



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)

ΓΕΝΕΤΙΚΗ – ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ - ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

«ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

ΑΝΑΧΩΡΛΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)
ΓΕΝΕΤΙΚΗ – ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ - ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)
«ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

ΑΝΑΧΩΡΛΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Όνομα : Αναχωρλή Καλλιόπη

Τίτλος : Γενετικές Συσχετίσεις σε Αυτοάνοσα Νοσήματα.

Ημερομηνία παρουσίασης : 05/05/2022

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή Αξιολόγησης:

1. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ.
1. ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΟΥ ΠΜΣ ΒΒΕ.
2. ΣΥΡΡΟΥ ΜΑΡΙΚΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ/ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, ΜΕΛΟΣ.

Αυτή η εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου, η οποία αποτέλεσε πηγή έμπνευσης και μου έμαθε να πιστεύω στα θέλω μου και να τα κυνηγάω...

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στους καθηγητές μου, τον κύριο Ευαγγέλου Ευάγγελο, την κυρία Βεζυράκη Πατρώνα και την κυρία Σύρρου Μαρίκα που στήριξαν από την αρχή την προσπάθεια μου και ανέλαβαν να με βοηθήσουν...

Πρόλογος

Τις τελευταίες δεκαετίες οι περιβαλλοντικές αλλαγές, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και το έντονο άγχος φαίνεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία. Επίσης η συχνότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό, αν και οι μελέτες για αυτά είναι περιορισμένες προς το παρόν. Ωστόσο, οι επιπτώσεις τους στην υγεία είναι σοβαρές και η μη έγκυρη διάγνωση τους μπορεί να αποβεί μοιραία. Παρόλο που συχνά σχετίζονται με το στρες, αρκετοί είναι οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα οι οποίοι έχουν οικογενειακό ιστορικό είτε με τη συγκεκριμένη νόσο είτε με κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την ισχυρή επίδραση των γενετικών παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη της νόσου. Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο να μελετήσει τη γενετική συσχέτιση της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας, μιας εκ των πιο συχνών αυτοάνοσων ασθενειών, με τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα και να εντοπίσει κοινά γονίδια και οδούς που εμπλέκονται σε πολλαπλές ασθένειες. Τέλος, θα μπορούσε να αποτελέσει κίνητρο για περαιτέρω μελέτη έτσι ώστε μελλοντικά να καταστεί εφικτή και ευκολότερη η έγκαιρη διάγνωση ερευνώντας το οικογενειακό ιστορικό και τα γονίδια των ασθενών καθώς και να βρεθούν νέοι θεραπευτικοί στόχοι, προλαμβάνοντας έτσι τις σοβαρές επιπτώσεις για την υγεία και συμβάλλοντας στην μείωση της θνησιμότητας.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	4
1.1. Ανοσοποιητικό σύστημα και αυτοάνοσα νοσήματα	4
2. Περιγραφή των αυτοάνοσων νοσημάτων	7
2.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	7
2.2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	11
2.3. Κοιλιοκάκη	17
2.4. Πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων	23
2.5. Ελκώδης κολίτιδα	27
2.6. Νόσος του Crohn	30
2.7. Πολλαπλή σκλήρυνση	32
2.8. Άσθμα	36
2.9. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	39
2.10. Ατοπική Δερματίτιδα – Έκζεμα	41
3. Σκοπός	45
4. Μέθοδοι	48
4.1. Γενετικές συσχετίσεις	48
4.1.1. Εισαγωγή	48
4.1.2. Υπολογισμός	48
4.1.3. Πολλαπλές συγκρίσεις	53
4.2. Ανάλυση εμπλουτισμού	55
4.2.1. Εισαγωγή	55
4.2.2. Υπολογισμός	56
5. Αποτελέσματα	58
6. Συζήτηση	63
7. Συμπεράσματα	70
Περίληψη στην Ελληνική γλώσσα	71
Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα	73
Παράρτημα	74
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	80

1. Εισαγωγή

1.1. Ανοσοποιητικό σύστημα και αυτοάνοσα νοσήματα

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την άμυνα του οργανισμού και χωρίζεται σε δύο υποσυστήματα που καθορίζονται από την ταχύτητα και την ειδικότητα της αντίδρασης. Το πρώτο υποσύστημα είναι το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο περιλαμβάνει τα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος όπως είναι τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, που αποτελούν την άμεση άμυνα του οργανισμού. Η έμφυτη απόκριση είναι ταχεία, ωστόσο μπορεί να βλάψει και τους φυσιολογικούς ιστούς λόγω έλλειψης ειδικότητας (Parkin and Cohen 2001). Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από αντιγονοειδικές αντιδράσεις μέσω T λεμφοκυττάρων και B λεμφοκυττάρων. Παρόλο που χρειάζονται αρκετές ημέρες ή εβδομάδες για να αναπτυχθεί, το συγκεκριμένο σύστημα έχει μνήμη και είναι ακριβές. Ως αποτέλεσμα, η κάθε επόμενη έκθεση οδηγεί σε πιο αποτελεσματική και ταχεία απόκριση (Parkin and Cohen 2001).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν λόγω υπερβολικής και λανθασμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος εναντίον μορίων και κυττάρων του ίδιου του οργανισμού, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται βλάβες σε ιστούς και όργανα του σώματος. Ως εκ τούτου, κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τα όργανα και τους ιστούς που πλήττονται. Πλέον είναι γνωστό πως υπάρχει ένα αυτοάνοσο νόσημα για σχεδόν κάθε όργανο στο ανθρώπινο σώμα (Marrack, Kappler et al. 2001). Η κύρια αιτία που τα προκαλεί είναι κυρίως η λανθασμένη λειτουργία των αντισωμάτων και των T-λεμφοκυττάρων που αντιδρούν σε αυτοαντιγόνα (Wang, Wang et al. 2015). Για να χαρακτηριστεί μία ασθένεια ως αυτοάνοση θα πρέπει να πληρούνται τρία συγκεκριμένα κριτήρια (αξιώματα Βιτέμπσκι), τα οποία είναι (van Gaalen, Ioan-Facsinay et al. 2005):

- Μια αυτοάνοση αντίδραση με τη μορφή αυτοαντισώματος ή κυτταρομεσολαβούμενης ανοσολογικής απόκρισης.
- Το σχετικό αυτοαντιγόνο πρέπει να είναι γνωστό.
- Αναπαραγωγή της αυτοάνοσης νόσου σε πειραματόζωα.

Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό και καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Παρόλα αυτά αξιοσημείωτη είναι και η συμμετοχή των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως χημικές ουσίες, λοιμώξεις, διατροφή και εντερική δυσβίωση (Vojdani 2014).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός των αυτοάνοσων ασθενειών (AD) έχουν σημειώσει σημαντική αύξηση τα τελευταία 30 χρόνια, με τις ρευματικές, ενδοκρινολογικές και γαστρεντερικές αυτοάνοσες ασθένειες να σημειώνουν την μεγαλύτερη αύξηση. Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2015, η οποία ήταν βασισμένη σε επιδημιολογικές μελέτες 30 ετών, σημειώθηκε σημαντική αύξηση του ποσοστού επίπτωσης και επιπολασμού των αυτοάνοσων ασθενειών ανά έτος παγκοσμίως, με τις ρευματικές, ενδοκρινολογικές και γαστρεντερικές αυτοάνοσες ασθένειες να παρουσιάζουν ετήσιο ποσοστό αύξησης της τάξεως των 7.1% ,6.3% και 6.2% αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες αυξήσεις συχνότητας των αυτοάνοσων νοσημάτων στις Δυτικές και Βόρειες χώρες συγκριτικά με αυτές στην Ανατολή και το Νότο, καταδεικνύοντας έτσι πως πέραν των γενετικών παραγόντων, επιδρούν στην ανάπτυξη και εκδήλωση των νοσημάτων αυτών και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η έκθεση σε χημικά, οι γρήγοροι ρυθμοί ζωής και το άγχος της καθημερινότητας (Lerner, Jeremias et al. 2015).

Ένα από τα πιο σημαντικά και συχνά αυτοάνοσα νοσήματα είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, στην οποία και εστιάζει η παρούσα μελέτη. Έχουν βρεθεί

διάφορα γονίδια που καταδεικνύουν τη γενετική συσχέτιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως και έχουν μελετηθεί πολλαπλές οδοί που εμπλέκονται στην αυτοανοσία. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) έχει συσχετιστεί ισχυρά με αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) , η κοιλιοκάκη, η πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων (PBC) γνωστή και ως πρωτοπαθής χολική κίρρωση. Υπάρχουν επίσης και κάποια άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ), η νόσος του Crohn (CD), η πολλαπλή σκλήρυνση (MS), η ατοπική δερματίτιδα, το άσθμα και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC), τα οποία αν και δεν έχουν συσχετιστεί στενά με την ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχουν εντούτοις κάποια κοινά χαρακτηριστικά.

2. Περιγραφή των αυτοάνοσων νοσημάτων

2.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια αρκετά συχνή αυτοάνοση ασθένεια που προκαλεί φλεγμονή, πόνο και δυσκαμψία στις αρθρώσεις και η οποία είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Στην περίπτωση της ΡΑ το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στον αρθρικό υμένα των αρθρώσεων, ο οποίος παράγει το υγρό που βοηθά στην ομαλή κίνηση αυτών. Η φλεγμονή προκαλεί πάχυνση του υμένα και πόνο στην συγκεκριμένη περιοχή. Επιπλέον, η κίνηση της συγκεκριμένης άρθρωσης ενδέχεται να είναι δυσκολότερη (ArthritisFoundation 2021). Η φλεγμονή και η ιστική καταστροφή του αρθρικού υμένα είναι αποτέλεσμα αλληλοεπιδράσεων μεταξύ των διάφορων κυττάρων (μακροφάγα, ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα) και προϊόντων τους (π.χ. ένζυμα και κυτοκίνες) που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διεργασία (Kaufman and Mckee 2007, Αρχιμανδρίτης 2010). Συνήθως επηρεάζει τις μικρές αρθρώσεις στα χέρια και τα πόδια, αλλά μπορεί να προσβάλει και μεγαλύτερες αρθρώσεις στα γόνατα ή στους αστραγάλους. Τέλος, η ΡΑ είναι δυνατόν να συνοδεύεται από εξωαρθρικές εκδηλώσεις ως αποτέλεσμα της προσβολής διαφόρων ιστών και οργάνων όπως τα μάτια, η καρδιά, το στόμα, το δέρμα, το καρδιαγγειακό σύστημα και οι πνεύμονες (ArthritisFoundation 2021).

Στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου συντελούν τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ο ισχυρότερος από τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου είναι ένα σύνολο αλληλίων που κωδικοποιεί μια σειρά αντιγόνων γνωστά ως ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leucocyte Antigen: HLA) κλάσης II. Συνολικά τα αλληλία αυτά έχει υπολογιστεί ότι συνεισφέρουν περίπου στο 40% του συνολικού γενετικού κινδύνου για την ΡΑ, αν και κάποιες μελέτες έχουν βρει

μικρότερα ποσοστά (Deane, Demoruelle et al. 2017). Πρόσθετοι γενετικοί παράγοντες έχουν επίσης συσχετιστεί με την ΡΑ όπως για παράδειγμα ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο PTPN22, ο οποίος χαμηλώνει το επίπεδο για την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων (Deane, Demoruelle et al. 2017). Επιπλέον μελέτες έχουν σημειώσει τη συμμετοχή των TNFAIP3, CCL21, STAT4, ARID5B, DRAIC, MMEL1/TNFRSF14, RUNX1, TYK2, IL2RA, IRF5, IRF8, PADI4, REL, CD2, CD28, CD5, CD40, CD247, GATA3, IL6R, IL2RB, IL2-IL21, AFF3, RASGRP1, SPRED2, IRAK1, ANKRD55, PRKCQ, RBPJ, TAGAP, BLK, CTLA4, CCR6, SH2B3, UBASH3A, UBE2L3 (Eyre, Bowes et al. 2012, Zhernakova, Stahl et al. 2011). Παρόλα αυτά, τα γονίδια από μόνα τους ενδέχεται να μην οδηγήσουν στην εμφάνιση της ΡΑ, καθώς μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων έχουν δείξει ότι ο βαθμός συμφωνίας ήταν 12-15%. Επίσης η κληρονομικότητα υπολογίζεται μεταξύ 40-50% για περιπτώσεις ασθενών με θετικό ρευματοειδή παράγοντα και 20-30% για ασθενείς με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα (Frisell, Saevarsdottir et al. 2016, Riaz and Kontzias 2020).

Αρκετοί περιβαλλοντολογικοί έχουν μελετηθεί αναφορικά με την επίδραση τους στον κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ αλλά τα τεκμήρια είναι ισχυρά κυρίως σε σχέση με το κάπνισμα. Αν και η ακριβής επίδραση του καπνίσματος δεν είναι γνωστή, έχει βρεθεί ότι το μακροχρόνιο κάπνισμα σχετίζεται με υψηλότερες τιμές για τον ρευματοειδή παράγοντα και τα κυκλικά κιτρουλλιωμένα πεπτιδία που αποτελούν ενδείξεις ΡΑ (Deane, Demoruelle et al. 2017). Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί σε μικρότερο βαθμό είναι η έκθεση σε σκόνη και διοξείδιο του πυριτίου στον χώρο εργασίας, η μόλυνση του αέρα ή η λήψη ω-3 λιπαρών οξέων (Deane, Demoruelle et al. 2017). Επίσης, διαταραχές στην ορμονική ισορροπία ενδέχεται να επηρεάζουν την έκβαση της νόσου, καθώς κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι τα

συμπτώματα της ΡΑ υποχωρούν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ γυναίκες που μπαίνουν νωρίς στην εμμηνόπαυση (<40 έτη) έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα (Bengtsson, Malspeis et al. 2017). Τέλος, προστατευτική φαίνεται πως είναι η επίδραση του θηλασμού όπως επίσης και η λήψη ορμονικής θεραπείας και αντισυλληπτικών χαπιών (Deane, Demouelle et al. 2017).

Στα πρώτα στάδια της ΡΑ οι ασθενείς ίσως να μην παρατηρήσουν πρήξιμο ή ερεθισμό στις αρθρώσεις αλλά θα νιώσουν πόνο που μπορεί να διαρκέσει για περισσότερο από 6 εβδομάδες. Ένα κύριο γνώρισμα της συγκεκριμένης ασθένειας είναι η πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων το πρωί για μεγάλο χρονικό διάστημα (>30 λεπτά). Συνήθως οι μικρές αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών επηρεάζονται πρώτα, ενώ χαρακτηριστική είναι και η συμμετρικότητα των συμπτωμάτων και στις δύο πλευρές του σώματος (ArthritisFoundation 2021). Συχνές είναι και οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις, οι οποίες μερικές φορές είναι δυνατόν να προηγηθούν της αρθρίτιδας (Kaufman and Mckee 2007, Αρχιμανδρίτης 2010). Κάποιες από τις πιο συχνές είναι:

- Τα ρευματοειδή οζίδια που εμφανίζονται στο δέρμα των περιοχών πάνω από τις προσβεβλημένες αρθρώσεις.
- Η προσβολή των οφθαλμών που εκδηλώνεται με ξηροφθαλμία και πόνο.
- Το σύνδρομο Sjögren που εκδηλώνεται με ξηροστομία και ξηροφθαλμία.
- Το σύνδρομο Felty που εκδηλώνεται με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και σπληνομεγαλία.
- Νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.
- Πνευμονικές εκδηλώσεις, όπως πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονική ίνωση και πλευρίτιδα.
- Καρδιακές εκδηλώσεις, όπως περικαρδίτιδα και καρδιακή ανεπάρκεια.

- Ρευματοειδής αγγειίτιδα, η οποία μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα με εξελκώσεις, αλλά και ως αγγειίτιδα των αγγείων μεσαίου μεγέθους.
- Νεφρικές και γαστρεντερικές εκδηλώσεις.

Δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο πρωτόκολλο για την διάγνωση της νόσου. Συνήθως η διάγνωση γίνεται από εξειδικευμένους και έμπειρους ρευματολόγους βάση των συμπτωμάτων (ένταση και χρονική διάρκεια αυτών), το ιστορικό (τόσο του ίδιου του ασθενούς όσο και το οικογενειακό), τις απεικονιστικές εξετάσεις (ακτινογραφία, υπέρηχο και μαγνητική τομογραφία) καθώς και τις εργαστηριακές και αιματολογικές εξετάσεις. Στις αιματολογικές εξετάσεις ο γιατρός ελέγχει δείκτες φλεγμονής και πρωτεΐνες σχετικές με την ΡΑ. Ο δείκτης ΤΚΕ (Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών) όπως επίσης και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP (C-reactive protein) είναι δείκτες φλεγμονής. Υψηλά επίπεδα σε ένα από τα δύο, μαζί με στοιχεία από άλλες εξετάσεις βοηθούν στην σωστή διάγνωση της ασθένειας. Επιπλέον, ο ρευματοειδής παράγοντας εντοπίζεται σε περίπου 80% των ασθενών και αντισώματα στα κυκλικά κιτρουλλιωμένα πεπτίδια (CCP) ανιχνεύονται σε 60-70% των ασθενών. Παρόλα αυτά είναι πιθανόν να μην ανιχνευτούν σε ασθενείς στα πρώτα στάδια της ασθένειας όπως επίσης και να ανιχνευτούν σε άτομα χωρίς ΡΑ. Τέλος, οι απεικονιστικές εξετάσεις θα δείξουν κατά πόσο έχουν επηρεαστεί τα οστά (ArthritisFoundation 2021).

Δεν υπάρχει ακόμα κάποια θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και κύριος σκοπός είναι ο μετριασμός των συμπτωμάτων και η ελαχιστοποίηση των βλαβών στις αρθρώσεις. Οι κύριοι άξονες της θεραπείας είναι οι ακόλουθοι τρεις: φαρμακευτική αγωγή, φυσιοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση (hygeia.gr).

Μια πρόσφατη μελέτη παγκόσμιας κλίμακας υπολόγισε το φορτίο νοσηρότητας της ΡΑ για την περίοδο 1990-2017. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή ο επιπολασμός της

PA ανέρχεται σε 247 ανά 100.000 πληθυσμό και η επίπτωση σε 15 ανά 100.000 πληθυσμό (Safiri, Kolahi et al. 2019). Το φορτίο νοσηρότητας παρουσίασε κάμψη για την περίοδο 1990-2012, αλλά την επόμενη πενταετία παρουσιάστηκε αυξητική τάση. Σε περιφερειακό επίπεδο, ο επιπολασμός της PA ήταν υψηλότερος στη Βόρεια Αμερική (379/100.000), τη Δυτική Ευρώπη (347/100.000) και την Καραϊβική (339/100.000). Αντίθετα, τις χαμηλότερες τιμές σημείωναν οι χώρες στην Νοτιοανατολική Ασία (101/100.000), στην Ωκεανία (135/100.000) και στη Δυτική υπο-Σαχάρια Αφρική (136/100.000) (Safiri, Kolahi et al. 2019). Ο ρυθμός επίπτωσης ήταν επίσης υψηλότερος στη Βόρεια Αμερική (22.5/100.000), στη Νότια Ασία (20.7/100.000) και στη Δυτική Ευρώπη (20.4/100.000) και χαμηλότερος στη Νοτιοανατολική Ασία (6.2/100.000), στην Ωκεανία (7.9/100.000) και στη Δυτική υπο-Σαχάρια Αφρική (8.5/100.000) (Safiri, Kolahi et al. 2019). Επιπλέον, παρατηρήθηκε συνολική αύξηση όσον αφορά τον επιπολασμό καθώς και την επίπτωση της PA σε παγκόσμιο επίπεδο κατά 7.4% και 8.2% αντίστοιχα, με διαφορές ωστόσο μεταξύ των διαφόρων περιφερειών. Τέλος, μια μελέτη του 2006, υπολόγισε ότι ο επιπολασμός της PA στη Ελλάδα ήταν 0.68% με διαφορετικές τιμές ανά φύλο. Συγκεκριμένα, το ποσοστό επιπολασμού ήταν 1% για τις γυναίκες και 0.3% για τους άντρες (Andrianakos, Trontzas et al. 2006).

2.2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Ο Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια χρόνια, πολυοργανική αυτοάνοση νόσος. Μπορούν να εμφανιστούν ελαττώματα σε πολλά μέρη του ανοσολογικού συστήματος με αποτέλεσμα μια μεγάλη ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Ο ΣΕΛ είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών ελαττωμάτων τόσο

στο έμφυτο όσο και στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα με αλλοιωμένη ανοσολογική ανοχή, υπερενεργοποίηση T- και B-κυττάρων, μειωμένη ικανότητα εκκαθάρισης ανοσοσυμπλεγμάτων και αποπτωτικών κυττάρων και αποτυχία πολλαπλών ρυθμιστικών μηχανισμών εντός του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχει μη φυσιολογική απελευθέρωση ενδοκυτταρικών αντιγόνων, για παράδειγμα λόγω μη ρυθμισμένης απόπτωσης. Κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος παράγουν κυτοκίνες, όπως η ιντερφερόνη άλφα, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου και η ιντερλευκίνη-1 με μη φυσιολογική ρύθμιση της ιντερφερόνης τύπου-1. Η συμμετοχή των B-κυττάρων, ανεξάρτητα από την παραγωγή αντισωμάτων, μπορεί επίσης να συμβεί μέσω παρουσίασης αντιγόνων, της ενεργοποίησης T-κυττάρων και της διαμόρφωσης δενδριτικών κυττάρων. Τα T-κύτταρα συμβάλλουν επίσης στην αυτοανοσία μέσω ελαττωμάτων που σχετίζονται με τη λειτουργία των CD8⁺ και T-reg κυττάρων (Shaikh, Jordan et al. 2017). Η πολύπλευρη φύση του ΣΕΛ φανερώνεται από τον αριθμό των διαφορετικών συστημάτων και οργάνων που μπορούν να προσβληθούν. Το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων περιλαμβάνει διαφόρων ειδών επιπλοκές όπως: βλεννογονοδερματικές, μυοσκελετικές, αιματολογικές, καρδιοπνευμονικές, νεφρικές καθώς και σχετικές με το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι οποίες μπορούν να εκδηλώνονται με διαφορετικούς τρόπους. Αυτή η ποικιλομορφία εμφάνισης, η αλλαγή των κλινικών χαρακτηριστικών και η κυμαινόμενη πορεία της νόσου συχνά παρουσιάζει προκλήσεις στη διάγνωση και τη διαχείριση που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη βλάβη σε ζωτικά όργανα. Η νεφρίτιδα λύκου και ο νευροψυχιατρικός λύκος θεωρούνται οι πιο σοβαρές μορφές προσβολής οργάνων και μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά μειωμένο προσδόκιμο ζωής (Kaul, Gordon et al. 2016, Shaikh, Jordan et al. 2017).

Η συχνότητα του ΣΕΛ διαφέρει ανάλογα την γεωγραφική περιοχή, που σημαίνει ότι και οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες έχουν κάποια επίδραση στην εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, ο οικογενειακός διαχωρισμός και τα υψηλά ποσοστά συμφωνίας σε πανομοιότυπα δίδυμα υποδηλώνουν ισχυρή γενετική συμβολή, αν και δεν υπάρχει εμφανές πρότυπο κληρονομικότητας. Τα αντίστοιχα ποσοστά συμφωνίας που έχουν αναφερθεί σε μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων είναι έως και 50%. Ακόμη, περισσότερα από 50 γονίδια ή γονιδιωματικοί τόποι έχουν ταυτοποιηθεί ότι σχετίζονται με τον ΣΕΛ, τα περισσότερα εκ των οποίων κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα γονίδια σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ως απόκριση σε ξένα αντιγόνα, τη δημιουργία αυτοαντιγόνων και την ενεργοποίηση του έμφυτου και επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος. Ορισμένες γονιδιακές μεταλλάξεις που είναι σπάνιες, αλλά θεωρούνται πολύ υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΕΛ περιλαμβάνουν τα C1q, C1r, C1s, C4, C2 και TREX1. Μερικά από τα άλλα γονίδια που σχετίζονται, περιλαμβάνουν τα HLA-DRB1, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DRX, TNFAIP3, STAT-4, STAT-1, TLR-7, IRAK1/MECP2, IRF5-TNPO3, ITGAM (Justiz Vaillant, Goyal et al. 2021) καθώς και τα PTPN22, UBE2L3, IL-2RA, IL2-IL21, TYK2, BLK (Langefeld, Ainsworth et al. 2017) . Είναι καλά τεκμηριωμένο όμως ότι ορισμένοι γενετικοί παράγοντες δεν μοιράζονται μεταξύ όλων των ασθενών με ΣΕΛ, υποδηλώνοντας συσχέτιση με συγκεκριμένους φαινοτύπους της ασθένειας (Ceccarelli, Perricone et al. 2015).

Αναφορικά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ένας από τους σημαντικότερους που έχει μελετηθεί είναι το κάπνισμα. Δύο μετά-αναλύσεις που έχουν γίνει έχουν δείξει ότι το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του λύκου, ενώ δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στους πρώην και μη καπνιστές (Costenbader,

Kim et al. 2004, Jiang, Li et al. 2015). Επίσης, στην πιο πρόσφατη από τις δυο μελέτες παρατηρήθηκε μια διαφορά ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή των επιμέρους μελετών. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για τους καπνιστές ήταν μεγαλύτερος στην Ευρώπη και την Ανατολική Ασία αλλά όχι στην Βόρεια Αμερική, ενώ μόνο οι μελέτες από την Ευρώπη έδειξαν αυξημένο κίνδυνο και για τους πρώην καπνιστές (Jiang, Li et al. 2015). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση στο πυρίτιο στον χώρο εργασίας αυξάνει έως και 10 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης λύκου, ενώ πιθανή είναι και η αλληλεπίδραση του με άλλους παράγοντες όπως το κάπνισμα (Carter, Barr et al. 2016). Η κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας ακόμα παράγοντας που έχει μελετηθεί με ορισμένες μελέτες, αλλά όχι όλες, να παρατηρούν μια προστατευτική σχέση (Carter, Barr et al. 2016). Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη στην κοόρτη Nurses' Health Study έδειξε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (≥ 5 γραμμάρια ή 0.5 ποτό/μέρα) σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λύκου στις γυναίκες (Barbhaiya, Lu et al. 2017). Για άλλους παράγοντες όπως η έλλειψη βιταμίνης D, η ατμοσφαιρική ρύπανση και η έκθεση σε εντομοκτόνα, τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα αναφορικά με την επίδραση τους.

Χαρακτηριστική είναι η μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων στους ασθενείς με ΣΕΛ, τα οποία μιμούνται αυτά άλλων ασθενειών λόγω της εμπλοκής διαφόρων οργάνων στην συγκεκριμένη νόσο. Κάποια συνήθη συμπτώματα είναι ο πυρετός, η αρθρίτιδα, τα εξανθήματα και η γενικότερη κούραση. Πέραν αυτών υπάρχει πλήθος άλλων συμπτωμάτων όπως για παράδειγμα υπέρταση, πονοκέφαλος, κοιλιακό άλγος, αναιμία, φωτοευαισθησία κτλ. ανάλογα με το ποιο όργανο εμπλέκεται (Shaikh, Jordan et al. 2017, Kiriakidou and Ching 2020).

Η διάγνωση της ασθένειας μπορεί να είναι δύσκολη (1) στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου ο αριθμός των κλινικών χαρακτηριστικών είναι μικρός, (2) όταν τα τεστ

αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) είναι αρνητικά ή (3) σε σπάνιες αλλά βαριές μορφές της νόσου. Για παράδειγμα, 20% των ασθενών σε κάποια στιγμή θα έχουν αρνητικό τεστ ANA, ενώ ακόμα μικρότερο ποσοστό θα έχει ΣΕΛ με μόνιμα αρνητικά τεστ ANA. Η διάγνωση του ΣΕΛ βασίζεται σε κλινικές εξετάσεις ενώ πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της ανοσοποιητικής απόκρισης ή φλεγμονής των οργάνων. Σήμερα χρησιμοποιούνται τρία διαγνωστικά εργαλεία (ACR-1997, SLICC-2012 και EULAR/ACR-2019) για την ανίχνευση του ΣΕΛ. Θετικά ANA είναι απαραίτητα για την κατηγοριοποίηση με βάση τα SLICC-2012 και EULAR/ACR-2019. Τα SLICC και EULAR/ACR έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε περιπτώσεις ασθενών σε αρχικό στάδιο, ενώ το EULAR/ACR έχει την μεγαλύτερη ειδικότητα. Παρόλα αυτά είναι πιθανόν κάποιοι ασθενείς να μην ανιχνευτούν (Fanouriakis, Tziolos et al. 2021).

Η θεραπεία του ΣΕΛ περιλαμβάνει την χρήση ανθελονοσιακών, κορτικοστεροειδών, και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, βιολογικές θεραπείες καθώς και την ανίχνευση και διαχείριση συννοσηροτήτων. Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση των εξάρσεων της νόσου και στη συνέχεια η διατήρηση αυτής της κατάστασης. Η ακριβής θεραπεία που χορηγείται εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και το σύστημα οργάνων που εμπλέκονται. Η ήπια μορφή ΣΕΛ μπορεί να αντιμετωπιστεί με ανθελονοσιακά φάρμακα όπως η υδροξυχλωροκίνη αν και συνήθως απαιτούνται ισχυρότερα ανοσοκατασταλτικά. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συχνά αντενδείκνυνται λόγω των αυξημένων καρδιαγγειακών κινδύνων, αλλά η βραχυπρόθεσμη χρήση για καθορισμένο χρονικό διάστημα μπορεί να είναι αποδεκτή. Η αντιμετώπιση της νεφρίτιδας του λύκου βασίζεται στην έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση, ακολουθούμενη από θεραπεία συνήθως με μυκοφαινολική μοφετίλη ή κυκλοφωσφαμίδη. Οι νέες θεραπείες στρέφονται κυρίως στον ρόλο των B-

κυττάρων εξαιτίας της επίδρασης τους στην εμφάνιση της νόσου (Shaikh, Jordan et al. 2017).

Οι εκτιμήσεις αναφορικά με την επίπτωση, τον επιπολασμό και την θνησιμότητα του συστηματικού ερυθριματώδη λύκου διαφέρουν αρκετά ανάμεσα στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Σύγχρονες μετρήσεις αναφορικά με την συχνότητα του λύκου στην Βόρεια Αμερική παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές, με την επίπτωση να κυμαίνεται μεταξύ 3.7 και 49 ανά 100.000 ανθρωποέτη και τον επιπολασμό μεταξύ 48 και 366.6 ανά 100.000 πληθυσμό. Ακόμη, η συχνότητα είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες αλλά και σε άτομα άλλων εθνοκοιτήτων πλην λευκών (Barber, Drenkard et al. 2021). Η θνησιμότητα το 2013 ήταν 0.34 ανά 100.000 πληθυσμό μειωμένη κατά 24.4% από την αντίστοιχη τιμή για το 1968. Ωστόσο, η μείωση αυτή ήταν μικρότερη σε σχέση με τον θάνατο από κάποια άλλη αιτία πλην λύκου (Yen, Shaheen et al. 2017). Η επιδημιολογική κάλυψη στην Ευρώπη είναι ελλιπής μιας και δεν υπάρχει ομοιόμορφη αντιπροσώπευση όλων των περιοχών. Παρατηρήθηκαν και εδώ μεγάλες διακυμάνσεις στην επίπτωση και στον επιπολασμό με την πρώτη να κυμαίνεται μεταξύ 1.5 και 7.4 ανά 100.000 ανθρωποέτη και τον δεύτερο μεταξύ 29 και 210 ανά 100.000 πληθυσμό, με τις συγκρίσεις μεταξύ των χωρών να καθίστανται δύσκολες καθώς δεν υπάρχει κάποιο ομοιόμορφο σύστημα καταγραφής (Barber, Drenkard et al. 2021). Ιδιαίτερη είναι η περίπτωση μιας μελέτης για τον ΣΕΛ από την Κρήτη, η οποία ήταν αυτή με την μεγαλύτερη επίπτωση (7.4/100.000 ανθρωποέτη) και τον δεύτερο πιο μεγάλο επιπολασμό (123/100.000 πληθυσμό) (Gergianaki, Fanouriakis et al. 2017). Η επίπτωση στις γυναίκες ήταν πέντε φορές μεγαλύτερη έναντι των αντρών, με την κορύφωση της μάλιστα να ανέρχεται νωρίτερα (30-50 έτη έναντι 50-70 έτη). Επίσης, ο επιπολασμός στις γυναίκες είναι και αυτός περίπου εννιά φορές μεγαλύτερος έναντι των αντρών, σημειώνοντας μάλιστα μια απότομη αύξηση κοντά στην εφηβεία στις

γυναίκες, ενώ για τους άντρες η καμπύλη είναι πιο ομαλή. Οι δείκτες θνησιμότητας είναι πιο ομοιογενείς και συγκλίνουν σε διπλάσιο κίνδυνο έναντι του γενικού πληθυσμού με τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τις μολύνσεις να είναι οι βασικότερες αιτίες (Barber, Drenkard et al. 2021). Τέλος, αναφορικά με άλλες γεωγραφικές περιοχές, η πληροφορία είναι πιο περιορισμένη και χαμηλότερης ποιότητας. Παρόλα αυτά οι εκτιμήσεις για την επίπτωση στην Νότια Αμερική ήταν 1.4-6.3 ανά 100.000 ανθρωποέτη και στην Ασία 2.5-8.6 ανά 100.000 ανθρωποέτη. Οι τιμές για τον επιπολασμό ήταν 24.3-126.3, 20.6-103 και 13-52 ανά 100.000 πληθυσμό σε Νότια Αμερική, Ασία και Ωκεανία αντίστοιχα (Barber, Drenkard et al. 2021).

2.3. Κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη (CeD) είναι μια αυτοάνοση νόσος του λεπτού εντέρου που εμφανίζεται σε άτομα όλων των ηλικιών από τη μέση βρεφική ηλικία. Ο κίνδυνος εμφάνισης της ασθένειας είναι ελαφρώς μεγαλύτερος στις γυναίκες έναντι των αντρών. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της κοιλιοκάκης είναι πως οι βασικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της, όπως η απαραίτητη παρουσία της γλουτένης και κυρίως οι γενετικοί παράγοντες, είναι γνωστοί. Η ατελής χώνεψη της γλουτένης έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία πεπτιδίων, τα οποία προκαλούν την ενεργοποίηση τόσο του έμφυτου όσο και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος. Η έμφυτη απόκριση παίζει σημαντικό ρόλο για την εμφάνιση της κοιλιοκάκης μέσω της παραγωγής κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 15 (IL-15). Κάποιοι λόγοι που έχουν προταθεί σχετικά με τις αιτίες που οδηγούν σε αυτή την παραγωγή κυτοκινών σχετίζονται με συγκεκριμένα πεπτίδια της γλουτένης (P31-43), τα οποία προκαλούν στρες στα επιθηλιακά κύτταρα αλλά και σε άλλες προ-φλεγμονώδεις διαδικασίες. Ακόμα,

πρωτεΐνες χωρίς γλουτένη, όπως οι αναστολείς α-αμυλάσης /θρυψίνης (ATI) που υπάρχουν στο σιτάρι, ενδέχεται να προκαλέσουν ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με το Toll- like receptor 4 (TLR4) μονοπάτι (Lindfors, Ciacci et al. 2019). Αναφορικά με την επίκτητη απόκριση, βασίζεται στην παραγωγή ειδικών CD4+ T κυττάρων, επιπλέον κυτοκινών όπως οι IFN γ και IL-21 αλλά και τον αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (Lindfors, Ciacci et al. 2019). Σχετικά με την πρόγνωση της ασθένειας, φαίνεται πως η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών έχει μια κανονική ζωή μετά την διάγνωση. Παρόλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις και ειδικότερα αν πρόκειται για ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος T-κυττάρων και αδενοκαρκινώματος στο λεπτό έντερο (Lindfors, Ciacci et al. 2019). Επίσης, μια μεγάλη μελέτη στην Σουηδία έδειξε ότι η θνησιμότητα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι 1.4 φορές μεγαλύτερη έναντι του γενικού πληθυσμού (Ludvigsson, Montgomery et al. 2009).

Η ανάπτυξη της κοιλιοκάκης απαιτεί τόσο την ύπαρξη γλουτένης όσο και την γενετική προδιάθεση. Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων είναι έκδηλος από τον μεγαλύτερο κίνδυνο (~8-15%) εμφάνισης της ασθένειας μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού έναντι του γενικού πληθυσμού αλλά και του μεγάλου βαθμού συμφωνίας (75-80%) μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων (Caio, Volta et al. 2019, Lindfors, Ciacci et al. 2019). Οι γενετικοί παράγοντες με την μεγαλύτερη επίδραση είναι οι απλότυποι HLA-DQ2 και HLA- DQ8, οι οποίοι συνεισφέρουν περίπου το 25-40% του γενετικού κινδύνου, ενώ περισσότερο από το 95% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν τον διπλότυπο του DQ2 ή DQ8 (van Heel and West 2006, Lindfors, Ciacci et al. 2019). Πέρα από τα ανωτέρω, πάνω από 100 διαφορετικά γονίδια έχουν συσχετιστεί με την κοιλιοκάκη αν και η επίδραση τους είναι αρκετά μικρότερη (Caio, Volta et al. 2019).

Μερικά εξ' αυτών είναι MMEL1/TNFRS14, REL, CTLA4, IL2-IL21, TNFAIP3, TAGAP, SH2B3, STAT4, CD247, UBASH3A, UBE2L3 (Zhernakova, Stahl et al. 2011) καθώς και το ειδικό για το έντερο γονίδιο RGS1 (Tye-Din, Galipeau et al. 2018).

Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η ύπαρξη της γλουτένης. Με τον όρο γλουτένη αναφερόμαστε σε πρωτεΐνες που υπάρχουν στους σπόρους δημητριακών και ονομάζονται προλαμίνες. Ένα βασικό στοιχείο της γλουτένης είναι η γλιαδίνη, που είναι πλούσια στα αμινοξέα προλίνη και γλουταμίνη και τα οποία δεν μπορούν να διασπαστούν πλήρως από τα ένζυμα του εντέρου. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της ατελούς διάσπασης είναι ένα μείγμα πεπτιδίων που μπορούν να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς απόκρισης από τον οργανισμό, όμοιους με την περίπτωση έκθεσης σε βλαβερούς μικροοργανισμούς (Caiο, Volta et al. 2019). Παρόλα αυτά, μόνο ένα μικρό ποσοστό όσων καταναλώνουν γλουτένη και έχουν τα αλλήλια που αυξάνουν τον κίνδυνο αναπτύσσουν την ασθένεια. Για αυτό το λόγο έχουν ερευνηθεί και άλλοι παράγοντες που ίσως σχετίζονται με την εμφάνιση της κοιλιοκάκης, με τους μικροοργανισμούς του εντέρου να έχουν προσελκύσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Μελέτες έχουν δείξει ότι στο μικροβίωμα ασθενών με CeD υπάρχουν αυξημένα επίπεδα σε κατηγορίες μικροβίων (κλωστηρίδιο, πρεβοτέλλα και ακτινομύκητας) και γενικότερα μια ανισορροπία στα επίπεδα των μικροβίων στο έντερο (Lindfors, Ciacci et al. 2019). Μελέτη σε νεογνά έδειξε ότι τα νεογνά από οικογένειες με οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης έχουν διαφορετικά επίπεδα συγκεκριμένων κατηγοριών βακτηρίων (Bacteroidetes, Firmicutes) σε σύγκριση με νεογνά από οικογένειες χωρίς ιστορικό. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι τα νεογνά που αργότερα ανέπτυξαν κοιλιοκάκη είχαν χαμηλά επίπεδα μικροβίων της οικογένειας των γαλακτοβακίλλων (Sellitto, Bai et al. 2012). Ωστόσο, αυτή η αλλαγή στην σύνθεση του μικροβιώματος σε άτομα με CeD δεν συνεπάγεται απαραίτητα αιτιότητα μεταξύ των δύο. Για αυτό τον σκοπό

απαιτούνται μεγάλες μελέτες που θα ερευνήσουν αν και πως το προφίλ του μικροβιώματος σχετίζεται με πιθανή απώλεια της ανοχής στην γλουτένη και την επακόλουθη εμφάνιση της κοιλιοκάκης σε άτομα με γενετική προδιάθεση (Caio, Volta et al. 2019).

Η CeD κατηγοριοποιείται σε 5 ομάδες ανάλογα με τα συμπτώματα που έχει. Οι κατηγορίες αυτές είναι οι: κλασσική, μη κλασσική, υποκλινική, πιθανή και ανθεκτική. Η κλασσική κοιλιοκάκη εμφανίζεται πιο συχνά στα παιδιά και χαρακτηρίζεται από διάρροια, πόνο στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα και απώλεια βάρους. Η μη κλασσική μορφή παρουσιάζει συμπτώματα εκτός του εντέρου όπως αναιμία και γενικότερη αδυναμία λήψης επαρκών συστατικών συμπεριλαμβανομένου βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Άλλα συμπτώματα μπορεί είναι ο έρπης, η αρθρίτιδα και διάφορα νευρολογικά συμπτώματα. Στην περίπτωση της υποκλινικής κοιλιοκάκης η ένταση των συμπτωμάτων είναι πολύ χαμηλή που ο ασθενής δεν τα αντιλαμβάνεται παρά μόνο μετά την γενικότερη βελτίωση ύστερα από την αλλαγή στην διατροφή του. Τα άτομα με πιθανή κοιλιοκάκη έχουν την γενετική προδιάθεση και οι αντίστοιχες αιματολογικές εξετάσεις ήταν θετικές. Ωστόσο, δεν παρουσιάζουν κάποιο σύμπτωμα και στο έντερο παρουσιάζονται ελάχιστες αλλοιώσεις. Μελλοντικά είναι πιθανόν να αναπτύξουν μια από τις δυο εκφάνσεις της κοιλιοκάκης (κλασσική ή μη) είτε να μείνουν ασυμπτωματικοί. Τέλος, στην περίπτωση της ανθεκτικής κοιλιοκάκης, ο ασθενής εξακολουθεί να παρουσιάζει συμπτώματα και ατροφία των εντερικών λαχνών ακόμα και ένα χρόνο μετά την αλλαγή της διατροφής. Η συγκεκριμένη μορφή μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον επιπλοκές και πιθανή εμφάνιση καρκίνου (Caio, Volta et al. 2019).

Ο συνήθης τρόπος διάγνωσης της κοιλιοκάκης γίνεται μέσω του συνδυασμού αιματολογικής εξέτασης και βιοψίας. Απλές εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν

πιθανή ύπαρξη κοιλιοκάκης. Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αλβουμίνης, ασβεστίου, ποτάσιου, μαγνησίου, φωσφόρου και βιταμίνης D3 παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με CeD όπως επίσης συχνό είναι το φαινόμενο αναιμίας με χαμηλές τιμές φερριτίνης (Caio, Volta et al. 2019). Παρόλα αυτά υπάρχει μια σειρά πιο εξειδικευμένων αιματολογικών εξετάσεων που πρέπει να γίνουν σχετικά με την πιθανή ύπαρξη της ασθένειας. Οι εξετάσεις αυτές βασίζονται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων αντι-ενδομυϊού μυϊκής ίνας (EMA) και αντί-ιστικής τρανσγλουταμινάσης (anti-TTG). Τα αντισώματα αυτά ανήκουν στις ευρύτερες ομάδες των ανοσοσφαιρινών A και G αλλά αυτά της ομάδας της ανοσοσφαιρίνης A έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία. Για αυτό το λόγο οι δείκτες της ανοσοσφαιρίνης G χρησιμοποιούνται μόνο όταν ο ασθενής έχει έλλειψη της ανοσοσφαιρίνης A (Caio, Volta et al. 2019). Ένας επιπλέον δείκτης είναι αυτός της απαμινωμένης γλιαδίνης (DGP) που μπορεί να αναγνωρίσει περιπτώσεις κοιλιοκάκης που δεν είναι δυνατόν με τις εξετάσεις EMA και anti-TTG. Επιπλέον, η IgG-DGP εξέταση είναι χρήσιμη στην περιπτώσεις κοιλιοκάκης σε πολύ μικρή ηλικία (< 2 έτη) (Caio, Volta et al. 2019, Lindfors, Ciacci et al. 2019). Το επόμενο βήμα στις περιπτώσεις θετικών αποτελεσμάτων στις αιματολογικές εξετάσεις είναι η διενέργεια βιοψίας στο έντερο με σκοπό την επιβεβαίωση της ύπαρξης της ασθένειας. Κατά την διάρκεια της βιοψίας είναι απαραίτητο να παρθούν πολλαπλά και καλής ποιότητας δείγματα από διάφορα σημεία του λεπτού εντέρου, ώστε να γίνει σωστή διάγνωση και να αποφευχθούν περιπτώσεις εσφαλμένων θετικών αποτελεσμάτων.

Η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία για την κοιλιοκάκη εδώ και πολλά χρόνια είναι μια διατροφή δίχως γλουτένη και δεδομένης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της, είναι πολύ πιθανόν να εξακολουθήσει να έχει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση της ασθένειας (Lindfors, Ciacci et al. 2019). Η αυστηρή τήρηση της δίαιτας επιτρέπει στο έντερο να θεραπευθεί, με αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων

στις περισσότερες περιπτώσεις. Ανάλογα με το πόσο σύντομα η διατροφή έχει ξεκινήσει, μπορεί επίσης να εξαλείψει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του εντέρου και της οστεοπόρωσης, και σε ορισμένες περιπτώσεις της στειρότητας (Treem 2004). Δυστυχώς όμως η συγκεκριμένη διατροφή έχει και κάποια μειονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλότερης ποιότητας ζωής, το ψυχολογικό βάρος, τον φόβο της μη ηθελημένης κατανάλωσης γλουτένης, την έλλειψη σημαντικών βιταμινών και λοιπών ιχνοστοιχείων, τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και καταστάσεις δυσκοιλιότητας (Caio, Volta et al. 2019). Πολλά από αυτά τα προβλήματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με σωστή ενημέρωση γύρω από την συγκεκριμένη διατροφή αλλά και τη στήριξη από γιατρούς και κλινικούς διατροφολόγους με εμπειρία στην συγκεκριμένη ασθένεια. Λόγω των δυσκολιών που έχει η τήρηση μιας διατροφής δίχως γλουτένη, 40% των ασθενών θα ήταν πρόθυμοι να δοκιμάσουν εναλλακτικές θεραπείες (Caio, Volta et al. 2019). Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία με φαρμακευτική αγωγή που να αποτρέπει τη βλάβη στο έντερο όταν η γλουτένη είναι παρούσα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν φαρμακευτικές αγωγές που βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και που στοχεύουν σε διαφορετικά σημεία της ασθένειας, όπως την χώνεψη της γλουτένης μετά ή κατά την διάρκεια της λήψης της ή την επιδιόρθωση του φαινομένου του διαρρέοντος εντέρου (Lindfors, Ciacci et al. 2019). Δύο φαρμακευτικές ουσίες με βάση την οξική λαραζοτίδη και την λατιγλουτενάση έχουν περάσει στην δεύτερη φάση κλινικών δοκιμών (Caio, Volta et al. 2019, Lindfors, Ciacci et al. 2019).

Η CeD είναι πιο συχνή στις γυναίκες με αναλογία μεταξύ 1.5:1 και 3:1. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και υπάρχουν δύο ηλικιακές κορυφές: η πρώτη στα πρώτα 2 χρόνια ζωής και η δεύτερη μεταξύ 20 και 30 ετών (Caio, Volta et al. 2019). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 96 μελετών

υπολόγισε τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης σε παγκόσμιο επίπεδο (Singh, Arora et al. 2018). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, ο παγκόσμιος επιπολασμός της κοιλιοκάκης με βάση τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων ήταν 1.4% , ενώ η αντίστοιχη τιμή όταν λήφθηκαν υπόψη τα αποτελέσματα της βιοψίας ήταν 0.7%. Ο επιπολασμός ήταν 0.4% στην Νότια Αμερική, 0.5% στην Αφρική και στην Βόρεια Αμερική, 0.6% στην Ασία και 0.8% στην Ευρώπη και στην Ωκεανία. Επίσης, ήταν υψηλότερος στις γυναίκες έναντι των αντρών (0.6% και 0.4% αντίστοιχα) και στα παιδιά έναντι των ενηλίκων (0.9% και 0.5% αντίστοιχα) (Singh, Arora et al. 2018). Δύο μελέτες ανέφεραν διπλάσια αύξηση του επιπολασμού με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις με την πάροδο των ετών, ενώ μια τρίτη με συνολικό χρόνο παρακολούθησης περίπου 50 έτη, βρήκε μια τετραπλάσια αύξηση με την πάροδο του χρόνου (Lohi, Mustalahti et al. 2007, Rubio-Tapia, Kyle et al. 2009, Catassi, Kryszak et al. 2010). Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με βάση τα αποτελέσματα από τις βιοψίες (Singh, Arora et al. 2018).

2.4. Πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων

Η πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων (Primary biliary cholangitis: PBC) γνωστή και πρωτοπαθής χολική κίρρωση, είναι μια χρόνια αυτοάνοση χολοστατική ηπατική νόσος. Στοχεύει κυρίως τα χολαγγειοκύτταρα των μεσολόβιων χοληφόρων πόρων στο ήπαρ και οδηγεί στη σταδιακή καταστροφή τους. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκαλείται συσσώρευση χολής και άλλων τοξινών στο ήπαρ με επακόλουθη την προοδευτική ίνωση και κίρρωση του ήπατος (Hirschfield and Gershwin 2013).

Η PBC σχετίζεται με μια πλειάδα γονιδίων συσχετιζόμενων ή και μη με την HLA περιοχή όπως το IL7R, TBX21, FYN, PRKCD, ICAM1, IRF1, BCL6, STAT3,

FOS, IL4R, IRF5, CASP8, TNFRSF1A, TNFAIP3, UBC, CCL5, CCL2, MAPK3, CD40, JAK2, IKBKB, HLA-DQA1, HLA-DQB1 (Dong, Yu et al. 2020). Επίσης έχει συσχετιστεί και με αρκετούς περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως οι μολυσματικοί παράγοντες, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, οι περιβαλλοντικοί ρύποι και ο βαθμός έκθεσης σε αυτούς, η έλλειψη βιταμίνης D, τα οιστρογόνα, η διατροφή, τα φάρμακα, τα αντισυλληπτικά χάπια καθώς και η κάθε μορφής στρες (Gazda, Drazilova et al. 2021). Ακόμη η κληρονομικότητα εντός των οικογενειών όπως και η συμφωνία μονοζυγωτικών διδύμων έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες. Επιγενετικοί μηχανισμοί όπως η τροποποίηση της ιστόνης και η μεθυλίωση του DNA μπορούν να εξηγήσουν σε κάποιο βαθμό αυτήν την προδιάθεση και κληρονομικότητα της συγκεκριμένης ασθένειας. Ωστόσο, θα μπορούσε να συσχετισθεί και με συγκεκριμένες παραλλαγές ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA) κατηγορίας II, που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο (Rosa, Cristoferi et al. 2018). Τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA) που στρέφονται κατά της υπομονάδας E2 του συμπλέγματος της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης αναγνωρίστηκαν ως ο πιο σημαντικός ορολογικός δείκτης για την PBC το 1965 (Boonstra, Beuers et al. 2012). Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θετικότητα του αντισώματος Gp210 είναι ένας σημαντικός διαγνωστικός δείκτης για PBC και ο συνδυασμός αντισωμάτων Gp210 και άλλων ηπατικών δεικτών όπως η αλκαλική φωσφατάση και η IgM μπορεί να είναι ένα καλό προγνωστικό εργαλείο για την έκβαση της PBC (Huang, Han et al. 2019).

Μερικά από τα συμπτώματα είναι ο κνησμός, η κόπωση και η ενόχληση στην άνω κοιλιακή χώρα. Ωστόσο, περισσότερο από το 50% των ασθενών με PBC είναι ασυμπτωματικοί κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Boonstra, Beuers et al. 2012). Παρόλα αυτά οι επιπτώσεις της μη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας μπορεί να αποβούν μοιραίες για τον οργανισμό και να επέλθει θάνατος. Είναι σημαντική επομένως η

ενημέρωση των πολιτών από την πολιτεία και τους γιατρούς ώστε να υπάρχει σωστή πρόληψη , πραγματοποιώντας όλες τις απαιτούμενες εξετάσεις όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό.

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Περίπου το 70% των ασθενών ανταποκρίνεται μερικώς ή και πλήρως και φαίνεται πως μειώνει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με το ήπαρ κατά περίπου 50%. Η μόνη θεραπεία δεύτερης γραμμής που έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία της PBC είναι το οπειχολικό οξύ (OCA) (Gazda, Drazilova et al. 2021). Τέλος, τα επίπεδα των δεικτών ηπατικής λειτουργίας (όπως η αμινοτρανσφεράση, η λευκωματίνη και το TBIL), η ηλικία και το φύλο αναγνωρίζονται ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης στην PBC μετά τη θεραπεία με ουρσοδεοξυχολικό οξύ (Huang, Han et al. 2019).

Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί κατά την πάροδο του χρόνου οι οποίες καταδεικνύουν πως αυξάνεται τόσο η επίπτωση όσο και ο επιπολασμός και μάλιστα φαίνεται πως επηρεάζονται περισσότερο οι γυναίκες μέσης ηλικίας σε σχέση με τους άντρες. Σύμφωνα με μια σύγχρονη μελέτη, η επίπτωση της PBC στην Ευρώπη υπολογίζεται σε 1-2 ανά 100.000 ενώ επηρεαζόταν περισσότερο γυναίκες μέσης ηλικίας με την αναλογία γυναικών-ανδρών να ανέρχεται σε 8:1. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες σε Ιταλία και Δανία αναφέρουν μικρότερη αναλογία όπως επίσης μεγαλύτερη θνησιμότητα στους άνδρες ενώ υψηλά ποσοστά έχουν παρατηρηθεί επίσης σε Βόρεια Αγγλία και Ισλανδία (Rosa, Cristoferi et al. 2018). Μια σύγχρονη μετα-ανάλυση 18 μελετών από Ευρωπαϊκές χώρες μεταξύ 2000 και 2020 υπολόγισε ότι ο επιπολασμός ήταν 22.27 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους και η επίπτωση 1.87 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, με τις τιμές να είναι χαμηλότερες στις πρώην κομμουνιστικές χώρες (Gazda, Drazilova et al. 2021). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ο επιπολασμός στις

γυναίκες ήταν περίπου πέντε φορές υψηλότερος από ότι στους άντρες και η επίπτωση τέσσερις φορές υψηλότερη (Gazda, Drazilova et al. 2021). Μια παλιότερη συστηματική ανασκόπηση 24 μελετών που αφορούσε την περίοδο 1972- 2007 έδειξε ότι τόσο η χαμηλότερη όσο και η υψηλότερη επίπτωση παρουσιάστηκαν στην περιοχή Newcastle Upon Tyne του Ηνωμένου Βασιλείου για τις περιόδους 1977 και 1994 αντίστοιχα και ο υψηλότερος επιπολασμός στη Minnesota των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Boonstra, Beuers et al. 2012). Πάνω στο συγκεκριμένο νόσημα υπάρχουν και δύο μελέτες που έχουν διεξαχθεί στην Ελλάδα. Η πρώτη διεξήχθη στην Κρήτη και αφορούσε την περίοδο 1990-2010. Αυτή έδειξε ότι ο επιπολασμός ήταν 365 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού και η επίπτωση ανά χρόνο ήταν 20,88 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού, τα οποία αποτελούν από τα μεγαλύτερα ποσοστά τόσο στην Ευρώπη όσο και παγκοσμίως. Ακόμη, η αναλογία γυναικών-ανδρών ήταν 7.2:1 (Koulentaki, Mantaka et al. 2014). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η δεύτερη μελέτη που αφορούσε όλη την Ελλάδα για την περίοδο 2000-2015 με τον επιπολασμό να είναι 582 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού και η αναλογία γυναικών- ανδρών να είναι 6.4:1 (Gatselis, Zachou et al. 2017). Τέλος, μια Ιταλική μελέτη παρατήρησε ότι κατά την διάρκεια μιας περιόδου 35 ετών παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση στην ηλικία εμφάνισης της ασθένειας, ενώ το ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών κατά την διάγνωση αυξήθηκε σε 46% από 25% μέσα σε μια δεκαετία (Floreani, Caroli et al. 2011). Η αύξηση στον επιπολασμό με την πάροδο των χρόνων ενδέχεται να οφείλεται στην βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων, στις πιο αποτελεσματικές θεραπείες όπως επίσης και στην πιο λεπτομερή καταγραφή των περιστατικών σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Τέλος, δεν είναι ξεκάθαρο αν οι διαφορές στην αναλογία γυναικών-ανδρών στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές είναι

πραγματικές ή οφείλονται σε κάποιο βαθμό στην ποιότητα των μελετών (Boonstra, Beuers et al. 2012).

2.5. Ελκώδης κολίτιδα

Η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου, η οποία ξεκινά να εκδηλώνεται από το ορθόν με μικρά έλκη που μπορεί να αιμορραγούν και να παράγουν πύον και προχωράει στα κεντρικά τμήματα του παχέος εντέρου. Η ακριβής αιτία δεν έχει καθοριστεί, όμως έχει επικρατήσει η θεωρία ότι το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στον οργανισμό, διότι εκλαμβάνει τα φυσιολογικά βακτήρια που βοηθούν στην πέψη ως ξένα και επιβλαβή δημιουργώντας έτσι φλεγμονή. Μία ακόμη άποψη είναι ότι ενδέχεται να δημιουργήθηκε φλεγμονή από κάποια βακτηριακή ή ιογενή λοίμωξη, η οποία όμως δεν υποχώρησε, είτε να είναι απλώς μία δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος η οποία δεν σχετίζεται με κάποια λοίμωξη (NHS 2019). Οι ασθενείς με μακροχρόνια ή/και εκτεταμένη ΕΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι αθροιστικές πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μεταξύ όλων των ατόμων με ΕΚ ήταν 2% στα 10 χρόνια ασθένειας, 8% στα 20 χρόνια ασθένειας και 18% στα 30 χρόνια ασθένειας. Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν διπλάσιος σε άτομα με ΕΚ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό στη Σκανδιναβία και τη Βόρεια Αμερική με παρόμοια ποσοστά να σημειώνονται για την Κίνα και την Ινδία. Τέλος, οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου λόγω της ΕΚ έχουν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τους ασθενείς με σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού (CRC) (Kobayashi, Siegmund et al. 2020).

Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου, το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας από αυτούς με ποσοστό 8–14% των ασθενών με ΕΚ να έχουν οικογενειακό ιστορικό φλεγμονώδους εντερικής νόσου, ενώ οι συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (Ungaro, Mehandru et al. 2017). Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που έχει σχετιστεί ισχυρά με την νόσο αυτή, είναι το κάπνισμα. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί αρνητικές συσχετίσεις για το κάπνισμα, ενώ η διακοπή του έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο (da Silva, Lyra et al. 2014, Feuerstein and Cheifetz 2014). Σε μικρότερο βαθμό έχουν συσχετιστεί παράγοντες όπως λήψη αντισυλληπτικών χαπιών, θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Ungaro, Mehandru et al. 2017).

Τα πιο συνήθη συμπτώματα της νόσου είναι έντονος πόνος στην κοιλιά, αιμορραγία από το ορθό και η τάση πολλαπλών διαρροϊκών κενώσεων, ενώ πιο σπάνια είναι συμπτώματα όπως: πυρετός, απώλεια βάρους και κόπωση (Feuerstein and Cheifetz 2014). Η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση της ΕΚ είναι σημαντική για την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια για την ΕΚ δεν έχουν αλλάξει πολύ τις τελευταίες δεκαετίες. Βασίζονται στο συνδυασμό κλινικών συμπτωμάτων, ενδοσκοπικής εμφάνισης, ιστολογικής ανάλυσης και αποκλεισμού πιθανών διαφορικών διαγνώσεων, όπως λοίμωξη και άλλες μορφές κολίτιδας. Μια προσεκτική ανάλυση του ιατρικού ιστορικού ενός ασθενούς είναι το πρώτο και βασικότερο βήμα προς την καθιέρωση μιας σωστής διάγνωσης της ΕΚ. Επιπλέον, η χρονιότητα των συμπτωμάτων είναι ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν τα προαναφερθέντα κύρια συμπτώματα, η αρχική ενδοσκοπική αξιολόγηση είναι απαραίτητη για την διάγνωση της νόσου και την αξιολόγηση της έκτασης και της σοβαρότητας αυτής. Μάλιστα, η αξιολόγηση της έκτασης της νόσου επηρεάζει τις επιλογές θεραπείας αλλά και την πρόγνωση της. Κατά

την ενδοσκόπηση, συνιστάται να λαμβάνονται βιοψίες από κάθε τμήμα του παχέος εντέρου για μια σωστή και εμπειριστατωμένη διάγνωση, καθώς η μακροσκοπική εμφάνιση συχνά υποτιμά την ιστολογική έκταση της ΕΚ. Τέλος, τα αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων μπορεί να είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου. Ωστόσο, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με ΕΚ έχουν συνήθως φυσιολογικές μετρήσεις με ήπια ή καθόλου αναιμία εκτός εάν η σοβαρότητα της νόσου είναι υψηλή (Kobayashi, Siegmund et al. 2020).

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της ύφεσης των συμπτωμάτων, η βελτίωση των συνηθειών του εντέρου και η ενδοσκοπική επούλωση. Μακροπρόθεσμα στοχεύει στην πρόληψη της κολεκτομής και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω φαρμακευτικών αγωγών ενώ σε ακραίες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης (Ungaro, Mehandru et al. 2017).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί παγκόσμια αύξηση της συχνότητας της ΕΚ. Για παράδειγμα στην Ευρώπη η επίπτωση έχει αυξηθεί από 6 ανά 100.000 ανθρωποέτη το 1962 σε 9.8 ανά 100.000 ανθρωποέτη το 2010 (Burisch and Munkholm 2015). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση πληθυσμιακών μελετών που σχετιζόταν με την επίπτωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων παγκοσμίως, από το 1990 έως το 2016 και σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, έδειξε ότι ο υψηλότερος καταγεγραμμένος επιπολασμός της ΕΚ εμφανίζεται στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική (Ng, Shi et al. 2017). Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των μελετών αυτών αναφέρουν σταθερή ή μειωμένη τάση στις περιοχές αυτές. Αντίθετα, αυξητική είναι η τάση στις πρόσφατα βιομηχανοποιημένες χώρες της Αφρικής, της Ασίας και της Νοτίου Αμερικής (Ng, Shi et al. 2017). Η νόσος αυτή εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα

ηλικίας 30-40 ετών. Αναφορικά με το φύλο, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η ΕΚ είναι ελαφρώς πιο κοινή στους άντρες ή ότι δεν υπάρχει κάποια διαφορά (da Silva, Lyra et al. 2014). Τέλος, κάποιες μελέτες παρατήρησαν ότι υπάρχει και μια δεύτερη περίοδος μεταξύ 60–70 ετών όπου η νόσος γίνεται πιο συχνή, αλλά κάτι τέτοιο δεν έχει επιβεβαιωθεί (Cosnes, Gower-Rousseau et al. 2011).

2.6. Νόσος του Crohn

Η Νόσος του Crohn (crohn's disease: CD) είναι μια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που επηρεάζει κυρίως νέους ενήλικες (διάμεση ηλικία: 30 έτη). Χαρακτηρίζεται από βλάβες και φλεγμονές που μπορούν να εμφανιστούν καθ' όλο το μήκος της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα μέχρι το ορθόν, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται και εξωεντερικές εκδηλώσεις. Οι κύριοι φαινότυποι της νόσου είναι η φλεγμονώδης, η στενωτική και η διεισδυτική (Feuerstein and Cheifetz 2017). Τα συμπτώματα της ασθένειας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα τον φαινότυπο της ασθένειας και την ακριβή τοποθεσία αυτού, αλλά κάποια γενικά είναι ο πόνος στην κοιλιά, η διάρροια, η απώλεια βάρους και η γενικότερη κούραση (Feuerstein and Cheifetz 2017).

Ως προς τους παράγοντες κινδύνου, αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου και διαταραχές στο βλεννογόνο του εντέρου φαίνεται πως σχετίζονται με την εμφάνιση της ασθένειας. Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Επιπλέον, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Μελέτες διδύμων έχουν δείξει πως το ποσοστό συμφωνίας σε μονοζυγωτικούς διδύμους κυμαίνεται μεταξύ 20-50% ενώ στους ετεροζυγωτικούς είναι κοντά στο 10% (Feuerstein and Cheifetz 2017). Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό

ρόλο και στη CD, καθώς πάνω από 200 γονίδια έχουν συσχετιστεί γενικότερα με την εμφάνιση φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, με το πρώτο που ανακαλύφθηκε να είναι το NOD2 στο χρωμόσωμα 16. Μονοζυγωτικές αλλαγές στο NOD2 έχουν σχετιστεί με 20-40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CD ενώ σε ετεροζυγωτικές ο κίνδυνος ήταν 2-4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Feuerstein and Cheifetz 2017). Ακόμη ένα άλλο γονίδιο που έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου της CD είναι το UBE2L3 (Zhernakova, Stahl et al. 2011).

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους και πιο καλά μελετημένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς έρευνες έχουν δείξει διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στους καπνιστές, ακόμη και στους πρώην, σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επίσης, η λήψη φαρμάκων όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά σε μικρή ηλικία, αντισυλληπτικά και φάρμακα για ορμονική θεραπεία ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Crohn. Επιπροσθέτως, κάποιες έρευνες έχουν δείξει πως μία διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο εν αντιθέσει με μία διατροφή πλούσια σε λιπαρά, ζάχαρη και κρέας (Feuerstein and Cheifetz 2017). Τέλος, το οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Ωστόσο, μόνο 10% με 25% των ασθενών με CD έχει συγγενή πρώτου βαθμού με την ίδια νόσο.

Η νόσος του Crohn, όπως και οι υπόλοιπες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, θεωρούνταν παραδοσιακά ασθένειες των δυτικών κοινωνιών και άρχισαν να γίνονται πιο συχνές μετά το τέλος του 2^{ου} Παγκοσμίου Πολέμου. Με την είσοδο στον 21^ο αιώνα διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι πλέον στις Δυτικές χώρες οι ρυθμοί επίπτωσης δείχνουν να σταθεροποιούνται σε ένα ποσοστό 5-10 ανά 100.000 ανθρωποέτη (Ananthkrishnan, Kaplan et al. 2020). Αντίθετα, κατά την διάρκεια του 20^{ου} αιώνα τα αντίστοιχα ποσοστά σε χώρες της Αφρικής, της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής

ήταν πολύ χαμηλά. Νέες μελέτες όμως από πρόσφατα εκβιομηχανισμένες χώρες των περιοχών αυτών έχουν καταγράψει μεγάλη αύξηση της CD. Για παράδειγμα, στην Βραζιλία η επίπτωση αυξήθηκε κατά 11.1% σε ετήσια βάση για την περίοδο 1988-2012 ενώ στην Ταϊβάν ο ρυθμός αύξησης ήταν 4% για την δεκαετία 1998-2008 και σε αντίθεση με τον Δυτικό κόσμο η επίπτωση στις χώρες αυτές δεν έχει φτάσει ακόμα στο υψηλότερο του επίπεδο (Ananthakrishnan, Kaplan et al. 2020).

2.7. Πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple sclerosis: MS) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία κατά κύριο λόγο επηρεάζει ασθενείς ηλικίας 20 έως 40 ετών. Χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση και επακόλουθο εκφυλισμό που οδηγεί σε νευρωνική βλάβη και απώλεια νευραξόνων. Η κύρια άποψη είναι πως το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται μέσω των T-κυττάρων και πιθανόν και των B-κυττάρων στην μυελίνη που περιβάλλει τις νευρικές ίνες, με αποτέλεσμα τη δημιουργία προβλημάτων στην επικοινωνία του εγκεφάλου με το υπόλοιπο σώμα και ενδεχόμενες μόνιμες βλάβες των νεύρων (Garg and Smith 2015, Yamout and Alroughani 2018). Ο πιο κοινός φαινότυπος είναι η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) με ποσοστό περίπου 85% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από περιόδους σταθερότητας και υποτροπών και μπορεί να εξελιχθεί σε δευτεροπαθή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας (SPMS) στο 25% - 40% αυτών. Το 10% - 15% των ασθενών εμφανίζει πρωτοπαθή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας κατά την οποία τα συμπτώματα εξελίσσονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου. Συνήθως ο φαινότυπος αυτός εκδηλώνεται σε άνδρες που νόσησαν αρχικά σε

μεγαλύτερη ηλικία και εμφανίζουν προοδευτική μυελοπάθεια (Yamout and Alroughani 2018).

Η MS δεν θεωρείται κληρονομική νόσος αν και είναι πιθανόν σε μια οικογένεια πάνω από ένα μέλη να έχουν αυτή την ασθένεια (O'Gorman, Lin et al. 2013, Westerlind, Ramanujam et al. 2014). Μελέτες σε ομοζυγωτικούς διδύμους έχουν υπολογίσει συντελεστές συμφωνίας της τάξεως του 15-36% με τιμές αρκετά χαμηλότερες για τους ετεροζυγωτικούς (McFarland, Greenstein et al. 1984, Sadovnick, Armstrong et al. 1993, O'Gorman, Lin et al. 2013, Westerlind, Ramanujam et al. 2014). Είναι γνωστό πως τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) κλάσης II αποτελούν τον κύριο γενετικό παράγοντα για την εμφάνιση MS. Ωστόσο, σύγχρονες μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έχουν ανακαλύψει μεγάλο πλήθος άλλων πολυμορφισμών, ερμηνεύοντας συνολικά περίπου το 25% του κινδύνου (Waubant, Lucas et al. 2019). Την σημαντικότερη επίδραση την έχει ο απλότυπος HLA-DR2 στο χρωμόσωμα 6p21 με κύριο αλληλόμορφο το HLA-DRB1*1501, το οποίο έχει συσχετιστεί με μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου. Το δεύτερο σημαντικό γονίδιο είναι το HLA-A02, το οποίο έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της MS. Επίσης, ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο LRP2 έχει συσχετισθεί με διπλάσια αύξηση του κινδύνου υποτροπής τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (Waubant, Lucas et al. 2019). Τέλος, μελέτες έχουν αναφέρει ως σημαντικά τα γονίδια IL7R, TNFRSF1A, CTLA4 και IL2RA (Kulakova, Bashinskaya et al. 2016, Dong, Yu et al. 2020).

Αναφορικά με τους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, ο ιός Epstein-Barr, η έλλειψη βιταμίνης D και το κάπνισμα έχουν συσχετιστεί πιο ισχυρά με την MS. Μελέτες έχουν δείξει 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για άτομα με ιστορικό μόλυνσης από Epstein-Barr όταν ήταν παιδιά και 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για άτομα που μολύνθηκαν αργότερα στην ζωή τους. Ακόμη έχει αναφερθεί και η αλληλεπίδραση

μεταξύ του αντιγόνου EBNA1 και του HLA-A02 (Yamout and Alroughani 2018, Waubant, Lucas et al. 2019). Μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της MS είναι υψηλότερος σε χώρες με χαμηλή έκθεση στον ήλιο το φθινόπωρο/χειμώνα κατά τις ηλικίες 6-15. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με υψηλότερες τιμές βιταμίνης D στο αίμα έχουν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Παρόλα αυτά κάτι τέτοιο δεν επαληθεύτηκε από μια μετα-ανάλυση μελετών με θεραπείες υψηλών δόσεων βιταμίνης D αν και η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση είχε περιορισμούς ως προς την μεθοδολογία (Yamout and Alroughani 2018). Το κάπνισμα είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την MS με την ένταση αλλά και την διάρκεια του καπνίσματος να είναι σημαντικοί, σε αντίθεση με την ηλικία έναρξης του καπνίσματος. Υψηλότερος κίνδυνος εντοπίζεται επίσης και στους παθητικούς καπνιστές. Τέλος, η διακοπή του καπνίσματος έχει προστατευτικό ρόλο με τον επιπλέον κίνδυνο να εξαφανίζεται μετά από 10 χρόνια αποχής (Yamout and Alroughani 2018, Waubant, Lucas et al. 2019).

Τα συμπτώματα της νόσου ποικίλουν. Η εκδήλωση τους είναι απόρροια κινητικών, εγκεφαλικών, αισθητηριακών και οπτικών οδών. Τα κυριότερα είναι η κόπωση, η αστάθεια κατά τη βάρδιση, η σπαστικότητα, η ακράτεια ή τα προβλήματα ούρησης, προβλήματα στην μνήμη, στην ομιλία και στην κρίση του ασθενούς καθώς και τα φαινόμενα Lhermitte και Uhthoff. Η διάγνωση της ασθένειας βασίζεται στον ενδελεχή έλεγχο του ιστορικού του ασθενή και σε έναν πλήρη νευρολογικό έλεγχο. Στην συνέχεια ο γιατρός μπορεί να συστήσει μαγνητική τομογραφία ή/και έλεγχο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, τα οποία θα δώσουν περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με την ασθένεια (Yamout and Alroughani 2018).

Δεν υπάρχει κάποια θεραπεία για την πλήρη ίαση της ασθένειας. Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές θεραπείες που, σε διαφορετικό βαθμό η καθεμιά, συμβάλουν στην πρόληψη των υποτροπών και της συσσώρευσης βλαβών καθώς και

στην εξέλιξη της αναπηρίας. Επίσης θετικά είναι τα μηνύματα αναφορικά και με την προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας όπου, αν και δεν υπάρχει αποτελεσματικό φάρμακο προς το παρόν, υπάρχουν αρκετές μελέτες σε εξέλιξη με κάποια πρώτα θετικά αποτελέσματα για διάφορα πειραματικά φάρμακα (Yamout and Alroughani 2018).

Σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη, το 2016 υπήρχαν 2.221.188 ασθενείς με MS παγκοσμίως. Ο αντίστοιχος επιπολασμός ήταν 30.1 ανά 100.000 πληθυσμό, ενώ παρατηρήθηκε μια αύξηση 10.4% του επιπολασμού σε σχέση με το 1990 (Collaborators 2019). Οι υψηλότερες τιμές του επιπολασμού βρέθηκαν στη Βόρεια Αμερική, στη Δυτική Ευρώπη και στην Αυστραλία, ενώ οι μικρότερες στην Ανατολική και Κεντρική υπο-Σαχάρια Αφρική και στην Ωκεανία. Το 2016 υπήρξαν 18.932 θάνατοι από MS με τους περισσότερους να εντοπίζονται στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ κατά την περίοδο 1990-2016 ο δείκτης θνησιμότητας μειώθηκε κατά 11.6%. Η μελέτη αυτή βρήκε επίσης ότι υπάρχουν διαφορές στις τιμές του επιπολασμού ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος αλλά και το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο των χωρών (Collaborators 2019). Σχετικά με την Ελλάδα, μια μελέτη στην Δυτική Ελλάδα έδειξε ότι ο αδρός επιπολασμός αυξήθηκε από 10,1 ανά 100.000 πληθυσμό το 1984 σε 119,61 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό το 2006. Επιπλέον, η ετήσια επίπτωση αυξήθηκε από 2,71 ανά 100.000 πληθυσμό κατά την περίοδο 1984-1989 σε 10,73 ανά 100.000 πληθυσμό την περίοδο 2002-2006. Σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη παγκόσμιας κλίμακας, ο επιπολασμός στην Ελλάδα την περίοδο 1990-2016 αυξήθηκε κατά 33.2% (Parathanasopoulos, Gourzoulidou et al. 2008, Collaborators 2019). Όσον αφορά το φύλο, φαίνεται πως η MS επηρεάζει περισσότερο τις γυναίκες με την αναλογία να κυμαίνεται από 1.5:1 έως 2.5:1, με μια αυξητική τάση στις πιο σύγχρονες μελέτες, ενώ δεν φαίνεται πως υπάρχει κάποια διαφορά στις περιπτώσεις των παιδιών (Yamout and Alroughani 2018, Collaborators 2019).

2.8. Άσθμα

Το άσθμα είναι από τις πιο κοινές και διαδεδομένες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Οφείλεται σε φλεγμονή των αεραγωγών στην οποία εμπλέκονται πολλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία (Stern, Pier et al. 2020). Αυτή η φλεγμονή προκαλεί βήχα (κυρίως το πρωί ή το βράδυ), συριγμό, δύσπνοια και σφίξιμο στο στήθος. Τα επεισόδια αυτά συνήθως συσχετίζονται με εκτεταμένη αλλά μεταβαλλόμενη απόφραξη των αεραγωγών, η οποία είναι συχνά αναστρέψιμη είτε ακαριαία είτε με θεραπεία (Stern, Pier et al. 2020).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η έκθεση σε αλλεργιογόνα (πχ ακάρεα, τρίχες ζώων, ποντίκια και κατσαρίδες) παίζουν σημαντικό ρόλο ιδίως στην παιδική ηλικία. Αντίθετα η ζωή σε αγροτική περιοχή και η επαφή με τα μικρόβια οικόσιτων ζώων από μικρή ηλικία υποστηρίζεται πως βοηθά στην ανάπτυξη αντισωμάτων και αποτελεί προστατευτικό παράγοντα. Ακόμη η έκθεση στον καπνού του τσιγάρου επηρεάζει ιδιαίτερα τα παιδιά καπνιστών, όπως επίσης και το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται πως σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης παιδικού άσθματος (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn et al. 2019). Επίσης το ίδιο το κάπνισμα, ακόμη και με ηλεκτρονικό τσιγάρο, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου κατά την ενήλικη ζωή. Οι ρυπογόνοι περιβαλλοντικοί παράγοντες της ατμόσφαιρας, τα καυσαέρια, αλλά και η έκθεση σε χημικούς παράγοντες στον χώρο εργασίας οδηγούν σε αλλεργικά επεισόδια και διεγείρουν ή επιδεινώνουν τη νόσο. Οι γρήγοροι ρυθμοί ζωής και το στρες της καθημερινότητας αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου. Μάλιστα μία μελέτη κατέδειξε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε ηλικίες 18-29 ετών, ενώ ο κίνδυνος ήταν μικρότερος στην εφηβεία. Επιπροσθέτως, το άσθμα μπορεί να εμφανισθεί και σε ανθρώπους 3^{ns} ηλικίας καθώς με το πέρας του χρόνου δημιουργούνται βλάβες στην λειτουργία των αεραγωγών. Τέλος, η παχυσαρκία και η

χρήση κάποιων φαρμάκων όπως β-αναστολείς μπορεί να επιδεινώσουν την πορεία της νόσου (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn et al. 2019).

Μεγάλη συνεισφορά έχουν και οι γενετικοί παράγοντες. Μελέτες υποστηρίζουν πως η γενετική κληρονομικότητα του άσθματος κυμαίνεται μεταξύ 35-95%, ενώ μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων έχουν υπολογίσει συντελεστές συμφωνίας της τάξεως του 50% (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn et al. 2019, Stern, Pier et al. 2020). Ορισμένες GWAS έχουν ανακαλύψει πλήθος γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα όπως είναι τα: HLA-DQ, SMAD3, TSLP, IL1RL1/IL18R1 και IL33 (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn et al. 2019). Μια από τις πρώτες γενετικές περιοχές που ανακαλύφθηκαν και έχουν πολλές φορές επικυρωθεί, ιδιαίτερα σχετικά με το άσθμα στα παιδιά, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21. Αυτή περιλαμβάνει γονίδια όπως τα ORMDL3 και GSDML, ενώ γενετικοί πολυμορφισμοί στις περιοχές αυτές έχουν συσχετιστεί με σοβαρές και οξείες εξάρσεις του άσθματος οι οποίες απαιτούν λήψη στεροειδών και εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τέλος, επιγενετικοί μηχανισμοί όπως η μεθυλίωση του DNA φαίνεται πως επηρεάζουν τον κίνδυνο άσθματος κυρίως στα παιδιά, μέσω της ρύθμισης των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης E και άλλων γονιδίων σχετικά με το άσθμα όπως τα ALOX15, CAPN14 και POSTN (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn et al. 2019).

Δεν υπάρχει ακριβής εξέταση για το άσθμα και η διάγνωση του συνήθως βασίζεται στο μοτίβο συμπτωμάτων, στα χαρακτηριστικά του ασθενή, στο οικογενειακό ιστορικό και σε ενδείξεις περιορισμού της εκπνευστικής ροής του αέρα. Εργαλεία όπως η σπιρομέτρηση και η ταλαντωσιμετρία χρησιμοποιούνται ως βοηθήματα στη διάγνωση αλλά και κατά τον περιοδικό έλεγχο του άσθματος (Stern, Pier et al. 2020).

Υπάρχουν δύο κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του άσθματος. Η πρώτη κατηγορία είναι φάρμακα για την αντιμετώπιση και τη γρήγορη ανακούφιση από οξεία συμπτώματα, ενώ στη δεύτερη ανήκουν κατηγορίες φαρμάκων όπως τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή που συμβάλουν κυρίως στον μακροπρόθεσμο έλεγχο της ασθένειας (Stern, Pier et al. 2020).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, το 2019 σε παγκόσμιο επίπεδο υπήρχαν 262 εκατομμύρια άνθρωποι με άσθμα ενώ 461.000 κατέληξαν από αυτό. Ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος σε περιοχές με υψηλή κοινωνικό-δημογραφική ανάπτυξη, ενώ ο ρυθμός θανάτων ήταν υψηλότερος σε χώρες με χαμηλή ή μέτρια ανάπτυξη. Επίσης κατά την περίοδο 2010-2019 υπήρξε μια μικρή αύξηση κατά 2.8% στον παγκόσμιο επιπολασμό του άσθματος με μια παράλληλη μείωση κατά 17.4% στους θανάτους, ενώ εξετάζοντας την περίοδο 1990-2017 παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή μείωση του επιπολασμού της τάξεως του 0.3% (Collaborators 2020, Diseases and Injuries 2020). Στις ΗΠΑ το 2017 ο επιπολασμός του άσθματος ήταν 7.9% με παρόμοια νούμερα για παιδιά και ενήλικες (8.4% έναντι 7.7% αντίστοιχα). Οι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν τις τιμές του επιπολασμού είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η περιοχή και το επίπεδο φτώχειας (Stern, Pier et al. 2020). Όσον αφορά την χρονική διακύμανση, ο επιπολασμός αυξήθηκε συνολικά κατά 0.6% μεταξύ 2001 και 2017, με την αύξηση να είναι εντονότερη την περίοδο 2001-2010, ενώ από το 2010 και μετά παρατηρείται μια σταθεροποίηση ή ελαφριά κάμψη (Stern, Pier et al. 2020). Στην Ευρώπη περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι κάτω από τα 45 έτη έχουν άσθμα, με τον επιπολασμό στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης να είναι στο 8.2% για τους ενήλικες και 9.4% στα παιδιά (Selroos, Kurczyk et al. 2015). Ως προς την κατανομή των ασθενών ανά φύλο, έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα παιδιά και τους ενήλικες. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα του παιδιατρικού άσθματος είναι

υψηλότερη στα αγόρια από ότι στα κορίτσια αλλά υπάρχει μια αλλαγή από τους άντρες στις γυναίκες που συμπίπτει με την είσοδο στην εφηβεία (Vink, Postma et al. 2010, Zein and Erzurum 2015).

2.9. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (Primary sclerosing cholangitis: PSC) είναι μια σπάνια χρόνια νόσος του ήπατος η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση που οδηγεί σε στένωση ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων πόρων. Η συγκεκριμένη ασθένεια συνοδεύεται συχνά από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου η οποία εμφανίζεται στα 2/3 των ασθενών με PSC. Επίσης, οι ασθενείς με PSC έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χολαγγειοκαρκινώματος και καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ το 25% των ασθενών ίσως εμφανίσει και κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα (Karlsen, Folseraas et al. 2017).

Είναι άγνωστο το τι προκαλεί την PSC και δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου που να έχουν συσχετιστεί με αυτή. Παρόλα αυτά έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες με βάση τα χαρακτηριστικά της. Η ίνωση των χοληφόρων πόρων είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλών καταστάσεων με κοινό χαρακτηριστικό την χρόνια βλάβη αυτών. Επίσης βλάβες στους μηχανισμούς που προστατεύουν τον οργανισμό από την τοξικότητα των χολικών οξέων, έχουν προταθεί ως βασικοί παράγοντες στην ανάπτυξη PSC. Τέλος η συχνή συνύπαρξη της PSC με άλλες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου έχει δημιουργήσει επιπλέον θεωρίες σχετικές με πιθανή διαρροή προφλεγμονωδών στοιχείων από το έντερο στο ήπαρ. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα αντιγόνα του εντέρου να ενεργοποιηθούν και τα αντίστοιχα T λεμφοκύτταρα να μετακινηθούν στο ήπαρ (Karlsen, Folseraas et al. 2017). Αναφορικά με τους γενετικούς

παράγοντες, περισσότερα από 20 σχετικά γονίδια έχουν ανιχνευθεί. Ωστόσο, η προβλεπτική τους ικανότητα είναι χαμηλή. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί ο συνδυασμός τους με τον τομέα της επιγενετικής με σκοπό να ερμηνευθούν οι διαφορές στην παρουσίαση της νόσου, στην ανταπόκριση στη θεραπεία και στους ρυθμούς εξέλιξης μεταξύ των ασθενών αλλά και την ανακάλυψη πιθανών διαγνωστικών βιοδεικτών και νέων μονοπατιών σχετικά με την θεραπεία της PSC (Cheung, LaRusso et al. 2017).

Τα κυριότερα συμπτώματα της συγκεκριμένης ασθένειας είναι ο πόνος στην κοιλιά, ο κνησμός και η κούραση. Παρόλα αυτά, περίπου το 50% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Ο σύνηθες τρόπος διάγνωσης πλέον είναι η μαγνητική χολαγγειογραφία, η οποία έχει αποδεκτές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας (0.86 και 0.94 αντίστοιχα). Ωστόσο, απαιτείται μια σειρά από επιπλέον εξετάσεις ώστε να εξακριβωθεί αν ο ασθενής πάσχει ταυτόχρονα από κάποια μορφή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου όπως ΕΚ ή CD (Karlsen, Folseraas et al. 2017). Η πρόγνωση για την εξέλιξη της νόσου συνήθως δεν είναι καλή καθώς στην πλειοψηφία των ασθενών καταλήγει σε κίρρωση του ήπατος. Επιπλέον, οι ασθενείς με PSC έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο θανάτου, με πιο συχνές αιτίες το χολαγγειοκαρκίνωμα και την ηπατική ανεπάρκεια.

Η μοναδική θεραπεία για την PSC είναι η μεταμόσχευση ήπατος μετά την οποία πολλές φορές παρατηρείται υποτροπή της νόσου και σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από επιπλέον επιπλοκές λόγω της μεταμόσχευσης (Karlsen, Folseraas et al. 2017).

Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, λιγότεροι από 250.000 άτομα στην Ευρώπη και 200.000 στις ΗΠΑ υποφέρουν από την συγκεκριμένη ασθένεια. Επιδημιολογικές

μελέτες έχουν υπολογίσει ότι ο επιπολασμός της ασθένειας είναι 1 ανά 10.000 πληθυσμό ενώ η επίπτωση σε Βόρεια Ευρώπη και ΗΠΑ κυμαίνεται μεταξύ 0,4 έως 2 ανά 100.000 πληθυσμό ετησίως. Τα αποτελέσματα σε χώρες της Ανατολής και του Νότου όπως η Ιαπωνία, η Σιγκαπούρη και η Ισπανία ήταν περίπου 10 φορές μικρότερα. Στα παιδιά το ποσοστό επίπτωσης ήταν περίπου 0,2 ανά 100.000 πληθυσμό ετησίως. Επιπλέον, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η συχνότητα εμφάνισης της PSC αυξάνεται, το οποίο μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην πιο έγκαιρη διάγνωση (Karlsen, Folseraas et al. 2017). Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι είναι συχνότερη στους άνδρες με αναλογία ανδρών – γυναικών 2:1 και ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, μεγαλύτερη συχνότητα σημειώνεται γύρω στα 40 έτη (Boonstra, Beuers et al. 2012).

2.10. Ατοπική Δερματίτιδα - Έκζεμα

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματός μας και λειτουργεί ως φυσικός προστατευτικός φραγμός από εξωτερικές βλάβες. Η ατοπική δερματίτιδα ή έκζεμα είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό και εκζεματικές βλάβες. Αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της λεγόμενης “ατοπικής πορείας” και μπορεί να ακολουθηθεί από τροφική αλλεργία, αλλεργική ρινίτιδα και τέλος αλλεργικό άσθμα. Αυτό συμβαίνει λόγω της διαταραχή της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού, ο οποίος λειτουργεί ως πύλη εισόδου αντιγόνων. Ως αποτέλεσμα, τα αντιγόνα αναγνωρίζονται από την άμυνα του οργανισμού ως "εχθροί" και ακολουθεί η δημιουργία ειδικών IgE αντισωμάτων, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις υπόλοιπες εκδηλώσεις της ατοπικής πορείας (Kang, Chiang et al. 2021). Ο συνδυασμός λειτουργικών ελαττωμάτων του επιδερμικού

φραγμού, μαζί με τη γενετική προδιάθεση και την ανοσολογική απορρυθμίση φαίνεται να είναι οι αιτιολογικοί παράγοντες για την εμφάνιση του εκζέματος. Η κεράτινη στιβάδα που αποτελεί το πρώτο στρώμα της επιδερμίδας είναι επιφορτισμένη με την λειτουργία του φραγμού. Ως εκ τούτου, ελαττώματα στην συγκεκριμένη στιβάδα σε συνδυασμό με την έλλειψη αντιμικροβιακών πεπτιδίων στην επιφάνεια του δέρματος καθιστούν τον οργανισμό επιρρεπή σε μολύνσεις από εξωτερικούς παράγοντες για άτομα με προδιάθεση. Ελαττώματα στην επίκτητη ανοσία έχουν πιο σύνθετα αποτελέσματα καθώς επηρεάζει τόσο την βαρύτητα των συμπτωμάτων όσο και την χρονική διάρκεια αυτών (Hadi, Tarmizi et al. 2021).

Η γενετική προδιάθεση είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για το έκζεμα, όπως απορρέει και από τα παραπάνω. Πρόσφατες μελέτες σε οικογένειες έχουν δείξει τριπλάσιο έως πενταπλάσιο κίνδυνο εκζέματος για ένα άτομο που έχει οικογενειακό ιστορικό. Επίσης, μελέτες σε διδύμους δείχνουν ότι τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν περίπου τρεις φορές υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας από τα διζυγωτικά δίδυμα, ενώ μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση εκτίμησε ότι η κληρονομικότητα της ασθένειας είναι περίπου 75% (Loset, Brown et al. 2019). Ο ισχυρότερος γνωστός γενετικός παράγοντας κινδύνου είναι οι μεταλλάξεις (loss of function) του FLG γονιδίου στο χρωμόσωμα 1q21.3, το οποίο έχει πολλαπλές λειτουργίες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και διατήρηση του δερματικού φραγμού. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε περικοπή της προφίλαγκρίνης και απώλεια έκφρασης της ουσίας φιλாகρίνη. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται αυξημένη διαπερατότητα του δέρματος, διευκολύνοντας την επίδραση περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων και μικροβίων και την έναρξη φλεγμονών (Loset, Brown et al. 2019). Ένας άλλος τύπος που έχει συνδεθεί ισχυρά είναι το σύμπλεγμα κυτοκινών TH2 (IL-2, IL-4, IL-13) στο χρωμόσωμα 5q31.1 (Weidinger, Beck et al. 2018).

Αν και αρκετοί περιβαλλοντολογικοί παράγοντες έχουν προταθεί, τα τεκμήρια για πολλούς από αυτούς δεν είναι ισχυρά. Κάποιοι από τους παράγοντες κινδύνου με τα ισχυρότερα τεκμήρια είναι η διαμόνη σε αστικό περιβάλλον και σε περιοχές με χαμηλή έκθεση στο υπεριώδες φως ή ξηρές κλιματικές συνθήκες, η ανθυγιεινή διατροφή (υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών, αλλαντικών, κόκκινου κρέατος, καθώς και κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων) και η λήψη αντιβιοτικών τα πρώτα πέντε χρόνια ζωής (Flohr and Mann 2014).

Τα συμπτώματα ίσως διαφέρουν από άτομο σε άτομο αλλά το κύριο χαρακτηριστικό είναι η ερυθρότητα του δέρματος και η αίσθηση φαγούρας. Σε περίοδο έξαρσης που το αίσθημα φαγούρας είναι έντονο, το διαρκές τρίψιμο του δέρματος μπορεί να οδηγήσει σε πάχυνση αυτού και λειχηνοποίηση. Η κατανομή του εξανθήματος που παρατηρείται στο έκζεμα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του ατόμου. Τα βρέφη τείνουν να έχουν ευρέως κατανεμημένα εξανθήματα αν και συχνότερα εμφανίζονται στο πρόσωπο τους και ειδικά στα μάγουλα. Καθώς το παιδί μεγαλώνει, το εξάνθημα παρατηρείται κυρίως σε περιοχές όπως οι καρποί, οι αγκώνες, οι αστράγαλοι και τα γόνατα. Τα παιδιά σχολικής ηλικίας τείνουν να ακολουθούν το πρότυπο που παρατηρείται στους ενήλικες, το οποίο περιλαμβάνει την εμπλοκή των καμπτικών επιφανειών.

Η διάγνωση είναι τυπικά κλινική με βάση τα χαρακτηριστικά του εξανθήματος και το ιστορικό. Εργαστηριακές εξετάσεις δεν απαιτούνται συνήθως. Σε περίπτωση που υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση, μπορεί να πραγματοποιηθεί αλλεργικό τεστ ή επιδερμική δοκιμασία (Hadi, Tarmizi et al. 2021).

Η θεραπεία περιλαμβάνει την χρήση (1) αλοιφών για την καθημερινή ενυδάτωση του δέρματος, (2) τοπικών στεροειδών και ανοσοτροποποιητικών

φαρμάκων και (3) επιπλέον επικουρική θεραπεία με την μορφή λήψης συμπληρωμάτων, όπως για παράδειγμα ωμεγα-3 φυτικά λιπαρά, προβιοτικά και βιταμίνη D. Ωστόσο, οι παραπάνω θεραπείες στοχεύουν στην υποχώρηση των συμπτωμάτων καθώς δεν υπάρχει ακόμα τρόπος πλήρους ίασης της ασθένειας. Επίσης, σημαντική είναι η αποφυγή παραγόντων που οξύνουν το αίσθημα φαγούρας όπως μάλλινα ρούχα, συναισθηματικό στρες και ακραίες κλιματικές συνθήκες. Επιπλέον, η φωτοθεραπεία ή ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινολική μοφετίλη, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εάν οι συμβατικές μέθοδοι αποτυγχάνουν να ελέγξουν επαρκώς τα συμπτώματα. Στο μέλλον, με την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της ασθένειας, θα είναι διαθέσιμες νέες θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβανομένων στοχευμένων βιολογικών θεραπειών. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με αντί-υποδοχείς της IL-4 αναμένεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη επιλογή για την ανθεκτική μορφή της νόσου (Lee, Son et al. 2016).

Το έκζεμα επηρεάζει έως και το 2,4% του πληθυσμού παγκοσμίως με τον επιπολασμό να κυμαίνεται μεταξύ 15-30% στα παιδιά και 2-10% στους ενήλικες ενώ περίπου το 60% των περιπτώσεων θα αναπτυχθεί μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής (Nemeth and Evans 2021, Urban, Chu et al. 2021). Μόνο το 25% των παιδιών που διαγιγνώσκονται με έκζεμα θα συνεχίσουν να επηρεάζονται από τη νόσο στην ενήλικη ζωή, είτε με συνεχή εκδήλωση της ασθένειας, είτε με υποτροπή των συμπτωμάτων μετά από μερικά χρόνια χωρίς συμπτώματα. Επιπλέον, περίπου στο 75% των ασθενών με έκζεμα στην παιδική ηλικία, η ασθένεια θα πάψει πριν φτάσουν στην εφηβεία (Hadi, Tarmizi et al. 2021). Τέλος, μελέτες παρατήρησαν ότι ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας είναι υψηλότερος στα παιδιά μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά, τους εφήβους και τους ενήλικες (Hadi, Tarmizi et al. 2021).

3. Σκοπός

Τις τελευταίες δεκαετίες οι αλλαγές της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης παγκοσμίως με συνακόλουθη την μετακίνηση πληθυσμών και την ταχεία αύξηση των ρυθμών ζωής στις ανεπτυγμένες χώρες οδήγησαν στη μόλυνση του περιβάλλοντος, σε αλλαγές διατροφικών συνηθειών, αυξημένα ποσοστά λοιμώξεων και αλλεργιών, ψυχική και συναισθηματική αστάθεια και σε αυξημένο και καθημερινό άγχος (Lerner, Jeremias et al. 2015). Απόρροια όλων των παραπάνω είναι η γενική καταπόνηση του οργανισμού και η διατάραξη της ισορροπίας του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα περιστατικά και οι επιπολασμοί των αυτοάνοσων ασθενειών έχουν σημειώσει σημαντική αύξηση τα τελευταία 30 χρόνια, με τις ρευματικές, ενδοκρινολογικές και γαστρεντερικές αυτοάνοσες ασθένειες να σημειώνουν την μεγαλύτερη αύξηση. Μία συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2015, μελετώντας επιδημιολογικές μελέτες της τελευταίας 30ετίας, κατέδειξε σημαντική αύξηση ανά έτος του ποσοστού επίπτωσης και επιπολασμού των αυτοάνοσων ασθενειών παγκοσμίως. Μεγαλύτερη αύξηση σημείωσαν οι ρευματικές, ενδοκρινολογικές και γαστρεντερικές αυτοάνοσες ασθένειες με ποσοστό% αύξησης ετησίως: 7.1% ,6.3% και 6.2% αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, οι συχνότητες των αυτοάνοσων ασθενειών αυξήθηκαν σημαντικά στις Δυτικές και Βόρειες χώρες συγκριτικά με αυτές στην Ανατολή και στο Νότο. Αύξηση παρατηρήθηκε και σε μεταναστευτικούς πληθυσμούς από μέρη με χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού σε αναπτυγμένες χώρες με μεγάλα ποσοστά (Lerner, Jeremias et al. 2015).

Τα ανωτέρω δεδομένα είναι ικανά να υποστηρίξουν την άποψη πως η εμφάνιση καθώς και η ραγδαία ή η σταδιακή εξέλιξη της εκάστοτε αυτοάνοσης νόσου

επηρεάζονται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ακόμη μελέτες έχουν δείξει πως κάποιες αυτοάνοσες ασθένειες συνδέονται με στειρότητα, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου και θνησιμότητα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που δεν διαγιγνώσκονται άμεσα ή δεν ακολουθείται η απαιτούμενη θεραπευτική αγωγή.

Τέλος, σε αρκετές περιπτώσεις τα συμπτώματα των αυτοάνοσων ασθενειών είναι κοινά τόσο με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όσο και με άλλες παθήσεις, ειδικότερα όταν πρόκειται για πολυσυστηματικές νόσους. Το γεγονός αυτό καθιστά δύσκολη τη διάγνωση, με αποτέλεσμα ο ασθενής να ταλαιπωρείται επί σειρά ετών λαμβάνοντας τη γνώμη από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, χάνοντας σε ορισμένες περιπτώσεις πολύτιμο χρόνο που μπορεί να αποβεί μοιραίος. Γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο είναι επιτακτική ανάγκη η κατανόηση τόσο των γενετικών όσο και των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου καθώς και η διερεύνηση μονοπατιών που εμπλέκονται στη νόσο και μπορεί να είναι κοινά ή να έχουν διασταυρούμενη σηματοδοτική πορεία με τα αντίστοιχα μονοπάτια άλλων αυτοάνοσων ασθενειών.

Ένας από τους στόχους λοιπόν της παρούσας εργασία είναι να πυροδοτήσει το ενδιαφέρον του ερευνητικού κοινού για την περαιτέρω μελέτη των γενετικών παραγόντων που εμπλέκονται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την συσχετίζουν με άλλες νόσους καθώς και των επιγενετικών παραγόντων που την επηρεάζουν. Ένας άλλος στόχος είναι να ληφθούν υπόψη οι ελλείψεις θρεπτικών συστατικών και οι χημικές αντιδράσεις των κυττάρων που συντελούν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Απώτερος σκοπός είναι η διερεύνηση των παραπάνω για όλες τις αυτοάνοσες ασθένειες ώστε να υπάρξει πρόληψη, έγκαιρη και στοχευμένη διάγνωση ιδίως σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ασθενειών σχετιζόμενων με τις παραπάνω, καθώς και εξατομικευμένη θεραπεία. Κατ' αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να καταστεί δυνατή

μια έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση η οποία θα ήταν λιγότερο ψυχοφθόρα και θα είχε οικονομικά οφέλη για τους ίδιους τους ασθενείς και κατ' επέκταση θα βοηθούσε στην οικονομική ελάφρυνση του δημοσίου συστήματος υγείας .Τέλος, θα ήταν εφικτή μία ομαλότερη πορεία της νόσου και η μείωση της θνησιμότητας.

4. Μέθοδοι

Αρχικά έγινε συστηματική αναζήτηση μιας μεγάλης GWAS για την Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, η οποία να έχει διαθέσιμους τους πολυμορφισμούς που χρησιμοποιήθηκαν. Έπειτα εξετάστηκαν οι πολυμορφισμοί αυτοί έναντι άλλων διαθέσιμων σχετιζόμενων με αυτοάνοσα νοσήματα στην LDHub. Αναφορικά με τα αποτελέσματα που προέκυψαν, παρουσιάστηκε μια πολύ ισχυρή συσχέτιση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας με τον Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο και για αυτές τις δύο νόσους πραγματοποιήθηκε ανάλυση εμπλουτισμού (enrichment analysis) με σκοπό την εύρεση κοινών γενετικών μονοπατιών.

4.1. Γενετικές συσχετίσεις

4.1.1. Εισαγωγή

Ο εντοπισμός γενετικών συσχετίσεων μεταξύ πολύπλοκων χαρακτηριστικών και ασθενειών μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με πιθανές αιτιακές σχέσεις και να βοηθήσει στην ιεράρχηση τους. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας υπολογίστηκε η γενετική συσχέτιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα χρησιμοποιώντας την μέθοδο cross-trait LD Score regression που απαιτεί συνοπτικά αποτελέσματα από τις GWAS. Η ανάλυση έγινε στην ιστοσελίδα <https://ldsc.broadinstitute.org/> (Zheng, Erzurumluoglu et al. 2017).

4.1.2. Υπολογισμός

Η βασική πληροφορία που απαιτείται για τον υπολογισμό των γενετικών συσχετίσεων είναι ένα σύνολο πολυμορφισμών (SNPs) καθώς και οι επίδραση (effects)

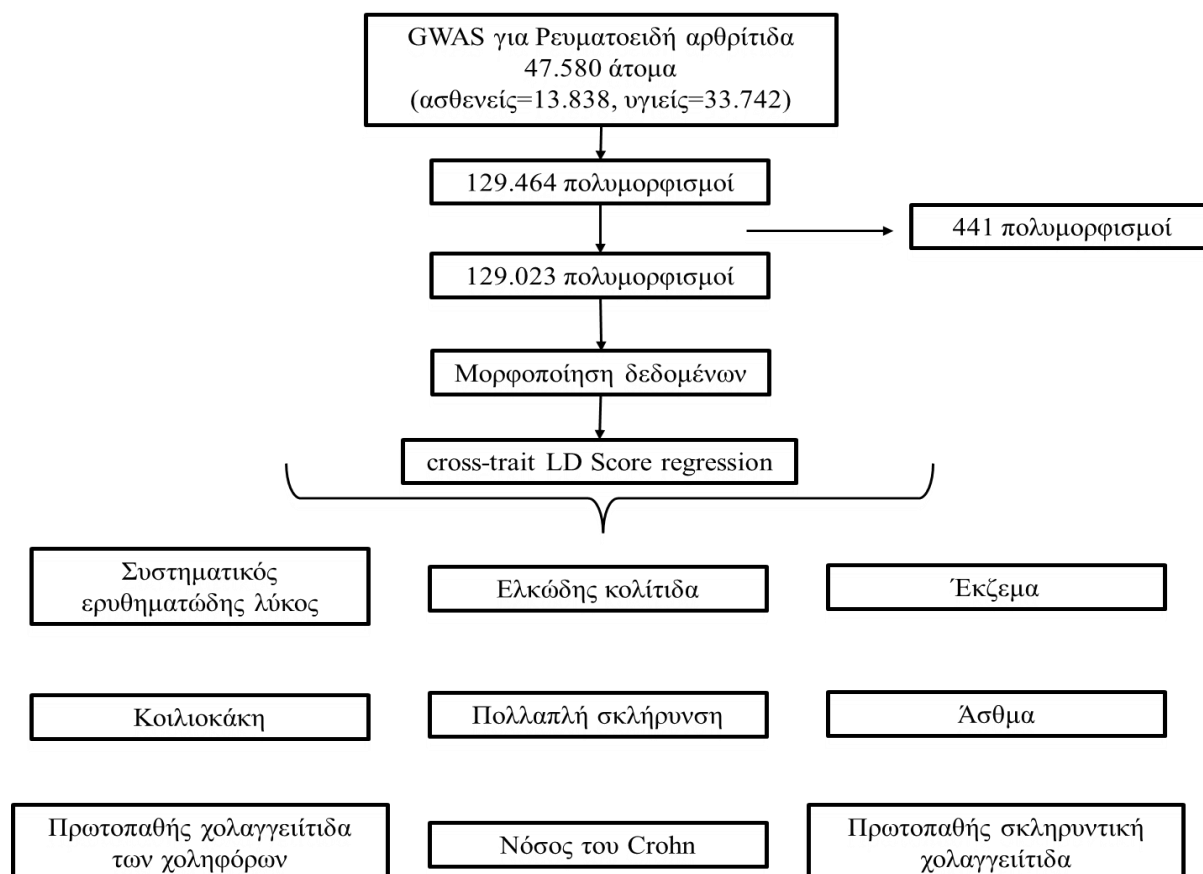
αυτών αναφορικά με την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Για αυτό τον λόγο πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση στην Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) και στο GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) για την πιο πρόσφατη GWAS που είχε υλοποιηθεί με άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής και της οποίας τα αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα. Έτσι επιλέχθηκε μια GWAS που πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 47.580 ατόμων (ασθενείς=13.838, υγιείς=33.742) Ευρωπαϊκής καταγωγής. Τα βήματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στο γράφημα 1. Πιο αναλυτικά, η συγκεκριμένη μελέτη ανέλυσε συνολικά 129.464 πολυμορφισμούς. Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η πληροφορία 129.023 πολυμορφισμών από το σύνολο καθώς έπρεπε να αφαιρεθούν 441 πολυμορφισμοί από την MHC περιοχή (SNPs μεταξύ 26Mb-34Mb στο χρωμόσωμα 6). Στην συνέχεια δημιουργήθηκε μια λίστα με τις παρακάτω μεταβλητές για κάθε πολυμορφισμό η οποία χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση:

- SNP ID (rs number).
- Αλληλίο επίδρασης.
- Αλληλίο αναφοράς.
- Μέγεθος δείγματος.
- Η επίδραση (effect estimate), το τυπικό σφάλμα (standard error) και το αντίστοιχο p-value του κάθε πολυμορφισμού.

Για την επίτευξη της ανάλυσης επιχειρήθηκε εναρμόνιση των αλληλίων έτσι ώστε όλες οι επιδράσεις στα δεδομένα να έχουν θετικό πρόσημο. Σχετικά με τις επιδράσεις αυτών των 129.023 πολυμορφισμών με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, εισήχθη το αρχείο κειμένου με τα ανωτέρω στοιχεία στην ιστοσελίδα, η οποία έχει πρόσβαση σε πάνω από 900 GWAS, συμπεριλαμβανομένων και των εννιά αυτοάνοσων νοσημάτων που προέκυψαν από την ανάλυση . Το τελευταίο βήμα ήταν η

πραγματοποίηση της ανάλυσης μέσω της επιλογής Test-center που παρέχει η πλατφόρμα.

Γράφημα 1: Πλάνο ανάλυσης για τον υπολογισμό της γενετικής συσχέτισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.



Στο συγκεκριμένο σημείο παρουσιάζεται συνοπτικά το θεωρητικό υπόβαθρο της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των συσχετίσεων ξεκινώντας από την απλή περίπτωση όπου υπάρχει ένας μόνο φαινότυπος (LD Score regression: LDSC) και στην συνέχεια γενικεύοντας για την περίπτωση των 2 φαινοτύπων (cross-trait LDSC). Η συγκεκριμένη παρουσίαση θα βασιστεί στις αντίστοιχες δύο δημοσιεύσεις των Bulik-Sullivan et al (Bulik-Sullivan, Finucane et al. 2015, Bulik-Sullivan, Loh et al. 2015).

Στο γονιδίωμα οι διάφοροι πολυμορφισμοί δεν είναι ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλον, αλλά βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης (Linkage Disequilibrium: LD). Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκεκριμένη ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ των πολυμορφισμών, τόσο πιο πιθανό είναι οι πολυμορφισμοί να συνδέονται και με κάποιον πολυμορφισμό που έχει αιτιακή σχέση με κάποια ασθένεια. Στα πλαίσια μιας GWAS για κάποιον πολυγονιδιακό φαινότυπο αυτό θα σημαίνει πως η ομάδα πολυμορφισμών με υψηλή LD θα παρουσιάζει πιο ισχυρά αποτελέσματα, X^2 statistics, από άλλες ομάδες πολυμορφισμών με χαμηλότερες LD, όπως αυτή υπολογίζεται μέσω του συντελεστή συσχέτισης r^2 . Η μέθοδος LD Score regression προσπαθεί να διαχωρίσει την πολυγονικότητα (polygenicity), δηλαδή την ύπαρξη πολλών μικρών επιδράσεων οι οποίες όμως από κοινού μπορούν να επηρεάσουν κάποιον φαινότυπο, από άλλους συγχυτικούς παράγοντες. Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα από GWAS και την πληροφορία αναφορικά με την ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ των πολυμορφισμών στις μελέτες αυτές καθώς και την εφαρμογή ενός μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης.

Ο πρώτος δείκτης που θα παρουσιαστεί είναι το LD Score, το οποίο μετράει την γενετική μεταβλητότητα για κάθε έναν πολυμορφισμό j και υπολογίζεται βάση της παρακάτω φόρμουλας:

$$l_j = \sum_{k=1}^M r_{jk}^2$$

Όπου r_{jk}^2 ο συντελεστής συσχέτισης. Επομένως ο συγκεκριμένος δείκτης είναι το σύνολο των συντελεστών συσχέτισης του πολυμορφισμού j με όλους τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς. Στην συνέχεια, το LDSC μοντέλο για τις αναμενόμενες τιμές των τιμών των αναμενόμενων X^2 -statistics δίνεται από την παρακάτω φόρμουλα:

$$E(X_j^2) = 1 + N * a + \frac{N * h_g^2}{M} * l_j$$

Όπου N είναι το μέγεθος δείγματος της GWAS, a μια ποσότητα αναφορικά με την επίδραση των συγγενικών παραγόντων, M το πλήθος των πολυμορφισμών, l_j το LD Score και h_g^2 το ποσοστό της φαινοτυπικής μεταβλητότητας (heritability) που ερμηνεύουν οι πολυμορφισμοί.

Στην περίπτωση που υπάρχουν δύο φαινότυποι, ειδικό είναι το cross-trait LDSC μοντέλο το οποίο αφορά τις αναμενόμενες τιμές των τιμών των αναμενόμενων $Z_1 Z_2$ statistics ($X^2=Z^2$) και δίνεται από την παρακάτω φόρμουλα:

$$E(Z_{1j}Z_{2j}) = \frac{\sqrt{N_1 N_2} * \rho_g}{M} * l_j + \frac{\rho * N_s}{\sqrt{N_1 N_2}}$$

Όπου N_1, N_2 τα μεγέθη δείγματος των δύο GWAS, M το πλήθος των πολυμορφισμών, ρ_g η γενετική συνδιακύμανση, l_j το LD Score, N_s το μέγεθος δείγματος που είναι κοινό στις δύο GWAS και ρ η συσχέτιση των δύο φαινοτύπων στο N_s δείγμα. Οπότε μπορεί να εκτιμηθεί η γενετική συνδιακύμανση μέσω της παλινδρόμησης των $Z_{1j}Z_{2j}$ με το LD Score. Αν διαιρεθεί μετά με το ποσοστό μεταβλητότητας (heritability) που ερμηνεύουν οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί για τους δύο φαινοτύπους, θα έχει ως αποτέλεσμα το μέτρο της γενετικής συσχέτισης, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ -1 και 1 και δίνεται από την παρακάτω φόρμουλα:

$$r_g = \frac{\rho_g}{\sqrt{h_1^2 * h_2^2}}$$

Όπου h_1^2, h_2^2 τα ποσοστά της φαινοτυπικής μεταβλητότητας που ερμηνεύουν οι πολυμορφισμοί για τους δύο φαινοτύπους.

4.1.3. Πολλαπλές συγκρίσεις

Στην ανάλυση υπολογίστηκαν οι γενετικές συσχετίσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Γενικά είναι πιθανό όταν υπάρχουν πολλαπλές συγκρίσεις ή γενικότερα πολλές υποθέσεις, κάποια από τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που θα προκύψουν να είναι εσφαλμένα θετικά (false positive) δηλαδή να προκύπτει ένα στατιστικά σημαντικό p-value ενώ στην πραγματικότητα δεν υπάρχει πραγματική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών, πιο γενικά να απορρίψουμε την υπόθεση μας ενώ αυτή ισχύει. Αυτό το είδος σφάλματος ονομάζεται και σφάλμα τύπου I (type I error) και είναι το κυριότερο που χρήζει προσοχής. Υπάρχει όμως και το αντίστοιχο σφάλμα τύπου II (type II error) το οποίο σημαίνει πως υπάρχουν κάποια εσφαλμένα αρνητικά (false negative) αποτελέσματα δηλαδή δεν παρατηρήθηκε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αν και υπάρχει πραγματική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών, ή πιο γενικά να μην απορρίψουμε την υπόθεση μας ενώ αυτή δεν ισχύει (Goeman and Solari 2014). Για αυτό το λόγο στην παρούσα ανάλυση διενεργήθηκε διόρθωση για τις πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές μεθοδολογίες: 1) Bonferroni και 2) False discovery rate (FDR) .

Η διόρθωση Bonferroni είναι η απλούστερη, η παλαιότερη και η πιο γνωστή μέθοδος πολλαπλών συγκρίσεων καθώς γίνεται σε ένα μόνο βήμα. Ωστόσο, είναι επίσης γνωστό ότι είναι συντηρητική μέθοδος, ειδικά εάν πολλές υποθέσεις είναι ψευδείς ή εάν υπάρχουν ισχυρά θετικές συσχετίσεις μεταξύ των p-values. Ο ορισμός του συγκεκριμένου τύπου διόρθωσης είναι ο ακόλουθος:

Έστω H_1, \dots, H_m να είναι οι αρχικές μηδενικές υποθέσεις (null hypotheses) ,

p_1, \dots, p_m τα αντίστοιχα p-values όπου m ο συνολικός αριθμός αυτών

και έστω m_0 ο αριθμός των πραγματικών μηδενικών υποθέσεων.

Η πιθανότητα να απορριφθεί τουλάχιστον μία πραγματική μηδενική υπόθεση δηλαδή, να γίνει τουλάχιστον ένα σφάλμα τύπου I ορίζεται ως familywise error rate (FWER). Με τη διόρθωση Bonferroni απορρίπτονται οι μηδενικές υποθέσεις για τις οποίες ισχύει:

$$p_i \leq \frac{\alpha}{m}$$

επιτυγχάνοντας έτσι έναν συνολικό έλεγχο $FWER \leq \alpha$, όπου α είναι το γενικό επίπεδο σημαντικότητας, συνήθως 5% (Goeman and Solari 2014).

Η διόρθωση FDR ακολουθεί μια διαφορετική προσέγγιση καθώς εδώ αυτό που ελέγχεται είναι το αναμενόμενο ποσοστό των μηδενικών υποθέσεων που λανθασμένα απορρίφθηκαν ανάμεσα σε όλο το σύνολο των μηδενικών υποθέσεων που απορρίφθηκαν ή πιο απλά, το ποσοστό των εσφαλμένα θετικών αποτελεσμάτων έναντι όλων των θετικών αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν (Benjamini and Hochberg 1995). Ένα πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου έναντι άλλων μεθόδων όπως η Bonferroni, είναι ότι έχει μεγαλύτερη ισχύ και είναι λιγότερο αυστηρή (Goeman and Solari 2014). Η διόρθωση FDR εφαρμόζεται με τα βήματα που παρατίθενται παρακάτω (Goeman and Solari 2014):

- 1) Αρχικά ταξινομούμε την λίστα των p-values σε αύξουσα σειρά

$$p_{(1)} < p_{(2)} < \dots < p_{(m)}$$

Όπου πάλι m το σύνολο των υποθέσεων μας.

- 2) Συγκρίνουμε κάθε ένα από τα ταξινομημένα $p_{(i)}$ με την κρίσιμη τιμή

$$c_{(i)} = i * \alpha / m$$

Όπου $i \in [1, m]$ και α το επίπεδο σημαντικότητας.

- 3) Βρίσκουμε τη μέγιστη τιμή j όπου $p_{(j)} < c_{(j)}$ και στην συνέχεια απορρίπτουμε τις υποθέσεις με τα j μικρότερα p -values.

Είναι επίσης δυνατόν να υπολογίσουμε και διορθωμένα p -values ακολουθώντας την παρακάτω διαδικασία (Goeman and Solari 2014) :

- 1) Αρχικά ταξινομούμε την λίστα των p -values σε αύξουσα σειρά

$$p_{(1)} < p_{(2)} < \dots < p_{(m)}$$

- 2) Πολλαπλασιάζουμε τα ταξινομημένα p -values με την εξής ποσότητα :

$$\alpha_{(i)} = m/i$$

- 3) Εάν ο πολλαπλασιασμός στο βήμα 2 αλλάζει την σειρά της ταξινόμησης τότε μειώνουμε τις τιμές των διορθωμένων p -values από το σημείο που παρατηρείται αυτή η παραβίαση σύμφωνα με την φόρμουλα:

$$\tilde{p}_{(i)} = \alpha_{(j)} * p_{(j)}$$

- 4) Θέτουμε $\tilde{p}_{(i)} = \min(\tilde{p}_{(i)}, 1)$

Αφού υπολογίσουμε τα διορθωμένα p -values, μπορούμε πάλι να αποφασίσουμε με βάση κάποιο επίπεδο σημαντικότητας α ποιες από τις μηδενικές υποθέσεις θα απορρίψουμε. Στον πίνακα των αποτελεσμάτων παρακάτω, παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα για την κάθε περίπτωση.

4.2. Ανάλυση εμπλουτισμού

4.2.1. Εισαγωγή

Η ανάλυση εμπλουτισμού βοηθά στο απόκτηση μιας μηχανιστικής εικόνας για τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με κάποια ασθένεια μέσα από τις GWAS. Αυτή η

μέθοδος προσδιορίζει βιολογικές οδούς που εμπλουτίζονται σε μια λίστα γονιδίων, περισσότερο από όσο θα περίμενε κανείς τυχαία (Reimand, Isserlin et al. 2019). Η ιστοσελίδα Enrichr (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>) παρέχει μια πλατφόρμα όπου μπορεί κανείς να ανεβάσει μια λίστα με γονίδια που τον ενδιαφέρουν και να τα συγκρίνει με προκαθορισμένα σετ γονιδίων (gene-sets), τα οποία έχουν ομαδοποιηθεί με βάση την υπάρχουσα βιολογική γνώση, ελέγχοντας τον βαθμό αλληλοεπικάλυψης (Chen, Tan et al. 2013, Kuleshov, Jones et al. 2016, Xie, Bailey et al. 2021). Αυτή τη στιγμή η ιστοσελίδα περιέχει πληροφορία για περίπου 400.000 σετ γονιδίων τα οποία είναι οργανωμένα σε περίπου 300 βιβλιοθήκες.

4.2.2. Υπολογισμός

Ο υπολογισμός του εμπλουτισμού στην πλατφόρμα γίνεται με τρεις τρόπους (Chen, Tan et al. 2013):

- 1) Το ακριβές τεστ του Fisher. Το συγκεκριμένο τεστ υποθέτει μια διωνυμική κατανομή και ανεξαρτησία ως προς την πιθανότητα οποιουδήποτε γονιδίου από την λίστα να ανήκει σε οποιοδήποτε σετ γονιδίων.
- 2) Το rank ή z score. Το συγκεκριμένο σκορ αποτελεί μια διόρθωση του αρχικού τεστ του Fisher, δεδομένου των σχετικά χαμηλότερων p-values που δίνει αυτό το τεστ όσο αυξάνεται το πλήθος των γονιδίων που εισάγει ο χρήστης, ακόμα και αν τα γονίδια αυτά είναι τυχαία. Η συγκεκριμένη διόρθωση γίνεται μέσω της πραγματοποίησης πολλών τεστ του Fisher για τυχαία υποσύνολα των γονιδίων που μας ενδιαφέρουν, προκειμένου να υπολογιστεί μια μέση κατάταξη και η τυπική απόκλιση από την αναμενόμενη κατάταξη για κάθε όρο σε κάθε

βιβλιοθήκη των σετ γονιδίων. Από τις τιμές για την κατάταξη και την τυπική απόκλιση προκύπτει το τελικό z-score.

- 3) Ο τρίτος τρόπος είναι ουσιαστικά ένας συνδυασμός των δύο προηγούμενων. Σύμφωνα με αυτόν, υπολογίζεται η ποσότητα: $c = \ln(p) * z$, όπου p είναι το p-value από το τεστ του Fisher και z η τιμή του z-score. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ένας συμβιβασμός των δύο προηγούμενων μεθόδων.

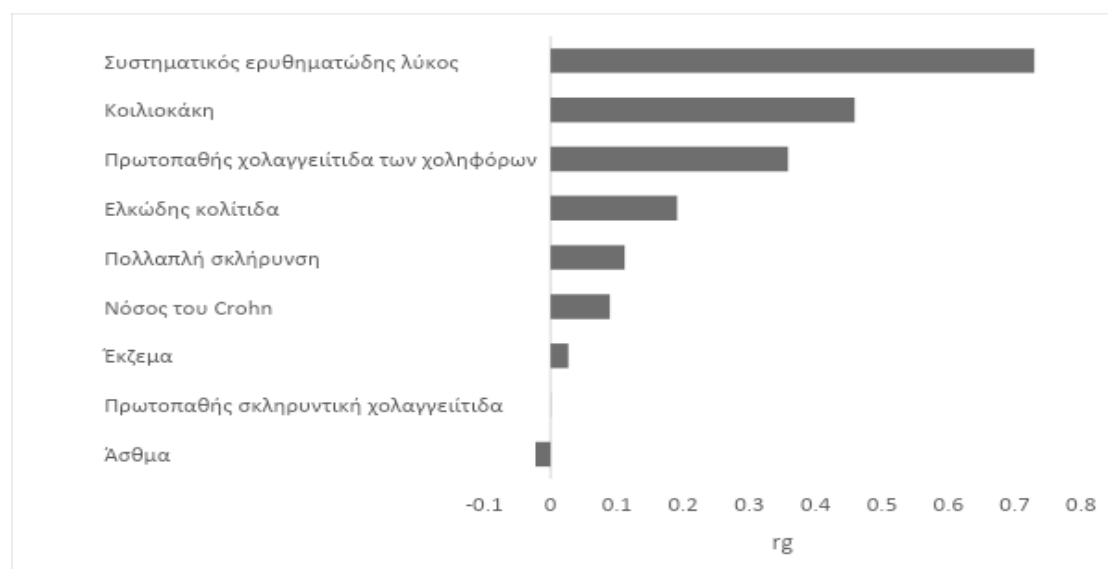
Τελικό βήμα στο κομμάτι της ανάλυσης είναι η διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις μέσω του υπολογισμού των διορθωμένων p-values σύμφωνα με το FDR όπως αυτό παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα.

Για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης ανάλυσης απαιτείται μια λίστα από γονίδια σχετικά με την ασθένεια που μας ενδιαφέρει. Για την περίπτωση της PA εισήχθησαν 30 γονίδια (AL356417.3, GSDMB, CCL21, STAT4, ARID5B, DRAIC, MMEL1, RUNX1, TYK2, ZPBP2, IL2RA, IRF5, PADI4, REL, CD28, C5ORF30, CXCR5, PTPN22, GATA3, AC092723.4, TMEM187, AFF3, RASGRP1, SPRED2, AL356234.2, ANKRD55, RPL13P2, CTLA4, CCR6, LINC02357). Αυτά προέκυψαν από το ίδιο άρθρο βάση του οποίου έγινε ο υπολογισμός των γενετικών συσχετίσεων χρησιμοποιώντας τους διαθέσιμους γενετικούς πολυμορφισμούς. Στην περίπτωση του ΣΕΛ επιλέχθηκαν 38 γονίδια (CARMIL1, TIMMDC1, IL10, STAT4, AC020743.2, TNIP1, TYK2, FCGR2A, NMNAT2, BANK1, FAP, IRF5, DGKQ, TNFSF4, TCF7, TMEM39A, WDFY4, IRF7, BLK, IL12A-AS1, HIST1H2APS2, PRAG1, TNFAIP3, CLEC16A, PTPN22, AC211433.2, LPP, ITGAM, ETS1, MIR3142HG, AC092723.4, UBE2L3, LBH, MIEN1, ALG1L13P, ERBB2, JAZF1, ATG5) από δύο άρθρα (Morris, Sheng et al. 2016, Langefeld, Ainsworth et al. 2017). Τέλος, από όλες τις διαθέσιμες βιβλιοθήκες, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στις KEGG 2021 HUMAN, BioPlanet 2019, ARCHS4 Kinases Coexp, και Elsevier Pathway Collection.

5. Αποτελέσματα

Η ανάλυση για τις γενετικές συσχετίσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με τις υπόλοιπες αυτοάνοσες ασθένειες κατέδειξε συσχέτιση με εννιά αυτοάνοσες νόσους. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στο γράφημα 2. Αρχικά φανερώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με τέσσερις άλλες αυτοάνοσες ασθένειες σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια ισχυρά θετική συσχέτιση με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο ($r_g=0.73$, $p\text{-value}=1.19 \cdot 10^{-10}$) ενώ επιπλέον θετικές συσχετίσεις βρέθηκαν για την κοιλιοκάκη ($r_g=0.46$, $p\text{-value}=0.0016$), την πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα των χοληφόρων ($r_g=0.36$, $p\text{-value}=0.01$) και την ελκώδη κολίτιδα ($r_g=0.19$, $p\text{-value}=0.0497$).

Γράφημα 2: Ραβδόγραμμα γενετικών συσχετίσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με εννιά αυτοάνοσα νοσήματα.



Όπως περιεγράφηκε παραπάνω, είναι πολύ πιθανόν κάποιες από αυτές τις συσχετίσεις να είναι ψευδώς θετικές. Σύμφωνα με την διόρθωση Bonferroni, μόνο οι συσχετίσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και την κοιλιοκάκη παρέμειναν στατιστικά σημαντικές καθώς μόνο αυτές είχαν αρχικό p -

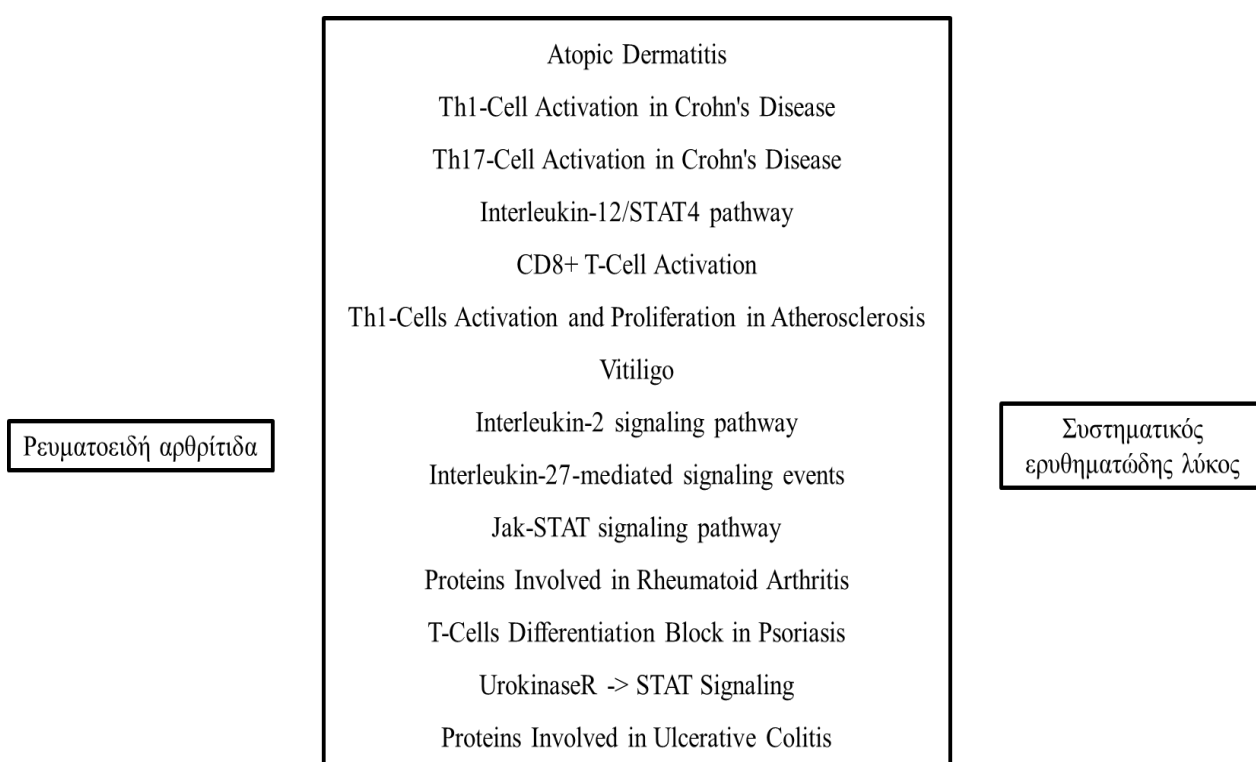
value μικρότερο του 0.006 που προκύπτει για το κλάσμα $\frac{0.05}{9}$. Οι δύο τελευταίες στήλες στον παρακάτω πίνακα δίνουν τα αποτελέσματα ύστερα από την διόρθωση FDR. Σε αυτήν την περίπτωση φανερώνεται πως και η συσχέτιση με την πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα των χοληφόρων είναι πια σημαντική καθώς η διορθωμένη τιμή είναι πλέον 0.039. Στο ίδιο αποτέλεσμα θα κατέληγε κάποιος κοιτώντας και την τελευταία στήλη που δίνει τις κρίσιμες τιμές για κάθε μια σύγκριση. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι το αρχικό p-value για την πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα των χοληφόρων είναι μικρότερο της αντίστοιχης κρίσιμης τιμής ($0.013 < 0.017$) ενώ για την αμέσως επόμενη σύγκριση με την ελκώδη κολίτιδα δεν ισχύει αυτό ($0.0497 > 0.022$). Επομένως, σύμφωνα με τον αρχικό κανόνα, καταδεικνύονται ως στατιστικά σημαντικές μόνο οι τρεις πρώτες συγκρίσεις.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα γενετικών συσχέτισεων της PA με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες.

Ασθένειες	Rg	Se	Z	P-value	Bonferroni criterion (p-value = 0.006)	FDR-adjusted P-value	FDR-CI
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	0.730	0.113	6.440	$1.19 \cdot 10^{-10}$	Συσχέτιση	$1.071 \cdot 10^{-9}$	0.006
Κοιλιοκάκη	0.459	0.145	3.158	0.0016	Συσχέτιση	0.0072	0.011
Πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων	0.358	0.144	2.482	0.0131	Όχι συσχέτιση	0.0393	0.017
Ελκώδης κολίτιδα	0.191	0.097	1.963	0.0497	Όχι συσχέτιση	0.111825	0.022
Πολλαπλή σκλήρυνση	0.112	0.116	0.961	0.3365	Όχι συσχέτιση	0.6057	0.028
Νόσος του Crohn	0.089	0.110	0.816	0.4144	Όχι συσχέτιση	0.6216	0.033
Έκζεμα	0.027	0.140	0.191	0.8485	Όχι συσχέτιση	0.9979	0.039
Ασθμα	-0.023	0.183	-0.125	0.9008	Όχι συσχέτιση	0.9979	0.044
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	0.000	0.126	-0.003	0.9979	Όχι συσχέτιση	0.9979	0.05

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της ανάλυσης εμπλουτισμού, χρησιμοποιώντας το διορθωμένο rank ή z score βρέθηκε ένα σύνολο 52 μονοπατιών που είναι κοινά τόσο στην ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο με επίπεδο σημαντικότητας 5%. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας το αρχικό p-value από το τεστ του Fisher βρέθηκαν άλλα 62 κοινά μονοπάτια ξανά σε επίπεδο σημαντικότητας 5% .

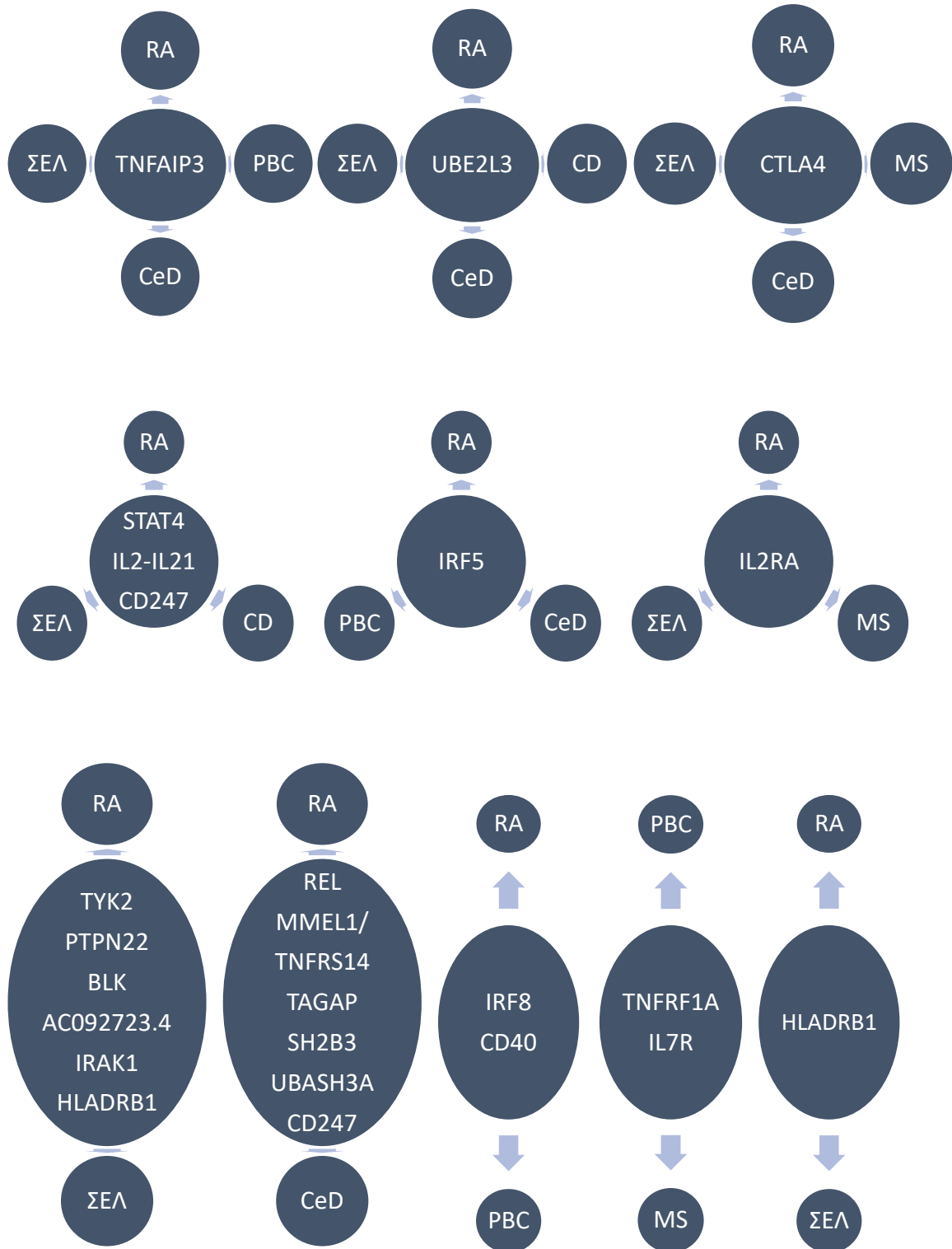
Γράφημα 3: Ενδεικτικά κοινά μονοπάτια ανάμεσα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (Z-score για ρευματοειδή αρθρίτιδα < 0.001).



Το γράφημα 3 παρουσιάζει τα πιο ισχυρά σχετιζόμενα μονοπάτια για τα δύο νοσήματα (Z-score p-value για ρευματοειδή αρθρίτιδα < 0.001), ενώ όλα τα στατιστικά σημαντικά κοινά αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες 1 και 2 του παραρτήματος. Στο συγκεκριμένο γράφημα εμφανίζονται μονοπάτια σχετικά με τις ιντερλευκίνες 2, 12 και 27, τα CD8+ και τα βοηθητικά T κύτταρα αλλά και μονοπάτια που σχετίζονται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ατοπική δερματίτιδα, η

ψωρίαση, η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα και η λεύκη καθώς και το μονοπάτι σηματοδότησης JAK-STAT.

Γράφημα 4: Κοινά γονίδια μεταξύ των αυτοάνοσων ασθενειών RA, ΣΕΛ, CeD, PBC, CD, MS.



Τέλος, έχουν εντοπιστεί βιβλιογραφικά και αρκετά γονίδια που εμπλέκονται στις αυτοάνοσες ασθένειες με την συμμετοχή αρκετών εξ' αυτών σε περισσότερες από μία νόσους. Παραπάνω, στο γράφημα 4, παρουσιάζονται κάποια γονίδια που συμμετέχουν σε πολλαπλές νόσους, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, στην κοιλιοκάκη, στην πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα των χοληφόρων, στη νόσο του Crohn και στην πολλαπλή σκλήρυνση.

6. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε ανάλυση γενετικής συσχέτισης ανάμεσα στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, η οποία φανέρωσε συσχέτιση με εννιά αυτοάνοσες ασθένειες. Παρατηρήθηκε μια ισχυρή συσχέτιση με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σε χαμηλότερο βαθμό με την κοιλιοκάκη και την πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα των χοληφόρων. Στην συνέχεια η ανάλυση εμπλουτισμού ανέδειξε ως σημαντικά 52 κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια ανάμεσα στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο όπως αυτό των βοηθητικών, ρυθμιστικών και τελεστικών T κυττάρων, των B κυττάρων, της σηματοδοτικής οδού JAK-STAT κ.ά.

Πολλοί είναι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αυτοανοσία και επιδρούν στην ανάπτυξη συστηματικών αυτοάνοσων διαταραχών (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα και συστηματικός ερυθματώδης λύκος) και ειδικών (π.χ. κοιλιοκάκη). Η συμμετοχή αυτοαντισωμάτων, αυτοαντιδραστικών T και B κυττάρων και ιδιαίτερα των κυτταροτοξικών T κυττάρων (CD8+) και των βοηθητικών T-κυττάρων (CD4+) είναι αξιοσημείωτη (Theofilopoulos, Kono et al. 2017). Τα αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα που εκφράζονται από μυελικά θυμικά επιθηλιακά κύτταρα (mTEC) υπό τον έλεγχο AIRE ή FEEZF2 διαγράφονται ή διαφοροποιούνται σε ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg) τα οποία είναι ανοσοκατασταλτικά και εκφράζουν τις πρωτεΐνες CD4, FOXP3, CD25 (Curiel 2007, Theofilopoulos, Kono et al. 2017). Τα Treg μπορούν να δημιουργηθούν είτε στην περιφέρεια είτε στον θύμο αδένα με την παρουσία αντιγόνου και ιντερλευκίνης 2 (IL-2) από θυμικά δενδριτικά κύτταρα. Η καταστολή επιτυγχάνεται με την συμμετοχή των ανασταλτικών μορίων CTLA-4, IL-10, TGF-β, IL-35 καθώς και με κυτταρόλυση, παρεμβολή σε μεταβολικές διεργασίες ή ρύθμιση της ωρίμανσης και της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων (Theofilopoulos, Kono et al. 2017).

Μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στις παραπάνω διαδικασίες, η δυσλειτουργία των δενδριτικών κυττάρων, της ιντερλευκίνης 2 και μεταλλάξεις σε FOXP3 και IL2R μπορεί να οδηγήσουν στην αυτοανοσία. Ο οργανισμός μπορεί να αντιδρά τόσο σε ξένα μόρια όσο και σε μόρια του ίδιου του οργανισμού τα οποία δεν τα αναγνωρίζει. Ενδοσωμικοί και κυτοσολικοί αισθητήρες που αναγνωρίζουν ξένα νουκλεϊκά οξέα άλλα και του ίδιου του οργανισμού, οδηγούν σε ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, στην κυτταρική ενεργοποίηση και παραγωγή Ιντερφερόνης Τύπου 1 και προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1 , IL-6 , IL-12 , TNF ,) με τελικό αποτέλεσμα την προώθηση φλεγμονωδών αποκρίσεων. Ακόμη, τα μικροβιακά νουκλεϊκά οξέα με η χωρίς τα αυτο-νουκλεϊκά οξέα, που απελευθερώνονται από κατεστραμμένους ιστούς είναι ικανά να πυροδοτήσουν την αυτοανοσία. Αποκτούν πρόσβαση σε ενδολυσosomal διαμερίσματα των πλασμοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (pDCs), των δενδροκυττάρων (DCs) και αντιγονοειδικών Β-κυττάρων και σε συνδυασμό με την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών παρουσία αυτοαντιγόνου και την εμπλοκή αυτοαντιδραστικών Τ-κυττάρων και των αυτοαντισωμάτων IgG και IgE διατηρούν ή και ενισχύουν την φλεγμονώδη απόκριση. Ο μηχανισμός αυτός επιβεβαιώνεται σε αρκετές αυτοάνοσες ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος. Η βλάβη ιστών λόγω λοιμώξεων οδηγεί σε διαθεσιμότητα νουκλεϊκών οξέων και άλλων μορίων που σχετίζονται με βλάβη παρουσία αυτοαντιγόνων, σε μη ανεκτικά λεμφοκύτταρα και επαγωγή φλεγμονωδών αποκρίσεων. Η δυσβίωση της μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ωφέλιμων και αντιφλεγμονωδών παραγόντων, βλάβη του βλενογόνου και του επιθηλιακού φραγμού και μετατόπιση βακτηρίων και φλεγμονωδών προϊόντων στους μεσεντερικούς λεμφαδένες. Τα παραπάνω οδηγούν σε παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (IFN-1 , IL-17) με επακόλουθη τη μείωση των Treg , την αύξηση των Th17

που προάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ως τελικό αποτέλεσμα αυτών είναι η ανάπτυξη ειδικών και συστηματικών αυτοάνοσων ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος (Theofilopoulos, Kono et al. 2017). Ακόμη τα πολυειδικά Β κύτταρα έπειτα από σωματική υπερμετάλλαξη και αλλαγή τάξης μπορούν να παράγουν παθογόνα αυτοαντισώματα IgG υψηλής συγγένειας, τα οποία εμφανίζονται με υψηλή συχνότητα σε ασθενείς με ΡΑ και ΣΕΛ (Theofilopoulos, Kono et al. 2017). Οι κυτοκίνες (όπως οι IFN) επηρεάζουν επίσης και ενδοκυτταρικές διεργασίες όπως την οδό σηματοδότησης JAK-STAT όπου δεσμεύονται στους κατάλληλους υποδοχείς στόχους και ενεργοποιούν τις κινάσες τυροσίνης JAKs (JAK1, JAK2, TYK2, JAK3) (White, Salehi-Tabar et al. 2018). Μόλις ενεργοποιηθούν προκαλούν φωσφορυλίωση των μετατροπέων σήματος και ενεργοποιητών μεταγραφής STATs (STATs 1–4, STAT5a, STAT5b, and STAT6) και τους ενεργοποιούν. Έπειτα από τον ομοδιμερισμό ή τον ετεροδιμερισμό τους, διμερή μπορούν να εισέλθουν στον πυρήνα όπου εκεί μπορούν να επηρεάσουν το ρυθμό μεταγραφής είτε να επάγουν μεταφραστικές τροποποιήσεις (De Jongh, Vissers et al. 2003). Επίσης η IL-6 εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της αλγαισθησίας μέσω της οδού JAK-STAT. Άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αλγαισθησία είναι η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση MAPK η οποία μαζί με το Ras/Raf επηρεάζουν την έκφραση γονιδίου μέσω διμερισμού δύο μορίων πυρηνικού παράγοντα IL6 (NF-IL-6). Τα NF-IL6 όπως και τα STAT επηρεάζουν το ρυθμό μεταγραφής DNA των πρωτεϊνών που εξαρτώνται από IL-6, δεσμεύοντας το στοιχείο που ανταποκρίνεται στην IL6 (IL6-RE). Επίσης μπορούν να επηρεάσουν στην οδό του πόνου και οι κυτοκίνες IL-1, IL-10, TNF (De Jongh, Vissers et al. 2003). Ακόμα, οι μεταλλάξεις STAT 4 και TYK2 έχουν συσχετιστεί με την ρευματοειδή αρθρίτιδα και τον συστηματικό ερυθρεμάτη λύκο. (Morris, Sheng et al. 2016,

Langefeld, Ainsworth et al. 2017). Επίσης έχει εντοπισθεί και στις δύο νόσους η συμμετοχή των γονιδίων BLK, PTPN22, IRF5, TNFAIP3, IL2RA, IL2-IL21 (Eyre, Bowes et al. 2012, Langefeld, Ainsworth et al. 2017), UBE2L3 (Zhernakova, Stahl et al. 2011, Langefeld, Ainsworth et al. 2017) καθώς και των CD247, CTLA4 τα οποία εμπλέκονται μάλιστα στο κοινό μονοπάτι CTLA4 (Zhernakova, Stahl et al. 2011, Julia, Lopez-Longo et al. 2018).

Ισχυρή συσχέτιση με την PA φανερώθηκε και με την κοιλιοκάκη και την πρωτοπαθή χολική κίρρωση, όπου επιβεβαιώθηκαν και βιβλιογραφικά. Χαρακτηριστικό της κοιλιοκάκης είναι η υψηλή κληρονομικότητα και η ισχυρή συσχέτιση HLA. Αυτή η ισχυρή γενετική συσχέτιση αντανακλά τον κεντρικό ρόλο των CD4+ T κυττάρων. Τα μόρια HLA που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη δεσμεύουν συγκεκριμένα πεπτίδια γλιαδίνης προερχόμενα από γλουτένη, τα οποία έχουν αποαμιδιωθεί από την τρανσγλουταμινάση 2 του ιστού και ενεργοποιούν τα T κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων (αντί της εμφάνισης ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων) και απελευθέρωση προφλεγμονωδών ιντερλευκινών όπως η IFN- γ , η IL-15 και άλλες, συμβάλλοντας στην ενίσχυση του φλεγμονώδους καταρράκτη και στην περαιτέρω ενεργοποίηση κυτταροτοξικών ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (Bascunan, Araya et al. 2020). Περισσότερα από 70 υποψήφια γονίδια σε πάνω από 40 μη HLA τόπους έχουν εμπλακεί στην κληρονομικότητα της κοιλιοκάκης. Αυτοί οι τόποι κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε μια σειρά από ανοσολογικές οδούς που επηρεάζουν την ενεργοποίηση των T και B κυττάρων, τη δραστηριότητα των υποδοχέων χημειοκίνης, τη μετανάστευση των κυττάρων, τη δέσμευση κυτοκίνης, τη διαφοροποίηση των θυμικών CD4+ και CD8+ T κυττάρων, τις οδούς του στρες και την έμφυτη ανοσία. Το γονίδιο RGS1 έχει αποδειχθεί ότι είναι ειδικό για το έντερο και έχει συσχετιστεί με την κοιλιοκάκη. Επιπροσθέτως, υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη

μεταξύ των γενετικών παραγόντων κινδύνου για την CeD , τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, τον T1D και τη νόσο του Crohn (Tye-Din, Galipeau et al. 2018). Σύμφωνα με άλλη μελέτη, ο γενετικός τόπος HLA επιβεβαιώνεται ως ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου και για τη PA και την Κοιλιοκάκη. Ωστόσο, βρέθηκαν και άλλοι 26 μη – HLA τόποι οι οποίοι ήταν κοινοί και στις δύο ασθένειες συμπεριλαμβανομένου των ICOS- CTLA4, MMEL1/TNFRSF14, REL, IL2/IL21, TNFAIP3, TAGAP, SH2B3, STAT4, TRAF1-C5, CD247, UBE2L3, DDX6 και το UBASH3A. Από αυτά τα CTLA4 , ICOS , TAGAP , SH2B3, STAT4, CD247 και UBASH3A ρυθμίζουν την ενεργοποίηση και/ή τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων, καθιστώντας την παρουσίαση αντιγόνου στα T-κύτταρα ως κρίσιμο κοινό μηχανισμό παθογένεσης της νόσου. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι τα SNP στο UBE2L3 σχετίζονται επίσης με κίνδυνο συστηματικού ερυθματώδους λύκου και νόσου του Crohn, ο τόπος CD247 σχετίζεται επίσης με συστηματική σκλήρυνση (Zhernakova, Stahl et al. 2011) και συστηματικό ερυθματώδη λύκο (Julia, Lopez-Longo et al. 2018), ενώ ο τόπος TNFAIP3 σχετίζεται επίσης με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (Dong, Yu et al. 2020, Justiz Vaillant, Goyal et al. 2021).

Αναφορικά με Πρωτοπαθή Χολική Κίρρωση (PBC), αρκετά γονίδια δείκτες και παράγοντες μεταγραφής έχουν εντοπισθεί σε ηπατικούς ιστούς ασθενών. Από αυτά τρία γονίδια δείκτες που θεωρούνται τα βασικά στη διάγνωση της PBC είναι το CCL5, ο υποδοχέας ιντερλευκίνης 7 (IL7R) και μέλος υπεροικογένειας υποδοχέα TNF 1A (TNFRSF1A). Το CCL5 είχε υψηλό βαθμό αλληλεπίδρασης στο δίκτυο PPI και αποτελεί ένα γονίδιο δείκτη για την PBC. Επίσης εμπλέκεται σε διεργασίες του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς έχει χημειοτακτικές επιδράσεις στα T κύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα και παίζει ενεργό ρόλο στη στρατολόγηση

λευκοκυττάρων σε φλεγμονώδεις θέσεις (Dong, Yu et al. 2020). Έχει αποδειχθεί ότι το CCL5 σχετίζεται με πολλά αυτοάνοσες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Shadidi, Aarvak et al. 2003). Το TNFRSF1A είχε επίσης υψηλό βαθμό αλληλεπίδρασης στο δίκτυο PPI. Εμπλέκεται στην επιβίωση των κυττάρων, στην απόπτωση, στις φλεγμονώδεις διεργασίες και στο μονοπάτι σηματοδότησης του TNF. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό μπορεί να σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (Kulakova, Bashinskaya et al. 2016). Η μετάλλαξη IL7R είναι ένας τύπος ετερογενούς γενετικής διαταραχής, η οποία προκαλεί το σύνδρομο Omenn, που χαρακτηρίζεται από μειωμένες μεταλλάξεις T κυττάρων, ανοσολογικές διαταραχές και αυτοάνοσες ασθένειες (Dong, Yu et al. 2020). Τέλος, ο ρυθμιστικός παράγοντας Ιντερφερόνης 8 και 5 (IRF8, IRF5) , το σύμπλεγμα διαφοροποίησης 40 (CD40) και το γονίδιο TNFAIP3 φαίνεται να εμπλέκονται και στη PA και στην PBC (Eyre, Bowes et al. 2012, Dong, Yu et al. 2020). Τα CCL5, IL7R και TNFRSF1A εμπλέκονται επίσης στο μονοπάτι ανοσολογικής απόκρισης. Τα κύρια ανοσολογικά θέματα εστιάζονται στην απώλεια της ανοσολογικής ανοχής, με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη, την ανισορροπία στη ρύθμιση των κυττάρων του ανοσοποιητικού και ελαττώματα στην ανοσολογική απόκριση σε ξένα αντιγόνα. Στη συνέχεια προκαλείται ίνωση, τραυματισμός του χοληδόχου πόρου και φλεγμονή της πυλαίας φλέβας. Ακόμα, μέσω της ανάλυσης εμπλουτισμού που έχουν πραγματοποιήσει άλλες μελέτες, φανερώθηκε η συμμετοχή σχετιζόμενων με PBC γονιδίων σε διάφορες οδούς μεταξύ των οποίων είναι το μονοπάτι σηματοδότησης TNF, η γρίπη A, η επεξεργασία και παρουσίαση αντιγόνου, το άσθμα και η νόσος λόγω απόρριψης αλληλομοσχεύματος (Dong, Yu et al. 2020). Τα ανωτέρω μάλιστα έχουν επιβεβαιωθεί και στην ανάλυση εμπλουτισμού για τη PA που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα εργασία. Συμπερασματικά, τα γονίδια και οι οδοί που εμπλέκονται στις αυτοάνοσες

ασθένειες είναι πολλά και η συμμετοχή αρκετών εξ' αυτών εντοπίζεται σε περισσότερες από μία νόσους, όπως φαίνεται και παραπάνω στα γραφήματα 3 και 4 καθώς και στο παράρτημα.

Πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης εργασίας αποτελούν η συστηματική προσέγγιση για την ανάλυση της γενετικής συσχέτισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα χρησιμοποιώντας σύγχρονες και μεγάλες βάσεις GWAS μελετών. Επίσης, πραγματοποιήθηκε ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μέσω της ανάλυσης εμπλουτισμού στο *enrichr*, το οποίο διαθέτει πληροφορίες για 400.000 σετ γονιδίων οργανωμένων σε περίπου 300 βιβλιοθήκες καθώς και βιβλιογραφικά για την διαπίστωση κοινών οδών και γονιδίων μεταξύ των ασθενειών αυτών. Κύριος περιορισμός της εργασίας ήταν η μη ύπαρξη μεγάλης και ταυτόχρονα πρόσφατης GWAS σχετικής με την ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς αυτή που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση, πραγματοποιήθηκε το 2012. Παρόλο που οι αυτοάνοσες ασθένειες γίνονται όλο και πιο συχνές τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλες GWAS πάνω σε αυτά καθίστανται δύσκολες λόγω του σχετικά μικρού δείγματος του πληθυσμού ως προς το γενικό πληθυσμό, της συννοσηρότητας καθώς και των δύσβατων γονιδιακών περιοχών που εμπλέκονται. Επίσης, το συγκεκριμένο άρθρο παρείχε αποτελέσματα μόνο για 129.464 πολυμορφισμούς, αριθμός αρκετά μικρός σε σύγκριση με παρόμοιες GWAS για άλλα νοσήματα. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει επίδραση τόσο στις τιμές για την γενετική συσχέτιση όσο και στα αποτελέσματα από την ανάλυση εμπλουτισμού.

7. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η προσπάθεια να συσχετιστούν γενετικά η ρευματοειδής αρθρίτιδα με άλλες αυτοάνοσες νόσους επέφερε καρπούς, καταδεικνύοντας μάλιστα μία πάρα πολύ ισχυρή συσχέτιση με τον συστηματικό ερυθρεματοειδή λύκο και σημαντική συσχέτιση με την κοιλιοκάκη και την πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Έχουν εντοπιστεί αρκετά κοινά γονίδια και μονοπάτια που επιβεβαιώνουν την συσχέτιση τους τόσο μέσω του *enrichr* όσο και βιβλιογραφικά. Ακόμη κοινά γονίδια και οδοί βρέθηκαν και με ασθένειες που δεν επιβίωσαν από την ανάλυση. Η σημασία και η χρησιμότητα αυτών των ευρημάτων είναι σημαντική καθώς θα μπορούσε να αποτελέσει κίνητρο για περαιτέρω μελέτη, η οποία ενδεχομένως καταδεικνύει περισσότερες συσχετίσεις. Απώτερος στόχος είναι να καταστεί δυνατή η πιο έγκαιρη διάγνωση, η στοχευμένη και κατάλληλη θεραπεία και ως εκ τούτου η διασφάλιση της καλής ψυχικής υγείας των ασθενών και η οικονομική ελάφρυνση τόσο των ίδιων όσο και του δημοσίου συστήματος υγείας.

Περίληψη

Τα αυτοάνοσα νοσήματα (ADs) προκύπτουν λόγω υπερβολικής και λανθασμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος εναντίον του ίδιου του οργανισμού. Οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην εκδήλωση όσο και την πορεία των νόσων, ωστόσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν. Η επίπτωση και ο επιπολασμός τους έχουν αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα στις ρευματικές, ενδοκρινολογικές και γαστρεντερικές αυτοάνοσες ασθένειες. Ένα από τα σημαντικότερα και συχνότερα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), στην οποία και επικεντρώθηκε το ενδιαφέρον στην παρούσα εργασία. Έχουν εντοπισθεί διάφορα γονίδια που καταδεικνύουν τη γενετική συσχέτιση της RA με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες και έχουν μελετηθεί πολλαπλές οδοί που εμπλέκονται στην αυτοανοσία. . Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε ανάλυση γενετικών συσχετίσεων μεταξύ της RA με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και ανάλυση εμπλουτισμού για την RA και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Από την ανάλυση προέκυψε ισχυρή γενετική συσχέτιση της RA κυρίως με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο αλλά και με την κοιλιοκάκη και την πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα των χοληφόρων. Θετική συσχέτιση φανερώθηκε και με την ελκώδη κολίτιδα, η οποία όμως δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική ύστερα από τις διορθώσεις για πολλαπλές συγκρίσεις. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν μέσω της ανάλυσης εμπλουτισμού καθώς και με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Αξιοσημείωτη είναι η επίδραση των ADs στην κοινωνική ζωή, στην ψυχολογία και κυρίως στην υγεία των ασθενών, καθώς η μη έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αποβεί μοιραία. Ωστόσο, το πλήθος των μελετών για αυτές είναι περιορισμένο και η συννοσηρότητα συχνή, γεγονός που ενίοτε καθιστά δύσκολη τη διάγνωση και τη θεραπεία. Απόρροια αυτών είναι η ψυχολογική κατάρρευση και η οικονομική

επιβάρυνση τόσο των ασθενών όσο και του δημοσίου συστήματος υγείας. Η παρούσα εργασία θα μπορούσε να αποτελέσει κίνητρο για περαιτέρω μελέτη και ανάλυση ώστε μελλοντικά να καταστεί δυνατή η πιο άμεση και έγκυρη διάγνωση βάσει γονιδίων και οικογενειακού ιστορικού καθώς και να βρεθούν νέοι και πιο ειδικοί θεραπευτικοί στόχοι για όλες τις ασθένειες.

Summary

Autoimmune diseases (ADs) occur due to an excessive and incorrect response of the immune system against the human body itself. Genetic risk factors play an important role in both the onset and course of the disease while, environmental factors can also have an effect. In the last decades there has been a substantial increase in both the incidence and prevalence of the ADs, especially in rheumatic, endocrine and gastrointestinal autoimmune diseases. One of the most important and common autoimmune diseases is rheumatoid arthritis (RA), in which this paper is mainly focused on. Various genes have been identified that show the genetic association of RA with other autoimmune diseases. Moreover, multiple genetic pathways that are involved in autoimmunity have been investigated. In the current dissertation it has been conducted a genetic correlation of RA with other autoimmune diseases and an enrichment analysis of RA with systemic lupus erythematosus. The analysis showed a strong genetic correlation of RA mainly with systemic lupus erythematosus as well as with celiac disease and primary biliary cholangitis. A positive correlation was also observed for ulcerative colitis, but it didn't remain statistically significant after adjusting for multiple comparisons. The results were further confirmed through an enrichment analysis as well as search of the literature. The impact of autoimmune diseases on social life, psychology and especially on patients' health is significant, as a late diagnosis can be fatal. However, the number of relevant studies is limited and the comorbidity makes diagnosis and treatment difficult. The consequence of this is the psychological collapse and the financial burden of both the patients and the public health system. This paper could be an incentive for further research to enable in the future the most immediate and valid diagnosis based on genes and family history as well as to find new and more specific treatment targets for all diseases.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: 52 στατιστικά σημαντικά κοινά μονοπάτια μεταξύ ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθηματώδη λύκου (Z score)	
Term	Library
LCK human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
PIM2 human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
STK17B human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
MAP4K1 human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
PASK human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
STK17A human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
TEC human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiases
Interleukin-12/STAT4 pathway	BioPlanet
Interleukin-2 signaling pathway	BioPlanet
Interleukin-27-mediated signaling events	BioPlanet
Jak-STAT signaling pathway	BioPlanet
Immune system	BioPlanet
Interleukin-12-mediated signaling events	BioPlanet
NO2-dependent IL-12 pathway in NK cells	BioPlanet
Interleukin-23-mediated signaling events	BioPlanet
Type I interferon (interferon-alpha/beta) pathway	BioPlanet
Interferon alpha/beta signaling	BioPlanet
Interleukin-4 signaling pathway	BioPlanet
Atopic Dermatitis	Elsevier
Th1-Cell Activation in Crohn's Disease	Elsevier
Th17-Cell Activation in Crohn's Disease	Elsevier
CD8+ T-Cell Activation	Elsevier

Th1-Cells Activation and Proliferation in Atherosclerosis	Elsevier
Vitiligo	Elsevier
Proteins Involved in Rheumatoid Arthritis	Elsevier
T-Cells Differentiation Block in Psoriasis	Elsevier
UrokinaseR -> STAT Signaling	Elsevier
Proteins Involved in Ulcerative Colitis	Elsevier
Th1-Cell Function in Systemic Lupus Erythematosus	Elsevier
IL12R -> STAT Signaling	Elsevier
IL12 Antitumor Effect is Blocked in Cancer	Elsevier
Th1-Cell Differentiation	Elsevier
Natural Killer T-Cell Roles in Diabetes Mellitus Type 1	Elsevier
STAT3 Facilitates the Function of Treg Cells and Cancer Progression	Elsevier
Proteins Involved in Systemic Lupus Erythematosus	Elsevier
Lymphocyte Mediated Myocardial Injury in Myocarditis	Elsevier
Genes with Mutations Associated with Psoriatic Arthritis	Elsevier
Genes with Mutations Associated with Systemic Scleroderma	Elsevier
IL6 Expression Targets -> Nociception	Elsevier
AXL Receptor Inhibits Macrophages and Dendritic Cells Function	Elsevier
Dendritic Cell Activation in Systemic Lupus Erythematosus	Elsevier
Proteins Involved in Psoriatic Arthritis	Elsevier
Dendritic Cell Dysfunction in Psoriatic Arthritis	Elsevier
IDO1 in Cancer Immune Escape	Elsevier

CD16/CD14 Proinflammatory Monocyte Activation	Elsevier
STAT3 and NFkB Activate Inflammation-Induced Tumorigenesis	Elsevier
B-Cells Function in Systemic Scleroderma	Elsevier
Humoral Immunity in Vitiligo	Elsevier
IL22R -> STAT3 Signaling	Elsevier
Genes with Mutations Associated with Vitiligo	Elsevier
IL10R -> STAT Signaling	Elsevier

Πίνακας 2: 62 στατιστικά σημαντικά κοινά μονοπάτια μεταξύ ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθηματώδη λύκου (Fisher test)	
Term	Library
STK4 human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
PRKCD human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
PRKCH human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
BLK human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
FES human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
ITK human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
TXK human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
MAP3K8 human kinase ARCHS4 coexpression	ARCHS4_Kiasas
Th1/Th2 Differentiation pathway	BioPlanet
T cell receptor regulation of apoptosis	BioPlanet
SMAD2/3 Nuclear pathway	BioPlanet
Interleukin-4 regulation of apoptosis	BioPlanet
Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) pathway	BioPlanet
Immune system signaling by interferons, interleukins, prolactin, and growth hormones	BioPlanet
cAMP receptor, G-protein-independent pathways inferred from amoeba model	BioPlanet
Interferon-alpha signaling pathway	BioPlanet
Interleukin-22 soluble receptor signaling pathway	BioPlanet
Interferon signaling	BioPlanet
STAT3 pathway	BioPlanet
Interferon alpha signaling regulation	BioPlanet
PIP2 hydrolysis	BioPlanet

Antigen-activated B-cell receptor generation of second messengers	BioPlanet
Interferon-beta enhancer pathway	BioPlanet
T-Cell Cytotoxic Response against Melanocytes in Vitiligo	Elsevier
CD4+T-Cell Response in Celiac Disease	Elsevier
Proteins Involved in Diabetes Mellitus Type 1	Elsevier
UrokinaseR -> ELK/SRF Signaling	Elsevier
Hodgkin Lymphoma	Elsevier
IL23A and IL17A Provoke Cancer-Associated Inflammation	Elsevier
CSF2 -> STAT Signaling	Elsevier
IL6R -> STAT Signaling	Elsevier
IL13R -> STAT Signaling	Elsevier
IL27R -> STAT Signaling	Elsevier
Leptin -> CD25/IL6/IL10 Production	Elsevier
IL12R -> NFkB/NFATC Signaling	Elsevier
VEGFR -> STAT Signaling	Elsevier
IL6/JAK/STAT3 Signaling in Cholesteatoma	Elsevier
Periostin (POSTN) Production by Airway Epithelium in Asthma	Elsevier
Proteins with Altered Expression in Systemic Scleroderma	Elsevier
Keep out Signal: LTF Inhibits Neutrophil Recruitment and Inflammation	Elsevier
IL13/STAT6/ZEB1 Signalling Promotes Cancer Metastatic Progression	Elsevier
STAT3 Inhibits Maturation of Dendritic Cells and Facilitates Cancer Progression	Elsevier
IFNLR1-> STAT/NFKB Signaling	Elsevier
Toll-like Receptors Act through MYD88 Signaling	Elsevier

IL6/IL12 Signaling Activates Immune System in Multiple Sclerosis	Elsevier
Oxidized LDL/OLR1 Activates Cell Proliferation in Cancer	Elsevier
AHR in Intestinal Cell Antimicrobial Barrier Maintenance	Elsevier
SOCS in Negative Feedback Regulation in Myocarditis	Elsevier
Genes with Susceptibility for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	Elsevier
Proteins with Altered Expression in Cancer-Associated Enabling of Replicative Immortality	Elsevier
P2RY11/13/14 -> IL8/10 Production	Elsevier
AHR Signaling in Treg and Dendritic Cells Function	Elsevier
HRH2/4 -> IL6/10 Production	Elsevier
AHR Signaling in Th17 Cells Function	Elsevier
Neutrophil and Macrophage Function in Systemic Lupus Erythematosus	Elsevier
Th1 and Th2 cell differentiation	KEGG21
Measles	KEGG21
JAK-STAT signaling pathway	KEGG21
Inflammatory bowel disease	KEGG21
Pathways in cancer	KEGG21
Necroptosis	KEGG21
Hepatitis B	KEGG21

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Ananthakrishnan, A. N., et al. (2020). "Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century." Clin Gastroenterol Hepatol **18**(6): 1252-1260.
- Andrianakos, A., et al. (2006). "Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study." Rheumatology (Oxford) **45**(12): 1549-1554.
- ArthritisFoundation (2021). "rheumatoid arthritis." from <https://www.arthritis.org/diseases/rheumatoid-arthritis>.
- Barber, M. R. W., et al. (2021). "Global epidemiology of systemic lupus erythematosus." Nat Rev Rheumatol **17**(9): 515-532.
- Barbhaiya, M., et al. (2017). "Influence of Alcohol Consumption on the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Study Cohorts." Arthritis Care Res (Hoboken) **69**(3): 384-392.
- Bascunan, K. A., et al. (2020). "Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease." Adv Nutr **11**(1): 160-174.
- Bengtsson, C., et al. (2017). "Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies." Arthritis Care Res (Hoboken) **69**(11): 1676-1684.
- Benjamini, Y. and Y. Hochberg (1995). "Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing." Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological) **57**(1): 289-300.
- Boonstra, K., et al. (2012). "Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review." J Hepatol **56**(5): 1181-1188.
- Bulik-Sullivan, B., et al. (2015). "An atlas of genetic correlations across human diseases and traits." Nat Genet **47**(11): 1236-1241.
- Bulik-Sullivan, B. K., et al. (2015). "LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies." Nat Genet **47**(3): 291-295.
- Burisch, J. and P. Munkholm (2015). "The epidemiology of inflammatory bowel disease." Scand J Gastroenterol **50**(8): 942-951.
- Caio, G., et al. (2019). "Celiac disease: a comprehensive current review." BMC Med **17**(1): 142.
- Carter, E. E., et al. (2016). "The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact." Nat Rev Rheumatol **12**(10): 605-620.
- Catassi, C., et al. (2010). "Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974." Ann Med **42**(7): 530-538.
- Ceccarelli, F., et al. (2015). "Genetic Factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype." J Immunol Res **2015**: 745647.
- Chen, E. Y., et al. (2013). "Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool." BMC Bioinformatics **14**: 128.
- Cheung, A. C., et al. (2017). "Epigenetics in the Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis." Semin Liver Dis **37**(2): 159-174.
- Collaborators, G. B. D. C. R. D. (2020). "Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." Lancet Respir Med **8**(6): 585-596.
- Collaborators, G. B. D. M. S. (2019). "Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." Lancet Neurol **18**(3): 269-285.
- Cosnes, J., et al. (2011). "Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases." Gastroenterology **140**(6): 1785-1794.

- Costenbader, K. H., et al. (2004). "Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis." *Arthritis Rheum* **50**(3): 849-857.
- Curiel, T. J. (2007). "Tregs and rethinking cancer immunotherapy." *J Clin Invest* **117**(5): 1167-1174.
- da Silva, B. C., et al. (2014). "Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis." *World J Gastroenterol* **20**(28): 9458-9467.
- De Jongh, R. F., et al. (2003). "The role of interleukin-6 in nociception and pain." *Anesth Analg* **96**(4): 1096-1103.
- Deane, K. D., et al. (2017). "Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **31**(1): 3-18.
- Diseases, G. B. D. and C. Injuries (2020). "Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." *Lancet* **396**(10258): 1204-1222.
- Dong, X., et al. (2020). "Identification of Marker Genes and Pathways in Patients with Primary Biliary Cholangitis." *J Comput Biol* **27**(6): 923-933.
- Eyre, S., et al. (2012). "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis." *Nat Genet* **44**(12): 1336-1340.
- Fanouriakis, A., et al. (2021). "Update omicronn the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus." *Ann Rheum Dis* **80**(1): 14-25.
- Feuerstein, J. D. and A. S. Cheifetz (2014). "Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management." *Mayo Clin Proc* **89**(11): 1553-1563.
- Feuerstein, J. D. and A. S. Cheifetz (2017). "Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management." *Mayo Clin Proc* **92**(7): 1088-1103.
- Flohr, C. and J. Mann (2014). "New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis." *Allergy* **69**(1): 3-16.
- Floreani, A., et al. (2011). "A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre." *Liver Int* **31**(3): 361-368.
- Frisell, T., et al. (2016). "Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments." *Nat Rev Rheumatol* **12**(6): 335-343.
- Garg, N. and T. W. Smith (2015). "An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis." *Brain Behav* **5**(9): e00362.
- Gatselis, N. K., et al. (2017). "Geoepidemiology, clinical manifestations and outcome of primary biliary cholangitis in Greece." *Eur J Intern Med* **42**: 81-88.
- Gazda, J., et al. (2021). "The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Can J Gastroenterol Hepatol* **2021**: 9151525.
- Gergianaki, I., et al. (2017). "Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece." *Ann Rheum Dis* **76**(12): 1992-2000.
- Goeman, J. J. and A. Solari (2014). "Multiple hypothesis testing in genomics." *Stat Med* **33**(11): 1946-1978.
- Hadi, H. A., et al. (2021). "The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review." *Life (Basel)* **11**(9).
- Hirschfield, G. M. and M. E. Gershwin (2013). "The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis." *Annu Rev Pathol* **8**: 303-330.
- Huang, C., et al. (2019). "Early Prognostic Utility of Gp210 Antibody-Positive Rate in Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis." *Dis Markers* **2019**: 9121207.
- Jiang, F., et al. (2015). "Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis." *Clin Rheumatol* **34**(11): 1885-1892.
- Julia, A., et al. (2018). "Genome-wide association study meta-analysis identifies five new loci for systemic lupus erythematosus." *Arthritis Res Ther* **20**(1): 100.

- Justiz Vaillant, A. A., et al. (2021). Systemic Lupus Erythematosus. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Kang, C. M., et al. (2021). "Maternal Nutritional Status and Development of Atopic Dermatitis in Their Offspring." Clin Rev Allergy Immunol **61**(2): 128-155.
- Karlsen, T. H., et al. (2017). "Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review." J Hepatol **67**(6): 1298-1323.
- Kaufman, C. E. and P. A. Mckee (2007). Παθοφυσιολογία, Εκδόσεις Παρισιάνος.
- Kaul, A., et al. (2016). "Systemic lupus erythematosus." Nat Rev Dis Primers **2**: 16039.
- Kiriakidou, M. and C. L. Ching (2020). "Systemic Lupus Erythematosus." Ann Intern Med **172**(11): ITC81-ITC96.
- Kobayashi, T., et al. (2020). "Ulcerative colitis." Nat Rev Dis Primers **6**(1): 74.
- Koulentaki, M., et al. (2014). "Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece." Liver Int **34**(7): e200-207.
- Kulakova, O. G., et al. (2016). "[Association analysis of cytokine receptors' genes polymorphisms with clinical features of multiple sclerosis]." Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova **116**(10. Vyp. 2): 10-15.
- Kuleshov, M. V., et al. (2016). "Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update." Nucleic Acids Res **44**(W1): W90-97.
- Kuruville, M. E., et al. (2019). "Epidemiology and risk factors for asthma." Respir Med **149**: 16-22.
- Langefeld, C. D., et al. (2017). "Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus." Nat Commun **8**: 16021.
- Lee, J. H., et al. (2016). "A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema." Allergy Asthma Immunol Res **8**(3): 181-190.
- Lerner, A., et al. (2015). "The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing." International Journal of Celiac Disease **3**(4): 151-155.
- Lindfors, K., et al. (2019). "Coeliac disease." Nat Rev Dis Primers **5**(1): 3.
- Lohi, S., et al. (2007). "Increasing prevalence of coeliac disease over time." Aliment Pharmacol Ther **26**(9): 1217-1225.
- Loiset, M., et al. (2019). "Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance." Dermatology **235**(5): 355-364.
- Ludvigsson, J. F., et al. (2009). "Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease." JAMA **302**(11): 1171-1178.
- Marrack, P., et al. (2001). "Autoimmune disease: why and where it occurs." Nat Med **7**(8): 899-905.
- McFarland, H. F., et al. (1984). "Family and twin studies in multiple sclerosis." Ann N Y Acad Sci **436**: 118-124.
- Morris, D. L., et al. (2016). "Genome-wide association meta-analysis in Chinese and European individuals identifies ten new loci associated with systemic lupus erythematosus." Nat Genet **48**(8): 940-946.
- Nemeth, V. and J. Evans (2021). Eczema. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Ng, S. C., et al. (2017). "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies." Lancet **390**(10114): 2769-2778.
- NHS (2019). "Ulcerative colitis: causes." from <https://www.nhs.uk/conditions/ulcerative-colitis/causes/>.
- O'Gorman, C., et al. (2013). "Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data." Neuroepidemiology **40**(1): 1-12.
- Papathanasopoulos, P., et al. (2008). "Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey." Neuroepidemiology **30**(3): 167-173.

- Parkin, J. and B. Cohen (2001). "An overview of the immune system." Lancet **357**(9270): 1777-1789.
- Reimand, J., et al. (2019). "Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap." Nat Protoc **14**(2): 482-517.
- Riaz, S. and A. Kontzias (2020). Rheumatoid Arthritis. Absolute Rheumatology Review. P. Efthimiou. Cham, Springer International Publishing: 127-151.
- Rosa, R., et al. (2018). "Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis." Best Pract Res Clin Gastroenterol **34-35**: 11-15.
- Rubio-Tapia, A., et al. (2009). "Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease." Gastroenterology **137**(1): 88-93.
- Sadovnick, A. D., et al. (1993). "A population-based study of multiple sclerosis in twins: update." Ann Neurol **33**(3): 281-285.
- Safiri, S., et al. (2019). "Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017." Ann Rheum Dis **78**(11): 1463-1471.
- Sellitto, M., et al. (2012). "Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants." PLoS One **7**(3): e33387.
- Selroos, O., et al. (2015). "National and regional asthma programmes in Europe." Eur Respir Rev **24**(137): 474-483.
- Shadidi, K. R., et al. (2003). "The chemokines CCL5, CCL2 and CXCL12 play significant roles in the migration of Th1 cells into rheumatoid synovial tissue." Scand J Immunol **57**(2): 192-198.
- Shaikh, M. F., et al. (2017). "Systemic lupus erythematosus." Clin Med (Lond) **17**(1): 78-83.
- Singh, P., et al. (2018). "Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol **16**(6): 823-836 e822.
- Stern, J., et al. (2020). "Asthma epidemiology and risk factors." Semin Immunopathol **42**(1): 5-15.
- Theofilopoulos, A. N., et al. (2017). "The multiple pathways to autoimmunity." Nat Immunol **18**(7): 716-724.
- Treem, W. R. (2004). "Emerging concepts in celiac disease." Curr Opin Pediatr **16**(5): 552-559.
- Tye-Din, J. A., et al. (2018). "Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies." Front Pediatr **6**: 350.
- Ungaro, R., et al. (2017). "Ulcerative colitis." Lancet **389**(10080): 1756-1770.
- Urban, K., et al. (2021). "The global, regional, and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories: An ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017." JAAD Int **2**: 12-18.
- van Gaalen, F., et al. (2005). "The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis." J Immunol **175**(9): 5575-5580.
- van Heel, D. A. and J. West (2006). "Recent advances in coeliac disease." Gut **55**(7): 1037-1046.
- Vink, N. M., et al. (2010). "Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study." J Allergy Clin Immunol **126**(3): 498-504 e491-496.
- Vojdani, A. (2014). "A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity." Autoimmune Dis **2014**: 437231.
- Wang, L., et al. (2015). "Human autoimmune diseases: a comprehensive update." J Intern Med **278**(4): 369-395.
- Waubant, E., et al. (2019). "Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review." Ann Clin Transl Neurol **6**(9): 1905-1922.
- Weidinger, S., et al. (2018). "Atopic dermatitis." Nat Rev Dis Primers **4**(1): 1.
- Westerlind, H., et al. (2014). "Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden." Brain **137**(Pt 3): 770-778.

- White, J. H., et al. (2018). Chapter 10 - Diverse Mechanisms of Transcriptional Regulation by the Vitamin D Receptor. Vitamin D (Fourth Edition). D. Feldman, Academic Press: 175-187.
- Xie, Z., et al. (2021). "Gene Set Knowledge Discovery with Enrichr." Curr Protoc **1**(3): e90.
- Yamout, B. I. and R. Alroughani (2018). "Multiple Sclerosis." Semin Neurol **38**(2): 212-225.
- Yen, E. Y., et al. (2017). "46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study." Ann Intern Med **167**(11): 777-785.
- Zein, J. G. and S. C. Erzurum (2015). "Asthma is Different in Women." Curr Allergy Asthma Rep **15**(6): 28.
- Zheng, J., et al. (2017). "LD Hub: a centralized database and web interface to perform LD score regression that maximizes the potential of summary level GWAS data for SNP heritability and genetic correlation analysis." Bioinformatics **33**(2): 272-279.
- Zhernakova, A., et al. (2011). "Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci." PLoS Genet **7**(2): e1002004.
- Αρχιμανδρίτης, Ι. (2010). Εσωτερική παθολογία, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης.