανισμών, που είναι *μη παθογόνοι*. Τονίζεται ότι η πλήρωση των προϋποθέσεων του Koch και η διαγνωστική διαδικασία, κατά την οποία η νόσος συγκεκριμένου ασθενούς αποδίδεται σε κάποιο γνωστό παθογόνο μικρόβιο, είναι δύο εντελώς διαφορετικά πράγματα. Στην πρώτη περίπτωση διεξάγονται πολυάριθμα πειράματα για τη συγκέντρωση αδιάσειστων

αποδεικτικών στοιχείων, ενώ στη δεύτερη συνάγονται περιστασιακά στοιχεία τα οποία ερμηνεύονται εμπειρικά, προκειμένου να ταυτοποιηθεί ένας συγκεκριμένος μικροοργανισμός ως το πιθανότερο αίτιο της νόσου.

Τον αιώνα που ακολούθησε μετά τις ανακαλύψεις των Pasteur και Koch, ο κατάλογος των παθογόνων για τον άνθρωπο μικροβίων επεκτάθηκε και έφθασε να αριθμεί αρκετές εκατοντάδες. Αρκετά νωρίς ανακαλύφθηκαν παθογόνοι μύκητες και πρωτόζωα, καθώς επίσης και μακροσκοπικά ορατά παθογόνα, όπως παρασιτικοί σκώληκες και έντομα. Για την ανακάλυψη των ιών ήταν απαραίτητο να προηγηθούν τεχνολογικές πρόοδοι, όπως η κυτταροκαλλιέργεια και η ηλεκτρονική μικροσκόπηση. Στο παρελθόν οι ιοί ονομάζονταν *δηθητοί παράγοντες*, γιατί περνούσαν μέσα από τους ηθμούς που συγκρατούσαν τα βακτήρια. Πολλές φορές, παθογόνα μικρόβια των εντόμων, των ζώων ή ακόμη και των φυτών, περιγράφθηκαν πριν την ανακάλυψη των αντίστοιχων μικροοργανισμών που προσβάλλουν τον άνθρωπο.

Οι τεχνολογικές πρόοδοι του 20ού αιώνα, συνέβαλαν στη λεπτομερέστερη κατανόηση της δομής και της λειτουργίας των μικροβίων. Η επανάσταση της μοριακής βιολογίας, που ξεκίνησε με την περιγραφή της δομής του DNA από τους James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins και Rosalind Franklin το 1953, αποτέλεσε τελικά την αφετηρία αλματώδους ανάπτυξης στην αναλυτική μελέτη των μικροβίων. Επί τρεις δεκαετίες, η ανακάλυψη της δομής του DNA δεν επέφερε καμία ριζική αλλαγή στην κατανόηση του μικροβιακού κόσμου και των λοιμώξεων. Όμως, σχεδόν ακριβώς έναν αιώνα μετά τη “χρυσή εποχή της μικροβιολογίας” που εγκαινίασαν οι Pasteur και Koch, τρεις αλληλένδετες επαναστατικές ανακαλύψεις άλλαξαν και πάλι την προοπτική μας:

1. Η ανακάλυψη του Αμερικανού μοριακού βιολόγου Carl Woese, ότι το ριβοσωμικό ριβονουκλεϊκό οξύ (rRNA), που έχει την ίδια βασική δομή σε όλα τα κύτταρα, περιέχει μοναδικές χαρακτηριστικές αλληλουχίες που υποδεικνύουν εξελικτικές σχέσεις. Έπεται ότι όλες οι κυτταρικές μορφές ζωής ταξινομούνται βάσει της αλληλουχίας DNA που κωδικοποιεί το ριβοσωμικό τους RNA (rRNA). Ο προσδιορισμός αυτής της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας αποτελεί μέσο ταυτοποίησης όλων των μικροβίων και οδήγησε στην ανακάλυψη μιας άγνωστης ως τώρα Επικράτειας ζωντανών οργανισμών των *Αρχαίων* (βλέπε Κεφάλαιο 2).
2. Οι τεχνολογικές πρόοδοι στον τομέα της γενετικής μηχανικής. Με τη μελέτη της παθογένειας των λοιμώξεων σε μοριακό επίπεδο, ανακαλύπτουμε το ρόλο συγκεκριμένων γονιδίων και των προϊόντων τους στο παθογόνο μικρόβιο και στον ξενιστή. Η προσέγγιση αυτή υπόσχεται νέες ανακαλύψεις που θα εφαρμοσθούν στη θεραπεία και πρόληψη των λοιμώξεων. Η

ανακάλυψη των μεταθετών γενετικών στοιχείων, που μεταφέρουν γονίδια από έναν μικροοργανισμό σε άλλο (βλέπε Κεφάλαιο 6), αποτέλεσε μια πρόκληση στη μέχρι τώρα αντίληψή μας για το τι συνιστά ένα άτομο. Τα μεταφερόμενα γονίδια που κωδικοποιούν αντοχή στα αντιβιοτικά αποτελούν μείζον πρόβλημα στην καθημερινή ιατρική πράξη.

3. Η ανάπτυξη υπερευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA και RNA και της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) από τον Kary Mullis το 1986. Η μεγάλη αναλυτική ευαισθησία των μοριακών τεχνικών καθιστά πολύ ενδιαφέρουσα την προοπτική εφαρμογής τους στην καθημερινή κλινική πράξη για τη διάγνωση των λοιμώξεων. Ωστόσο, πρέπει να αντιμετωπιστούν πολλά προβλήματα πριν οι μέθοδοι αυτές αντικαταστήσουν την απομόνωση των μικροβίων στο εργαστήριο με καλλιέργεια, όπως γίνεται σήμερα.
4. Αρχικά η επανάσταση που έφερε ο Fred Sanger στην αλληλούχηση του DNA και αργότερα η εμφάνιση των τεχνολογιών μαζικής παράλληλης αλληλούχησης νουκλεοτιδίων (η λεγόμενη αλληλούχηση επόμενης γενιάς [NGS] ή αλληλούχηση υψηλής απόδοσης [HTS]), οδηγούν στην πεποίθηση ότι οι αναλύσεις γονιδιωμάτων και πολυμορφισμών θα αποτελούν ρουτίνα σε εργαστήρια με επαρκείς πόρους.

### Υγιεινή, θεραπεία και πρόληψη των λοιμώξεων

Οι προσπάθειες των Snow, Semmelweis, Lister και άλλων οδήγησαν στην κατανόηση της σημασίας της υγιεινής στην πρόληψη των λοιμώξεων. Η καθαριότητα στην καθημερινή νοσηλευτική φροντίδα άρχισε να εφαρμόζεται με σχολαστικότητα που άγγιζε τα όρια της νεύρωσης, ενώ παράλληλα, συμπληρωματικά με τις μεθόδους *αντισηψίας* εισήχθησαν στην κλινική πράξη και άσηπτες τεχνικές, δηλαδή η αποφυγή επαφής μεταξύ στείρων ιστών του σώματος και υλικών μολυσμένων με ζωντανούς μικροοργανισμούς. Πριν την εποχή των αντιβιοτικών, η εφαρμογή των κανόνων υγιεινής ήταν ζήτημα ζωής και θανάτου, γι' αυτό και ιδρύθηκαν πολλές σχολές Υγιεινής σε ολόκληρο τον κόσμο. Η δυνατότητα θεραπείας των λοιμώξεων με τη χρήση των αντιβιοτικών οδήγησε αργότερα σε παραμέληση των κανόνων υγιεινής και στη συνέχεια στα σύγχρονα προβλήματα, ιδιαίτερα τις νοσοκομειακές λοιμώξεις.

Η ανακάλυψη των φαγοκυττάρων και της χυμικής ανοσίας (της παραγωγής αντισωμάτων) στα τέλη του 19ου αιώνα, οδήγησε σε επανεξέταση της απόκρισης του οργανισμού στη λοίμωξη. Μια από τις συνέπειες αυτής της ανακάλυψης ήταν η χρησιμοποίηση αντισωμάτων που παράγονταν σε ένα ξενιστή για την προστασία

ενός άλλου (θεραπεία με χορήγηση αντιορών). Η επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θεαματική, όπως για παράδειγμα η χορήγηση αντιτοξίνης του τετάνου και της διφθερίτιδας που είχε σωτήρια για τα παιδιά αποτελέσματα. Ωστόσο, ορισμένες μόνο λοιμώξεις αντιδρούσαν αξιόπιστα στη θεραπεία με αντιορούς, ενώ οι ξένες πρωτεΐνες που εισάγονταν στον οργανισμό, προκαλούσαν συχνά αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ορονοσία). Οι παρατηρήσεις του Γερμανού γιατρού Paul Ehrlich (1854-1915) ότι οι χρωστικές που χρησιμοποιούνταν για τη χρώση μολυσμένων ιστών προσλαμβάνονταν περισσότερο από τα παράσιτα απ'ότι από τα κύτταρα του ξενιστή, καθώς και η ικανότητα του ανοσολογικού συστήματος να επιτυγχάνει *εκλεκτική τοξικότητα* συνέβαλαν στη διαμόρφωση της άποψης ότι θα μπορούσε ίσως να επιτευχθεί συστηματική χημειοθεραπεία των λοιμώξεων.

Το 1909 ο Ehrlich και οι συνεργάτες του εισήγαγαν στην κλινική πράξη το αρσενικούχο φάρμακο σαλβαρσάνη για τη θεραπεία της σύφιλης, το οποίο όμως δεν ανταποκρίθηκε στις προσδοκίες ότι θα κατέστρεφε το παράσιτο σαν "*ασημένια σφαίρα*", χωρίς να βλάπτει τον ξενιστή. Μια σημαντικότερη ανακάλυψη από εκείνη του Ehrlich έγινε το 1935 και περιγράφεται στη δημοσίευση του Gerhard Domagk (1895-1964) μέλους του γερμανικού συμβουλίου χρωστικών IG Farbenindustrie. Ο Domagk περιγράφει την αξιοσημείωτη δραστηριότητα του *prontosil*, παραγώγου μιας χρωστικής, έναντι των στρεπτόκοκκων, η οποία όπως αποδείχθηκε αργότερα, οφείλεται σε υποκατεστημένη ομάδα σουλφοναμίδης στο μόριό της, με άγνωστη ως τότε αντιβακτηριακή δραστηριότητα. Νωρίτερα, το 1928 ο Alexander Fleming ανακάλυψε τυχαία τις αντιβακτηριακές ιδιότητες του υφομύκητα *Penicillium notatum* αλλά δεν ήταν σε θέση να απομονώσει την υπεύθυνη ουσία και να εκμεταλλευθεί το θεραπευτικό της δυναμικό. Αυτό το πέτυχε ομάδα επιστημόνων από την Οξφόρδη, με επικεφαλής τον Αυστραλό παθολογοανατόμο Howard Florey (1898-1968), σημαίνοντας την έναρξη της εποχής των αντιβιοτικών, της σημαντικότερης θεραπευτικής εξέλιξης του 20ου αιώνα.

Την ίδια περίοδο στην Αμερική, ο γεννημένος στην Ουκρανία Selman Waksman (1888-1973), μικροβιολόγος με εξειδίκευση στα μικρόβια του εδάφους, ανέλαβε τη συστηματική αναζήτηση αντιβιοτικών ουσιών από μικρόβια του εδάφους, που στέφθηκε με επιτυχία το 1943, με την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης από έναν φοιτητή που έκανε το διδακτορικό του, τον Albert Schatz (1920-2005). Το κυνήγι των αντιβιοτικών επιτάχθηκε μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, με αποτέλεσμα την ανακάλυψη της χλωραμφενικόλης, των τετρακυκλινών και πολλών άλλων φυσικών, συνθετικών και ημισυνθετικών παραγώγων με αντιβακτηριακή δραστηριότητα.

Οι εξελίξεις αυτές καρποφόρησαν τη δεκαετία του

1970 και στα επόμενα 40 χρόνια δεν προέκυψαν νέες κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών έως ότου φτάσουμε στην πρώτη δεκαετία του αιώνα μας όπου εμφανίστηκαν τα κυκλικά λιποπεπτιδία και οι οξαζολιδιόνες. Αυτή η έλλειψη νέων παραγόντων συνοδεύτηκε από αύξηση της αντοχής στα αντιβιοτικά, η οποία θεωρείται από πολλούς ως η μεγαλύτερη απειλή για τη δημόσια υγεία στον 21ο αιώνα.

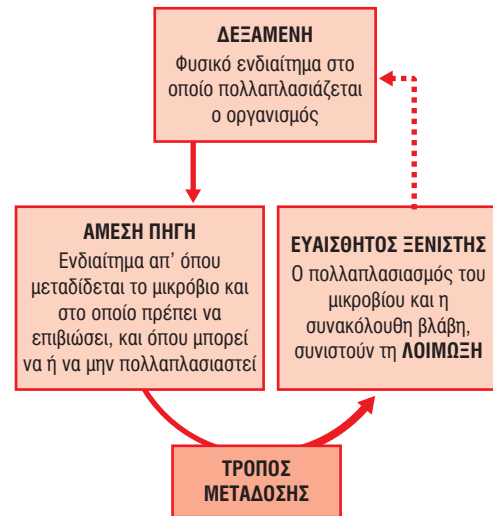
Αντίστοιχη εικόνα επικρατεί και στη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε πρωτόζωα, μύκητες, έλμινθες και ιούς. Η απειλή της ανάπτυξης αντοχής έναντι των φαρμακευτικών παραγόντων υπάρχει κι εκεί. Η εμφάνιση του HIV στη δεκαετία του 1980, η εξαιρετική προσπάθεια για την ανάπτυξη αντικών φαρμάκων και η σημαντική επιτυχία της αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας στη δεκαετία του 1990 ήταν και είναι ένας μεγάλος θρίαμβος, που αμαυρώνεται μόνο από το χάσμα μεταξύ της πρωταρχικής διάθεσης των φαρμάκων και της χορήγησής τους στους φτωχότερους πληθυσμούς.

## ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Προκειμένου να συλλάβει κανείς τους τρόπους αλληλεπίδρασης του μικροβιακού κόσμου με την ζωή του ανθρώπου, πρέπει να κατανοήσει τους διαφορετικούς τρόπους ζωής διαφόρων μικροβίων και το βαθμό στον οποίο εξαρτώνται από τον άνθρωπο. Υπάρχουν κάποια μικρόβια που έχουν απόλυτη ανάγκη τον άνθρωπο προκειμένου να πολλαπλασιαστούν, ενώ για άλλα η σχέση με τον άνθρωπο είναι μικρής σημασίας γιατί αναπαράγονται σε άλλα είδη ή περιβάλλοντα. Τα μικρόβια που εξαρτώνται από τον άνθρωπο χαρακτηρίζονται ως *υποχρεωτικώς ανθρώπινα παράσιτα*. Ελάχιστα από αυτά πρέπει υποχρεωτικά να προκαλέσουν νόσο, προκειμένου να αναπαραχθούν, και αυτά χαρακτηρίζονται *υποχρεωτικώς παθογόνα*. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η νόσος είναι τυχαίο φαινόμενο ή ακόμη και επιβλαβής για τη μακροχρόνια επιβίωση του μικροβίου. Οι παθογόνοι ιοί είναι υποχρεωτικώς ενδοκυττάρια παράσιτα του ανθρώπου, αν και συχνά προκαλούν υποκλινικές ή *ασυμπτωματικές* λοιμώξεις. Πολλοί ιοί χρησιμοποιούν μόνο ένα είδος ως ξενιστή. Η ευλογία για παράδειγμα, εξαλείφθηκε όχι μόνο εξαιτίας του αποτελεσματικού εμβολίου, αλλά και επειδή ο άνθρωπος ήταν ο μοναδικός ξενιστής του ιού. Αρκετά βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα και έλμινθες προσβάλλουν επίσης συγκεκριμένα είδη. Ένα βακτήριο για το οποίο η πρόκληση νόσου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση της συνέχισης της φυσικής του μετάδοσης, είναι το Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, από το οποίο είναι προσβεβλημένο το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού. Απ'όταν ο Pasteur απέδειξε την ανάγκη ύπαρξης αλυ-

σίδας μετάδοσης στη λοίμωξη, έγινε δυνατή η ένταξη των πηγών και των τρόπων μετάδοσης των λοιμώξεων μέσα σε ένα σχετικά απλό πλαίσιο. Κάθε λοίμωξη μεταδίδεται από *συγκεκριμένη πηγή* και φθάνει στο νέο της ξενιστή με *συγκεκριμένο τρόπο ή τρόπους μετάδοσης*. Στο παρασκήνιο αυτών των γεγονότων, ο μικροοργανισμός, που φυσικά αδιαφορεί για τις προσπάθειες μας να κατατάξουμε τον ίδιο και τις δραστηριότητές του, ζει και πολλαπλασιάζεται στο φυσικό του περιβάλλον. Το περιβάλλον αυτό ίσως να αποτελεί την άμεση πηγή της λοίμωξης, ίσως όχι, από την προοπτική της προσπάθειας ελέγχου μιας λοίμωξης όμως, το φυσικό περιβάλλον του μικροβιακού αιτίου συνιστά τη *δεξαμενή (reservoir) της λοίμωξης*. Τα παραπάνω φαίνονται σχηματικά στην Εικόνα 1.2. Η εξάλειψη της δεξαμενής οδηγεί σε εκρίζωση της λοίμωξης ενώ η εξάλειψη της άμεσης πηγής του μικροβίου, εφ' όσον αυτή δεν ταυτίζεται με τη δεξαμενή, οδηγεί σε περιορισμό της λοίμωξης.

Η μετάδοση των λοιμώξεων γίνεται με διάφορους τρόπους: από άλλα μολυσμένα άτομα με άμεση επαφή, από μολυσμένα αντικείμενα, όπως οι ιατρικές συσκευές ή κλινοσκεπάσματα, με την εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων που απελευθερώνονται από μολυσμένα άτομα στον αέρα, μέσω του νερού σε υδατογενείς λοιμώξεις και των τροφών σε τροφιμογενείς λοιμώξεις. Ο αριθμός πιθανών πηγών και τρόπων μετάδοσης των λοιμώξεων είναι τεράστιος, και συνεχώς ανακαλύπτονται νέες παραλλαγές τους. Οι επαγγελματίες υγείας αφιερώνουν



Εικόνα 1.2 Δεξαμενή, άμεση πηγή και τρόποι μετάδοσης των λοιμώξεων.

μεγάλο μέρος του χρόνου τους στην ανακάλυψη και τον έλεγχο αυτών των κινδύνων. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων πάντως, μεταδίδεται με γνωστούς τρόπους (Πίνακας 1.1), οι οποίοι πρέπει να γίνουν καλά κατανοητοί.

Μολονότι το κοινό θεωρεί τις λοιμώξεις ως μεταδοτικές ασθένειες, μεγάλο ποσοστό αυτών είναι *ενδογενείς*, δηλαδή προκαλούνται από μικροοργανισμούς που ανευρίσκονται υπό φυσιολογικές συνθήκες στον σώμα και οι οποίοι συνιστούν τη *φυσιολογική χλωρίδα* του ξενιστή. Η αφθονία αυτών των ειρηνικών συνταξιδιωτών μας προκαλεί συνήθως λοίμωξη όταν βρεθεί

Πίνακας 1.1 Παραδείγματα δεξαμενών, πηγών και τρόπων μετάδοσης

Λοίμωξη	Αίτιο	Δεξαμενή	Πηγή	Τρόπος μετάδοσης
Φαρυγγίτιδα	<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>a</sup> (βακτήριο)	Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα ανθρώπου	Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα ανθρώπου	Εξωγενής: αερομεταφερόμενα σταγονίδια
Στοματική καντιντίαση	<i>Candida albicans</i> (μύκητας)	Βλεννογόνοι ανθρώπου	Φυσιολογική χλωρίδα στόματος	Ενδογενής: υπερανάπτυξη σε λήψη αντιβιοτικών ή ανοσοκαταστολή
Τέτανος	<i>Clostridium tetani</i> (βακτήριο)	Έδαφος, έντερο ζώων	Περιβάλλον μολυσμένο με χώμα ή κόπρανα ζώων	Εξωγενής: διατρητικό τραύμα
Σύφιλη	<i>Treponema pallidum</i> (βακτήριο)	Μολυσμένα άτομα	Ασθενείς με σφιλιδικά έλκη ή δευτερογενή σύφιλη	Εξωγενής: σεξουαλική επαφή
Κίτρινος πυρετός <sup>b</sup>	Ιός κίτρινου πυρετού (ιός)	Πίθηκοι	Συνήθως μολυσμένα άτομα, ενίοτε πίθηκοι	Εξωγενής: δήγμα κουνουπιού
AIDS	Ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) (ιός)	Μολυσμένα άτομα	Συνήθως μολυσμένο αίμα	Εξωγενής: αιματογενής και σεξουαλική μετάδοση
Τοξοπλάσμωση <sup>b</sup>	<i>Toxoplasma gondii</i> (πρωτόζωο)	Γάτες	Ατελώς ψημένο κρέας, επαφή με κόπρανα γάτας	Εξωγενής: κατάποση

AIDS: Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας  
<sup>a</sup>Ένα από τα πολλά αίτια φαρυγγίτιδας  
<sup>b</sup>Παράδειγμα ζωνόσου

σε λάθος μέρος, λόγω τραυματισμού, χειρουργικής επέμβασης ή διαταραχής της ικανότητας του ξενιστή να αποτρέψει την εξάπλωση μικροβίων σε θέσεις όπου μπορεί να προκαλέσουν βλάβες. Η διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας από τα αντιβιοτικά επιτρέπει σε ανθεκτικά σε αυτά *ευκαιριακά* παθογόνα μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας ή του περιβάλλοντος να προκαλέσουν λοίμωξη.

Στην ενδογενή λοίμωξη η πηγή και η δεξαμενή της λοίμωξης συμπίπτουν και δεν υφίσταται ανάγκη μετάδοσης. Όταν η λοίμωξη προέρχεται από εξωτερική πηγή χαρακτηρίζεται ως *εξωγενής* και η δεξαμενή της είναι το φυσικό ενδιαίτημα του μικροοργανισμού. Όταν το φυσικό ενδιαίτημα ενός μικροβίου είναι κάποια ζώα, η λοίμωξη χαρακτηρίζεται ως *ζωνόσος*. Σε πολλές χώρες, λοιμώξεις από βακτήρια, ιούς, πρωτόζωα και έλμινθες μεταδίδονται με έντομα ή άλλα αρθρόποδα και χαρακτηρίζονται ως «*λοιμώξεις μεταδιδόμενες με αρθρόποδα*».

Η μελέτη της οικολογίας και μετάδοσης των νόσων, μεταξύ των οποίων και των λοιμώξεων, αποτελεί το αντικείμενο της *επιδημιολογίας*. Η επιδημιολογική επιτήρηση περιλαμβάνει παρακολούθηση του *επιπολασμού* (συνολικός αριθμός κρουσμάτων σε καθορισμένο πληθυσμό σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα) και της

*επίπτωσης* (αριθμός νέων κρουσμάτων σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα). Η γνώση των τρόπων με τους οποίους οι μικροοργανισμοί εξαπλώνονται και προκαλούν νόσο μέσα σε μια κοινότητα μας προσέφερε την απαραίτητη κατανόηση για τον καταρτισμό προγραμμάτων ελέγχου των λοιμώξεων, σε νοσοκομεία αλλά και στον ευρύτερο χώρο της κοινότητας. Με ανάλογο τρόπο, η παρακολούθηση του επιπολασμού και της επίπτωσης των λοιμώξεων σε ενδονοσοκομειακή, τοπική, εθνική και παγκόσμια κλίμακα μπορεί να συμβάλλει στη διαμόρφωση στρατηγικών, που θα ελαττώσουν τον αντίκτυπο συγκεκριμένων λοιμώξεων (παρακολούθηση των μεταλλαγών του ιού της γρίπης για την πρόληψη πανδημιών) ή ανθεκτικών στα φάρμακα μικροοργανισμών, όπως πλασμοδίων της ελονοσίας, μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και σταφυλόκοκκων. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και άλλες εθνικές ή διεθνείς υπηρεσίες επιτήρησης, εκτελούν αυτό το σημαντικό έργο και αξίζουν πλήρους υποστήριξης. Διότι, αν μην αυταπατόμαστε, παρά τα αντιβιοτικά, τους εμβολιασμούς, τις βελτιωμένες συνθήκες διαβίωσης και τις αποτελεσματικές υπηρεσίες υγείας (για όσους έχουν το προνόμιο να τις απολαμβάνουν), οι λοιμώξεις θα παραμείνουν η συχνότερη αιτία νοσηρότητας και πρώιμου θανάτου στο κοντινό μέλλον.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Brachman, P. S., & Abrutyn, E. (Eds.). (1999). *Bacterial infections of humans: Epidemiology*. New York: Springer.
- Brock, T. D. (Ed.). (1999). *Milestones in microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology.
- Bulloch, W. (1938). *The history of bacteriology*. Oxford: Oxford University Press.
- Collard, P. (1976). *The development of microbiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cox, F. E. G. (Ed.). (1996). *Illustrated history of tropical diseases*. London: Wellcome Trust.
- Foster, W. D. (1970). *A history of medical bacteriology and immunology*. London: Cox and Wyman.
- Greenwood, D. (2008). *Antimicrobial drugs: Chronicle of a twentieth century medical triumph*. Oxford: Oxford University Press.
- Grove, D. I. (1990). *A history of human helminthology*. Oxford: CAB International, Wallingford.
- Mann, J. (1999). *The elusive magic bullet: The search for the perfect drug*. Oxford: Oxford University Press.
- Waterson, A. P., & Wilkinson, L. (1978). *An introduction to the history of virology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Zinsser, H. (1935). *Rats, lice and history*. London: Routledge.

### Δικτυακοί τόποι

- Διαδικτυακή εκπαίδευση. EBI. Πρακτικό μάθημα περί αλληλούχησης νέας γενιάς. Διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/ebi-next-generation-sequencing-practical-course/how-to-take-course>. (Πρόσβαση Αύγουστος 2017).
- United Nations Children's Fund. The State of the World's Children 2006. <http://www.unicef.org/sowc06/>
- World Health Organization. *Infectious diseases*. [http://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/)