

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ
ΜΕΣΩ ΤΟΥ CRISPR/CAS9
ΤΥΠΟΥ II ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ –
ΒΡΑΒΕΙΟ ΝΟΜΠΕΛ
ΧΗΜΕΙΑΣ

ΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΟ ΑΤΥΧΗΜΑ
ΤΟΥ ΤΣΕΡΝΟΜΠΙΛ ΠΡΙΝ 35
ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΩΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ
ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ
ΩΧΡΑ ΣΠΕΙΡΟΧΑΙΤΗ 90
ΧΡΟΝΙΑ ΠΡΙΝ...

e-NEWS INTERNATIONAL
FEDERATION OF CLINICAL
CHEMISTRY AND
LABORATORY MEDICINE –
IFCC



Η πανδημία της COVID-19 που ξέσπασε, καθόρισε τη ζωή, μέτρησε το ανάστημα και τις αξίες μας. Μας έφερε απέναντι στην πραγματικότητα και μας υπενθυμίζει εκκωφαντικά, κάθε μέρα, πόσο μέσα στο "μεγαλείο" μας, είμαστε τρωτοί, ποια είναι η αξία του αποστελεχωμένου και γερασμένου δημόσιου συστήματος υγείας, που πολλοί "ειδήμονες" επιδεικτικά για χρόνια περιφρονούσαν και στο οποίο σήμερα όλοι προσφεύγουμε όταν έλθουν τα δύσκολα. Την ώρα που χτυπάει το τρίτο κύμα μας έδειξε τη σημασία της γνώσης, της ανθρωπιάς, της αλληλεγγύης και της συμπαράστασης.

Στο τεύχος αυτό του Δελτίου μας, ας εστιάσουμε στο Nobel Χημείας 2020, που απονεμήθηκε για το νέο εργαλείο της γονιδιωματικής μηχανικής, το "μοριακό ψαλίδι" δηλαδή το σύστημα CRISPR/Cas, ας θυμηθούμε το πυρηνικό ατύχημα του Τσερνόμπιλ 35 χρόνια πριν και τις συνέπειές του στην υγεία, ας διαβάσουμε για την ωχρά σπειροχάιτη και τη θεραπεία της και ας ξεναγηθούμε στο διαδικτυακό περιοδικό της IFCC, το IFCC eNews.

Κρατήστε γερά στα δύσκολα. Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Ανδριανή Γρηγοράτου.

Ευχαριστούμε θερμά τις συναδέλφισσες Αγγελική Μελπίδου (το τολμηρό γεράνι της στο χιονιά) και Μαριλένα Σταμούλη (οι δροσερές ανεμώνες) για τις φωτογραφίες στην πρώτη σελίδα του Δελτίου μας.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΣΩ ΤΟΥ CRISPR/CAS9 ΤΥΠΟΥ II ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ – ΒΡΑΒΕΙΟ ΝΟΜΠΕΛ ΧΗΜΕΙΑΣ

Κουνιάκη Διαμάντω, Βιολόγος, PhD

Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν.Α. “ο Ευαγγελισμός”

Αλληλογραφία:kouniakitzeni@yahoo.gr

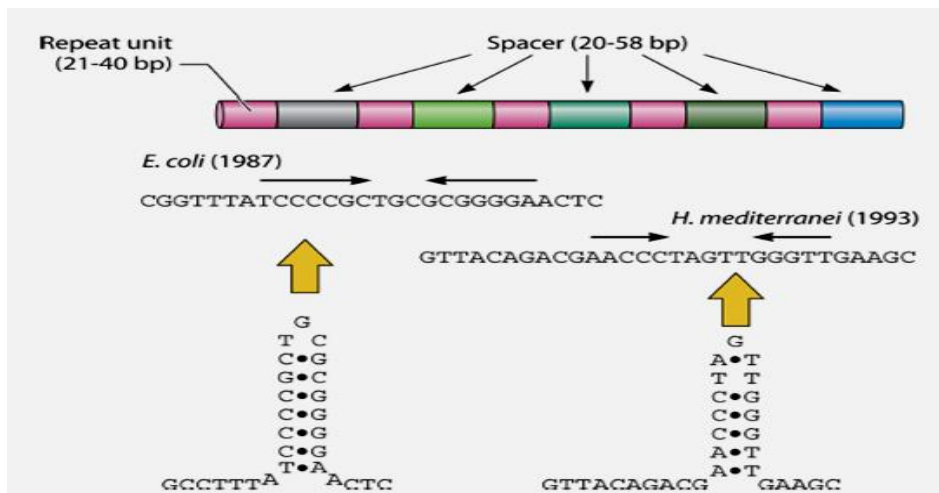
Εισαγωγή

Η προσπάθεια τροποποίησης συγκεκριμένων γενετικών θέσεων στο γονιδίωμα πολλών οργανισμών και κυττάρων αποτέλεσε το ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι πρώτες προσεγγίσεις βασίστηκαν στην αναγνώριση συγκεκριμένων θέσεων στην αλληλουχία του DNA από ειδικές νουκλεάσες όπως α) οι νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου (ZFNs, Zinc Finger Nucleases) και β) οι νουκλεάσες τύπου TALEN (Transcription Activator Like Effector Nucleases). Ωστόσο, οι δυσκολίες σχεδιασμού, σύνθεσης και επικύρωσης των συγκεκριμένων πρωτεϊνικών μορίων αποτέλεσαν εμπόδιο στην ευρεία υιοθέτησή τους στην καθ' ημέρα πράξη. Πρόσφατα αναπτύχθηκε ένα νέο εργαλείο γονιδιωματικής μηχανικής, το σύστημα CRISPR/Cas (Clustered Regularly Inter Spaced Palindromic Repeats/CRISPR-associated protein Cas9), isozyme και το οποίο βασίζεται στις αρχές της συμπληρωματικότητας των βάσεων. Η ανακάλυψή του αποτελεί κορυφαίο επιστημονικό επίτευγμα της θεμελιώδους βιολογίας, καθώς οδήγησε στην ανάπτυξη εργαλείων επόμενης γενιάς γενετικής μηχανικής.

Ιστορική ανασκόπηση των CRISPR-Cas συστημάτων

Στα μέσα της δεκαετίας του '20 αρκετά ερευνητικά εργαστήρια μοριακής βιολογίας έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στην μελέτη μιας σειράς βραχέων παλίνδρομων νουκλεοτιδικών επαναλήψεων (Clustered Regularly Inter Spaced Short Palindromic Repeats- CRISPRs) που εντοπίζονταν στο γονιδίωμα της *Escherichiacoli*. Η ύπαρξή τους αρχικά είχε περιγραφεί το 1987 από τους Ιάπωνες ερευνητές IshinoΥ. και συν., οι οποίοι μελετώντας τον μηχανισμό που διέπει τη μετατροπή ισοζύμης της αλκαλικής φωσφατάσης στην *E.coli* ανακάλυψαν στο 3' άκρο της πλευρικής περιοχής του γονιδίου *iap* μία αλληλουχία 32 νουκλεοτιδίων, 29 επαναλήψεων. Ο βιολογικός τους ρόλος παρέμεινε αινιγματικός για μεγάλο χρονικό

διάστημα λόγω έλλειψης επαρκών γενετικών δεδομένων. Το 1993, οι CRISPR γενετικοί τόποι εντοπίστηκαν για πρώτη φορά στο *Haloflex mediterranei* και στη συνέχεια σε έναν αυξανόμενο αριθμό βακτηριακών και αρχαίων γονιδιωμάτων. Το γεγονός ότι παρόμοια μοτίβα αλληλουχιών εντοπίστηκαν σε > 40% των βακτηρίων και > 90% των αρχαίων ιών υποδήλωνε το σημαντικό ρόλο αυτών των εξελικτικά συντηρημένων επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών. (Mojica και συν.) Ο αριθμός των CRISPR γενετικών τόπων σε ένα προκαρυωτικό γονιδίωμα ποικίλλει (1 έως 18), καθώς και ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων μονάδων σε ένα CRISPR γενετικό τόπο (2 έως 374). (Εικόνα 1). Είναι εντυπωσιακό ότι τα στενά φυλογενετικά συνδεδεμένα στελέχη μπορούν να ποικίλλουν σημαντικά τόσο στο περιεχόμενο, όσο και στη κατανομή των CRISPR γενετικών τόπων, αλλά και το αντίθετο. Παράδειγμα, τα φυλογενετικά μακρινά *E. coli* και *Mycobacterium Avium*, καθώς και τα *Methanothermobacter Hermautotrophicus* και *Archaeoglobus Fulgidus* φέρουν σχεδόν πανομοιότυπες CRISPR αλληλουχίες. Έως σήμερα, αλληλουχίες CRISPR δεν έχουν βρεθεί σε κανένα ευκαρυωτικό γονιδίωμα.



Εικόνα 1. Τα δομικά χαρακτηριστικά ενός CRISPR γενετικού τόπου. Οι επαναλαμβανόμενες ακολουθίες φέρουν σταθερό μήκος. Οι διαχωριστικές περιοχές έχουν επίσης σταθερό μήκος, αλλά χωρίς ομολογία ακολουθίας. Γονιδίωμα *E. coli* (βακτήριο) και *H. mediterranei* (αρχαίο). (Τροποποιημένο από Ishino Y et al. History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. *JBacteriol.* 2018;200:7)

Στις αρχές της δεκαετίας του '20 η ανακάλυψη της ομοιότητας των αλληλουχιών που παρεμβάλλονται μεταξύ των παλίνδρομων επαναλήψεων ενός CRISPR γενετικού τόπου των προκαρυωτικών με αυτή των αλληλουχιών βακτηριοφάγων,

αρχαίων ιών και πλασμιδίων έριξε φως στη βιολογική λειτουργία των CRISPRs γενετικών τόπων. Διατυπώνεται για πρώτη φορά η άποψη του πιθανού ρόλου τους στο αντι-ικό ή αντι-φάγο αμυντικό σύστημα των προκαρυωτικών, καθώς οι ενδιάμεσες (Spacers) μη επαναλαμβανόμενες DNA περιοχές των CRISPR αλληλουχιών πιθανόν να προέρχονται από θραύσματα DNA βακτηριοφάγων που είχαν προηγουμένως μολύνει τον προκαρυώτη μέσω μιας διαδικασίας, γνωστή ως προσαρμογή (adaptation). Κατά τη διάρκεια δε εκατόλουθων λοιμώξεων χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό και καταστροφή του ξένου DNA από παρόμοιους βακτηριοφάγους. (Εικόνα 2) Η διατύπωση αυτή από τους Mojica και συν. αρχικά υποτιμήθηκε από την επιστημονική κοινότητα σε μεγάλο βαθμό. Το 2005 όμως το εύρημα αυτό δημοσιεύεται από τρεις ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες.

Ένα κρίσιμο βήμα στον χαρακτηρισμό του μοριακού μηχανισμού που διέπει τη βιολογική λειτουργία των CRISPR γενετικών τόπων ήταν η αναγνώριση της στενής σχέσης των CRISPRs αλληλουχιών με αυτή των Cas πρωτεϊνών (Κασπάσες, Cascade-Cas). Η αθρόα συσσώρευση γενετικών δεδομένων στα μέσα της δεκαετίας του 1990 σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ισχυρών εργαλείων βιοπληροφορικής επέτρεψε στους επιστήμονες να συγκρίνουν το γονιδιωματικό πλαίσιο των περιοχών CRISPR σε πολλούς οργανισμούς, γεγονός που οδήγησε στην ανακάλυψη τεσσάρων συντηρημένων γονιδίων (γονιδια Cas) που γειτνιάζουν με τους CRISPR γενετικούς τόπους. Αρχικά είχε προταθεί ότι κωδικοποιούν πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA, ειδικές για *Hyperthermophilic Archaea*, ή ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην γονιδιακή ρύθμιση. Στη συνέχεια αναγνωρίστηκαν ως αυστηρά συνδεδεμένες με τους CRISPR γενετικούς τόπους με πιθανά κέντρα νουκλεάσης και ελικάσης. Το 2007, πειράματα μόλυνσης του βακτηρίου *Streptococcus thermophilus* με λυτικούς φάγους παρείχαν τα πρώτα δεδομένα της διαμεσολαβούμενης από το CRISPR/Cas σύστημα επίκτητης ανοσίας στην προστασία των προκαρυωτικών οργανισμών από εισβολείς ιούς και πλασμίδια. Συγκεκριμένα, η εισαγωγή μίας αλληλουχίας φάγου στις ενδιάμεσες περιοχές των επαναλήψεων του CRISPR στο *St. thermophilus* καθιστούσε το στέλεχος αυτό ανθεκτικό στον συγκεκριμένο φάγο. Αντίστοιχα, η βακτηριακή αντίσταση στη μόλυνση από τον φάγο εξαφανίζονταν όταν η εν λόγω αλληλουχία διαγράφονταν από το γονιδίωμα του φάγου. Το 2008 η ερευνητική ομάδα του Van der Oost, διατυπώνει την άποψη ότι οι ενδιάμεσες αλληλουχίες μεταξύ των CRISPR γενετικών τόπων, τα λεγόμενα CRISPR-RNAs (CRISPR relative RNA ή crRNA) μόρια, χρησιμεύουν ως οδηγοί στο σύμπλεγμα πρωτεϊνών Cas με στόχο την αναστολή του πολλαπλασιασμού των ιών στην *E. coli* ή λειτουργούν και ως μνήμη σε προηγούμενες εισβολές ξένων DNA παθογόνων. Το 2011, διατυπώνεται η άποψη ότι το trans-activating crRNA (tracrRNA) μόριο, ένα μικρό RNA που αποκωδικοποιήθηκε στον *Streptococcus pyogenes*, είναι απαραίτητο για την ωρίμανση του crRNA από την Ribonuclease III και την Cas9 πρωτεΐνη και στην συνέχεια το 2012, ότι τα σύμπλοκα Cas9:crRNA των *St. thermophilus* και *St. pyogenes* θα μπορούσαν in vitro να λειτουργήσουν ως ενδονουκλεάσες

καθοδηγούμενες από RNA μόρια, με το tracrRNA:crRNA διμερές να αναγνωρίζει τις αλληλουχίες στόχους στο δίκλωνο DNA (doublestrand DNA - dsDNA) και την πρωτεΐνη Cas9 να διασπά το dsDNA σε συγκεκριμένες θέσεις. Εφαρμόζονται δε τα πρώτα πειράματα σε ανθρώπινα νευρικά κύτταρα και νεφρικά κύτταρα ποντικού.

Παράλληλα με τους Jinek M. και συν. (2014) που χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά το σύστημα CRISPR/Cas9 για να προκαλέσουν συγκεκριμένα DSBs, οι Mali P. και συν. (2013) συνθέτουν μία τεχνητή πρωτεΐνη Cas9 και την κλωνοποιούν σε ένα σύστημα έκφρασης θηλαστικών. Επιπλέον, ανέπτυξαν ένα χιμαιρικό μόριο RNA (single guide RNA, sgRNA) για να αντικαταστήσουν το tracrRNA:crRNA διμερές. Ομάδα συνεργατών των Gasiunas G., Barrangou R., Horvath P. και Siksnys V. το 2012 έδειξαν ότι το CRISPR/Cas9 σύστημα στο *St. thermophilus* μπορεί επίσης να επαναπρογραμματιστεί και να στοχεύσει μία θέση της επιλογής μας αλλάζοντας μόνο την ακολουθία του crRNA. Αργότερα το 2016 ομάδες με επικεφαλής τους Zhang F. και Church G. δημοσίευσαν περιγραφές επεξεργασίας γονιδιώματος σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων. Όλες αυτές οι εξελίξεις πυροδότησαν στην πορεία μια σειρά προσπαθειών επεξεργασίας γονιδιωμάτων μέσω του τροποποιημένου συστήματος CRISPR/Cas9.

Μηχανισμός επίκτητης ανοσίας μέσω του ενδογενούς συστήματος CRISPR-Cas

Η προσαρμοστική ανοσία των προκαρυωτικών οργανισμών μέσω του ενδογενούς συστήματος CRISPR/Cas επιτυγχάνεται σε τρία στάδια:

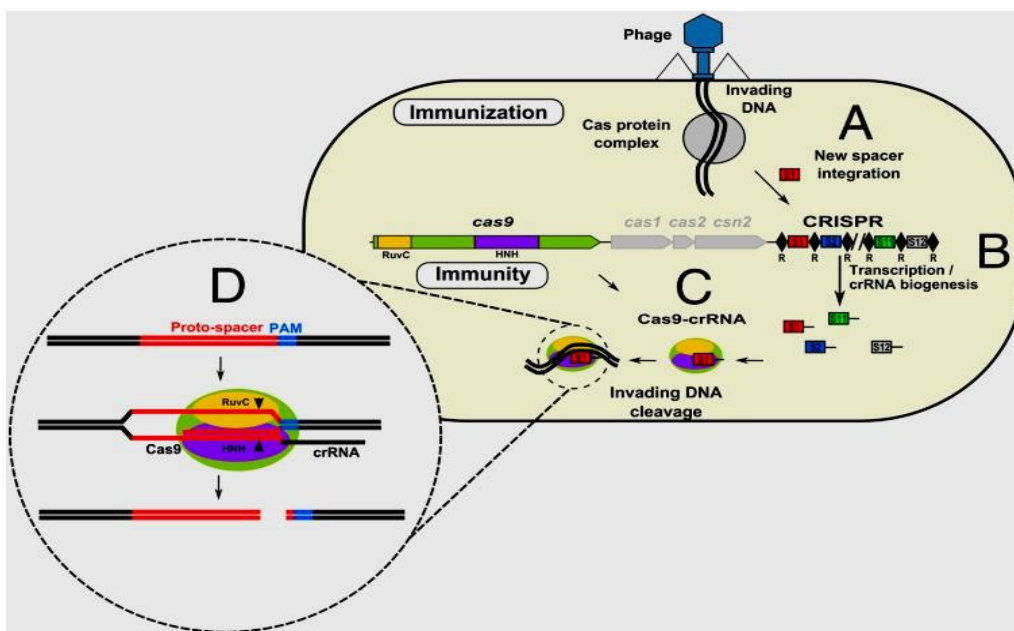
α) το στάδιο της **προσαρμογής**: εισαγωγή και ενσωμάτωση μιας σύντομης ακολουθίας DNA από πλασμίδια ή φάγους που καλούνται ProtoSpacers στο γονιδίωμα του ξενιστή. Συγκεκριμένα το ξένο DNA αναγνωρίζεται από τις πρωτεΐνες Cas, κατακερματίζεται, ενσωματώνεται ως διαχωριστή αλληλουχία μεταξύ των CRISPR επαναλήψεων και αποθηκεύεται στο γονιδίωμα του ξενιστή.

β) το στάδιο της **βιογένεσης**: μεταγραφή της περιοχής CRISPR σε Pre-crRNA, το οποίο υποβάλλεται σε επεξεργασία σε μικρότερες μονάδες RNA και υφίσταται ωρίμανση από ειδικές ενδονουκλεάσες Cas για τη δημιουργία των ώριμων crRNA, και

γ) το στάδιο **ανοσίας**: σε επόμενη εισβολή του ίδιου ξένου DNA, κατευθυνόμενη από το crRNA διάσπαση του ξένου νουκλεϊκού οξέος από πρωτεΐνες Cas σε στοχευμένες θέσεις, συμπληρωματικές της αλληλουχίας crRNA. (Εικόνα 2)

Τρόπος δράσης των CRISPR/Cas9 συστημάτων

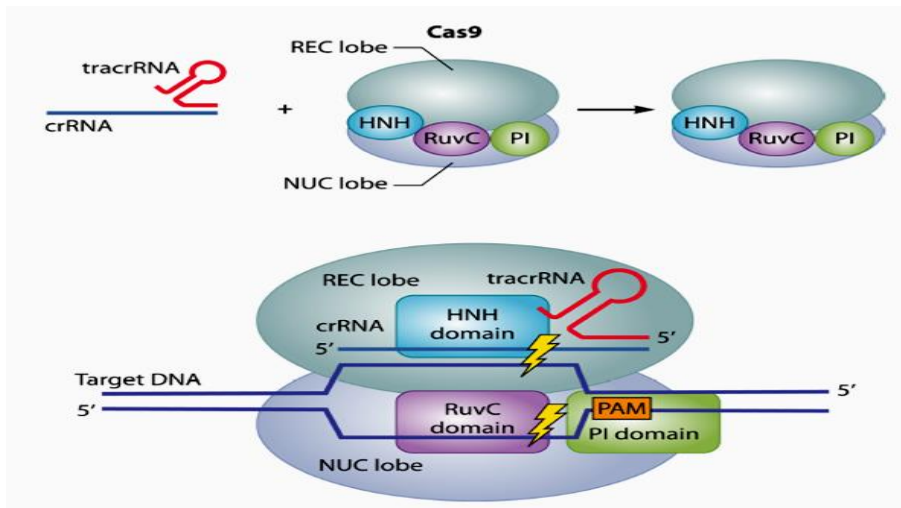
Αν και οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν τα συστήματα CRISPR/Cas δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως, οι βασικές τους λειτουργίες έχουν ήδη αποσαφηνιστεί. Με βάση τη διαφορετική ομολογία των Cas πρωτεϊνών που εμπλέκονται στα διαφορετικά στάδια της ανοσίας CRISPR, τα συστήματα CRISPR/Cas ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες: CRISPR/Cas τύπου I, τύπου II και τύπου III, τα οποία χρησιμοποιούν διαφορετικούς μοριακούς μηχανισμούς για την επίτευξη αναγνώρισης και διάσπασης των νουκλεϊκών οξέων. Το σύστημα CRISPR/Cas τύπου II βρέθηκε ότι απαιτεί μόνο την πρωτεΐνη Cas9, σε αντίθεση με τα άλλα δύο συστήματα, τα οποία απαιτούν ένα σύνολο πρωτεϊνών Cas. Σήμερα, η τεχνολογία γονιδιωματικής τροποποίησης που χρησιμοποιείται ευρέως στην έρευνα βασίζεται στο σύστημα CRISPR/Cas τύπου II.



Εικόνα 2. Μηχανισμός δημιουργίας επίκτητης ανοσίας μέσω του ενδογενούς συστήματος CRISPR/Cas: α) προσαρμογή: ενσωμάτωση μιας σύντομης ακολουθίας DNA πλασμιδίου ή φάγου στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή, β) βιογένεση των ώριμων crRNA και γ) κατευθυνόμενη από το crRNA διάσπαση του ξένου νουκλεϊκού οξέος από τις πρωτεΐνες Cas. (Τροποποιημένο από Gasiunasa G et al. Cas9–crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(39):2579-2586)

Η πιο καλά μελετημένη πρωτεΐνη Cas είναι η Cas9, μια εξαρτώμενη από το crRNA ενδονουκλεάση. Η δομική ανάλυση της πρωτεΐνης Cas9 με ηλεκτρονική μικροσκοπία και κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ στον *St.pyogenes* αποκάλυψε ότι αποτελείται

από δύο πεδία. Το πεδίο αναγνώρισης REC (Recognition), υπεύθυνο για την αναγνώριση των νουκλεϊκών οξέων και το πεδίο των νουκλεασών NUC (Nuclease), το οποίο φέρει δύο ενεργά κέντρα, το RuvC και HNH, υπεύθυνα για την διάσπαση των στοχευμένων κλώνων DNA στο σύστημα crRNA- DNA στόχο. Η Cas9 χρησιμοποιεί το ενεργό κέντρο HNH για να διασπάσει τον κλώνο DNA που είναι συμπληρωματικός της αλληλουχίας των 20νουκλεοτιδίων στο μόριο του crRNA, ενώ το ενεργό κέντρο RuvC της Cas9 διασπά τον κλώνο DNA απέναντι από τον συμπληρωματικό κλώνο σχηματίζοντας ρήγματα (double-strand breaks, DSBs) στο δίκλωνο DNA σε συγκεκριμένες και στοχευμένες θέσεις.



Εικόνα 3. Μηχανισμός διάσπασης του dsDNA στόχου από crRNA-tracrRNA-Cas9 σύμπλεγμα. Το crRNA-tracrRNA διμερές αλληλοεπιδρά με την συμπληρωματική ακολουθία του dsDNA στόχου που γειτνιάζει με την αλληλουχία PAM και το σύμπλεγμα αναγνωρίζεται από την νουκλεάση Cas9. (Τροποποιημένο από Ishino Y et al. *History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology*. *JBacteriol.* 2018;200:7)

Μετάλλαξη είτε του HNH, είτε του RuvC ενεργού κέντρου οδηγεί στην δημιουργία μίας τροποποιημένης πρωτεΐνης με δραστικότητα διάσπασης μονόκλωνου DNA (Nickase), ενώ η μετάλλαξη και των δύο ενεργών κέντρων (dCas9; Asp10 → Ala, His840 → Ala) οδηγεί στην δημιουργία μίας τροποποιημένης πρωτεΐνης με ειδικότητα δέσμευσης στο DNA, καθοδηγούμενη από ένα RNA μόριο. Η αναγνώριση του DNA στόχου απαιτεί τόσο συμπληρωματικότητα βάσεων με την αλληλουχία crRNA (ενδιάμεσες αλληλουχίες των CRISPR γενετικών τόπων), όσο και την παρουσία ένας μοτίβου βραχείας νουκλεοτιδικής αλληλουχίας NGG (όπου N είναι οποιοδήποτε νουκλεοτίδιο) που ονομάζεται PAM (ProtoSpacer Adjacent Motif- PAM), η οποία βρίσκεται εντός της περιοχής PI (PAM Interaction) της Cas9, δίπλα στην αλληλουχία στόχο στο μόριο

του ξένου DNA. Παίζει δε ουσιαστικό ρόλο στα στάδια παρεμβολής νέων RNA αλληλουχιών, ενδιάμεσα των CRISPR επαναλήψεων, στα συστήματα CRISPR/Cas τύπου I και II. (Εικόνα 3)

Μέχρι σήμερα έχει αναφερθεί ότι τα περισσότερα από τα χαρακτηρισμένα λειτουργικά συστήματα CRISPR/Cas στοχεύουν dsDNA και μόνο τα συστήματα τύπου III στοχεύουν επιπλέον και RNA.

Σύστημα CRISPR/Cas9 τύπου II και γονιδιακή τροποποίηση

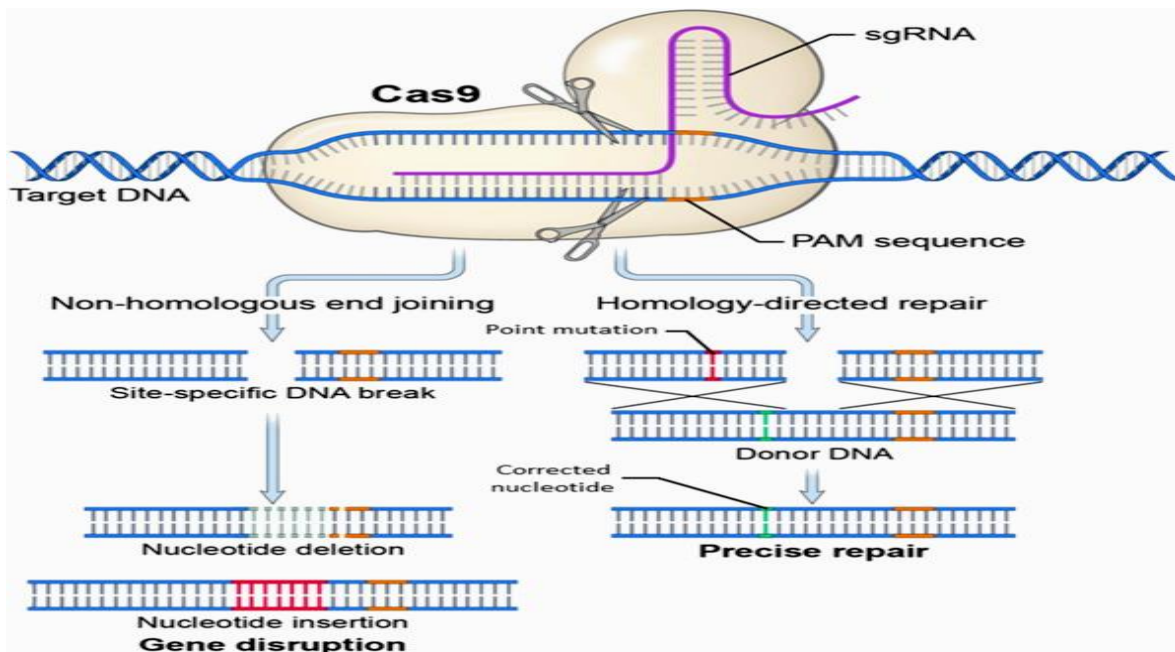
Η γονιδιακή στόχευση και τροποποίηση αποτελεί μια προσέγγιση κατά την οποία το λειτουργικό γονίδιο είτε προστίθεται, είτε επιδιορθώνεται σε συγκεκριμένη και ελεγχόμενη θέση στο γονιδίωμα, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα και τις ιδανικές συνθήκες ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Απαραίτητη προϋπόθεση μιας επιτυχούς γονιδιακής τροποποίησης είναι η δημιουργία DSBs στην αλυσίδα του dsDNA σε θέσεις τις οποίες εμείς επιθυμούμε να παρέμβουμε. Τα θραύσματα αυτά, τα οποία προκαλούνται από ειδικές ενδονουκλεάσες, μπορούν να επιδιορθωθούν μέσω ενεργοποίησης δύο διαφορετικών μηχανισμών επιδιόρθωσης. (Εικόνα 4)

α) σύνδεσης μη-ομόλογων άκρων (Non Homologous end Joining- NHEJ) και

β) ομόλογου ανασυνδυασμού (Homology Directed Repair-HDR)

Στην περίπτωση που δεν υπάρχουν πρότυπα, ο NHEJ μηχανισμός μπορεί να συνδέσει τις ακολουθίες προκαλώντας τυχαίες ενθέσεις ή απαλοιφές βάσεων (insertions/deletions, indels) στα σημεία θραύσεως του dsDNA. Εάν τα indels προκαλέσουν μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης, ο NHEJ μηχανισμός μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία πρόωρων κωδικονίων διακοπής. Εάν οι εισαγωγές ή οι απαλοιφές περιλαμβάνουν τρεις βάσεις (ή πολλαπλάσια τριών βάσεων) μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών (Loss of function, LOF).

Αντίθετα, παρουσία ενός προτύπου δότη, ο HDR μηχανισμός ενεργοποιείται για να προκαλέσει συγκεκριμένες εισαγωγές, απαλοιφές, μεταλλάξεις ή και επιδιόρθωση ενός γονιδίου σε επιθυμητές περιοχές. Η υψηλής πιστότητας επιδιόρθωση μέσω του HDR μηχανισμού, πραγματοποιείται κατά τη φάση S/G2 του κυτταρικού κύκλου, παρουσία εξωγενούς αλληλουχίας DNA τα άκρα της οποίας εμφανίζουν ομολογία με τη στοχευόμενη θέση. Ο HDR μηχανισμός συνιστά μια σαφή στρατηγική γονιδιακής στόχευσης, ενώ επιπλέον αποτελεί στρατηγική επιδιόρθωσης μεταλλάξεων εισάγοντας το λειτουργικό αντίγραφο του μεταλλαγμένου γονιδίου στην κανονική απόσταση από τον φυσικό του υποκινητή, αποκαθιστώντας πλήρως τη γονιδιακή έκφραση και συνεπώς και τη λειτουργία.



Εικόνα 4. Μοριακός μηχανισμός διάσπασης του dsDNA στόχου από crRNA-tracrRNA/Cas9 σύμπλεγμα στο *St. pyogenes*. Το tracrRNA:crRNA διμερές κατευθύνει την Cas9 στην δημιουργία DSBs σε στοχευμένες θέσεις. Τα DSBs μπορούν να επιδιορθωθούν είτε μέσω του NHEJ, είτε μέσω του HDR μηχανισμού. (Τροποποιημένο από Guitart Jr JR et al. *Research Techniques Made Simple: The Application of CRISPR-Cas9 and Genome Editing in Investigative. Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(9):87-93)

Επαναπρογραμματισμός του CRISPR/Cas9 συστήματος – Βραβείο Νόμπελ Χημείας

Οι επιστήμονες βιολόγοι Jennifer Doudna (Πανεπιστήμιο της California/Berkeley/HHMI) και Emmanuelle Charpentier (MaxPlanck Ινστιτούτο, Berlin), πρωτοπόροι στην τεχνολογία τροποποίησης του γενετικού υλικού, επανασχεδιάζουν το CRISPR/Cas9 σύστημα σε ένα πιο διαχειρίσιμο σύστημα δύο συστατικών συγχωνεύοντας τα δύο μόρια RNA σε ένα. Συγκεκριμένα, το διμερές tracrRNA:crRNA τροποποιήθηκε σε ένα απλό χειμερικό μόριο οδηγό RNA (single guide RNA, sgRNA), το οποίο φέρει μια ακολουθία 20 νουκλεοτιδίων στο 5' άκρο του, και το οποίο ορίζει τη θέση του DNA στόχου με βάση την συμπληρωματικότητα των βάσεων, και μια δίκλωνη δομή RNA στο 3' άκρο του με την οποία αλληλοεπιδρά με την ενδονουκλεάση Cas9. Αλλαγές στην ακολουθία του οδηγού sgRNA (20 νουκλεοτίδια στο φυσικό RNA) επιτρέπουν τον επαναπρογραμματισμό του CRISPR/Cas9 συστήματος για στόχευση και διάσπαση του dsDNA στόχου σε συγκεκριμένες θέσεις με εξαιρετική ακρίβεια, αρκεί να βρίσκεται δίπλα σε ένα νουκλεοτιδικό μοτίβο PAM, ενώ τα κατάλοιπα του

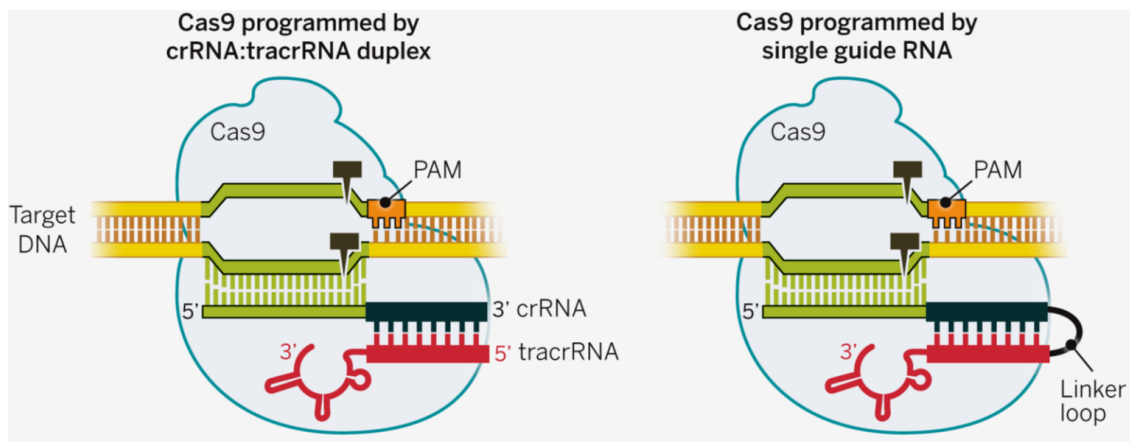
συστήματος Cas9 και tracrRNA παραμένουν αμετάβλητα. Σε αντίθεση με τις νουκλεάσες ZFNs και TALENs, οι οποίες απαιτούν σημαντική τροποποίηση της πρωτεϊνικής τους δομής για κάθε θέση του DNA στόχου, το σύστημα CRISPR/Cas9 απαιτεί μόνο την αλλαγή στην ακολουθία του οδηγού RNA. (Εικόνα 5)

Η συνεισφορά τους ήταν τόσο σημαντική που το 2020 η Βασιλική Ακαδημία Επιστημών της Σουηδίας (Royal Swedish Academy of Sciences) τους απονέμει το βραβείο Νόμπελ Χημείας. Το ανώτατο αυτό επιστημονικό βραβείο ήταν η απόλυτη αναγνώριση του έργου τους που έθεσε τα θεμέλια στην επανάσταση της γονιδιακής μηχανικής.

Συμπεράσματα

Η τεχνολογία CRISPR/Cas9 βρίσκεται επί του παρόντος στο επίκεντρο της ενεργού έρευνας στη βιολογία και έχει υιοθετηθεί ευρέως από την επιστημονική κοινότητα. Η απλή αρχιτεκτονική του CRISPR/Cas τύπου II συστήματος, η απλότητά του, ο μοναδικός μηχανισμός διάσπασης του dsDNA, η ικανότητα αναγνώρισης πολλαπλών στόχων επέτρεψε την χρήση αυτής της οικονομικά αποδοτικής και εύχρηστης τεχνολογίας στην επεξεργασία, την τροποποίηση, την ρύθμιση και την επισήμανση γονιδιωματικών τόπων μιας ευρείας σειράς κυττάρων και οργανισμών με εξαιρετική ακρίβεια και αποτελεσματικότητα. Επίσης, έχει ανοίξει το δρόμο στην γονιδιακή θεραπεία και Επιγενετική, καθώς επιτρέπει στους επιστήμονες να στοχεύουν, να ενεργοποιούν ή να σιωπούν συγκεκριμένα γονίδια (gene knock-out), καθώς και να αναπαράγουν με εξαιρετική ακρίβεια τις σχετιζόμενες με τον όγκους χρωμοσωμικές μετατοπίσεις.

Ωστόσο, κρίνεται αναγκαίο να αξιολογηθούν ορισμένες παράμετροι, όπως ο περιορισμός της αλληλουχίας PAM, οι επιδράσεις εκτός στόχου (Off Target Effects), η ανικανότητα ελέγχου των μεταλλαγών που δημιουργούνται με τον NHEJ μηχανισμό, η δημιουργία δίκλωνων ρηγμάτων σε έκτοπη θέση (καθώς η ειδικότητά του βασίζεται στην υβριδοποίηση των 20 μόλις βάσεων μεταξύ του sgRNA και της αλληλουχίας στόχου), οι ενδογενείς μηχανισμοί επανακωδικοποίησης (recoding) κλπ. Παρόλα αυτά, καθίσταται σαφές ότι οι νέες εξελίξεις στο πεδίο της βασικής έρευνας, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της σύγχρονης τεχνολογίας στο πεδίο της γονιδιακής στόχευσης και επιδιόρθωσης, υπόσχονται μία νέα εποχή στη ριζική θεραπεία πολλών σημαντικών μονογονιδιακών διαταραχών με στοχευμένες και ασφαλέστερες προσεγγίσεις.



Εικόνα 5. Επανασχεδιασμός του CRISPR/Cas9 συστήματος στο *S. pyogenes*. Τροποποίηση του tracrRNA:crRNA διμερούς σε ένα απλό χειμερικό μόριο οδηγό sgRNA, το οποίο φέρει μια ακολουθία 20 νουκλεοτιδίων στο 5' άκρο του που ορίζει τη θέση του DNA στόχου με βάση την συμπληρωματικότητα των βάσεων, και μια δίκλινη δομή RNA στο 3' άκρο του με την οποία αλληλοεπιδρά με την ενδονουκλεάση Cas9. (Τροποποιημένο από Doudna JA, Charpentier E. *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 2014;346:6213*)

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346 (6213):1258096 1-9.
2. Gasiunas G, Barrangou R, Horvath P, Siksnys V. Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(39):2579-86.
3. Charpentier E, Doudna JA. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature*. 2013;495(7439):50-1.
4. Jinek M, Jiang F, Taylor DW, Sternberg SH, Kaya E, Ma E, Anders C, Hauer M, Zhou K, Lin S, Kaplan M, Iavarone AT, Charpentier E, Nogales E and Doudna JA. Structures of Cas9 Endonucleases Reveal RNA-Mediated Conformational Activation. *Science*. 2014; 343(6176): 1247997-1247997.
5. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21.
6. Yang L, Adrian W, Briggs AW, Chew WL, Mali P, Guell M, Aach J, Goodman BD, Cox D, Kan Y, Lesha E, Soundararajan V, Zhang F, Church G. Engineering and optimizing deaminase fusions for genome editing. *Nat Commun*. 2016;7: 13330.
7. Hidalgo-Cantabrana C, Goh YJ and Barrangou R. Characterization and Repurposing of Type I and Type II CRISPR-Cas Systems in Bacteria. *J Mol Biol*. 2019;431(1):21-33.

8. Mojica FJM and Montoliu L. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends in Microbiology*. 2016;24(10):811-820.
9. Peng R, Lin G and Jinming Li. Potential pitfalls of CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *FEBS Journal*. 2015; 1-14.
10. Ishino Y, Krupovic M, Forterrea P. History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. *J Bacteriol*. 2018;200:7
11. Javed MR, Sadaf M, Ahmed T, Jamil A, Nawaz M, Abbas H, Ijaz A. CRISPR-Cas System: History and Prospects as a Genome Editing Tool in Microorganisms. *CurrMicrobiol*. 2018;75(12):1675-1683.
12. FellmannCh, Gowen BG, LinPCh, Doudna JA and Corn JE. Cornerstones of CRISPR-Cas in drug development and therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16(2):89-100.
13. Kotagama OW, Jayasinghe CD and Abeysinghe T. Era of Genomic Medicine: A Narrative Review on CRISPR Technology as a Potential Therapeutic Tool for Human Diseases. *BioMed Research International*. 2019;ID1369682, 15 pages.
14. Hidalgo-Cantabrana C, Barrangou R. Characterization and applications of Type I CRISPR-Cas systems. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(1):15-23.

ΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΟ ΑΤΥΧΗΜΑ ΤΟΥ ΤΣΕΡΝΟΜΠΙΛ ΠΡΙΝ 35 ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΩΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ

Λιουντμίλα Μαρόζικ, Πέτρος Καρκαλούσος

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Εισαγωγή

Αν και σήμερα η παγκόσμια κοινότητα ασχολείται με την πανδημία του νέου κορωνοϊού δεν είναι η πρώτη φορά που μονοπωλεί το παγκόσμιο ενδιαφέρον και τους τηλεοπτικούς δέκτες ένα διεθνές πρόβλημα υγείας. Τέτοιο ήταν και το πυρηνικό ατύχημα στο Τσερνόμπιλ της τότε Σοβιετικής Ένωσης στις 26 Απριλίου 1986. Ανάλογου μεγέθους ήταν και το πυρηνικό ατύχημα στην Φουκουσίμα της Ιαπωνίας στις 11 Μαρτίου του 2011. Παρόλα αυτά, το πυρηνικό όμως ατύχημα στο Τσερνόμπιλ παραμένει μέχρι σήμερα το σημαντικότερο και δραματικότερο βιομηχανικό ατύχημα σε παγκόσμιο επίπεδο. Πρόσφατα μία ποιοτική μίνι τηλεοπτική σειρά με το όνομα Chernobyl (HBO, 2019), με πολύ μεγάλη τηλεθέαση, έκανε γνωστά στο παγκόσμιο τηλεοπτικό κοινό τα γεγονότα αλλά και τα πρόσωπα που έπαιξαν ρόλο στην έκρηξη και στις προσπάθειες αποκατάστασης.

Το πυρηνικό εργοστάσιο του Τσερνόμπιλ

Το Εργοστάσιο Παραγωγής Πυρηνικής Ενέργειας του Τσερνόμπιλ, Β.Ι. Λένιν – (Чернобыльская АЭС им. В.И. Ленина). βρίσκεται πολύ κοντά στα σύνορα Ουκρανίας, Λευκορωσίας (μόλις 18 Km) και Ρωσίας, περίπου 120 χιλιόμετρα από το Κίεβο, την πρωτεύουσα της Ουκρανίας. Η πόλη του Τσερνόμπιλ, με πληθυσμό 12.500 περίπου κατοίκους, βρίσκεται 15 χιλιόμετρα νοτιο-δυτικά του σταθμού. Σε απόσταση 3 χιλιομέτρων από το σταθμό βρίσκεται η πόλη Πρίπιατ με πληθυσμό 49.000 κατοίκους. Σε ακτίνα 30 χιλιομέτρων από σταθμό κατοικούσαν σε πόλεις, χωριά και οικισμούς 115.000 έως 135.000 άνθρωποι. Η εγγύτητα του εργοστασίου με τις τρεις ανεξάρτητες πλέον χώρες, δικαιολογεί την διασπορά των συνεπειών της ραδιενέργειας στις χώρες αυτές αλλά και το πλήθος των μελετών που έχουν εκπονηθεί και από τις τρεις χώρες.

Στην εποχή του ατυχήματος στο εργοστάσιο λειτουργούσαν 4 πυρηνικοί αντιδραστήρες από όπου παράγονταν περίπου το ένα δέκατο της συνολικής ηλεκτρικής ενέργειας της Ουκρανικής Σοβιετικής Δημοκρατίας. Μετά το ατύχημα το εργοστάσιο συνέχισε να λειτουργεί έως και τον Δεκέμβριο του 2000 εξαιτίας της μεγάλης ενεργειακής ζήτησης της Ουκρανίας. Διαδοχικά η μονάδα 4 καταστράφηκε από το ατύχημα (1986), η μονάδα 2 έκλεισε το 1991 μετά από πυρκαγιά στην αίθουσα του ατμοστροβίλου, η μονάδα 1 έκλεισε το 1997 και η μονάδα 3 το 2000, μετά από διεθνή πίεση.



Εικόνα1. Χάρτης της ευρύτερης περιοχής γύρω από το Τσερνόμπιλ.

Το εργοστάσιο μπήκε σε λειτουργία το 1977 ως πρότυπο πυρηνικό εργοστάσιο και περιλάμβανε τέσσερις αντιδραστήρες τύπου RBMK-1000. Μέχρι το 1986 η πορεία των μονάδων RBMK υπήρξε πολύ επιτυχημένη στη Σοβιετική Ένωση. Οι αντιδραστήρες RBMK ήταν αντιδραστήρες γραφίτη – ύδατος και αναπτύχθηκαν αποκλειστικά στην πρώην ΕΣΣΔ. Έχουν γραφίτη για επιβραδυντή, ελαφρύ νερό για ψυκτικό μέσο και ελαφρά εμπλουτισμένο Ουράνιο για καύσιμο.

Το ατύχημα

Το βράδυ της Παρασκευής 25 Απριλίου 1986, ο διοικητής του Ατομικού σταθμού «Β. Ι. Λένιν» διέταξε την διεξαγωγή ενός πειράματος που στόχευε στο να δοκιμαστεί η ικανότητα του σταθμού να παράγει για 1 λεπτό περίπου, μετά τη διακοπή λειτουργίας του, ηλεκτρική ενέργεια αρκετή για να τροφοδοτήσει τις αντλίες του συστήματος ψύξης έκτακτης ανάγκης. Παρόλο που οι αντιδραστήρες τύπου RBMK ήταν εφοδιασμένοι με ηλεκτροπαραγωγά ζεύγη ντήζελ για την παροχή ηλεκτρικής ισχύος έκτακτης ανάγκης που είναι απαραίτητη για την λειτουργία διαφόρων συστημάτων ασφάλειας, η δυνατότητα αυτή θα πρόσφερε ένα σημαντικό περιθώριο ασφαλείας στο σταθμό, στις περιπτώσεις που για κάποιο λόγο σταματούσε η σύνδεση του σταθμού με το εξωτερικό (διασυνδεδεμένο) ηλεκτρικό δίκτυο. Μια σειρά από ατυχή γεγονότα και ανθρώπινα λάθη οδήγησε στην έκρηξη του ενός εκ των τεσσάρων πυρηνικών αντιδραστήρων και στο άμεσο θάνατο δύο τεχνικών.



Εικόνα2. Το Εργοστάσιο Παραγωγής Πυρηνικής Ενέργειας του Τσερνόμπιλ, Β.Ι. Λένιν πριν το ατύχημα.

Παρά όμως τον μικρό αριθμό των θυμάτων από την ίδια την έκρηξη ή από τις πρώτες ενέργειες διάσωσης οι θάνατοι και οι ασθένειες θα φτάσουν σε πολύ υψηλά επίπεδα τα επόμενα χρόνια. Ο άνεμος που φυσούσε νοτιο-ανατολικά μετέφερε το μολυσμένο σύννεφο πάνω από το έδαφος της Σκανδιναβίας. Πετώντας πάνω από τη Σκανδιναβία, επέστρεψε πίσω στην

Ουκρανία. Ένα δεύτερο μολυσμένο σύννεφο παρασύρθηκε πάνω από την Πολωνία, την Τσεχοσλοβακία και στη συνέχεια την Αυστρία και από εκεί πίσω πάλι στην Πολωνία. Η διασπορά συνεχίστηκε. Όσον είναι γνωστό ως σήμερα, δεν υπάρχει μέρος στη γη όπου δεν άφησε το σημάδι του το ραδιενεργό νέφος από τη καταστροφή του Τσερνομπίλ.

Η πρώτη ενημέρωση για το ατύχημα στο πυρηνικό εργοστάσιο του Τσερνομπίλ έγινε στις 28 Απρίλη από τις Σουηδικές αρχές μέσα από ένα τοπικό πρακτορείο ειδήσεων όταν διαπίστωσαν μεγάλες ποσότητες της ραδιενέργειας στην ατμόσφαιρα. Ανέφεραν ότι η πηγή της διαρροής ακτινοβολίας ήταν ανατολικά, είτε στην Φινλανδία είτε στην ΕΣΣΔ. Μετά τους Σουηδούς ακολούθησαν αντίστοιχες ανακοινώσεις από τις κυβερνήσεις της Φινλανδίας, της Νορβηγίας και της Δανίας. Τότε μόνο, το βράδυ της 28ης Απριλίου, το Σοβιετικό πρακτορείο ειδήσεων ITAR-TASS προώθησε μια έκθεση σχετικά με το ατύχημα στο Τσερνομπίλ για τα ξένα μέσα ενημέρωσης, ενώ για τα εγχώρια υπήρξε απόλυτη σιωπή.



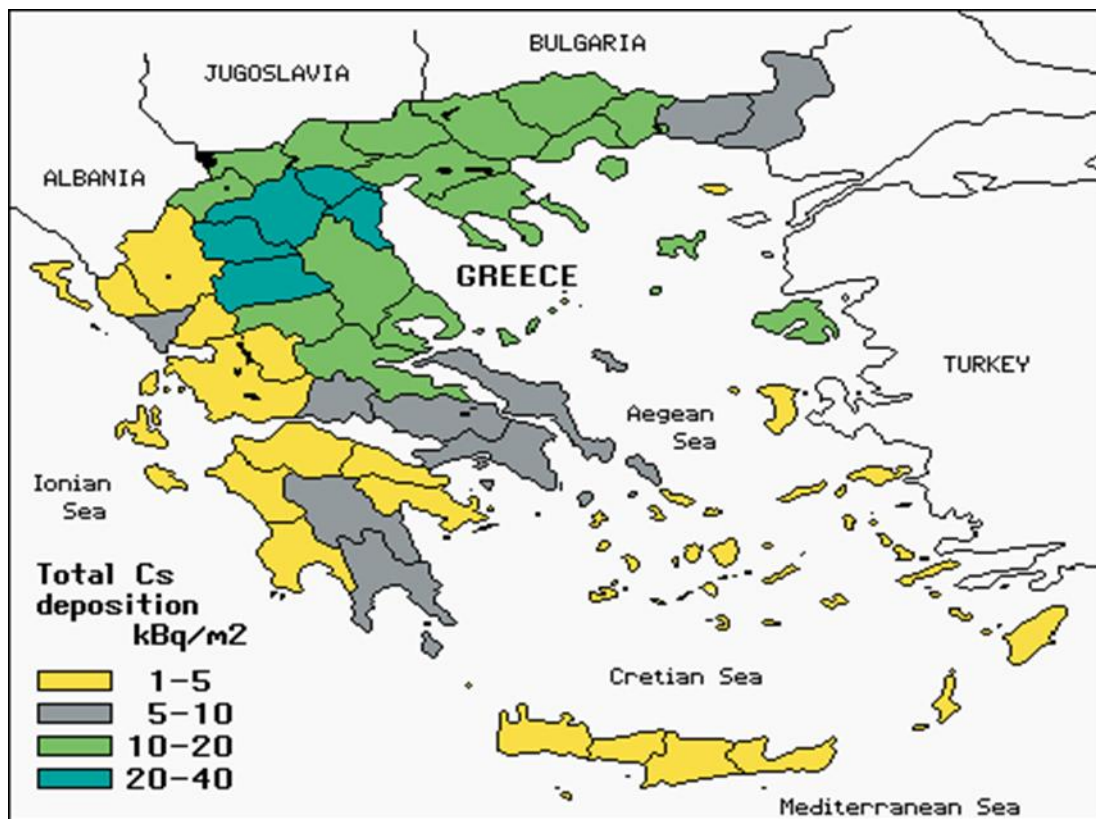
Εικόνα 3: Ο κατεστραμμένος αντιδραστήρας 4 του πυρηνικού εργοστασίου Τσερνομπίλ (αριστερά) και η «σαρκοφάγος» που χτίστηκε για την επικάλυψη του και αποφυγή των διαρροών ραδιενέργειας (δεξιά).



Εικόνα 4. Πρωτοσέλιδο στην εφημερίδα «Πράβντα» την επόμενη ημέρα για την επίσημη ανακοίνωση στη τηλεόραση στις 15/05/1986 του Σοβιετικού ηγέτη του Μιχαήλ Γκορμπατσόφ για το ατύχημα στο Τσερνόμπιλ.

Η επίσημη ενημέρωση περιορίστηκε σε ένα μικρό σημείωμα στην εφημερίδα «Izvestia» στις 30 Απριλίου 1986 (πέντε ημέρες μετά το ατύχημα) όπου αναφερόταν ότι στο πυρηνικό εργοστάσιο του Τσερνομπίλ υπήρξε μια πυρκαγιά, οι συνέπειες της οποίας είναι υπό εξάλειψη και για το λόγο αυτό έχει σχηματιστεί μια κυβερνητική επιτροπή. Πολύ αργότερα, στις 15/05/1986 ο Σοβιετικός ηγέτης Μιχαήλ Γκορμπατσόφ έκανε επίσημη ανακοίνωση στη τηλεόραση. Στην αναλυτική παρουσίαση, μίλησε για τις συνέπειες της καταστροφής του Τσερνομπίλ, καθησυχάζοντας τους πολίτες ότι η εξάλειψη των συνεπειών του ατυχήματος γίνονταν «σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα».

Η ραδιενεργός ρύπανση στην Ελλάδα



Εικόνα 5: Μέσες κατά νομό εναποθέσεις Καισίου-137 και Καισίου-134 στην Ελλάδα (Π. Κρητίδης, Εργαστήριο Ραδιενέργειας Περιβάλλοντος, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος»).

Η Ελλάδα, που βρίσκεται σε απόσταση 1200-1800 χλμ από το πυρηνικό εργοστάσιο δέχθηκε ραδιενεργή βροχή τη Μεγάλη Εβδομάδα του 1986. Σύμφωνα με την έρευνα του Ινστιτούτου Ραδιοπροστασίας και Πυρηνικής Ασφαλείας της Γαλλίας (IRSN), το ραδιενεργό νέφος (Καίσιο 137) άρχισε να εισέρχεται στην Βόρεια Ελλάδα το πρωί της 2ας Μαΐου 1986, Μεγάλη Παρασκευή, όπου και ανιχνεύθηκε στην ατμόσφαιρα της Αττικής το απόγευμα της 02/05/1986 από το Εργαστήριο Ραδιενέργειας Περιβάλλοντος του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος». Η μόλυνση συνέχισε να εξαπλώνεται στην υπόλοιπη Ελλάδα και

την κάλυψε ολόκληρη το μεσημέρι του Μεγάλου Σαββάτου 3 Μαΐου 1986. Συγκριτικά η Ελλάδα δέχθηκε μεγαλύτερη επιβάρυνση από ότι δικαιολογεί η απόστασή της από το Τσερνομπίλ, λόγω των βροχοπτώσεων εκείνης της περιόδου.

Παγκόσμια και τοπικά προβλήματα υγείας που προκάλεσε το ατύχημα

Τα ανθρώπινα προβλήματα υγείας που προκάλεσε η έκρηξη μπορούν να χωριστούν σε αυτά που εμφανίστηκαν στους διασώστες και εκκαθαριστές (δηλαδή στο προσωπικό που κλήθηκε να βοηθήσει στη διάσωση και στην αποκατάσταση) και στους κατοίκους γειτονικών ή απομακρυσμένων χωρών. Από τα ραδιενεργά στοιχεία που τους πρόσβαλλαν άλλα απορροφούνται γρήγορα και παραμένουν στο σώμα (όπως το ιώδιο στον θυρεοειδή αδένα και στο στρόντιο στα οστά), αλλά διαπερνούν γρήγορα τον οργανισμό (όπως το τρίτιο) και άλλα έχουν μακροπρόθεσμη επίδραση όπως το Καίσιο 137 που έχει χρόνο ημιζωής 30 χρόνια.

Πίνακας 1: Μέσες απορροφούμενες δόσεις (πρόσθετες) για πάνω από 20 χρόνια στους πληθυσμούς οι οποίοι επλήγησαν περισσότερο από το ατύχημα του Τσερνόμπιλ.

Πληθυσμός	Περίοδος έκθεσης	Αριθμός ατόμων	Μέση απορροφούμενη δόση για 20 χρόνια (mSv)
«Εκκαθαριστές» (υψηλή επίπτωση)	1986-1987	240.000	>100
Εκκενωθέντες	1986	116.000	>33
Κάτοικοι ζώνης αυστηρού ελέγχου (> 555 kBq/m ²)	1986-2006	270.000	>50
Κάτοικοι των «χαμηλά» μολυσμένων περιοχών με 37 kBq/m ²	1986-2005	5.000.000	10–20
Φυσικές πηγές ραδιενέργειας 2,4 mZv/έτος (διακύμανση 1–10 mZv ² /έτος, το μέγιστο >20)	-	-	48

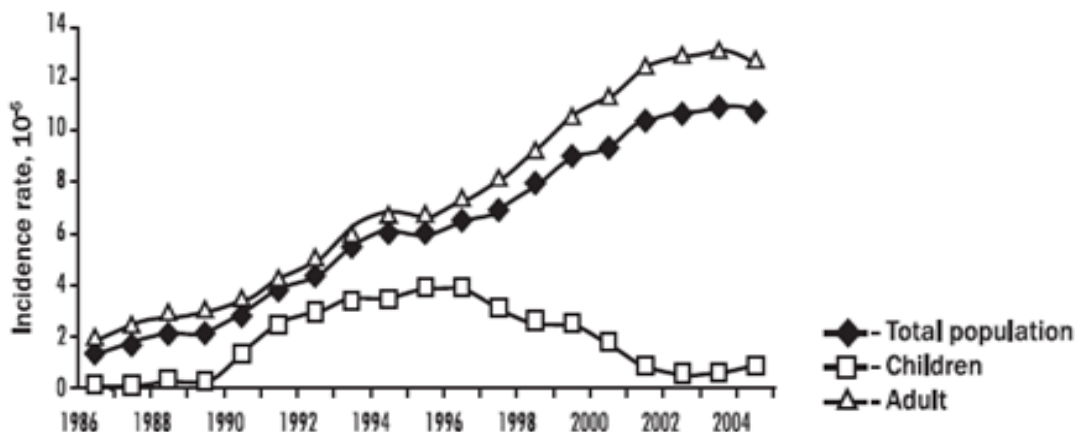
Η ραδιενέργεια που δέχτηκαν οι διασώστες (600 άτομα) και οι εκκαθαριστές (600.000 άτομα) ήταν σε πολλές περιπτώσεις άμεσα θανατηφόρα. Ιδιαίτερα υπέφεραν και πέθαναν με δραματικό τρόπο οι πυροσβέστες που έσπευσαν να σβήσουν την φωτιά στην αντιδραστήρα, όπως άλλωστε παρουσιάζεται πολύ δραματικά στην τηλεοπτική σειρά Chernobyl. Η ραδιενέργεια επεμβαίνει στην ικανότητα των κυττάρων να διαιρούνται και να αναπαράγονται όπως συμβαίνει π.χ. με τα κύτταρα του έντερου τα οποία αντικαθίστανται πολύ συχνά («θάνατος του εντέρου»). Για τον ίδιο λόγο, πολύ ευαίσθητα στη ραδιενέργεια, είναι και τα αιμοποιητικά κύτταρα στον μυελό των οστών.

Πίνακας 2: Συμπτώματα που προκαλούν ορισμένες δόσεις απορροφούμενης ακτινοβολίας από τον ανθρώπινο οργανισμό.

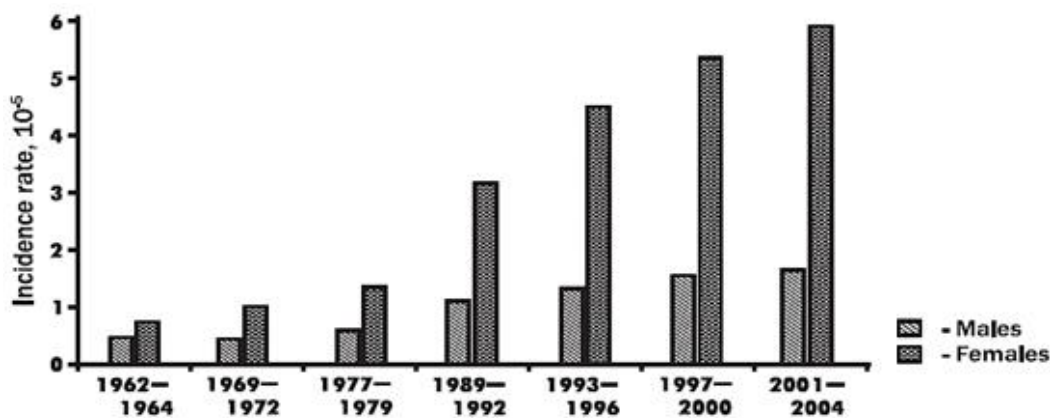
Δόση (rem ή Sv)	Κλινικά αποτελέσματα
25 rem ή 0.4 Sv	Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων
25 -100 rem ή 0,4-1Sv	Ναυτία, κόπωση, αιματολογικές αλλοιώσεις
100 - 200 rem ή 1-2Sv	Ναυτία, εμετοί, κόπωση, πιθανός θάνατος από μολύνσεις λόγω μείωσης λευκών αιμοσφαιρίων
200 - 400 rem ή 2-4Sv	Θανατηφόρα δόση για το 50% των εκτεθέντων, ιδιαίτερα αν μείνουν χωρίς θεραπεία. Βλάβες στη σπλήνα και το μυελό των οστών.

Θυρεοειδίτιδες/καρκίνος θυρεοειδή

Όσοι έζησαν εκείνη την περίοδο θα θυμούνται την μεγάλη αγωνία των ιατρών και των γονέων για τον κίνδυνο να εισέλθει το ραδιενεργό ιώδιο του ραδιενεργού νέφους στις θυρεοειδικές ορμόνες και στο θυρεοειδή αδέν. Τα προβλήματα αυτά έλαβαν μεγάλη δημοσιότητα, αφού έτσι και αλλιώς αυξήθηκαν σε όλη την πληγείσα Ευρώπη και ιδιαίτερα πληθυσμούς της Λευκορωσίας, Ρωσίας και Ουκρανίας. Στους ακόλουθους πίνακες και διαγράμματα παρουσιάζονται περιληπτικά επιδημιολογικά δεδομένα από τις γειτονικές προς το Τσερνόμπιλ περιοχές.



Σχήμα 1: Η δυναμική της νοσηρότητας των παιδιών και των ενηλίκων με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος στη Λευκωσία μετά το ατύχημα.



Σχήμα 2: Η συχνότητα (ανά 100.000) του καρκίνου θυρεοειδούς στην Ουκρανία μεταξύ των ανδρών και των γυναικών κατά την περίοδο 1962-2004.

Άλλες παθολογικές καταστάσεις

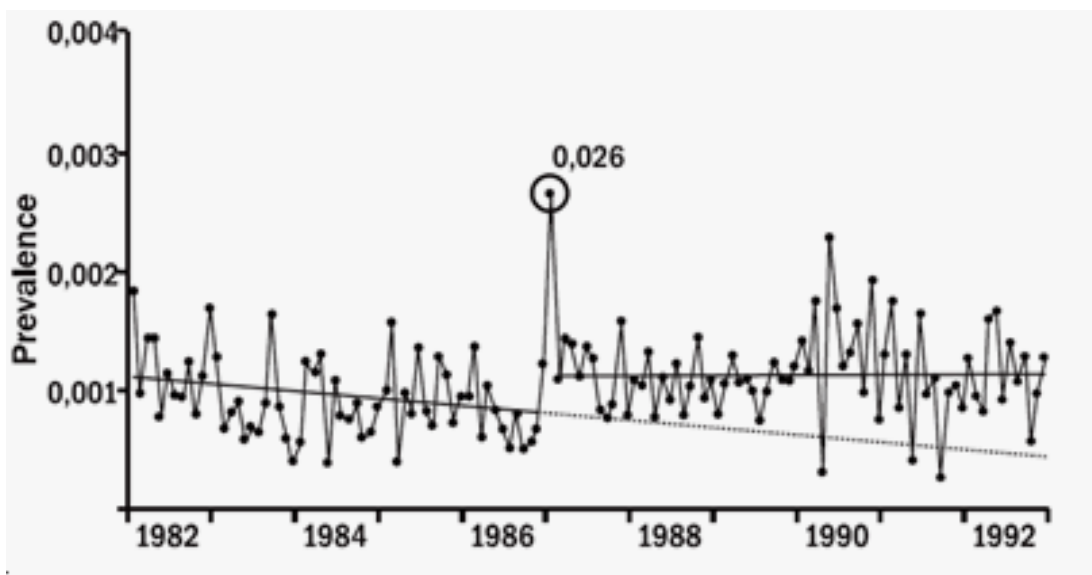
Στους Πίνακες 2 και 3 και στο Σχήμα 3 δίνονται περιληπτικά προβλήματα υγείας που παρατηρήθηκαν σε διάφορους πληθυσμούς που επλήγησαν από το ραδιενεργό νέφος και καταγράφηκαν διεξοδικά.

Πίνακας 2. Συχνότητα εκδήλωσης των κύριων ασθενειών στους εκκαθαριστές (ανά 10.000 άτομα).

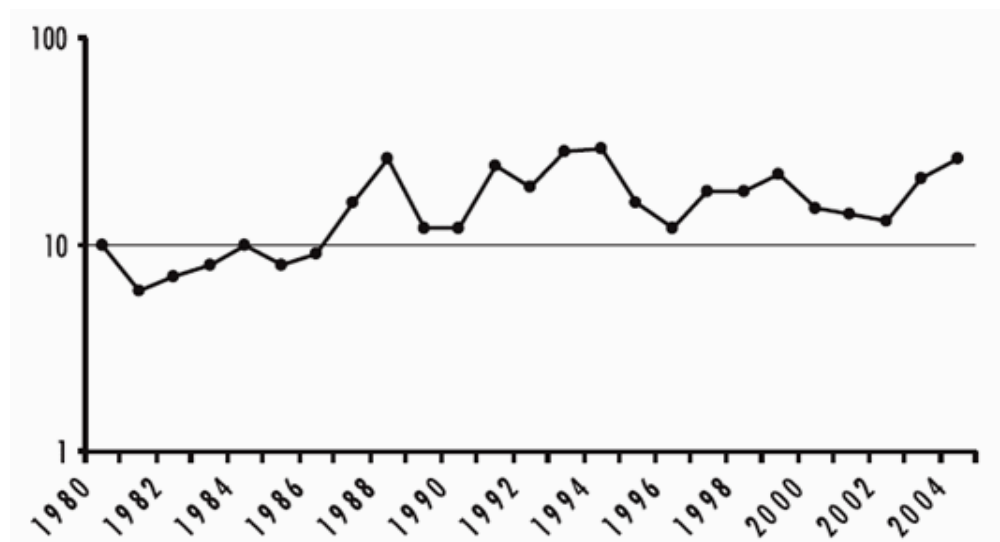
Προσβληθέντα όργανο/παθολογική κατάσταση	1986	1988	1990	1992	1993	Αύξηση
Αίμα και τα όργανα αιμοποίησης	15	96	191	226	218	X 14
Κυκλοφορικό σύστημα	183	1150	2450	3770	4250	X 23
Ενδοκρινικό σύστημα	96	764	2020	3740	4300	X 45
Αναπνευστικό σύστημα	645	3730	6390	7010	7110	X 11
Ουροποιητικό και γεννητικό σύστημα	34	253	646	1180	1410	X 41
Νευρικό σύστημα και τα αισθητήρια όργανα	232	1810	4100	8110	9890	X 43
Ψυχικές διαταραχές	621	1580	3380	4540	4930	X 8
Πεπτικό σύστημα	82	1270	3210	5290	6100	X 74
Δέρμα και υποδόριος ιστός	46	365	686	756	726	X 16
Μολύνσεις και παρασιτικές ασθένειες	36	197	325	388	414	X 12
Όλοι οι όγκοι	20	180	393	564	621	X 31
Οι κακοήθεις όγκοι	13	40	85	159	184	X 14

Πίνακας 3. Συχνότητα της εμφάνισης νοσηρότητας (ανά 100.000) στους εφήβους περιοχής του Gomel στη Λευκορωσία πριν και μετά το ατύχημα.

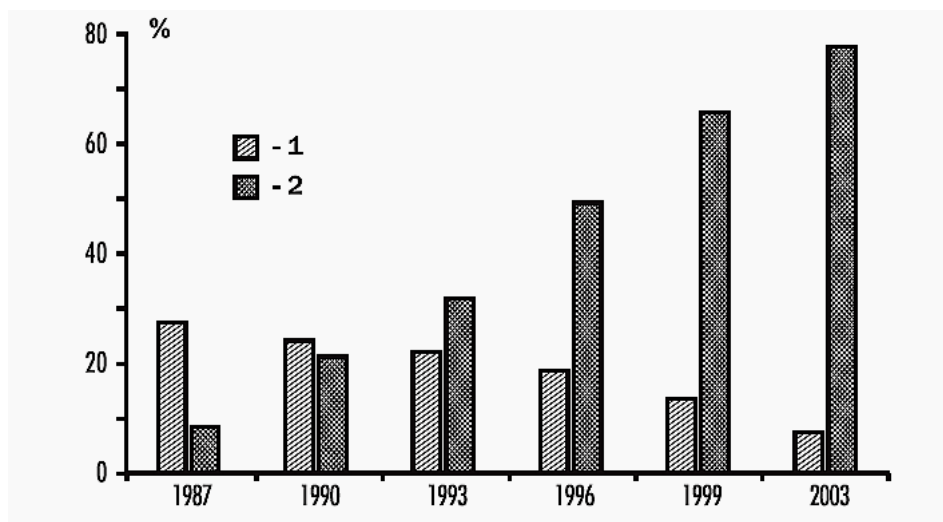
	1985	1990	1995	1997	Αύξηση
Συνολικά πρωτοπαθή νοσήματα	9771	73754	127768	124440	X 13
Αίμα και τα όργανα αιμοποίησης	54	502	859	1 146	X 21
Κυκλοφορικό σύστημα	32	158	358	425	X 13
Ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα	37	116	3549	1111	X 300
Αναπνευστικό σύστημα	760	49895	81282	82689	X 109
Ουροποιητικό και γεννητικό σύστημα	25	555	961	1199	X 48
Μυοσκελετικό σύστημα	13	266	847	1036	X 80
Νευρικό σύστημα και αισθητήρια όργανα	645	2359	7649	7040	X 11
Ψυχικές διαταραχές	95	664	908	867	X 9
Πεπτικό σύστημα	26	3108	5879	5548	X 213
Δέρμα και υποδόριος ιστός	159	4529	7013	7100	X 45
Μολύνσεις και παρασιτικές ασθένειες	4761	6567	11923	8694	X 2
Συγγενείς δυσπλασίες	51	122	210	340	X 7
Όγκοι	14	323	144	134	X 96



Σχήμα 3: Η επίπτωση της τρισωμίας-21 στη Λευκωρροσία για την περίοδο 1982-1992.



Σχήμα 4. Μεταβολή των περιστατικών καρκίνων του εγκεφάλου σε παιδιά 0-3 ετών βάση στοιχείων του Ινστιτούτου Νευροχειρουργικής (Κίεβ) στην Ουκρανία για 1699 ασθενείς.



Σχήμα 5: Ποσοστό (%) των «υγιών» παιδιών (1) και παιδιών με χρόνιες παθήσεις (2) στην Ουκρανία κατά την περίοδο 1987 – 2003.

Η συχνότητα εμφανίσεων και η ένταση των επιμέρους ασθενειών, δεν δίνουν μια συνολική εικόνα των αλλαγών στον τομέα υγείας συγκεκριμένων πληθυσμών που ζούσαν ή ζουν στα ραδιενεργά εδάφη από την έκρηξη στο Τσερνόμπιλ. Παρακάτω παρουσιάζεται μια γενικευμένη εικόνα της ετήσιας κατάστασης υγείας, 10 χρόνια μετά το ατύχημα σε μια μικρή που ονομάζεται περιοχή Luginy, 110 χιλιόμετρα νοτιοδυτικά από το πυρηνικό σταθμό του Τσερνόμπιλ, στη περιφέρεια Zhytomyr της Ουκρανίας. Ο πληθυσμός της το 1986 ήταν 29.276 άτομα και το 1996 22.552 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 4227 παιδιών. Παρακάτω παρουσιάζονται μερικές από τις επιπτώσεις της ραδιενεργούς ρύπανσης σε παθήσεις και κάποιοι δείκτες υγείας του πληθυσμού:

- Το προσδόκιμο ζωής μετά τη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα και του στομάχου
 - 1984 – 1985: 38 έως 62 μήνες
 - 1995 – 1996: 2 έως 7,2 μήνες
- Περιπτώσεις για πρώτη φορά εμφανιζόμενης φυματίωσης της ενεργής μορφής (% σε σχέση με το συνολικό αριθμό πρωτοεμφανιζόμενων περιπτώσεων της φυματίωσης ανά 100.000)
 - 1985 – 1986: 17,2 - 28,7
 - 1995 – 1996: 41,7 - 50,0

- Παθήσεις των ενδοκρινών αδένων (ανά 1000 παιδιά)
 - 1985 – 1990: 10
 - 1994 – 1995: 90 – 97
- Βρογχοκήλη (ανά 1000 παιδιά)
 - μέχρι το 1988: δεν είχε σημειωθεί
 - 1994 – 1995: 12 – 13
- Νεογνική θνησιμότητα (εντός 7 ημερών μετά το τοκετό, ανά 1000 νεογνά)
 - 1984 – 1987: 25 - 75
 - 1995 – 1996: 330 – 340
- Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας (ανά 1000 άτομα)
 - 1985: 10,9
 - 1991: 15,5
- Το προσδόκιμο ζωής
 - 1984 – 1985: 75 ετών
 - 1990 – 1996: 65 ετών

Συμπεράσματα

Τριάντα πέντε χρόνια πριν η ανθρωπότητα γνώρισε μία μεγάλη υγειονομική κρίση η οποία σε αντίθεση με την σημερινή πανδημία του νέου Κορωνοϊού τα αποτελέσματα στους ανθρώπινους πληθυσμούς έγιναν και γίνονται φανερά σε βάθος χρόνου. Από τα ευρήματα που παρουσιάζονται εδώ λείπουν δεδομένα σχετικά με την θνησιμότητα που δεν σχετίζεται με τον καρκίνο. Ωστόσο η μακρά περίοδος λανθάνουσας κατάστασης των καρκίνων (μερικές φορές και περισσότερο από 40 έτη) αναπόφευκτα θα αποκαλύψει σχετικά κρούσματα καρκίνου στο εγγύς μέλλον. Οι επίσημοι φορείς των πληγείσων

χωρών έχουν αποδειχτεί τις αρνητικές επιπτώσεις της ραδιενέργειας στην υγεία των παιδιών που γεννήθηκαν από εκτεθειμένους στην ακτινοβολία γονείς, και είναι σαφές ότι οι επιπτώσεις αυτές θα διαρκέσουν για όλη τη ζωή τους και ίσως για όλη τη ζωή των δικών τους παιδιών. Λόγω των σοβαρών ελλείψεων στα διαθέσιμα στοιχεία, σε συνδυασμό με τις σημαντικές διακυμάνσεις στα δεδομένα των εκτιμήσεων του ποσοστού νοσηρότητας και του υπερβολικού αριθμού των κρουσμάτων καρκίνου και άλλων ασθενειών, είναι αδύνατο να πραγματοποιηθεί μια ολοκληρωμένη, σαφής και επαληθεύσιμη ανάλυση των συνεπειών για τον ανθρώπινο οργανισμό, με αποτέλεσμα πολλά ερωτήματα να παραμένουν αναπάντητα.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

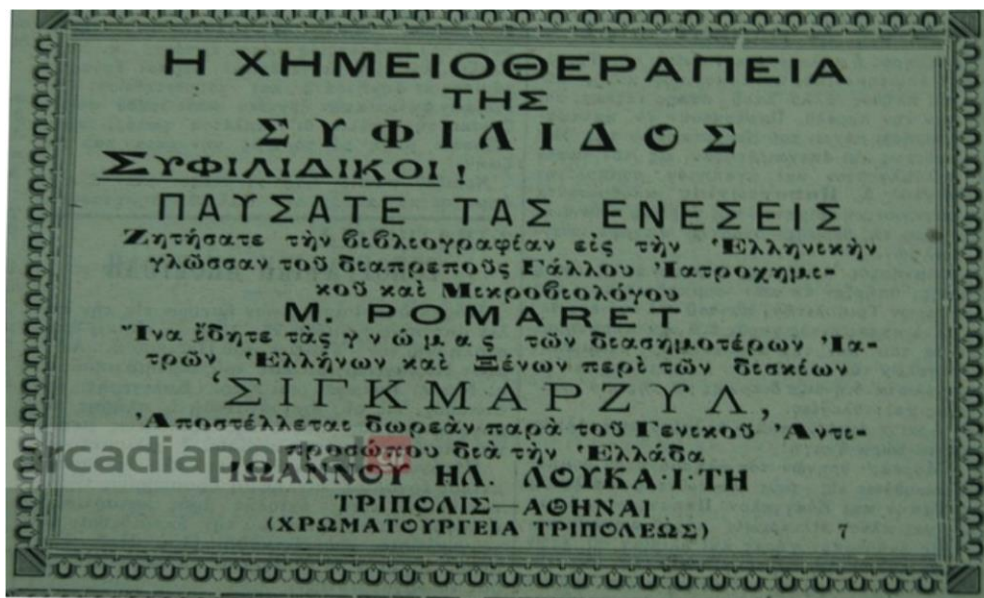
1. Bennett B, Repacholi M, CarrZh (Eds.). Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programs Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» WHO 2006.
2. Βεργανελάκης Α, Κρητίδης Π, Οικονόμου Λ και συνεργάτες Εμείς και η ραδιενέργεια. Ερευνητικό κέντρο Κρήτης; Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης; 1989.
3. Godlevsky I, Nasvit O. Dynamics of health status of residents in the Lugyny district after the accident at the Chernobyl NPS. In: Imanaka T. (Ed.). Recent Research Activities about the Chernobyl NPP Accident in Belarus, Ukraine and Russia. Kyoto:
4. Chikina S, Kopylov I, Samsonov M, Chernyaev A et al. Risk factors for cancer of the lung in the liquidators of the Chernobyl accident. Lubchenco P (Ed.). Tr. II-nd scientific-practical. region. Conference: Medica. Afterbirth. Chernobyl disaster in the long term. Moscow: ViribusUnitis 2001; pp. 56 - 60.
5. ΟΑΣΑ. Nuclear Energy Agency. Chernobyl ten years on. Radiological and health impac. An Assessment by the NEA Committee on Radiation Protection and Public Health. OECD; 1995.
6. IAEA. Int. Conference: One decade after Chernobyl, Summing up the consequences of the accident. Vienna 1996.
7. Balter M. Children Become the First Victims of Fallout. *Science* 1996; (272):pp. 357–60.
8. Prysyzhnyuk A, Grishchenko V, Fedorenko Z, Gulak L, Fuzik M. Review of Epidemiological Finding in Study of Medical Consequences of the Chernobyl Accident in Ukrainian Population. Imanaka T. (Ed.) Recent Research Activities about the Chernobyl Nuclear Power Plant Accident in Belarus, Ukraine and Russia. Kyoto: Kyoto Univ.; 2002; pp. 188 – 287.
9. National report of Belarus. 20 years after the Chernobyl disaster: consequences in the Republic of Belarus and their overcoming. Shevchuk V, Gurachevsky V(Eds.) Minsk: 2006; p.112.
10. Fedirko P. Chernobyl accident and the eye: Some results of a prolonged clinical investigation. *Ophthalmology* 1999; (2): pp. 69 – 73.
11. Sperling K, Neitzel H, Scherb H. Low dose irradiation and nondisjunction: Lessons from Chernobyl. 19th Annual Meeting of the German Society of Human Genetics 2008; April 8 – 10;

12. Bandazhevsky Y. Pathology incorporated radioactive radiation. Minsk: Belarusian State Technological University 1999; p.136
13. Prysayznjuk A, Gristchenko V, Fedorenko Z, Gulak L et al. Solid cancer incidence in various groups of the population affected by the Chernobyl accident. In: Blokov I, Sadownichik T, Labunska I, Volkov I. (Eds.). The Health Effects of the Human Victims of the Chernobyl Catastrophe. Amsterdam: *Greenpeace Int* 2007; pp. 127 – 134.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΩΧΡΑ ΣΠΕΙΡΟΧΑΙΤΗ 90 ΧΡΟΝΙΑ ΠΡΙΝ...

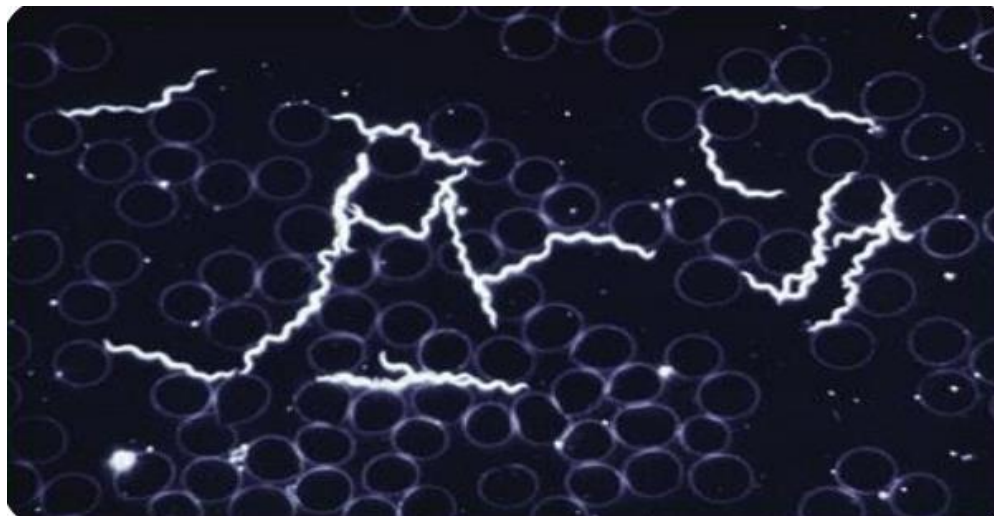
Ανδρ. Γρηγοράτου. Βιοχημικό Εργαστήριο, ΠΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"

Στην ιστορία της Δημόσιας Υγείας, η σύφιλη αποτέλεσε για αιώνες το κλασικό παράδειγμα σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος, μέχρι την εμφάνιση του AIDS. Η μετάδοση είναι πολύ εύκολη και γι' αυτό και η σύφιλη θεωρήθηκε κάποτε ως η "μάστιγα της ανθρωπότητας". Από την αρχή, η σύφιλη ήταν μια επαίσχυντη ασθένεια, ένα στίγμα. Συνήθως κάθε χώρα κατηγορούσε μια γειτονική εχθρική της χώρα. Οι Ιταλοί, οι Γερμανοί και οι Βρετανοί, αποκαλούσαν τη σύφιλη "γαλλική νόσο, malafranza, morbo galico", οι Γάλλοι που εισέβαλαν στη Νάπολη το 1495, την ονόμαζαν "ναπολιτάνικη νόσο", οι Ρώσοι "πολωνική ασθένεια", οι Δανοί, οι Πορτογάλοι και οι κάτοικοι της Βόρειας Αφρικής την ονόμασαν "ισπανική". Οι Τούρκοι επινόησαν τον όρο "χριστιανική ασθένεια". Στην Ινδία, οι Μουσουλμάνοι κατηγορήσαν τους Ινδουιστές, εκείνοι με τη σειρά τους κατηγορήσαν τους Μουσουλμάνους και στο τέλος όλοι μαζί θεώρησαν τους Ευρωπαίους. Στο πέρασμα των αιώνων εκτός από τους κοινούς θνητούς, απείλησε τη ζωή παντοδύναμων μοναρχών, διάσημων καλλιτεχνών, μεγάλων φιλοσόφων. Είναι ασθένεια χρόνιας διαδρομής που μπορεί να προσβάλλει όλα τα όργανα και συστήματα του οργανισμού. Ακόμη και κατά τη διάρκεια του Α' Παγκοσμίου Πολέμου στο στρατό των ΗΠΑ, η σύφιλη ήταν το δεύτερο αίτιο αναπηρίας και απουσίας από τις πολεμικές επιχειρήσεις.



Εικ. 1. Διαφήμιση από την εφημερίδα "Μορέας Τριπόλεως" την περίοδο 1929-1931.

Το 1905, ανέτειλε μια καινούργια εποχή για τα αφροδίσια νοσήματα, με τον εντοπισμό από τους Fritz Schaudinn (1871-1906) και Erich Hoffmann (1868-1954) της *ωχράς σπειροχαίτης* (*Treponema pallidum*), του ελικοειδούς βακτηρίου που προκαλεί τη σύφιλη. Μεταδίδεται με άμεση επαφή ή επαφή με μολυσματικά υγρά διεισδύοντας δια μέσου του υγιούς βλεννογόνου και λύσεων της συνέχειας του δέρματος. Η συγγενής σύφιλη είναι αποτέλεσμα της μετάδοσης του τρεπονήματος διαμέσου του πλακούντα κατά τη λανθάνουσα φάση της λοίμωξης και μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές βλάβες στο νεογνό. Τα συμπτώματα διαφέρουν ανάλογα με τα στάδια (αρχικά μικρή πληγή στα γεννητικά όργανα, το ορθό ή τη στοματική κοιλότητα, εξανθήματα στον κορμό και όλο το σώμα στη συνέχεια, επιπλοκές στον εγκέφαλο, την καρδιά, το συκώτι, σε προχωρημένο στάδιο. Το 1906 ο Landsteiner εισήγαγε τη χρήση της μεθόδου μικροσκοπίας σκοτεινού πεδίου για την ανίχνευση του τρεπονήματος, ενώ οι August Paul von Wassermann (1866-1925), Albert Neisser (1855-1916) και Carl Bruck (1879-1944) δημοσίευσαν άρθρο σχετικά με την οροαντίδραση Wassermann, για τη διάγνωση της σύφιλης. (Dtsch Med Wochenschr 1906;32:745-6. doi: 10.1055/s-0028-1142018)



Εικ. 2. Το *Treponema pallidum* ανιχνεύεται σε ιστό από το έλκος ή στο εξίδρωμα των βλαβών της 1^{ης} και 2^{ης} φάσης της σύφιλης, με μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου ή άμεση εξέταση φθορίζοντος αντισώματος.

Σήμερα για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του *Treponema pallidum* σε όλες τις φάσεις της νόσου, χρησιμοποιούνται πολλές ορολογικές δοκιμασίες όπως οι VDRL (δοκιμασία συγκόλλησης σε αντικειμενοφόρο πλάκα, Venereal Disease Research Laboratory Test), RPR (Rapid Plasma Reagen) και FTA-ABS (δοκιμασία έμμεσου ανοσοφθορισμού – Fluorescent Treponemal Antibody ABSorption test).



Εικ. 3. Σπειροχαίτες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.
Χρήστος Πρέβεζας. Σύφιλη. https://www.iatrikionline.gr/En_Xro14/2.pdf

Το 1906 ο Γερμανός Paul Ehrlich (1854-1915), αφού είχε για χρόνια πειραματισθεί με ενώσεις του αρσενικού για τη θεραπεία της τρυπανοσωμίας, άρχισε να πειραματίζεται με ενώσεις του αρσενικού και για τη θεραπεία της σύφιλης σε κουνέλια. Τα πειράματά του δεν είχαν μεγάλη επιτυχία, καθώς οι ενώσεις αυτές ήταν πολύ τοξικές. Αλλά το 1909 σε συνεργασία με τον Ιάπωνα Sahachiro Hata (1873-1938), ανέκλυψαν την ευεργετική δράση του διοξυ-διαμινο-αρσеноβενζολ-διυδροχλωρίδιου, που ονομάστηκε "606". Ακολούθησε το 1910 η παρασκευή της αρσφενάμινης, η οποία στη συνέχεια έγινε γνωστή ως Salvarsan, ή «μαγική σφαίρα», και αργότερα το 1912, η neoarsphenamine, Neo-salvarsan ή φάρμακο «914». Το 1908 ο Ehrlich τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής.

Ο Alexander Fleming (1881-1955) ανέκλυψε το 1928 την πενικιλίνη, που μετά το 1943 αντικατέστησε τα έως τότε χορηγούμενα Salvarsan και το Neosalvarsan. Το 1944 ο Αμερικανικός Στρατός εισαγάγει επίσημα την πενικιλίνη ως θεραπεία της σύφιλης. Η πενικιλίνη απεδείχθη πολύ αποτελεσματική και δεν αφήνει να παρουσιαστούν υποτροπές. Η σύφιλη έγινε λιγότερο συχνή σε σχέση με τη βλεννόρροια (γονόρροια) και τη μόλυνση από χλαμύδια. Σε περίπτωση ευαισθησίας ή αλλεργίας στην πενικιλίνη, χορηγείται κάποιο άλλο αντιβιοτικό, όπως δοξυκυκλίνη (τετρακυκλίνη) ή και αζιθρομυκίνη.

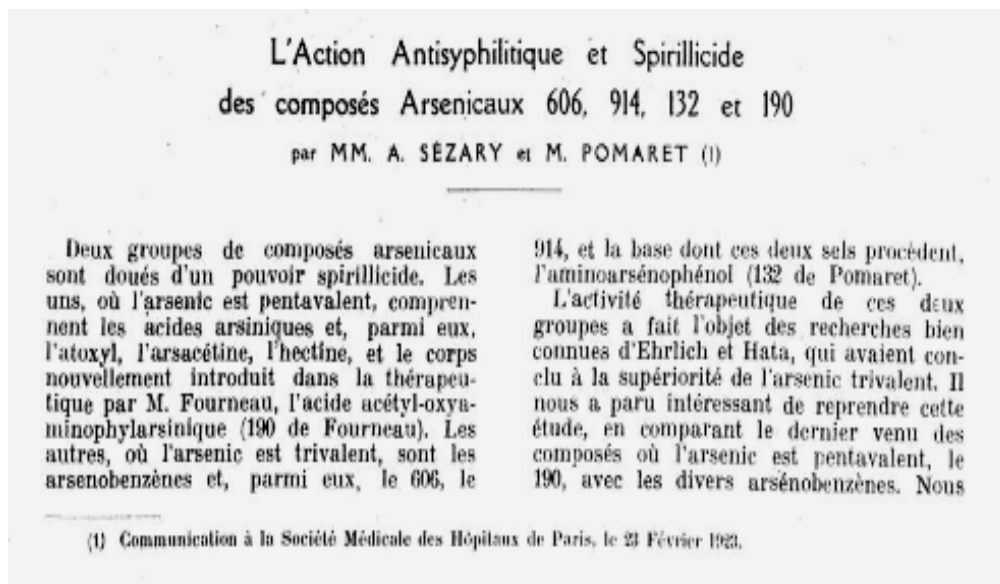
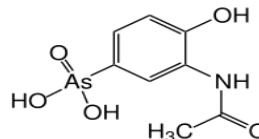
Σύφιλη περασμένη; ΟΧΙ. Ξεχασμένη; ΝΑΙ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε έξαρση της σύφιλης στις ΗΠΑ σε φτωχές αστικές περιοχές ή σε άτομα με HIV λοίμωξη, ενώ παράλληλα στη Βρετανία σε μια δεκαετία τα περιστατικά δεκαπλασιάστηκαν. Θεωρείται ότι η αύξηση αυτή οφείλεται στην υποαναγνωρισιμότητα και υποδηλωσιμότητα των κρουσμάτων της σύφιλης,

Ψάχνοντας λοιπόν βρήκαμε, πως στη διαφήμιση μάλλον πρόκειται για το φάρμακο ασεταρσόλη: AcétarsoI [190 de Fourneau, $C_8H_{10}AsNO_5$, IUPAC: acide (3-acétamido-4-hydroxyphényl) arsonique], που πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1921 από

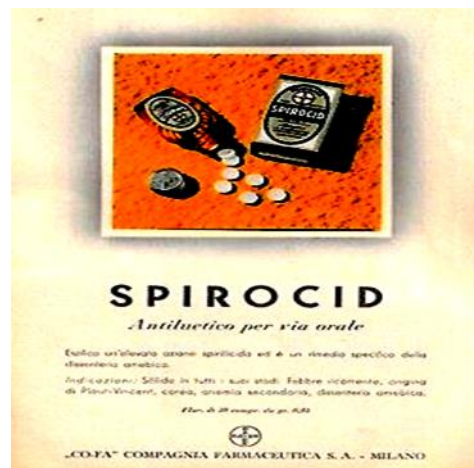
τον Ernest Fourneau (Ινστιτούτο Pasteur) στη Γαλλία με την εμπορική ονομασία Stovarsol. Στη Γερμανία κυκλοφορούσε με την εμπορική ονομασία Spirocid και στη Ρωσία ως Osarol.

SÉZARY, A.; POMARET, M.: L'action antisyphilitique et spirillicide de l'acide acétyl-oxyaminophénylarsinique (190 de Fourneau). Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris, 47: 318-322 and 595-598, 1923.



Εικ. 4. *Journal de la Médecine et des Médecins au Maroc*. <https://docplayer.fr/88914609-Journal-de-la-medecine-et-des-medecins-au-maroc-sommaire.html>

Όσο για τη σχέση της ασεταρσόλης με τα Χρωματουργεία Τριπόλεως, ας μην ξεχνάμε ότι και η μεγάλη φαρμακευτική βιομηχανία Bayer επίσης ξεκίνησε ως χρωματοουργία. (Ασπιρίνη: Η Γηραιά Κυρία γίνεται 120 χρόνων. Πέννυ Καρβούνη, Αγγελική Μελπίδου, Ανδριανή Γρηγοράτου. Ενημερωτικό Δελτίο ΕΕΚΧ-ΚΒ, τεύχος 23, Σεπτέμβριος 2017. http://www.eekx-kb.gr/pdf/ENIMEROTIKO_23.pdf, δεξ τα περί ασπιρίνης και Bayer στη σελ.16)



Βιβλιογραφία

- M. Bloch, *The treatment of syphilis by intramuscular injections of amino-arsenophenol (Pomaret's 1932). The Lancet*, 02 Dec. 1922.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)16947-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)16947-3/fulltext)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601169473>
- *Venereal Disease Information, USA Public Health Service, Washington, vol.V, Jan. 1924.*
- *Syphilis – Therapie.* Joh. Almkvist, W. Heuck, C. A. Hoffmann, F. Juliusberg, W. Kerl, P. Linser, S. Lomholt, P. Manteufel, H. Müller, A. Perutz, J. Pohl, O. Rosenthal, W. Weise, J. Werther, W. Worms. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg GMBH, 1928.
- A.M. Davidson, A. R. Birt. *The Treatment of Congenital Syphilis with Stovarsol. Can. Med. Assoc. J.* 1936 Jan; 34(1): 33–35.
- *Acetarsona in the Treatment of Congenital Syphilis: A Review of the Literature, Suppl. 18, To venereal disease information. USA Public Health Service, Washington, 1942.*
- F.V. BRUCHHAUSEN, S. EBEL, A.W. FRAHM, E. HACKENTHAL HAGERS *HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS: STOFFE A-D. SPRINGER-VERLAG, BERLIN HEIDELBERG, 1993.*
- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Acétarsol>
- C. Kiely, A. Clark, J. Bhattacharyya, G.W. Moran, *Acetarsol Suppositories: Effective Treatment for Refractory Proctitis in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Digest. Dis. Sciences* 63(4) · February 2018.
- R. BIALYNICKI-BIRULA. *THE 100TH ANNIVERSARY OF WASSERMANN-NEISSER-BRUCK REACTION. CLIN DERMATOL.* 2008 JAN-FEB;26(1):79-88. DOI: 10.1016/J.CLINDERMATOL.2007.09.020.
- *Syphilis – Part 1- Diagnosis, VDRL, FTA-ABS, TPHA, RPR (Treponema Pallidum)* <https://www.labpedia.net/syphilis-part-1-diagnosis-vdrl-fta-abs-tpha-rpr-treponema-pallidum/>
- M Tampa, I Sarbu, C Matei, V Benea, and SR Georgescu. *Brief History of Syphilis J Med Life.* 2014 Mar 15; 7(1): 4–10.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956094/>
- J. Frith. *Syphilis – Its early history and Treatment until Penicillin and the Debate on its Origins. JMVH* 20 (4).
<https://jmvh.org/article/syphilis-its-early-history-and-treatment-until-penicillin-and-the-debate-on-its-origins/>

- Ελένη Σκαλτσά. Η ιστορία της Φαρμακευτικής. ΕΚΠΑ 2015. σελ.241 (253)
<https://en.calameo.com/read/003094022dceee1bd162c>
- Χρήστος Η. Μήτσιας, Χρωματογραφία Τριπόλεως Ι.Η Λουκαΐτη από το 1890 και για πάντα... (Ιούνιος 2017).
<http://www.arcadiportal.gr/news/hromatoyrgeia-tripoleos-i-i-loykaiti-apo-1890-kai-gia-panta-pics?fbclid=IwAR38VRjNscjtRZY5hItV4LQU341PLUHoZoexQWYn94zZOrKGQelWFfe5o>
- http://www.arcadians.gr/index.php?option=com_content&task=view&id=388&Itemid=41

Ευχαριστίες στον εκλεκτό συνάδελφο Νικ. Παπαγεωργάκη, για τον εντοπισμό της παλιάς διαφήμισης από την εφημερίδα "Μορέας Τριπόλεως".

Διαβάστε τα eNews της International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IFCC

Κατερίνα Ψαρρά

IFCC eNews editor, ανοσολογικό εργαστήριο ΠΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"

Δεν ξέρω πόσοι από εσάς, αγαπητοί συνάδελφοι, διαβάζετε τα eNews της IFCC. Σαν εκδότρια τους σκέφτηκα να σας τα συστήσω, να σας εξηγήσω δηλαδή, πώς πρέπει να τα να τα διαβάζετε και να σας πείσω να τα διαβάζετε. Τα eNews έχουν 10 τεύχη το χρόνο. Πώς φαντάζεστε ότι καταφέρνουμε να φτιάξουμε ένα καινούργιο τεύχος κάθε μήνα;



Communications and Publications Division (CPD) of the IFCC

Editor: Katherina Psarra, MSc, PhD

IFCC Office, Via C. Farini, 81

20159 Milano, Italy

E-mail: enews@ifcc.org

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Κάθε μήνα πρέπει να μαζέψουμε υλικό αρκετό και ενδιαφέρον για τα μέλη της IFCC. Σε κάθε τεύχος μετά το σημείωμα της εκδότριας, το δικό μου δηλαδή, το οποίο καθώς καταλαβαίνετε είναι υπέροχο και σας εισάγει στο συγκεκριμένο τεύχος, ακολουθεί η ενότητα «η φωνή της IFCC» με το μήνυμα του προέδρου της IFCC, που προσφέρει πάντα σημαντικές πληροφορίες για θέματα σχετικά με την εκπαίδευση και με τις παροχές της IFCC, τις οποίες

μπορείτε να εκμεταλλευτείτε για να αποκτήσετε περισσότερες γνώσεις, γνώσεις και πληροφορίες που δεν τις φαντάζεστε, χωρίς σημαντικό κόπο.

Στο κομμάτι αυτό μπορείτε να γνωρίσετε όλους τους σημαντικούς ανθρώπους της IFCC, που δουλεύουν στις επιτροπές και το έργο που παράγουν. Άραγε σας ενδιαφέρει αυτό το έργο;

Ίσως να σας ενδιαφέρει το έργο κάποιας επιτροπής και όχι κάποιας άλλης. Από προσωπική πείρα θα σας πω ότι, εγώ, που τα διαβάζω υποχρεωτικά όλα, έχω βρει διαμάντια σε αυτά τα άρθρα.

Η επόμενη ομάδα άρθρων λέγεται : “IFCC: the people” και σας συστήνει τα στελέχη της IFCC, αυτούς που φεύγουν, αυτούς που μένουν κι αυτούς που έρχονται. Όπως λέω και στο σημείωμά μου στο τελευταίο τεύχος διαβάζοντας για τη ζωή των ανθρώπων της IFCC έχω εκπλαγεί ευχάριστα και θαυμάσει πολλές φορές το εύρος των γνώσεων και των τομέων της επιστήμης αλλά και της τέχνης, όπου έχουν εντυφήσει οι ξεχωριστοί αυτοί άνθρωποι.

IFCC: the young scientists

Γνωρίζετε ότι η IFCC δίνει ιδιαίτερη σημασία και προσοχή στους νέους επιστήμονες διότι αυτοί είναι το μέλλον. Πρέπει λοιπόν να προετοιμαστούν να πάρουν τα ηνία. Οι δραστηριότητες των νέων ανά τον κόσμο παρουσιάζονται σε αυτό το κομμάτι του τεύχους.

Contribute to IFCC eNews.

Επιστημονικά άρθρα με σημαντικές πληροφορίες παρουσιάζονται με εύληπτο και περιεκτικό τρόπο.

Στο τελευταίο τεύχος π.χ. παρουσιάζεται η διαδικτυακή εφαρμογή: Web App “Clinical Laboratory Diagnostics 2020” free of charge and ads, που είναι πραγματικά πολύ χρήσιμη. Δεν είχα ακούσει τίποτα γι’ αυτή πριν διαβάσω το άρθρο. Στο κομμάτι αυτό παρουσιάζονται και οι επιστημονικές ομάδες ανά τον κόσμο, που βραβεύονται με βραβεία Univants.

Είναι πολύ σημαντικό να ενημερωνόμαστε για τις ομαδικές διεπιστημονικές ομάδες με συμμετοχή των εργαστηριακών και για τα επιτεύγματα της συνεργασίας για τη δημόσια υγεία. Εδώ μπορείτε να διαβάσετε και τα πολύ ενδιαφέροντα άρθρα του πολύ γνωστού στους Έλληνες κλινικούς χημικούς Dr Bernard Gouget, που περιέχουν φιλοσοφικά μηνύματα και σκέψεις

μαζί με τα επιστημονικά σχόλια. Τα άρθρα του για τη ζωή με τον SARS-COV-2 στα τελευταία τεύχη είναι πραγματικά πολύ ενδιαφέροντα.

News from regional federations and member societies

Οι χώρες μέλη της IFCC στέλνουν άρθρα με πληροφορίες για τα εκπαιδευτικά προγράμματα και τα συνέδρια, που διοργανώνουν σε συνεργασία ή όχι με την IFCC.

Ακολουθούν τα νέα corporate members, οι εμπορικές δηλ. εταιρείες που γίνονται μέλη της IFCC, και το ημερολόγιο με τα προσεχή συνέδρια, σεμινάρια κλπ ανά τον κόσμο.

Και παντού φωτογραφίες από όλο τον κόσμο, φωτογραφίες με χαρούμενα πρόσωπα, φωτογραφίες από ομάδες συναδέλφων ομορφαίνουν τα eNews.

Τελειώνοντας θα ήθελα να σας προτείνω να κατεβάσετε στο κινητό σας την εφαρμογή της IFCC, όπου υπάρχουν το website, το eAcademy, το eJournal και τα eNews.

Ελπίζω να σας έπεισα αγαπητοί συνάδελφοι να ρίχνετε μια ματιά και να διαβάζετε ό,τι σας ενδιαφέρει στα eNews. Έχουν δουλέψει πολλοί και πολύ για την προετοιμασία τους και απευθύνονται σε εσάς για σας.

IFCC eNews, April 2021.

<https://www.ifcc.org/media/478889/ifccenewsapril2021.pdf>

ΤΑ ΧΕΡΙΑ ΤΗΣ ΜΑΝΑΣ ΜΟΥ...

Τα χέρια της Μάνας μου πριν μάθουν να γράφουν,
μάθαν να πλένουν στη σκάφη
ρούχα χοντρά της δουλειάς.
Τέσσερ' αδέρφια της άφησε, βλέπεις, η μάνα της.

Τα χέρια της Μάνας μου δεν μάθανε να χαϊδεύουν,
γιατί ποτέ δεν τα χαϊδεψαν.
Μα ξέρουνε να ζυμώνουν ατέλειωτες σκάφες αλεύρι.
Αν στρώσεις κάτω τα χιλιάδες ψωμιά,
θα γίνουνε δρόμοι, με άσπρες, στρογγυλές πλάκες
που θα διασχίζουν όλη τη γη.

Τα χέρια της Μάνας μου,
γίναν κουτάλια να με χορτάσουν,
γίναν κουπιά που λάμνουν στη θάλασσα,
να με βρουν.

Τα χέρια της Μάνας μου μάκρυναν
κουβαλώντας ασήκωτα δέματα
στο σχολειό, στη δουλειά μου, στη φυλακή.

Τα χέρια της Μάνας μου
κολλούσαν στη σήτα της φυλακής
και λιώναν το σύρμα για να μ'αγγίξουν,
κι ύστερα, κατακόκκινα με τ'αποτυπώματα,
πλάθανε κουλουράκια για τις κοπέλες του θαλάμου μου.

Τα χέρια της Μάνας μου δεν θα μείνουν ακίνητα
ούτε κάτω απ το χώμα,
μα θα βρούνε τον τρόπο
να φυτρώσουνε,
για να βλαστήσουν και να κάνουν λουλούδια!

Αγγελική Σαραντάκου, «Εφεδρείες» (1994).

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%B9%CE%BA%CE%AE_%CE%A3%CE%B1%CF%81%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AC%CE%BA%CE%BF%CF%85

<https://sarantakos.wordpress.com/2014/10/12/ang saran/>

