

## NEWSLETTER ΕΕΒΕΖΕ

# Ελληνική Εταιρεία Βιοϊατρικής Έρευνας & Ζώων Εργαστηρίου

Τεύχος 22, Απρίλιος 2018



### Σε αυτό το τεύχος:

Προμετωπίδα

Επιστημονικά θέματα

Επιστημονικές εκδηλώσεις

Περιοδικά για Ζώα  
Εργαστηρίου

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

Το Σάββατο 31 Μαρτίου 2018, μετά την κοπή της πίτας πραγματοποιήθηκαν η γενική συνέλευση και οι αρχαιρεσίες της Εταιρείας. Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο έχει ως εξής: Αναστασία Τσιγκοτζίδου (Πρόεδρος), Βασίλειος Ντάφης (Αντιπρόεδρος), Αργυρώ Ζαχαριουδάκη (Γενική Γραμματέας), Ειρήνη Φραγκιαδάκη (Ταμίας), Αλέξανδρος Ζέρβας, Κατιάννα Νέρη και Μαίρη Νικολακοπούλου (Μέλη).

Σε συνέχεια της επιτυχούς διοργάνωσης του τρίτου LAS EU Functions Course, σας ενημερώνουμε ότι τον Οκτώβριο θα πραγματοποιηθεί το τέταρτο σεμινάριο LAS EU Functions Course (1-10 Οκτωβρίου 2018) στο Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος του Νοσοκομείου ΚΑΤ. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε στο e-mail: [lasfunctionscourse@gmail.com](mailto:lasfunctionscourse@gmail.com). Για εγγραφές μπορείτε να επισκεφτείτε της ιστοσελίδα της ΕΕΒΕΖΕ στη διεύθυνση: <http://hsblas.gr/lasfunctionscourse/>.



Για όσους από τους αναγνώστες ενδιαφέρονται να γίνουν μέλη της ΕΕΒΕΖΕ, η εγγραφή είναι δυνατή μετά τη συμπλήρωση της σχετικής αίτησης που υπάρχει στην ιστοσελίδα της ΕΕΒΕΖΕ, <http://hsblas.gr/>. Είναι απαραίτητη η αποστολή βιογραφικού σημειώματος καθώς και η πρόταση της υποψηφιότητας από δύο μέλη της εταιρείας. Το κόστος εγγραφής είναι 20€ και η ετήσια συνδρομή για το 2018 παραμένει στα 20€.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

**Μύες με υπερέκφραση του ανθρώπινου TNF (Tg197 ή hTNFtg) ως πρότυπο μελέτης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συννοσηροτήτων**

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα είναι μια αυτο-φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που εξελισσόμενη οδηγεί στην καταστροφή τους. Πολύ συχνά, αναπτύσσονται εξωαρθρικές φλεγμονώδεις επιπλοκές σε όργανα όπως η καρδιά, οι πνεύμονες, το έντερο, οι οφθαλμοί κ.ά., επιβαρύνοντας τη νοσηρότητα και επιταχύνοντας την θνησιμότητα στους ασθενείς.

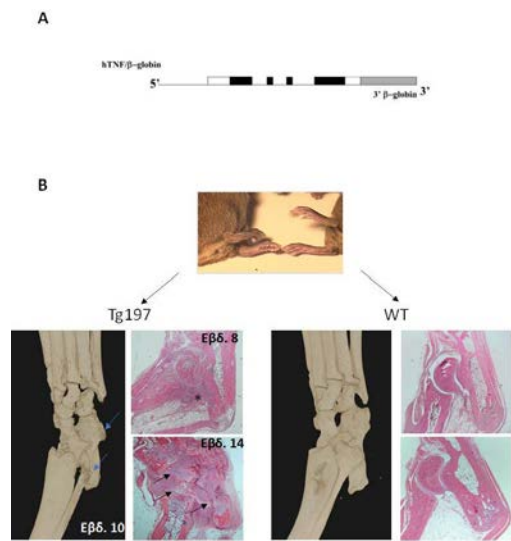
Δεδομένης της σχέσης φλεγμονής και κυτταροκινών, ήδη από τη δεκαετία του '80 ερευνητές εντόπισαν τον Παράγοντα Νέκρωσης των Όγκων (Tumor Necrosis Factor-TNF) και την ιντερλευκίνη 1 (IL-1) στον ορό και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Λίγο αργότερα εντόπισαν ένα μεγάλο αριθμό κυτταροκινών σε επίπεδο RNA και πρωτεΐνης στην φλεγμονώδη αρθρική μεμβράνη. Αν και ήταν γνωστό ότι οι κυτταροκίνες παράγονται παροδικά σε φυσιολογικές συνθήκες, στην πάσχουσα αρθριτική άρθρωση η βιοσύνθεση κυτταροκινών φαίνεται να είναι συνεχής, ενώ όταν το αντι-TNF αντίσωμα -που είχε δημιουργηθεί για την αντιμετώπιση της σήψης (Centocor)- χρησιμοποιήθηκε σε πρωτογενείς καλλιέργειες του ρευματικού αρθρικού υμένα, αποτέλεσμα ήταν η παύση της βιοσύνθεσης της IL-1.

Η πρώτη in vivo απόδειξη για τον ρόλο του TNF στην ρευματοειδή αρθρίτιδα προήλθε στις αρχές της δεκαετίας του '90 από το διαγονιδιακό μυ που υπερεκφράζει το γονίδιο του ανθρώπινου TNF (Tg197, hTNFtg). Ο μυς αυτός παρουσιάζει πολυαρθρίτιδα με όλα τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ανθρώπινης ασθένειας. Παράλληλα, η επιτυχής κλινική δοκιμή του αντι-TNF αντισώματος σε ασθενείς με RA αποτέλεσε την απόδειξη ότι ο TNF είναι όντως βασική παράμετρος και στην ανθρώπινη αρθρίτιδα.

Ο Tg197 μυς δημιουργήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Καθ. Γιώργου Κόλλια στον Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ. Η υπερέκφραση επιτεύχθηκε με την αντικατάσταση της αμετάφραστης περιοχής του 3' άκρου του γονιδίου του ανθρώπινου TNF με την αντίστοιχη περιοχή του γονιδίου της ανθρώπινης β-σφαιρίνης (εικ.1A). Η αντικατάσταση αυτή έγινε με σκοπό να επιτευχθεί η σταθερότητα του mRNA και της μεταφραστικής διαδικασίας του TNF. Ο μυς περιέχει 5 αντίγραφα του διαγονιδίου και εκφράζει το διαγονίδιο σε επίπεδο RNA στο θύμο, στον πνεύμονα, στο σπλήνα, στο νεφρό, στον εγκέφαλο και στις αρθρώσεις και η πρωτεϊνική έκφραση περιλαμβάνει τόσο τη διαμεμβρανική όσο και την εκκριτική μορφή του ανθρώπινου TNF.

Σε ηλικία 3-4 εβδομάδων οι μύες εμφανίζουν μακροσκοπική παθολογία που περιλαμβάνει οίδημα στις αρθρώσεις και δυσκολία στην κίνηση. Σε ηλικία 8-10 εβδομάδων η δυσκολία στην κίνηση καταλήγει σε απώλεια κίνησης των οπίσθιων άκρων (εικ.1B). Ο φαινότυπος

είναι ομοιόμορφος σε όλους τους διαγονιδιακούς μύες.



**Εικ. 1.** Παθολογικά ευρήματα στις αρθρώσεις των Tg197 μυών: (Α) Το διαγονίδιο του Tg197 ποντικού. (Β) Tg197 (αριστερά) και φυσιολογικοί μύες της ίδιας ηλικίας (WT-δεξιά). Απεικόνιση της αστραγαλοκνημικής άρθρωσης με τεχνολογία μικρο-αξονικής τομογραφίας και ιστολογική μελέτη των αστραγαλοκνημικών αρθρώσεων με εμφανείς εκδηλώσεις της αρθριτικής νόσου που περιλαμβάνουν πάχυνση και φλεγμονή του αρθρικού υμένα (αστερίσκος), δημιουργία του Πάννου ιστού (μαύρο βέλος) και εκτεταμένη καταστροφή των οστών (μπλε βέλος).

Τα πρώτα μικροσκοπικά ευρήματα είναι εμφανή σε ηλικία 2-3 εβδομάδων. Η μικροσκοπική ανάλυση των αρθρώσεων έδειξε υπερπλασία του αρθρικού υμένα συνοδευόμενη από διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Ο σχηματισμός του πάννου ιστού, η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου, η παραγωγή και εναπόθεση ινώδους ιστού και η καταστροφή του οστού σε μετέπειτα στάδια, συνηγορούν για μια παθολογία που προσομοιάζει στην Ρευματοειδή

Αρθρίτιδα. Ωστόσο δεν ανιχνεύτηκε ρευματοειδής παράγοντας σε κανένα στάδιο του νοσήματος. Οι μύες παρουσιάζουν μειωμένη πρόσληψη βάρους παράλληλα με την εμφάνιση κλινικών ευρημάτων. Η εξουδετέρωση του φαινοτύπου με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια στον ανθρώπινο TNF έδωσε επιπλέον αποδείξεις ότι η παθολογία οφείλεται στην απορρυθμισμένη έκφραση του ανθρώπινου TNF. Ο αρθριτικός φαινότυπος αποτρέπεται και στην έλλειψη του TNFR1 υποδοχέα. Ο ανθρώπινος TNF επάγει σήματα μόνο μέσω του TNFR1 υποδοχέα του μυ. Αν και ο TNFR2 υποδοχέας ανιχνεύεται στον αρθρικό υμένα στη PA και ο ρόλος που προτείνεται είναι είτε να ενισχύει το σήμα του TNF ή να το αδρανοποιεί, εν τούτοις η έλλειψη σημάτων του TNFR2 υποδοχέα δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την έναρξη της παθολογίας και αυτό διαφαίνεται έμμεσα με δύο τρόπους: 1. Παρατηρήθηκε ανάπτυξη αρθριτικής παθολογίας και σε μύες που υπερεκφράζουν τον TNF του μυ. 2. ο αρθριτικός φαινότυπος του Tg197 μυ επιδεινώνεται στην ύπαρξη του ανθρώπινου TNFR2 υποδοχέα.

Η 100% διεισδυτικότητα του φαινοτύπου στους απογόνους, η ανάπτυξη της αρθριτικής παθολογίας ανεξάρτητα από το γενετικό υπόβαθρο ή την ύπαρξη ώριμων Β και Τ κυττάρων, η εμφάνιση χρόνιας φάσης, η αμείωτη παθολογία και η ικανότητα μη-αιμοποιητικών κυττάρων να εκφράζουν πρωτεϊνικά το διαγονίδιο, αποτελούν σημαντικές παραμέτρους του προτύπου που το καθιστούν ξεχωριστό σε σχέση με τα άλλα ζωικά πρότυπα PA.

Περαιτέρω μελέτες στο Tg197 μυ παρέθεσαν δεδομένα για την παθοφυσιολογία της PA. Η χορήγηση

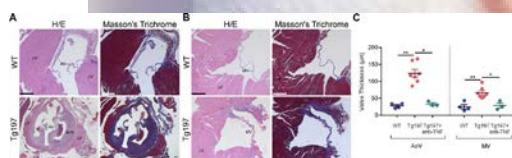
αντισωμάτων ενάντια στον υποδοχέα I της IL-1, που εμποδίζει τη δράση της IL-1α και IL-1β, εμποδίζει την ανάπτυξη αρθριτικής παθολογίας, γεγονός που τονίζει την θέση της IL-1, αμέσως μετά τον TNF, στην ρύθμιση του φαινοτύπου. Η απουσία της IL-6 δεν φαίνεται να επηρεάζει την παθολογία των Tg197 μυών, αν και τα επίπεδα της στον ορό των μυών είναι αυξημένα. Η αυξημένη έκφραση μεταλλοπρωτεασών (MMP) στις αρθρώσεις των ασθενών είναι ένα ακόμη χαρακτηριστικό της PA. Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδά τους συσχετίζονται με τα επίπεδα καταστροφής της άρθρωσης στην PA ενώ η μειωμένη έκφραση των αναστολέων των MMPs έχουν παρατηρηθεί σε βιοψίες ασθενών. Στην ανθρώπινη παθολογία, οι MMP-1, -3, -9, -13 αποτελούν τα πιο γνωστά ανιχνεύσιμα ένζυμα στην περιοχή της άρθρωσης. Στο Tg197 μυ έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα των MMP-3, -9, -13 στις πάσχουσες αρθρώσεις. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η φλεγμονώδης φάση της παθολογίας και η καταστροφή του χόνδρου μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και στην απουσία οστεοκλαστών και της διάβρωσης του οστού, γεγονός που τονίζει τη δράση του TNF στη φλεγμονή του αρθρικού υμένα.

Τα τελευταία χρόνια ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες που υπέδειξαν ότι ο Tg197 μυς πάσχει και από ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα (bilateral sacroiliitis). Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκαν ιστολογικά οι ιερολαγονίες αρθρώσεις των Tg197 μυών σε ηλικία 12 εβδομάδων και παρατηρήθηκε αυξημένη κυτταροβρίθεια φλεγμονωδών κυττάρων και οστικές αλλοιώσεις που προσομοιάζουν την ενθεσοπάθεια και την αξονική αγκύλωση που παρατηρούνται και στην Αγκυλοποιητική

Σπονδυλοαρθρίτιδα (ΑΣ) (Ankylosing Spondylitis), υποστηρίζοντας την πιθανή σχέση του TNF στην παθογένεια της ΑΣ. Αν όντως συμβαίνει αυτό, ενισχύεται και πειραματικά η επιτυχής κλινική εφαρμογή των αντι-TNF θεραπειών και σε άλλα φλεγμονώδη νοσήματα, πέραν της PA, όπως η ΑΣ. Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει νεαρούς ενήλικες. Προσβάλλει κατεξοχήν τον αξονικό σκελετό αλλά και τις άλλες αρθρώσεις ενώ παράλληλα μπορεί να εμφανίζει εκδηλώσεις και σε άλλα συστήματα (δέρμα, οφθαλμοί, βλεννογόνοι, έντερο, πνεύμονες, καρδιά). Αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο μιας ομάδας αρthroπαθειών με κοινά χαρακτηριστικά, τις Σπονδυλοαρθροπάθειες (Spondyloarthropathies, SpAs), που εκτός της ΑΣ περιλαμβάνουν και τα εξής νοσήματα: ψωριασική αρθρίτιδα, αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθρίτιδα, και φλεγμονώδη εντεροπάθεια (κυρίως τύπου Crohn's).

Όλες οι προαναφερθείσες φλεγμονώδεις νόσοι των αρθρώσεων παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά θνητότητας που οφείλονται κυρίως σε καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Πράγματι, σε ποσοστό 70-80%, οι ασθενείς με PA και SpAs παρουσιάζουν καρδιακές επιπλοκές με συμπτώματα που περιλαμβάνουν αρρυθμίες, ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και προβλήματα στις βαλβίδες που οφείλονται σε ανεπάρκεια και στενώσεις. Πρόσφατα η ομάδα του Καθ. Κόλλια έδειξε ότι οι Tg197 μύες πάσχουν από βαλβιδοπάθεια που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ίνωση και πάχυνση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας (εικ.2Α). Η επερχόμενη στένωση και εκφύλιση των

βαλβίδων (εικ.2B) συσχετίστηκε με την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας των διαγονιδιακών μυών (αρρυθμίες, βαλβιδική παλινδρόμηση κτλ) λόγω της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Τόσο ο αρθριτικός όσο και ο καρδιακός φαινότυπος εξουδετερώνονται πλήρως από τη χορήγηση αντι-TNF παραγόντων (εικ.2C). Αυτές οι πειραματικές αποδείξεις καθιστούν τον TNF μία βασική παθογόνο αιτία τόσο της PA και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων των αρθρώσεων όσο και των συννοσηροτήτων που παρουσιάζονται σε αυτές, και αυτό δύναται να εξηγήσει και την ταυτόχρονη βελτίωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-TNF βιολογικούς παράγοντες. Ως εκ τούτου, οι Tg197 μύες αποτελούν ένα άριστο ζωικό πρότυπο της PA με χαρακτηριστική συννοσηρότητα στην καρδιά, μιμούμενη την ανθρώπινη νόσο.



**Εικ. 2.** Παθολογικά ευρήματα στις καρδιακές βαλβίδες των Tg197 μυών που καταλήγει σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. (A, B) Ιστολογικά ευρήματα παθολογίας στην αορτική (AoV) και μιτροειδή βαλβίδα (MV) που συνοδεύονται από ίνωση (χρώση Masson's trichrome) σε μύες ηλικίας 12 εβδομάδων. (C) Συγκριτική μελέτη της πάχυνσης των βαλβίδων μεταξύ φυσιολογικών και Tg197 μυών καθώς και Tg197 μυών με αγωγή αντι-TNF (anti-TNF, remicade) σε ηλικία 12 εβδομάδων. (αναπαραγωγή της εικόνας από την επιστημονική επιθεώρηση Annals of Rheumatic Diseases, Ntari et al 2018).

Οι Tg197 μύες έχουν διανεμηθεί σε πολλά ακαδημαϊκά εργαστήρια ανά τον κόσμο, διευκολύνοντας και προάγοντας την έρευνα στους μηχανισμούς της PA. Η διάθεση τους στην ακαδημαϊκή κοινότητα πραγματοποιείται πια μέσω του ευρωπαϊκού οργανισμού αρχειοθέτησης μυών

(<https://www.infracontier.eu/search?key word=05326>), που υποστηρίζεται από το ευρωπαϊκό σύστημα υποδομών Infracontier

(<http://www.infracontier.eu>). Η προκλινική αξιολόγηση φαρμάκων στους Tg197 μύες είναι επίσης εφικτή, και πραγματοποιείται αποκλειστικά με την συνεργασία της BioMedCode, spin-off εταιρίας του ΕΚΕΒΕ Αλέξανδρος Φλέμινγκ ([www.bionmedcode.com](http://www.bionmedcode.com)).

#### Σχετική Βιβλιογραφία

Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kioussis D. and Kollias G. (1991). **Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis.** Embo J 10(13): 4025-31

Douni E., Akassoglou K., Alexopoulou L., Georgopoulos S., Haralambous S., Hill S., Kassiotis G., Kontoyiannis D., Pasparakis M., Plows D., Probert L. and Kollias G. (1995). **Transgenic and knockout analyses of the role of TNF in immune regulation and disease pathogenesis.** J Inflamm 47(1-2): 27-38

Redlich K., Gortz B., Hayer S., Zwerina J., Kollias G., Steiner G., Smolen J. S. and Schett G. (2004). **Overexpression of tumor necrosis factor causes bilateral sacroiliitis.** Arthritis Rheum. 50(3): 1001-5.

Redlich K., Hayer S., Ricci R., David J. P., Tohidast-Akrad M., Kollias G., Steiner G., Smolen J. S., Wagner E. F. and Schett G. (2002). **Osteoclasts are essential for**

**TNFalpha- mediated joint destruction.** J Clin Invest 110(10): 1419-27

Probert L., Plows D., Kontogeorgos G. and Kollias G. (1995b). **The type I interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF-transgenic mice.** Eur J Immunol 25(6): 1794-7

Alonzi T., Fattori E., Lazzaro D., Costa P., Probert L., Kollias G., De Benedetti F., Poli V. and Ciliberto G. (1998). **Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis.** J Exp Med 187(4): 461-8

Ntari L, Sakkou M, Chouvardas P, Mourouzis I, Prados A, Denis MC, Karagianni N, Pantos C, Kollias G. (2018). **Comorbid TNF-mediated heart valve disease and chronic polyarthritis share common mesenchymal cell-mediated aetiopathogenesis.** Ann Rheum Dis. 2018 Feb 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212597.

**Μαριέττα Αρμακά**

Ερευνήτρια Γ'

Ε.ΚΕ.Β.Ε. «Αλέξανδρος Φλέμιγκ»

**Γιώργος Κόλλιας**

Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας  
Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



### BRITISH SOCIETY OF TOXICOLOGICAL PATHOLOGY

Ακολουθεί ημερολόγιο επιστημονικών εκδηλώσεων

που διοργανώνονται από τη Βρετανική Εταιρεία Τοξικολογικής Παθολογίας:

### BSTP CONTINUING EDUCATION SYMPOSIUM 12: MUSCULOSKELETAL SYSTEM, SKIN AND MAMMARY GLAND

Τρίτη 10 με Πέμπτη 12 Ιουλίου 2018 – Cambridge, Ηνωμένο Βασίλειο. Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε την ιστοσελίδα [www.bstp.org.uk](http://www.bstp.org.uk) ή επικοινωνήστε στο:

e-mail: [bstpoffice@aol.com](mailto:bstpoffice@aol.com).

### BSTP ANNUAL SCIENTIFIC MEETING - PATHOLOGY OF MOUSE MODELS OF DISEASE

15/11/2018-16/11-2018, Cambridge, Ηνωμένο Βασίλειο. Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε την ιστοσελίδα [www.bstp.org.uk](http://www.bstp.org.uk) ή επικοινωνήστε στο:

e-mail: [bstpoffice@aol.com](mailto:bstpoffice@aol.com).



FONDAZIONE GUIDO BERNARDINI  
BETTER EDUCATION FOR BETTER SCIENCE

Το ίδρυμα Fondazione Guido Bernardini διοργανώνει εκπαιδευτικές δραστηριότητες που αφορούν στην επιστήμη των ζώων εργαστηρίου. Ακολουθεί το ημερολόγιο αυτών των δραστηριοτήτων:

Στις 24 με 25 Μαΐου του 2018 θα πραγματοποιηθεί το σεμινάριο "The Management of Genetically Altered Rodent Colonies" στο Μιλάνο, Ιταλία. Για

περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα: [http://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training\\_initiatives/event\\_detail.aspx?IDEvent=108&IDEventType=3](http://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training_initiatives/event_detail.aspx?IDEvent=108&IDEventType=3).

Στις 5 με 7 Ιουνίου του 2018 θα πραγματοποιηθεί το **Workshop "Pathology of Fish"** στο Leiden University Medical Centre, Ολλανδία. Για περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα: [http://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training\\_initiatives/event\\_detail.aspx?IDEvent=110&IDEventType=5](http://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training_initiatives/event_detail.aspx?IDEvent=110&IDEventType=5).

Στις 28 με 29 Ιουνίου του 2018 θα πραγματοποιηθεί το σεμινάριο **"The three Rs in research project design: a prerequisite for good science"** στο Μιλάνο, Ιταλία. Για περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα: [http://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training\\_initiatives/event\\_detail.aspx?IDEvent=114&IDEventType=5](http://www.fondazioneguidobernardini.org/en/training_initiatives/event_detail.aspx?IDEvent=114&IDEventType=5).



Στις 04-15 Ιουνίου 2018 θα πραγματοποιηθεί το **5th International course "Care and use of Laboratory Animals"**, στο Ηράκλειο Κρήτης. Για περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα: <https://labanimalcourse-crete.weebly.com/applications.html>.



Στις 01-10 Οκτωβρίου του 2018 θα πραγματοποιηθεί το τέταρτο αρθρωτό σεμινάριο **LAS EU Functions Course** στο Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος του Νοσοκομείου ΚΑΤ. Για περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα: <http://hsblas.gr/> ή επικοινωνήσετε στο e-mail: [lasfunctionscourse@gmail.com](mailto:lasfunctionscourse@gmail.com).



Στις 13-15 Ιουνίου του 2018 θα πραγματοποιηθεί στο Reims της Γαλλίας το 44<sup>ο</sup> συμπόσιο της Γαλλικής Εταιρείας Επιστήμης και Τεχνικών Ζώων Εργαστηρίου για περισσότερες πληροφορίες περιηγηθείτε στην ιστοσελίδα: <http://www.afstal.com/>.

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

Scandinavian Journal of Laboratory  
Animal Science [www.scandlas.org](http://www.scandlas.org)

Comparative Medicine [www.aalas.org](http://www.aalas.org)

Journal of the American Association of  
Laboratory Animal Science [www.aalas.org](http://www.aalas.org)

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

[http://wwwsoc.nii.ac.jp/jalas/english/en\\_journal.html](http://wwwsoc.nii.ac.jp/jalas/english/en_journal.html)

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

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

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

**Επιμέλεια Σύνταξης:**

Βασίλειος Ντάφης

Αναστασία Τσιγκοτζίδου

