



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τροφιμογενείς Ιοί

Εισηγήτριες: Μπελεσιώτη Μαρίνα (16068),

Πασχαλίδη Βαλανσία (16085)

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Μπατρίνου Ανθιμία

ΑΘΗΝΑ 2021

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Αθήνα, 2021

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ανθιμία Μπατρίνου

Βιολόγος MSc, PhD, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, Σχολή Επιστημών Τροφίμων, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

2. Μέλος επιτροπής: Βασίλης Σπηλιώτης

MSc, PhD, Καθηγητής Μικροβιολογίας Τροφίμων, Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, Σχολή Επιστημών Τροφίμων, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

3. Μέλος επιτροπής: Φώτης Μάντης

Επίκουρος καθηγητής

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένες Μπελεσιώτη Μαρίνα του Αντωνίου με αριθμό μητρώου 16068 και Πασχαλίδη Βαλανσία του Ηλία με αριθμό μητρώου 16085, φοιτήτριες του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνουμε υπεύθυνα ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μας ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση των πτυχίου μας».

Οι δηλούσες



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	15
Φυσιολογία τροφιμογενών ιών	15
1.1 Νοροϊός (Norovirus)	15
1.1.1 Ιστορικά στοιχεία	15
1.1.2 Μορφολογία Νοροϊού	16
1.2 Ιός Ηπατίτιδας τύπου Α (HAV)	17
1.2.1 Ιστορικά στοιχεία	17
1.2.2 Μορφολογία ιού Ηπατίτιδας Α	18
1.3 Ιός Ηπατίτιδας Ε (HEV)	20
1.3.1 Ιστορικά στοιχεία	20
1.3.2. Μορφολογία ιού Ηπατίτιδας Ε	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	23
Επιδημιολογία των τροφιμογενών ιών	23
2.1 Κατηγορίες τροφίμων μετάδοσης	24
2.2 Συμπτώματα	27
2.3 Γεωγραφική διασπορά τροφιμογενών ιών	30
2.3.1 Ελλάδα	30
2.3.2 Ευρώπη	32
2.3.3 Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	38

2.4 Ηλικιακή κατανομή νόσου και θνησιμότητα.....	44
2.4.1 Νοροϊός (NoV).....	44
2.4.2 Ηπατίτιδα Α (HAV).....	45
2.4.3 Ηπατίτιδα Ε (HEV).....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	47
Μέθοδοι Ανίχνευσης των ιών σε Τρόφιμα	47
3.1 Πρότυπο ISO/CEN	49
3.2 Ποσοτικός προσδιορισμός με RT-qPCR	49
3.3 Μοριακή ανίχνευση ιών από άθικτα καψίδια ιών	50
3.4 Έλεγχος αντισωμάτων	51
3.5 Παραδοσιακή ανίχνευση με καλλιεργητική μέθοδο.....	52
3.6 Ηλεκτρονική μικροσκοπία.....	52
3.7 Ανοσολογικές δοκιμασίες/ κιτ ανοσοχρωματογραφικών δοκιμών	53
3.8 Μικρορευστομηχανική συσκευή	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	58
Μέθοδοι πρόληψης και αντιμετώπισης της λοίμωξης.....	58
4.1 Τεχνολογίες επεξεργασίας τροφίμων.....	59
4.1.1. Επεξεργασία υπό υψηλή πίεση (High-Pressure Processing, HPP).....	59
4.1.2 Ακτινοβόληση με ακτίνες γάμμα.....	60
4.1.3 Ηλεκτρονική επεξεργασία με ψυχρό πλάσμα (Cold Plasma, CP).....	61
4.1.4 Θερμική επεξεργασία.....	62
4.1.5 Συμβατικές μέθοδοι	63
4.2 Εμβολιασμός.....	63

4.2.1 Εμβόλιο κατά του Νοροϊού.....	63
4.2.2 Εμβόλιο κατά της Ηπατίτιδας Α.....	64
4.2.2.1 Παρενέργειες.....	67
4.2.3 Εμβόλιο κατά της Ηπατίτιδας Ε.....	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	70
Υποκατηγορίες τροφιμογενών ιών	70
5.1 Σαποϊός (SaV).....	70
5.2 Αστροϊός (AstV).....	71
5.3 Ροταϊός (RoV).....	72
5.4 Κορονοϊός.....	74
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	78
Πίνακας συντμήσεων.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	82
Ξένη Βιβλιογραφία.....	82
Ελληνική βιβλιογραφία.....	96

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Μορφολογικά χαρακτηριστικά οικογενειών <i>Picornaviridae</i> και <i>Caliciviridae</i>	22
Πίνακας 2. Φυσική ανθεκτικότητα των τροφιμογενών ιών.....	23
Πίνακας 3. Ποσοτικές εκτιμήσεις κινδύνου	26
Πίνακας 4. Οι ιοί που μεταδίδονται ή έχουν τη δυνατότητα να μεταδοθούν μέσω των τροφίμων και το σημείο του ανθρώπινου σώματος, το οποίο μολύνουν	30
Πίνακας 5. Κρούσματα νοροϊού στην Ελλάδα το έτος 2019 μέσω μολυσμένου νερού βρύσης	31
Πίνακας 6. Καταγεγραμμένα κρούσματα νοροϊού στην Γαλλία έπειτα από κατανάλωση μολυσμένων ωμών οστρακοειδών	33
Πίνακας 7. Επιδημιολογικά στοιχεία Ηπατίτιδας Α την τελευταία δεκαετία (2009-2019)...	34
Πίνακας 8. Σύγκριση των τεσσάρων κύριων γονότυπων του HEV που προσβάλλουν τον άνθρωπο.....	36
Πίνακας 9. Επιπολασμός λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε στις χώρες της Ευρώπης	38
Πίνακας 10. Εξάρσεις NoV και HAV σε φρέσκα προϊόντα τη δεκαετία 2006- 2015.....	44
Πίνακας 11. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων ανίχνευσης τροφιμογενών ιών	57
Πίνακας 12. Εγκεκριμένα μονοσθενή εμβόλια κατά του ιού της ηπατίτιδας Α που παρασκευάζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη, την Ιαπωνία και την Κίνα	66
Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά των εμβολίων κατά του RoV	74
Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά των ιών SaV, AstV και RoV.....	74
Πίνακας 15. Εγκεκριμένοι τύποι εμβολίων κατά του COVID-19.....	77

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Απεικόνιση νοροϊού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	15
Σχήμα 2. Το ανθρώπινο γονιδίωμα του νοροϊού.....	17
Σχήμα 3. Ταυτοποίηση σωματιδίων HAV σε δείγμα κοπράνων με τη χρήση ανοσολογικής ηλεκτρονικής μικροσκοπίας.	18
Σχήμα 4. Γονιδιωματική δομή του ιού της ηπατίτιδας A. Το γονιδίωμα του HAV διαιρείται σε μια μη κωδικοποιούσα περιοχή 5'(5'NCR), ένα γιγαντιαίο ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης και μια μη κωδικοποιούσα περιοχή (3'NCR). Η κωδική περιοχή υποδιαιρείται σε περιοχές P1, P2 και P3	19
Σχήμα 5. HEV. Σφαιρικά σωματίδια του ιού σε κόπρανα ασθενούς από την επιδημία ηπατίτιδας E στη Σομαλία το 1986 μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου	21
Σχήμα 6. Γονιδιωματική οργάνωση του HEV.....	22
Σχήμα 7. Πιθανές οδοί εισαγωγής του HAV και του HEV στην τροφική αλυσίδα και πηγές μόλυνσης του ανθρώπου.....	26
Σχήμα 8. Συμπτώματα ηπατίτιδας A (HAV)	28
Σχήμα 9. Οι περισσότερες λοιμώξεις από τον HEV είναι είτε ασυμπτωματικές, είτε μη διαγνωσμένες	29
Σχήμα 10. Κρούσματα τροφιμογενούς Νοροϊού τη δεκαετία 2008-2018 στις ΗΠΑ	39
Σχήμα 11. Συνολικά ποσοστά εμπλεκόμενων τροφίμων γονοτύπων GI-4 και μη GI-4 του νοροϊού με εύρος διακύμανσης από το 2009 έως και το 2015.	40
Σχήμα 12. Κρούσματα τροφιμογενούς Ηπατίτιδας A την δεκαετία 2008-2018 στις ΗΠΑ ...	41
Σχήμα 13. Γεωγραφική κατανομή του μοτίβου εκδήλωσης της νόσου από HEV.	42
Σχήμα 14. Αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων που σχετίζονται με την ηπατίτιδα E από το 2000.....	43
Σχήμα 15. Ηλεκτρονικά μικροσωματίδια σαποϊού από κλινικά δείγματα	70

Σχήμα 16. Μορφολογία αστροϊών. Πρόκειται για σφαιρικά σωματίδια με διάμετρο περίπου 30 nm, χωρίς περίβλημα. Τα νουκλεο-καψίδια έχουν κανονική δομή στην επιφάνεια και μοιάζουν με αστέρι με πέντε ή έξι σημεία.....	71
Σχήμα 17. Ηλεκτρονική μικρογραφία αρνητικής χρώσης σωματιδίων του ροταϊού. Η ράβδος αντιπροσωπεύει 100 nm.....	73
Σχήμα 18. Απομόνωση στελέχους SARS-CoV-2 σε κυτταροκαλλιέργεια, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	75

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τροφιμογενείς ιοί έχουν αναγνωρισθεί ως μία συνεχώς αυξανόμενη ανησυχία τόσο για τη βιομηχανία τροφίμων, όσο και για τη δημόσια υγεία. Ο νοροϊός (NoV) και ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV) είναι υπεύθυνοι για την πλειονότητα των ιογενών κρουσμάτων, που προέρχονται από τα τρόφιμα παγκοσμίως, ενώ ο ιός της ηπατίτιδας Ε (HEV) αποτελεί αναδυόμενο κίνδυνο τα τελευταία χρόνια, συγκεντρώνοντας τα βλέμματα λόγω της ζωνοσογόνου μετάδοσής του. Οι κατηγορίες τροφίμων που έχουν παρατηρηθεί ότι αποτελούν “όχημα” των τριών αυτών ιών είναι τα θαλασσινά, τα φρέσκα και κατεψυγμένα φρούτα και λαχανικά, το χοιρινό κρέας και το νερό. Οι προκαλούμενες από τους συγκεκριμένους ιούς λοιμώξεις μπορεί να είναι συνήθως σποραδικές με συμπτώματα που δε χρήζουν ιδιαίτερης σημασίας, όμως σε σπάνιες περιπτώσεις η νόσος καθίσταται θανατηφόρα. Για το λόγο αυτό, δημιουργείται επιτακτική ανάγκη ύπαρξης ελέγχου, εδραίωσης αποτελεσματικών τρόπων ανίχνευσης και εφαρμογής προσαρμοσμένων στους ιούς μεθόδων πρόληψης και αντιμετώπισης. Στην παρούσα εργασία θα αναφερθούν τα χαρακτηριστικά των παραπάνω ιών, καθώς και η τρέχουσα κατάσταση της επιστήμης σχετικά με την επιδημιολογία, την εκτίμηση του κινδύνου για τη δημόσια υγεία και τη διαχείριση των ιών σε επίπεδο επεξεργασίας τροφίμων. Παρατηρήσαμε ότι εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα, καθώς και κενά στη γνώση και την κατανόηση, σχετικά με τον επιπολασμό και τη συχνότητα μόλυνσης των NoV, HAV και HEV στα τρόφιμα. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι είναι αναγκαία η περαιτέρω έρευνα επί του θέματος.

Λέξεις κλειδιά: Νοροϊός, ηπατίτιδα Α, ηπατίτιδα Ε, τροφιμογενής λοίμωξη, επιδημιολογία, ανίχνευση στα τρόφιμα, μέθοδοι αντιμετώπισης

ABSTRACT

Foodborne viruses have been recognized as a growing concern for both the food industry and public health. Norovirus (NoV) and hepatitis A virus (HAV) are responsible for the majority of foodborne viral outbreaks worldwide, while hepatitis E virus (HEV) has been an emerging risk in recent years, attracting attention due to its zoonotic transmission. The food categories that have been observed to be “vehicles” for these three viruses are seafood, fresh and frozen fruits and vegetables, pork and water. Infections caused by these viruses may be usually sporadic with symptoms of little significance, but in rare cases the disease becomes fatal. Therefore, there is an urgent need to have control, to establish effective detection methods and to apply virus-specific prevention and treatment methods. This paper will review the characteristics of these viruses and the current state of the science on epidemiology, public health risk assessment and virus management at the food processing level. We observed that there are still limited data, as well as gaps in knowledge and understanding, on the prevalence and frequency of NoV, HAV and HEV infection in food. This fact suggests that further research on this topic is necessary.

Keywords: Norovirus, Hepatitis A, Hepatitis E, foodborne infection, epidemiology, detection in food, treatment methods

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιοί είναι εξειδικευμένοι να μολύνουν τον άνθρωπο και να αναπτύσσονται μέσα στα κύτταρα του εντέρου. Αφού πολλαπλασιαστούν μέσα σε αυτά, διασπών το κύτταρο, απελευθερώνοντας εκατομμύρια απογόνων τους στα κόπρανα. Το φορτίο που συγκεντρώνεται στα κόπρανα ενός ατόμου που μεταχειρίζεται τρόφιμα μπορεί, ενδεχομένως, να ανέλθει έως και τους 10^8 ιούς (Montville & Matthews, 2005). Όταν φτάσουν σε μια συγκεκριμένη ποσότητα, προκαλούν συμπτώματα, τα οποία αποτελούν απειλή, ιδίως για άτομα με ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. παιδιά και ηλικιωμένοι).

Πιο συγκεκριμένα, οι τροφιμογενείς ιοί είναι ενδοκυτταρικά παράσιτα και η αναπαραγωγή τους βασίζεται στα κύτταρα του ξενιστή. Έχουν την ικανότητα να επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα στα τρόφιμα, το νερό αλλά και την επιφάνεια του εξοπλισμού διεργασιών, που έρχεται σε επαφή με τα τρόφιμα. Μπορούν να μολύνουν τα τρόφιμα σε οποιοδήποτε στάδιο της αλυσίδας εφοδιασμού, να εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω του στόματος και να προκαλέσουν την εκδήλωση ασθενειών. Σε γενικές γραμμές, κάθε ιός που μπορεί να μεταδοθεί μέσω της μήτρας των τροφίμων θεωρείται τροφιμογενής, συμπεριλαμβανομένων των ιών που μεταδίδονται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού (π.χ. ο νοροϊός, ο ιός της ηπατίτιδας Α, και ο ροταϊός) και των ιών που μεταφέρονται από ζωικά προϊόντα (π.χ. ο ιός του αφθώδους πυρετού, ο ιός της γρίπης των πτηνών). Μια μεγάλη ποικιλία ιών έχει την ικανότητα να προκαλεί λοίμωξη, έπειτα από τη μετάδοσή του μέσω των τροφίμων. Οι ιοί αυτοί ανήκουν σε διαφορετικές οικογένειες και παρουσιάζουν πληθώρα συμπτωμάτων. Η παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσει στους ιούς, που απαντώνται συχνότερα στα ετήσια επιδημιολογικά δεδομένα και εμφανίζουν τη μεγαλύτερη σημασία ως προς την επικινδυνότητα, όσον αφορά τον αριθμό των κρουσμάτων και των προσβεβλημένων ατόμων, παγκοσμίως. Πρόκειται για το νοροϊό (NoV), ο οποίος προκαλεί το μεγαλύτερο ποσοστό (της τάξεως του 95%) του συνόλου των μη βακτηριακών γαστρεντερίτιδων, που αναφέρονται ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο, τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV), που φαίνεται να είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος τροφιμογενούς ηπατίτιδας, και τον ιό της ηπατίτιδας Ε (HEV), ο οποίος αποτελεί αναδυόμενη απειλή (Bosch et al., 2016; Di Caprio et al., 2013). Άλλοι ιοί που θα αναφερθούν παρακάτω είναι ο Σαποϊός (*Sapovirus*), ο Αστροϊός (*Astrovirus*), ο Ροταϊός (*Rotavirus*) και ο Κορονοϊός (*Coronavirus*).

Οι δίοδοι, μέσω των οποίων οι παραπάνω ιοί αποκτούν την ικανότητα να μολύνουν τα τρόφιμα, είναι δύο. Μπορούν να απελευθερωθούν στο περιβάλλον είτε μέσω του νερού

άρδευσης, στο οποίο συγκεντρώνονται ιοί έπειτα από επαφή με λύματα, είτε κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας, ύστερα από μεταχείριση των τροφίμων από μολυσμένους χειριστές (Di Carpio et al., 2013). Τα τρόφιμα τα οποία εμφανίζονται συχνότερα ως εστίες τροφιμογενών ιών είναι τα θαλασσινά, κυρίως τα οστρακοειδή, τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, τα κατεψυγμένα φρούτα, το χοιρινό κρέας και τα προϊόντα του, τα έτοιμα προς κατανάλωση τρόφιμα και το εμφιαλωμένο νερό (Crotta, Lavazza, Mateus & Guitian, 2021; Hennechart-Collette, Dehan et al. 2021; Jean et al., 2004; Seymour & Appleton, 2001). Τα άτομα που τυγχάνουν να καταναλώσουν κάποιο από τα μολυσμένα τρόφιμα είναι πιθανό να παρουσιάσουν από ήπια έως σοβαρά συμπτώματα ή να παραμείνουν ασυμπτωματικοί, γεγονός που αποδίδεται στο ενισχυμένο ανοσοποιητικό σύστημα του εκάστοτε ασθενούς. Η μερίδα ατόμων που πλήττεται, κυρίως, από τον NoV και τον HAV είναι οι ακραίες ηλικίες, δηλαδή τα μικρά παιδιά και οι ηλικιωμένοι. Ο HEV φαίνεται να παρουσιάζει μία ροπή ως προς τους μεσήλικες και ηλικιωμένους άνδρες. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων έχουν καταγραφεί και θάνατοι.

Δεδομένα δείχνουν ότι οι προαναφερθέντες ιοί εξαπλώνονται σε αρκετές χώρες ανά τον πλανήτη, με τον νοροϊό και την ηπατίτιδα A να αποτελούν δύο πολύ σοβαρά ζητήματα για τη δημόσια υγεία. Ο NoV κατατάσσεται, μεταξύ άλλων, στην πρώτη κατηγορία αιτιών μετάδοσης τροφιμογενών ασθενειών, ενώ κατέχει την τέταρτη θέση στους οφειλόμενους σε ιό θανάτους (WHO, 2015). Τα τρόφιμα που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας A (HAV) ευθύνονται για το 2-7% όλων των κρουσμάτων HAV, παγκοσμίως. Ο ΠΟΥ υπολόγισε ότι το 2016, 7134 άτομα πέθαναν από HAV παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας το 0,5% της θνησιμότητας λόγω ιογενούς ηπατίτιδας (Randazzo et al., 2020). Αναφορικά με τον HEV, η ανακάλυψη πρόσφατων κρουσμάτων στις ανεπτυγμένες χώρες έχει αλλάξει σημαντικά την κατανόηση των λοιμώξεων που προκαλεί, κάνοντας φανερό το γεγονός ότι ο συγκεκριμένος ιός αρχίζει να προκαλεί ανησυχία (Kamar, Bendall et al., 2013).

Για τους παραπάνω λόγους, η εδραίωση αποτελεσματικών εργαστηριακών τεχνικών που θα είναι σε θέση να ανιχνεύσουν τους ιούς σε πρώιμο στάδιο, θα διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην άμεση αντιμετώπιση των κρουσμάτων και παράλληλα, θα εξασφαλίσει το αίσθημα της ασφάλειας, ώστε να αποφεύγονται στο μέλλον οι υπερβολικές ή βεβιασμένες αντιδράσεις μπροστά στην αβεβαιότητα (Su, Liang & Tan, 2021). Κάποιες από τις μεθόδους που έχουν μέχρι σήμερα περιγραφεί είναι το πρότυπο ISO/CEN, ο ποσοτικός προσδιορισμός με RT-qPCR, η μοριακή ανίχνευση ιών από άθικτα καψίδια, ο έλεγχος αντισωμάτων, η παραδοσιακή

ανίχνευση, η ηλεκτρονική μικροσκοπία, οι ανοσολογικές δοκιμασίες/κιτ ανοσοχρωματογραφικών δοκιμών και η μικρορευστομηχανική συσκευή.

Εξίσου σημαντικό στάδιο με αυτό της ανίχνευσης των ιών στα τρόφιμα αποτελεί η προσπάθεια πρόληψης και αντιμετώπισης της μόλυνσης. Η καλή προσωπική υγιεινή μαζί με πρόσθετα προληπτικά μέτρα θα μπορούσε να θεωρηθεί πανάκεια στην πρόληψη των επιμολύνσεων, δεδομένου ότι οι χειριστές τροφίμων έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν συχνή εστία. Κατανοώντας καλά τη συμπεριφορά των τροφιμογενών ιών κάτω από ορισμένες συνθήκες, οι επιστήμονες θα είναι σε θέση να κρίνουν και να επιλέξουν τις κατάλληλες τεχνολογίες επεξεργασίας των τροφίμων. Τέτοιες τεχνολογίες είναι η επεξεργασία υπό υψηλή πίεση (High-Pressure Processing, HPP), η ακτινοβόληση με ακτίνες γάμμα, η ηλεκτρονική επεξεργασία με ψυχρό πλάσμα (Cold Plasma, CP), η θερμική επεξεργασία και οι συμβατικές μέθοδοι. Επιπλέον, ένα βαρυσήμαντο όπλο ενάντια σε κάθε ιό έρχεται να προστεθεί και πρόκειται για το εμβόλιο. Η διαθεσιμότητα ενός αποτελεσματικού εμβολίου αποτελεί αναγκαίο εφόδιο για την αποφυγή τροφιμογενών λοιμώξεων, με σκοπό τη δημιουργία καθολικού αισθήματος υγειονομικής ασφάλειας.

Η αναζήτηση για την παρούσα εργασία βασίστηκε σε δημοσιευμένα ερευνητικά άρθρα, χωρίς αποκλεισμούς ως προς τη γλώσσα, και σε πρακτικά διεθνών συνεδρίων.

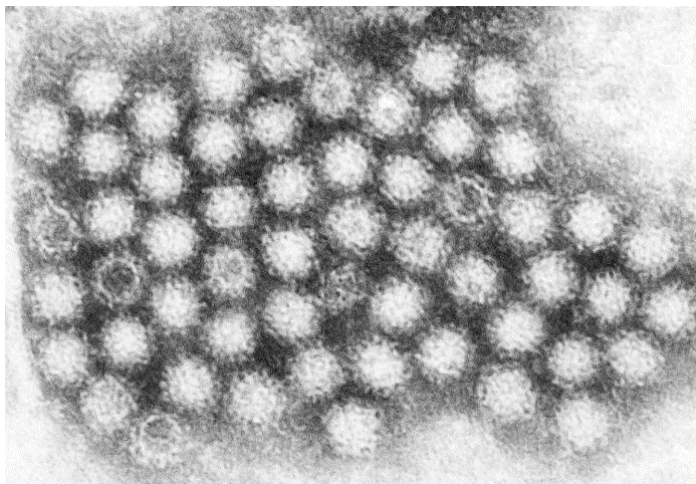
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Φυσιολογία τροφιμογενών ιών

1.1 Νοροϊός (Norovirus)

1.1.1 Ιστορικά στοιχεία

Ο ανθρώπινος νοροϊός, παλαιότερα γνωστός ως ιός *Norwalk*, εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε δείγματα κοπράνων, τα οποία συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια επιδημίας γαστρεντερίτιδας στο Νόργουοκ του Οχάιο (Ηνωμένες Πολιτείες), το 1968. Ο υπεύθυνος παράγοντας για την επιμόλυνση αυτή αναγνωρίστηκε το 1972, ονομάστηκε ιός *Norwalk* και ήταν ο πρώτος ιογενής παράγοντας, που φάνηκε να προκαλεί το σύμπτωμα της γαστρεντερίτιδας (Robilotti, Deresinski & Pinsky, 2015; Tortora, Funke & Case, 2004). Η ασθένεια που προκλήθηκε από αυτό τον ιό είχε, αρχικά, περιγραφεί το 1928 ως “χειμερινή ασθένεια εμετού”, λόγω της εποχικής της προτίμησης και του συνηθέστερου πρωτοεμφανιζόμενου συμπτώματός της, του εμετού (Robilotti et al., 2015). Οι λοιμώξεις από νοροϊό μπορούν να προκαλέσουν, εκτός από εμετό, διάρροια και ναυτία εντός 24 έως 48 ωρών μετά την έκθεση (Rutjes et al., 2006). Μεγάλο εύρος παρόμοιων RNA ιών ταυτοποιήθηκαν αργότερα. Οι ιοί της ομάδας αυτής ονομάστηκαν, αρχικά, *Norwalk-Like Viruses (NVL)* και έπειτα, έλαβαν το όνομα «νοροϊοί»



(*Noroviruses*). Όλοι προσδιορίστηκαν ως μέλη της οικογένειας *Calisiviruses* (πήραν την ονομασία τους από το λατινικό *calyx*, που σημαίνει ότι κοιλότητες σε σχήμα φλυτζανιού είναι ορατές πάνω στους ιούς αυτούς).

Σχήμα 1. Απεικόνιση νοροϊού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Πηγή: CDC/Charles D.Humphrey ID#:10705).

Η μόλυνση του ανθρώπου γίνεται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού από τρόφιμα, νερό, ακόμη και από τα αερολύματα του εμετού. Το επί του παρόντος επικρατέστερο στέλεχος των νοροϊών έκανε την πρώτη του εμφάνιση γύρω στο 2002, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες. Εικάζεται ότι είναι περισσότερο ιογενές ή πιο σταθερό στο

περιβάλλον. Επίσης, λίγοι μόνο άνθρωποι ίσως είχαν ανθεκτικότητα σε αυτό από προηγούμενη έκθεση. Εξάλλου, η φυσική αντίσταση σε ένα συγκεκριμένο στέλεχος μπορεί να διαρκέσει μόνο λίγους μήνες- το πολύ περίπου 3 χρόνια (Tortora et al., 2004). Ο ιός, πέραν του ανθρώπινου είδους, φαίνεται να επιμολύνει και ζωικούς οργανισμούς, όπως χοίρους, βοοειδή, ποντίκια, γάτες, σκύλους και πρόβατα (EFSA, 2011).

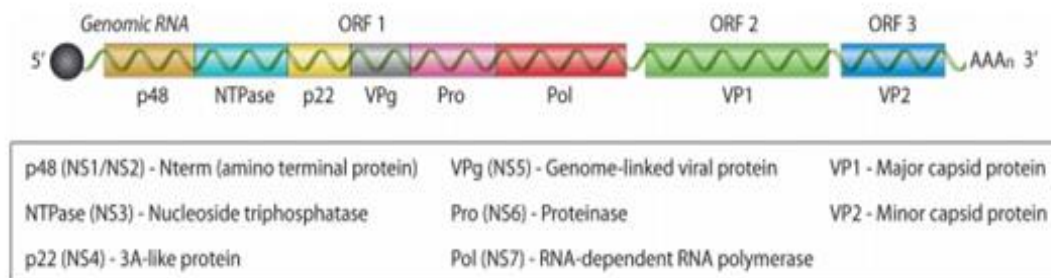
1.1.2 Μορφολογία Νοροϊού

Πρόκειται για έναν RNA ιό, που ανήκει στην οικογένεια *Caliciviridae*. Η οικογένεια *Caliciviridae* αποτελείται από μικρούς σε μέγεθος, χωρίς φάκελο, θετικούς μονόκλωνους RNA ιούς και χωρίζεται σε 4 γένη ιών (*Norovirus*, *Sapovirus*, *Lagovirus* και *Visivirus*). Το ανθρώπινο γονιδίωμα των νοροϊών αποτελείται από ένα γραμμικό, μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας, μήκους περίπου 7,6 kb και είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το γονιδίωμα ιογενούς πρωτεΐνης (VPg) στο 5' άκρο, ενώ στο 3' άκρο λαμβάνει μέρος το φαινόμενο της πολυαδενυλίωσης του γονιδιώματος. Αναγνωρίζονται 3 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORFs), επισημασμένα ως ORF-1, ORF-2 και ORF-3, τα οποία κωδικοποιούν συνολικά οκτώ ικές πρωτεΐνες (Σχήμα 2) (Robilotti et al., 2015).

Μεγαλύτερο πλαίσιο ανάγνωσης αποτελεί το ORF-1, εντοπιζόμενο στο 5' άκρο του γονιδιώματος, όπου και προβλέπεται να πραγματοποιήσει την κωδικοποίηση μιας πρωτεϊνικής αλυσίδας, η οποία μετά την μεταγραφική της επεξεργασία από την ικά κωδικοποιημένη πρωτεϊνάση κυστεΐνης (Pro) συντελεί στη δημιουργία μη δομικών πρωτεϊνών (NS1/NS2-NS7, σχήμα 2), που απαιτούνται για την αντιγραφή του ιικού γονιδιώματος. Από αυτές, αξιοσημείωτο ρόλο κατέχουν οι NS5, NS6 και NS7, κωδικοποιώντας το ανάλογο VPg, την ιογενή πρωτεάση και την RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση, αντίστοιχα, με την τελευταία να συνεισφέρει σε μεγάλο βαθμό στην αντιγραφή του γονιδιώματος, καθώς και στη σύνθεση και ενίσχυση του πρόσθετου υπογονιδιωματικού RNA. Συγκριτικά, λίγα είναι τα δεδομένα για τη δράση των N-τερματικών πρωτεϊνών NS1-2, NS3 και NS4 και πολλά από αυτά που είναι γνωστά, έχουν συναχθεί από μελέτες όμοιων πρωτεϊνών από σχετικούς ιούς (Hyde & Mackenzie, 2010; Mastrangelo et al., 2012).

Τα κατα ακολουθία πλαίσια ανάγνωσης ORF 2 και ORF 3, που βρίσκονται στο 3' άκρο, κωδικοποιούν την κύρια πρωτεΐνη καψιδίου (VP1) και μια δευτερεύουσα (VP2), αντίστοιχα (Parra et al., 2016). Το κύριο καψίδιο πρωτεΐνης (VP1) ισούται με περίπου 60 kDa, ενώ η έκφρασή του έχει ως αποτέλεσμα την αυτοσυναρμολόγηση των όμοιων σωματιδίων του ιού

(VLPs), που έχει αποδειχθεί ότι είναι μορφολογικά και αντιγονικά παρόμοια με τον ενδημικό ιό (Mastrangelo et al., 2012). Η δευτερεύουσα πρωτεΐνη καψιδίου ισούται με 10 kDa, βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια του καψιδίου και, πιθανότατα, εμπλέκεται στη δέσμευση του RNA (Koopmans, van Strien & Vennema, 2003).



Σχήμα 2. Το ανθρώπινο γονιδίωμα του νοροϊού (Πηγή: Robilotti et al., 2015).

Γενετικά, οι νοροϊοί μπορούν να κατανεμηθούν σε πέντε γονιδιακές ομάδες (GI, GII, GIII, GGIV και GV), οι οποίες υποδιαιρούνται σε περισσότερους από 25 διαφορετικούς γονότυπους (για παράδειγμα, το GI-1 είναι ο γονότυπος 1 της ομάδας I). Οι ομάδες GI και GII ευθύνονται για την πλειονότητα των ανθρώπινων λοιμώξεων, ενώ τα περισσότερα κρούσματα νοροϊού προκαλούνται από τον γονότυπο GII-4. Κάθε γονότυπος αντιπροσωπεύεται από έναν πρωτότυπο ιό: ο GI περιλαμβάνει τον ιό Norwalk (GI-1) και τον ιό Southampton (GI-2), ο GII περιλαμβάνει τον ιό της Χαβάης (GII-1) και άλλους, ο GIII περιλαμβάνει τον ιό της Jena, ο GIV περιλαμβάνει τον Alphantron και ο GGIV εμφανίζεται σε ποντίκια (Ma et al., 2020; Lindesmith et al., 2010).

1.2 Ιός Ηπατίτιδας τύπου Α (HAV)

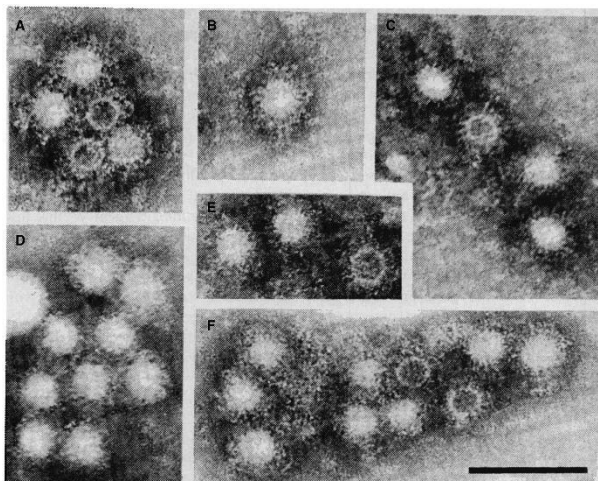
1.2.1 Ιστορικά στοιχεία

Κατά το πρώιμο στάδιο του Β' Παγκόσμιου Πολέμου, η ιογενής ηπατίτιδα αποτελούσε μείζον πρόβλημα και για τα δύο "στρατόπεδα". Ο Feinstone (2018) αναφέρει πως μέχρι και το 1943, η μεταδοτικότητα του ιού εμφάνισε ραγδαία ανάπτυξη μεταξύ των στρατευμάτων, ωστόσο οι διεξαγόμενες μελέτες Βρετανών και Αμερικανών επιστημόνων υπέδειξαν δύο διακριτές ασθένειες, σχετιζόμενες με τον ιό της ηπατίτιδας. Η μία εμφανίζει σύντομη επώαση και μεταδίδεται με την κοπρανο-στοματική οδό, ενώ η δεύτερη μεταδίδεται μέσω του ανθρώπινου ορού αίματος και χαρακτηρίζεται από σχετικά μακρά περίοδο επώασης. Οι ερευνητές, επίσης, παρατήρησαν εμφανή έλλειψη διασταυρούμενης ανοσίας μεταξύ των δύο τύπων λοιμώξεων.

Αυτές οι δύο μορφές ηπατίτιδας έγιναν γενικά γνωστές ως «λοιμώδης ηπατίτιδα» και «ηπατίτιδα εξ ομολόγου ορού», αντίστοιχα.

Κατά τις αρχές της δεκαετίας του 1950, ακολούθησε και η πρώτη περιγραφή των νόσων ως ιογενής ηπατίτιδα "τύπου Α" και "τύπου Β" σε μια έκθεση επιτροπής εμπειρογνομόνων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Feinstone, 2018). Ο ιός της Ηπατίτιδας τύπου Α απεικονίστηκε για πρώτη φορά με ανοσολογική ηλεκτρονική μικροσκοπία σε εναιωρήματα δειγμάτων ανθρώπινων κοπράνων, που συλλέχθηκαν από μολυσμένους εθελοντές (Martin & Lemon, 2006).

Ο HAV έχει την ικανότητα να μεταδίδεται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού, της άμεσης επαφής από άτομο σε άτομο, καθώς και ύστερα από κατάποση μολυσμένης τροφής ή ύδατος (Hennechart-Collette et al., 2020). Θεωρείται ένας από τους σοβαρότερους τροφιμογενείς ιούς και έχει μελετηθεί εκτενέστερα με τις πρώτες ανιχνεύσεις του να πραγματοποιούνται τη δεκαετία του 1990 στη μήτρα τροφίμων, κυρίως θαλασσινής προέλευσης (Di Cola et al, 2021).



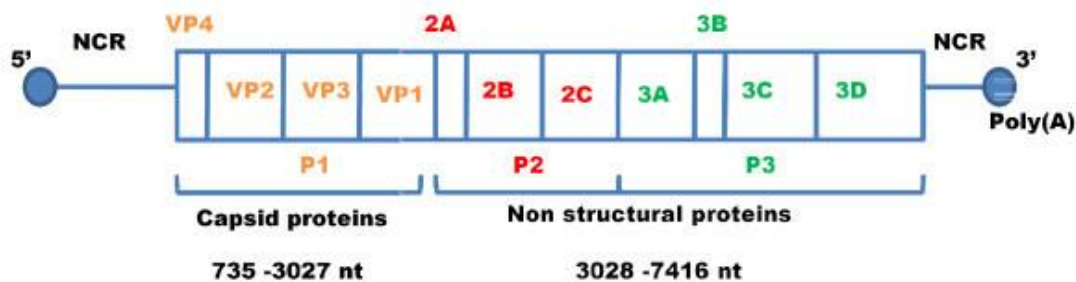
Σχήμα 3. Ταυτοποίηση σωματιδίων HAV σε δείγμα κοπράνων με τη χρήση ανοσολογικής ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Αναπαραγωγή με άδεια από το Science. Copyright 1973, American Association for the Advancement of Science (Πηγή: Shouval, 2020).

1.2.2 Μορφολογία ιού Ηπατίτιδας Α

Στα γένη της οικογένειας των *Picornaviridae* περιλαμβάνονται οι Ρινοϊοί (Rhinovirus), οι Εντεροϊοί (Enteroviruses) και οι Ηπατοϊοί (Hepatoviruses). Ο HAV είναι το μοναδικό μέλος του γένους *Hepatovirus* και αποτελείται από ένα θετικό μονόκλωνο RNA γονιδίωμα, μήκους 7,5 kb (Vaughan et al., 2014). Όπως όλοι οι *Picornaviruses*, το γονιδίωμα μπορεί να χωριστεί σε τρεις διαφορετικές περιοχές. Η πρώτη περιοχή, αποτελεί το 5'UTR, το οποίο περιέχει μία δευτερογενή εκτεταμένη δομή, που απαιτείται για την ανεξάρτητη από το καπάκι μετάφραση

και είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με την ιική πρωτεΐνη VPg. Η κατά σειρά δεύτερη περιοχή, περιλαμβάνει ένα μόνο ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (ORF), που κωδικοποιεί όλες τις ιικές πρωτεΐνες: η P1 κωδικοποιεί τις δομικές πρωτεΐνες, ενώ οι περιοχές P2 και P3 κωδικοποιούν τις μη δομικές, που σχετίζονται με την αντιγραφή. Το γονιδίωμα ολοκληρώνεται με την τρίτη περιοχή, αποκαλούμενη το σύντομο 3'UTR, όπου πραγματοποιείται και η πολυαδενυλίωση (Costa-Mattioli et al., 2003) (Σχήμα 4).

Η περιοχή P1 επεξεργάζεται τις τρεις δομικές πρωτεΐνες του ιικού καψιδίου VP1, VP2, VP3, αλλά και την τέταρτη (VP4), η οποία είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του ιού, χωρίς όμως να υπάρχει στα ώριμα σωματίδια. Οι δομικές πρωτεΐνες διασπώνται από την ιική πρωτεάση 3C, η οποία κωδικοποιείται στην περιοχή P3. Οι μη δομικές πρωτεΐνες επεξεργάζονται από τις περιοχές P2 και P3 και απαιτούνται για τη σύνθεση του RNA και τη συναρμολόγηση του ιού. Το τμήμα P3 περιέχει τις πρωτεΐνες 3A, 3B, 3C και 3D. Μεταξύ αυτών, η 3C είναι η πρωτεάση, που είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες διασπάσεις εντός της πολυπρωτεΐνης (Vaughan et al., 2014).



Σχήμα 4. Γονιδιωματική δομή του ιού της ηπατίτιδας Α. Το γονιδίωμα του HAV διαίρεται σε μια μη κωδικοποιούσα περιοχή 5'(5'NCR), ένα γιγαντιαίο ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης και μια μη κωδικοποιούσα περιοχή (3'NCR). Η κωδική περιοχή υποδιαιρείται σε περιοχές P1, P2 και P3. (Πηγή: Husain et al., 2011. Ανακτήθηκε από Totsuka and Moritsugu, 1999).

Ένας γονότυπος ορίζεται ως ομάδα ιών με >85 % ταυτότητα νουκλεοτιδικής αλληλουχίας. Στελέχη HAV έχουν ταξινομηθεί σε επτά γονότυπους (I-VII), εκ των οποίων οι ιοί τεσσάρων από αυτούς (I, II, III και VII) ανακτήθηκαν από ανθρώπινο HAV, ενώ ιοί από τους άλλους τρεις (IV, V και VI) απομονώθηκαν από μοναδικά είδη πιθήκων, που αναπτύσσουν ασθένεια παρόμοια με την ηπατίτιδα Α, κατά τη διάρκεια της αιχμαλωσίας (Costa-Mattioli et al., 2004). Ο γονότυπος I φαίνεται να είναι ο πιο διαδεδομένος παγκοσμίως. Οι παραπάνω γονότυποι διαχωρίζονται περαιτέρω σε υπογονότυπους IA και IB, IIA και IIB, και IIIA και IIIB, αντίστοιχα. Το πρώτο απομονωμένο δείγμα IIIA που ανακαλύφθηκε ήταν το στέλεχος PA21

από ένα είδος θηλαστικού, γνωστού ως «νυχτερινή μαϊμού» ή «μαϊμού κουκουβάγια», λίγο μετά τη σύλληψη και την εισαγωγή του σε μια εγκατάσταση κράτησης θηλαστικών στον Παναμά το 1980 (Endo et al., 2007).

1.3 Ιός Ηπατίτιδας Ε (HEV)

1.3.1 Ιστορικά στοιχεία

Ιστορικά, η ηπατίτιδα Ε περιγραφόταν ως μια εντερικά μεταδιδόμενη, αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα, που δεν εξελισσόταν ποτέ σε χρόνια νόσο. Ωστόσο, προσφάτως, καταγράφηκε περίπτωση χρόνιας ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη, και έκτοτε, η χρονιότητα της νόσου έχει διαπιστωθεί σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, εμφανίζοντας κίνδυνο κίρρωσης, αλλά και σε άτομα που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV (Shukla et al., 2011; Harritshøj, 2020). Αν και η λοίμωξη από ηπατίτιδα Ε προκαλεί σε γενικές γραμμές ήπια έως μέτρια νόσο, περιστασιακά, έχει προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια σε οξείες περιπτώσεις, χρόνια μολυσμένους ασθενείς και, ιδίως, σε ανθρώπους με υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο ή εγκυμοσύνη. Αρχικά, η καταγεγραμμένη μετάδοση του HEV συνδέθηκε σχεδόν αποκλειστικά με μολυσμένο νερό. Παρ' όλα αυτά, η συσχέτιση αυτή άλλαξε αιφνίδια με την ανακάλυψη της μόλυνσης από τον ιό μετά την κατανάλωση ωμού κρέατος ελαφιού. Η ηπατίτιδα Ε αποτελεί, πλέον, ένα μείζον πρόβλημα για την παγκόσμια δημόσια υγεία, καθώς έχει αναγνωριστεί όχι μόνο ως μια υδατογενής νόσος των αναπτυσσόμενων χωρών, αλλά και ως μια εξελισσόμενη τροφιμογενής νόσος των βιομηχανικών χωρών (Shukla et al., 2011).

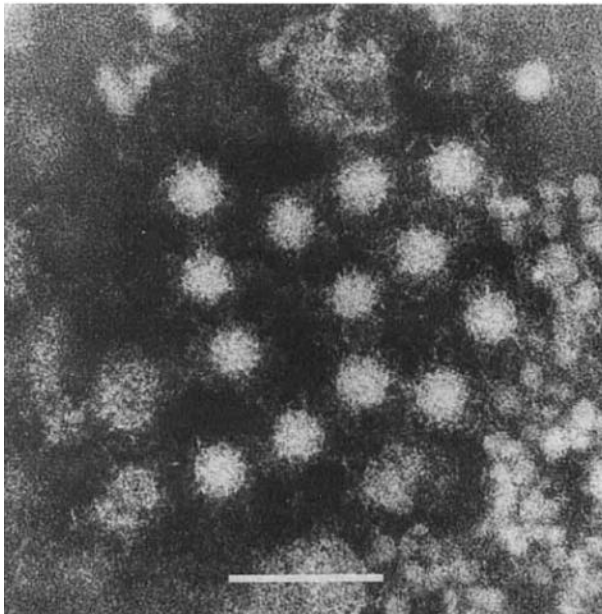
Ανάμεσα σε αρκετές αναφορές σχετικά με την αρχική εμφάνιση της ηπατίτιδας Ε, οι Kamar, Bendall et al. (2012) υποστήριζαν ότι ο συγκεκριμένος ιός ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια της σοβιετικής κατοχής του Αφγανιστάν, τη δεκαετία του 1980, ύστερα από ξέσπασμα ανεξήγητης ηπατίτιδας σε στρατιωτικό στρατόπεδο. Μέλος της ερευνητικής ομάδας προσβλήθηκε από συγκεντρωτικό εκχύλισμα περιττωμάτων, προερχόμενο από μολυσμένους στρατιώτες. Όπως ήταν λογικό, αρρώστησε και ο νέος ιός, που ονομάστηκε HEV, ανιχνεύτηκε στα κόπρανά του με τη βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Αργότερα, ο ιός αυτός εντοπίστηκε σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες.

Τέσσερα χρόνια αργότερα, οι Khuroo M.S., Khuroo M.S. & Khuroo N.S. (2016) αναφέρουν ότι ο ιός της ηπατίτιδας Ε ήρθε για πρώτη φορά στο προσκήνιο, όταν διερευνήθηκε επιδημία ηπατίτιδας, που εκδηλώθηκε στο Κασμίρ της Ινδίας, το 1978. Η συγκεκριμένη περιοχή, όπου

εκδηλώθηκε η ασθένεια, υπέφερε από πολύ δύσκολες καιρικές συνθήκες, διέθετε ένα πρωτόγονο σύστημα παροχής υγειονομικής περίθαλψης και στερούνταν ερευνητικών εγκαταστάσεων προηγμένης τεχνολογίας.

1.3.2. Μορφολογία ιού Ηπατίτιδας E

Ο ιός της ηπατίτιδας E (HEV) είναι ένας μη περιτυλιγμένος εικοσαεδρικός ιός με διάμετρο 35

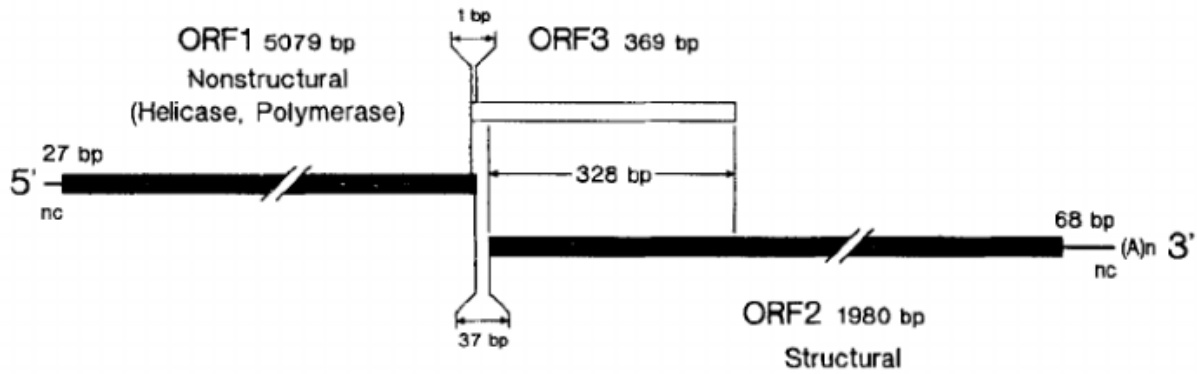


Σχήμα 5. HEV. Σφαιρικά σωματίδια του ιού σε κόπρανα ασθενούς από την επιδημία ηπατίτιδας E στη Σομαλία το 1986 μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (Πηγή: Krawczynski, 1993).

nm και κατηγοριοποιείται στην οικογένεια *Hepeviridae*, του γένους *Orthohepevirus*, του είδους *Orthohepevirus* (Di Cola et al., 2021). Έχουν αναγνωριστεί δύο κύρια είδη του ιού: ο HEV των πτηνών και ο HEV των θηλαστικών. Ο HEV των πτηνών προκαλεί ασθένεια του ήπατος και του σπλήνα των κοτόπουλων, αλλά δεν επηρεάζει τον άνθρωπο, σε αντίθεση με τον HEV των θηλαστικών, ο οποίος βλάπτει τον ανθρώπινο οργανισμό.

Ο συγκεκριμένος ιός παρουσιάζει σημαντική γονιδιωματική ποικιλομορφία (Khuroo, 2011). Το γονιδίωμα του αποτελείται από

ένα μονόκλωνο μόριο RNA θετικής πολικότητας, μήκους περίπου 7 kb, με καλύπτρα στο 5' άκρο και πολυαδενυλιωμένο στο 3' άκρο. Τα κυριότερα ORFs είναι τρία, τα ORF-1, ORF-2 και ORF-3. Το ORF-1 κωδικοποιεί μια μη δομική πολυπρωτεΐνη 1693 αμινοξέων, που περιέχει λειτουργικά μοτίβα και περιοχές που υπάρχουν στις μη δομικές πρωτεΐνες άλλων ιών RNA με θετική αλυσίδα. Οι λειτουργικές αυτές περιοχές περιλαμβάνουν μεθυλοτρανσφεράση, πρωτεάση, RNA-ελικάση και RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση. Το ORF-2 κωδικοποιεί την ιική καψιδιακή πρωτεΐνη, που αποτελείται από 660 αμινοξέα και είναι υπεύθυνη για τη συναρμολόγηση του ιού, την αλληλεπίδραση με τα κύτταρα-στόχους και την ανοσογονικότητα. Τέλος, το ORF-3 το οποίο επικαλύπτει το ORF-2, κωδικοποιεί μια μικρή πρωτεΐνη 114 αμινοξέων, που σχετίζεται με τη μορφογένεση και απελευθέρωση του ιού (Kamar, Bendall et al., 2012).



Σχήμα 6. Γονιδιωματική οργάνωση του HEV (Πηγή: Krawczynski, 1993).

Ο μοριακός χαρακτηρισμός διάφορων στελεχών του HEV που κυκλοφορούν μεταξύ ανθρώπων και ζώων οδήγησε στην ομαδοποίησή τους σε 8 γονότυπους, με διαφορετική γεωγραφική κατανομή και εύρος ξενιστών. Οι γονότυποι 1 έως 4 και 7 έχει αποδειχθεί ότι μολύνουν τον άνθρωπο. Μόνο οι HEV3 και HEV4 θεωρούνται ζωνοσογόνοι και έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα είδη ζώων και σε σποραδικά περιστατικά στον άνθρωπο. Ο HEV3 παρουσιάζει παγκόσμια εξάπλωση, ενώ ο HEV4 εντοπίζεται, κυρίως, στην Ασία και σε μικρότερο βαθμό στην Ευρώπη, συμπεραίνοντας ότι μολύνουν τόσο αναπτυσσόμενες, όσο και αναπτυγμένες χώρες. Οι κύριοι αποδέκτες αυτών των γονότυπων είναι οι χοίροι, τα αγριογούρουνα και τα ελάφια. Ο HEV7 έχει εντοπιστεί σε καμήλες και έχει σημειωθεί ένα μόνο κρούσμα, που κατανάλωνε τακτικά το κρέας και γάλα τους (Di Cola et al., 2021). Οι γονότυποι 1 και 2 μεταδίδονται μέσω μολυσμένου νερού στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο HEV1 ενδημεί κυρίως σε Ασία και Αφρική, ενώ ο HEV2 στο Μεξικό και τη δυτική Αφρική. Ο HEV1 μπορεί να ταξινομηθεί σε πέντε υπογονότυπους, ο HEV2 σε δύο, ο HEV3 σε τρεις και ο HEV4 σε επτά. Φυλογενετικές αναλύσεις δείχνουν ότι οι υπογονότυποι του HEV, που κυκλοφορούν στον άνθρωπο και τα ζώα στην ίδια περιοχή είναι στενά συνδεδεμένοι, επαληθεύοντας τη ζωνοσογόνο μετάδοση (Kamar, Bendall et al., 2012).

SINGLE-STRANDED RNA, + STRAND			
Nonenveloped			
28–30 nm	Picornaviridae 	Enterovirus Rhinovirus (common cold virus) Hepatitis A virus	Includes the polio-, coxsackie-, and echoviruses; hand-foot-mouth virus; more than 100 rhinoviruses exist and are the most common cause of colds. Refer to Chapters 22, 24, and 25.
35–40 nm	Caliciviridae 	Hepatitis E virus Norovirus	Includes causes of gastroenteritis and hepatitis E. Refer to Chapter 25.

Πίνακας 1. Μορφολογικά χαρακτηριστικά οικογενειών Picornaviridae και Caliciviridae (Πηγή: Krawczynski, 1993).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Επιδημιολογία των τροφιμογενών ιών

Μια τροφιμογενής επιδημία καθορίζεται από την εμφάνιση τουλάχιστον δύο περιπτώσεων με παρόμοια νόσο, συνήθως με γαστρεντερικά συμπτώματα, που οφείλονται στην κατανάλωση ενός κοινού τροφίμου (Hennechart-Collette, Martin-Latil et al., 2020). Σύμφωνα με τον WHO (2019), η κατανάλωση μολυσμένων τροφών προκαλεί 600 εκατομμύρια κρούσματα τροφιμογενών ασθενειών και 420.000 θανάτους, ετησίως, σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα τρόφιμα παρουσιάζουν δύο διαφορετικά μοντέλα μετάδοσης των ιών. Το πρώτο είναι η άμεση μόλυνσή τους στο σημείο της παραγωγής, ενώ το δεύτερο αφορά τη μόλυνση κατά την επεξεργασία τους (Robilotti et al., 2015). Το πρώτο μοντέλο, όπως αναφέρεται στην έρευνα των Li, De Keuckelaere & Uyttendaele (2015), περιλαμβάνει τη χρήση του νερού για άρδευση κατά την καλλιέργεια και αφορά αποκλειστικά τα φυτά, των οποίων η μόλυνση είναι δυνατό να συμβεί με δύο τρόπους, είτε με άμεση επαφή, όπως με ψεκάσμο, είτε μέσω του ιστού, δηλαδή του ριζικού συστήματός τους. Αναφορικά με το δεύτερο μοντέλο, σημαντικό κίνδυνο ενέχει η επεξεργασία των τροφίμων, καθώς, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, τα άτομα που μολύνονται από τους τροφιμογενείς ιούς ενδέχεται να μην παρουσιάσουν συμπτώματα ποτέ. Συνεπώς, ασυμπτωματικοί χειριστές τροφίμων είναι δυνατό να διασπείρουν τη νόσο εν αγνοία τους (Di Carpio et al., 2013). Έχει παρατηρηθεί ότι τα κρούσματα τροφιμογενών ιών αναφέρονται συχνότερα σε περιβάλλοντα που χρησιμοποιούν υπηρεσίες τροφοδοσίας και σε εστιατόρια, λοιμώξεις προερχόμενες από μολυσμένους εργαζόμενους (Hennechart-Collette, Dehan et al. 2021). Παράλληλα, ενδιαφέρον προκαλεί η διάρκεια ζωής των ιών σε επιφάνειες, χέρια, τρόφιμα και άλλα μέρη, αφού έχει παρατηρηθεί ότι μπορούν να επιβιώσουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα (Πίνακας 2) (EFSA, 2011).

	NoV	HAV
Persistence on hands		Up to several hours
Persistence on surfaces	Up to 4-8 weeks	Up to several months
Persistence on food	Up to several days to months on fresh produce; up to several weeks in shellfish	Up to several days on fresh produce; up to several weeks in shellfish
Persistence in frozen foods		Up to several months

Πίνακας 2. Φυσική ανθεκτικότητα των τροφιμογενών ιών (EFSA, 2011).

2.1 Κατηγορίες τροφίμων μετάδοσης

Ανάμεσα στους ιούς που έχουν συσχετιστεί με τροφιμογενείς ασθένειες, ο Νοροϊός αποτελεί την πιο κοινή αιτία οξείας γαστρεντερίτιδας παγκοσμίως, προσβάλλοντας ποικίλες ομάδες ατόμων και κατακτώντας υψηλή θέση στα επιδημιολογικά δεδομένα ανά έτη, σε σχέση με τους ιούς της Ηπατίτιδας (HAV και HEV). Σε μια ανασκόπηση εκατοντάδων αναφερθέντων κρουσμάτων νοροϊού η έμμεση μετάδοση, δηλαδή η μετάδοση μέσω των τροφίμων και της τροφοδοσίας, ήταν οι πιο συχνές περιπτώσεις που ενοχοποιήθηκαν (Robilotti et al., 2015).

Ο ιός αυτός έχει παρατηρηθεί ότι αναπτύσσεται στις εξής κατηγορίες τροφίμων: δίθυρα και άλλα οστρακοειδή, όπως τα στρείδια Ειρηνικού (*Crassostrea gigas*) και τα κοινά μύδια (*Mytilus edulis*), σμέουρα και φράουλες, μαρούλι και πράσινα κρεμμύδια, φρέσκα ή ελαφρώς μαγειρεμένα θαλασσινά (σασίμι, γαρνιτούρες σούσι, συστατικά σούσι, καπνιστός σολομός, σολομός ψητός και μαριναρισμένο σκουμπρί) και στο νερό (εμφιαλωμένο και περιβαλλοντικά ύδατα). Η παρουσία του ιού σε επιφάνειες τροφίμων και προπαρασκευασμένα τρόφιμα οφείλεται, κατά κύριο λόγο, στο χειριστή τροφίμων, που μπορεί να μεταφέρει τον ιό εν αγνοία του (Hennechart-Collette, Dehan et al. 2021; Somura et al., 2019; Koh et al., 2011; Di Caprio et al., 2013). Μεγάλο μέρος της μόλυνσης των περιβαλλοντικών υδάτων φαίνεται να είναι απόρροια της ανθρώπινης σπατάλης και συγκεκριμένα, της κατάληξης των ανθρώπινων λυμάτων. Τα τρόφιμα που αναφέρθηκαν προηγουμένως αποτελούν μια πιθανή δίοδο σύνδεσης των κρουσμάτων του νοροϊού με το μολυσμένο νερό, καθώς καταναλώνονται ωμά, ενώ αποδεικνύεται ότι συγκεντρώνουν στην επιφάνειά τους ιούς και άλλα μικρόβια (Robilotti et al., 2015).

Τα κύρια είδη τροφίμων που εμπλέκονται σε τροφιμογενείς επιδημίες Ηπατίτιδας Α (HAV) συμπίπτουν με αυτά του Νοροϊού. Πρόκειται για τα οστρακοειδή, τα κατεψυγμένα ή και φρέσκα μαλακά φρούτα, όπως τα μούρα και οι φράουλες, οι ημι-αποξηραμένες ντομάτες, το φρέσκο μαρούλι, τα έτοιμα προς κατανάλωση τρόφιμα, όπως σάντουιτς και σαλάτες, τα αρτοσκευάσματα, καθώς και το εμφιαλωμένο νερό (Jean et al., 2004; Seymour & Appleton, 2001). Μέχρι το 2019, οι περισσότερες επιδημιολογικές αναφορές βασίζονται στην κατανάλωση μαλακών φρούτων, σε σύγκριση με την επικράτηση των θαλασσινών, όπως τα οστρακοειδή, ως κύρια αιτία εκδήλωσης επιδημιών HAV στο παρελθόν. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στην τήρηση αποτελεσματικότερων μέτρων ελέγχου της ασφάλειας των τροφών θαλάσσιας προέλευσης, κατά την επεξεργασία και το χειρισμό τους (Di Cola et al., 2021). Παρ' όλα αυτά, η ανησυχία που προκαλείται για τη δημόσια υγεία αναφορικά με τα

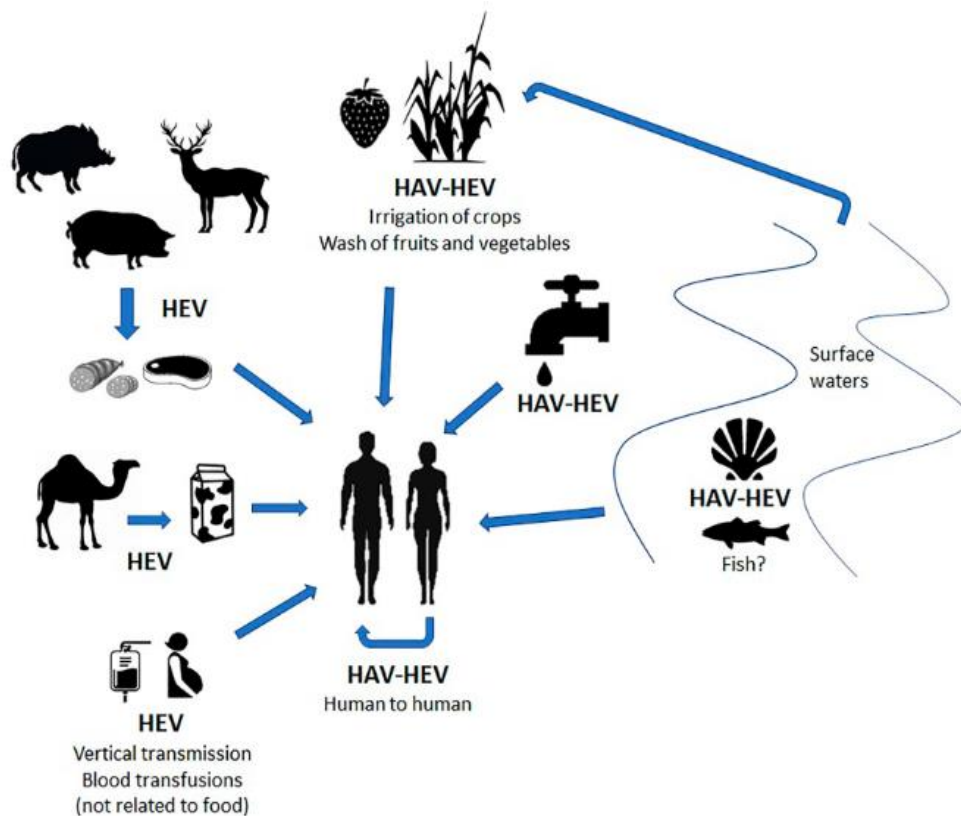
οστρακοειδή έγκειται στο γεγονός ότι πρόκειται για διηθητικά ζώα, τα οποία μπορούν να συγκεντρώσουν και να διατηρήσουν τον ιό της ηπατίτιδας Α, αλλά και άλλους μικροοργανισμούς, για έως και ένα μήνα (Cormier & Janes, 2016). Ο ιός φαίνεται να ανιχνεύεται σε μεγάλο βαθμό σε γαλακτοκομικά προϊόντα, που περιέχουν ένα ή περισσότερα είδη φρούτων (κυρίως μούρων), όπως τα γιαούρτια, τα παγωτά, τα smoothies και τα επιδόρπια με βάση το γάλα. Τα τρόφιμα αυτά δεν περιγράφονται σε πρότυπα ISO, λόγω του υψηλού κόστους εφαρμογής, παρόλο που η μόλυνση τους είναι πιθανή (Battistini et al., 2020). Ακόμη, το μολυσμένο νερό αποτελεί φορέα του ιού ΗΑV, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, αφού τα τρόφιμα εκτίθενται σημαντικά κατά το στάδιο της γεωργικής παραγωγής, με τα υγειονομικά πρωτόκολλα να μην τηρούνται σε μεγάλο βαθμό (Acheson & Fiore, 2004).

Όσον αφορά τον ιό της ηπατίτιδας Ε, τα τελευταία χρόνια συγκεντρώνει το ενδιαφέρον των ερευνητών ως τροφιμογενής ιογενής παράγοντας, λόγω της ζωνοσογόνου μετάδοσής του. Η ανακάλυψη κρουσμάτων στις ανεπτυγμένες χώρες έχει αλλάξει σημαντικά την κατανόηση των λοιμώξεων που προκαλεί (EFSA, 2011). Αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει τον αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ΗΕV σε ορισμένα μέρη της Ευρώπης με τη βρώση ωμών ή μη μαγειρεμένων προϊόντων χοιρινού κρέατος, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει την αύξηση των αυτογενών ανθρώπινων κρουσμάτων σε χώρες υψηλού εισοδήματος (Crotta, Lavazza, Mateus & Guitian, 2021). Έχει παρατηρηθεί ότι ο ιός αδρανοποιείται στους 56 °C, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμη και μετά από το μαγείρεμά του για μία ώρα στη συγκεκριμένη θερμοκρασία (συνήθης θερμοκρασία στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες) δεν επιτυγχάνεται η αδρανοποίησή του (Κουτρομπή κ.α., 2013). Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο πληθυσμός των χωρών της Κεντρικής Ευρώπης έχει υψηλότερο επιπολασμό από αυτόν, για παράδειγμα, των σκανδιναβικών πληθυσμών, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στις διαφορετικές συνήθειες μαγειρέματος (Ricci et al., 2017). Τα τελευταία χρόνια, ο ιός της ηπατίτιδας Ε έχει, επίσης, ανιχνευθεί στο γάλα πολλών ζώων, το οποίο μπορεί να αποτελέσει σημαντική πηγή μόλυνσης για τους καταναλωτές, ιδίως σε αγροτικές περιοχές, όπου τα χειροποίητα προϊόντα διατροφής δεν υπόκεινται σε διαδικασίες απολύμανσης ή/και ελέγχου των μικροοργανισμών. Ανάγκη εφαρμογής μέτρων ελέγχου και στα θαλασσινά έχει δημιουργήσει ο εντοπισμός του γονότυπου 3 του ΗΕV σε οστρακοειδή. Το σχήμα 7 αναπαριστά όλες τις ανιχνεύσεις του ΗΕV σε τρόφιμα, που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα. Τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά, τα κατεψυγμένα φρούτα και οι έτοιμες προς κατανάλωση σαλάτες συνοδεύονται από νέες απειλές για την ασφάλεια των τροφίμων, δεδομένου ότι καταναλώνονται ωμά και, συνήθως, χωρίς περαιτέρω διαδικασίες πλύσης ή απολύμανσης.

Ωστόσο, θα μπορούσαμε να πούμε ότι δεν αποτελούν κύρια οδό μετάδοσης, αφού σπάνια έχουν ανιχνευθεί οι HEV και HAV. Βέβαια, το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στο μικρό αριθμό ερευνητικών μελετών, που έχουν διεξαχθεί έως σήμερα σε αυτή την κατηγορία τροφίμων (Di Cola et al., 2021). Τέλος, ο ιός της ηπατίτιδας E ανιχνεύεται επίσης στο νερό, ως πιθανή απόρροια των ανθρώπινων και ζωικών περιττωμάτων (Fenaux et al., 2019).

Matrix	Virus	Title publication	Reference
Salad crops	Enteroviruses	Viral risks associated with wastewater reuse: modelling virus persistence on wastewater irrigated salad crops	(Pettersson and Ashbolt, 2001)
Salad crops	Viruses	Microbial Risks from Wastewater Irrigation of Salad Crops: A screening - Level Risk Assessment	(Pettersson et al., 2001)
Raw Vegetables	Viruses	Application of Microbial Risk Assessment to the Development of Standards for Enteric Pathogens in Water Used To Irrigate Fresh Produce	(Stine et al., 2005a)
Raw Vegetables	Viruses	Quantitative Microbial Risk Assessment Models for Consumption of Raw Vegetables Irrigated with Reclaimed Water	(Hamilton et al., 2006)
Retail food	Noroviruses	Quantitative exposure model for the transmission of norovirus in retail food preparation.	(Mokhtari and Jaykus, 2009)
Coquina clams	HAV	Risk assessment in shellfish-borne outbreaks of hepatitis A.	(Pinto et al., 2009)
Irrigation water	virus	Potential chemical and microbiological risks on human health from urban wastewater reuse in agriculture. Case study of wastewater effluents in Spain.	(Munoz et al., 2010)

Πίνακας 3. Ποσοτικές εκτιμήσεις κινδύνου (EFSA, 2011).



Σχήμα 7. Πιθανές οδοί εισαγωγής του HAV και του HEV στην τροφική αλυσίδα και πηγές μόλυνσης του ανθρώπου (Πηγή: Di Cola et al., 2021).

2.2 Συμπτώματα

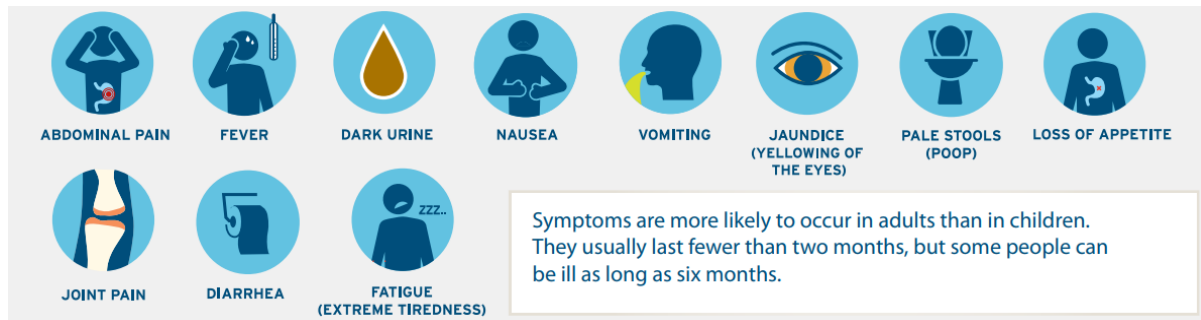
Ο νοροϊός εξελίσσεται μέσω γενετικού ανασυνδυασμού και η επιδημιολογία του διαμορφώνεται μέσω τέτοιων εξελικτικών γεγονότων (Price-Hayward & Hartnell, 2016). Η μολυσματική δόση του ανθρώπινου NoV είναι πολύ χαμηλή και, συνήθως, αναφέρεται σε λιγότερα από 10 ιικά σωματίδια, γεγονός που υποδηλώνει την εύκολη διασπορά του (Di Caprio et al., 2013). Πρόκειται για μία ήπια και αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια. Όπως φαίνεται από μελέτες, ο εμετός και η διάρροια είναι τα κύρια συμπτώματα του ιού και θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως μικρής διάρκειας. Ακόμη, κατά τη λοίμωξη, ασθενείς έχουν αναφέρει πυρετό, κοιλιακό άλγος, ναυτία, πονοκέφαλο, λήθαργο και κόπωση (Robilotti et al., 2015).

Ο εμετός παρατηρείται συχνότερα σε βρέφη και παιδιά, ενώ οι ενήλικες στις περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίζουν διάρροια ως βασικό σύμπτωμα. Το αίμα, η βλέννα και τα λευκοκύτταρα δεν αποτελούν χαρακτηριστικό της διάρροιας και αυτός είναι ένας τρόπος να διαχωρίσουμε, βάσει το συγκεκριμένο σύμπτωμα, τη λοίμωξη του νοροϊού σε σχέση με τα παθογόνα βακτήρια, όπως το *E. Coli* O157:H7.

Η περίοδος επώασης της νόσου είναι, συνήθως, 10 έως 51 ώρες και η διάρκειά της 28 έως 60 ώρες, ενώ η ιική αποβολή κορυφώνεται 1 έως 3 ημέρες μετά τη μόλυνση. Παρ' όλα αυτά, η απέκκριση του ιού είναι πιθανό να ξεκινήσει πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων ή/και να συνεχιστεί μετά την κλινική ανάρρωση των ασθενών. Έχουν αναφερθεί παραδείγματα αποβολής του ιού για 20 έως 40 ημέρες σε άτομα με επαρκές ανοσοποιητικό σύστημα, σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς έως και 56 ημέρες μετά τη μόλυνση, ενώ αναφορικά με τις χρόνιες περιπτώσεις, η απέκκριση του ιού μπορεί να συνεχιστεί για έτη. Στην τελευταία περίπτωση κατατάσσονται μολυσμένα άτομα, τα οποία ενδέχεται να μην παρουσιάσουν συμπτώματα ποτέ (Di Caprio et al., 2013; EFSA, 2011).

Ο HAV αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα του πιο κοινού τύπου ηπατίτιδας παγκοσμίως. Η λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Α είναι είτε ασυμπτωματική, είτε εκδηλώνεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων. Παραδείγματα αυτών αποτελούν, ο ίκτερος, ο πονοκέφαλος, η κόπωση, η ναυτία, η κοιλιακή δυσφορία, και η ανορεξία, ύστερα από μια μέση περίοδο επώασης του ιού 30 ημερών (εύρος 15 έως 50 ημέρες). Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων από τη λοίμωξη HAV είναι ανάλογος με την ηλικία του μολυσμένου ατόμου. Οι περισσότερες ασθένειες σε παιδιά ηλικίας έως έξι ετών είναι ασυμπτωματικές, ενώ αυτά που εκδηλώνουν συμπτώματα σπάνια εμφανίζουν υψηλό πυρετό. Η λοίμωξη είναι, συνήθως, συμπτωματική σε

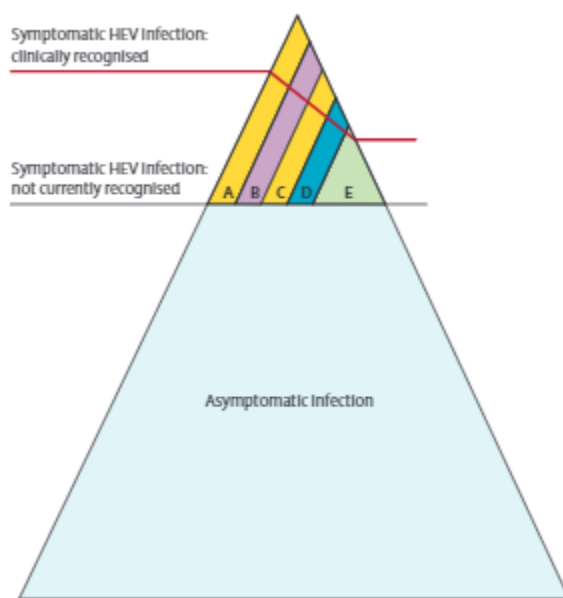
μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες και η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει ίκτερο (EFSA, 2011; Koopmans et al., 2002). Συχνά, τα συμπτώματα φαίνεται να διαρκούν λιγότερο από 2 μήνες, ενώ, σπανιότερα, έως και 6 μήνες (Σχήμα 8).



Σχήμα 8. Συμπτώματα ηπατίτιδας Α (HAV) (Πηγή: <https://www.in.gov/isdh/27791.htm>, 2020).

Ο ιός απεκκρίνεται στα κόπρανα σε μεγάλο αριθμό τόσο συμπτωματικών, όσο και ασυμπτωματικών ατόμων. Κορυφαία μολυσματικότητα εμφανίζεται κατά το χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, προτού εκδηλωθεί το σύμπτωμα του ίκτερου. Αφού το μολυσμένο άτομο εμφανίσει υψηλό πυρετό, με το πέρας της μίας εβδομάδας η μολυσματικότητα μειώνεται σταδιακά. Σε άτομα που ο ίκτερος δεν αποτελεί σύμπτωμα, η μέγιστη μολυσματικότητα, πιθανώς, εμφανίζεται μοριακά, καθώς η αλανίνη ορού της αμινοτρανσφεράσης [ALT] αυξάνεται. Γενικά, η μόλυνση από τον ιό είναι, τις περισσότερες φορές, ήπια και αυτοπεριοριζόμενη και σπάνια οδηγεί σε χρόνια λοίμωξη. Μικρό ποσοστό γενικού πληθυσμού, 0,14%- 2%, εμφανίζει τη νόσο της χολοστατικής ηπατίτιδας, κατά την οποία ο χοληδόχος πόρος που οδηγεί από το ήπαρ στο έντερο αποφράσσεται. Σπάνιες περιπτώσεις ανθρώπων πάσχουν από οξεία ηπατική ανεπάρκεια, που μπορεί να απαιτήσει μεταμόσχευση ή να προκαλέσει θάνατο. Αν και η ηπατική ανεπάρκεια είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο πριν από την εμφάνιση της ηπατίτιδας Α, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο εμφάνισης σε οποιονδήποτε πάσχοντα από τον ιό HAV. Η λοίμωξη με HAV αναπτύσσει δια βίου ανοσία και δεν οδηγεί σε χρόνια λοίμωξη ή σε χρόνια ηπατική νόσο (WHO, 2009; EFSA, 2011).

Η κατανόηση του κλινικού φαινότυπου της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε στον άνθρωπο έχει αλλάξει άρδην τα τελευταία χρόνια. Τα κλινικά γνωρίσματα της νόσου, που έχουν σημειωθεί, είναι παρόμοια με εκείνα της ηπατίτιδας Α. Τα κύρια χαρακτηριστικά που συνθέτουν τη συμπτωματολογία της λοίμωξης είναι ο πυρετός, η ναυτία και ο έμετος, η ανορεξία, η κόπωση, ο ίκτερος, το κοιλιακός άλγος και η αρθραλγία. Ωστόσο, δεν είναι εύκολο να διακριθεί η αιτία που τα προκαλεί, αφού είναι όμοια με τα συμπτώματα άλλων ιογενών λοιμώξεων. Παλαιότερα, ο HEV θεωρούνταν ότι προκαλούσε, ως επί το πλείστον, οξεία αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα, που διαρκεί 4 έως 6 εβδομάδες. Σήμερα, έχει παρατηρηθεί ότι ο συγκεκριμένος ιός είναι δυνατό να οδηγήσει σε επίμονη νόσο στους ανοσοκατεσταλμένους



Σχήμα 9. Οι περισσότερες λοιμώξεις από τον HEV είναι είτε ασυμπτωματικές, είτε μη διαγνωσμένες (Πηγή: Kamar, Bendall et al., 2012).

ασθενείς. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HEV δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, ορισμένοι αναπτύσσουν ταχέως εξελισσόμενη κίρρωση του ήπατος. Επιπροσθέτως, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών διαταραχών, οι οποίες χρήζουν περαιτέρω έρευνα (Price-Hayward & Hartnell, 2016; EFSA, 2011). Συχνά, τα άτομα που έχουν προσβληθεί παρουσιάζουν συγκέντρωση τρανσαμινάσης αλανίνης γύρω στις 1500 IU/L, αλλά το φάσμα είναι ευρύ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αύξηση των συγκεντρώσεων τρανσαμινάσης αλανίνης είναι πιο περιορισμένη και, περιστασιακά, είναι εντελώς φυσιολογική, κατά τη στιγμή της αιμίας. Επιπροσθέτως, πολλές λοιμώξεις από HEV3 στις ανεπτυγμένες χώρες φαίνεται να είναι ασυμπτωματικές (Σχήμα 9). Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας του HEV3 σε κρουαζιερόπλοιο, το 67% των κρουσμάτων ήταν είτε ασυμπτωματικά, είτε είχαν συμπτώματα, που δεν σχετίζονταν με αυτά που προκαλεί η λοίμωξη από τον HEV (Kamar, Bendall et al., 2012; Hennechart-Collette et al., 2020).

Site of infection	Virus
Neural tissue and nervous system	Enterovirus, Nipah virus, Poliovirus*, Parechovirus*, Tick-borne encephalitis virus*
Respiratory system	H5N1, SARS-CoV
Liver	HAV, HEV
Intestinal system	NoV, HRV, Sapovirus, Astrovirus, Adenovirus, Aichi virus

Πίνακας 4. Οι ιοί που μεταδίδονται ή έχουν τη δυνατότητα να μεταδοθούν μέσω των τροφίμων και το σημείο του ανθρώπινου σώματος, το οποίο μολύνουν*. Σημείωση: Οι εντερικοί ιοί μπορούν, επίσης, να μεταδοθούν με τον αέρα, το αίμα (συμπεριλαμβανομένων των φορέων) ή να μεταδοθούν σεξουαλικά. (Πηγή: FAO & WHO, 2008).

*Αν και οι ιοί αυτοί είναι δυνατό να μεταδοθούν μέσω των τροφίμων, δεν αναφέρθηκαν περαιτέρω στη συγκεκριμένη εργασία

2.3 Γεωγραφική διασπορά τροφιμογενών ιών

2.3.1 Ελλάδα

Η κοινοποίηση των τροφιμογενών εστιών μέσω του συστήματος υποχρεωτικής κοινοποίησης εισήχθη για πρώτη φορά στη χώρα μας το 2004. Αρμόδια αρχή αποτελεί το Τμήμα Τροφιμογενών και Υδατογενών Νοσημάτων του Ελληνικού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΕΚΕΠΥ). Μόλις ένα κρούσμα τροφιμογενούς επιδημίας κοινοποιηθεί, οι επαγγελματίες της δημόσιας υγείας διεξάγουν επιδημιολογική έρευνα, προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της επιδημίας, να εντοπιστεί η πηγή και να ληφθούν μέτρα ελέγχου. Επιπλέον, η Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας της αρμόδιας Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης, ο Εθνικός Οργανισμός Τροφίμων, καθώς και το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων ενημερώνονται και διεξάγουν την περιβαλλοντική έρευνα, όποτε αυτή απαιτείται (EFSA, 2010).

Με βάση τις αναφορές της EFSA, ο νοροϊός από το 2004 έως το 2019 έχει αποτελέσει αιτία μικρών εξάρσεων, χωρίς σοβαρές συνέπειες, με κύρια πηγή μετάδοσης να καταγράφεται η κατανάλωση πόσιμου νερού βρύσης. Το 2005 (740 ασθενείς εκ των οποίων οι 38 νόσησαν), το 2006 (δεν είναι σαφής ο ακριβής αριθμός), το 2015 (230 ασθενείς εκ των οποίων κανείς δε νοσηλεύτηκε) και το 2016 (52 ασθενείς εκ των οποίων οι 17 νοσηλεύτηκαν). Παρόλο που παρατηρείται μείωση κρουσμάτων με το πέρας της δεκαετίας 2005-2015, τα τελευταία έτη τα συνολικά κρούσματα στην Ελλάδα πλησιάζουν οριακά τα 1000, με 26 νοσηλείες το έτος 2019, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ανάρτηση του EFSA και ECDC (Πίνακας 5).

Rank ^(a)	Causative agent	Food vehicle	2019		2018–2010			Evaluation (2019 vs. 2010–2018) ^(b)
			Cases (N)	Reporting MS (N cases)	Rank ^(a)	Cases (mean N/year)	Reporting MS (mean N/year)	
1	<i>Salmonella</i> spp.	Mixed food	1,549	Hungary (711), Poland (430), Belgium (203), Romania (160), Czechia (20), Spain (10), Germany (8), France (7)	10	510.4	8.4	↑↑
2	Norovirus and other Calicivirus	Fish and fishery products	1,178	France (756), Sweden (175), Spain (64), Denmark (59), United Kingdom (58), Finland (51), Croatia (8), Netherlands (7)	14	359.3	6.3	↑↑
3	<i>Salmonella</i> spp.	Eggs and egg products	1,172	Spain (359), Austria (321), Germany (151), Netherlands (104), United Kingdom (88), Poland (67), France (31), Italy (19), Hungary (13), Latvia (13), Croatia (6)	3	1,160.4	9.7	stable
4	Norovirus and other Calicivirus	Water	984	Greece (638), Czechia (268), Spain (60), Finland (18)	6	832.6	3	stable
5	<i>Salmonella</i> spp.	Meat and meat products	950	France (178), Hungary (152), Poland (113), United Kingdom (112), Germany (103), Spain (93), Czechia (74), Denmark (68), Latvia (21), Croatia (18), Netherlands (6), Sweden (5), Estonia (4), Italy (3)	4	1,060.6	11.8	stable
6	<i>Clostridium perfringens</i>	Meat and meat products	589	France (159), Spain (154), Denmark (74), Greece (58), United Kingdom (56), Italy (55), Hungary (21), Germany (12)	7	679.3	5.2	stable
7	<i>Clostridium perfringens</i>	Mixed food	507	Denmark (268), France (115), Portugal (60), Sweden (34), United Kingdom (30)	12	392.9	4.3	↑
8	<i>Bacillus cereus</i>	Mixed food	431	Spain (170), Hungary (155), Sweden (39), Germany (29), France (26), Italy (12)	18	242.4	4.3	↑↑
9	<i>Salmonella</i> spp.	Bakery products	368	Poland (300), Czechia (54), Spain (14)	16	310.6	4.6	stable
10	Norovirus and other Calicivirus	Food of non-animal origin	337	Latvia (144), Poland (73), Finland (39), Germany (36), Netherlands (23), Italy (22)	2	1,737.8	5.9	↓↓

Πίνακας 5. Κρούσματα νοροϊού στην Ελλάδα το έτος 2019 μέσω μολυσμένου νερού βρύσης (Πηγή: EFSA & ECDC, 2021).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, με βάση μια πρόσφατη προσπάθεια εκτίμησης του παγκόσμιου επιπολασμού της λοίμωξης και της ευαισθησίας στον ΗΑV, και αφού έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα στοιχεία, κατέταξε την Ελλάδα στις χώρες χαμηλής ενδημικότητας για τη νόσο (Mellou, Sideroglou et al., 2015). Σύμφωνα με τους Mellou, Chrysostomou et al. (2020), από το 2009 έως και το 2019, συνολικά, αναφέρθηκαν 1193 κρούσματα Ηπατίτιδας Α. Από αυτά, 320 αφορούσαν μετανάστες/πρόσφυγες, 240 Ρομά, 112 ταξιδιώτες και 521 απεικονίστηκαν στο γενικό πληθυσμό. Γενικότερα, οι πληθυσμοί που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης από ΗΑV στην Ελλάδα, βάσει προηγούμενων διαθέσιμων επιδημιολογικών δεδομένων: i) ο πληθυσμός των Ρομά, ii) οι μετανάστες (συμπεριλαμβανομένων των οικονομικών μεταναστών, των αιτούντων άσυλο και των προσφύγων) ii) οι ταξιδιώτες σε ενδημικές χώρες και οι μετανάστες που επισκέπτονται φίλους και συγγενείς στη χώρα καταγωγής τους (VFRs).

Η διάμεση ηλικία του προσβεβλημένου γενικού πληθυσμού (37 έτη) σημείωσε αυξητική τάση, από 30,8 έτη το 2009 σε 40,5 έτη το 2018, και ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των Ρομά και των μεταναστών (7 και 8 έτη, αντίστοιχα). Είκοσι δύο περιπτώσεις (2,2%) αφορούσαν ανεμβολιαστούς ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Όλες οι περιπτώσεις ηπατίτιδας Α που δεν σχετίζονται με ταξιδιώτες υποβάλλονται σε έρευνα και σημειώνονται πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό κατανάλωσης τροφίμων και νερού, καθώς και άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου. Καταγράφηκαν 50 ομάδες ατόμων με 2-12 κρούσματα η καθεμία στο μεσοδιάστημα των ετών 2009-2018. Από αυτές, 44 αποδόθηκαν σε μετάδοση από άτομο σε άτομο και 6 περιπτώσεις σε κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων. Συγκεκριμένα, οι

έξι περιπτώσεις τροφιμογενούς ηπατίτιδας Α σε κάθε ομάδα ξεχωριστά αποδίδεται, πιθανόν, στη κατανάλωση οστρακοειδών και προϊόντων ιχθυηρών, που αγοράστηκαν από πλανόδιους πωλητές ή ψαρεύτηκαν από ύδατα, όπου απαγορεύεται η αλιεία.

Σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ, η εμφάνιση της ηπατίτιδας Ε στη δυτική Ευρώπη είναι σπάνια και ιδιαίτερα στην Ελλάδα. Ο ιός της ηπατίτιδας Ε εντοπίστηκε σε μια ελληνική αλυσίδα εφοδιασμού πράσινων φυλλωδών λαχανικών και έπειτα από έρευνα, το RNA του HEV βρέθηκε σε ποσοστό 4,76% και 3,2% σε δείγματα, κατά τη φάση της πρωτογενούς παραγωγής και του σημείου πώλησης, αντίστοιχα. Αργότερα, οι ίδιοι ερευνητές μελέτησαν την παρουσία του HEV σε δείγματα νερού άρδευσης, τα οποία χρησιμοποιούνταν για την παραγωγή πράσινων φυλλωδών λαχανικών και διαπιστώθηκε ότι ένα από τα 20 δείγματα ήταν θετικό. Το δείγμα που βρέθηκε θετικό στον HEV ήταν δείγμα υπόγειου νερού που συλλέχθηκε από βάθος 100 μέτρων, στοιχείο που υποδηλώνει τη μόλυνση από πηγάδι απίθανη (Mrzljak et al., 2019).

2.3.2 Ευρώπη

Αν και τα κρούσματα που προκαλούνται από το συγκεκριμένο ιό στον πληθυσμό εξακολουθούν να υποτιμώνται σημαντικά, στη Γαλλία, μεταξύ 2008 και 2013, ο νοροϊός εκτιμήθηκε ως η κυριότερη αιτία τροφιμογενών ασθενειών (34%). Τα τροφιμογενή κρούσματα ΝοV συνδέθηκαν σε ποσοστό 46,7% με λαχανικά και ακολούθησαν τα αμυλούχα τρόφιμα και τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης (Hennechart-Collette et al, 2020).

Το πιο πρόσφατο παράδειγμα χώρας με έντονη έξαρση τροφιμογενούς νοροϊού αποτελεί η Γαλλία το έτος 2019 με 756 κρούσματα συνολικά (Πίνακας 6). Πηγή μόλυνσης αποτέλεσε η κατανάλωση ωμών οστρακοειδών γαλλικής υδατοκαλλιέργειας. Από τις 12 Δεκεμβρίου 2019 έως τις 14 Ιανουαρίου 2020, το Λουξεμβούργο, η Σουηδία, η Δανία, η Ελβετία, η Ιταλία και οι Κάτω Χώρες ανέφεραν τροφιμογενείς δηλητηριάσεις, λόγω κατανάλωσης ωμών οστρακοειδών γαλλικής προέλευσης, ενώ ακόμη ενοχοποιήθηκαν θετικοί σε νοροϊό σε παρτίδες ωμών οστρακοειδών, κυρίως δίθυρων οστράκων. Η Γαλλία δημοσίευσε τρεις κοινοποιήσεις στο RASFF σχετικά με την απόσυρση ωμών οστρακοειδών, που συλλέχθηκαν από τα εν λόγω ύδατα με την υποψία πιθανής παρουσίας του ιού σε ιχθυηρά, κυρίως, σε οστρακοειδή (Fouillet et al., 2020).

Rank ^(a)	Causative agent	Food vehicle	2019		2018-2010			Evaluation (2019 vs. 2010-2018) ^(b)
			Cases (N)	Reporting MS (N cases)	Rank ^(a)	Cases (mean N/year)	Reporting MS (mean N/year)	
1	<i>Salmonella</i> spp.	Mixed food	1,549	Hungary (711), Poland (430), Belgium (203), Romania (160), Czechia (20), Spain (10), Germany (8), France (7)	10	510.4	8.4	↑↑
2	Norovirus and other Calicivirus	Fish and fishery products	1,178	France (756), Sweden (175), Spain (64), Denmark (59), United Kingdom (58), Finland (51), Croatia (8), Netherlands (7)	14	359.3	6.3	↑↑
3	<i>Salmonella</i> spp.	Eggs and egg products	1,172	Spain (359), Austria (321), Germany (151), Netherlands (104), United Kingdom (88), Poland (67), France (31), Italy (19), Hungary (13), Latvia (13), Croatia (6)	3	1,160.4	9.7	stable
4	Norovirus and other Calicivirus	Water	984	Greece (638), Czechia (268), Spain (60), Finland (18)	6	832.6	3	stable
5	<i>Salmonella</i> spp.	Meat and meat products	950	France (178), Hungary (152), Poland (113), United Kingdom (112), Germany (103), Spain (93), Czechia (74), Denmark (68), Latvia (21), Croatia (18), Netherlands (6), Sweden (5), Estonia (4), Italy (3)	4	1,060.6	11.8	stable
6	<i>Clostridium perfringens</i>	Meat and meat products	589	France (159), Spain (154), Denmark (74), Greece (58), United Kingdom (56), Italy (55), Hungary (21), Germany (12)	7	679.3	5.2	stable
7	<i>Clostridium perfringens</i>	Mixed food	507	Denmark (268), France (115), Portugal (60), Sweden (34), United Kingdom (30)	12	392.9	4.3	↑
8	<i>Bacillus cereus</i>	Mixed food	431	Spain (170), Hungary (155), Sweden (39), Germany (29), France (26), Italy (12)	18	242.4	4.3	↑↑
9	<i>Salmonella</i> spp.	Bakery products	368	Poland (300), Czechia (54), Spain (14)	16	310.6	4.6	stable
10	Norovirus and other Calicivirus	Food of non-animal origin	337	Latvia (144), Poland (73), Finland (39), Germany (36), Netherlands (23), Italy (22)	2	1,737.8	5.9	↓↓

Πίνακας 6. Καταγεγραμμένα κρούσματα νοροϊού στην Γαλλία έπειτα από κατανάλωση μολυσμένων ωμών οστρακοειδών (Πηγή: EFSA & ECDC, 2021).

Ακόμη, στη Νορβηγία τους θερινούς μήνες του 2019 περισσότερα από 100 κρούσματα νοροϊού καταγράφηκαν με πιθανή πηγή μόλυνσης μία συσκευασία κατεψυγμένης σαλάτας με φύκια από την Κίνα. Το εμπλεκόμενο προϊόν είχε, επίσης, αποσταλεί στη Δανία. Δεν υπάρχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με μεμονωμένα περιστατικά, όπως ηλικία, φύλο, τόπο διαμονής ή νοσηλεία, που σχετίζονται με αυτά τα κρούσματα, καθώς ο νοροϊός δεν αποτελεί δηλωτέα νόσος στη Νορβηγία. Όλα τα εμπλεκόμενα εστιατόρια παρέλαβαν και σέρβιραν σαλάτα με φύκια από δύο διαφορετικές παρτίδες, κατά τη σχετική χρονική περίοδο. Πολλοί από τους ανθρώπους που ανέφεραν ασθένεια δήλωσαν ότι έχουν καταναλώσει πιάτα, που περιείχαν σαλάτα με φύκια. Στις 22 Αυγούστου, οι σακούλες σαλάτας «Goma Wakame Seaweed» των 1000 γραμμαρίων που εισήχθησαν στη Νορβηγία από την Østlandske Formidling AS (Øfas) αποσύρθηκαν από την αγορά, λόγω υποψίας νοροϊού. Μετά την απόσυρση του προϊόντος, δεν έχουν αναφερθεί περαιτέρω κρούσματα, που να συνδέονται με τη σαλάτα με φύκια. Οι έρευνες εξακολουθούν να συνεχίζονται (Whitworth, 2019).

Σύμφωνα με τους EFSA & ECDC (2021), η μόλυνση από νοροϊό μέσω κατανάλωσης ιχθυερών το έτος 2019 εμφάνισε αυξητική τάση, της τάξεως 328%, συγκριτικά με τα προηγούμενα έτη, σε αντίθεση με τα προϊόντα μη ζωικής προέλευσης, στα οποία παρατηρείται μείωση κατά 80,7%.

Η ηπατίτιδα Α αποτελεί νόσο που εκδηλώνεται σε όλες τις χώρες του Ευρωπαϊκής Ένωσης/Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΕ/ΕΟΧ). Στις περισσότερες από αυτές, με εξαίρεση χώρες μικρού πληθυσμού στα ανατολικά, τα ποσοστά κοινοποίησης της ηπατίτιδας Α είναι κάτω από 2 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους τις τελευταίες δύο δεκαετίες ή και περισσότερο, σύμφωνα με την καταγραφή του συστήματος ταχείας ειδοποίησης για τρόφιμα και ζωοτροφές, σχετικά με την αναφορά ζητημάτων ασφάλειας τροφίμων στην Ευρωπαϊκή Ένωση (RASFF — The Rapid Alert System for Food and Feed), το έτος 2015. Κατά συνέπεια, και με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), η ενδημικότητα του HAV είναι, επί του παρόντος, χαμηλή ή πολύ χαμηλή, με αποτέλεσμα την υψηλή ευαισθησία του πληθυσμού (Enkirch, Severi et al., 2019). Δεδομένης της παγκόσμιας εξάπλωσης των μολυσμένων με HAV προϊόντων, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι εκδηλώθηκαν κρούσματα και ορισμένες επιδημιολογικές έρευνες κατάφεραν να εντοπίσουν την πηγή της μόλυνσης. Για παράδειγμα, μεταξύ του 2013 και του 2014, η Ευρώπη βίωσε μια μεγάλη σε έκταση και παρατεταμένη τροφιμογενή πολυκρατική επιδημία HAV, που σχετιζόταν με την κατανάλωση κατεψυγμένων μούρων, με περισσότερα από 1589 κρούσματα και δύο θανάτους, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα, με χώρες προέλευσης τη Βουλγαρία και την Πολωνία (Randazzo & Sánchez, 2020).

Implicated food	Outbreak location	Year	Origin raw material	Number of cases	References
Pomegranate arils (frozen)	Canada	2012	Egypt	9	Swinkels et al. (2014)
	USA	2013	Turkey	165	Collier et al. (2014)
	Australia	2018	Egypt	30	Franklin et al. (2019)
Fresh dates	Sweden	2018	Iran	27	Müller et al. (2018)
Sun dried tomatoes	Australia, The Netherlands, France	2009–2010		308	Petrignani et al. (2010), Gallot et al. (2011)
Frozen mix berries	Several European countries	2013–2014	Bulgaria, Poland	1589	Severi et al. (2015)
	USA	2013	Turkey	162	Collier et al. (2014)
	Several European countries	2012–2013			European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority (2013)
Frozen strawberries	Sweden, Austria	2018	Poland	31	Enkirch et al. (2018)
Bakery products	Germany	2012	Germany	83	Harries et al. (2014)
Scallops	Hawaii	2016	Philippines	292	Viray et al. (2018)

Πίνακας 7. Επιδημιολογικά στοιχεία Ηπατίτιδας Α την τελευταία δεκαετία (2009-2019) (Πηγή: Randazzo & Sánchez, 2020).

Μεταξύ Ιουνίου και Σεπτεμβρίου του 2018, 20 κρούσματα ηπατίτιδας Α κοινοποιήθηκαν σε έξι νομούς της Σουηδίας. Οι συνδυασμένες επιδημιολογικές και μικροβιολογικές έρευνες εντόπισαν ως πηγή της επιδημίας μία συγκεκριμένη παρτίδα εισαγόμενων κατεψυγμένων φράουλων, που παράγονται στην Πολωνία. Η ανάλυση αλληλουχίας επιβεβαίωσε το στέλεχος IB της επιδημίας στις φράουλες με 100% ταυτότητα και η αντίστοιχη παρτίδα αποσύρθηκε. Η

κοινοποίηση των πληροφοριών της αλληλουχίας διεθνώς οδήγησε στον εντοπισμό 14 επιπλέον κρουσμάτων στην Αυστρία και 20 στην Σουηδία, που συνδέονταν με φράουλες από τον ίδιο παραγωγό (Enkirch, Eriksson et al., 2018). Στη Σουηδία, ο αριθμός των ετησίως αναφερόμενων κρουσμάτων ηπατίτιδας Α είναι χαμηλός. Παρ' όλα αυτά, τα σουηδικά κρούσματα αναγνωρίζονται επανειλημμένα ως μέρος των ετησίως καταγεγραμμένων ευρωπαϊκών επιδημιών (Randazzo & Sánchez, 2020).

Με το πέρας μόλις ενός μήνα, εμφανίστηκαν 65 κρούσματα στη Γερμανία, που συνδέονταν με το ίδιο στέλεχος του ιού της ηπατίτιδας Α, μεταξύ Οκτωβρίου 2018 και Ιανουαρίου 2020, παρουσιάζοντας δύο κύματα. Δύο μελέτες ελέγχου περιστατικών και μια σύγκριση των συχνοτήτων κατανάλωσης των κρουσμάτων με δεδομένα αγοράς από ένα μεγάλο πάνελ καταναλωτών παρείχαν ισχυρές ενδείξεις για κατεψυγμένο κέικ φράουλας ως το κύριο μέσο μετάδοσης. Από τα 46 κρούσματα που ερωτήθηκαν, 27 ανέφεραν ότι κατανάλωσαν κατεψυγμένο κέικ φράουλας και 25 από αυτά προσδιόρισαν κέικ από τη μάρκα Α αυθόρμητα ή σε ανάκληση με τη βοήθεια εικόνας προϊόντος. Οι έρευνες ανίχνευσης αποκάλυψαν ότι ο Πολωνός παραγωγός που εμπλέκεται στις προηγούμενες επιδημίες στη Σουηδία και την Αυστρία είχε παραλάβει κατεψυγμένες φράουλες από την Αίγυπτο μέσω ενός χονδρέμπορου, που παρέδιδε, επίσης, κατεψυγμένες φράουλες στον παρασκευαστή της μάρκας Α. Φυλογενετικές αναλύσεις συνέδεσαν το στέλεχος της επιδημίας με παρόμοια στελέχη, που είχαν απομονωθεί προηγουμένως από λύματα, κόπρανα και φράουλες στην Αίγυπτο (Ruscher et al., 2020).

Μέχρι πριν από μια δεκαετία, οι λοιμώξεις από τον HEV στην Ευρώπη αφορούσαν, κυρίως, ταξιδιώτες που επέστρεφαν από ενδημικές περιοχές. Σήμερα, όμως, η ηπατίτιδα Ε φαίνεται να αποτελεί μια αναδυόμενη ζωνοσογόνο λοίμωξη, που ενδημεί σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες (Mrzljak et al., 2019). Ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων λοίμωξης παρουσιάζει αυξητική πορεία την τελευταία δεκαετία, γεγονός που καθιστά το συγκεκριμένο ιό ζήτημα δημόσιας υγείας, που πρέπει να αντιμετωπιστεί (Davis et al., 2021). Επιπροσθέτως, βάσει των νέων επιδημιολογικών δεδομένων, αποδεικνύεται ότι οι εγχώριες λοιμώξεις από τον HEV είναι περισσότερες από αυτές που αναμένονταν μέχρι πρότινος. Σημειώνεται ότι ο ιός έχει προκαλέσει περισσότερα από 21.000 (κυρίως τοπικά αποκτηθέντα) κλινικά περιστατικά με 28 θανάτους το διάστημα 2007-2017 (Ricci et al., 2017). Ωστόσο, καθώς η μόλυνση στον άνθρωπο δεν είναι αισθητή σε όλα τα κράτη μέλη και η επιτήρηση διαφέρει μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου, ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων δεν είναι συγκρίσιμος και πιθανόν να είναι μεγαλύτερος στην

πραγματικότητα (Ricci et al., 2017). Τα μεγαλύτερα ποσοστά καταγράφονται σε Γαλλία, Γερμανία, Δανία, Αυστρία και Ηνωμένο Βασίλειο (Κουτρομπή κ.α., 2013). Στη Γαλλία ο αριθμός των συμπτωματικών κρουσμάτων που καταγράφηκαν από το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς αυξήθηκε με την πάροδο των ετών. Πριν από το 2004 σημειώνονταν περίπου 20 κρούσματα/έτος, ενώ το 2017 ο αριθμός αυτός αυξήθηκε σε περισσότερα από 2200 κρούσματα/έτος. Πάνω από το 98% αυτών των λοιμώξεων είναι αυτογενείς και ο επικρατής γονότυπος είναι ο γονότυπος 3 (HEV3, 97,5%- HEV4, 1,3%- HEV1, 1,2%). Ο HEV3 είναι, τυπικά, ζωονοσογόνος και ανιχνεύεται τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ζώα. Το μικρό ποσοστό των κρουσμάτων που οφείλονται στον HEV4 αποτελούν και αυτές αυτογενείς περιπτώσεις, ενώ εκείνα που συνδέονται με τον HEV1, έχουν συσχετιστεί με ταξίδια στην Ασία.

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4
Species infected	Humans only		Primarily pigs but many other mammals including humans	
Route of infection	Waterborne/faeco-oral		Food-borne	
Epidemiological pattern	Direct person-to-person spread very limited		Direct person-to-person spread not proven	
Clinical features	Large epidemics with sporadic cases in between		Sporadic cases	
	Acute hepatitis can be severe		Symptomatic hepatitis common in elderly males	
	Severe disease seen in pregnancy		Chronic in immunocompromised ¹	
Geographical distribution	Asia and Africa	Mexico and Africa	Worldwide	Asia, recent spread to Europe

Πίνακας 8. Σύγκριση των τεσσάρων κύριων γονότυπων του HEV που προσβάλλουν τον άνθρωπο (Ankorn & Tedder, 2017).

Ο ολοένα και αυξανόμενος αριθμός των συμπτωματικών περιστατικών που αναφέρθηκαν στη Γαλλία συνδέεται με συχνότερες εξετάσεις, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη κλινική εγρήγορση, αλλά και τη βελτιστοποίηση των αλγορίθμων εξέτασης. Αν και μεταξύ των κρατών της Ευρώπης παρατηρείται ετερογένεια στα συστήματα επιτήρησης της ηπατίτιδας E, έχουν αναφερθεί παρόμοιες τάσεις που αφορούν τον ιό. Συνολικά στην Ευρώπη, το διάστημα μεταξύ 2005 και 2015 ο αριθμός των δηλωθέντων συμπτωματικών κρουσμάτων δεκαπλασιάστηκε. Παρ' όλα αυτά, το ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο μειώθηκε από 80% το 2005 σε περίπου 50% το 2015 (Izoret et al., 2019). Αν και οι αναφορές είναι ελάχιστες, σχετίζονται με μικρές εστίες HEV, που συνδέονται με την κατανάλωση ατελώς μαγειρεμένου κρέατος. Η οδός μετάδοσης, σε γενικές γραμμές, είναι δύσκολο να διευκρινιστεί, όμως τα προϊόντα χοιρινού συκωτιού αποτελούν προφανή πηγή του τροφιμογενή HEV, καθώς ο ιός εμφανίζει τροπισμό προς τα ηπατοκύτταρα.

Προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη έχουν ανιχνεύσει RNA HEV σε λουκάνικα, που περιέχουν χοιρινό συκώτι, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 10 έως 62,5% (Harrison et al., 2021). Στην έρευνά τους οι Di Bartolo et al. (2021) ανίχνευσαν RNA

HEV σε όλες τις αλυσίδες παραγωγής χοιρινού κρέατος στις χώρες που ερευνήθηκαν (Ιταλία, Ισπανία, Τσεχική Δημοκρατία), με κάποιες διαφορές που αναφέρονται στη συνέχεια. Συνολικά, το RNA του HEV ανιχνεύθηκε σε περισσότερα από ένα δείγματα (κόπρانا, συκώτι, κρέας) στους 36 (32%) από τους 113 χοίρους που εξετάστηκαν. Το RNA του HEV ανιχνεύθηκε συχνότερα σε δείγματα σφαγείων στην Ιταλία και την Ισπανία και συγκεκριμένα, σε 18 (53%) θετικά δείγματα από 34 ζώα και 15 (38%) από 39, αντίστοιχα. Στην Τσεχική Δημοκρατία, η παρουσία RNA του HEV στα σφαγεία ήταν αξιοσημείωτα χαμηλότερη, δηλαδή, 3 (8%) θετικά δείγματα στα 40 ζώα. Τα περιττώματα χοίρων παρουσίασαν την υψηλότερη παρουσία RNA HEV (27%), ακολουθούμενα από το συκώτι (4%) και το κρέας (3%). Ακόμη, συλλέχθηκαν δείγματα αλλαντικών σε Ιταλία και Ισπανία από μονάδες επεξεργασίας της ίδιας εταιρείας, που σφάγιαζε ζώα ή από προϊόντα της σε τοπικές αλυσίδες σούπερ μάρκετ. Τα λουκάνικα που ελήφθησαν στην Τσεχική Δημοκρατία προέρχονταν από τυχαία επιλεγμένα σούπερ μάρκετ. Ο HEV ανιχνεύθηκε σε 6 (6%) από τα 93 δείγματα στην Ισπανία, ενώ κανένα από τα 220 λουκάνικα στην Τσεχική Δημοκρατία ή την Ιταλία δε βρέθηκε θετικό. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ο επιπολασμός του ιού σε 19 ευρωπαϊκές χώρες, σύμφωνα με τη δημοσίευση των Κουτρομπή κ.α. (2013).

Χώρα	Επιπολασμός (%)	Δείγμα (n)
Αλβανία	4,85	350 μετανάστες στην Ελλάδα
	9,7	545 υγιή άτομα
	12,1	190 ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο
Κόσοβο	2,5	526 μετανάστες στην Ιταλία
Μολδαβία	24,7	255 υγιή άτομα
Ρωσία	0,6	165 υγιή άτομα
	5,3	Αιμοδότες
	1,8	Υγιή άτομα
	1,7	125 αιμοδότες
	18,2	341 παιδιά
Γαλλία	3,2	1.998 αιμοδότες
	11,6	490 άστεγοι
	52,5	512 αιμοδότες
Γερμανία	15,0	300 αιμοδότες
	2,0	537 υγιή άτομα
	5,94	16.125 αιμοδότες
	16,8	4.422 υγιή άτομα
	2,0	537 υγιή άτομα
Ολλανδία	1,8	275 αιμοδότες
	0,4	1.275 αιμοδότες
	0,5	209 υγιή άτομα
	0	50 αιμοδότες

Σουηδία	5,2	349 υγιή άτομα
	9,3	108 υγιή άτομα
Γροιλανδία	3,0	503 ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο
Αγγλία	3,9–8,8	994 υγιή άτομα
	10,0	Αιμοδότες
	13,8	464 υγιή άτομα
	18,8	670 υγιή άτομα
Δανία	32,9	169 αιμοδότες
	20,6	461 αιμοδότες
Αυστρία	26,57	478 υγιή άτομα
Ουγγαρία	9,6	116 υγιή άτομα
Βέλγιο	14,0	100 υγιή άτομα
Ελβετία	3,2	94 αιμοδότες
	4,9	550 αιμοδότες
Ισπανία	2,15	492 αιμοδότες
		321 παιδιά
	5,3	95 παιδιά
	2,8	863 υγιή άτομα
	8,92	336 υγιή άτομα
	7,3	1.280 αιμοδότες
	0,8	863 αιμοδότες
	2,17	2.305 υγιή άτομα
Πορτογαλία	29,0	360 υγιή άτομα
	4,0	50 αιμοδότες
	2,5	1.473 αιμοδότες
	3,2	95 υγιή άτομα
Ιταλία	0,74–1,94	Αιμοδότες, υγιή άτομα
	2,6	653 υγιή άτομα
	2,6	1.889 υγιή άτομα
	0,4	Έφηβοι
	2,6	804 αιμοδότες
	2,9	Υγιή άτομα
	2,9	3.511 υγιή άτομα
	4,3	532 αιμοδότες
	21,3	412 μετανάστες από αναπτυσσόμενες χώρες που κατοικούν στην Ιταλία
Ελλάδα	6,4	316 αιμοδότες
	0,23	2.636 αιμοδότες Ηπείρου
	0,53	380 αιμοδότες Αιγνίου
	4,85	350 μετανάστες από την Αλβανία
	4,8	351 αιμοδότες

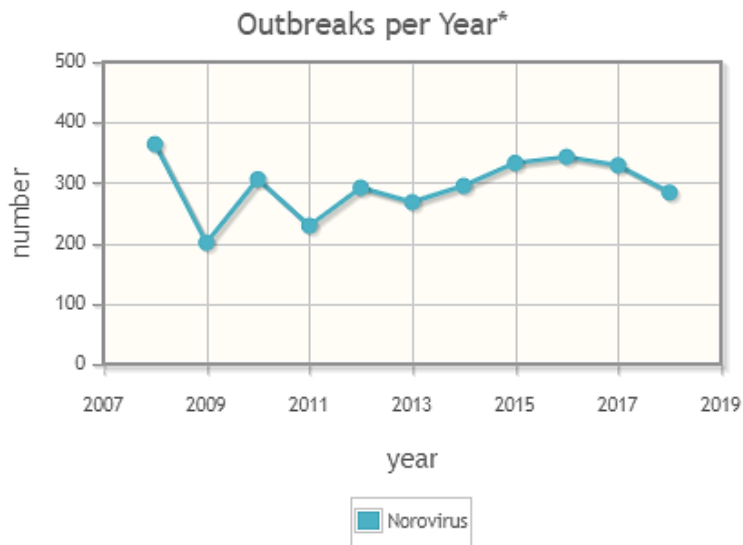
Πίνακας 9. Επιπολασμός λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε στις χώρες της Ευρώπης (Πηγή: Κουτρομπή κ.α., 2013).

2.3.3 Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Σύμφωνα με δημοσίευση των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), εκτιμάται ότι κάθε χρόνο περίπου 1 στους 6 Αμερικανούς (ή 48 εκατομμύρια άνθρωποι) πλήττεται από τροφιμογενείς λοιμώξεις με, συνολικά, 128.000 νοσηλείες και 3.000 θανάτους.

Ο νοροϊός σε γενικότερο πλαίσιο προκαλεί γαστρεντερίτιδα σε 19-21 εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες και είναι υπεύθυνος για 56.000-71.000 νοσηλείες και 570-800 θανάτους, ετησίως. Αποτελεί την κύρια αιτία τροφιμογενών ασθενειών στις ΗΠΑ με ποσοστό της τάξεως του 58%. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες καταγραφές του CDC, το έτος 2018 παρατηρήθηκαν 2.880 κρούσματα και 11 θάνατοι. Με βάση το σχήμα 10, αξιωσημείωτη είναι η ραγδαία αύξηση των εμφανιζόμενων κρουσμάτων μεταξύ των ετών 2009-2010, ενώ,

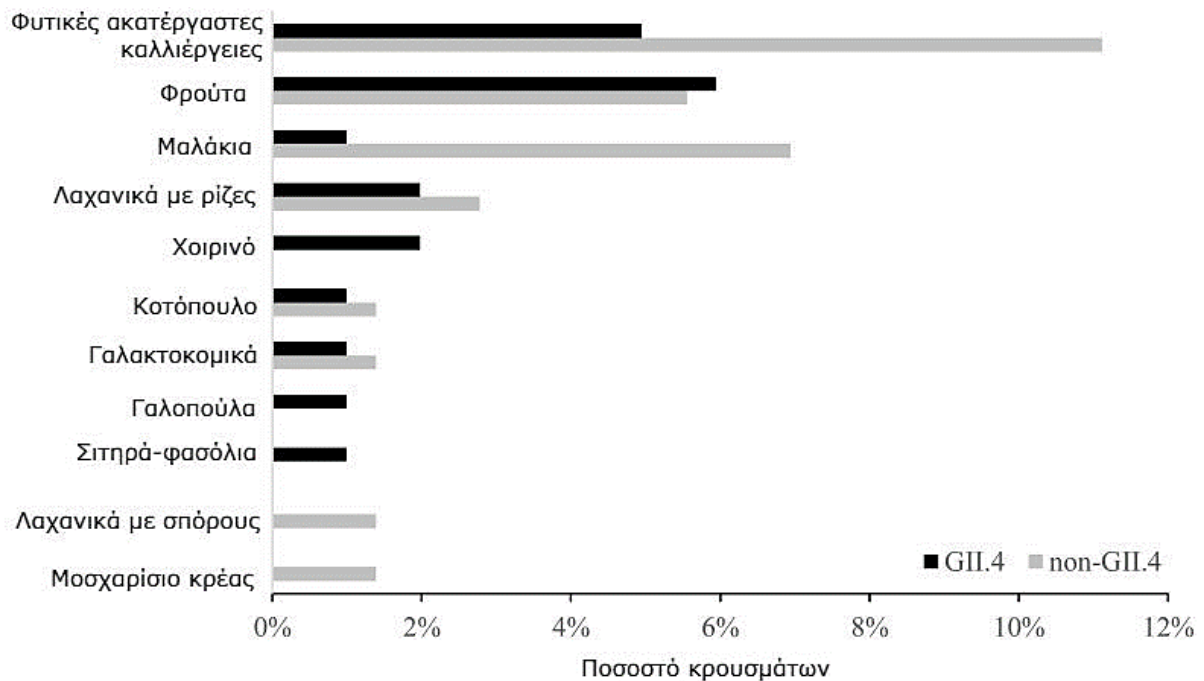
αντιστρόφως, με το πέρασμα ενός μόλις έτους, το 2011 ο αριθμός των ασθενών μειώθηκε σημαντικά. Ωστόσο, αποδεικνύεται πως, βάσει διαγράμματος, από το 2016 μέχρι και το πρόσφατο 2018 η καμπύλη είναι φθίνουσα.



Σχήμα 10. Κρούσματα τροφιμογενούς Νοροϊού τη δεκαετία 2008-2018 στις ΗΠΑ (Πηγή: National outbreak Reporting System, 2018 <https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard/>).

Από τον Αύγουστο του 2009 έως και τον Ιούλιο του 2015 στις ΗΠΑ αναφέρονται συχνά κρούσματα νοροϊών, που μεταδίδονται μέσω των τροφίμων με το μεγαλύτερο ποσοστό να έχει προσβληθεί από τον γονότυπο GII-4. Οι ιοί αυτού του γονότυπου συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας, ενώ οι γονότυποι του ιού εκτός του GII-4 σχετίζονται συχνότερα

με μολυσμένα οστρακοειδή. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των επιδημιών GII-4 και μη GII-4, όσον αφορά τα περισσότερα αποτελέσματα για την υγεία, με τουλάχιστον 492 επισκέψεις υγειονομικής περίθαλψης (5,8 ανά 100 ασθενείς), 319 επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών (2,5 ανά 100 ασθενείς) και 4 θανάτους (3,8 ανά 10.000 ασθενείς-περίπτωση). Ωστόσο, οι νοσηλείες ήταν σημαντικά συχνότερες μεταξύ των κρουσμάτων GII-4 (12,8 ανά 1.000 περιστατικά-ασθενείς) σε σύγκριση με τα μη-GII.4 κρούσματα (4,8 ανά 1.000 περιστατικά-ασθενείς). Όπως απεικονίζεται στο σχήμα 11, το ποσοστό των μη GII-4 κρουσμάτων που εμπλέκουν μαλάκια ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό μεταξύ των κρουσμάτων GII-4 (Marsh et al., 2018).



Σχήμα 11. Συνολικά ποσοστά εμπλεκόμενων τροφίμων γονοτύπων GII-4 και μη GII-4 του νοροϊού με εύρος διακύμανσης από το 2009 έως και το 2015 (Πηγή: Marsh et al., 2018).

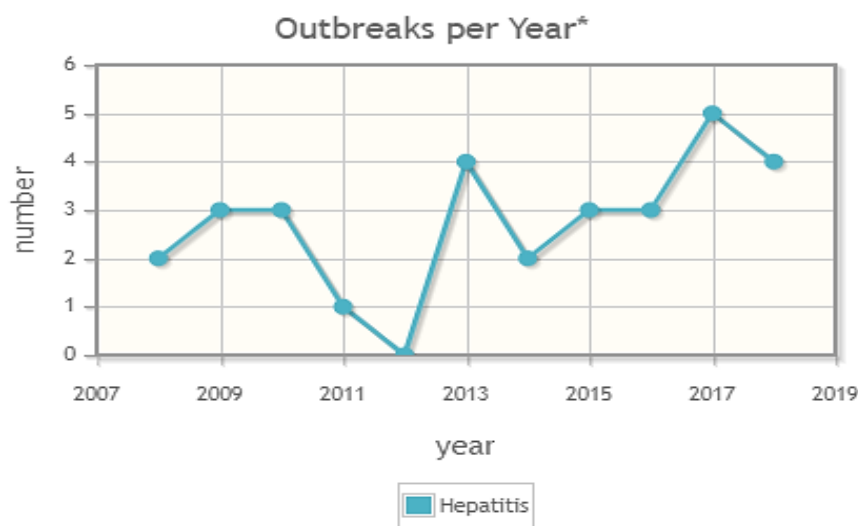
Στις ΗΠΑ, αναφέρονται ετησίως περίπου 84.000 περιπτώσεις ηπατίτιδας Α, εκ των οποίων εκτιμάται ότι το 5% είναι τροφιμογενείς ή/και υδατογενείς. Μετά από επιδημιολογική έρευνα που πραγματοποιήθηκε το έτος 2013, επιβεβαιώθηκε ότι 165 άτομα νόσησαν από ηπατίτιδα Α, που σχετίζεται με παρτίδα ροδιών, σε 10 πολιτείες: Αριζόνα (23), Καλιφόρνια (79), Κολοράντο (28), Χαβάη (8), Νιου Χάμσαϊρ (1), Νιου Τζέρσεϊ (1), Νέο Μεξικό (11), Νεβάδα (6), Γιούτα (3) και Ουισκόνσιν (2). Το σημαντικότερο στέλεχος του ιού της ηπατίτιδας Α, που ανήκει στον γονότυπο 1B, βρέθηκε σε κλινικά δείγματα 117 ατόμων σε 9 πολιτείες. Αυτός ο γονότυπος παρατηρείται σπάνια στην Αμερική, αλλά συναντάται στη Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή. Ο FDA (Food and Drug Administration) και το CDC κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το πιθανότερο μέσο μεταφοράς του ιού στη συγκεκριμένη παρτίδα φαίνεται να είναι μια κοινή αποστολή σπόρων ροδιού από μια εταιρεία στην Τουρκία, την Goknur Foodstuffs Import Export Trading (CDC, 2014, Πίνακας 7).

Με το πέρασμα των ετών, τα επιδημιολογικά δεδομένα και τα στοιχεία εντοπισμού δείχνουν ότι παρτίδα κατεψυγμένων φραουλών που εισήχθησαν από την Αίγυπτο αποτέλεσαν πιθανή πηγή επιδημίας ηπατίτιδας Α το Δεκέμβριο του 2016 με 143 καταγεγραμμένα κρούσματα από 9 πολιτείες: Αρκάνσας (1), Καλιφόρνια (1), Μέριλαντ (12), Νέα Υόρκη (5), Βόρεια Καρολίνα (4), Όρεγκον (1), Βιρτζίνια (109), Δυτική Βιρτζίνια (7) και Ουισκόνσιν (3). Σε συνεντεύξεις σχεδόν όλοι οι ασθενείς που ερωτήθηκαν ανέφεραν ότι έπιναν smoothies, που περιείχαν φράουλες από τα καταστήματα Tropical Smoothie Café πριν από τις 8 Αυγούστου σε

περιορισμένη γεωγραφική περιοχή, συμπεριλαμβανομένης της Μέριλαντ, της Βόρειας Καρολίνας, της Βιρτζίνια και της Δυτικής Βιρτζίνια. Ωστόσο, υπήρξε ένας μικρός αριθμός κρουσμάτων εκτός αυτής της γεωγραφικής τοποθεσίας, χωρίς έκθεση στο συγκεκριμένο κατάστημα (CDC, 2016).

Κατόπιν, στις 15 Αυγούστου 2016, η HDOH (Hawaii Department of Health) προσδιόρισε τα ωμά χτένια που σερβίρονταν σε εστιατόρια της Χαβάης ως πιθανή πηγή επιδημίας με χώρα προέλευσης τους τις Φιλιππίνες (Πίνακας 7). Τα κρούσματα έφτασαν τα 292 σε αριθμό, με 74 από αυτά να χρήζουν νοσοκομειακή νοσηλεία. Ως αποτέλεσμα, η HDOH διέταξε το εμπάργκο αυτού του προϊόντος (να μην πωλείται, αγοράζεται ή καταναλώνεται) σε όλη την πολιτεία και το προσωρινό κλείσιμο όλων των εστιατορίων που σχετίστηκαν με την επιδημία του ιού (State of Hawaii, Department of Health Disease Outbreak Control Division, 2017).

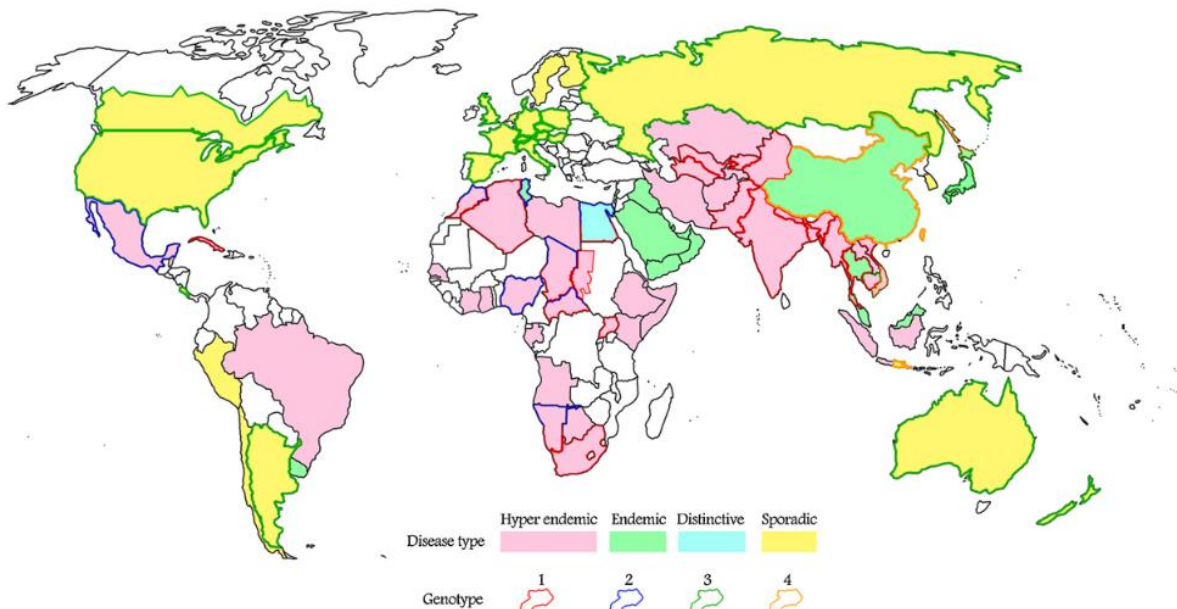
Το πιο πρόσφατο στοιχείο επιδημίας τροφιμογενούς ηπατίτιδας Α χρονολογείται το 2019 με 20 κρούσματα σε 7 πολιτείες (Ιντιάνα, Μίσιγκαν, Μινεσότα, Μιζούρι, Νεμπράσκα, Πενσυλβάνια και Ουισκόνσιν). Τα 11 από τα συνολικά κρούσματα χρειάστηκε να νοσηλευτούν, ενώ οι θάνατοι ήταν μηδενικοί. Τα επιδημιολογικά δεδομένα και τα στοιχεία ανίχνευσης έδειξαν ότι τα φρέσκα βατόμουρα αποτέλεσαν πιθανή πηγή αυτής της επιδημίας, με την χώρα προέλευσης να παραμένει άγνωστη μέχρι και σήμερα (CDC, 2020).



Σχήμα 12. Κρούσματα τροφιμογενούς Ηπατίτιδας Α την δεκαετία 2008-2018 στις ΗΠΑ (Πηγή: National outbreak Reporting System, 2018 <https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard/>)

Παρόλο που οι λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας Ε αποτελούν μείζον θέμα στην Ευρώπη, οι γνώσεις σχετικά με την επιδημιολογία τους στις ΗΠΑ είναι ακόμη περιορισμένες. Ως επί το πλείστον, οι λοιμώξεις αυτές προκαλούνται από το γονότυπο 3, όπως και στην Ευρώπη

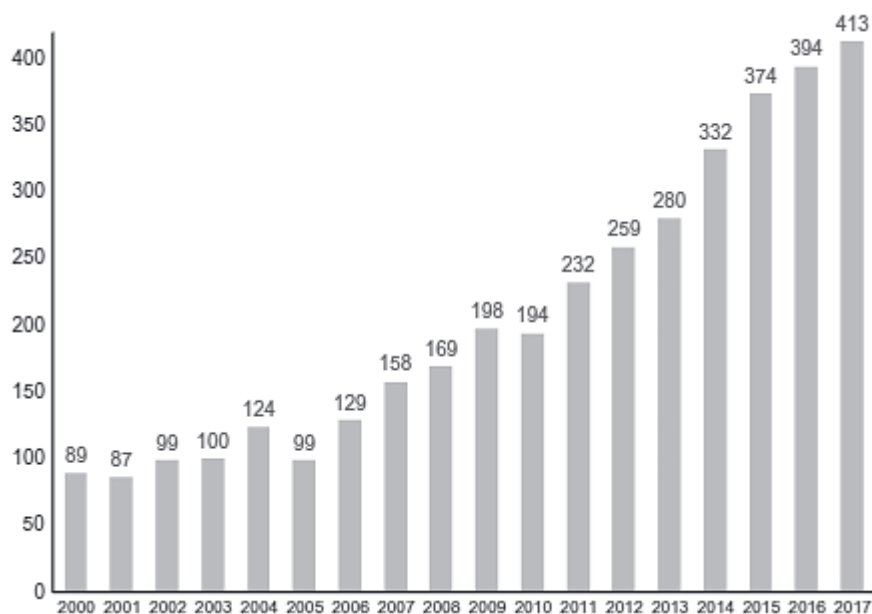
(Horvatits et al., 2018). Για την καλύτερη εκτίμηση της επιβάρυνσης της πρωτογενούς λοίμωξης από τον ιό, καθώς και για την κατανόηση της επιδημιολογίας του στον πληθυσμό των ΗΠΑ οι Faramawi et al. (2010) πραγματοποίησαν ανάλυση, ώστε να εκτιμήσουν τη δύναμη μόλυνσης από τον HEV στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με την τοποθέτησή τους, στον πληθυσμό των ΗΠΑ η δύναμη λοίμωξης του ιού ήταν 66 λοιμώξεις ανά 10000 ευπαθή άτομα, ετησίως, αναλογία που μεταφράστηκε σε 7 λοιμώξεις ανά 1000 ευαίσθητα άτομα ανά έτος. Παρατηρήθηκε ότι στις ΗΠΑ ο ιός μπορεί να αποκτηθεί τοπικά και από αναπτυσσόμενες χώρες. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι κυκλοφορούσε συχνότερα σε όσους υπηρετούσαν στο στρατό, αυτούς που είχαν γεννηθεί εκτός των ΗΠΑ και εκείνους που είχαν δείκτη χαμηλής οικονομικής κατάστασης. Τέλος, στη φυλετική/εθνοτική ομάδα των μη ισπανόφωνων λευκών και σε όσους καταναλώνουν πιο συστηματικά ψάρια, η συχνότητα εμφάνισης του ιού ήταν η υψηλότερη. Παράλληλα, πολλές ανιχνεύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί από το 2003 σε τρόφιμα αφορούν προϊόντα χοιρινού κρέατος με σημαντική αύξηση τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, δεν έχουν καταγραφεί μεγάλης κλίμακας τροφιμογενείς επιδημίες του HEV και έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένα κρούσματα, εμπλεκόμενα με τα τρόφιμα που αναφέρθηκαν παραπάνω (Di Cola et al., 2021).



Σχήμα 13. Γεωγραφική κατανομή του μοτίβου εκδήλωσης της νόσου από HEV.

Υπερενδημικό: Ο HEV προκαλεί μεγάλης κλίμακας επιδημίες, που μεταδίδονται με το νερό και πάνω από το 50% της ενδημικής οξείας ιογενούς ηπατίτιδας. **Ενδημικό:** Ο HEV προκαλεί πάνω από το 25% των ενδημικής οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, δεν έχουν αναφερθεί επιδημίες. **Διακριτικό:** Οι λοιμώξεις από HEV εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά. Ο HEV1 ή HEV2 ή και οι δύο προκαλούν τις παραπάνω λοιμώξεις. **Σποραδικό:** Αυτογενή σποραδικά κρούσματα ή μικρές εστίες ηπατίτιδας E (HEV3 ή 4 ή και οι δύο).

Σημείωση: χώρες χωρίς χρωματισμό δε διαθέτουν σχετικές πληροφορίες (Πηγή: Khuroo, 2011).



Σχήμα 14. Αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων που σχετίζονται με την ηπατίτιδα Ε από το 2000 (Πηγή: Rodríguez-Lázaro, Hernandez & Cook, 2018).

Εμπλεκόμενο τρόφιμο	Ιός	Χρονολογία και τοποθεσία (προέλευση πρώτης ύλης)	Αριθμός περιστατικών (δείκτης προσβολής, %)	Αναφορά
Σαλάτα	NoV (GII.7)	2006, Αυστρία	182 (56%)	Schmid et al.(2007)
Ανάμεικτη σαλάτα	NoV (GII.4)	2007, Ηνωμένο Βασίλειο	34 (86%- 95%)	Showell et al. (2007)
Σαλάτες	NoV (GII.6)	2007, Ηνωμένο Βασίλειο	79 (57%- 73%)	Vivancos et al. (2009)
Λαχανικά σαλάτας	NoV (GI.3)	2007, Σουηδία	413 (24%)	Zomer et al. (2010)
Λαχανικά σαλάτας	NoV (GII.4)	2007, Ιαπωνία	23	Oogane et al. (2008)
Σαλάτα μαρούλι και σούπα	NoV (GII.4)	2008, Πορτογαλία	16 (73%)	Mesquita & Nascimento (2009)
Σαλάτα	NoV (GII.4)	2009, Γερμανία	27	Wadl et al. (2010)
Μαρούλι	NoV (GI και GII)	2010, Δανία (Γαλλία)	260 (54%)	Ethelberg et al. (2010)
Ανάμεικτα ωμά λαχανικά	NoV (GII.1)	2006, Φινλανδία	>400	Makary et al. (2009)
Σαλάτα με αποξηραμένα ραπανάκια	NoV (GII.4)	2008, Κορέα	117	Yu et al. (2010)

Λάχανο κίμτσι*	NoV (GI.3)	2011, Κορέα (Κορέα)	451	Cho et al. (2014)
Κατεψυγμένα σμέουρα	NoV	2006, Σουηδία (Κίνα)	43 (40%- 91%)	Hjertqvist et al. (2006)
Κατεψυγμένα σμέουρα	NoV (GI.4)	2009, Φινλανδία (Πολωνία)	Περίπου 200	Maunula et al. (2009)
Κατεψυγμένα σμέουρα	NoV (GII.4, GII.b, GII.7, GI.4)	2009 Φινλανδία (Πολωνία)	900 (49% σε μία από τις 13 εξάρσεις)	Sarvikivi et al. (2012)
Κατεψυγμένα ανάμεικτα μούρα	HAV (IB)	2013, ΗΠΑ	162	CDC (2013)
Κατεψυγμένα ανάμεικτα μούρα, φρέσκα μούρα, κέικ με μούρα, κατεψυγμένο μίγμα κέικ με μούρα	HAV (IA)	2013- 2014, Ιταλία, Ιρλανδία, Ολλανδία, Νορβηγία, Γαλλία, Γερμανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Φινλανδία	1444	Chiapponi et al. (2014), ECDC (2014), EFSA (2014b), Guzman-Herrador et al. (2014), Rizzo et al. (2013)
Κατεψυγμένοι σπόροι ροδιού σε ανεπεξέργαστο κατεψυγμένο μίγμα χυμού	HAV (IB)	2012, Καναδάς (Αίγυπτος)	6	Swinkels et al. (2014)
Κατεψυγμένες φράουλες	HAV (IB)	2012- 2013, Δανία, Φινλανδία, Νορβηγία, Σουηδία	103	Nordic outbreak investigation (2013), Gillesber Lassen et al. (2013)
Κατεψυγμένες φράουλες	NoV (GII.16/II.13 ^b , GI.9; GII.6)	2012, Γερμανία (Κίνα)	10950	Mäde et al. (2013), Bernard et al. (2014)

Πίνακας 10. Εξάρσεις NoV και HAV σε φρέσκα προϊόντα τη δεκαετία 2006- 2015 (Πηγή: Dan Li et al., 2015).

*κίμτσι (kimchi)= παραδοσιακά πιάτα λαχανικών τουρσί και καρυκευμάτων της κορεάτικης κουζίνας

2.4 Ηλικιακή κατανομή νόσου και θνησιμότητα

2.4.1 Νοροϊός (NoV)

Ο γενικός πληθυσμός όλων των ηλικιακών ομάδων είναι ευάλωτος στη μόλυνση από νοροϊό, όμως η πλειονότητα της νοσηρότητας και θνησιμότητας παρατηρείται στις ακραίες ηλικίες. Ο νοροϊός είναι υπεύθυνος για σχεδόν 1 εκατομμύριο επισκέψεις παιδιατρικής περίθαλψης, ετησίως, σύμφωνα με το CDC. Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών και οι ενήλικες ηλικίας 85 ετών και άνω έχουν περισσότερες πιθανότητες να επισκεφθούν τα εξωτερικά ιατρεία ή το τμήμα επειγόντων περιστατικών, συγκριτικά με τους ανθρώπους άλλων ηλικιών. Δεδομένα δείχνουν ότι μέχρι την ηλικία των 5 ετών, 1 στις 110.000 περιπτώσεις θα οδηγηθεί σε θάνατο από νοροϊό.

Σε μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία σε 71 παιδιά, η μέση διάρκεια της ασθένειας φάνηκε ότι ήταν διπλάσια στα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, σε σχέση με αυτά 2-4 ετών, και η σοβαρότητά της μεγαλύτερη. Η λοίμωξη που προέρχεται από τον νοροϊό παρουσιάζεται, επίσης, περισσότερο παρατεταμένη και σοβαρή σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και είναι πιθανό να συνδέεται με εξαιρετικά επίμονη ιική απέκκριση σε κάποια από τα άτομα αυτά (EFSA, 2011; Robilotti et al., 2015).

2.4.2 Ηπατίτιδα Α (HAV)

Η πορεία της λοίμωξης από τον HAV ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Τα μικρά παιδιά που πάσχουν από οξεία ιογενή ηπατίτιδα Α είναι, συνήθως, ασυμπτωματικά ή πολλές φορές η διάγνωσή τους αδυνατεί να πραγματοποιηθεί λόγω της απουσίας ίκτερου. Οι ενήλικες μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων με οξεία λοίμωξη εμφανίζουν πιο μεγάλη ευαισθησία, καθώς, είτε νοσούν ήπια, είτε είναι πιθανό να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές. Υπολογίζεται ότι το 80%-95% των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών έχουν ασυμπτωματικές λοιμώξεις, σε σύγκριση με το κατά πολύ μειωμένο ποσοστό των ενηλίκων, της τάξεως 10%-25%. Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών με ηπατίτιδα Α αναρρώνει πλήρως και ο αριθμός των θανάτων είναι χαμηλός.

Το εκτιμώμενο ποσοστό θνησιμότητας είναι 0,1% για παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών και 0,3% για ενήλικες ηλικίας 15 έως 39 ετών. Παρ' όλα αυτά, άτομα άνω των 40 ετών αποτελούν την ομάδα υψηλού κινδύνου, καθώς το ποσοστό θνησιμότητας μπορεί να ανέλθει από το 1,8% έως και το 5,4%. Περίπου το 15% των ασθενών εμφανίζουν παρατεταμένο ίκτερο ή/και υποτροπές επί αρκετούς μήνες. Παρότι η ηπατίτιδα Α δεν προκαλεί χρόνια ηπατική νόσο, ο κίνδυνος να νοσήσει ένα άτομο αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία (WHO, 2010; Randazzo & Sánchez, 2020).

2.4.3 Ηπατίτιδα Ε (HEV)

Ο HEV προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία λόγω της ικανότητάς του να προκαλεί σοβαρές ασθένειες (Price-Hayward & Hartnell, 2016). Εκτιμάται ότι, σε παγκόσμιο επίπεδο, μολύνει περίπου 20 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο, οδηγώντας σε περίπου 56.600 θανάτους (Tseng et al., 2020). Η νόσος, αν και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια και να εμφανιστεί σε πιο επιρρεπείς ομάδες ατόμων, όπως για παράδειγμα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV, των ασθενών με κακοήθειες και αυτών που έχουν δεχτεί μόσχευμα (Davis et al., 2021). Αναφορικά με τις

λοιμώξεις που προκαλούνται από το νερό, η μερίδα ατόμων που πλήττεται, κατά βάση, είναι οι νεαροί ενήλικες, ενώ το ποσοστό κλινικής προσβολής είναι υψηλότερο μεταξύ των ατόμων ηλικίας 15-35 ετών. Επιπλέον, έπειτα από μεθοδικές έρευνες είναι εμφανής μια γενική τάση υπέρ των μεσήλικων και ηλικιωμένων ανδρών για την ανάπτυξη του ιού. Το ποσοστό θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 4%, το οποίο όμως ενδέχεται να αυξάνεται σε 10-20% στις γυναίκες στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα τη διόγκωση του κινδύνου αποβολής, θνησιγένειας, αλλά και θνησιμότητας και νοσηρότητας στα νεογνά (Price-Hayward & Hartnell, 2016). Η αύξηση αυτή οφείλεται σε πλήρη ηπατική ανεπάρκεια και μαιευτικές επιπλοκές, όπως εκλαμψία ή αιμορραγία (EFSA, 2011; Kamar et al., 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Μέθοδοι Ανίχνευσης των ιών σε Τρόφιμα

Η κατανόηση των ιών και της συμπεριφοράς τους εξελίσσεται με αργό ρυθμό και παρεμποδίζεται, κυρίως, από τις δυσκολίες τόσο στην ανίχνευση, όσο και στον ποσοτικό προσδιορισμό των μολυσματικών σωματιδίων του ιού (Bosch et al., 2018). Η ανίχνευση τροφιμογενών ιών θεωρείται, πλέον, ως μία από τις κορυφαίες προτεραιότητες στην ασφάλεια των τροφίμων και αποτελεί μείζον θέμα, που αρχίζει να απασχολεί όλο και περισσότερο τη βιομηχανία τροφίμων και τις ρυθμιστικές αρχές. Μέχρι στιγμής, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως πολλές μέθοδοι για την ταυτοποίηση των ιών, όπως η ανίχνευση του ξενιστή μέσω της λύσης των κυττάρων σε τρυβλία καλλιέργειας, τεχνικές ενίσχυσης για συγκεκριμένη περιοχή του γονιδιώματος του ιού, ανοσοδοκιμασίες για την ανίχνευση συγκεκριμένων πρωτεϊνών του κ.λπ. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι έχουν ορισμένα μειονεκτήματα, τα οποία καθιστούν πιο περίπλοκη τη χρήση τους, όσον αφορά την ανίχνευση ιών σε πραγματικές μήτρες τροφίμων. Μεταξύ των εντερικών ιών που εμπλέκονται σε τροφιμογενείς επιδημίες, ο ανθρώπινος νοροϊός και οι ιοί ηπατίτιδας Α και Ε αποτελούν σοβαρή ανησυχία για τη δημόσια υγεία αλλά και πρόκληση, αφού, επί του παρόντος, είναι δύσκολο ή αδύνατο να καλλιεργηθούν και, ως εκ τούτου, είναι αναγκαία η χρήση ευαίσθητων μοριακών μεθόδων για την ανίχνευσή τους στα τρόφιμα. Η μολυσματική δόση του NoV, ή το σημείο στο οποίο το 50% του πληθυσμού θα νοσήσει όταν εκτεθεί στον ιό, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, ομοίως και για τον HAV, γεγονός που υποδηλώνει ότι και οι δύο ιοί είναι ικανοί να προκαλέσουν ασθένεια στον άνθρωπο σε πολύ χαμηλές δόσεις και παρουσιάζεται δυσκολία ως προς την ανίχνευσή τους (Bosch et al., 2018). Μερικές από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες αλλά και πολλά υποσχόμενες μεθόδους ανίχνευσης των παραπάνω ιών είναι η μέθοδος ISO/CEN, η ποσοτική DNA PCR (qPCR), ο ανοσολογικός έλεγχος, που βασίζεται στην ειδική αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, η παραδοσιακή ανίχνευση που σχετίζεται με τον εντοπισμό των ξενιστών, η χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας, ενζυμικές ανοσολογικές δοκιμασίες ή κιτ ανοσοχρωματογραφικών δοκιμών και τέλος, η ανίχνευση μέσω της μικρορευστομηχανικής συσκευής (Su et al., 2021).

Καθώς η ταχεία εξάπλωση του νοροϊού αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, οι ταχείες διαγνωστικές δοκιμασίες είναι απαραίτητες για την υποβοήθηση της εφαρμογής των κατάλληλων μέτρων ελέγχου. Ο εντοπισμός του ανθρώπινου NoV στα τρόφιμα περιπλέκεται,

λόγω της πολυπλοκότητας της μήτρας του τροφίμου, αλλά και του χαμηλού φορτίου του ιού. Γενικά, ο προσδιορισμός των τροφιμογενών επιδημιών που σχετίζονται με τον ανθρώπινο NoV βασίζεται σε επιδημιολογικές έρευνες ή εργαστηριακές δοκιμές. Ο ιός πρέπει να απομονωθεί από άτομα που έχουν νοσήσει, έπειτα από κατανάλωση των ίδιων τροφίμων (Di Carpio et al., 2013). Το διεθνές πρότυπο ISO 15216 προτείνει μεθόδους για την ανίχνευση του RNA του HAV και του νοροϊού (γονιδιακές ομάδες I και II) από μαλακά φρούτα, λαχανικά με φύλλα, στελέχη και βολβούς, εμφιαλωμένο νερό ή επιφάνειες τροφίμων. Οι μέθοδοι αυτές δεν έχουν επικυρωθεί προηγουμένως για την ανίχνευση των ιών- στόχων σε άλλα τρόφιμα, όπως τρόφιμα πολλαπλών συστατικών, ούτε για την ανίχνευση επιπλέον ιών σε τρόφιμα (Hennechart- Collette, Dehan et al., 2021).

Η ικανότητα του ιού της ηπατίτιδας A να παραμένει σταθερός στο περιβάλλον, ιδίως όταν συνδέεται με οργανική ύλη, και να είναι ανθεκτικός σε χαμηλό pH και θερμότητα διευκολύνει τη μετάδοση μέσω μολυσμένων τροφίμων και νερού, όμως βελτιώνει την πιθανότητα ανίχνευσης σε περιβαλλοντικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων των υδάτων και των λυμάτων. Ωστόσο, η ανίχνευση του HAV στα τρόφιμα δεν έχει ακόμα συμπεριληφθεί στην ανάλυση ρουτίνας των κρουσμάτων στα περισσότερα μέρη του κόσμου. Ο κύριος λόγος είναι ότι λόγω της μακράς περιόδου επώασης της νόσου, τα εμπλεκόμενα τρόφιμα έχουν συνήθως καταναλωθεί ή απορριφθεί μέχρι να αναγνωριστεί η εστία. Το ίδιο ισχύει και για την ανίχνευση του συγκεκριμένου ιού σε υδατογενείς εστίες, εκτός εάν πρόκειται για συνεχή μόλυνση (Nainan et al., 2006).

Αναφορικά με τον ιό της ηπατίτιδας E, τις τελευταίες δύο δεκαετίες η πρόοδος στην κατανόηση των λοιμώξεων που προκαλεί παρεμποδίστηκε από την έλλειψη ισχυρών ιολογικών διαγνωστικών εργαλείων (Izoret et al., 2019). Παρόλο που υπάρχει ποικιλία μεθόδων για την εκχύλιση του συγκεκριμένου ιού, τον καθαρισμό του RNA και τον ποσοτικό προσδιορισμό του ιικού γονιδιώματος από διάφορα δείγματα τροφίμων και νερού, δεν έχει πραγματοποιηθεί τυποποίηση, συστηματική σύγκριση των μεθόδων και διεργαστηριακή επικύρωση για τις περισσότερες μεθόδους εκχύλισης του ιού. Ακόμη, οι αναφορές για την επιτυχή απομόνωση του HEV από δείγματα τροφίμων σε κυτταροκαλλιέργειες είναι σπάνιες και δεν υπάρχει τυποποιημένη ή επικυρωμένη μέθοδος για την προετοιμασία των δειγμάτων τροφίμων πριν από τον εμβολιασμό σε κυτταροκαλλιέργειες (Ricci et al., 2017).

3.1 Πρότυπο ISO/CEN

Μια τεχνική προδιαγραφή ISO για την τυποποιημένη ποσοτική και ποιοτική RT-qPCR ανίχνευση του NoV και του HAV σε μήτρες τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων δίθυρων μαλακίων, πράσινων φυλλωδών λαχανικών, μούρων, επιφανειών τροφίμων και εμφιαλωμένου νερού, περιγράφει πρωτόκολλα για την εκχύλιση του ιού. Η μέθοδος στηρίζεται σε μια κοινή τεχνική εκχύλισης RNA, που έχει ως βάση τη διάσπαση του καψιδίου με τη χρήση χαστροπικού αντιδραστηρίου, ακολουθούμενη από την προσρόφηση του RNA σε σωματίδια διοξειδίου του πυριτίου. Καθώς η ανίχνευση ιών σε μήτρες τροφίμων αποτελεί πρόκληση λόγω των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων των τροφίμων, η μέθοδος ISO περιλαμβάνει ορισμένα κριτήρια, που αποσκοπούν στην αποφυγή ψευδώς αρνητικής ερμηνείας ή λανθασμένης εκτίμησης της ποσότητας των ιών. Ένα βήμα προς την πλήρη επικύρωση της μεθόδου απαιτεί την αποδεδειγμένη ανίχνευση ιικών παθογόνων σε φυσικά μολυσμένα δείγματα και τη σύγκριση των επιδόσεων μεταξύ εργαστηρίων. Το μείζον ζήτημα κατά την ανάλυση μητρών τροφίμων είναι η δυσκολία ανίχνευσης χαμηλών επιπέδων ιού, λόγω του περιορισμένου μεγέθους δείγματος (Bosch et al., 2018).

3.2 Ποσοτικός προσδιορισμός με RT-qPCR

Λόγω της απουσίας αξιόπιστης μεθόδου κυτταροκαλλιέργειας για τους κύριους εντερικούς ιούς που εμπλέκονται συχνότερα στις επιδημίες, η ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο με αντίστροφη μεταγραφή (RT-qPCR) χρησιμοποιείται, πλέον, ευρέως για την ανίχνευση ιών RNA σε όλους τους τύπους δειγμάτων (Martin-Latil et al., 2014). Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει αρχίσει να προτιμάται όλο και περισσότερο για την ανίχνευση ιών και θα μπορούσε να αποτελέσει μια αξιόλογη εναλλακτική λύση και για την ανίχνευση των νοροϊών (Kageyama et al., 2003). Ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο, το πιο κρίσιμο βήμα είναι η αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής (RT), με το ssRNA να αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή ως εξωτερικό έλεγχο ενίσχυσης. Παρόλο που η ανάλυση νουκλεϊκών οξέων θεωρείται ως μία πολύ καλή λύση για την ανίχνευση τροφιμογενών ιών λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας και ακρίβειας, οι περισσότερες αναλύσεις πρέπει να πραγματοποιούνται σε σωστά εξοπλισμένα εργαστήρια. Η παραγωγή και ο ποσοτικός προσδιορισμός πρότυπων υλικών από μεμονωμένα εργαστήρια μπορεί να οδηγήσει σε διαφορές μεταξύ των τομών των πρότυπων καμπυλών και, συνεπώς, να προκαλέσει διεργαστηριακές διαφορές στον ποσοτικό προσδιορισμό. Οι διεργαστηριακές (συγκριτικές) μελέτες και η χρήση διαφόρων αντιδραστηρίων και συστημάτων qRT-PCR για τον ποσοτικό προσδιορισμό χαμηλών επιπέδων ιών (π.χ. < 100

αντίγραφα γονιδιώματος/g) είναι ικανές να οδηγήσουν σε διακύμανση των αποτελεσμάτων (Bosch, Gkogka et al., 2018). Ακόμη, για τις τεχνικές αυτές απαιτείται ογκώδης εξοπλισμός και έμπειρος χειριστής, γεγονός που εμποδίζει την εφαρμογή τους, ιδίως σε συνθήκες περιορισμένων πόρων (Su et al., 2021).

Στόχος των Sarmiento et al. (2020), στηριζόμενοι στη μέθοδο RT-qPCR, ήταν να ανιχνεύσουν και να χαρακτηρίσουν τους νοροϊούς σε δίθυρα οστρακοειδή σε παράκτια πόλη της Βραζιλίας. Το νουκλεϊκό οξύ εξήχθη από τα συμπυκνώματα πεπτικού ιστού των δίθυρων με τη χρήση μαγνητικών σφαιριδίων. Από τον Μάρτιο του 2018 έως τον Ιούνιο του 2019, 77 δείγματα ελέγχθηκαν με τη χρήση ποσοτικής RT-PCR. Οι νοροϊοί ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 41,5%, με τον GI να είναι ο επικρατέστερος (37,7%).

Επειδή ο HAV αναπτύσσεται ιδιαίτερα αργά στην κυτταροκαλλιέργεια και τα επίπεδα μόλυνσης σε περιβαλλοντικά δείγματα είναι γενικά χαμηλά, η ανίχνευσή του είναι εφικτή μόνο μέσω της χρήσης ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων. Μέχρι σήμερα, ο ιός έχει απομονωθεί με επιτυχία από δίθυρα μαλάκια, στρείδια, μύδια και κυδώνια. Οι δοκιμασίες υβριδισμού νουκλεϊκών οξέων με χρήση επισημασμένων ανιχνευτών χρησιμοποιήθηκαν, αρχικά, για την ανίχνευση του ιού σε μολυσμένο νερό. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή είχε χαμηλή ευαισθησία και απαιτούσε πολλά αλληλογραφήματα ιού για την ανίχνευση. Σήμερα, η PCR χρησιμοποιείται ευρέως για τον εντοπισμό του HAV σε πληθώρα περιβαλλοντικών δειγμάτων (Nainan et al., 2006).

Οι αναφορές για τη χρησιμοποίηση της συγκεκριμένης μεθόδου σε ανιχνεύσεις που αφορούν τον ιό της ηπατίτιδας E είναι πολυάριθμες. Οι Hennechart-Collete, Fraisse et al. (2019) στα πλαίσια εθνικού σχεδίου επιτήρησης που οργανώθηκε από το γαλλικό Υπουργείο Γεωργίας, Τροφίμων και Δασών το 2011 στηρίχθηκαν στη μέθοδο αυτή και ανέλυσαν ποσοτικά 400 δείγματα για την ανίχνευση του HEV, εκ των οποίων τα 3 βρέθηκαν θετικά στην παρουσία γονιδιωμάτων του ιού.

3.3 Μοριακή ανίχνευση ιών από άθικτα καψίδια ιών

Τα ιικά γονιδιώματα που ανιχνεύονται με RT-qPCR, όμως, δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα μολυσματικά σωματίδια και οι προαναφερθείσες δοκιμασίες μοριακής ανίχνευσης πρέπει να βελτιωθούν, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη πρόβλεψη της μολυσματικότητας των ιών. Καθώς οι ιοί χρειάζονται ακέραιο καψίδιο για να είναι μολυσματικοί, έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίτευξη ανίχνευσης RNA μόνο από αυτά τα ακέραια ιικά σωματίδια. Μπορούν να

χρησιμοποιηθούν επεξεργασίες με RNase ή μονοαζίδιο προπιδίου, όπως αποδείχθηκε με επιτυχία στον HAV που υποβλήθηκε σε θερμική αδρανοποίηση. Ωστόσο, οι προσεγγίσεις αυτές πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τον ιό και την εφαρμοζόμενη επεξεργασία. Επιπλέον, η καταστολή των σημάτων των αδρανοποιημένων ιών μπορεί να μην είναι πλήρης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των μολυσματικών ιών. Δεδομένου ότι οι μέθοδοι βασίζονται στην ικανότητα της RNase και του μονοαζιδίου του προπιδίου να διεισδύουν σε κατεστραμμένα καψίδια, οι ιοί που αδρανοποιούνται με παρεμβάσεις ή διαδικασίες που δεν επαναφέρουν ή δεν καταστρέφουν την ακεραιότητα του καψιδίου, για παράδειγμα εκείνες που στοχεύουν τα νουκλεϊκά οξέα άμεσα, δεν μπορούν να μελετηθούν με τέτοιες προσεγγίσεις (Bosch, Gkogka et al., 2018).

3.4 Έλεγχος αντισωμάτων

Η προσέγγιση με βάση τον ανοσολογικό έλεγχο αποτελεί μια βιοχημική εξέταση, που βασίζεται στην ειδική αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης αναλυτών-στόχων. Σε γενικές γραμμές, τα αντισώματα αυτά παράγονται σε πειραματόζωα, έναντι συγκεκριμένων αντιγονικών συστατικών, ιών ή τοξινών. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό των αντισωμάτων αποτελεί η ικανότητα να αναγνωρίζουν μόνο το αντιγόνο-στόχο υπό την παρεμβολή συστατικών της τροφής και άλλων οργανισμών. Στο κομμάτι των τροφιμογενών ιών η επιτυχής χρήση των αντισωμάτων για την ανίχνευσή τους εξαρτάται από την ειδικότητα των ίδιων των αντισωμάτων. Συνήθως, έχουν εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα σε ομόλογους ιούς ή αντιγόνα, ενώ χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα παρουσιάζουν σε ορισμένους μεταλλαγμένους ιούς ή περιστασιακά δείγματα. Ωστόσο, ένας ακόμα περιοριστικός παράγοντας φαίνεται να είναι η έκφραση των ιικών αντιγόνων-στόχων, που επηρεάζεται εύκολα από τη θερμοκρασία, τα συντηρητικά, τα οξέα, τα άλατα ή άλλες χημικές ουσίες στα τρόφιμα. Επιπλέον, δεδομένου ότι μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα μεταξύ της μόλυνσης από τον ιό και της παραγωγής ειδικών αντισωμάτων, θα πρέπει, επίσης, να δοθεί προσοχή στη χρήση του ανοσολογικού προσδιορισμού, ώστε να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Αναφορικά με τον ιό της ηπατίτιδας E, η ορολογική διάγνωση της οξείας λοίμωξης που προκαλεί βασίζεται στην ταυτοποίηση των ειδικών για τον HEV αντισωμάτων IgM, όμως οι εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην ευαισθησία και την εξειδίκευση. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για περισσότερο ακριβείς εξετάσεις, ώστε να διαγνωστούν οξείες ή παρελθούσες λοιμώξεις, προερχόμενες από τον ιό (Ganganboina et al., 2021).

3.5 Παραδοσιακή ανίχνευση με καλλιεργητική μέθοδο

Η παραδοσιακή ανίχνευση τροφιμογενών ιών περιλαμβάνει, κυρίως, τον εντοπισμό ξενιστών μέσω της λύσης κυττάρων σε τρυβλία καλλιέργειας, τεχνικές ενίσχυσης για συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος του ιού, ανοσολογικές αναλύσεις για την ανίχνευση συγκεκριμένων πρωτεϊνών του κ.λπ. Η συμβατική κυτταρική ανίχνευση ιών στην ανάλυση τροφίμων έγκειται στην ομογενοποίηση του δείγματος και τη μετέπειτα καλλιέργεια και απομόνωση του ιού σε πλάκες άγαρ, ακολουθούμενη από βιοχημική ταυτοποίηση με εισβολή του ιού στο κύτταρο ξενιστή. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στη μολυσματικότητα του ιού κατά το στάδιο της συγκέντρωσης και του καθαρισμού του ιού από τη μήτρα των τροφίμων. Παρόλο που η τεχνική ανίχνευσης με βάση τα κύτταρα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για τον εντοπισμό ορισμένων τροφιμογενών ιών, απαιτούνται αρκετές εβδομάδες ή και περισσότερο, για να διαπιστωθεί η πιθανή εκδήλωση ιογενούς λοίμωξης. Επιπλέον, οι κυτταρικές σειρές ενδέχεται να μην υποστηρίζουν την ανάπτυξη ορισμένων στελεχών τροφιμογενών ιών, όπως για παράδειγμα ερευνητές δεν κατάφεραν να αναπαράξουν επιτυχώς ορισμένα στελέχη νοροϊού *in vitro* (Su et al., 2021).

3.6 Ηλεκτρονική μικροσκοπία

Αποτελεσματικό εργαλείο για την ανίχνευση και την ανάλυση της αντιγραφής των ιών θεωρείται, επίσης, μια άλλη προσέγγιση, πιθανόν βέβαια, δαπανηρή και χρονοβόρα, η οποία βασίζεται στη χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Νέες μέθοδοι ΗΜ και συνεχείς τεχνικές βελτιώσεις είναι, πλέον, σε θέση να προσφέρουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, επιτρέποντας τη σε βάθος διερεύνηση των επιπτώσεων του ιού στον ξενιστή, αλλά και στο περιβάλλον. Η ηλεκτρονική μικροσκοπία στηρίζεται, κυρίως, στην παρατήρηση της χαρακτηριστικής μορφολογίας των σωματιδίων ενός ιού, με στόχο την ποσοτικοποίησή τους. Συνδυαστικά με τη βιοπληροφορική, η μετάβαση από τη δισδιάστατη απεικόνιση στην τρισδιάστατη αναδιαμόρφωση επιτρέπει δομικές και λειτουργικές αναλύσεις, που διευκολύνουν τους επιστήμονες να επεκτείνουν τις γνώσεις τους πάνω στην εξαιρετική ποικιλομορφία της δομής των ιών. Παρόλο που η πρακτική εφαρμογή της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας παρεμποδίζεται από τις υψηλές απαιτήσεις της σε τεχνικές δεξιότητες και επαγγελματικές γνώσεις, ενδείκνυται για την ανίχνευση άγνωστων ιών, επειδή δεν χρειάζεται ειδικούς εκκινητές ή αντιδραστήρια ανίχνευσης ιών (Richert-Pöggeler et al., 2019; Su et al., 2021).

3.7 Ανοσολογικές δοκιμασίες/ κιτ ανοσοχρωματογραφικών δοκιμών

Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί εμπορικές ενζυμικές ανοσολογικές δοκιμασίες ή κιτ ανοσοχρωματογραφικών δοκιμών για τη μελέτη δειγμάτων, τα οποία αποτελούν πολύ χρήσιμο μέσο για τον έλεγχο των ιών. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με την ταυτοποίηση του νοροϊού ως αιτιολογικού παράγοντα σε εστίες, μια ταχεία δοκιμασία θα αποτελούσε χρήσιμο εργαλείο και θα μπορούσε να συμβάλλει στη μείωση του χρονικού διαστήματος μέχρι την έναρξη μέτρων ελέγχου. Ο FDA έχει εγκρίνει την ενζυμική ανοσολογική δοκιμασία (EIA) R-Biopharm RidaScreen για την ανίχνευση εστιών επιλεγμένων στελεχών νοροϊού της ομάδας I και II.

Το κιτ ανοσοχρωματογραφικού τεστ R-Biopharm RIDAQuick, το οποίο αξιολογήθηκε από τους Battaglioli et al. (2012), προορίζεται για τον ίδιο σκοπό και φαίνεται να είναι απλούστερο και ταχύτερο από το RidaScreen EIA. Και οι δύο δοκιμασίες προορίζονται για χρησιμοποίηση ως εργαλείο διαλογής σε κρούσματα (>5-6 δείγματα), στα οποία υπάρχει υποψία για νοροϊό. Ωστόσο, και οι δύο δοκιμασίες απαιτούν επιβεβαίωση των θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων με πιο ευαίσθητες μεθόδους. Η δοκιμασία RIDAQuick επιτυγχάνει επαρκώς το στόχο για τον οποίο σχεδιάστηκε. Είναι γρήγορη, εύκολη και σχετικά φθηνή στη χρήση της. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό της είναι ότι, λόγω της σημερινής επικράτησης των στελεχών νοροϊού GII ως αιτιολογικού παράγοντα των κρουσμάτων, η δοκιμή θα πρέπει να ανιχνεύει περίπου το 80% των νοροϊών που κυκλοφορούν, με ελάχιστα μόνο ψευδώς θετικά αποτελέσματα, αν υπάρχουν. Στην έρευνά τους οι προαναφερθέντες επιστήμονες δεν εντόπισαν κανένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα για κάποια από τις δύο εξεταζόμενες ομάδες νοροϊών- προηγούμενες μελέτες RIDAQuick αναφέρουν παρόμοια και αρκετά υψηλή ακρίβεια (100%, 100%, 99,1% και 98%), κατά τη δοκιμή δειγμάτων GI και GII. Η αυξημένη ανίχνευση του νοροϊού GII σε σύγκριση με τον GI, η οποία σημειώθηκε στην έκθεσή τους, αποτελεί ένα κοινό εύρημα με τη δοκιμασία RIDAQuick. Σε δύο από τις προηγούμενες μελέτες τους δεν κατάφεραν να ανιχνεύσουν νοροϊούς GI με τη χρήση της RIDAQuick, μολονότι και στις δύο περιπτώσεις εξετάστηκε μικρότερος αριθμός δειγμάτων (n=7 και n=6). Παρότι η χαμηλή ευαισθησία για τους GI νοροϊούς μπορεί να θεωρηθεί σχετικά ανησυχητική, με βεβαιότητα μπορούμε να πούμε ότι δεν αναιρεί τη χρησιμότητα της ανάλυσης RIDAQuick ως κλινικό εργαλείο, λόγω του χαμηλού αριθμού των GI γονιδιακών τύπων που κυκλοφορούν στον πληθυσμό ανά πάσα στιγμή, σε συνδυασμό με την αρκετά υψηλή ευαισθησία της ανάλυσης για τους πιο διαδεδομένους GII νοροϊούς.

3.8 Μικρορευστομηχανική συσκευή

Μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος ανίχνευσης των τροφιμογενών ιών αποτελεί η μικρορευστομηχανική συσκευή, με τον όρο "εργαστήριο σε ένα τσιπ". Πρόκειται για μια πολυλειτουργική τεχνολογία, που είναι ικανή να χειριστεί με ακρίβεια τα μικρο-υγρά, χρησιμοποιώντας μικροκανάλια και ενσωματώνοντας με αυτό τον τρόπο την προετοιμασία του δείγματος, την αντίδραση και την ανίχνευση σε μία μόνο συσκευή μικροκλίμακας. Η συγκεκριμένη τεχνολογία χαρακτηρίζεται από το μικρό μέγεθος και τη χαμηλή κατανάλωση αντιδραστηρίου/δείγματος, έτσι ώστε όλα τα στάδια της παραδοσιακής ανίχνευσης ιών με βάση την ενίσχυση να είναι δυνατό να "φορτωθούν" σε μία μόνο φορητή συσκευή, για να ανταποκριθούν στην παρακολούθηση και τον έλεγχο των τροφιμογενών ιών σε πραγματικό χρόνο. Διάφορες συσκευές που βασίζονται στη μικρορευστολογία έχουν συνοψιστεί για την ανίχνευση τροφιμογενών παθογόνων μικροοργανισμών από διάφορες ανασκοπήσεις, ώστε η τεχνολογική καινοτομία των μικρορευστολογικών συστημάτων να προωθηθεί. Έπειτα από πολλές προσπάθειες, οι τεχνολογίες μικρορευστοποίησης έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο στην ανίχνευση των τροφιμογενών ιών. Πρόσφατα, οι φυγοκεντρικές συσκευές, οι μικρορευστολογικές συσκευές με βάση το χαρτί και οι ψηφιακές μικρορευστομηχανές για την ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων έχουν προταθεί για την ανίχνευση των ιών και τον έλεγχο ασθενειών. Μεταξύ αυτών των τεχνολογιών, τα μικρορευστοτικά τσιπ παρέχουν σημαντικά προνόμια, όπως υψηλή ειδική επιφάνεια και γρήγορο ρυθμό μεταφοράς μάζας και θερμότητας, τα οποία μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τον χρόνο ανίχνευσης τροφιμογενών ιών. Επιπλέον, ο σχεδιασμός του μικρορευστοτικού τσιπ είναι ευέλικτος. Γενικά, οι μικρορευστομηχανές μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα του εντοπισμού του τροφιμογενή ιού, να διευκολύνουν την ανίχνευση υψηλής απόδοσης υποτύπων του και να αποφύγουν τη διασταυρούμενη επιμόλυνση των δειγμάτων, κατά τη διαδικασία ανίχνευσης (Su et al., 2021). Στην πρόοδο των συγκεκριμένων τεχνολογικών εξελίξεων οι Su et al. (2021) στήριζαν την ανασκόπησή τους, εξετάζοντας τις βασικές πτυχές των τεχνολογιών αυτών, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη μιας πλήρως ολοκληρωμένης πλατφόρμας για την ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων με βάση τον τροφιμογενή ιό, συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας του δείγματος, της ενίσχυσης και ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων σε τσιπ κ.λπ.

Στην έκθεσή τους Qin et al. (2021), παρουσίασαν ένα εύχρηστο τσιπ ψηφιακής ισοθερμικής ανίχνευσης του νοροϊού (NoV-DID) με διαχωρισμό δείγματος, που επιτρέπει την εφαρμογή μιας γρήγορης και χαμηλού κόστους ψηφιακής δοκιμής ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων

(dNAAT) με στόχο την ανίχνευση του ιού. Το μικρορευστικό αυτό τσιπ αποτελούνταν από 3 στρώματα. Ένα στρώμα κάλυψης PDMS, ένα λειτουργικό στρώμα και ένα στρώμα υποστήριξης. Παρατηρήθηκε ότι η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσίασε πλεονεκτήματα υψηλής ευαισθησίας και μεγάλης ευρωστίας και μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική μέθοδο για την έγκαιρη ανίχνευση του ιού, που θα οδηγήσει στην πρόληψη και τον έλεγχο επιδημιών. Οι ερευνητές επισήμαναν ότι σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους ποσοτικής ανίχνευσης NoV, αυτό το ψηφιακό τσιπ ποσοτικοποίησης βασίζεται σε απλή καταμέτρηση τελικού σημείου, οπότε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση δειγμάτων, χωρίς την απαίτηση για περίπλοκες διαδικασίες.

Μέθοδος	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Πρότυπο ISO/CEN	<ul style="list-style-type: none"> ○ Περιλαμβάνονται σημαντικοί ιοί και μήτρες τροφίμων ○ Αυξημένη εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα, λόγω της χρήσης ελέγχων και της λεπτομερούς περιγραφής του τρόπου ερμηνείας των αποτελεσμάτων ○ Η διεθνής αναγνώριση της μεθόδου ISO αυξάνει την εφαρμογή της μεθόδου στα εργαστήρια ○ Δυνατότητα σύγκρισης και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων από διαφορετικά εργαστήρια 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Οι βελτιώσεις των μεθόδων πιθανόν να σταματήσουν ○ Δεν περιλαμβάνει μεθόδους για επεξεργασμένες μήτρες τροφίμων ○ Αυξημένο κόστος λόγω μεγάλου αριθμού ελέγχων ○ Πρέπει να είναι διαθέσιμοι εμπορικοί έλεγχοι ○ Μπορεί να οδηγήσει σε μη ανίχνευση χαμηλών επιπέδων ιού σε ορισμένες μήτρες τροφίμων ○ Δεν είναι εφικτό να γίνει διάκριση μεταξύ μολυσματικών και μη μολυσματικών σωματιδίων ○ Η πολυπλοκότητα της μεθόδου
Ποσοτικός προσδιορισμός με RT-qPCR	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ο ποσοτικός προσδιορισμός ρουτίνας παρέχει δεδομένα σχετικά με τα βασικά επίπεδα ιών σε υποστρώματα τροφίμων και ενημερώνει για την εφαρμογή αποδεκτών επιπέδων ○ Η συστηματική επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της RT-qPCR με αλληλουχία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία των στελεχών των ιών 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ο ποσοτικός προσδιορισμός είναι ευαίσθητος στους αναστολείς και έχει αναξιόπιστη ακρίβεια για χαμηλά επίπεδα ιού ○ Η επιβεβαίωση των θετικών αποτελεσμάτων με αλληλουχία είναι δύσκολη λόγω χαμηλής ευαισθησίας ○ Ο ποσοτικός προσδιορισμός και η επιβεβαίωση αυξάνουν το κόστος ○ Είναι χρονοβόρα

Μοριακή ανίχνευση ιών από άθικτα καψίδια ιών	<ul style="list-style-type: none"> Μειώνει την υπερεκτίμηση του αριθμού των μολυσματικών σωματιδίων του ιού 	<ul style="list-style-type: none"> Πρέπει να αναπτυχθεί ένα ευρύ φάσμα αντιδραστηρίων Απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση των πρωτοκόλλων ανάλογα με τον τύπο του ιού και τις μήτρες Πρέπει να συμπεριληφθούν μολυσματικοί και μη μολυσματικοί έλεγχοι Αυξάνει το κόστος σε σύγκριση με την τυπική μέθοδο PCR
Έλεγχος αντισωμάτων	<ul style="list-style-type: none"> Εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα σε ομόλογους ιούς ή αντιγόνα 	<ul style="list-style-type: none"> Χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα παρουσιάζουν σε ορισμένους μεταλλαγμένους ιούς ή περιστασιακά δείγματα Η έκφραση των ικών αντιγόνων-στόχων επηρεάζεται εύκολα από τη θερμοκρασία, τα συντηρητικά, τα οξέα, τα άλατα ή άλλες χημικές ουσίες στα τρόφιμα Κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με λανθασμένη χρήση του ανοσολογικού προσδιορισμού
Παραδοσιακή ανίχνευση	<ul style="list-style-type: none"> Αποτελεσματικότητα 	<ul style="list-style-type: none"> Απαιτούνται αρκετές εβδομάδες ή και περισσότερο, για να διαπιστωθεί η πιθανή εκδήλωση ιογενούς λοίμωξης Οι κυτταρικές σειρές ενδέχεται να μην υποστηρίζουν την ανάπτυξη ορισμένων στελεχών τροφιμογενών ιών
Ηλεκτρονική μικροσκοπία	<ul style="list-style-type: none"> Αποτελεσματικό εργαλείο για την ανίχνευση και την ανάλυση της αντιγραφής των ιών Ευρύ φάσμα εφαρμογών μέσω της εξελιξιμότητας Ενδείκνυται για την ανίχνευση άγνωστων ιών, επειδή δεν χρειάζεται ειδικούς εκκινητές ή αντιδραστήρια ανίχνευσης ιών 	<ul style="list-style-type: none"> Πιθανόν δαπανηρή και χρονοβόρα Υψηλές απαιτήσεις σε τεχνικές δεξιότητες και επαγγελματικές γνώσεις
Ανοσολογικές δοκιμασίες/ κιτ ανοσοχρωματογραφικών δοκιμών	<ul style="list-style-type: none"> Μείωση χρόνου μέχρι την έναρξη μέτρων ελέγχου ιού 	
Μικρορευστομηχανική συσκευή	<ul style="list-style-type: none"> Ακρίβεια στα μικρο-υγρά Μικρό μέγεθος συσκευής και χαμηλή κατανάλωση αντιδραστηρίου/δείγματος Όλα τα στάδια της παραδοσιακής ανίχνευσης ιών με βάση την ενίσχυση 	

	<p>μπορούν να “φορτωθούν” σε μία μόνο φορητή συσκευή</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Βελτίωση αποτελεσματικότητας ανίχνευσης των τροφιμογενών ιών ○ Ανίχνευση υψηλής απόδοσης υποτύπων του ιού και αποφυγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης των δειγμάτων ○ Δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης για πρόληψη και έλεγχο επιδημιών 	
--	--	--

Πίνακας 11. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων ανίχνευσης τροφιμογενών ιών (Ένα μέρος ανακτήθηκε από Bosch, Gkogka et al., 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μέθοδοι πρόληψης και αντιμετώπισης της λοίμωξης

Είναι πλέον εμφανές ότι οι ιοί NoV και HAV αποτελούν μια σημαντική αιτία πρόκλησης κρουσμάτων, που συνδέονται, εκτός των άλλων, με τα μούρα (νωπά ή/και κατεψυγμένα) σε παγκόσμιο επίπεδο και εισάγονται στην αλυσίδα παραγωγής μέσω της ανθρώπινης κοπρανώδους ρύπανσης. Σε συνδυασμό με την επίσης συχνή εμφάνιση των εν λόγω ιών σε τρόφιμα ζωικής παραγωγής, όπως προϊόντα κρέατος και θαλασσινών, ιδίως οστρακοειδών, χρήζει επείγουσας ανάγκης η εμβάθυνση και η έρευνα των λανθασμένων τεχνικών, που εφαρμόζονται παγκοσμίως από το ανθρώπινο δυναμικό.

Δεδομένου ότι οι χειριστές τροφίμων αναγνωρίστηκαν ως η πιο κοινή αιτία μόλυνσης, απαιτείται η εφαρμογή καλής προσωπικής υγιεινής, τηρώντας αυστηρά τα πρότυπα HACCP, σε συνδυασμό με πρόσθετα προληπτικά μέτρα ελέγχου ως μέρος των ορθών γεωργικών/ παραγωγικών/ διαχειριστικών πρακτικών για τη δημιουργία ευαισθητοποίησης σχετικά με το θέμα αυτών των ιών. Το μολυσμένο νερό άρδευσης έχει, επίσης, διαπιστωθεί ότι αποτελεί σημαντική πηγή μόλυνσης των μούρων από ιούς, επομένως η παρακολούθηση του νερού που χρησιμοποιείται στο σύστημα παραγωγής τους για την παρουσία ιών, θα πρέπει να εξεταστεί από τις ρυθμιστικές αρχές. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ο ιός της ηπατίτιδας A είναι ο πιο ανθεκτικός στη θερμότητα παθογόνος ιός (Bozkurt et al., 2021).

Σύμφωνα με την αναφορά του ECDC, ένας από τους πρωταρχικούς στόχους της εθνικής επιτήρησης του HEV θα πρέπει να είναι η περιγραφή της επιδημιολογίας της λοίμωξης, βάσει της συχνότητας εμφάνισης οξέων κρουσμάτων. Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα, το κόστος και τα επιδημιολογικά οφέλη, οι ελάχιστες απαιτήσεις για την εθνική επιτήρηση του HEV εκτιμήθηκαν ότι είναι η ετήσια εργαστηριακή αναφορά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων με ένα βασικό σύνολο επιδημιολογικών δεδομένων (δηλαδή ημερομηνία διάγνωσης, ηλικία, φύλο και τόπος διαμονής). Επιπλέον, σημειώθηκε ότι η ανάπτυξη και η εφαρμογή κλινικών συστάσεων και κατευθυντήριων γραμμών για τη διενέργεια δοκιμών, θα πρέπει να εμπλέκει και να ενημερώνει τις εθνικές ή τοπικές αρχές δημόσιας υγείας. Καθώς τα περισσότερα κρούσματα στον άνθρωπο σχετίζονται, πιθανώς, με την κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων, θεωρείται σημαντικό να παρέχονται, επίσης, δεδομένα για τον αριθμό των (κλινικών) κρουσμάτων, που σχετίζονται με ιούς προερχόμενους από ζωικούς πληθυσμούς (ιδίως χοίρους), προκειμένου να υποστηριχθούν οι προσπάθειες ελέγχου στη γεωργία και την

επεξεργασία τροφίμων και, τελικά, να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης. Τα μέτρα υγιεινής για τον έλεγχο των προϊόντων ζωικής προέλευσης, που προορίζονται για κατανάλωση περιλαμβάνονται στους κανονισμούς 853/2004 και 854/2004 της ΕΕ (Ricci et al., 2017).

4.1 Τεχνολογίες επεξεργασίας τροφίμων

Τα τελευταία χρόνια, βρίσκονται υπό έρευνα καινοτόμες, μη θερμικές τεχνολογίες επεξεργασίας τροφίμων, συμπεριλαμβανομένης της επεξεργασίας υπό υψηλή πίεση (HPP), της ακτινοβολήσης με ακτίνες γάμμα και της ηλεκτρονικής επεξεργασίας με ψυχρό πλάσμα, που αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας των τροφίμων.

4.1.1. Επεξεργασία υπό υψηλή πίεση (*High-Pressure Processing, HPP*)

Η τεχνολογία της HPP αποτελεί την ευρέως αποτελεσματικότερη και πολλά υποσχόμενη μέθοδο για την επίτευξη της αδρανοποίησης των ιών στα τρόφιμα. Εξαρτάται από τον ιό και το στέλεχος, από παραμέτρους επεξεργασίας (πίεση, θερμοκρασία και χρόνος διατήρησης) αλλά και από άλλες, όπως τη μορφή της μήτρας του κάθε τροφίμου, το pH και την ενεργότητα νερού του. Βασίζεται στην εφαρμογή υδροστατικής πίεσης ομοιόμορφα και ακαριαία σε όλη την εσωτερική και εξωτερική επιφάνεια του προϊόντος. Η υψηλή πίεση αδρανοποιεί τους μικροοργανισμούς, που βρίσκονται είτε στη μήτρα του τροφίμου, είτε στην επιφάνειά του. Επί του παρόντος, η βιομηχανία τροφίμων σε πολλές χώρες έχει χρησιμοποιήσει την HPP σε μια ποικιλία προϊόντων τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων φρέσκων δίθυρων οστρακοειδών, προϊόντων λαχανικών, χυμών, ποτών, μαρμελάδων, έτοιμων προς κατανάλωση προϊόντων κρέατος και γιαουρτιών. Η μέθοδος αυτή εμφανίζει αποτελεσματικότητα τόσο στην εξάλειψη του Νοροϊού, όσο και του ιού της Ηπατίτιδας Α στα τρόφιμα. Ο HAV δεν είναι ανθεκτικός στην HPP σε τρόφιμα με χαμηλό pH, αφού μια επεξεργασία HPP σε 350 MPa για 2 λεπτά προκάλεσε μείωση του ιού κατά 5 log. Ο νοροϊός αδρανοποιείται ευκολότερα με HPP σε θερμοκρασία ψύξης (4°C), παρά σε θερμοκρασία δωματίου, σε αντίθεση με τον ιό της ηπατίτιδας Α.

Η εν λόγω μέθοδος είναι εύκολη στη χρήση και μη χρονοβόρα. Ποικίλα θετικά χαρακτηριστικά της HPP παρουσιάζονται, με σπουδαιότερο την εμφάνιση των ελάχιστων δυνατών επιπτώσεων στη θρεπτική και οργανοληπτική ποιότητα, ανεξάρτητα από το σχήμα ή το μέγεθος του τροφίμου. Ακόμη, επιτυγχάνεται πλήρης ομοιομορφία επεξεργασίας σε όλη την επιφάνεια του τροφίμου, ενώ η ενεργειακά αποδοτική διαδικασία είναι σχετικά φιλική προς το περιβάλλον. Η θετική απήχηση στον καταναλωτή και η έγκριση της μεθόδου από τις ρυθμιστικές αρχές

αποτελούν επιπλέον κίνητρο για την περαιτέρω εξέλιξη της. Ωστόσο, για να επιτευχθεί η HPP, τα τρόφιμα είναι απαραίτητο να περιέχουν >40% ελεύθερο νερό για αντιμικροβιακή δράση, ενώ η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από τον τύπο του μικροοργανισμού και τη σύνθεση του τροφίμου. Τέλος, η μέθοδος δε βρίσκει εφαρμογή στην αδρανοποίηση σπορίων και το κόστος εγκατάστασης του εξοπλισμού είναι αρκετό υψηλό.

4.1.2 Ακτινοβόληση με ακτίνες γάμμα

Η ακτινοβόληση των τροφίμων είναι μια μέθοδος που αδρανοποιεί τους μικροοργανισμούς στα τρόφιμα με τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας από ακτίνες γάμμα (από τα ραδιονουκλίδια ^{60}Co ή ^{137}Cs), δέσμες ηλεκτρονίων (έως 10 MeV) ή ακτίνες X (έως 5 MeV). Αρκετές διεθνείς αρχές ανέφεραν ότι η τεχνολογία της ακτινοβόλησης αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική επεξεργασία για τα τρόφιμα, που είναι ικανή να βελτιώσει την ασφάλεια των τροφίμων και να μειώσει τις οικονομικές απώλειες ως απόρροια της αλλοίωσής τους. Ωστόσο, η ιονίζουσα ακτινοβολία για εφαρμογές στα τρόφιμα δεν έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς, λόγω της απροθυμίας των καταναλωτών να αποδεχτούν τα προς κατανάλωση ακτινοβολημένα τρόφιμα. Παρόλο που η τεχνολογία της ακτινοβόλησης των τροφίμων έχει εγκριθεί σε περίπου 60 χώρες, η εμπορική χρήση περιορίζεται μόνο σε χώρες της Ασίας και της Βόρειας Αμερικής.

Οι εθνικοί κανονισμοί για την ακτινοβόληση των τροφίμων διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Στις ΗΠΑ, ο FDA είναι εξουσιοδοτημένος να ελέγχει τη χρήση της ακτινοβόλησης στα τρόφιμα, ενώ στην ΕΕ ένα κανονιστικό πλαίσιο ρυθμίζει τα ακτινοβολημένα τρόφιμα και τα συστατικά τους. Οι καταναλωτές επιθυμούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα ακτινοβολημένα τρόφιμα. Η αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας γάμμα στους ιούς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος ή τη μορφή του ιού, τους τύπους των τροφίμων, τη δόση και τη θερμοκρασία εφαρμογής. Πρώιμες έρευνες έχουν δείξει ότι η ακτινοβόληση επιδρά στον ιό HAV σε θαλασσινά τρόφιμα, όπως τα οστρακοειδή και τα μύδια (Pexara & Govaris, 2020).

Η μέθοδος ακτινοβόλησης με ακτίνες γάμμα αποτελεί μια ψυχρή διαδικασία, ενώ, ακόμη, φαίνεται να κατέχει μεγάλο ποσοστό αποτελεσματικότητας, κυρίως σε μικροοργανισμούς, όπως βακτήρια, παράσιτα και μύκητες. Το προϊόν εμφανίζει καθυστέρηση ωρίμανσης και γήρανσης, αφού η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ιδανική για αποστείρωση του τροφίμου. Παρ' όλα αυτά, τα μειονεκτήματα της μεθόδου υπερτερούν και αυτό συμβαίνει, διότι οι εντερικής προέλευσης ιοί παρουσιάζονται περισσότερο ανθεκτικοί στη μέθοδο, λόγω αρκετών

παραγόντων, όπως το μέγεθος του ιού, το μέσο αναστολής/το είδος του τροφίμου, η δόση και η θερμοκρασία, που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα. Συμπληρωματικά, η χαμηλή προτίμηση των καταναλωτών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί μια ανησυχητική παράμετρο, παρόλα τα αυστηρά πρότυπα ασφαλείας. Ο εξολπισμός που απαιτείται για τη χρήση της μεθόδου είναι εξίσου ακριβός με αυτόν της HPP.

4.1.3 Ηλεκτρονική επεξεργασία με ψυχρό πλάσμα (Cold Plasma, CP)

Μια ακόμη τεχνική που εμφανίζει επιτυχία στην αδρανοποίηση του νοροϊού σε τρόφιμα αποτελεί η επεξεργασία με ψυχρό πλάσμα. Το ψυχρό πλάσμα (CP) συγκεντρώνει όλο και περισσότερο το επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς χρησιμοποιείται στην ιατρική, τη γεωργία, την προστασία του περιβάλλοντος και τα τρόφιμα. Το CP έχει την ικανότητα να αδρανοποιεί βιολογικούς παράγοντες, όπως ιούς, βακτήρια, σπόρια, ζύμες ή μύκητες. Ο όρος «πλάσμα» χρησιμοποιείται, για να προσδιορίσει την κατάσταση ενός ιονισμένου αερίου στη χημεία και τη φυσική. Το CP παράγεται με την εφαρμογή ενός ηλεκτρομαγνητικού ή ηλεκτρικού πεδίου σε ένα αέριο. Διάφορες συσκευές έχουν χρησιμοποιηθεί για την επεξεργασία των τροφίμων με CP, όπως εκκενώσεις πυράκτωσης κορώνας, εκκενώσεις διηλεκτρικών φραγμών, ραδιοσυχνότητες, εκκενώσεις τόξου ολίσθησης, ατμοσφαιρικές εκκενώσεις πυράκτωσης κ.λπ. Τα σημαντικότερα ενεργά είδη που παράγονται από την εκκένωση πλάσματος είναι ουδέτερα ή διεγερμένα μόρια και άτομα, φωτόνια υπεριώδους ακτινοβολίας, αρνητικά και θετικά ιόντα, ελεύθερες ρίζες και ηλεκτρόνια.

Πολλές ερευνητικές εργασίες έχουν επαληθεύσει τη σημασία του CP ως προς την απολύμανση υλικών, που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα, αλλά και στην απολύμανση και συντήρηση τροφίμων. Η αδρανοποίηση των βακτηρίων και των ιών, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στους Νοροϊούς, έχει επιτευχθεί σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως το κρέας, τα προϊόντα κρέατος και τα οστρακοειδή. Η CP μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα τρόφιμα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για μικρό χρόνο επεξεργασίας, ενώ το κόστος της διαδικασίας είναι σχετικά χαμηλό. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα, δηλαδή μικρή επιφάνεια εργασίας και χαμηλή διαπερατότητα. Επιπλέον, η CP μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη οξείδωση των λιπιδίων, απώλεια βιταμινών και οργανοληπτικών χαρακτηριστικών, κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας ή της αποθήκευσης. Ο έλεγχος των ποιοτικών χαρακτηριστικών των τροφίμων και η ασφαλής εφαρμογή αυτής της νέας τεχνολογίας κρίνεται ουσιαστικής σημασίας για τις εμπορικές εφαρμογές. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ανέφερε ότι δεν υπάρχουν περιοριστικοί κανονισμοί στη χρήση του πλάσματος ως ηλεκτρονική μέθοδος

συντήρησης για τα βιολογικά τρόφιμα. Έχουν γίνει εκτεταμένες έρευνες για τους τροφιμογενείς ιούς και τα υποκατάστατά τους σε υδατικά και υγρά μέσα, καθώς και στις επιφάνειες των τροφίμων. Δεν είναι ακόμη σαφές πώς η χρήση CP στα τρόφιμα αδρανοποιεί τους υπάρχοντες ιούς. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έδειξαν ότι η CP μπορεί να αδρανοποιήσει τους ιούς, μεταβάλλοντας τις πρωτεΐνες, τα γενετικά συστατικά και τα λιπίδια του περιτυλιγμένου ιού. Η χημική αλληλεπίδραση των δραστικών παραγόντων, όπως των δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου (RONS), είναι κρίσιμοι παράγοντες για την ιοκτόνο δράση. Η σημασία των αντιδραστικών παραγόντων εξαρτάται από διάφορες συνθήκες, όπως η πειραματική κατάσταση, το αέριο που χρησιμοποιείται για την εφαρμογή της CP, η μήτρα του τροφίμου, ο τύπος του ιού και οι αναπτυγμένοι τύποι RONS. Οι παράγοντες αυτοί είναι ικανοί να βλάψουν ή/ και να εξαλείψουν το ιικό νουκλεϊκό οξύ και να μειώσουν την έκφραση των γονιδίων (Ahmed et al., 2020; Pexara & Govaris, 2020).

4.1.4 Θερμική επεξεργασία

Επί του παρόντος, η μόνη αποτελεσματική επιλογή ελέγχου της μόλυνσης από τον HEV αναφορικά με την κατανάλωση κρέατος, συκωτιού και ζωικών προϊόντων είναι η επαρκής θερμική επεξεργασία. Τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει μέχρι σήμερα δείχνουν ότι η θερμική αντοχή (κινητική της μείωσης της μολυσματικότητας) του HEV είναι μεταβλητή και σχετίζεται με το στέλεχος ή τον γονότυπο, αλλά και τη μελετώμενη μήτρα (π.χ. κρέας, λουκάνικα, υποπροϊόντα, μύδια). Επιπλέον, τα ιικά σωματίδια μπορούν να υπάρχουν ως μη περιτυλιγμένα ή οιονεί περιτυλιγμένα ιόντα και το περίβλημα είναι ικανό να επηρεάζει τη σταθερότητα του ιικού σωματιδίου σε τρόφιμα που περιέχουν κρέας, συκώτι ή αίμα. Έχουν διερευνηθεί διαφορετικοί συνδυασμοί θερμοκρασίας και χρόνου για την αδρανοποίηση του HEV3, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μήτρα. Σε χαμηλές θερμοκρασίες παρατηρείται ανθεκτικότητα του ιού (περίπου 56 °C), θερμοκρασία μαγειρέματος που συναντάται πολύ συχνά σε εστιατόρια. Μέχρι και 20 λεπτά θέρμανσης σε εσωτερικές θερμοκρασίες 70 °C θεωρείται απαραίτητο, για να επιτευχθεί αδρανοποίηση. Δεδομένα *in vitro* έδειξαν ότι η θέρμανση για περισσότερο από 2 λεπτά στους 70 °C εξαλείφει τη μολυσματικότητα του HEV (Kamar, Izopet et al., 2017).

Όσον αφορά το νερό, ο ιός της ηπατίτιδας E παρουσιάζει ευαισθησία στις τρέχουσες επεξεργασίες απολύμανσης που περιλαμβάνουν τη χλωρίωση και την υπεριώδη ακτινοβολία, όπως και άλλοι ιοί. Τα μέτρα αυτά μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν για την ελαχιστοποίηση της διασταυρούμενης μόλυνσης, μέσω της μεταχείρισης των επιφανειών που

έρχονται σε επαφή με τρόφιμα, της απολύμανσης του νερού για άρδευση ή της απολύμανσης των οστράκων (Ricci et al., 2017).

4.1.5 Συμβατικές μέθοδοι

Αναφορικά με τον ανθρώπινο NoV, έχει παρατηρηθεί υψηλή περιβαλλοντική σταθερότητα και χαμηλή μολυσματική δόση, γεγονός που καθιστά πρόκληση τον έλεγχο της μετάδοσης του ιού. Το CDC έχει δημοσιεύσει ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές, παρέχοντας οδηγίες για τις διαδικασίες απολύμανσης μετά από μια επιδημία NoV και το συνιστώμενο απολυμαντικό μέσο για την απολύμανση επιφανειών είναι 1000 έως 5000 ppm οικιακής χλωρίνης (υποχλωριώδες νάτριο). Ωστόσο, επειδή ο ιός αυτός δεν μπορεί να καλλιεργηθεί, η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου και άλλων απολυμαντικών που έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ έχει διαπιστωθεί σύμφωνα με τα υποκατάστατα του ιού. Οι εν λόγω υποκατάστατοι ιοί ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν την ακριβή αντίδραση του ανθρώπινου NoV στην απολύμανση, παραμένουν, όμως, η βέλτιστη αναπαράσταση.

Αν και τα απολυμαντικά ενδείκνυνται για μολυσμένες επιφάνειες από τον ανθρώπινο NoV, τα περισσότερα δεν έχουν εγκριθεί για χρήση σε τρόφιμα. Σύμφωνα με τον FDA, το υποχλωριώδες νάτριο σε συγκέντρωση μικρότερη από 200 ppm μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την απολύμανση τροφίμων. Βέβαια, η συγκέντρωση αυτή του χλωρίου δεν παρουσιάζει αποτελεσματικότητα (μείωση του ιού κατά 1-2 log) στην απομάκρυνση των ιογενών μολυσματικών παραγόντων. Τέλος, η μήτρα των τροφίμων και το οργανικό υλικό επηρεάζουν, επίσης, την ικανότητα των απολυμαντικών μέσων στην αδρανοποίηση των ιών (Di Carpio et al., 2013).

4.2 Εμβολιασμός

4.2.1 Εμβόλιο κατά του Νοροϊού

Αμέσως μετά την ταυτοποίησή του, ο νοροϊός αναφέρθηκε ως μία από τις πιο συχνές αιτίες εξάρσεων οξείας γαστρεντερίτιδας και σποραδικών λοιμώξεων οξείας διάρροιας σε άτομα κάθε ηλικίας. Το 2016 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δήλωσε ότι η ανάπτυξη εμβολίου για τον NoV θα πρέπει να θεωρείται απόλυτη προτεραιότητα. Δυστυχώς, η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου για το συγκεκριμένο ιό έχει αποδειχθεί εξαιρετικά δύσκολο εγχείρημα και μόνο τα τελευταία χρόνια ορισμένα σκευάσματα έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους σε προχωρημένες κλινικές δοκιμές. Επί του παρόντος, αρκετές εταιρείες

αξιολογούν μια σειρά από VLPs του νοροϊού σε δοκιμές εμβολίων. Ανεξάρτητα από την τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη ανοσογόνου και προστατευτικού παρασκευάσματος, το πραγματικό πρόβλημα φαίνεται να είναι η επιλογή των γονότυπων που πρέπει να συμπεριληφθούν στη σύνθεση του εμβολίου. Αρχικά, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο πρώτος γονότυπος που ανιχνεύθηκε ήταν ένας GI.1, αναπτύχθηκε ένα εμβόλιο που περιείχε αυτόν τον ιό. Αργότερα, όταν αποδείχθηκε ότι ο GII.4 ήταν η πιο κοινή αιτία νοροϊού και ότι το επίπεδο διασταυρούμενης αντιδραστικότητας μεταξύ GI.1 και GII.4 ήταν χαμηλό, παρασκευάστηκε ένα συνδυαστικό εμβόλιο. Πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκαν περαιτέρω συνδυασμοί ή πιο περίπλοκα εμβόλια, που περιέχουν πρόσθετα στελέχη ή ιικούς φορείς, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων του καψιδίου NoV.

Ένα παρεντερικό δισθενές εμβόλιο αναπτύχθηκε από την Takeda Pharmaceutical Company Limited και βασίστηκε σε ένα VLP του στελέχους Norwalk GI-1, που διασταυρώνεται με άλλα στελέχη GI σε μια συναίνεση 3 στελεχών GII, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ανοσία και από τους εν λόγω γονότυπους. Το συγκεκριμένο σκεύασμα αποτελεί το εμβόλιο κατά του NoV, που βρίσκεται σήμερα σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το εμβόλιο αυτό είναι ιδιαίτερα ανοσογόνο και ότι τα επαγόμενα αντισώματα είναι ικανά να αναγνωρίζουν και να αντιδρούν όχι μόνο έναντι ομόλογων γονότυπων, αλλά και ετερόλογων γονότυπων, όπως οι GI-3, GII-1, GII-3 και GIV-1. Η χορήγηση αυτού του δισθενούς σκευάσματος, ενισχυμένου με MPL και υδροξείδιο του αργιλίου, σε ενήλικες ηλικίας 18-83 ετών, μέσα από δύο μελέτες, επιβεβαίωσε την ανοσογονικότητά του. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις με διαφορά ενός μήνα. Ωστόσο, η έρευνα για την απόκτηση ενός αποτελεσματικού εμβολίου κατά του ιού αυτού βρίσκεται μέχρι και σήμερα σε εξέλιξη (Esposito & Principi, 2020).

4.2.2 Εμβόλιο κατά της Ηπατίτιδας Α

Το Havrix™ ήταν το πρώτο εμπορικά παραγόμενο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α και κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το 1992 και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ο 1995. Λίγο αργότερα, ακολούθησαν και άλλα εμβόλια κατά του ιού, όπως το Vaxta™, το Epraxal™, και το Avaxim™. Έχει διαπιστωθεί σημαντική μείωση του φορτίου της νόσου έπειτα από τη χρήση ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων κατά της ηπατίτιδας Α. Βέβαια, οι συστάσεις για τον πρωτογενή εμβολιασμό κατά του ιού διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Ο ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) συνιστά να λαμβάνονται υπόψη οι επιδημιολογικές αναλύσεις και οι αναλύσεις κόστους-όφελους πριν από τη λήψη αποφάσεων, σχετικά με τις

εθνικές πολιτικές για τους εμβολιασμούς κατά του ιού της ηπατίτιδας (Van Herck & Van Damme, 2005).

Δύο τύποι εμβολίων κατά του ΗΑV βρίσκονται σήμερα σε κλινική χρήση. Πρόκειται για τα εμβόλια φορμαλδεΰδης (ή αλλιώς "θανατωμένα") και τα ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια. Πολλαπλά αδρανοποιημένα με φορμαλδεΰδη εμβόλια ΗΑV παρασκευάζονται στην Ευρώπη, στις ΗΠΑ και στην Ασία, όπως το Havrix™, και τουλάχιστον δύο είδη εξασθενημένων εμβολίων παράγονται αποκλειστικά στην Κίνα και σποραδικά στον ιδιωτικό τομέα στην Ινδία (WHO, 2019). Η πλειονότητα των χωρών έχουν επιλέξει τη χρήση των αδρανοποιημένων με φορμαλδεΰδη εμβολίων ΗΑV για προφύλαξη πριν και μετά την έκθεση στον ιό, λόγω της ανώτερης ανοσογονικότητας, ενώ ο πιθανός κίνδυνος επαναφοράς στην ιογένεια του ζωντανού εξασθενημένου ιού αποφεύγεται σε μεγάλο βαθμό. Στην Κίνα τόσο τα ζωντανά, όσο και τα αδρανοποιημένα εμβόλια είναι διαθέσιμα. Η επιτυχία των δύο τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών των αδρανοποιημένων με φορμαλδεΰδη εμβολίων ΗΑV στις Ηνωμένες Πολιτείες ΗΠΑ και στην Ταϊλάνδη, που διεξήχθησαν σε παιδιά στις αρχές της δεκαετίας του 1990,

άνοιξε το δρόμο για την αδειοδότηση και εδραίωση τέτοιων εμβολίων, παγκοσμίως (Shouval, 2021).

Vaccine type	HAV strain	Trade name ^a	Adjuvant	Administration (dosage)			Manufacturer(s)
				Route	Pediatric	Adult	
Formaldehyde-inactivated	HM-175	HAVRIX	Alum hydroxide	i.m.	720 EU	1440 EU	GlaxoSmithKline Biologicals
Formaldehyde-inactivated	CR-326	VAQTA	Alum hydroxide	i.m.	25 U	50 U	MerckVaccines
Formaldehyde-inactivated	GBM	AVAXIM	Alum hydroxide	i.m.	80 U	160 U	Sanofi-Pasteur
Formaldehyde-inactivated	RG-SB	EPAXAL ^b	Virosome	i.m.	24 U	24 U	Crucell/Berna Biotech
Formaldehyde-inactivated	TZ-84	Healive	Alum hydroxide	i.m.	250 U	500 U	Sinovac Biotech
Formaldehyde-inactivated, freeze-dried	KRM003	Aimugen	Alum-free	i.m.	0.5 µg	0.5 µg	Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Japan; Kaketsuken
Formaldehyde-inactivated	Lv-8	Weisairuian	Alum hydroxide	i.m.	320 EU	640 EU	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences
Formaldehyde-inactivated	YN-5	Veraxim	Alum hydroxide	i.m.	800 EU	1600 EU	Shanghai Wilson Bioengineering
Live attenuated, freeze-dried	H2	Weisairuiji Biovac-A Mevac-A	None	s.c.	6.5 log ₁₀	CCID ₅₀	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Zhejiang Pukang Biotechnology; Zhejiang Academy of Medical Sciences
Live attenuated, freeze-dried	LA-1	HAVAC	None	s.c.	6.5 log ₁₀	CCID ₅₀	Changchun Institute of Biological Products; Changchun Changsheng Life Sciences

Πίνακας 12. Εγκεκριμένα μονοσθενή εμβόλια κατά του ιού της ηπατίτιδας Α που παρασκευάζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη, την Ιαπωνία και την Κίνα*. (Πηγή: Shouval, 2021)

*Formaldehyde inactivated= Αδρανοποιημένο με φορμαλδεϋδη εμβόλιο,

*Live attenuated, freeze-dried = Ζωντανό εξασθενημένο, αποξηραμένο με κατάψυξη εμβόλιο

Στην Ελλάδα, το εμβόλιο HAV χορηγήθηκε για πρώτη φορά το 1999. Μέχρι το 2008, ο εμβολιασμός συνίστατο σε ομάδες υψηλού κινδύνου του πληθυσμού. Ωστόσο, οι παιδίατροι συμβούλευαν τον εμβολιασμό των παιδιών με πλήρη έξοδα των γονέων έως το 2006, όταν η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών ηλικίας 6 ετών εκτιμήθηκε στο 37% (για τις δύο δόσεις του εμβολίου). Το 2008, το εμβόλιο εισήχθη στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού ρουτίνας για την παιδική ηλικία από την Εθνική Επιτροπή Αυτόχθονων Λαών (NCIP=National Commission on Indigenous Peoples) για όλα τα παιδιά ηλικίας άνω των 12 μηνών και, έκτοτε, αποζημιώνεται πλήρως.

Δεδομένου ότι οι προτεραιότητες της δημόσιας υγείας έχουν αλλάξει σημαντικά στη χώρα από το 2008 (π.χ. εμφάνιση του ιού του Δυτικού Νείλου στην Ελλάδα, αριθμός κρουσμάτων αυτοφύου ελονοσίας) και οι πόροι που διατίθενται για τη δημόσια υγεία έχουν μειωθεί δραματικά λόγω της οικονομικής κρίσης, το όφελος από τον καθολικό εμβολιασμό ενάντια του ΗΑV έχει αμφισβητηθεί (Mellou, Sideroglou et al., 2015).

4.2.2.1 Παρενέργειες

Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες από το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α. Ο πόνος στο σημείο της ένεσης είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σημειώθηκε. Όπως συμβαίνει με κάθε φάρμακο, υπάρχει πάντα ένας μικρός κίνδυνος να εμφανιστεί κάποια σοβαρή επιπλοκή, αφού χορηγηθεί το εμβόλιο. Ωστόσο, οι πιθανοί κίνδυνοι της λοίμωξης ηπατίτιδας Α είναι πολύ μεγαλύτεροι σε σχέση με αυτούς του εμβολίου. Ο εμβολιασμός κατά του ΗΑV είναι σκόπιμο να εξετάζεται για άτομα ηλικίας άνω του ενός έτους, που ταξιδεύουν σε χώρες ή περιοχές με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο μόλυνσης. Άνθρωποι που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απόκτησης σοβαρής νόσου, όπως οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να εμβολιαστούν, ανεξάρτητα με τους ταξιδιωτικούς προορισμούς. Ο εμβολιασμός, ακόμη, συνίσταται σε περιβάλλοντα που παρέχουν υπηρεσίες σε ενήλικες, εκ των οποίων ένα υψηλό ποσοστό παρουσιάζει ευαλωτότητα στον ιό (π.χ. περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης με έμφαση στα άτομα που κάνουν χρήση ενέσιμων ή μη ενέσιμων παράνομων χημικών ουσιών) (Nelson et al., 2020).

Η αξιοπιστία του εμβολίου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει επιβεβαιωθεί, ωστόσο δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες ενδείξεις κινδύνου. Δεδομένου ότι το εμβόλιο παρασκευάζεται από αδρανοποιημένο ιό, ο θεωρητικός κίνδυνος για το αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι πιθανό να είναι αμελητέος (WHO, 2012).

4.2.3 Εμβόλιο κατά της Ηπατίτιδας Ε

Σύμφωνα με τους Yin et al. (2020), όποτε είναι εφικτό, ο εμβολιασμός αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση για τον έλεγχο λοίμωξης προερχόμενης από κάποιον ιό και τη μείωση του φορτίου της νόσου. Οι Kamar, Izopet et al. (2017), έρχονται να συμφωνήσουν με την άποψη ότι η χρυσή τομή για την πρόληψη της ηπατίτιδας Ε παραμένει η εμπορική διαθεσιμότητα ενός εξαιρετικά αποτελεσματικού εμβολίου για την πρόληψη της λοίμωξης. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει θεραπεία για τον HEV σε παγκόσμια κλίμακα (Razavi, 2020). Δύο εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Ε αποδείχθηκαν αποτελεσματικά κατά της ιογενούς λοίμωξης σε κλινικές δοκιμές.

Το ένα αναπτύχθηκε από την GlaxoSmithKline με τη χρήση μιας πλατφόρμας βακυλοβιού (*baculovirus*) για την παραγωγή του ανασυνδυασμένου πρωτεϊνικού αντιγόνου. Το εν λόγω υποψήφιο εμβόλιο, ωστόσο, δεν προχώρησε περαιτέρω μετά την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής φάσης II, τα αποτελέσματα της οποίας αναφέρθηκαν το 2007.

Το δεύτερο αναπτύχθηκε από την Xia-men InnoVax Biotech, χρησιμοποιώντας ένα σύστημα έκφρασης *E. coli* για αντιγονοπροϊόντα. Το αντιγόνο στο εμβόλιο της InnoVax πρόκειται για μια περικομμένη έκδοση του ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης 2 (αμινοξέα 368 έως 606) από το γονότυπο HEV1 και ονομάζεται p239. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του εμβολίου με βάση το p239 διαπιστώθηκε σε μια μεγάλης κλίμακας κλινική δοκιμή φάσης III, η οποία διεξήχθη από τον Αύγουστο του 2007 έως τον Μάιο του 2009 στην Κίνα με συμμετοχή περισσότερων από 110.000 εθελοντών, ηλικιών 16 έως 65. Τελικά, το συγκεκριμένο εμβόλιο έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην Κίνα το 2011 σε άτομα ηλικίας 16 ετών και άνω με την εμπορική ονομασία Hecolin®. Παρ' όλα αυτά, δεν έχει αδειοδοτηθεί ή κυκλοφορήσει σε άλλες χώρες. Οι κλινικές δοκιμές, όμως, σχεδιάζονται ή πραγματοποιούνται και εκτός Κίνας, με στόχο την παγκόσμια χρήση αυτού του εμβολίου. Οι μελέτες μοντελοποίησης της παραμονής των αντισωμάτων υποδηλώνουν μακροχρόνια ανοσία, που παραμένει έως και 30 έτη μετά τον εμβολιασμό. Το 2014, η 30ή Παγκόσμια Συμβουλευτική Επιτροπή πάνω στην ασφάλεια των εμβολίων του ΠΟΥ εξέτασε το παραπάνω εμβόλιο και, αν και καθυστερήθηκε από τα αποτελέσματα στη φάση I, II και III των δοκιμών, συστήθηκε μια ακόμη δοκιμή, φάσης IV, και περαιτέρω έλεγχος των δεδομένων, σχετικά με την ασφάλειά του σε παιδιά, ηλικιωμένους και άλλους ειδικούς πληθυσμούς (Kamar, Izopet et al. 2017). Για να διευκολύνει την ανάπτυξη ή την προσαρμογή εμβολίων, ο ΠΟΥ εξέδωσε το 2018 έναν οδηγό, αναφορικά με τις συστάσεις για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των ανασυνδυασμένων εμβολίων ενάντιας της ηπατίτιδας E (Yu et al., 2019; Yin et al., 2020).

Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια του Hecolin® στους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών. Ως εκ τούτου, οι Yu et al. (2019) θέλησαν να καλύψουν αυτό το κενό γνώσης μέσα από τη μελέτη τους. Τα δεδομένα έδειξαν ότι οι περισσότεροι (96,7%) από τους ηλικιωμένους ηλικίας >65 ετών που εμβολιάστηκαν δέχτηκαν χωρίς επιπλοκές τα αντισώματα του εμβολίου. Παρατήρησαν ότι η συχνότητα εμφάνισης και η θνησιμότητα από ηπατίτιδα E ήταν υψηλότερη μεταξύ των ενηλίκων άνω των 60 ετών στην Κίνα. Τέλος, επισήμαναν ότι στις δυτικές ανεπτυγμένες χώρες, όπου ο γονότυπος 3 του HEV είναι επιδημικός, τα κύρια κρούσματα ηπατίτιδας E είναι,

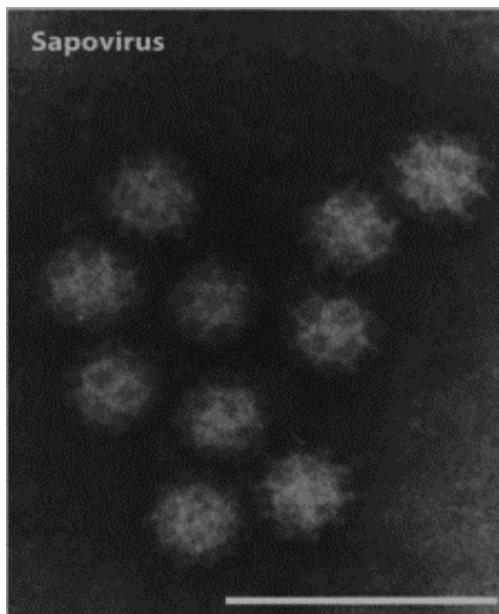
επίσης, ηλικιωμένα άτομα και ο εμβολιασμός κατά του HEV θα πρέπει να θεωρείται σημαντικός για την πρόληψη και τον έλεγχο του ιού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Υποκατηγορίες τροφιμογενών ιών

5.1 Σαποϊός (SaV)

Η οικογένεια *Caliciviridae* αποτελείται από μια γενετικά ποικιλόμορφη ομάδα ιών RNA, οι οποίοι μολύνουν ένα ευρύ φάσμα ξενιστών, συμπεριλαμβανομένων των σαποϊών (SaV), που προκαλούν οξεία γαστρεντερίτιδα στον άνθρωπο. Το γονιδίωμα του SaV περιέχει ένα θετικό μονόκλωνο RNA, μεγέθους περίπου 7 kb, με χαρακτηριστικές κυπελλοειδείς κοιλότητες στην επιφάνειά του (Σχήμα 15), που συχνά περιγράφονται ως "αστέρι του Δαβίδ" (Redli et al., 2020; Iturriza-Gómara & Cunliffe, 2020). Ο ιός *Sapporo* πήρε το όνομά του από την πόλη Sapporo της Ιαπωνίας, όπου εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε συνδυασμό με συμπτώματα γαστρεντερίτιδας, κατά τη διάρκεια επιδημίας σε ορφανοτροφείο. Οι σαποϊοί μπορούν να ταξινομηθούν σε έως και 19 γονιδιακές ομάδες (GI-GXIX), εκ των οποίων οι ιοί από τις GI, GII, GIV και GV μολύνουν τον άνθρωπο (Tatusov et al., 2021). Η μετάδοση του σαποϊού πραγματοποιείται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού, συνήθως από άτομο σε άτομο και, περιστασιακά, μέσω μολυσμένων τροφίμων και πόσιμου νερού. Ο SaV εμφανίζει όμοια χαρακτηριστικά με αυτά του NoV. Έχουν παρόμοιες δομές, οδούς μετάδοσης και κλινικές



Σχήμα 15. Ηλεκτρονικά μικροσωματίδια σαποϊού από κλινικά δείγματα (Πηγή: Wright et al., 2020. Ανακτήθηκε από American Society of Microbiology, 2015).

παρουσιάσεις. Και οι δύο συχνά ανιχνεύονται σε μολυσμένα με κόπρανα ύδατα και οστρακοειδή. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ τους είναι ότι, σε αντίθεση με τον NoV, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι SaV δεσμεύονται στα ανθρώπινα αντιγόνα ομάδων αίματος (HBGAs).

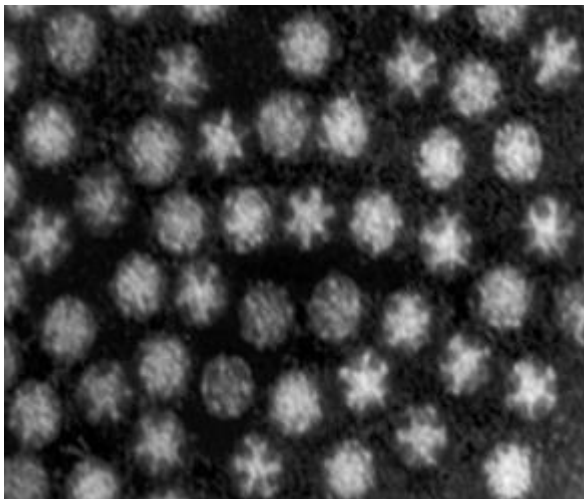
Ανεξάρτητα με τη μολυσματικότητα του ιού, υπάρχουν ελάχιστα κρούσματα SaV που ερευνήθηκαν συστηματικά και φάνηκε να συνδέονται με τη μετάδοση μέσω των τροφίμων (Iturriza-Gomara & O'Brien, 2016). Αυτό συμβαίνει, πιθανόν, διότι τα κρούσματα που είναι αποτέλεσμα λοίμωξης από τον SaV δύσκολα διακρίνονται από εκείνα του NoV, λόγω της παρόμοιας κλινικής

απεικόνισής τους και της απουσίας ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης των λοιμώξεων από το

συγκεκριμένο ιό. Έχει παρατηρηθεί ότι αν και προσβάλλονται όλες οι ηλικιακές ομάδες, τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών συγκεντρώνουν το μεγαλύτερο φορτίο της νόσου. Ο SaV είναι ο επόμενος μετά τον νοροϊό, ως ο πιο συχνά ανιχνευόμενος ιός μεταξύ των παιδιών αυτής της ηλικίας με γαστρεντερίτιδα. Τα συνήθη συμπτώματα της γαστρεντερίτιδας από σαποϊούς περιλαμβάνουν έμετο και διάρροια, τα οποία συνήθως υποχωρούν εντός 1 εβδομάδας, όμως έχουν σημειωθεί και περιστατικά ασυμπτωματικών ασθενών (Becker-Dreps et al., 2019). Έχουν περιγραφεί πολυάριθμες δοκιμασίες PCR για την ακριβή ταυτοποίηση του SaV σε κλινικά είδη κοπράνων και πρόσφατα, εμφανίστηκαν στην αγορά οι εμπορικές δοκιμασίες RT-PCR πραγματικού χρόνου με σήμανση CE-IVD RIDA®GENE Sapovirus (RGN SaV RT-PCR; R-Biopharm, Darmstadt, Γερμανία). Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτών των δοκιμασιών σε μία εργαστηριακή διάγνωση ρουτίνας (Redli et al., 2020).

5.2 Αστροϊός (*AstV*)

Οι αστροϊοί (Astroviruses), όπως και οι σαποϊοί (SaV), καθίστανται ολοένα και περισσότερο αιτία οξείας ιογενούς γαστρεντερίτιδας. Ο AstV κατατάσσεται στην οικογένεια *Astroviridae*, η οποία αποτελείται από δύο γένη, τον Mamastrovirus που μολύνει τα θηλαστικά και τον Avastrovirus που μολύνει τα πτηνά. Η ονομασία τους προέρχεται από τους αστεροειδείς σχηματισμούς, που παρατηρούνται στο ικό τους περίβλημα και αποτελούνται από ένα θετικό



μόνοκλωνο RNA, όμοιο με εκείνο του SaV (Σχήμα 16).

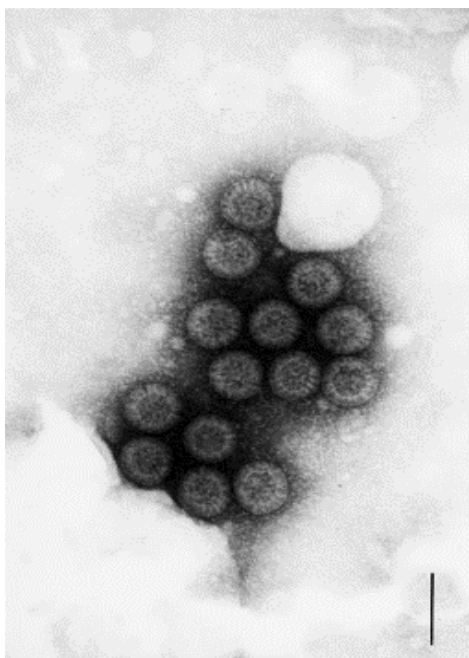
Σχήμα 16. Μορφολογία αστροϊών. Πρόκειται για σφαιρικά σωματίδια με διάμετρο περίπου 30 nm, χωρίς περίβλημα. Τα νουκλεο-καψίδια έχουν κανονική δομή στην επιφάνεια και μοιάζουν με αστέρι με πέντε ή έξι σημεία (Πηγή: Iturriza-Gómara & Cunliffe, 2020).

Επί του παρόντος, έχουν περιγραφεί τέσσερα διαφορετικά είδη AstV για τον άνθρωπο, τα οποία είναι: MAstV1, ο κλασικός ανθρώπινος AstV, MAstV6, MAstV8 και MAstV9, οι αποκαλούμενοι νέοι ανθρώπινοι AstV (Redli et al., 2020). Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την τροφιμογενή μετάδοση του αστροϊού, ο οποίος, όπως και ο ροταϊός, μεταδίδεται κυρίως

από άτομο σε άτομο. Οι αστροϊοί φαίνεται να προκαλούν περίπου 40000 λοιμώξεις ανά έτος στις ΗΠΑ. Κύριο σύμπτωμά τους είναι η διάρροια, έπειτα από μία περίοδο επώασης 3 έως 4 ημερών. Η ανάρρωση, συνήθως, διαρκεί 2 έως 3 ημέρες, μπορεί όμως να χρειαστούν έως και 15 ημέρες (Montville & Matthews). Πρόσφατα κυκλοφόρησε στη Γερμανία το RIDA®GENE viral stool panel II (RGN VSPII RT-PCR; R-Biopharm) για την ανίχνευση των AstV σε δείγματα κοπράνων, όμως, όπως αναφέρθηκε παραπάνω σχετικά με τον σαποϊό, δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά του (Redli et al., 2020).

5.3 Ροταϊός (*RoV*)

Οι ροταϊοί (Rotaviruses), όπως οι υπόλοιποι τροφιμογενείς ιοί, μεταδίδονται στα τρόφιμα και το νερό μέσω της στοματοεντερικής οδού, κυρίως από άτομο σε άτομο. Μόνο λίγα σωματίδια του ιού είναι αρκετά, για να μολύνουν έναν ξενιστή με ευαισθησία. Η ονομασία “ροταϊός” επινοήθηκε λόγω του χαρακτηριστικού σχήματος τροχού (rota στα λατινικά σημαίνει τροχός), που παρατηρήθηκε στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Σχήμα 17). Πρόκειται έναν RNA ιό διπλής έλικας, του γένους *Rotavirus*, της οικογένειας *Reoviridae*. Οι ροταϊοί του είδους A ταξινομούνται σε γονότυπους G και P, με βάση την ποικιλομορφία της αλληλουχίας των τμημάτων RNA που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες VP7 και VP4 του εξωτερικού καψιδίου, αντίστοιχα. Μέχρι σήμερα, 32 γονότυποι G και 47 γονότυποι P έχουν περιγραφεί μεταξύ των ειδών A ροταϊών και αυτοί μπορούν να υπάρξουν σε διαφορετικούς συνδυασμούς. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] και G12 σε συνδυασμό με P[6] ή P[8] αντιπροσωπεύουν συνήθως >90% των γονότυπων που μολύνουν τον άνθρωπο, αν και οι γεωγραφικές διαφορές στην κατανομή όσον αφορά τους γονότυπους έχουν μελετηθεί αρκετά (Montville & Matthews).



Σχήμα 17. Ηλεκτρονική μικρογραφία αρνητικής χρώσης σωματιδίων του ροταϊού. Η ράβδος αντιπροσωπεύει 100 nm (Πηγή: Iturriza-Gómara & Cunliffe, 2020. Ευγενική παραχώρηση, Brian Getty, Πανεπιστήμιο του Liverpool).

Ο ροταϊός αναγνωρίζεται ως η σημαντικότερη αιτία διάρροιας στα βρέφη. Προτού ο εμβολιασμός αρχίσει να εξαπλώνεται, ο ροταϊός ήταν υπεύθυνος για την πρόκληση του 37% (≈ 450.000) των θανάτων από διάρροια και το 5% των συνολικών θανάτων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Παρόλο που ένα παιδί θα παρουσιάσει τουλάχιστον μία λοίμωξη από ροταϊό μέχρι τα 3 έως τα 5 έτη της ηλικίας σε όλα τα περιβάλλοντα, η συνέπεια της λοίμωξης είναι εντυπωσιακά διαφορετική μεταξύ χωρών υψηλού και

χαμηλού εισοδήματος: σε πέντε χώρες οι περισσότεροι από τους μισούς θανάτους οφείλονται σε λοίμωξη από ροταϊό, ενώ μόνο στην Ινδία συγκεντρώνεται το 22% των συνολικών θανάτων. Οι επιστήμονες, ερχόμενοι αντιμέτωποι με αυτή την τεράστια επιβάρυνση από τη νόσο του ροταϊού, κατάφεραν να αναπτύξουν εμβόλια κατά του ιού αμέσως μετά την ανακάλυψή του το 1973 με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο λεπτής τομής σε βιοψίες δωδεκαδάκτυλου, προερχόμενου από παιδί με οξεία γαστρεντερίτιδα. Σήμερα, εκτιμάται ότι μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών, ο εμβολιασμός έχει συμβάλει στη μείωση κατά 67% της διάρροιας από τη νόσο του RoV. Ειδικότερα, η εδραίωση του εμβολίου κατά του ροταϊού οδήγησε σε μείωση στο μισό των θανάτων, που οφείλονται στον ιό σε λιγότερο από μια δεκαετία.

Εμβόλιο	Κατασκευαστής	Στάδιο ανάπτυξης	Πρόγραμμα
Rotarix	GlaxoSmithKline, Βέλγιο	Αδειοδότηση παγκοσμίως	Δύο δόσεις με 4 εβδομάδες διαφορά από την ηλικία των 6 εβδομάδων
RotaTeq	Merck & Co., ΗΠΑ	Αδειοδότηση παγκοσμίως	Δύο δόσεις με 4 εβδομάδες διαφορά από την ηλικία των 6 εβδομάδων
ROTAVAC	Bharat Biotech, Ινδία	Αδειοδότηση στην Ινδία το 2014, προεπιλογή του ΠΟΥ Ιανουάριος 2018	Τρεις δόσεις στις ηλικίες των 6, 10 και 14 εβδομάδων

Lanzhou lamb rotavirus vaccine	Lanzhou Institute of Biomedical Products, Κίνα	Αδειοδότηση στην Κίνα το 2000	Μία έως τρεις δόσεις, σε ηλικία 2-35 μηνών
Rotavin-M1	Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals, Βιετνάμ	Αδειοδότηση στο Βιετνάμ το 2014	Δύο δόσεις στην ηλικία των 6 και 10 εβδομάδων
ROTASIIL	Serum Institute of India	Υπό εξέταση για προεπιλογή από τον ΠΟΥ, άδεια κυκλοφορίας στην Ινδία το 2016	Τρεις δόσεις στην ηλικία των 6, 10 και 14 εβδομάδων
RV3-BB	PT Bio Farma, Indonesia/ Murdoch Children's Research Institute, Αυστραλία	Δοκιμές φάσης II	Προτάθηκαν τρεις δόσεις, συμπεριλαμβανομένης μια δόσης κατά τη γέννηση
P2-VP8-P[8]	PATH, ΗΠΑ	Φάση I/II	Θα καθοριστεί

Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά των εμβολίων κατά του RoV (Πηγή: Iturriza-Gómara & Cunliffe, 2020).

Οι λοιμώξεις από ροταϊό εμφανίζονται παγκοσμίως. Οι περισσότερες συμπτωματικές λοιμώξεις παρατηρούνται σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 3 μηνών και 2 ετών. Σε εύκρατες χώρες, παρουσιάζουν χειμερινή εποχικότητα, ενώ στις περισσότερες τροπικές χώρες σημειώνονται λοιμώξεις κατά τη διάρκεια όλου του χρόνου (Iturriza-Gómara & Cunliffe, 2020).

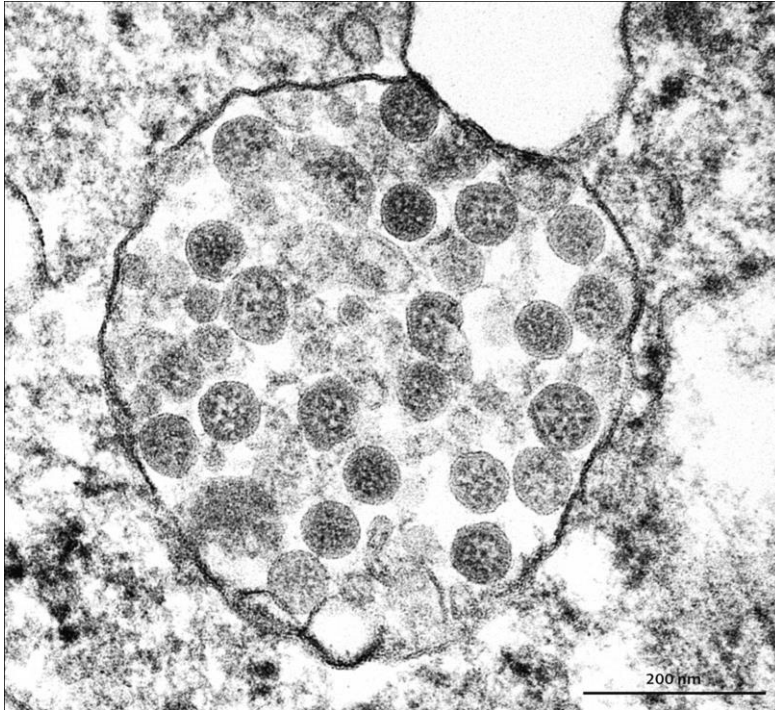
Ιός	Χαρακτηριστικά ιού	Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά
Σαποϊός (SaV) (οικογένεια Caliciviridae)	Χαρακτηριστική κοιλότητα που μοιάζει με κύπελλο στην επιφάνεια, με διάμετρο 27-35 nm, μονόκλωνο θετικό RNA	Προκαλεί σποραδικά κρούσματα γαστρεντερίτιδας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Σπάνια σχετίζεται με εξάρσεις.
Αστροϊός (AstV) (οικογένεια Astroviridae)	Μη περιτυλιγμένο, χαρακτηριστική αστεροειδής δομή στην επιφάνεια, 27-35 nm σε διάμετρο, μονόκλωνο θετικό RNA	Προκαλεί σποραδικές περιπτώσεις οξείας γαστρεντερίτιδας, κυρίως σε παιδιά και περιστασιακές εξάρσεις
Ροταϊός (RoV) (είδη Rotavirus A, γένος Rotavirus, οικογένεια Reoviridae)	Μη περιτυλιγμένο, χαρακτηριστικό τροχοειδές, καγίδιο με τρεις στρώσεις, διαμέτρου 70-80 nm, γονιδίωμα RNA διπλής έλικας	Η σημαντικότερη αιτία σοβαρής οξείας γαστρεντερίτιδας σε βρέφη και μικρά παιδιά. Διατίθενται εμβόλια για τα βρέφη

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά των ιών SaV, AstV και RoV (Πηγή: Iturriza-Gómara & Cunliffe, 2020).

5.4 Κορονοϊός

Η οικογένεια *Coronaviridae* αποτελείται από τέσσερα γένη: Alpha-, Beta-, Gamma- και Deltacoronavirus, με τα δύο πρώτα να μολύνουν μόνο τα θηλαστικά. Πριν από τον COVID-

19, έχουν ταυτοποιηθεί έξι ανθρώπινοι κορονοϊοί (HCoV), μεταξύ των οποίων οι δύο (SARS-CoV, MERS-CoV) με συστάδες υψηλής παθογονικότητας, που προκαλούν σοβαρή πνευμονία του αναπνευστικού συστήματος, και οι άλλοι τέσσερις (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 και HCoV-HKU1), των οποίων το κύριο σύμπτωμα είναι ένα κοινό κρυολόγημα. Στα τέλη του 2002, ο πρώτος κορονοϊός ως αιτιολογικός παράγοντας σοβαρού αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) εμφανίστηκε στο Guangdong της Κίνας και εξαπλώθηκε σε περισσότερες από 30 χώρες (Chen et al., 2021).



Σχήμα 18. Απομόνωση στελέχους SARS-CoV-2 σε κυτταροκαλλιέργεια, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Πηγή: Goldsmith et al., 2020).

Ένα νέο στέλεχος κορονοϊού, γνωστό ως SARS-CoV-2, αποτελεί την αιτία για την ασθένεια Coronavirus 2019 (COVID-19) και την πανδημία στις μέρες μας, προκαλώντας καθολική ανησυχία. Η συγκεκριμένη νόσος μεταδίδεται, κατά βάση, από άτομο σε άτομο, μέσω μολυσμένων σταγονιδίων και αερολυμάτων. Παρόλο που ο COVID-19 πρόκειται για ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος, το ενδεχόμενο

μετάδοσης του SARS-CoV-2 μέσω των τροφίμων θεωρείται πιθανό ενδεχόμενο, γεγονός που προκαλεί αναστάτωση στους καταναλωτές (Rose-Martel et al., 2021).

Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα των Rose-Martel et al., τον Μάρτιο του 2021, εξετάστηκε μέσω του ανθρώπινου πεπτικού συστήματος η πιθανότητα τροφικής μόλυνσης από το συγκεκριμένο ιό. Η ανάλυση έδειξε ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις τροφιμογενούς μετάδοσης του SARS-CoV-2 και θεωρήθηκε ότι η μόλυνση από τον COVID-19 μέσω των τροφίμων και των συσκευασιών τους, στον Καναδά, είναι εξαιρετικά σπάνια. Παρ' όλα αυτά, η τήρηση ασφαλών πρακτικών τροφίμων και διαδικασιών καθαρισμού θα αποτρέψει σε κάθε περίπτωση μια πιθανή τροφιμογενή λοίμωξη από τον SARS-CoV-2.

Μέχρι σήμερα, μόνο μία μελέτη επιβεβαίωσε ότι η μολυσματικότητα του SARS-CoV-2 στο νερό για τους ανθρώπους ήταν μηδενική, με βάση την απουσία κυτταροπαθητικού αποτελέσματος (CPE) στις δοκιμές μολυσματικότητας. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να επικεντρωθούν περαιτέρω μελέτες στην επιβίωση του SARS-CoV-2 στο νερό και τα λύματα υπό διαφορετικές συνθήκες (π.χ. θερμοκρασία και μήτρα νερού) και στο κατά πόσο η μετάδοση από μολυσμένο με COVID-19 νερό στον άνθρωπο αποτελεί αναδυόμενη ανησυχία (Godoy, Kibenge & Kibenge, 2021).

Τα επιτεύγματα της έρευνας και της ανάπτυξης εμβολίων δίνουν ελπίδα στο καθολικό πληθυσμό για την καταπολέμηση της πανδημίας COVID-19. Υπάρχουν δύο πτυχές, που πρέπει να διατηρηθούν σε ισορροπία: η άμεση ανάγκη για ταχύτητα στην έρευνα αναφορικά με τα εμβόλια και η εγγενής ανάγκη για προστασία των υποκειμένων της έρευνας, η οποία είναι το κύριο μέλημα της ερευνητικής δεοντολογίας. Σε παγκόσμιο επίπεδο, μέχρι τις 6 Ιουνίου 2021, έως τις 16:07 ώρα Κύπρου, έχουν αναφερθεί στον ΠΟΥ 172.630.637 επιβεβαιωμένα κρούσματα του COVID-19, συμπεριλαμβανομένων 3.718.683 θανάτων. Μέχρι τις 4 Ιουνίου 2021, έχουν χορηγηθεί συνολικά 1.900.955.505 δόσεις εμβολίου. Στις πλατφόρμες των εμβολίων εφαρμόζεται μια σειρά από μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων νέων τεχνικών, με τις πλησιέστερες προς την ολοκλήρωση κλινικών δοκιμών φάσης III να είναι το mRNA (που παρασκευάζεται από τις Moderna και BioNTech/Pfizer), ο αδρανοποιημένος ιός (Sinovac, Sinopharm), ο ιικός φορέας (Oxford/AstraZeneca, Gamaleya, Janssen/Johnson&Johnson, CanSino) και η πρωτεϊνική υπομονάδα (Novavax). Το εμβόλιο που παρήγαγε η BioNTech/Pfizer έχει διατεθεί στο κοινό ως το πρώτο εγκεκριμένο εμβόλιο COVID-19 (Ophinni et al., 2020; WHO, 2021).

Εμβόλιο	Κατασκευαστής	Τύπος εμβολίου	Δόση	Δοσολογία	Στάδιο Ανάπτυξης
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	100μg	2 δόσεις με διαφορά 28 ημερών	EUA: ΗΠΑ, Ευρώπη, Καναδάς, Ηνωμένο Βασίλειο
BNT162b2	Pfizer-BioNTech (US)	mRNA	30μg	2 δόσεις με διαφορά 21 ημερών	EUA: ΗΠΑ, Ευρώπη, Καναδάς, Ηνωμένο Βασίλειο
Ad26.CoV2.S	Janssen/ Johnson & Johnson (US)	Ιογενής φορέας	$5 \cdot 10^{10}$ ιικά σωματίδια	1 δόση	EUA: ΗΠΑ, Ευρώπη, Καναδάς
ChAdOx1	AstraZeneca/ Οξφόρδη (HB)	Ιογενής φορέας	$5 \cdot 10^{10}$ ιικά σωματίδια	2 δόσεις με διαφορά 28 ημερών	EUA: WHO/ Covax, Ηνωμένο Βασίλειο, Ινδία, Μεξικό

NVX-CoV2373	Novavax, Inc (US)	Πρωτεϊνική υπομονάδα	5 μg πρωτεΐνης και 50 μg της μήτρας	2 δόσεις	EUA: προγραμματισμένη εφαρμογή
CVnCoV	CureVac/ GlaxoSmithKline (Γερμανία)	mRNA	12 μg	2 δόσεις με 28 ημέρες διαφορά	
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Ρωσία)	Ιογενής φορέας	10 ¹¹ ιικά σωματίδια/ δόση για κάθε ανασυνδυασμένο αδενοϊό	2 δόσεις (1 ^η : rAd26; 2 ^η : rAd5) με διαφορά 21 ημερών	EUA: Ρωσία, Λευκορωσία, Αργεντινή, Σερβία, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, Αλγερία, Παλαιστίνη, Αίγυπτος
CoronaVac	Sinovac Biotech (Κίνα)	Αδρανοποιημένος ιός	3 μg με υδροξείδιο του αλουμινίου	2 δόσεις με διαφορά 14 ημερών	EUA: Κίνα, Βραζιλία, Κολομβία, Βολιβία, Χιλή, Ουρουγουάη, Τουρκία, Ινδονησία, Αζερμπαϊτζάν
BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2 (Κίνα)	Αδρανοποιημένος ιός	4 μg με υδροξείδιο του αλουμινίου	2 δόσεις με διαφορά 21 ημερών	EUA: Κίνα, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, Μπαχρέιν, Σερβία, Περού, Ζιμπάμπουε

Πίνακας 15. Εγκεκριμένοι τύποι εμβολίων κατά του COVID-19 (Πηγή: Creech, Walker & Samuels, 2021).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια έντονη τάση στη λήψη αποφάσεων για την ασφάλεια των τροφίμων, με βάση την ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται μέσω των επιδημιολογικών δεδομένων, που αφορούν κρούσματα τροφιμογενών ιών, καθώς με το πέρασμα των ετών εμφανίζουν μία μέση συρρίκνωση, ιδίως στον ευρωπαϊκό χώρο (EFSA & ECDC, 2021). Η μεταβλητότητα και η αβεβαιότητα, που είναι εγγενείς στις βιολογικές διεργασίες, λαμβάνονται πλέον υπόψη στην αξιολόγηση με τη χρήση πιθανοτικών τεχνικών. Τρέχον μέλημα οφείλει να αποτελεί ο διαχωρισμός αυτών των δύο, κατά τη δημιουργία μοντέλων και την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων, μέσω της χρήσης ορθών προσεγγίσεων στη διαδικασία ανάλυσης των δεδομένων. Με αυτό τον τρόπο θα δημιουργηθούν νέες προοπτικές στον εντοπισμό μικροβιολογικών κινδύνων (Membre & Guillou, 2016).

Ωστόσο, η κατανόηση των τροφιμογενών ιών και της συμπεριφοράς τους ακολουθεί μία αργά εξελισσόμενη διαδικασία, η οποία παρεμποδίζεται, κυρίως, από τις δυσκολίες τόσο στην ανίχνευση, όσο και στον ποσοτικό προσδιορισμό των μολυσματικών σωματιδίων του κάθε ιού. Η αξιόπιστη ανίχνευση των ιών στη μήτρα των τροφίμων παραμένει πρόκληση όχι μόνο λόγω των μεθόδων απομόνωσης και ανίχνευσης, που δεν έχουν ακόμα βελτιστοποιηθεί, αλλά και εξαιτίας του χαμηλού επιπέδου ιικής μόλυνσης και της ετερογενούς κατανομής των ιικών σωματιδίων στα τρόφιμα (Bosch et al., 2018).

Η δυσκολία στην ανίχνευση έγκειται στο γεγονός ότι πολλοί από αυτούς είναι δύσκολο ή/και αδύνατο να αναπαραχθούν σε κυτταρική καλλιέργεια και ο αριθμός των ιικών σωματιδίων που υπάρχουν στο τρόφιμο, μπορεί να είναι πολύ χαμηλός. Σήμερα, η ποσοτική RT-PCR πραγματικού χρόνου χρησιμοποιείται ευρέως για την ανίχνευση ιών, επειδή είναι ευαίσθητη, ειδική, γρήγορη και ικανή να παρέχει ποσοτικά δεδομένα. Τα πρότυπα ISO 15216-1 και 15216-2 δημοσιεύθηκαν το 2017 και το 2019, αντίστοιχα, για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό του νοροϊού και του HAV σε κατηγορίες τροφίμων υψηλού κινδύνου, όπως τα οστρακοειδή, το εμφιαλωμένο νερό και τα λαχανικά (Hennechart-Collette et al., 2021).

Είναι σαφές ότι η συνεχής συνεργασία μεταξύ των εμπειρογνομώνων της δημόσιας υγείας, της κτηνιατρικής και της ασφάλειας των τροφίμων με διεπιστημονικές δεξιότητες, είναι απαραίτητη, προκειμένου να σηματοδοτούνται νέες απειλές και να παρακολουθούνται οι μεταβαλλόμενες τάσεις σε ιδιαίτερες περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου. Οφείλουν, λοιπόν, να εντοπίζουν αναδυόμενους τροφιμογενείς κινδύνους, να κατανοούν τις οδούς μετάδοσης, να

αναπτύσσουν αποτελεσματικές στρατηγικές ελέγχου και να διασφαλίζουν την προτεραιότητα της υγιεινής των τροφίμων, κατά την παραγωγή και την επεξεργασία (Newell et al., 2010).

Πίνακας συντμήσεων

- CDC: U.S. Centers for Disease Control and Prevention (Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ)
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων)
- EFSA: European Food Safety Authority (Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων)
- EUA, Emergency Use Authorization (Άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης)
- FAO: Food and Agriculture Organisation of the U.N. (Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας του ΟΗΕ)
- FDA: U.S. Food and Drug Administration (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ)
- HDOH: Hawaii Department of Health (Υπουργείο Υγείας της Χαβάης)
- ISO: International Standards Organisation (Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης)
- IU/L: International units per litre (Διεθνείς μονάδες ανά λίτρο)
- kb: kilobase, μονάδα μέτρησης του μήκους μιας αλυσίδας νουκλεϊκών οξέων που ισούται με χίλια ζεύγη βάσεων
- kDa: Kilodalton, μονάδα μέτρησης ατομικής μάζας
- MPa: Megapascal, μονάδα μέτρησης πίεσης
- NCIP: National Commission on Indigenous Peoples (Εθνική Επιτροπή Αυτόχθονων Λαών)
- ORF: Open Reading Frame (ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης γονιδιώματος)
- PDMS: Πολυδιμεθυλοσιζάνιο
- QDs: Quantum dots
- RASFF: The Rapid Alert System for Food and Feed (σύστημα ταχείας προειδοποίησης για τρόφιμα και ζωοτροφές)
- RT-PCR: Reverse transcriptase polymerase chain reaction (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση)
- VLPs: Virus- like particles (όμοια σωματίδια με τον ιό)
- WHO: World Health Organisation (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)
- EE/ EOX: Ευρωπαϊκή Ένωση/ Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος
- ΕΚΕΠΥ: Ελληνικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

- ΕΟΔΥ: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη Βιβλιογραφία

- Acheson, D., & Fiore, A. E. (2004). Hepatitis A transmitted by food. *Clinical infectious diseases*, 38 (5). p. 709. doi: [10.1086/381671](https://doi.org/10.1086/381671)
- Ahmed, H., Maunula, L., & Korhonen, J. (2020). Reduction of Norovirus in Foods by Nonthermal Treatments: A Review. *Journal of food protection*, 83 (12). doi: [10.4315/JFP-20-177](https://doi.org/10.4315/JFP-20-177)
- Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., Koopmans, M., & Lopman, B. A. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 14 (8), p. 7227. doi: [10.1016/s1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70767-4)
- American Society of Microbiology, 2015. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), pp 32–53. doi: [10.1128/CMR.00011-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00011-14)
- Ankorn, M. J., Tedder, R. S. (2017). Hepatitis E: the current state of play. *Transfusion Medicine*, 27 (2), p. 86. doi: [10.1111/tme.12405](https://doi.org/10.1111/tme.12405)
- Battaglioli, G., Nazarian, E. J., Lamson, D., Musser, K. A., St. George, K. (2012). Evaluation of the RIDAQuick norovirus immunochromatographic test kit. *Journal of Clinical Virology*, 53 (3), pp. 262, 264. doi: [10.1016/j.jcv.2011.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.007)
- Battistini R., Rossini I., Listorti V., Ercolini C., Maurella C., Serracca L. (2020). HAV detection from milk-based products containing soft fruits: Comparison between four different extraction methods. *International Journal of Food Microbiology*, 328, p. 1. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108661](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108661)
- Becker-Dreps, S., Bucardo, F., Vinjé, J. (2019). Sapovirus: an important cause of acute gastroenteritis in children. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 3 (11), p. 758. doi: [10.1016/S2352-4642\(19\)30270-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30270-6)
- Bosch, A., Gkogka, E., Le Guyader, F. S., Loisy-Hamon, F., Lee, A., van Lieshout, L., Marthi, B., Myrmel, M., Sansom, A., Schultz, A. C., Winkler, A., Zuber, S.,

- Phister, T. (2018). Foodborne viruses: Detection, risk assessment, and control options in food processing. *International Journal of Food Microbiology*, 218, p. 113. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.06.001)
- Bosch, A., Pintó, R. M., Guix, S. (2016). Foodborne viruses. *Current Opinion in Food Science*, 8. doi:[10.1016/j.cofs.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.04.002)
- Bozkurt, H., Phan-Thien, K. Y., van Ogtrop, F., Bell, T., McConchie, R. (2021). Outbreaks, occurrence, and control of norovirus and hepatitis a virus contamination in berries: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61 (1), pp. 16-19. doi: [10.1080/10408398.2020.1719383](https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1719383)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016). 2016 - Multistate outbreak of hepatitis A linked to frozen strawberries (Final Update). URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/2016/hav-strawberries.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Outbreak of Hepatitis A Virus Infections Potentially Linked to Fresh Blackberries. URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/2019/hav-berries/index.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Multistate outbreak of hepatitis A virus infections linked to pomegranate seeds from Turkey (Final Update). URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/2013/a1b-03-31/index.html>
- Chen, Z., Boon, S. S., Wang, M. H., Chan, R., & Chan, P. (2021). Genomic and evolutionary comparison between SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Journal of virological methods*, 289, p. 1. doi: [10.1016/j.jviromet.2020.114032](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114032)
- Cormier, J., Janes, M. (2016). Concentration and detection of hepatitis A virus and its indicator from artificial seawater using zeolite. *Journal of Virological Methods*, 235, p. 1. doi: [10.1016/j.jviromet.2016.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.04.020)
- Costa-Mattioli M., Di Napoli A., Ferre V., Billaudel S., Perez-Bercoff R., Cristina J. (2003). Genetic variability of hepatitis A virus. *Journal of General Virology*, 84 (12), pp. 3191-3192. doi: [10.1099/vir.0.19532-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.19532-0)
- Creech, C. B., Walker, S. C., & Samuels, R. J. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA*, 325 (13), p. 1319. doi: [10.1001/jama.2021.3199](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3199)

- Crotta, M., Lavazza, A., Mateus, A., Guitian, J. (2021). Viraemic pigs entering the food chain are the most likely source of hepatitis E virus (HEV) in pork meat: Modelling the fate of HEV during slaughtering of pigs. *Food Control*, 121, p.1. doi: [10.1016/j.foodcont.2020.107662](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107662)
- Davis, C. A., Haywood, B., Vattipally, S., Da Silva Filipe, A., Alsaeed, M., Smollet, K., Baylis, S. A., Ijaz, S., Tedder, R. S., Thomson, E. C., Abdelrahman, T. T. (2021). Hepatitis E virus: Whole genome sequencing as a new tool for understanding HEV epidemiology and phenotypes. *Journal of Clinical Virology*, 139, pp. 2, 3. doi: [10.1016/j.jcv.2021.104738](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104738)
- Di Bartolo, I., Diez-Valcarce, M., Vasickova, P., Kralik, P., Hernandez, M., Angeloni, G., Ostanello, F., Bouwknegt, M., Rodríguez-Lázaro, D., Pavlik, I., Ruggeri, F. M. (2021). Hepatitis E Virus in Pork Production Chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 18 (8), p. 1285. URL: <https://doi.org/10.3201/eid1808.111783>
- Di Caprio, E., Ma, Y., Hughes, J., Li, J. (2013). Epidemiology, Prevention, and Control of the Number One Foodborne Illness. *Infectious Disease Clinics of North America*, 27 (3), pp. 652, 655-658. doi: [10.1016/j.idc.2013.05.009](https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.05.009)
- Di Cola, G., Fantilli A. C., Pisano M. B., Ré V. E. (2021). Foodborne transmission of hepatitis A and hepatitis E viruses: A literature review. *International Journal of Food Microbiology*, 338, pp. 1, 2, 8. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108986](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108986)
- Di Martino, B., Di Profio, F., Melegari, I., Sarchese, V., Robetto, S., Marsilio, F., Martella, V. (2016). Detection of hepatitis E virus (HEV) in goats. *Virus Research*, 225, p. 69. doi: [10.1016/j.virusres.2016.09.008](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.09.008).
- EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). (2021). *The European Union One Health 2019 Zoonoses Report*. *EFSA Journal* 2021. 19(2). pp. 210, 213. doi: [10.2903/j.efsa.2021.6406](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406)
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). (2004-2019). Greece - Report on trends and sources of zoonoses. Trends and sources of zoonoses and zoonotic agents in

humans, foodstuffs, animals and feedingstuffs. URL:
[https://www.efsa.europa.eu/en/biological-hazards-
data/reports?fbclid=IwAR1hNOQWIIxIybz1APyvKp33WFmwSIKy2PSYKikYC
Xgi93y8wPPo1RhZLdI](https://www.efsa.europa.eu/en/biological-hazards-data/reports?fbclid=IwAR1hNOQWIIxIybz1APyvKp33WFmwSIKy2PSYKikYC Xgi93y8wPPo1RhZLdI)

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). (2011). Scientific opinion on an update on the present knowledge on the occurrence and control of foodborne viruses. *EFSA Journal*, 9 (7), pp. 10, 14, 15, 42, 43 doi: [10.2903/j.efsa.2011.2190](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2190)

Endo K., Takahashi M., Masuko K., Kazuaki I., Yoshihiro A., Okamoto H. (2007). Full-length sequences of subgenotype IIIA and IIIB hepatitis A virus isolates: Characterization of genotype III HAV genomes. *Virus Research*, 126 (1-2). pp. 116, 117. doi: [10.1016/j.virusres.2007.02.005](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.005)

Enkirch, T., Eriksson, R., Persson, S., Schmid, D., Aberle, S. W., Löf, E., Wittesjö, B., Holmgren, B., Johnzon, C., Gustafsson, E. X., Svensson, L. M., Sandelin, L. L., Richter, L., Lindblad, M., Brytting, M., Maritschnik, S., Tallo, T., Malm, T., Sundqvist, L., & Ederth, J. L. (2018). Hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries by sequencing, Sweden and Austria, June to September 2018. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23 (41), pp. 1, 2. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1800528](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1800528)

Enkirch, T., Severi, E., Vennema, H., Thornton, L., Dean, J., Borg, M. L., Ciccaglione, A. R., Bruni, R., Christova, I., Ngui, S. L., Balogun, K., Němeček, V., Kontio, M., Takács, M., Hettmann, A., Korotinska, R., Löve, A., Avellón, A., Muñoz-Chimeno, M., de Sousa, R., Janta, D., Epštein, J., Klamer, S., Suin, V., Aberle, S. W., Holzmann, H., Mellou, K., Ederth, J. L., Sundqvist, L., Roque-Afonso, A.-M., Filipović, S. K., Poljak, M., Vold, L., Stene-Johansen, K., Midgley, S., Fischer, T. K., Faber, M., Wenzel, J. J., Takkinen, J., Leitmeyer, K. (2019). Improving preparedness to respond to cross-border hepatitis A outbreaks in the European Union/European Economic Area: towards comparable sequencing of hepatitis A virus. *Eurosurveillance*, 24 (28), pp. 1,2. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.28.1800397](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.28.1800397)

- Esposito, S., & Principi, N. (2020). Norovirus Vaccine: Priorities for Future Research and Development. *Frontiers in immunology*, *11*, pp. 1, 5. doi: [10.3389/fimmu.2020.01383](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01383)
- Evaluation of methods for elution of HEV particles in naturally contaminated sausage, figatellu and pig liver. *Food Microbiology*, *84*, p. 1. doi: [10.1016/j.fm.2019.05.019](https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.05.019)
- FAO & WHO. (2008). Viruses in food: scientific advice to support risk management activities, p. 20. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44030/9789241563772_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Faramawi, M. F., Johnson, E., Chen, S., Pannala, P. R. (2010). The incidence of hepatitis E virus infection in the general population of the USA. *Epidemiology and Infection*, *139* (8), pp. 1145-1147. doi: [10.1017/s0950268810002177](https://doi.org/10.1017/s0950268810002177)
- Feinstone, S. M. (2019). History of the discovery of hepatitis A virus. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *9* (5), pp. 1, 2. doi: [10.1101/cshperspect.a031740](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031740)
- Fenaux, H., Chassaing, M., Berger, S., Gantzer, C., Bertrand, I., Schvoerer, E. (2019). Transmission of hepatitis E virus by water: An issue still pending in industrialized countries. *Water Research*, *151*, p. 144. doi: [10.1016/j.watres.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.12.014)
- Fouillet, A., Fournet, N., Forgeot, C., Jones, G., Septfons, A., Franconeri, L., Ambert-Balay, K., Schmidt, J., Guérin, P., de Valk, H., & Caserio-Schönemann, C. (2020). Large concomitant outbreaks of acute gastroenteritis emergency visits in adults and food-borne events suspected to be linked to raw shellfish, France, December 2019 to January 2020. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, *25* (7), p. 4. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.7.2000060](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.7.2000060)
- Ganganboina, A. B., Takemura, K., Zhang, W., Li, T.-C., Park, E. Y. (2021). Cargo encapsulated hepatitis E virus-like particles for anti-HEV antibody detection. *Biosensors and Bioelectronics*, *185*, pp. 1, 2. doi: [10.1016/j.bios.2021.113261](https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113261)

- Godoy, M. G., Kibenge, M., Kibenge, F. (2021). SARS-CoV-2 transmission via aquatic food animal species or their products: A review. *Aquaculture (Amsterdam, Netherlands)*, 536, p. 9. doi: [10.1016/j.aquaculture.2021.736460](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736460)
- Goldsmith, C. S., Miller, S. E., Martines, R. B., Bullock, H. A., & Zaki, S. R. (2020). Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet (London, England)*, 395 (10238), p. 99. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31188-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31188-0)
- Harrison, L. C., Ramos, T. D. M., Wu, X., DiCaprio, E. (2021). Presence of hepatitis E virus in commercially available pork products. *International Journal of Food Microbiology*, 339, p. 1. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2020.109033](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.109033)
- Harritshøj, L.H., Hother, C.E., Sengeløv, H., Daugaard, G., Sørensen, S.S., Jacobsen, S., Perch, M., Holm, D.K., Sækmose, S.G., Aagaard, B., Erikstrup, C., Hogema, B.M., Lundgren, J.D., Ullum, H. (2020). Epidemiology of hepatitis E virus infection in a cohort of 4023 immunocompromised patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, p. 189. doi: [10.1016/j.ijid.2019.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.014)
- Hennechart-Collette C, Martin-Latil S., Fraisse A., Niveau F., Perelle S., (2020). Virological analyses in collective catering outbreaks in France between 2012 and 2017. *Food Microbiology*, 91, pp.1, 6. doi: [10.1016/j.fm.2020.103546](https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103546)
- Hennechart-Collette, C., Dehan, O., Laurentie, M., Fraisse, A., Martin-Latil, S., & Perelle, S. (2021). Detection of norovirus, hepatitis A and hepatitis E viruses in multicomponent foodstuffs. *International Journal of Food Microbiology*, 337, pp. 1, 2, 6. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108931](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108931)
- Hennechart-Collette, C., Fraisse, A., Guillier, L., Perelle, S., Martin-Latil, S. (2019). Evaluation of methods for elution of HEV particles in naturally contaminated sausage, figatellu and pig liver. *Food Microbiology*, 84. doi: [10.1016/j.fm.2019.05.019](https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.05.019)
- Horn, J., Hoodgarzadeh, M., Klett-Tammen, C. J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., Ott, J. J. (2018). Epidemiologic estimates of hepatitis E virus infection in European countries. *Journal of Infection*, 77 (6), p. 544. doi: [10.1016/j.jinf.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.09.012)

- Horvatits, T., Ozga, A.-K., Westhölter, D., Hartl, J., Manthey, C. F., Lütgehetmann, M., Rauch, G., Kriston, L., Lohse, A. W., Bendall, R., Wedemeyer, H., Dalton, H. R., Pischke, S. (2018). Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*, 38 (11), p. 1951. doi: [10.1111/liv.13859](https://doi.org/10.1111/liv.13859)
- Hu, X., Collier, M. G., & Xu, F. (2020). Hepatitis A outbreaks in developed countries: detection, control, and prevention. *Foodborne pathogens and disease*, 17 (3), p. 166. doi: [10.1089/fpd.2019.2648](https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2648)
- Humphrey Charles D/CDC. ID#:10705. URL: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=10705>
- Hussain, Z., Husain, S. A., Almajhdi, F. N., Kar, P. (2011). Immunological and molecular epidemiological characteristics of acute and fulminant viral hepatitis A. *Virology journal*, 8 (1). p. 2. doi: [10.1186/1743-422X-8-254](https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-254)
- Hyde J.L., Mackenzie J. M. (2010). Subcellular localization of the MNV-1 ORF1 proteins and their potential roles in the formation of the MNV-1 replication complex. *Virology*, 406 (1), p. 139. doi: [10.1016/j.virol.2010.06.047](https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.06.047)
- Iturriza-Gómara, M., O'Brien, S. J. (2016). Foodborne viral infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29 (5), pp. 495–501. doi: [10.1097/qco.0000000000000299](https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000299)
- Iturriza-Gómara, M., Cunliffe, N. A. (2020). 34 - Viral Gastroenteritis. Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)*, Elsevier, pp. 289- 292, 306, 307. doi: [10.1016/B978-0-323-55512-8.00034-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00034-X)
- Izopet, J., Tremeaux, P., Marion, O., Miguères, M., Capelli, N., Chapuy-Regaud, S., Mansuy, J.-N., Abravanel, F., Kamar, N., Lhomme, S. (2019). Hepatitis E virus infections in Europe. *Journal of Clinical Virology*, 120, p. 20. doi: [10.1016/j.jcv.2019.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.09.004)
- Kageyama, T., Kojima, S., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F. B., Takeda, N., Katayama, K. (2003). Broadly Reactive and Highly Sensitive Assay for

Norwalk-Like Viruses Based on Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 41 (4), p. 1548. doi: [10.1128/jcm.41.4.1548-1557.2003](https://doi.org/10.1128/jcm.41.4.1548-1557.2003)

Kamar, N., Bendall, R., Legrand- Abravanel, F., Xia, N.S., Ijaz, S., Izopet, J., Dalton, H.R. (2012). Hepatitis E. *The Lancet*, 379 (9835), pp. 2477, 2478, 2480, 2481. doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)

Kamar, N., Izopet, J., Pavio, N., Aggarwal, R., Labrique, A., Wedemeyer, H., & Dalton, H. R. (2017). Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, p. 11. doi: [10.1038/nrdp.2017.86](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.86)

Khuroo, M.S. (2011). Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Research*, 161 (1), pp 4, 5. doi: [10.1016/j.virusres.2011.02.007](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.02.007)

Khuroo, M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. (2016). Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World Journal of Gastroenterology*, 22 (31), p. 7030. doi: [10.3748/wjg.v22.i31.7030](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7030)

Koh, S.-J., Cho, H.G., Kim, B.H., Choi, B.Y. (2011). An Outbreak of Gastroenteritis Caused by Norovirus-Contaminated Groundwater at a Waterpark in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 26 (1), p. 28 doi: [10.3346/jkms.2011.26.1.28](https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.1.28)

Koopmans M., van Strien E., Vennema H. (2003). IV, 5. Molecular epidemiology of human caliciviruses. *Perspectives in Medical Virology*, 9, p. 525. doi: [10.1016/S0168-7069\(03\)09031-1](https://doi.org/10.1016/S0168-7069(03)09031-1)

Koopmans, M., Duizer, E. (2004). Foodborne viruses: an emerging problem. *International Journal of Food Microbiology*, 90, p. 25. doi: [10.1016/S0168-1605\(03\)00169-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00169-7)

Koopmans, M., von Bonsdorff, C. H., Vinjé, J., de Medici, D., & Monroe, S. (2002). Foodborne viruses1. *FEMS microbiology reviews*, 26 (2), p. 194. doi: [10.1111/j.1574-6976.2002.tb00610.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00610.x)

Krawczynski, K. (1993). Hepatitis E. *Hepatology*, 17 (5), pp. 934, 936. doi: [10.1002/hep.1840170525](https://doi.org/10.1002/hep.1840170525)

- Li, D., De Keuckelaere, A., Uyttendaele, M. (2015). Fate of Foodborne Viruses in the “Farm to Fork” Chain of Fresh Produce. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14 (6), pp. 756-758, 760. doi: [10.1111/1541-4337.12163](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12163)
- Lindesmith, L. C., Donaldson, E., Leon, J., Moe, C. L., Frelinger, J. A., Johnston, R. E., Weber, D. J., & Baric, R. S. (2010). Heterotypic humoral and cellular immune responses following Norwalk virus infection. *Journal of virology*, 84 (4), p. 1800. doi: [10.1128/JVI.02179-09](https://doi.org/10.1128/JVI.02179-09)
- Ma, C., Zhang, X., You, J., Dong, M., Yun, S., & Liu, J. (2020). Effect of heat shock on murine norovirus replication in RAW264. 7 cells. *Microbial pathogenesis*, 142, p. 1. doi: [10.1016/j.micpath.2020.104102](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104102)
- Marsh, Z., Shah, M. P., Wikswo, M. E., Barclay, L., Kisselburgh, H., Kambhampati, A., Cannon, J. L., Parashar, U. D., Vinjé, J., & Hall, A. J. (2018). Epidemiology of Foodborne Norovirus Outbreaks - United States, 2009-2015. *Food safety (Tokyo, Japan)*, 6 (2), pp. 59-62. doi: [10.14252/foodsafetyfscj.2017028](https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2017028)
- Martin A. & Lemon S.M. (2006). Hepatitis A virus: From discovery to vaccines. *HEPATOLOGY*, 43 (S1), pp 164, 165. doi: [10.1002/hep.21052](https://doi.org/10.1002/hep.21052)
- Martin-Latil, S., Hennechart-Collette, C., Guillier, L., Perelle, S. (2014). Method for HEV detection in raw pig liver products and its implementation for naturally contaminated food. *International Journal of Food Microbiology*, 176, p. 1. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2014.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.01.016)
- Mastrangelo E., Pezzullo M., Tarantino D., Petazzi R., Germani F., Kramer D., Ivonne R., Rohayem J., Bolognesi M., Milan M. (2012). Structure-Based Inhibition of Norovirus RNA-Dependent RNA Polymerases. *Journal of Molecular Biology Journal*, 149 (3-4), p. 199. doi: [10.1016/j.jmb.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2012.03.008)
- Mellou, K., Chrysostomou, A., Sideroglou, T., Kyritsi, M., Georgakopoulou, T., Tsiodras, S., & Hadjichristodoulou, C. (2020). Epidemiology of hepatitis A in Greece in the last decade: management of reported cases and outbreaks and lessons learned. *Epidemiology and infection*, 148 (58), pp 2, 3. doi:[10.1017/S0950268820000382](https://doi.org/10.1017/S0950268820000382)

- Mellou, K., Sideroglou, T., Papaevangelou, V., Katsiaflaka, A., Bitsolas, N., Verykoui, E., Triantafyllou, E., Baka, A., Georgakopoulou, T., & Hadjichristodoulou, C. (2015). Considerations on the current universal vaccination policy against hepatitis A in Greece after recent outbreaks. *PloS one*, *10* (1), pp. 2, 6. doi: [10.1371/journal.pone.0116939](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116939)
- Membre, J. M., & Guillou, S. (2016). Latest developments in foodborne pathogen risk assessment. *Current Opinion in Food Science*, *8*, pp. 120-126. doi: [10.1016/j.cofs.2016.04.011](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.04.011)
- Modesto, P., Maniaci, M. G., Cavallazzi, U., Acutis, P. L., Peletto, S. (2020). Evaluation of a molecular method for hepatitis E virus (HEV) detection in pancreatin of porcine origin. *Journal of Virological Methods*, *276*, pp. 1, 2, 7. doi: [10.1016/j.jviromet.2019.113790](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.113790)
- Mrzljak, A., Dinjar-Kujundzic, P., Jemersic, L., Prpic, J., Barbic, L., Savic, V., Stevanovic, V., Vilibic-Cavlek, T. (2019). Epidemiology of hepatitis E in South-East Europe in the "One Health" concept. *World Journal of Gastroenterology*, *25* (25), p. 3168. doi: [10.3748/wjg.v25.i25.3168](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i25.3168)
- Nainan, O. V., Xia, G., Vaughan, G., & Margolis, H. S. (2006). Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clinical microbiology reviews*, *19* (1), p. 69. doi: [10.1128/CMR.19.1.63-79.2006](https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.63-79.2006)
- National Outbreak Reporting System (NORS) of Centers for Disease Control and Prevention. (2018). Foodborne and Waterborne norovirus. URL: <https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard/>
- Nelson, N. P., Weng, M. K., Hofmeister, M. G., Moore, K. L., Doshani, M., Kamili, S., Koneru, A., Haber, P., Hagan, L., Romero, J. R., Schillie, S., & Harris, A. M. (2020). Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, *69* (5), p. 2. doi: [10.15585/mmwr.rr6905a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6905a1)

- Newell, D. G., Koopmans, M., Verhoef, L., Duizer, E., Aidara-Kane, A., Sprong, H., Opsteegh, M., Langelaar, M., Threlfall, J., Scheutz, F., van der Giessen, J., Kruse, H. (2010). Food-borne diseases - the challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge. *International journal of food microbiology*, 139 (1), pp. 14-15. doi:[10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.021](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.021)
- Ophinni, Y., Hasibuan, A. S., Widhani, A., Maria, S., Koesnoe, S., Yuniastuti, E., Karjadi, T. H., Rengganis, I., & Djauzi, S. (2020). COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Acta medica Indonesiana*, 52 (4), pp. 388, PMID: 33377885.
- Parra G. I., Sosnovtsev S.V., Abente E. J., Sandoval-Jaime C., Bok K., Dolan M.A., Green K.Y. (2016). Mapping and modeling of a strain-specific epitope in the Norwalk virus capsid inner shell. *Virology*, 492, p. 232. doi: [10.1016/j.virol.2016.02.019](https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.02.019)
- Pexara, A., & Govaris, A. (2020). Foodborne Viruses and Innovative Non-Thermal Food-Processing Technologies. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9 (11), pp. 8-12 doi:[10.3390/foods9111520](https://doi.org/10.3390/foods9111520)
- Price-Hayward, M., Hartnell, R. (2016). Summary Report of Joint Scientific Workshop on Foodborne Viruses. *EFSA Supporting Publications*, 13 (10), pp. 8, 15, 16. doi: [10.2903/sp.efsa.2016.en-1103](https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2016.en-1103)
- Qin, Z., Xiang, X., Xue, L., Cai, W., Gao, J., Yang, J., Liang, Y., Wang, L., Chen, M., Pang, R., Li, Y., Zhang, J., Hu, Y., Wu, Q. (2021). Development of a novel RAA-based microfluidic chip for absolute quantitative detection of human norovirus. *Microchemical Journal*, 164, pp. 1, 7. doi: [10.1016/j.microc.2021.106050](https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106050)
- Randazzo, W., & Sánchez, G. (2020). Hepatitis A infections from food. *Journal of Applied Microbiology*, 129 (5), pp. 1120-1122. doi: [10.1111/jam.14727](https://doi.org/10.1111/jam.14727)
- Razavi, H. (2020). Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49 (2), p. 187. doi:[10.1016/j.gtc.2020.01.001](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.001)
- Redli, P. M., Wanzentried, A., Huder, J. B., Berger, C., Berlinger, L., Capaul, R., Böni, J., Zbinden, A. (2020). Evaluation of the RIDA®GENE RT-PCR assays for detection of sapovirus, astrovirus, adenovirus, and rotavirus in stool samples of adults in

Switzerland. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 96 (2), pp. 1, 2. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2019.114924](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114924)

Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., Fernandez Escamez, P. S., Herman, L., Koutsoumanis, K., Lindqvist, R., Nørrung, B., Robertson, L., Ru, G., Sanaa, M., Simmons, M., Skandamis, P., Snary, E., Speybroeck, N., Ter Kuile, B., Threlfall, J., Wahlström, H., Di Bartolo, I., Johne, R., Pavio, N., Rutjes, S., van der Poel, W., Vasickova, P., Hempen, M., Messens, W., Rizzi, V., Latronico, F., Girones, R. (2017). Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal*, 15 (7), pp. 3, 4. doi: [10.2903/j.efsa.2017.4886](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4886)

Richert-Pöggeler, K. R., Franzke, K., Hipp, K., Kleespies, R. G. (2019). Electron Microscopy Methods for Virus Diagnosis and High Resolution Analysis of Viruses. *Frontiers in Microbiology*, 9, p. 1. doi: [10.3389/fmicb.2018.03255](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03255)

Robilotti, E., Deresinski, S., Pinsky, B.A. (2015). Norovirus. *Clinical Microbiology Review*, 28, pp. 135-138, 140. doi: [10.1128/CMR.00075-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14)

Rodríguez-Lázaro, D., Hernandez, M., Cook, N. (2018). Hepatitis E Virus: A New Foodborne Zoonotic Concern. *Biological Emerging Risks in Foods*, p. 56. doi: [10.1016/bs.afnr.2018.04.002](https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2018.04.002)

Rose-Martel, M., Tompkins, E., Rutley, R., Romero-Barrios, P., Buenaventura, E. (2021). Exposure Profile of SARS-CoV-2 in Canadian Food Sources. *Journal of food protection*, pp. 2-9 doi: [10.4315/JFP-20-492](https://doi.org/10.4315/JFP-20-492)

Ruscher, C., Faber, M., Werber, D., Stark, K., Bitzegeio, J., Michaelis, K., Sagebiel D, Wenzel J.J., Enkelmann, J. (2020). Resurgence of an international hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries, Germany, 2018 to 2020. *Eurosurveillance*, 25 (37), pp. 4, 5. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.1900670](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.1900670)

Ruscher, C., Faber, M., Werber, D., Stark, K., Bitzegeio, J., Michaelis, K., Sagebiel, D., Wenzel, J. J., & Enkelmann, J. (2020). Resurgence of an international hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries, Germany, 2018 to 2020. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European*

communicable disease bulletin, 25 (37), pp. 1, 2. doi:[10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.1900670](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.1900670)

Rutjes S.A., Looder-Verschoor F., van der Poel W. H. M., van Duijnhoven Y. T. H. P., de Roda Humsan A. M. (2006). Detection of Noroviruses in Foods: A Study on Virus Extraction Procedures in Foods Implicated in Outbreaks of Human Gastroenteritis. *Journal of Food Protection*, 69 (8), p.1949. doi: [10.4315/0362-028X-69.8.1949](https://doi.org/10.4315/0362-028X-69.8.1949)

Sarmiento, S. K., Guerra, C. R., Malta, F. C., Coutinho, R., Miagostovich, M. P., Fumian, T. M. (2020). Human norovirus detection in bivalve shellfish in Brazil and evaluation of viral infectivity using PMA treatment. *Marine Pollution Bulletin*, 157, p. 1. doi: [10.1016/j.marpolbul.2020.111315](https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111315)

Shouval D. (2020). The History of Hepatitis A. *Clinical Liver Disease*, 16(1), p. 13. doi: [10.1002/cld.1018](https://doi.org/10.1002/cld.1018)

Shouval, D. (2019). Immunization against Hepatitis A. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9 (2), p. 3. doi: [10.1101/cshperspect.a031682](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031682)

Shukla, P., Nguyen, H.T., Torian, U., Engle, R.E., Faulk, K., Dalton, H.R., Bendall, R.P., Keane, F.E., Purcell, R.H., Emerson, S.U. (2011). Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus-host recombinant. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108 (6), p. 2438. doi: [10.1073/pnas.1018878108](https://doi.org/10.1073/pnas.1018878108)

Somura, Y., Nagano, M., Kimoto, K., Oda, M., Mori, K., Shinkai, T., Sadamasu, K. (2019). Detection of norovirus in food samples collected during suspected food-handler-involved foodborne outbreaks in Tokyo. *Letters in applied microbiology*, 69 (3), p. 176. doi: [10.1111/lam.13189](https://doi.org/10.1111/lam.13189)

State of Hawaii, Department of Health, Disease Outbreak Control Division (2016). Hepatitis A Outbreak 2016. URL: <https://health.hawaii.gov/docd/hepatitis-a-outbreak-2016/>

- Su, W., Liang, D., Tan, M. (2021). Nucleic acid-based detection for foodborne virus utilizing microfluidic systems. *Trends in Food Science & Technology*, 113, pp. 97-99. doi: [10.1016/j.tifs.2021.04.053](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.04.053)
- Tatusov, R. L., Chhabra, P., Diez-Valcarce, M., Barclay, L., Cannon, J. L., Vinjé, J. (2021). Human Calicivirus Typing tool: A web-based tool for genotyping human norovirus and sapovirus sequences. *Journal of Clinical Virology*, 134, p. 1. doi: [10.1016/j.jcv.2020.104718](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104718)
- Tortora, G. J., Funke, B. R., Case, C. L., Weber, D., & Bair, W. (2004). Microbiology: an introduction (9). *San Francisco, CA: Benjamin Cummings*.
- Totsuka, A., & Moritsugu, Y. (1999). Hepatitis A virus proteins. *Intervirology*, 42 (2-3), pp. 63-68. doi: [10.1159/000024967](https://doi.org/10.1159/000024967)
- Tseng, T.-C., Liu, C.-J., Chang, C. T., Su, T.-H., Yang, W.-T., Tsai, C.-H., Chen, C.-L., Yang, H.-C., Liu, C.-H., Chen, P.-J., Chen, D.-S., Kao, J.-H. (2020). HEV superinfection accelerates disease progression in patients with chronic HBV infection and increases mortality in those with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 72 (6), p. 1105. doi: [10.1016/j.jhep.2020.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.012)
- Van Herck, K., & Van Damme, P. (2005). Prevention of hepatitis A by Havrix: a review. *Expert review of vaccines*, 4 (4), pp. 460-461. doi: [10.1586/14760584.4.4.459](https://doi.org/10.1586/14760584.4.4.459)
- Vaughan G., Rossi Goncalves, M. L., Forbi J. C., de Paula V. S., Purdy M. A., Khudyak Y. E., Xia G. (2014). Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, pp. 228-229. doi: [10.1016/j.meegid.2013.10.023](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.023)
- Whitworth, Joe, (2019). Norway norovirus outbreaks linked to seaweed salad from China. Food Safety News. URL: <https://www.foodsafetynews.com/2019/09/norway-norovirus-outbreaks-linked-to-seaweed-salad-from-china/>
- WHO (World Health Organization) (2010). The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. pp. 5-6. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70180/WHO_IVB_10.01_eng.pdf

- WHO (World Health Organization) (2012). Information Sheet: Observed Rate of Vaccine Reactions. Human Papillomavirus Vaccine. URL: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_A_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1
- WHO (World Health Organization). (2015). The burden of foodborne diseases is substantial. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327488>
- WHO (World Health Organization). (2019). The immunological basis for immunization series: module 18: Hepatitis A. Geneva: (*Immunological basis for immunization series; module 18*). p. 10. doi: [10.10665/326501/97892516327-eng.pdf?ua=1](https://doi.org/10.10665/326501/97892516327-eng.pdf?ua=1)
- WHO (World Health Organization). (2021). WHO Coronavirus (COVID-19), Dashboard, Overview. URL: <https://covid19.who.int/>
- Wright, S., Kleven, D., Kapoor, R., Kavuri, S., Gani, I. (2020). Recurring Norovirus & Sapovirus Infection in a Renal Transplant Patient. *IDCases*, 20, p. 2. doi: [10.1016/j.idcr.2020.e00776](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00776)
- Yin, X., Wang, X., Zhang, Z., Li, Y., Lin, Z., Pan, H., Gu, Y., Li, S., Zhang, J., Xia, N., Zhao, Q. (2020). Demonstration of real-time and accelerated stability of hepatitis E vaccine with a combination of different physicochemical and immunochemical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 177, p. 2. doi: [10.1016/j.jpba.2019.112880](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112880)
- Yu, X., Chen, Z., Wang, S., Pan, H., Wang, Z., Zhang, Q., Shen, L., Zheng, X., Yan, C., Lu, M., Chen, B., Zheng, Y., Zhang, J., Lv, H., Huang, S. (2019). Safety and immunogenicity of hepatitis E vaccine in elderly people older than 65 years. *Vaccine*, 37 (32), pp. 4582, 4585. doi: [10.1016/j.vaccine.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.006)

Ελληνική βιβλιογραφία

- Montville, T., Matthews, K. (2005). Μικροβιολογία Τροφίμων. *Εκδόσεις Ιων*. pp. 347, 348, 350.

Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Ηπατίτιδα D & E - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. URL: <https://eody.gov.gr/disease/ipatitida-d-e/>

Κουτρομπή, Χ., Σεβαστιανός, Β. Α., Βρυώνη, Γ., Τσακρής, Α. (2013). Ηπατίτιδα Ε Μια αναδυόμενη λοίμωξη στην Ευρώπη. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE*. pp. 439, 440, 444. URL: <http://www.mednet.gr/archives/2013-4/pdf/436.pdf>