

NEWSLETTER ΕΕΒΕΖΕ
Ελληνική Εταιρεία Βιοϊατρικής Έρευνας & Ζώων
Εργαστηρίου
Τεύχος 17, Ιανουάριος 2017



Σε αυτό το τεύχος:

Προμετωπίδα

Επιστημονικά θέματα

Εκδηλώσεις

**Περιοδικά για Ζώα
Εργαστηρίου**

Αγαπητοί φίλοι και μέλη της Ε.Ε.Β.Ε.Ζ.Ε.

Ευχόμαστε ολόψυχα το νέο έτος να είναι γεμάτο υγεία, χαρούμενο και δημιουργικό για σας και τις οικογένειες σας.

Με την ευκαιρία σας προσκαλούμε για την κοπή της πρωτοχρονιάτικης βασιλόπιτας που θα πραγματοποιηθεί την Τρίτη 28 Φεβρουαρίου 2017 και ώρα 14:00 στο Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, στο Νοσοκομείο ΚΑΤ .

Η παρουσία σας θα μας τιμήσει ιδιαίτερα και θα έχουμε τη δυνατότητα να ανταμώσουμε και να ανταλλάξουμε τις ευχές μας για τον καινούργιο χρόνο από κοντά.

Σε συνέχεια της επιτυχούς διοργάνωσης του 2nd LAS EU Functions Course ανανεώνουμε το ραντεβού μας για την πραγματοποίηση του τρίτου σεμιναρίου στο ΕΕΠΜΣ στις 2-12 Οκτωβρίου του 2017. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να επισκεφθείτε την ιστοσελίδα της Εταιρείας.

Παρατηρήσεις, επισημάνσεις και κείμενα μπορείτε να τα στέλνετε στην ηλεκτρονική διεύθυνση Paulveterin@yahoo.com, για δημοσίευση στα επόμενα Newsletter της εταιρείας.

Για όσους από τους αναγνώστες ενδιαφέρονται να γίνουν μέλη της ΕΕΒΕΖΕ, η εγγραφή είναι δυνατή μετά τη συμπλήρωση της σχετικής αίτησης που υπάρχει στο τέλος του Newsletter. Είναι απαραίτητη η αποστολή βιογραφικού σημειώματος καθώς και η πρόταση της υποψηφιότητας από τρία μέλη της εταιρείας. Το κόστος εγγραφής είναι 20 € και η ετήσια συνδρομή για το 2016 παραμένει στα 20€.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

Ο μυς TNF^{ΔARE} ως πρότυπο μελέτης ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδα και νόσου του Crohn

Ο παράγοντας TNF (Tumor Necrosis Factor- Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων) θεωρείται ότι αποτελεί την κοινή συνιστώσα στην ανάπτυξη διαφορετικών αυτοφλεγμονωδών παθολογιών, καθιστώντας τις αντί-TNF θεραπείες ικανοποιητικά επιτυχείς για την καταστολή τους. Ανάμεσα σε αυτές τις ασθένειες περιλαμβάνονται η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ), η Αγκυλωτική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΑ) και η Νόσος του Crohn (NC).

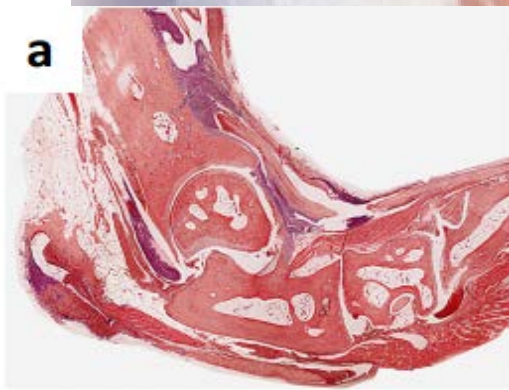
Η ΡΑ είναι μια συστημική και συμμετρική πολυαρθρίτιδα, με χρόνια εξέλιξη και καταστροφική για τις διαρθρώσεις απόληξη που προσβάλλει το 0.5-1% του πληθυσμού στον σύγχρονο κόσμο. Η συνήθης κατάληξη της είναι η αναπηρία και αναπόφευκτα ο υποβιβασμός της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, εξωαρθρικές φλεγμονώδεις επιπλοκές μπορεί να αναπτυχθούν σε διάφορα όργανα (οφθαλμοί, πνεύμονες, έντερο, καρδιά) που επιπρόσθετα επιβαρύνουν τη νοσηρότητα και επιταχύνουν την θνησιμότητα στους ασθενείς. Η ΑΑ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση που προσβάλλει κατ' εξοχήν τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, δηλ. τις αρθρώσεις μεταξύ του ιερού οστού και των λαγονίων οστών της λεκάνης, τη σπονδυλική στήλη και αρκετά συχνά τις περιφερικές αρθρώσεις, κυρίως των κάτω άκρων. Συνήθως συνοδεύεται από ενθεσίτιδα (φλεγμονή στις θέσεις όπου οι τένοντες, οι σύνδεσμοι και οι αρθρικοί θύλακοι προσφύονται πάνω στα οστά σχηματίζοντας τις λεγόμενες ενθέσεις) και αρκετές φορές από συμπτωματική φλεγμονώδη εντεροπάθεια. Η NC ή

κοκκιωματώδης κολίτιδα ή τοπική εντερίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η οποία προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου και αφορά σε αλλοιώσεις σε όλο το τοίχωμα του εντέρου, οδηγώντας σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα ως τον πρωκτό, προκαλώντας μια ευρεία ποικιλία συμπτωμάτων. Προκαλεί κυρίως κοιλιακό άλγος, διάρροια (η οποία μπορεί να είναι αιματηρή στη χειρότερη περίπτωση), έμετο ή απώλεια βάρους. Επιπλέον μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως δερματικά εξανθήματα, αρθρίτιδα, φλεγμονή στον οφθαλμό, κόπωση και άλλα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της συνύπαρξης συμπτωμάτων από διαφορετικά συστήματα (αρθρικές και εντερικές εντοπίσεις) και στις τρεις προαναφερθείσες ασθένειες, γεγονός που έχει προσελκύσει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας προκειμένου να μελετηθεί μία κοινή βάση στην εμφάνισή τους. Για το σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η ύπαρξη ερευνητικών εργαλείων ώστε να διερευνηθούν οι κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Ο μυς TNF^{ΔARE} αποτελεί ένα τέτοιο πειραματικό πρότυπο καθοριστικής σημασίας για τη διερεύνηση μηχανισμών που πραγματώνονται διαμέσου του TNF, και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών τόσο για τη ΡΑ και τη σπονδυλοαρθρίτιδα όσο και τη νόσο του Crohn. Ο μυς αυτός δημιουργήθηκε με διαδικασίες γονιδιακής στόχευσης από το Δρ Δημήτρη Κοντογιάννη, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γιώργου Κόλλια, στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ προκειμένου να μελετηθεί ο ρόλος των ARE (AU-Rich Elements) στοιχείων στη ρύθμιση της βιοσύνθεσης του TNF και των επιπτώσεων στη φυσιολογία. Εμφανίζει αυξημένη σταθερότητα και μετάφραση του mRNA του ενδογενούς TNF. Σε αυτό το ζωικό πρότυπο

ανιχνεύονται ποσότητες TNF στον ορό ακόμα και χωρίς κανένα ερέθισμα. Επιπρόσθετα η έλλειψη των ARE στοιχείων φαίνεται ότι αίρει την απαγόρευση έκκρισης του TNF από μη-αιμοποιητικά κύτταρα, που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν παράγουν ανιχνεύσιμες ποσότητες TNF.

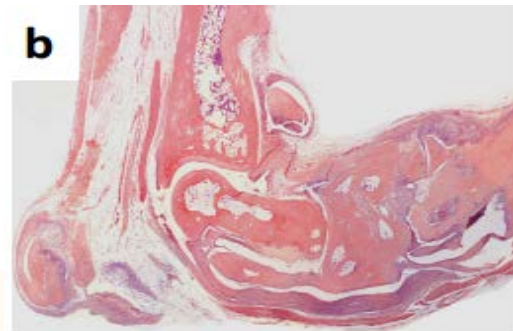
Από άποψη φυσιολογίας, ο μυς αναπτύσσει τρεις βασικές παθολογίες με 100% διείσδυση των φαινοτύπων. Οι παθολογίες περιλαμβάνουν μια χρόνια φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα τόσο των περιφερικών όσο και των ιερολαγόνιων διαρθρώσεων που προσομοιάζει στην PA και την AA αντίστοιχα, και μια χρόνια φλεγμονώδη εντεροπάθεια εντοπισμένη στον τελικό ειλεό, που προσομοιάζει τη NC. Οι μύες παρουσιάζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη με μειωμένη πρόσληψη βάρους, και περιφερικά συμμετρική πολυαρθρίτιδα που εμφανίζεται κλινικά σε ηλικία 5-7 εβδομάδων. Ιστολογικά η αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται αρχικά από υπερπλασία του αρθρικού υμένα και τη διήθηση πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων κυττάρων (εικ. a).



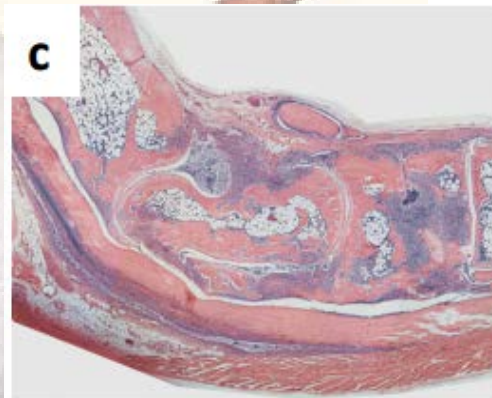
Εικόνα a: Φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα, μικρής έντασης φλεγμονή στην αρθρική μεμβράνη και στα μαλακά μόρια.

Σε όψιμη φάση της αρθρίτιδας, σχηματίζεται πάχνος και ινώδης ιστός, καταστροφή του οστού και του χόνδρου (εικ. b-d). Η ενθεσίτιδα αρχίζει να αναπτύσσεται σε ηλικία 6 εβδομάδων (εικ. 1) ενώ η ιερολαγόνια φλεγμονή αναπτύσσεται σε ηλικία 8-10 εβδομάδες (εικ. e-h). Η παρουσία του ρευματοειδή

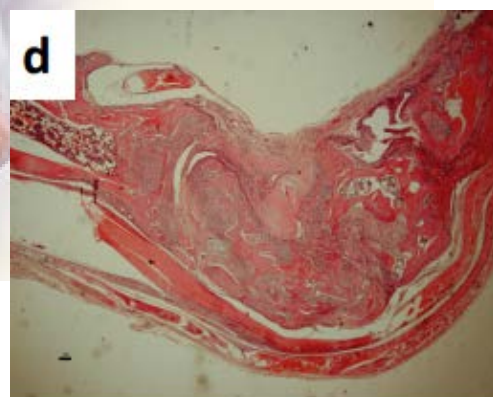
παράγοντα (IgM και IgG) σε συνδυασμό με τα ιστολογικά ευρήματα καθιστούν



Εικόνα b: Φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα, μέτριας έντασης φλεγμονή με δημιουργία πάχνου και επιφανειακή καταστροφή των παρακείμενων οστών.

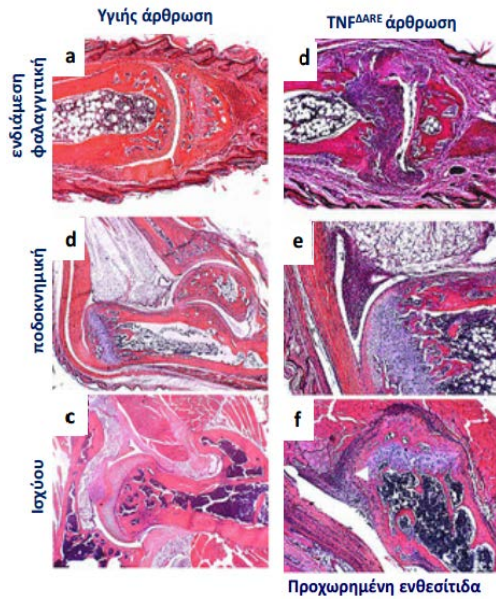


Εικόνα c: Φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα, έντονης έντασης φλεγμονή με δημιουργία πάχνου και σημαντική καταστροφή των παρακείμενων οστών.



Εικόνα d: Φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα, έντονη παρουσία πάχνου με σοβαρή καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και των οστών.

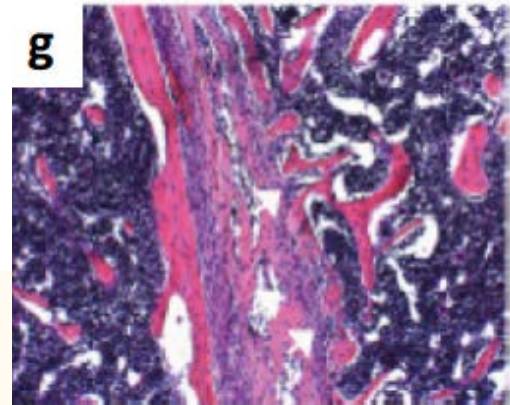
το μυ $TNF^{\Delta ARE}$ ένα αντιπροσωπευτικό πρότυπο της PA και των σπονδυλοαρθροπαθειών.



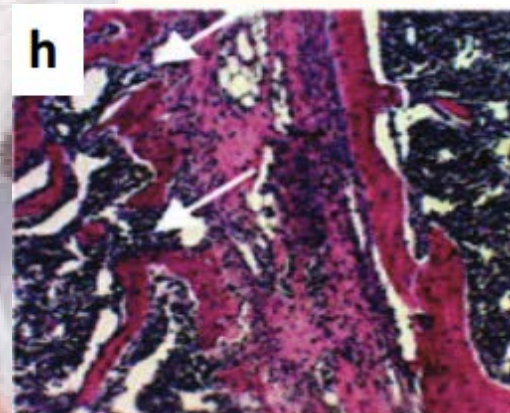
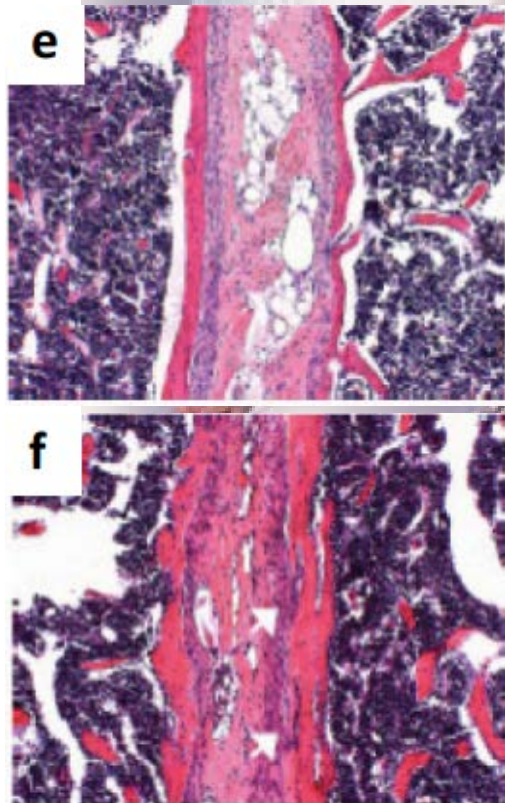
Εικόνα 1: Ιστολογική απεικόνιση ενθεσίτιδας στους μύες TNF^{ΔARE}.

Η ανάλυση του γαστρεντερικού σωλήνα αποκάλυψε μακροσκοπικά τη διεύρυνση του τμήματος του ειλεού του λεπτού εντέρου, κυρίως στην περιοχή της ειλεοκολικής σύζευξης.

Η μικροσκοπική ανάλυση έδειξε φλεγμονώδεις εστίες στον τελικό ειλεό

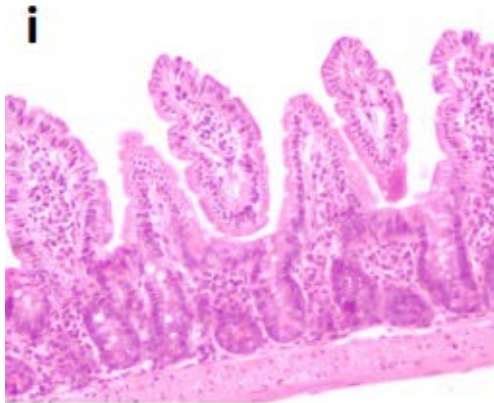


και περιστασιακά στο ανιόν κόλον, από την ηλικία των 6-7 εβδομάδων (εικ. i). Ο εντοπισμός της κύριας παθολογίας στον τελικό ειλεό, ελλείπει άλλων πειραματικών προτύπων για την ειλεΐτιδα, καθιστά τον TNF^{ΔARE} μι ιδιαίτερα σημαντικό ερευνητικό εργαλείο.



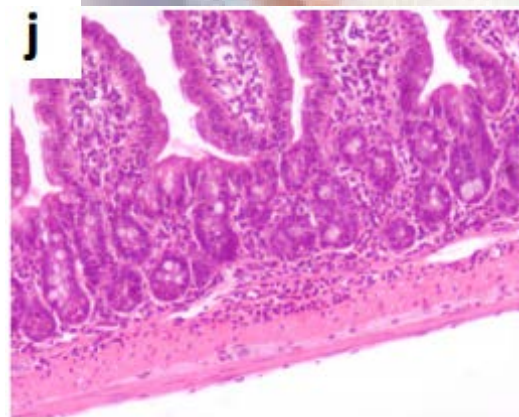
Εικόνες e-h: Διαχρονική εξέλιξη της έντασης διήθησης φλεγμονωδών κυττάρων σε φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα στους μύες TNF^{ΔARE}, από την ηλικία των 6 (εικ. e) ως την ηλικία των 20 και πλέον εβδομάδων (εικ. h).

Οι αρχικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν τη διεύρυνση και αποπλάτυση των λαχνών του επιθηλίου του βλεννογόνου. Συγχρόνως παρατηρείται αυξημένη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων τόσο στην περιοχή του βλεννογόνου όσο και του υποβλεννογόνιου.



Εικόνα i: Φλεγμονώδης εντεροπάθεια, διασπορά φλεγμονωδών κυττάρων στον τελικό ειλεό.

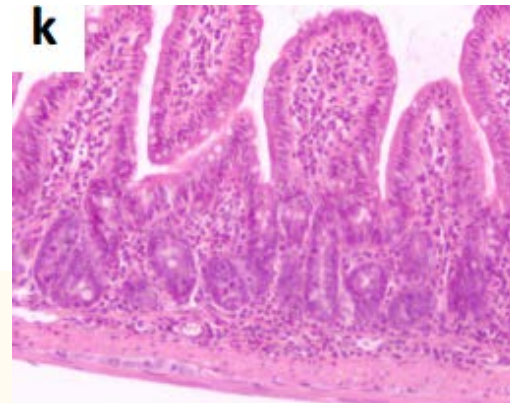
Το κυτταρικό διήθημα αποτελείται κυρίως από μονοπύρρηνα λευκοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα. Συμπτώματα έντονης εντερικής φλεγμονής παρουσιάζονται από την ηλικία των 12 εβδομάδων (εικ. j-k). Παρατηρείται αυξημένος αριθμός συσσωματωμάτων και θυλακίων λεμφοκυττάρων. Το κυτταρικό αυτό διήθημα διεισδύει διατοιχωματικά ως τη μυϊκή στοιβάδα (εικ. l) και μέχρι την ηλικία των 4-6 μηνών είναι έκδηλη η παρουσία χαρακτηριστικών μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων.



Εικόνα j: Φλεγμονώδης εντεροπάθεια, διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στο βλενογόνο και υποβλενογόνιο χιτώνα του τελικού ειλεού.

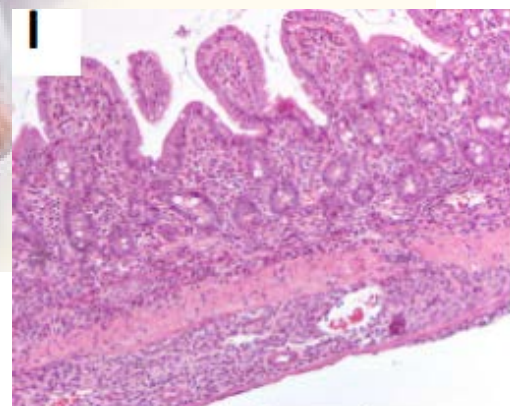
Εστιακά φλεγμονώδη στοιχεία παρατηρήθηκαν στους πνεύμονες και το ήπαρ σε μύες ηλικίας 24 εβδομάδων,

χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία εκφυλισμού.



Εικόνα k: Φλεγμονώδης εντεροπάθεια, εκτεταμένη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στο βλενογόνο και υποβλενογόνιο χιτώνα του τελικού ειλεού.

Ο ρόλος των TNF υποδοχέων είναι διαφορετικός στην ανάπτυξη των νοσημάτων. Η αδρανοποίηση του TNFR1 υποδοχέα ή και των δύο υποδοχέων στους TNF^{ΔARE} μύες σταματά την ανάπτυξη οποιαδήποτε παθολογίας. Αυτό δείχνει ότι ο TNFR1 υποδοχέας είναι απαραίτητος για την επαγωγή των παθολογικών σημάτων του TNF στους μύες TNF^{ΔARE}. Η αδρανοποίηση του TNFR2 υποδοχέα καταλήγει σε εντονότερα συμπτώματα της αρθριτικής παθολογίας και αυτό επιβεβαιώθηκε και από τα ιστολογικά ευρήματα.



Εικόνα l: Φλεγμονώδης εντεροπάθεια, διατοιχωματική φλεγμονή στον τελικό ειλεό.

Η έντονη υπερπλασία του αρθρικού υμένα συνοδεύεται από αυξημένους αριθμούς ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και εντονότερο

εκφυλισμό του οστού και του χόνδρου. Ο ρόλος του TNFR11 φαίνεται να είναι ρυθμιστικός/κατασταλτικός και όχι επαγωγικός στην ανάπτυξη της αρθρικής παθολογίας. Στους ίδιους μύες η αδρανοποίηση του TNFR11 υποδοχέα καθυστερεί την εμφάνιση της εντερικής παθολογίας, η οποία περιορίζεται σε διηθήματα φλεγμονωδών κυττάρων στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο.

Οι μύες είναι διαθέσιμοι στην ερευνητική κοινότητα μέσω του ευρωπαϊκού οργανισμού αρχειοθέτησης μύων:

(<https://www.infrafrontier.eu/search?keyword=04974>), που υποστηρίζεται από το ευρωπαϊκό σύστημα υποδομών Infrafrontier. Η προ-κλινική αξιολόγηση φαρμάκων στους TNF^{ΔARE} μύες είναι επίσης εφικτή, και πραγματοποιείται αποκλειστικά με την συνεργασία της BioMedCode, spin-off εταιρία του ΕΚΕΒΕ Αλέξανδρος Φλέμινγκ (www.biomedcode.com).

Μαριέττα Αρμακά
Ερευνήτρια Γ'
(Ε.ΚΕ.Β.Ε. Αλέξανδρος Φλέμινγκ)

Γεώργιος Κόλλιας
Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας
(Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ)

Σχετική Βιβλιογραφία των μύων TNF^{ΔARE}

Kontogiannis et al, Immunity. 1999 Mar;10(3):387-98.

Armaka et al, J Exp Med. 2008 Feb 18;205(2):331-7.

Jacques P et al, Ann Rheum Dis. 2014 Feb;73(2):437-45.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



British Society of Toxicological Pathology

Ακολουθεί ημερολόγιο επιστημονικών εκδηλώσεων που της Βρετανικής Εταιρείας Τοξικολογικής Παθολογίας:

Στις 21 με 23 Μαρτίου του 2017 θα πραγματοποιηθεί στο Πανεπιστήμιο του Κέμπριτζ στο Ηνωμένο Βασίλειο σεμινάριο με θέμα το πεπτικό σύστημα.

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε στο Email: bstpoffice@aol.com ή επισκεφθείτε την ιστοσελίδα www.bstp.org.uk



FONDAZIONE GUIDO BERNARDINI BETTER EDUCATION FOR BETTER SCIENCE

Το Ίδρυμα Fondazione Guido Bernardini διοργανώνει εκπαιδευτικές δραστηριότητες που αφορούν στην επιστήμη των ζώων εργαστηρίου.

Για περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα:

https://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training_initiatives/events.aspx?IDEventType=5

**ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΩΝ ΖΩΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ**

Scandinavian Journal of Laboratory
Animal Science www.scandlas.org

Comparative Medicine www.aalas.org

Journal of the American Association of
Laboratory Animal Science www.aalas.org

Experimental Animals (Journal of the
Japanese Association for Laboratory
Animal Science)

http://www.soc.nii.ac.jp/jalas/english/en_journal.html

Laboratory Animals
<http://la.rsmjournals.com>

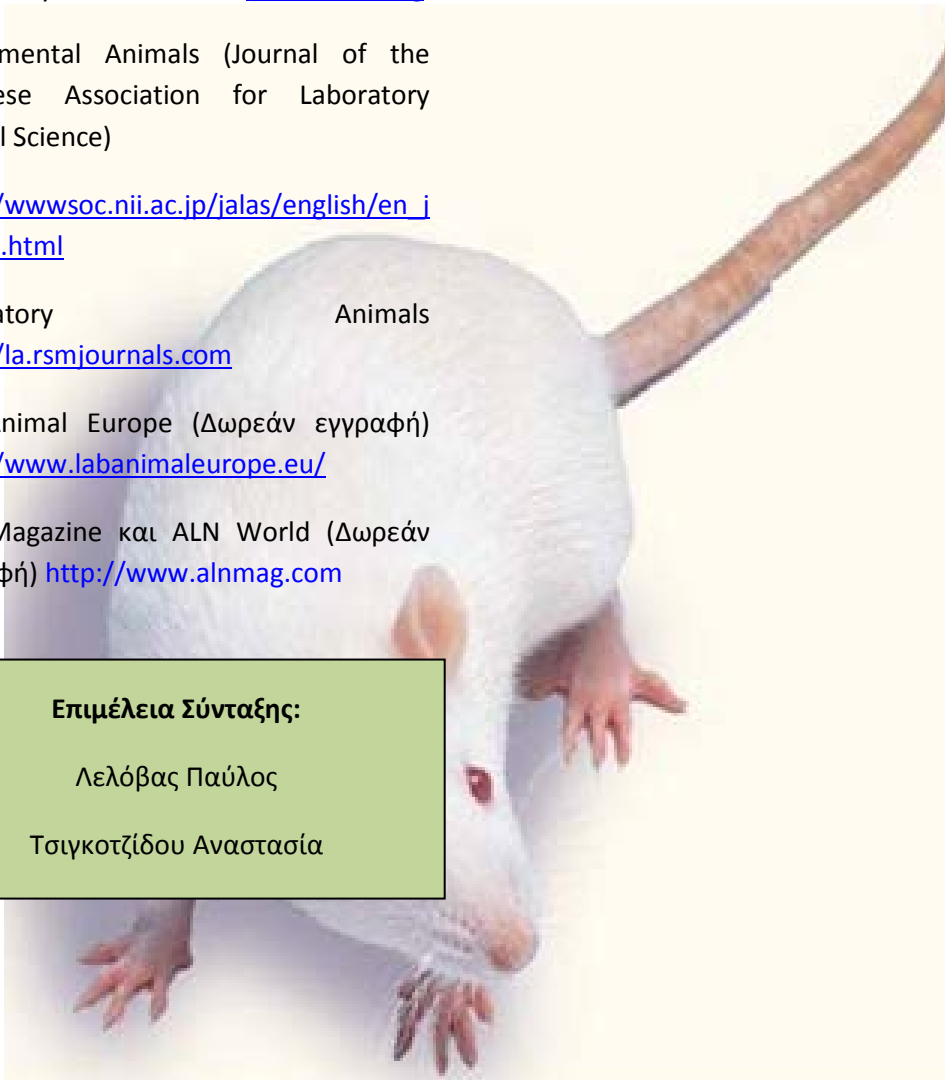
Lab Animal Europe (Δωρεάν εγγραφή)
<http://www.labanimaleurope.eu/>

ALN Magazine και ALN World (Δωρεάν
εγγραφή) <http://www.alnmag.com>

Επιμέλεια Σύνταξης:

Λελόβας Παύλος

Τσιγκοτζίδου Αναστασία



ΠΡΟΣ ΤΗΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ &
ΖΩΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
ΑΙΤΗΣΗ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΝΕΟΥ ΜΕΛΟΥΣ

Όνομα:.....

Επώνυμο:.....

Ιδιότητα:.....

Διεύθυνση εργασίας:

Διεύθυνση οικίας:.....

Τηλέφωνο επικοινωνίας:

E-mail:

Fax :

Περιγράψτε την ενασχόλησή σας με την πειραματική βιοϊατρική έρευνα :

.....
.....
.....
.....

Παρακαλώ αναφέρετε 3 μέλη της ΕΕΒΕΖΕ που σας προτείνουν ως νέο μέλος:

1.....

2.....

3.....

Επιθυμώ να εγγραφώ μέλος στην Ελληνική Εταιρεία Βιοϊατρικής Έρευνας και Ζώων Εργαστηρίου.

Ημερομηνία

Ο/Η
Αιτών/ούσα

(*) Η αίτηση πρέπει να συνοδεύεται από βιογραφικό σημείωμα και να αποσταλεί στην ηλεκτρονική διεύθυνση secretariat@hsblas.gr