

A. - ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΧΗΜΙΚΑ ΟΠΛΑ

Πετράκης Δ, Παιδοχειρουργός - Εκπρόσωπος του Ιατρικού Συλλόγου Ηρακλείου στην Επιτροπή Πρωτοβουλίας Ηρακλείου ενάντια στην εξουδετέρωση των χημικών όπλων της Συρίας στη Μεσόγειο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	1
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	3
1.- Αντί προλόγου	6
2.- Σκοπός της εργασίας	9
3.- Η έρευνα	9
4.- Είσοδος και αποβολή δραστικών ουσιών των χημικών όπλων στον άνθρωπο	9
5.- Άμεσες επιδράσεις στον άνθρωπο από τις δραστικές ουσίες των χημικών όπλων	10
5.1.- Από αέρια Mustard – Lewisite (Χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες)	10
5.2.- Από αέρια Sarin, Cyclosarin, VX (Οργανοφωσφορικά)	10
6.- Μακροχρόνιες επιδράσεις στον άνθρωπο από τις δραστικές ουσίες των χημικών όπλων	11
6.1.- Από αέρια Mustard–Lewisite	11
6.2.- Από αέρια Sarin – VX (οργανοφωσφορικά)	12
7.- Αναστολές ενζύμων	12
7.1.- Οι εστεράσες, Ακετυλχολινεστεράση (AChE), Βουτυλχολινεστεράση (BchE-ψευδο-χολινεστεράση)	13
7.1.1.- Η ενεργός θέση της AChE και BchE	13
7.1.2.- Τα Ops προκαλούν διαταραχές στο ΚΝΣ	13
7.1.3.- Χολινεργικοί νευρώνες στα βασικά γάγγλια	14
7.1.4.- Τα κεντρικά συμπτώματα τοξικής δράσης των οργανοφωσφορικών	14
7.1.5.- Σπασμοί- Νευροπαθολογία έκθεσης σε Οργανοφωσφορικά	15
7.1.6.- Βλάβες στο DNA, στα γονίδια και καρκινογένεση από οργανοφωσφορικά	16
7.1.7.- Οργανοφωσφορικά και γονίδια	18
7.1.8.- Οργανοφωσφορικά και μετάλλαξη ογκογενετικού γονιδίου MYC	21
7.1.9.- Οργανοφωσφορικά και πρωτεΐνες	22
7.1.10.- Οργανοφωσφορικά και λιπίδια	23
7.2.- Η μείωση της καρβοξυλεστεράσης	24
7.3.- Αναστολή των πρωτεασών σερίνης trypsin και chymotrypsine	24
7.4.- Αναστολή της Human Paraoxanase – HuPON	24
7.5.- Αναστολή των Φωσφολιπασών A2	24
7.6.- Τα αέρια νεύρων και τα Ops διαταράσσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης και ενεργοποιούν την λειτουργία των επινεφριδίων	25
7.7.- Τα αέρια νεύρων και οι οργανοφωσφορικές ουσίες αναστέλλουν άμεσα την ενζυματική δράση των ενζύμων adenylyl cyclase (AC III) και guanylate cyclase	25
7.8.- Τα OPS αναστέλλουν τόσο τη cyclic guanosine monophosphate - cGMP, όσο και τις phosphatases	26
7.9.- Αναστολή του ενζύμου dihydrofolate reductase, η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και η αύξηση της ομοκυστεΐνης	27
7.10.- Χρόνιες ιώσεις από ανοσοκαταστολή και μεθυλίωση	29
7.11.- Αναστολή ενζύμων από Μέταλλα	31
7.12.- Επιγενετικές βλάβες από αέριο MUSTARD	32
7.13.- Reelin, μεθυλίωσεις και επιγενετικές βλάβες από χημικές ουσίες	33
7.14.- Γενικά για τη μεθυλίωση	36
7.14.1.- Υπομεθυλίωσεις και ελάτπωση της GSH	37
7.14.2.- Μεθυλίωση και εμβρυϊκή ανάπτυξη	37
7.14.3.- Ανάπτυξη μετά τη γέννηση	38

7.14.4.- Καρκίνος και μεθυλίωση	38
7.14.5.- Βακτηριακή άμυνα του ξενιστή	39
7.14.6.- Εφαρμογή στην προγεννητική διάγνωση	39
7.15.- Μεθυλίωση του DNA στα θηλαστικά	40
7.15.1.- Μεθυλίωση DNA και καρκίνος	41
7.15.2.- Μεθυλίωση του DNA και αθηρωσκήρυνση	41
7.15.3.- Μεθυλίωση DNA και γήρανση	42
7.15.4.- Μεθυλίωση DNA στην άσκηση	43
7.16.- Αναστολή της αλκαλικής φωσφατάσης(ALP)	44
7.17.- Αναστολή των GABA υποδοχέων	44
7.18.- Αύξηση του ενζύμου matrix metalloproteinase από αέρια νεύρων, οργανοφωσφορικά και πυρεθρινοειδή	45
7.19.- Τα οργανοφωσφορικά δεσμεύουν το ένζυμο Prolyl endopeptidase της σερίνης που διασπά τη γλουτένη	45
7.20.- Η αναστολή των ενζύμων υδρόλυσης του PAF (Platelet Activating Factor) από OPs και αέρια νεύρων	47
8.- Οργανοφωσφορικές ενώσεις που αναστέλλουν ένζυμα και κυκλοφορούν ως προϊόντα ευρείας χρήσης	48
9.- Τοξική δράση αλογονομένων υδρογονανθράκων και οργανοφωσφορικών	50
9.1- Όψιμες εκδηλώσεις καρκίνου	50
9.2.- Βλάβες στο αναπαραγωγικό σύστημα	50
9.3.- Διαταραχές από τους ενδοκρινείς αδένες	50
9.4.- Ανοσοκαταστολή ή τροποποίηση στο ανοσοποιητικό σύστημα	50
10.- Αναστολή ενζύμων σε ευαίσθητες ομάδες (παιδιά, έγκυες, υπερήλικες).....	51
11.- Τοξικοί αλογονομένοι υδρογονάνθρακες και οργανοφωσφορικές ουσίες ευρείας χρήσης	53
12.- ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΠΛΩΝ	54
13.- Συμπεράσματα	57
14.- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

A/A	Adenine/Adenine
AchE	Ακετυλχολινεστεράση
Ach	Ακετυλχολίνη
AC III	Adenylate cyclase
ACS	American Cancer Society
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone (Ορμόνη απελευθέρωσης της κορτιζόλης)
ADH	Antidiuretic hormone
ADHD	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – ΔΕΠΥ Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας
ΑΕΦ	Αιματο-εγκεφαλικός φραγμός
ChAT	Choline acetyltransferase
AhR	Aryl hydrocarbon receptor
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALP	Αλκαλική φωσφατάση
AMPAR	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
ApoER2	Apolipoprotein E receptor 2
APP	Amyloid precursor protein
ATP	Adenosine triphosphate
BH3	Borane (ηλεκτρόφιλο οξύ Lewis)
CA1 neurons	Cornu Ammon 1 neurons of the hippocampus
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein Kinase II
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
C/C	Cytosine/Cytosine
CD 130	Cluster of differentiation 130 - Συστάδα διαφοροποίησης 130
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, αναστολέας κινάσης της κυκλίνης 2A
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate
CLCF1	Cardiotrophin-like Cytokine Factor 1
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
COX	Cyclooxygenase
CpG sites	Cytosine - phosphate -Guanine στην ακολουθία DNA
CRH	Corticotropin-releasing hormone (Ορμόνη απελευθέρωσης της Adrenocorticotrophic hormone –ACTH)
C/T	Cytosine/Thymine
CT-1	Καρδιοτροφίνη -1
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ή CD152
DBCP	Dibromochloropropane
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane
DFP	Diisopropylfluorophosphate
DHF	Dihydrofolic acid
DHFR	Dihydrofolate reductase
DIBAL	Diisobutylaluminium hydride (ηλεκτρόφιλο οξύ Lewis)

DNA	Deoxyribonucleic acid
DNAs	Ένζυμα Nucleases που διακόπτουν με υδρόλυση τους φωσφοροδιεστερικούς δεσμούς από τα σκέλη του DNA
Dnmt1	De novo methyltransferase
EEA	European Environment Agency
ERα	Estrogen receptor, Οιστρογονικός υποδοχέας άλφα
FfDNA	Free Fetal DNA
FMR1	Fragile-X mental retardation γονίδιο
FSH	Follicle-stimulating hormone (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη)
G/A	Guanine/Adenine
GABA	gamma-aminobutyric acid
GAD-67	Glutamate decarboxylase
GC-C	Guanylate Cyclase C
G/G	Cuanine/Guanine
GHIH	Growth hormone-inhibiting hormone (Ορμόνη αναστολής αυξητικής ορμόνης)
GHRH	Growth-hormone-releasing hormone (Ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης)
Gn RH	Ορμόνη απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης
gp 130	Γλυκοπρωτεΐνη 130
GRN gene	Γονίδιο έκφρασης της granulin
GSTP1	glutathione S-transferase 1
CuZnSOD	Superoxide dismutase που η ενεργός θέση ενώνεται με χαλκό ή ψευδάργυρο
GSTs	Glutathione S Transferase
GSSG	glutathione disulfide
HCbE	Human Carboxylesterase
HCE 1	Καρβοξυλεστεράση
HCG	Human chorionic gonadotropin
HDL	High-density lipoprotein - Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HPV	Human papillomavirus
HuPON 1	Human Paraoxanase
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDO	Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase
IGF1, 2	Insulin-like growth factor 1,2 gene
IgG	Immunoglobulin G - Ανοσοσφαιρίνη G
IgM	Immunoglobulin M - Ανοσοσφαιρίνη M
IFCS	Intergovernmental Forum on Chemical Safety
IGFBP3	Insulin-like growth factor-binding protein 3
IHC method	Immunohistochemical (ανοσοϊστοχημική μέθοδος)
iL 6	Interleukin 6 (ιντερλευκίνη – 6)
IOM	Institute of Medicine
IRAK2	Interleukin-1 receptor-associated kinase-like 2
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
LCAT	Lecithin-Cholesterol Acyltransferase) Λεκιθίνη χοληστερουλο-ακυλοτρανσφεράση

LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low-density lipoprotein
LH	Luteinizing hormone (ωχρνοτρόπος ορμόνη)
LIF	Leukemia inhibitory factor
LIMK1	LIM Kinase 1 (πρωτεΐνη κυταροπλάσματος κύρια στους νευρώνες)
LPH	Lactase-phlorizin hydrolase
LPS	Lipopolysaccharides
MAP-kinase	Mitogen-activated protein kinase
MeCP2	Methylcytosine συνδεδεμένη πρωτεΐνη
MMP	Matrix metalloproteinase
MnSOD	ένζυμο, πρωτεΐνη Superoxide dismutase που η ενεργός θέση ενώνεται με Μαγγάνιο
mRNA	Messenger RNA
MT	Metallothionein πρωτεΐνες
MT2A	Metallothionein-2A
MtDNA	Μιτοχονδριακό DNA
MTHFR	Methylene Tetrahydro Folate Reductase
mTOR	mammalian target of rapamycin
MYC	myelocytomatosis oncogene
MYD88	Myeloid Differentiation primary response gene 88
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotides
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGF	Nerve Growth Factor
NHL	Non-Hodgkin lymphoma
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences
NIH	National Institutes of Health
N.M	Νωπιαίος Μυελός
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NO	Μονοξειδίο του αζώτου
NOS II	Synthase II του νιτρικού οξειδίου
NR1C3	Nuclear receptor subfamily 1, group C, member 3
Ops	Όργανοφωσφορικά
OSM	Ογκοστατίνη M
OXPHOS	Οξειδωτική φωσφορλίωση
PAF	Platelet Activating Factor
PAF-AH	Ακετυλιδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
Pam	Pralidoxime (2-pyridine aldoxime methyl chloride)
PDF	Parkinson's disease Foundation
PDK4	Pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 4
PGC-1α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PDGF-R	Platelet-derived growth factor receptor -Αιμοπεταλιακός υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase (Κινάση-3 της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης)

p-JNK	protein Jun N-terminal kinase
PKB	Πρωτεϊνική κινάση Β
PKD	Πρωτεϊνική κινάση D
PON	Παραοξονάση
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
p-P38	Mitogen-activated protein kinase
PTH	Parathyroid hormone
RAC1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
REM ύπνος	Rapid Eye Movement (ύπνος γρήγορων κινήσεων των ματιών)
RFLP	Restriction fragment length polymorphism
RNA	Ribonucleic acid
ROS	Reactive oxygen species (αντιδραστικά είδη Οξυγόνου)
SAME	S-Adenosyl methionine
SSBs	Single-strand breaks
TCDD	Tetrachlorodibenzo-p-dioxin
THF	tetrahydrofolic acid
TIMPs	Tissues Inhibition MetalloProteinases
TLRs	Toll-like receptors
TNF	Tumor necrosis factors
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
TOCP	Tri-o-cresyl-phosphate
TRH	Thyrotrophin Releasing Hormone - Ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης
tRNA	Transfer RNA
TSH	Thyroid - stimulating hormone (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη)
T/T	Thymine/Thymine
SSRIs	Serotonin-specific reuptake inhibitors
STAT 3	Signal transducer and activator of transcription 3
UBE3A	Ubiquitin protein ligase E3A
UNEP	United Nations Environmental Program
VLDLR	Very-low-density-lipoprotein receptor
WHO	World Health Organization
ZF 91	Zinc Finger Protein 91

1. - Αντί προλόγου

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Ηράκλειο Κρήτης κατά τη διάρκεια των κινητοποιήσεων της Επιτροπής Πρωτοβουλίας Ηρακλείου κατά της Εξουδετέρωσης των Χημικών όπλων της Συρίας στη Μεσόγειο Θάλασσα από Φεβρουάριο – Αύγουστο 2014 και ολοκληρώθηκε το Φεβρουάριο 2015.

Ευχαριστώ βαθύτατα όλα τα μέλη της Επιτροπής Πρωτοβουλίας κα. Κουτσουμπού – Παπαδάκη Φωτεινή πρόεδρο του Συλλόγου Αρχιτεκτόνων Νομού Ηρακλείου, κα Κατσαμά Νέλλη δημοσιογράφο, Δ/δα. Τσατσάκη Ευγενία – εκπαιδευτικό, πτυχιούχο Μεθοδολογίας, Ιστορίας, Θεωρίας της Επιστήμης και Αρχαιολογίας, κ. Βαρδάκη Σωκράτη – πρόεδρο του Εργατικού Κέντρου Ηρακλείου, κ. Κυπριωτάκη Ρούσσο – Δήμαρχο Αρχαίων-Αστερουσίων, κ. Χαρωνίτη Ιωάννη – πρόεδρο ΔΕ του ΤΕΕ-TAK, κ. Συγγελάκη Πολυάνθη – μέλος του ΔΣ του Πανελληνίου Συλλόγου Μηχανολόγων - Ηλεκτρολόγων και μέλος της Πρωτοβουλίας «ένα καράβι για τη Γάζα» και Αθανασάκη Αριστεΐδη – Δημοτικό Σύμβουλο Ηρακλείου για την ακούραστη προσφορά τους, το θερμό και αμείωτο ενδιαφέρον τους, την υπομονή και επιμονή τους. Η Επιτροπή Ηρακλείου, μαζί και με άλλους φορείς, προσωπικότητες και κύρια μαζί με απλούς πολίτες βοήθησαν να αναπτυχθεί ένα κίνημα μέσα και έξω από τη Κρήτη με διάφορες εκδηλώσεις ενημέρωσης και διεκδίκησης του βασικού δικαιώματος να ζούμε με ασφάλεια, υγεία και προστασία από το κίνδυνο μιας ανθρωπιστικής και περιβαλλοντικής καταστροφής. Η πειραματική, εν πλω υδρόλυση των χημικών όπλων της Συρίας στη Μεσόγειο έγινε χωρίς μελέτη περιβαλλοντικών επιπτώσεων, χωρίς ενημέρωση και συμμετοχή αρμόδιων εκπροσώπων υγείας και περιβάλλοντος, όπως καθορίζουν βασικά άρθρα του οργανισμού Απαγόρευσης Χημικών Όπλων (OPCW) και πολιτειακοί και ομοσπονδιακοί νόμοι των Ενωμένων Πολιτειών της Αμερικής.

Εκφράζω επίσης τις ευχαριστίες μου στον Αρχιεπίσκοπο Κρήτης κ.κ. Ειρηναίο που μετείχε ενεργά τόσο στην ενημέρωση των πολιτών και στην αναφορά στον Άρειο Πάγο, όσο και στις επιστολές προς αρχηγούς κρατών και οργανισμών και στις προσφυγές στην Επιτροπή Περιβάλλοντος του ΟΗΕ στο Aarhus και στο Ευρωπαϊκό Δικαστήριο Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων στο Στρασβούργο, μετά την ευγενική και ανιδιοτελή πρωτοβουλία και συμμετοχή του Ιδρύματος Μαραγκοπούλου για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα, του Νομικού Συμβούλου του ιδρύματος κ. Καζανά Κωνσταντίνου, του κ Ροζάκη Άρη – προέδρου του Δικηγορικού Συλλόγου Ηρακλείου και του κ. Σμπώκου Γεωργίου – δικηγόρου Ηρακλείου.

Ευχαριστώ επίσης τους κ.κ. Πασπάτη Γρηγόριο και Βαβουρανάκη Χάρη – πρώην και νυν προέδρους του Ιατρικού Συλλόγου και όλα τα παλαιά και νέα μέλη του Δ.Σ. του Ιατρικού Συλλόγου, για την υποστήριξη και ενθάρρυνση που προσέφεραν μέσα από τις υποδείξεις και τη συμμετοχή τους στις δραστηριότητες της Επιτροπής Πρωτοβουλίας.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ για τις πολύτιμες υποδείξεις και συμβουλές τους καθώς και για τις χρήσιμες παρατηρήσεις και διορθώσεις τους Καθηγητές κ.κ.:

Γιδαράκο Ευάγγελο – Διευθυντή Εργαστηρίου Διαχείρισης Τοξικών και Επικινδύνων Αποβλήτων του Τμήματος Μηχανικών Περιβάλλοντος του Πολυτεχνείου Κρήτης.

Δημόπουλο Κωνσταντίνο – Διευθυντή Εργαστηρίου Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τσατσάκη Αριστεΐδη - Καθηγήτρια Τοξικολογίας, Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικών Επιστημών και της Μονάδας Τοξικολογίας και Εγκληματολογικής Χημείας στο Πανεπιστήμιο Κρήτης και πρόεδρος της Πανευρωπαϊκής Επιστημονικής Ένωσης Τοξικολογικών Εταιρειών.

Κατερινόπουλο Χαράλαμπο – Καθηγήτρια της Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Ρίζο Απόστολο, Καθηγήτρια Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο, αναπληρωτή καθηγήτρια του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Λιονή Χρήστο – Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας Πανεπιστημίου Κρήτης.

Τζανάκη Νικόλαο - αναπληρωτή καθηγήτρια Κλινικής Επιδημιολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΑΓΝΗ.

Τσολάκη Μάγδα, Νευρολόγο – Ψυχίατρο, Καθηγήτρια ΑΠΘ, Γ.Ν. "Γ. Παπανικολάου" και Πρόεδρο της Πανελληνίας Ομοσπονδίας Νόσου Alzheimer.

Θέλω ακόμα να ευχαριστήσω τη κόρη μου, Βάλια, αρχιτέκτονα μηχανικό, για την ακούραστη και δημιουργική προσφορά της, ιδιαίτερα για τις διορθώσεις και τη καλαίσθητη μορφοποίηση της εργασίας.

Ακόμα οφείλω ευχαριστίες στους δημοσιογράφους των τοπικών μέσων ενημέρωσης για τη θαρραλέα επιμονή τους να αναζητούν ειδήσεις και να καταγράφουν με αμεροληψία τους κινδύνους ενός πλωτού πειράματος πάνω στο πλοίο Cape Ray.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο του Κέντρου Γονιμότητας Κρήτης κ.Ματθαίο Φραιδάκη και τους συνεργάτες του, για τη συμβολή τους στη βιβλιογραφική τεκμηρίωση του ρόλου του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF).

2.- Σκοπός της εργασίας

Το καλοκαίρι του 2014, μας απασχόλησε ιδιαίτερα ο κίνδυνος των επιπτώσεων στην υγεία και στο περιβάλλον από πιθανό ατύχημα κατά τη πειραματική, εν πλω υδρόλυση των χημικών όπλων της Συρίας στη Μεσόγειο.

Η μελέτη αυτή:

α.- δίνει πληροφορίες για τη δράση των ουσιών των χημικών όπλων(είσοδος, επίδραση, αποβολή),

β.- περιγράφει τις άμεσες και μακροχρόνιες επιπτώσεις των χημικών όπλων στην υγεία ανθρώπων,

γ.- αποκαλύπτει πως πίσω από κάθε πρόγραμμα παραγωγής, διακίνησης ή καταστροφής χημικών όπλων, υπάρχει και πολιτικός και οικονομικός στόχος.

δ.- τεκμηριώνει τη ψυχολογική επιβάρυνση από τους πιθανούς κινδύνους και τις ψυχιατρικές διαταραχές από την έκθεση στα χημικά όπλα και τις μακροχρόνιες επιπτώσεις τους.

ε.- δείχνει ότι είναι ανάγκη και ευθύνη της πολιτείας η ύπαρξη τόσο της προληπτικής πολιτικής αποφυγής κινδύνων, όσο και της προσχεδιασμένης και οργανωμένης παροχής φροντίδας σε περίπτωση ατυχήματος.

στ.- τέλος, κάνει επιτακτική τη συνεργασία και τη συμμετοχή εμπειρογνομόνων σε θέματα υγείας και περιβάλλοντος σε κάθε πρόγραμμα αποστρατικοποίησης και έρευνας για την αιτιολογική σχέση τοξικών χημικών και χρόνιων εκφυλιστικών, φλεγμονωδών ή νεοπλασματικών παθήσεων.

3.- Η έρευνα

Η καταγραφή των συμπτωμάτων, του ελέγχου των προβλημάτων υγείας και της αντιμετώπισης των πασχόντων έγινε είτε μετά από ατύχημα(παραγωγή, αποθήκευση, μεταφορά και καταστροφή χημικών όπλων), είτε μετά από έκθεση στις δραστικές ουσίες εξ αιτίας πειραματικής ^(1,σελ:340-369) ή μετά από χτύπημα τρομοκρατικό ή σε εμπόλεμες περιοχές. ^(2,3)

4.- Είσοδος και αποβολή δραστικών ουσιών των χημικών όπλων στον άνθρωπο

Η είσοδος γίνεται από το αναπνευστικό, το δέρμα και τη τροφή. (όλες οι ουσίες είναι πολύ πτητικές. Ιδιαίτερα το νχ είναι ακόμα πιο πτητικό, πιο δραστικό και πιο απορροφήσιμο από το δέρμα).

Μεταβολίζονται ταχύτατα (απεκκρίνονται σε λίγες ώρες κυρίως με τα ούρα, άσχετα από το τρόπο εισόδου στον οργανισμό).

5.- Άμεσες επιδράσεις στον άνθρωπο από τις δραστικές ουσίες των χημικών όπλων⁽³⁾

5.1.- Από αέρια Mustard – Lewisite (Χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες)

Οι άμεσες επιδράσεις μετά από έκθεση στα παραπάνω αέρια οφείλονται στην απελευθέρωση ιόντων χλωρίου μόλις έρθει το αέριο σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους.

Τόσο από τα θύματα του 1ου Παγκόσμιου πόλεμου, όσο και από εκείνα του πολέμου Ιράκ-Ιράν, το 80-90% είχαν βλάβες δέρματος, το 85-92% είχαν προβλήματα από τα μάτια και το 75-95% είχαν προβλήματα αναπνευστικού. Τα εγκαύματα δέρματος ήταν μέχρι 3ου βαθμού και αφορούσαν το 20-70% της επιφάνειας του σώματος. Από τα μάτια τα οξέα συμπτώματα ήταν οξεία επιπεφυκίτιδα, δακρύρροια, προσωρινή απώλεια όρασης, διάβρωση κερατοειδούς, φωτοφοβία και μπλε όραση. Οξέα συμπτώματα από τα χημικά εγκαύματα στο αναπνευστικό ήταν η λαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα και τραχειοβρογχίτιδα. Το 15% όσων παρουσίασαν οξεία συμπτώματα πέθαναν.

5.2.- Από αέρια Sarin, Cyclosarin, VX (Οργανοφωσφορικά)

Οι άμεσες επιπτώσεις σε όλους τους θερμόαιμους οργανισμούς από τα αέρια νεύρων αιτιολογούνται από την δέσμευση και αναστολή των ενζύμων και κύρια των εστερασών. Όπως κάθε οργανοφωσφορική ουσία με λιγότερους από 18 άνθρακες, τα αέρια νεύρων στη θέση του αλογόνου ή thiocyanate δεσμεύουν μη αναστρέψιμα το ένζυμο ακετυλχολινεστεράση (AChE) στην ενεργό εστερική θέση της σερίνης, με αποτέλεσμα να μη διασπάται η ακετυλχολίνη (ACh) στις λείες μυϊκές ίνες, στη καρδιά, , στους ενδοκρινείς αδένες, στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Η αδυναμία χαλάρωσης του διαφράγματος προκαλεί ασφυξία και θάνατο. Τα αρχικά συμπτώματα(από λίγα λεπτά έως 2 ώρες) είναι σμίκρυνση κόρης, ρινόρροια, κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη, ιδρώτας, άγχος, ανησυχία και διέγερση.

Τα κύρια συμπτώματα είναι τρόμος δεσμιδων μυών, αδυναμία, ελάτπωση οπτικού πεδίου και οπτικής οξύτητας, αποδιοργάνωση, κράμπες ώμων, σπασμοί, οξείες ψυχοκινητικές διαταραχές, εμετοί, κοιλιακές κράμπες, διάρροια και θάνατος από αναπνευστική παράλυση.

Από τα 5.000 άτομα που εξετάστηκαν σε νοσοκομεία του Tokyo το 1995 μετά από έκθεση τους σε Sarin, τα 531 είχαν ήπια συμπτώματα, με μικρή πτώση χολινεστεράσης αίματος. Τα 112 είχαν έντονα χολινεργικά συμπτώματα (αδυναμία, δυσχέρεια αναπνοής, τρόμος δεσμιδων μυών, σπασμοί και πτώση της χολινεστεράσης από 20-80%). Χορηγήθηκαν αντίδοτα ατροπίνης και 2-Pam. Σε 8 άτομα με σπασμούς χορηγήθηκε Diazepam. Δώδεκα άτομα πέθαναν και 5 χρειάστηκαν επείγουσα αναπνευστική υποστήριξη. Σε 4 ημέρες 105 από τα 112 άτομα πήραν εξιτήριο.

6.- Μακροχρόνιες επιδράσεις στον άνθρωπο από τις δραστικές ουσίες των χημικών όπλων

6.1.- Από αέρια Mustard–Lewisite

Η καρκινογένεση του αερίου Μουστάρδας έχει πλήρως περιγραφεί στη Μονογραφία IARC, Volume 9, Συμπλήρωμα 7, 1975⁽⁴⁾ από θύματα πολέμου ή ατυχήματα και από πειράματα. Το αέριο Μουστάρδας ενώνεται με αμινο-ομάδα του DNA, προκαλεί αναστολή σύνθεσης DNA, εκτροπές και μεταλλάξεις. Η πρωταρχική θέση της ένωσης του DNA και του αερίου Μουστάρδας είναι η θέση N7 της deoxy-guanosine (Balali-Mood & Hefazi, 2005). Είναι καρκινογόνο κατηγορίας 1 κατά IARC. Επίσης προκαλεί βιοχημικές αλλαγές σε όλα τα ζωικά όργανα που έχουν αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες και το οξειδωτικό stress από αναστολή ανιοξειδωτικών ενζυματικών δραστηριοτήτων, αυξάνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και εξαντλεί τα αποθέματα της γλουταθειόνης σε οφθαλμούς, εγκέφαλο, νεφρούς, ήπαρ και πνεύμονες.

Τα παραπάνω επηρεάζουν βασικούς κυτταρικούς -προστατευτικούς αμυντικούς μηχανισμούς. Η παρουσία οξυγόνου προκαλεί οξειδωση σε τοξικές σουλφόνες. Συγκεκριμένα, ελατώνει τη δραστηριότητα της α) Superoxide dismutase στα λευκά αιμοσφαίρια κατά 70%, στα αιμοπετάλια κατά 65%, στο σπλήνα κατά 72% και στον εγκέφαλο κατά 29%. β) Catalase στα λευκά αιμοσφαίρια κατά 54%, στα ερυθρά κατά 23% και στο σπλήνα κατά 51%. γ) Αυξάνει τη δραστηριότητα της Glutathione peroxidase, από την εξάντληση της glutathione και των nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate, στα λευκά αιμοσφαίρια κατά 42%, στο σπλήνα κατά 43% και ήπαρ κατά 22%.

Έχοντας τεκμηριώσει την αιτιολογική σχέση από την έκθεση στα παραπάνω αέρια και στις μακροχρόνιες επιπτώσεις τους στον άνθρωπο, σε μελέτες των Βετεράνων Αμερικής^(3,1-σελ:81-112) αναφέρονται: Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης διάφορων καρκίνων αναπνευστικού και δέρματος, χρόνια έλκη και ουλές δέρματος, χρόνιες παθήσεις αναπνευστικού (άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα), χρόνιες παθήσεις οφθαλμών και ψυχολογικές διαταραχές.

Στους καρκίνους αναπνευστικού συστήματος γίνεται ταξινόμηση σε Καρσινομάτωμα, Λάρυγγα και Πνευμόνων. Για το δέρμα, αναφέρονται προκαρκινικές διαταραχές μελάγχρωσης, χρόνια έλκη και σχηματισμός ουλών. Στο αναπνευστικό επίσης αναφέρονται παθήσεις όπως άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρόνια λαρυγγίτιδα. Από τα μάτια αναφέρονται η υποτροπιάζουσα κερατοειδοπάθεια και η χρόνια επιπεφυκίτιδα. Από το αίμα περιγράφονται η καταστολή μυελού οστών, η καταστολή ανοσοποιητικού, οι χρόνιες φλεγμονές με δευτερογενείς μόνιμες βλάβες ζωικών οργάνων και η τυπική οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Από σεξουαλικές διαταραχές περιγράφονται οι μεταφλεγμονώδεις ουλές και δυσμορφίες γεννητικών οργάνων και οσχέου. Τέλος στις Ψυχολογικές διαταραχές περιλαμβάνονται οι διαταραχές διάθεσης και οι διαταραχές άγχους σε ποσοστά 20-80%^(3, 1 σελ:199-214).

Το αέριο Lewisite επειδή περιέχει αρσενικό, είναι ιδιαίτερα επικίνδυνο σε περίπτωση διαφυγής. Στην Ιαπωνία και σε περιοχές που είχε διαφύγει, ή από ρήψη πολεμοφοδίων χημικών όπλων στη θάλασσα της Βαλτικής και Αρκτικής παραμένει εξαιρετικά τοξικός, χρόνια μετά τη διαφυγή του. Τα προϊόντα οξειδωσης του και οι διοξίνες που έχουν σχηματισθεί είναι πολύ επικίνδυνα. ^(5,6)

6.2.- Από αέρια Sarin – VX (οργανοφωσφορικά)

Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις από αέρια Sarin – vx δεν περιγράφονται στην έρευνα του τμήματος των Βετεράνων και του τμήματος Δημόσιας υγείας της Αμερικής του 2003, αλλά από μεταγενέστερες ιατρικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν στα περιοδικά Military Medicine (εθελοντές στρατιώτες)⁽⁷⁾, Food Chemical Toxicology (Tokyo- Gulf War)⁽⁸⁾, Journal (Tokyo)^(9,10) και από τα ευρήματα του ιατρικού τοξικολογικού προγράμματος στο Edgewood (ατυχήματα σε εργαζόμενους)⁽¹¹⁾ και από τις δημοσιευμένες θέσεις του τμήματος Δημόσιας Υγείας στη Βόρεια Ντακότα για το αέριο Sarin⁽¹²⁾ και φυσικά τον IARC.

Σε αυτές τις μελέτες όλοι συμφωνούν πως σε έκθεση με μικρές ποσότητες αερίων νεύρων παρατηρούνται μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία, ανάλογα της έντασης, της απόστασης και του χρόνου από την αρχική έκθεση. Τέτοιες επιπτώσεις είναι προβλήματα συμπεριφοράς και ελάτπωση προσοχής, διαταραχές ύπνου, αϋπνία, άσχημα όνειρα, αναιμία, κόπωση, δυσκινησία ώμων, δυσαισθησία άκρων, ασθενωπία, θαμπή όραση, αίσθημα παλμών, βράγχος φωνής, δεκαπική πυρετική κίνηση, ελάτπωση της πιμής της χοληνεστεράσης. Μελετώντας τη λειτουργία του εγκεφάλου με ΗΕΓ⁽¹³⁾, βρέθηκαν υψηλά δυναμικά, επικράτηση α-ρυθμού και εκρήξεις χαμηλών κυμάτων στη φάση του ύπνου, με επικράτηση στον Rem ύπνο χαρακτηριστικών ναρκοληψίας.

Από μελέτη του WHO –UNEP το 2006⁽¹⁴⁾ για τη μακροχρόνια επίπτωση από οργανοφωσφορικές ουσίες αναφέρονται συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, αδυναμία, εμετοί, διάρροιες, σπασμοί, δυσκολία αναπνοής και αυξημένη συχνότητα καρκίνων όπως εγκεφάλου, θυρεοειδούς, παγκρέατος, επινεφριδίων, σάρκωμα, λέμφωμα και λευχαιμία. Ανεξάρτητα από τον τρόπο εισόδου των οργανοφωσφορικών ουσιών στον οργανισμό (αέρας, δέρμα, πεπτικό) έχει τεκμηριωθεί η τοξική βιο- συσσωρευτική δράση τους σε όλα τα συστήματα και στην πρόκληση καρκίνων. Η τοξική δράση τους είναι γνωστή είτε σε υγρή ή στερεή μορφή είτε από εισοδο στον άνθρωπο από δέρμα ή στόμα.

7.- Αναστολές ενζύμων

Τα αέρια νεύρων και οι οργανοφωσφορικές ουσίες μέχρι 18 άτομα άνθρακα αναστέλλουν μη αναστρέψιμα ένζυμα που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Μερικά από αυτά τα ένζυμα είναι:

7.1.- Οι εστεράσες, Ακετυλχολινεστεράση (AChE), Βουτυλχολινεστεράση (BchE-ψευδο-χολινεστεράση), αναστέλλονται με ομοιοπολικό δεσμό στη δραστική θέση της σερίνης.^(15, 16, 17)

7.1.1.- Η ενεργός θέση της AChE και BchE - Phe297- δεσμεύει το οργανοφωσφορικό cresyl saligenin phosphate (CBDP), μεταβολικό προϊόν του Tri-o-cresyl-phosphate (TOCP), κοινού πρόσθετου στα καύσιμα των αεροπλάνων και στα υδραυλικά υγρά. Μελέτες και μετρήσεις με κρυσταλλογραφία ακίνων X και φασματομετρία μάζας αποδείχνουν ότι τόσο σε πονίκια(με AChE), όσο και σε ανθρώπους(με BchE), τα σχηματιζόμενα τελικά προϊόντα ενζύμων και CBDP είναι μη αναστρέψιμα, αντέχουν στο χρόνο και δεν επανενεργοποιούνται τα ένζυμα από θεραπευτικές παρεμβάσεις με τα συνήθη αντίδοτα οξίμης. Μπορεί να γίνει μόνο προφύλαξη και συμπτωματική θεραπεία.⁽¹⁸⁾

Μερικές οργανοφωσφορικές ενώσεις είναι τοξικές, επειδή αναστέλλουν την ακετυλοχολινεστεράση (AChE) με Φωσφορυλίωση (phosphorylation) της δραστικής θέσης της σερίνης, σχηματίζοντας ένα σταθερό προϊόν σύζευξης: Ser-OP (O) - (Y) - (XR) (όπου X μπορεί να είναι O, N, ή S και το Y μπορεί να είναι μεθύλιο, OR, ή SR). Το ένζυμο που έχει ανασταλεί μπορεί να υποστεί μια επεξεργασία επανενεργοποίησης του, κατά την οποία το τμήμα X-R απαλκυλιώνεται με ρήξη του δεσμού P-X ή του X-R, ανάλογα με την συγκεκριμένη ένωση, οδηγώντας σε μη επανενεργοποιήσιμο ένζυμο. Από μελέτες αναστολής BchE σε ανθρώπους από τα οργανοφωσφορικά dichlorvos, echothiophate, diisopropylfluorophosphate (DFP), isomalathion, soman, sarin, cyclohexyl sarin, VX, και VR απεδείχθη ότι η ανεσταλαθείσα BchE επανενεργοποιείται με διάσπαση του P-X δεσμού και ότι η ανασταλείσα BchE από dichlorvos, echothiophate, DFP, soman, sarin, and cyclohexyl sarin μπορεί να επανενεργοποιηθεί με διάσπαση του δεσμού O-C, δηλαδή, της κλασικής οδού X-R κατάτμησης. Σε αντίθεση, στο isomalathion η επανενεργοποίηση αφορούσε τη διάσπαση των X-R και P-X δεσμών κύρια με διάσπαση P-S δεσμών και δευτερευόντως με διάσπαση O-C και/ή S-C δεσμών.⁽¹⁹⁾

7.1.2.- Τα Ops προκαλούν διαταραχές στο ΚΝΣ εξ αιτίας αναστολής της AChE. Η πιο σοβαρή επίπτωση είναι η αναπνευστική καταστολή και οι διαταραχές συμπεριφοράς. Εκτός του μηχανισμού αναστολής της AChE υπάρχουν και άλλες αντιδράσεις στο ΚΝΣ που τροποποιούν τη χολινεργική τοξικότητα και με άλλους οδούς σηματοδότησης. Μια καλά αναγνωρισμένη οντότητα της αναστολής της AChE είναι η εκδήλωση όψιμης νευροτοξικότητας. Διαταραχές προσοχής, διαταραχές ανάπτυξης δένδριτών και άλλες αντι-chE κυτταρικές δραστηριότητες οδηγούν σε νευροαναπτυξιακή τοξικότητα.^(20, σελ271)

Η AChE εκκρίνεται από χολινεργικούς νευρώνες που ενεργοποιούν νικοτινικούς και μουσκαρινικούς υποδοχείς. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς βρίσκονται κύρια στον εγκεφαλικό φλοιό και διακρίνονται σε 5 τύπους(m1-m5). Εκτός από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς βρίσκονται στους χολινεργικούς νευρώνες και προσυναπτικοί χολινεργικοί υποδοχείς και παίζουν ρόλο ρύθμισης στην απελευθέρωση της Ach με μηχανισμό feed back ελέγχου. Από

αυτή την άποψη οι μουσκαρινικοί υποδοχείς γενικά αναστέλλονται από την απελευθέρωση Ach (Zhang και συν. 2002), ενώ οι νικοτινικοί υποδοχείς ερεθίζουν την απελευθέρωση της Ach (Wu και συν. 2003).

Οι χολινεργικοί πυρήνες στο ΚΝΣ είναι μικρές ευδιάκριτες περιοχές που προωθούν διάχυτη νεύρωση σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Wolf. 1991). Υπάρχουν 6 διαφορετικοί τύποι πυρήνων χολινεργικών κυττάρων με τις νευρικές ίνες τους (Lucas-Meunier και συν., 2003). Οι ομάδες ch1-ch4 εντοπίζονται στο πρόσθιο εγκέφαλο. Οι ομάδες ch1 και ch2 είναι οι κυρίαρχες στις χολινεργικές συνάψεις στον ιππόκαμπο. Οι ch3 στον οσφρητικό βολβό και οι ch4 στον εγκεφαλικό φλοιό και αμυγδαλή. Η εντόπιση υποδοχέων NGF (Nerve Growth Factor) στις χολινεργικές ίνες αποτελεί ένδειξη της προέλευσης από τη βάση του πρόσθιου εγκεφάλου. Δύο δέσμες ινών (μέσες και πλάγιες) προέρχονται από τους βασικούς πυρήνες και νευρώνουν τον εγκεφαλικό φλοιό και την αμυγδαλή. Οι υποδοχείς AchE, ChAT (choline acetyltransferase) και NGF εκφράζονται απ' αυτούς τους νευρώνες.

7.1.3.- Χολινεργικοί νευρώνες στα βασικά γάγγλια

Το ραβδωτό σώμα στον άνθρωπο (κερκοφόρος πυρήνας, πυρήνας κελύφους, οσφρητικός βολβός και επικλινή πυρήνας), η ωχρά σφαίρα, ο υποθαλαμικός πυρήνας, ο ερυθρός πυρήνας και η μέλαινα ουσία έχουν πυκνή νεύρωση από χολινεργικούς νευρώνες (Zhou και συν., 2003). Ενώ το ραβδωτό σώμα έχει κυρίως χολινεργικές νευρώσεις, ο πυρήνας κελύφους έχει ίνες θετικές για υποδοχείς NGF, κάτι που δείχνει τη χολινεργική προέλευση του από πρόσθιο εγκέφαλο. Το νεοραβδωτό σώμα αποτελείται από το κερκοφόρο πυρήνα και το πυρήνα κελύφους. Αυτή η περιοχή λαμβάνει ντοπαμινεργικές πληροφορίες από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας, τη κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας και τον αισθητικο-κινητικό φλοιό. Περίπου 2% των νευρώνων είναι χολινεργικού τύπου σ' αυτή τη περιοχή. Υπάρχει πυκνό δίκτυο διασύνδεσης χολινεργικών νευρώνων και ντοπαμινεργικών ινών από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας και τη κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας.

7.1.4.- Τα κεντρικά συμπτώματα τοξικής δράσης των οργανοφωσφορικών (π.χ. Malathion)

Πρόκειται για διαταραχές επικοινωνίας, υπερθερμία και σπασμούς (Lee και Tai, 2001). Σε 54 παιδιά στη Ν. Αφρική που εκτέθηκαν σε οργανοφωσφορικά, οι Verhulst και συν., το 2002 ανέφεραν κώμα σε 30%, σπασμοί σε 30% και αναπνευστική ανεπάρκεια σε 35%. Όλα τα παιδιά είχαν κώμα/λήθαργο με υποτονία κάτι που δεν βρέθηκε σε ενήλικες. Σμίκρυνση κόρης είχαν το 55% των παιδιών και 92% των ενηλίκων. Ικτώσεις είχαν το 6% των παιδιών και 83% των ενηλίκων. Ελάχιστα παιδιά είχαν διάρροια. Τα απιδιά κάνουν κεντρικού τύπου συμπτώματα παρά τα περιφερικά που κάνουν οι ενήλικες.

Τα κεντρικά συμπτώματα για ρύθμιση αναπνοής οφείλονται στη ευχέρεια των οργανοφωσφορικών να περνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ). Η

αναπνοή είναι κάτω από χολινεργικό έλεγχο (Kubin και Fenik, 2004). Αναστολείς της AchE που περνούν τον ΑΕΦ εισέρχονται στο ΚΝΣ και καταστέλλουν το κέντρο ελέγχου αναπνοής στη γέφυρα, που μπορεί να προκαλέσει και το θάνατο (Sungur και Guven, 2001). Η καταστολή της αναπνοής προηγείται των συμπτωμάτων από τη καρδιά και είναι η πρωταρχική αιτία θανάτου. Τα αέρια νεύρων (Rickett και συν., 1986) επιβεβαίωσαν ότι τα πρώτα συμπτώματα οφείλονται στη διαταραχή της λειτουργίας των αναπνευστικών νευρώνων στο μυελό, με επακόλουθο τη διέγερση του φρενικού νεύρου και τη σύσπασση του διαφράγματος, με έντονες εισπνευστικές συσπάσεις. Οι ομάδες ch 5 (πυρήνας του στελέχους της γέφυρας) και ch 6 (πλευρικός ραχιαίος πυρήνας της καλύπτρας) νευρώνουν τα κέντρα αναπνοής σε γέφυρα και μυελό (Haxhiu και συν. 2003) και παίζουν βασικό ρόλο στη καταστολή της αναπνοής από ανι-chE έκθεση.

Οι ch 5 και ch 6 νευρικές συνδέσεις διεγείρουν και τον REM ύπνο και έχουν χολινεργικές προβολές στον οπίσθιο εγκέφαλο, όπου βρίσκονται και τα κέντρα αναπνοής. Η ανι- chE αιτίας καταστολή του αναπνευστικού κέντρου προκαλείται με τις ίδιες χολινεργικές ίνες του εγκεφάλου που αναστέλλουν τους σκελετικούς μυς κατά τον REM ύπνο. Μυοκλονικές συσπάσεις, κύρια στα κάτω άκρα, καθώς και ανώμαλες συσπάσεις διαφράγματος, με εισπνευστικές συσπάσεις όπως στον REM ύπνο παρατηρούνται επίσης και μετά από έκθεση σε αέρια νεύρων.⁽²¹⁾

7.1.5.- Σπασμοί- Νευροπαθολογία έκθεσης σε Οργανοφωσφορικά

Είναι γνωστό ότι από έκθεση σε οργανοφωσφορικά παρατηρούνται επιληπτικές κρίσεις και σπασμοί. Οι βλάβες εντοπίζονται αρχικά στον απιοειδή φλοιό, στον ιππόκαμπο, πρόσθιο μετωπιαίο λοβό ραχεοπλάγιο θάλαμο, με επέκταση αργότερα και σε άλλες περιοχές. Προηγούνται οι CA 1 νευρώνες του ιππόκαμπου και αργότερα οι AC 3. Έχουν διαπιστωθεί 2 διαφορετικές νευροπαθολογικές διαδικασίες. Η πρώτη που προκαλεί νέκρωση στους CA 1 νευρώνες του μετωπιαίου λοβού και του απιοειδούς φλοιού(σε διάρκεια ολίγων ωρών έως ολίγων ημερών) και η δεύτερη με CA 3 νευρώνες του διαφράγματος και του υποθάλαμου, που εμφανίζονται μετά από μήνες.(Kadar και συν. 1995).

Οι νευροπαθολογικές αλλαγές μετά από έκθεση σε Sarin σημειώνονται στον εγκεφαλικό φλοιό, στα κύπαρα Purkinje στη παρεγκεφαλίδα και σε CA 1 και CA 3 περιοχές του ιππόκαμπου σε 24 ώρες μετά την έκθεση (Abdel-Rahman και συν, 2002). Οι Varonesi και συν. 1990, ανέφεραν ότι η νευροπαθολογία συμβαίνει και χωρίς τα έντονα συμπτώματα όπως οι σπασμοί σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε οργανοφωσφορικά. Είναι γνωστό ότι η αύξηση επιπέδων glutamate εξωκυτάρια και η διέγερση glutamate υποδοχέων οδηγούν σε νευροτοξικότητα και παθολογία⁽²²⁾. Πολλοί ερευνητές έχουν τεκμηριώσει (Mayer και Westbrook, 1987, Shih και συν, 1991) ότι η νευροπαθολογία από τοξική ανι- chE δράση των οργανοφωσφορικών είναι συνέπεια των παρατεταμένων σπασμών που προκαλούνται από αύξηση της Ach – εξ αιτίας αναστολής της AchE, αλλά και πως συντηρείται από τη συνεπακόλουθη απελευθέρωση glutamate και τοξικής διέγερσης.

Οι Pazdernik και συν. 2001, έδειξαν με πειράματα ότι οι σπασμοί από Soman αρχίζουν από το ραβδωτό σώμα και μετά επεκτείνονται στις μetailχμιακές περιοχές. Οι ενδείξεις του οξειδωτικού stress (μείωση glutathione και αύξηση σύνθεσης της heme-oxygenase και metallothionein), εμφανίστηκαν ημέρες αργότερα, ως καθυστερημένο οξειδωτικό stress.

Οι περιφερικές βλάβες στην οξεία φάση όπως αύξηση εκκρίσεων αναπνευστικού είναι δευτερεύουσες εκδηλώσεις αφού η κύρια εκδήλωση είναι η κεντρική καταστολή του αναπνευστικού. Ακολουθούν οι επιληπτικές κρίσεις και οι σπασμοί, η τμηματική απώλεια νευρώνων και η αύξηση της διαπερατότητας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Οι εξωπυραμιδικές κινητικές διαταραχές είναι συνήθως αποτελέσματα της οξείας τοξικότητας. Γι' αυτό και πολλές μελέτες έχουν δείξει τη σχέση αγροχημικών με τη νόσο Parkinson's που έχει εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις. Εμφανείς διαταραχές συμπεριφοράς και νευροψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να συνοδεύουν την έκθεση σε ανι chE παράγοντες.

Αν και είναι τα οργανοφωσφορικά τοξικοί αναστολείς της AchE, χρησιμοποιούνται θεραπευτικά (Taylor 2001) για διάφορες παθήσεις όπως γλαύκωμα, Alzheimer's, Myasthenia gravis κ.ά. Η θεραπευτική στρατηγική στηρίζεται στις συνέπειες και τα αποτελέσματα της τοξικής χολινεργικής δράσης τους που είναι: η αυξημένη παρουσία της Ach στις συνάψεις εξ αιτίας αναστολής της διάσπασης της, που θα προκαλέσει αύξηση δραστηριότητας χολινεργικών υποδοχέων, ώστε τελικά να εξουδετερωθούν μερικώς τα κλινικά συμπτώματα της νόσου.

Αναστολείς της AchE όπως τα οργανοφωσφορικά και τα αέρια νευρών έχουν νευρολογικές και μυοτοξικές επιπτώσεις καταστρέφοντας νευρώνες και μυϊκές ίνες από τοξικές διεγερτικές δραστηριότητες, που προκαλούνται από υπερδραστηριοποίηση Ach υποδοχέων μετά από αναστολή της AchE. Η ταχεία και σημαντική αύξηση NO προκαλεί αύξηση της υπεροξειδωσης λιπιδίων, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία⁽²³⁾, απώλεια μεταβολικής ενέργειας, όπως και μείωση της δράσης της cyclooxygenase(COX)- ένζυμο για τη δημιουργία προσταγλανδινών και αύξηση της xanthine oxidase- ενζύμου που παράγει ανπιδραστικές ρίζες οξυγόνου ROS (reactive oxygen species) (σελ. 528). Τα μιτοχόνδρια ως γνωστό εμπλέκονται σε πολλές μεταβολικές διαδικασίες όπως της κυτταρικής αναπνοής, της απόπτωσης και της παραγωγής ελευθέρων ριζών. Μιτοχονδριακές διαταραχές εμπλέκονται και σε πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's και amyotrophic lateral sclerosis^(23,24).

7.1.6.- Βλάβες στο DNA, στα γονίδια και καρκινογένεση από οργανοφωσφορικά

Η αύξηση των ROS εξηγεί τη πολλαπλή τοξικότητα των οργανοφωσφορικών (Bagchi και συν. 1995, 1996, 1997). Τα ξενοβιοτικά επιδρούν στα κύτταρα, ενεργοποιούν τη παραγωγή Protein kinase C, αυξάνουν

την έκφραση των ογκογενετικών γονιδίων, το προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, την απόπτωση και το σχηματισμό όγκων.

Η βλάβη στο DNA γίνεται με αύξηση της υπεροξειδωσής λιπιδίων σε ηπατικά και εγκεφαλικά κύτταρα και με κατακερματισμούς απλής έλικας του DNA (single-strand breaks-SSBs). Για τη τεκμηρίωση της δράσης των οργανοφωσφορικών στο σχηματισμό ROS, έχουν χρησιμοποιηθεί η χημική φωτοβολία, η διαρροή της lactate dehydrogenase (LDH) και οι προσδιορισμοί των SSBs στο DNA. Οι Baghi και συν. 1995, 1996, 1997 γνωστοποίησαν ότι τα οργανοφωσφορικά έχουν το μηχανισμό να αυξάνουν την οξειδωτική βλάβη στους ιστούς με την υπεροξειδωση των λιπιδίων και των SSBs, εξ αιτίας της έκφρασης ειδικής πρωτεΐνης από θερμικό shock ή stress. Τα οργανοφωσφορικά γενικά μειώνουν τη σύνθεση του DNA που επηρεάζει τις μιτωτικές διαδικασίες ανιγραφής των νευρογλοιακών κυττάρων. Για παράδειγμα, το chlorpyrifos ασκεί ανιμιτωτικές δράσεις στα αναπτυσσόμενα νευρικά κύτταρα, ανεξάρτητα της χολινεστερασικής αναστολής. Η αναστολή της ανιγραφής των νευρογλοιακών κυττάρων είναι καθοριστική στην αναπτυξιακή φάση του ΚΝΣ με αποτέλεσμα τις τερατογενέσεις ^(20,σελ.533).

Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι για κοινούς όγκους και κοινές ασθένειες η παθογένεση τους ξεκινά από βιοχημικές και επιγενετικές διαταραχές μέσα στο κύτταρο και ιδιαίτερα στα μιτοχόνδρια. Το ανθρώπινο μιτοχονδριακό πρωτέωμα αποτελείται κατ' εκτίμηση από 1,100-1,400 ξεχωριστές ταυτοποιημένες πρωτεΐνες, εκ των οποίων 13 είναι κωδικοποιημένες από το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) και που στη πλειοψηφία τους είναι ομόλογες με τις βακτηριδιακές πρωτεΐνες. Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας του ανθρώπινου mtDNA το 1981 αποτέλεσε επίτευγμα - ορόσημο που προκάλεσε την γενετική εποχή της μιτοχονδριακής ιατρικής και βοηθά στη κατανόηση της μοριακής βιολογίας του mtDNA και τις κληρονομικές ασθένειες. Η μελέτη των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών όχι μόνο είναι θεμέλιο της μιτοχονδριακής βιολογίας και ιατρικής, αλλά και θα φέρει πιο κοντά τη γονιδιακή νοσολογία στη κατανόηση των ανθρώπινων διαταραχών. ⁽²⁵⁾

Παρόμοια επίπτωση της μακροχρόνιας έκθεσης σε οργανοφωσφορικά για πρόκληση νευροεκφυλιστικών παθήσεων έχει και η μετάλλαξη του γονιδίου έκφρασης της granulin (GRN gene), πρωτεΐνης ευρείας οικογένειας⁽²⁶⁾ που ρυθμίζει με ενίσχυση ή αναστολή την φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων⁽²⁷⁾, την επούλωση τραυμάτων και την ογκογένεση.⁽²⁸⁾ Είναι γνωστό ότι οι πρωτεϊνοπάθειες από μεταλλάξεις του GRN gene εμπλέκονται στη κληρονομική⁽²⁹⁾ και επίκτητη⁽³⁰⁾ εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Η μείωση της BchE στο αίμα παρατηρείται σε βλάβη του ήπατος από ηπατίτιδα, κίρωση και από φαρμακευτική βλάβη^(20,σελ:578). Αναστολή της AchE των ερυθρών και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% παρατηρείται σε δηλητηριάσεις από οργανοφωσφορικά. Η αναστολή της νευρωνικής AchE είναι λιγότερο προσιπή από εκείνη των ερυθρών(αν και ελέγχονται από το ίδιο γονίδιο) στην εκδήλωση συμπτωματολογίας. Γι αυτό και ο ρυθμός αναστολής της AchE στους νευρώνες είναι μικρότερος εκείνου του αίματος. Αναστολή μεγαλύτερης του 20% του ενζύμου θεωρείται σημαντική. Η ανασύνθεση AchE στους νευρώνες γίνεται με υψηλότερο ρυθμό από ότι στα ερυθρά. Αναστολή

ενζύμου μεγαλύτερης του 80-90% στα ερυθρά θεωρείται θανατηφόρα. Ο WHO έχει για όριο διακοπής της εργασίας και αναμονή μέχρι επανόδου στην εργασία, για πλήρη αποκατάσταση του ενζύμου, το 30% για εκείνους που εκτίθενται εργασιακά σε αναστολές AchE. Σε ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομεία από δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικά η μέτρηση της AchE ορού δεν ήταν αξιόπιστος δείκτης. Η μέτρηση της AchE ήταν η μόνη με προγνωστική αξία ιδιαίτερα αν παρουσίαζε αύξηση από τη 1η ημέρα νοσηλείας. Τελικά, τη πρόγνωση για επιβίωση των δηλητηριασθέντων από οργανοφωσφορικά δεν τη καθορίζει η τιμή πτώσης της AchE, αλλά ο ρυθμός και η ταχύτητα αύξησης του ενζύμου.

7.1.7.- Οργανοφωσφορικά και γονίδια

Από πειράματα σε ποντίκια, μετά από έκθεση τους στο οργανοφωσφορικό Sarin, βρέθηκε ότι στις πρώτες 24 ώρες, με ενζυματικές αναστολές και μεταλλάξεις, αυξάνεται η έκφραση των γονιδίων:

α.- Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH),

β.- Cardiotrophin-like Cytokine Factor 1 (CLCF1),

γ.- Myeloid Differentiation primary response gene 88 (MYD88) και

δ.- Metallothionein 2A στις πρώτες 6 ώρες.

Το οργανοφωσφορικό Sarin μεταβολίζεται και αποβάλλεται σε 4 εβδομάδες πλήρως, αλλά οι συνέπειες των μεταλλάξεων προκαλούν όψιμες εκδηλώσεις.⁽³¹⁾ Συγκεκριμένα:

α.- **Η ορμόνη TRH** εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και προκαλεί απελευθέρωση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH από τη πρόσθια υπόφυση, αναστέλλει την έκκριση της ντοπαμίνης, με συνέπεια την άρση αναστολής της έκκρισης προλακτίνης.^(32,33,34)

Η αύξηση της προλακτίνης αναστέλλει την έκκριση της ορμόνης απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης (Gn RH) από τον υποθάλαμο, που ευθύνεται για την έκκριση από τη πρόσθια υπόφυση της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).⁽³⁵⁾

β.- **Το γονίδιο CLCF1** επάγει τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης, της γλυκοπρωτεΐνης gp 130 – κοινού υποδοχέα με την ιντερλευκίνη – 6 (IL-6), του παράγοντα αναστολέα λευχαιμίας του υποδοχέα β και του παράγοντα μετεγγραφής STAT 3. Επίσης το CLCF1 εμπλέκεται στην επαγωγή της ιντερλευκίνης IL-1 (μέσω επαγωγής της κορτικοστερόνης και της ιντερλευκίνης IL-6), του αμυλοειδούς A του ορού και προκαλεί υπερπλασία των β-λεμφοκυττάρων.⁽³⁶⁾

Αυτή η κυτοκίνη μπορεί να ενεργοποιήσει τα β- λεμφοκύτταρα με τη διέγερση του υποδοχέα gp 130(CD 130).

Υπάρχουν πολλές πρωτεΐνες που συνδέονται με τη gp 130 εκτός της IL-6, όπως η καρδιοτροφίνη (CT-1), ο ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας (LIF ή CD 118), ο ακπνωτός νευροτροφικός παράγοντας (CNTF), η ογκοστατίνη M (OSM), η ιντερλευκίνη 11(IL-11).⁽³⁷⁾

Το γονίδιο gp 130 είναι σημαντικό για διαφορετικές συμπλοκές σηματοδότησης, με συνέπεια να παρουσιάζονται διαταραχές ανάπτυξης μυοκαρδίου, αιμοποιητικά προβλήματα από σπλήνα και ήπαρ, αύξηση των ογκογενέσεων σε εγκέφαλο, παχύ έντερο και μεταστάσεων σε καρκίνο μαστού.⁽³⁸⁾

Τέλος, με **το γονίδιο STAT3**, προκαλείται διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, με συνέπεια να εμφανίζονται νοσήματα ανοσοποιητικού.⁽³⁹⁾ Η απώλεια λειτουργίας από μετάλλαξη του γονιδίου STAT3 προκαλεί το Hyper immunoglobulin E syndrome⁽⁴⁰⁾, επαναλαμβανόμενες μολύνσεις, διαταραχές οστών και ανάπτυξης δοντιών. Στη φωσφορυλίωση του γονιδίου STAT3 εμπλέκονται ο Epidermal Growth Factor Receptor που η διαταραχή δραστηριότητας του προκαλεί καρκίνο επιθηλίου, πνευμόνων και ορθού, γλοιωβλάστωμα, αλλά και ψωρίαση, έκζεμα και αρτηριοσκλήρυνση.^(41, 42, 43, 44)

Τα αντιδραστικά είδη Οξυγόνου (ROS), ενεργοποιούν το γονίδιο STAT3 και μεσολαβούν στην απελευθέρωση από τα αιμοπετάλια του υποδοχέα αυξητικού παράγοντα (PDGF-R) στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο αιμοπεταλιακός αυτός παράγοντας εμπλέκεται στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση⁽⁴⁵⁾, αλλά και στην εκδήλωση πολλών ασθενειών και καρκίνων.⁽⁴⁶⁾

Ο CNTF είναι γονίδιο που παίζει ρόλο στη παρεμπόδιση της καταστροφής του νευράξονα σε περιπτώσεις φλεγμονωδών προσβολών. Μετάλλαξη αυτού του γονιδίου οδηγεί σε νευροτροφική ανεπάρκεια, χωρίς να ανευρίσκεται συγκεκριμένη νευρολογική νόσος.⁽⁴⁷⁾

Συnergάζεται επίσης με το γονίδιο Zinc Finger Protein (ZF 91) που παίζει ρόλο στη σύνθεση DNA και RNA πρωτεϊνών και επηρεάζει αρνητικά τη σύνθεση οστεοβλαστών.⁽⁴⁸⁾

γ. – Η πρωτεΐνη MYD 88^(49, 50, 51, 52, 53):

1. - Ενώνεται από μόνη της με τις ακολουθίες του DNA και ελέγχει το ρυθμό μετεγγραφής των γενετικών πληροφοριών από το DNA στο mRNA για ειδικά γονίδια. Προωθεί ή μπλοκάρει δηλαδή τη πρόσληψη της RNA polymerase.

2. - Ενώνεται με άλλες πρωτεΐνες για να σηματοδοτήσει μετεγγραφές διαφόρων σύμπλοκων υποδοχέων όπως τους **Toll-like receptors (TLRs)** που παίζουν σπουδαίο ρόλο στο έμφυτο ή μη ειδικό αμυντικό ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα των κυττάρων φρουρών όπως τα μακροφάγα και τα Τ-λεμφοκύτταρα, για να αναγνωρίσουν τα επιθετικά μόρια που προέρχονται από βακτηρίδια, μόλις αυτά παραβιάσουν φυσικά εμπόδια, όπως το δέρμα ή τον εντερικό βλεννογόνο και να ενεργοποιήσουν την κυτταρική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος.⁽⁵⁴⁾

3. - Ειδικότερα ενεργοποιεί τη μετεγγραφή του παράγοντα **NF-kB** (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) και της Mitogen-activated protein kinase.

Ο NF-kB εμπλέκεται στη κυτταρική απόκριση από ερεθίσματα όπως: stress, κυτοκίνες, υπεριώδης ακτινοβολία, οξειδωμένη LDL και ανιγόνα από μικρόβια και ιούς. Επίσης έχει ρυθμιστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσοποιητικής απόκρισης στη φλεγμονή με τις κ-ελαφρές αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών.⁽⁵⁵⁾ Εσφαλμένη ρύθμιση του NF-kB συνδέεται με καρκίνο, φλεγμονή, ασθένειες ανοσοποιητικού, σηπτικό shock, ιώσεις, ανοσοποιητική ανεπάρκεια, αλλά και διαταραχές στη πλαστικότητα των συνάψεων και της μνήμης^(56,57) και προκαλεί CD3 +, με παράλληλη ατελή ωρίμανση και πολλαπλασιασμό των T – λεμφοκυττάρων.⁽⁵⁸⁾ Τέλος ο NF-kB ρυθμίζει την ανάπτυξη και ωρίμανση των δενδριτών, ιδιαίτερα των λεπτών δενδριτικών μεμβρανωδών προβολών που παίζουν ρόλο στις συνάψεις.^(59, 60)

Ο NF-kB ρυθμίζει τα γονίδια που ελέγχουν το κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση τους. Έτσι πολλοί τύποι καρκίνου συνδέονται με τη δυσλειτουργία του, εξ αιτίας διαταραχής έκφρασης γονιδίων που θα προκαλέσει το κυτταρικό θάνατο και την απόπτωση.⁽⁶¹⁾

Επειδή ο NF-kB ελέγχει και πολλά γονίδια της φλεγμονής, δεν είναι παράδοξο να είναι σε χρόνια υπερέκκριση σε πολλές φλεγμονώδεις νόσους όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η αρθρίτιδα, η σήψη, η γαστρίτιδα, το άσθμα, η αρτηριοσκλήρυνση⁽⁶²⁾ και σε άλλες παθολογικές περιπτώσεις όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα⁽⁶³⁾, η σχιζοφρένεια⁽⁶⁴⁾ και η καταβολική σαρκοπενία των καπνιστών.⁽⁶⁵⁾

Οι P38 mitogen-activated protein kinases είναι τέσσερις και είναι υπεύθυνες στην ανταπόκριση στο ερέθισμα του stress όπως από κυτοκίνες, υπεριώδη ακτινοβολία, θερμικό ή ωσμωτικό shock, ενδοτοξίνες (lipopolysaccharides - LPS), κυτταρικούς παράγοντες ανάπτυξης (πολλαπλασιασμού, επούλωσης, διαφοροποίησης).⁽⁶⁶⁾ Παίζουν ρόλο σηματοδότησης στη κυτταρική διαφοροποίηση, την απόπτωση και την αυτοφαγία.⁽⁶⁷⁾

4.- Η ανεπάρκεια της MYD 88 σχετίζεται στη πρόκληση νόσου Alzheimer's σε γονιδιακό μοντέλο ποντικών.⁽⁶⁸⁾

5.- Η μετάλλαξη της MYD88 στη θέση 265 με αλλαγή της leucine σε proline έχει παρατηρείται στη πλειοψηφία των λεμφωμάτων στον άνθρωπο όπως στους διάφορους τύπους του Diffuse Large B-cell Lymphoma⁽⁶⁹⁾ και της Waldenstrom's Macroglobulinemia.⁽⁷⁰⁾

6.- Η Myd88 αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες όπως τις TLR 4⁽⁷¹⁾, Interleukin 1 receptor, type I⁽⁷²⁾ RAC1⁽⁷³⁾ IRAK2⁽⁷⁴⁾ και IRAK1.⁽⁷⁵⁾ Απλοί νουκλεοτιδικό πολυμορφισμοί της MYD 88 έχουν βρεθεί σε διάφορες φλεγμονώδεις νόσους⁽⁷⁶⁾ και είναι υπεύθυνοι για αυτο - άνοσα νοσήματα όπως η ελκώδης κολίτιδα.⁽⁷⁷⁾

δ.- Η **Metallothionein-2** είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται στο γονίδιο MT2A και ανηδρά με τη Serine/threonine-protein kinase D1⁽⁷⁸⁾ μέσα στο κυταρόπλασμα των αδρανών β- λεμφοκυτάρων και μαστοκυτάρων για να μετακινηθούν γρήγορα στην κυταρική μεμβράνη, μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα του ανιγόνου. Μετά την εμπλοκή του υποδοχέα ανιγόνου και σε χρόνο 10 λεπτών επιστρέφει στο κυταρόπλασμα, ενώ η κυταρική μεμβράνη μένει ενεργοποιημένη για πολλές ώρες. Έτσι η Metallothionein-2 μαζί με τη κινάση σερίνης PKD χρονικά και χωρικά διαδίδουν σήματα υποδοχέα ανιγόνου μακριά από την μεμβράνη του κυταροπλάσματος.⁽⁷³⁾

Διαταραχές έκφρασης της Metallothionein-2 προκαλούν παχυσαρκία⁽⁷⁹⁾, μεταφλεγμονώδεις βλάβες σε ήπαρ και πνεύμονες, επιδερμική υπερπλασία και γλοΐωση.^(80, 81) Ιδιαίτερα αυξάνεται σε περιπτώσεις οξειδωτικού stress, που προκαλείται από εναποθέσεις αμυλοειδούς.⁽⁸²⁾

7.1.8.- Οργανοφωσφορικά και μετάλλαξη ογκογενετικού γονιδίου MYC

Έχουν καταγραφεί οι βλάβες στο DNA των λεμφοκυτάρων στο περιφερικό αίμα σε άτομα που εκτέθηκαν στα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα chlorpyrifos και diazinon. Ο εγκέφαλος που είναι πολύ επιδεκτικός στο οξειδωτικό stress, υφίσταται βλάβες για διάφορους λόγους, όπως οι αυξημένες ανάγκες του σε οξυγόνο, οι υψηλές μεταβολικές ανάγκες του σε γλυκόζη, επειδή έχει πολλά προς οξείδωση λιπαρά οξέα και μικρή ανιοξειδωτική δυνατότητα. Χορηγώντας πειραματικά σε ποντίκια πολύ μικρές δόσεις Sarin, χωρίς να προκληθούν σπασμοί ή άλλα συμπτώματα, παρατηρήθηκαν όψιμοι αποπρωτικοί θάνατοι εγκεφαλικών νευρώνων στον εγκεφαλικό φλοιό, στον ιππόκαμπο, στα κύπαρα pyrkinje στη παρεγκεφαλίδα με ιστοπαθολογικά ευρήματα. Με ακόμα μικρότερες δόσεις Sarin, χωρίς συμπτώματα και χωρίς παθολογοανατομικά ευρήματα στο εγκέφαλο ένα μήνα μετά τη διακοπή έκθεσης, αλλά με συστηματική έκθεση για ένα χρόνο, παρατηρήθηκαν αποπρωτικοί θάνατοι εγκεφαλικών νευρώνων από τις ίδιες περιοχές. Αυτά τα αποτελέσματα, δείχνουν πως:

α.- αισθητικοκινητικές διαταραχές(περιφερικές πολυνευροπάθειες) σε ανθρώπους και ζώα προκαλούνται από μακροχρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις οργανοφωσφορικών, διαταραχές που επιδεινώνονται και μετά την διακοπή της έκθεσης

β.- Τα οργανοφωσφορικά αναστέλλουν τα ένζυμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (OXPHOS) στα μιτοχόνδρια, διαδικασία που θα μετατρέψει με οξείδωση τα θρεπτικά συστατικά σε ATP.⁽⁸³⁾

γ.- Τα οργανοφωσφορικά επίσης προκαλώντας επιγενετικά μεταλλάξεις σε γονίδια όπως το MYC (myelocytomatosis oncogene), επηρεάζουν τις βασικές λειτουργίες των μιτοχονδρίων όπως τη γλυκόλυση, την οξειδωτική φωσφορυλίωση και τη μιτοχονδριακή βιογένεση, λειτουργίες που ρυθμίζονται κυρίως από το γονίδιο MYC. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης του είναι εξάντληση του ATP, η σμίκρυνση και η ινώδης ατροφία του μιτοχονδρίου και ο αποπρωτικός θάνατος του κυτάρου.⁽⁸⁴⁾

δ.- Η μετάλλαξη του γονιδίου MYC που ελέγχει την έκφραση του 15% του ανθρώπινου γονιδιώματος και είναι πολύ ισχυρός πρωταρχικός ογκογενετικός παράγοντας⁽⁸⁵⁾, ευθύνεται για την εκδήλωση λεμφωμάτων⁽⁸⁶⁾ και καρκίνων όπως τραχήλου, παχέως εντέρου, μαστού, πνευμόνων και στομάχου⁽⁸⁷⁾. Το γονίδιο MYC παίζει ρόλο στην αναδίπλωση του DNA⁽⁸⁸⁾, στο πολλαπλασιασμό των β-λεμφοκυττάρων⁽⁸⁹⁾, είναι δε καθοριστικό γονίδιο για τη ταυτότητα των βλαστικών κυττάρων, την εμβρυογένεση, την ομοιόσταση των ιστών και τη γήρανση.⁽⁹⁰⁾ Τέλος, είναι σε ερευνητικό πρόγραμμα για παραγωγή του, ως αντι MYC αντικαρκινικό φάρμακο.⁽⁹¹⁾

Η παγκόσμια χρήση των οργανοφωσφορικών και η δυνητική χρήση τους ως χημικά όπλα, καθιστούν καθοριστικής διεθνούς σημασίας την αξιόπιστη ανίχνευση των οργανοφωσφορικών ουσιών που έχουν απορροφηθεί στον ανθρώπινο οργανισμό, με ανταλλαγή δειγμάτων, συγκρίσεις και επιβεβαιώσεις αποτελεσμάτων. Αυτή η ανίχνευση γίνεται με μέτρηση της δραστηριότητας της AChE και BChE. Ο στόχος του οργανοφωσφορικού είναι η AchE. Ωστόσο, πολλά οργανοφωσφορικά και τα αέρια νεύρων αναστέλλουν τη BChE πιο γρήγορα από ότι την AchE, γι' αυτό η BChE είναι πιο ευαίσθητος δείκτης της απορρόφησης.⁽⁹²⁾

7.1.9.- Οργανοφωσφορικά και πρωτεΐνες

Μετά το πόλεμο στο Περσικό κόλπο και από μελέτες, βρέθηκαν οι επιπτώσεις της χρόνιας έκθεσης σε μικρές δόσεις των οργανοφωσφορικών στα γονίδια πρωτεϊνών και DNA. Έτσι, εκτός των άμεσων επιπτώσεων από τη δέσμευση της ακετυλχολινεστεράσης, βουτυλχολινεστεράσης και όλων των αναφερθέντων ενζύμων, παρουσιάζονται επιγενετικές βλάβες (μεταλλάξεις) σε γονίδια, που θα προκαλέσουν κλωνοποιήσεις, κύρια κ - αλύσεων ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM), παραπρωτεΐναιμίες, δυσπλασίες μυελού, τροποποίηση μορφής και λειτουργίας λεμφοκυττάρων. Από τέτοιες βασικές ενδομυελικές στην αρχή βλάβες θα προκύψουν αργότερα λεμφώματα, αυτοάνοσα νοσήματα (σκλήρυνση κατά πλάκας), νευρολογικές διαταραχές (νευρίτιδες, μικτού τύπου αισθητικο-κινητικές πολυνευρίτιδες), φλεγμονώδεις βλάβες με τη μορφή μικρο-αγγειίτιδων, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, αρτηριοσκλήρυνση κ.ά.

Η διατροφή ήταν και παραμένει η κύρια πηγή της έκθεσης ατόμων σε οργανοφωσφορικά. Σύμφωνα με μια έκθεση του 2008 από το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ, σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα των προϊόντων που ελέγχονται από τον οργανισμό, το 28% των κατεψυγμένων βατόμουρων, το 20% του σέλινου, το 27% των πράσινων φασολιών, το 17% των ροδάκινων, το 8% του μπρόκολου και το 25% της φράουλας περιείχαν ίχνη οργανοφωσφορικών.⁽⁹³⁾

Η αντιμετώπιση τέτοιων επιπτώσεων στην υγεία των ανθρώπων δημιουργεί πολλές διαγνωστικές δυσκολίες, θεραπευτικά διλήμματα και εκ των υστέρων τροποποιήσεις των αρχικών διαγνώσεων. Αυτό γιατί τα συμπτώματα είναι ήπια, δεν συνδέονται εύκολα μεταξύ τους και δεν υπάρχει ανεπτυγμένη η

ιατρική σκέψη στις επιπτώσεις μικρών δόσεων οργανοφωσφορικών ουσιών στην υγεία.

Κατά κανόνα χρειάζεται αιματολογικός, οστεομυελικός, απεικονιστικός, σχολαστικός ηλεκτροφυσιολογικός νευρολογικός, γονιδιακός και τοξικολογικός έλεγχος, για να εντοπισθεί η εμπλεκόμενη οργανοφωσφορική ουσία ή έστω η ομάδα της. Σε περιπτώσεις ήπιων συμπτωμάτων και με τη σύμφωνη γνώμη των θεραπειών μπορεί να χορηγηθούν βιταμίνες E(αντιοξειδωτική), A, C, συμπλέγματος B, Zn, K, Mg, Ca, Lecithin, Choline και ινοσιτόλη. Χρειάζεται πρόσληψη άφθονου πόσιμου νερού και αποφυγή κάθε πηγής φωσφόρου.^(94, 95, 96)

7.1.10.- Οργανοφωσφορικά και λιπίδια

Η **Λεκιθίνη** για παράδειγμα είναι μια γενική ονομασία που ορίζει ομάδα λιπαρών ουσιών, που υπάρχουν σε ζωικούς και φυτικούς ιστούς και που αποτελούνται από φωσφορικό οξύ, χολίνη, λιπαρά οξέα, γλυκερόλη, γλυκολιπίδια, τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια (π.χ. φωσφατιδυλοχολίνη, φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, και φωσφατιδυλινοσιτόλη).

Η ανεπάρκεια του ενζύμου Λεκιθίνη: χοληστερυλο-ακυλοτρανσφεράση (LCAT) που προκύπτει από στοχευμένη βλάβη του γονιδίου LCAT στο πονικό συνδέεται με δραματικές μειώσεις στη συγκέντρωση HDL και στη συσσώρευση του εν τω γεννάσθαι HDL στο πλάσμα. Η ανεπάρκεια του LCAT συνδέεται με τη μείωση των ενζύμων παραοξονάσης (PON) και ακετυλυδρολάσης του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF-AH), ένζυμα που αναστέλλονται από τα οργανοφωσφορικά.^(97, 98, 99)

Ο μεταβολισμός της **Choline** και των φωσφολιπιδίων κυταρικής μεμβράνας επηρεάζεται σημαντικά από την έκθεση σε οργανοφωσφορικά, κύρια στο ραβδωτό σώμα, στον ιππόκαμπο, στην παρεγκεφαλίδα. Μετά από πειράματα σε πονίκια όλα τα οργανοφωσφορικά και τα αέρια νεύρων δεσμεύοντας την AchE προκαλούν αύξηση της Ach, της ελεύθερης Choline και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στις παραπάνω περιοχές.⁽¹⁰⁰⁾

Οι επιπτώσεις της επανειλημμένης έκθεσης σε οργανοφωσφορικά στον κύκλο εργασιών των φωσφοϊνοσιπιδίων, το δεύτερο σύστημα αγγελιαφόρου σε συνδυασμό με τις υποκατηγορίες M1 και M3 των μουςκαρινικών υποδοχέων, εξετάστηκαν στον ιππόκαμπο του αρουραίου. Η ελάτωση της AchE προκαλεί λειτουργική μείωση της δραστηριότητας των μουςκαρινικών αυτών υποδοχέων και αλλαγές στην ενσωμάτωση **μυοϊνοσιτόλης** στα φωσφολιπίδια⁽¹⁰¹⁾ με πρόκληση χρόνιων οφθαλμολογικών παθήσεων⁽¹⁰²⁾, ανάπτυξη καρκίνου τραχείας⁽¹⁰³⁾, πρωτοπαθούς γλοιοβλαστώματος εγκεφάλου⁽¹⁰⁴⁾, καρκίνου μαστού⁽¹⁰⁵⁾ σε συνδυασμό με την αύξηση της δραστηριότητας του γονιδίου PI3K και των ενζύμων synthase II του νιτρικού οξειδίου (NOS II) και του παράγοντα πυρήνα κάπτα ελαφριάς αλύσου -ενισχυτή των ενεργοποιημένων B κυττάρων (NF-κB).^(106, 107) Οι PI 3-κινάσες συνδέονται με μία εξαιρετικά ποικιλόμορφη ομάδα κυταρικών λειτουργιών, όπως της κυταρικής ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της κινητικότητας, της επιβίωσης

και της ενδοκυτταρικής διακίνησης. Πολλές από αυτές τις λειτουργίες σχετίζονται με την ικανότητα της κατηγορίας Ι PI 3-κινάσης να ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση Β (PKB, γνωστός και ως Akt) όπως στο μονοπάτι PI3K / AKT / mTOR. Οι p110δ και p110γ ισομορφές ρυθμίζουν διάφορες πτυχές ανοσολογικών αποκρίσεων. Οι PI 3-κινάσες είναι επίσης βασικό στοιχείο του μονοπατιού σηματοδότησης της ινσουλίνης. Ως εκ τούτου υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τον ρόλο της σηματοδότησης PI 3-κινάσης στο σακχαρώδη διαβήτη.

Οι PI3Κινάσες συνδέονται με τους AMPA υποδοχείς και παίζουν ρόλο στη προσυναπτική λειτουργία των glutamatergic συνάψεων.⁽¹⁰⁸⁾ Επίσης οι PI3Κ φωσφορυλιώνονται σε NMDA υποδοχείς που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των ενζύμων CaMKII(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase).⁽¹⁰⁹⁾

7.2.- Η μείωση της καρβοξυλεστεράσης (HCE 1) από Ors ευθύνεται για non-Hodgkin lymphoma ή β – λεμφοκυτταρική λευχαιμία, για μείωση της υδρόλυσης στο ήπαρ των Xenobiotics όπως dioxins, Polychlorinated biphenils και άλλων μη φυσικών ουσιών όπως των αλογονομένων υδρογονανθράκων.^(110, 111)

7.3.- Αναστέλλουν τις πρωτεάσες σερίνης π.χ. trypsin και chymotrypsine ^(112, 113, 114), που είναι το 1/3των πρωτεασών και παίζουν ρόλο στη πλαστικότητα των συνάψεων, στη μάθηση, μνήμη, νευροπροστασία, επούλωση πληγών, κυτταρική σηματοδότηση, φλεγμονές, πήξη αίματος, επεξεργασία πρωτεϊνών.^(115, 116, 117)

Η έλλειψη trypsin προκαλεί άσθμα, συριγμό, εμφύσημα, μείωση σωματικής δραστηριότητας, επαναλαμβανόμενες φλεγμονές πνευμόνων, κόπωση, ταχυκαρδία, προβλήματα όρασης, απώλεια βάρους κ. ά. ⁽¹¹⁸⁾. Η έλλειψη απίitrypsin προκαλεί εμφύσημα, λοιμώξεις πνευμόνων, απώλεια βάρους, ίκτερο, ηπατομεγαλία, ασκίτη, πυλαία υπέρταση κ.ά. ⁽¹¹⁹⁾

7.4.- Επίσης αναστέλλουν την Human Paraoxanase - HuPON 1 ^(120, 121, 122, 123, 124, 125), ανθηρωματικό ένζυμο εξαρτώμενο από το Ca που συνδέεται με τη HDL και δεσμεύει τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια. Επίσης, η ενεργός θέση της παραοξανάσης είναι απαραίτητη για τη προστασία της οξειδωσης της LDL και της αρτηριοσκλήρυνσης. ⁽¹²⁶⁾

Η HuPON 1 έχει χρήση antidotou σε δηλητηριάσεις από Ors. Έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες για την αναστολή αυτού του ενζύμου στους εκτεθειμένους σε χημικά όπλα κατά το πόλεμο στο Περσικό κόλπο. ^(127, 128)

7.5.- Οι Φωσφολιπάσες A2 ^(129, 130) διασπούν τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, μειώνουν την αρτηριακή πίεση, αναστέλλουν τη πήξη αίματος και ενεργοποιούν τη παραγωγή των ανφλεγμονωδών προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Η αναστολή των φωσφολιπασών A2 προκαλεί υπέρταση, θρομβώσεις, αύξηση φλεγμονών και οι διαταραχές μεταβολισμού του

αραχιδονικού συμβάλλει στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως τη νόσο Alzheimer's κ.ά.

Για τις λιπάσες και τις υπεροξειδάσες των λιπιδίων^(131, 132) τα αέρια νεύρων, σε πειράματα σε ποντίκια, προκαλούν αύξηση με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα των συνολικών λιπιδίων, των φωσφολιπιδίων, της χοληστερόλης, των λιπαρών οξέων, των γαγγλιοσιδίων στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, τη παρεγκεφαλίδα, το στέλεχος εγκεφάλου και το N.M.

7.6.- Τα αέρια νεύρων και τα Ops διαταράσσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης και ενεργοποιούν την λειτουργία των επινεφριδίων.

Με μηχανισμό νεογλυκογένεσης παρατηρείται αναστρέψιμη αύξηση του σακχάρου αίματος σε 2 ώρες από την έκθεση σε Ops. Το Malathion π.χ. αναστέλλει την AChE στο πάγκρεας και η υποχώρηση του σακχάρου σε 4 ώρες μετά σημαίνει επαναδραστικοποίηση του ενζύμου.

Η αύξηση των κρουσμάτων οξείας παγκρεατίτιδας σε εκτεθέντες σε Dimethoate αποδίδεται στην αύξηση του οξειδωτικού stress και στην αύξηση της δράσης των υπεροξειδασών λιπιδίων.

Μετά από χορήγηση cerhate and monocrotorphos παρατηρείται αύξηση έκκρισης γλυκοκορτικοειδών και αμινο ορμονών δηλ. κορτιζόλης και κορτικοστερόνης από το φλοιό επινεφριδίων και κάτω από τον έλεγχο του υποθάλαμο - υποφύσιο -επινεφριδιακού άξονα.⁽¹³³⁾

7.7.- Τα αέρια νεύρων και οι οργανοφωσφορικές ουσίες δεσμεύοντας την AchE επιτρέπουν τη συνεχή επίδραση της Ach στους μουσκαρινικούς και νικοτινικούς μετασυναπτικούς υποδοχείς και **αναστέλλουν άμεσα την ενζυματική δράση των ενζύμων adenylate cyclase (AC III) και guanilate cyclase**, που είναι επί της κυτταρικής μεμβράνας δευτερογενείς σηματοδότες.⁽¹³⁴⁾ Η adenylate cyclase και με τη καταλυτική βοήθεια Mg αποσπά δύο φωσφορικά από την Adenosine triphosphate (ATP) και παράγει τη cyclic Adenosine Monophosphate – cAMP. Η cAMP ενώνεται και ενεργοποιεί τη πρωτεΐνη κινάση A που στη συνέχεια μπορεί να φωσφορυλιώσει χιλιάδες ουσίες στόχους και είναι υπεύθυνο ένζυμο για τα κανάλια των κυκλικών νουκλεοτιδίων (cyclic nucleotide – gated ion channels). Η σύνδεση του cAMP χρησιμοποιείται ως οδός μεταγωγής σήματος για πολλές ορμόνες όπως:

ADH – Εκκρίνεται από τα V2 κύτταρα της οπίσθιας υπόφυσης και προκαλεί τη κατακράτηση νερού από νεφρούς.

GHRH – Εκκρίνεται από τα σωματοτροφικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης και ενεργοποιεί τη σύνθεση και απελευθέρωση της ορμόνης GH

GHIH – Εκκρίνεται από τα σωματοτροφικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης και αναστέλλει τη σύνθεση και απελευθέρωση της GH

CRH – Εκκρίνεται από τη πρόσθια υπόφυση και ενεργοποιεί και απελευθερώνει την ACTH

ACTH – Εκκρίνεται από τη ζώνη fasciculata του φλοιού των επινεφριδίων και προκαλεί τη σύνθεση και απελευθέρωση της κορτιζόλης.

TSH – Ενεργοποιεί τη σύνθεση και απελευθέρωση της πλειονότητας της T4 του θυρεοειδούς αδένου.

LH – Ενεργοποιεί την ωρίμανση των ωοθηλακίων και την ωορρηξία στις γυναίκες και ενεργοποιεί τη παραγωγή τεστοστερόνης και τη σπερματογένεση στους άνδρες.

FSH – Ενεργοποιεί την ανάπτυξη ωοθηλακίων στις γυναίκες και τη σπερματογένεση στους άνδρες.

PTH – Εκκρίνεται από τα κύτταρα του παραθυρεοειδούς αδένου και τους PTH1 υποδοχείς στους νεφρούς –οστά και από τους PTH2 υποδοχείς στο ΚΝΣ, στο πάγκρεας, στους όρχεις, στον εγκέφαλο και στο πλακούντα.

Calcitonin – Εκκρίνεται από υποδοχείς στο έντερο, οστά, νεφρούς και εγκέφαλο και μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου αίματος.

Glucagon – Εκκρίνεται από το ήπαρ και προκαλεί διάσπαση του γλυκαγόνου.

hCG – Εκκρίνεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη του πλακούντα και ενεργοποιεί τη κυτταρική διαφοροποίηση, έχοντας και δυνητικό ρόλο στην απόπτωση.

Epinephrine – Εκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της νηστείας, όταν το σώμα είναι σε μεταβολική απειλή και ενεργοποιεί μαζί με το γλυκαγόνο τη διάσπαση του.

Στο ήπαρ, η εξωκυτάρια αδρεναλίνη συνδεδεμένη με G πρωτεΐνη (guanine nucleotide-binding protein) σηματοδοτεί την παραγωγή της AC III που με έντονα σήματα στο κυταρόπλασμα παράγεται cAMP για αποθήκευση ενέργειας. Η AC III αυξάνει με τις Gs πρωτεΐνες και αναστέλλεται με τις Gi πρωτεΐνες.

Η αναστολή της guanylate cyclase αναστέλλει τη μετατροπή της guanosine triphosphate (GTP) σε cyclic guanosine monophosphate cGMP .

Η cGMP ενεργοποιεί τη protein kinase G που ενεργοποιεί τις phosphatases που απενεργοποιούν τις ελαφρές αλυσίδες της myosin. Οι ελαφρές αλυσίδες Myosin παίρνουν μέρος στη μυϊκή σύσπαση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών, η αγγειοδιαστολή και η ρύθμιση του τόνου αγγείων και αεραγωγών, της έκκρισης ινσουλίνης και της κινητικότητας του εντέρου.

7.8.- Τα OPS αναστέλλουν τόσο τη c GMP, όσο και τις phosphatases, με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση.⁽¹³⁵⁾ Η cGMP παράγεται από τη guanylyl cyclase όταν το ενδοκυττάριο ασβέστιο είναι χαμηλό, επιτρέπει από τα κανάλια της να μπει το ασβέστιο στο κύτταρο και διασπάται από τις phosphodiesterases.⁽¹³⁶⁾ Η Guanylate Cyclase C (GC-C) είναι ένζυμο κύρια στους νευρώνες του εντέρου

και η ενεργοποίηση του αυξάνει τη δραστηριότητα των κυτάρων που ελέγχονται από glutamate and acetylcholine υποδοχείς που ρυθμίζουν τις εκκρίσεις του εντερικού επιθηλίου. Επίσης βρίσκονται και στα σώματα και στους δένδριτες των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του μεσεγκεφάλου, περιοχή που παίζει σημαντικό ρόλο στις διαταραχές προσοχής και υπερκινητικής συμπεριφοράς καθώς και στο ραβδωτό σώμα που έχει ρόλο στη νόσο Parkinson's. Η ενδοκυττάρια αύξηση της GC-C και της cGMP στο πτωχό σε dopamine ραβδωτό σώμα συνδέεται με τα συμπτώματα Parkinson's και επηρεάζει τη πλαστικότητα και την αμεσότητα μετάδοσης του ερεθίσματος. Από μελέτη⁽¹³⁷⁾, μετά από έκθεση σε αέρια νευρών μειώνεται η προσωρινή αύξηση των GC-C και της cGMP στο ραβδωτό σώμα και απορυθμίζεται η παραγωγή ντοπαμίνης και glutamate.

Η G. Cyclase είναι ένζυμο υπεύθυνο για τη φωτομετατροπή κύρια στα κωνία, αλλά και στα ραβδία στο οφθαλμό. Η είσοδος του φωτός προκαλεί πτώση του ενδοκυττάρου Ca με αποτέλεσμα αύξηση της GC και ενεργοποίηση του μηχανισμού προσαρμογής. Η έκθεση σε αέρια νεύρων είναι γνωστό ότι προκαλεί θάμβος όρασης.

Η GC ενωμένη με αίμη ενεργοποιεί τη σύνδεση της με υποδοχείς του νευροδιαβιβαστή μονοξειδίου του αζώτου (NO).

7.9.- Το φυλλικό οξύ δεν παράγεται de novo στον άνθρωπο. Το φυλλικό οξύ μετατρέπεται στον άνθρωπο με τη βοήθεια του δότη ηλεκτρονίων nicotinamide adenine dinucleotides NADH σε dihydrofolate –DHF (dihydrofolic acid), που με τη βοήθεια του ενζύμου dihydrofolate reductase μετατρέπεται σε tetrahydrofolate –THF (tetrahydrofolic acid). Το THF με μεθυλίωση από μετατροπή της σερίνης σε γλυκίνη μετατρέπεται σε N5, N10-Methylene-THF, συστατικό που χρησιμοποιείται για σύνθεση πουρινών, πυριμιδινών, DNA, RNA και με τη βοήθεια της Methylene Tetrahydro Folate Reductase (MTHFR) και με ενδιάμεση τη N5 Methyl-THF μετατρέπεται πάλι σε THF και το ελεύθερο μεθύλιο το δεσμεύει η B12 για να βοηθήσει μαζί με τη methionin synthetase τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη. Είναι απαραίτητο στο μεταβολισμό του κυτάρου και συμμετέχει στη μεταφορά ενός ατόμου άνθρακα στη σύνθεση των νουκλεϊνικών οξέων, του DNA, RNA και άλλων πρωτεϊνών. Η απουσία του από τα κύτταρα δεν επιτρέπει τη διαίρεση τους. Η ελάτωση του στερεί το DNA από μεθυλίωση, αυξάνεται η ομοκυστεΐνη που είναι δείκτης καρδιαγγειακών παθήσεων⁽¹³⁸⁾ και εγκεφαλικών επεισοδίων⁽¹³⁹⁾, εμποδίζεται ο σχηματισμός πουρινών, πυριμιδινών. Είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος του στη βοήθεια του για τη ταχεία διαίρεση και ανάπτυξη των κυτάρων, όπως συμβαίνει στη εμβρυϊκή και τη πρώιμη παιδική ηλικία. Παιδιά και ενήλικες χρειάζονται το φυλλικό οξύ για τη παραγωγή υγιών ερυθροκυττάρων στο αίμα και για τη πρόληψη μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στα αναπτυσσόμενα έμβρυα συμμετέχει στην αύξηση των ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα (δισχιδής ράχη, ανεγκεφαλία, εγκεφαλοκλήλη), του προσώπου (χειλοσχιστία)⁽¹⁴⁰⁾, της καρδιάς (συγγενείς καρδιοπάθειες), του ουροποιητικού και μυοσκελετικού συστήματος. Τα συνήθη συμπτώματα είναι διάρροια, αναιμία, ασθενική αναπνοή, περιφερική

νευροπάθεια, επιπλοκές εγκυμοσύνης (πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης, εμβρυϊκές αναπτυξιακές διαταραχές, αυτόματες αποβολές, αποκόλληση πλακούντα και προ-εκλαμψία), νοητική σύγχυση, ελλείμματα μνήμης και γνώσης, νοητική έκπτωση, οίδηματώδη γλώσσα, στοματικό και πεπτικό έλκος, πονοκέφαλο, αίσθημα παλμών, ευερεθιστότητα και διαταραχές συμπεριφοράς. Συμβάλλει επίσης στην ωρίμανση των ωαρίων, στην γονιμοποίηση^(141, 142, 143), στην εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου και στο περιορισμό των συμπτωμάτων στην εμμηνόπαυση.⁽¹⁴⁴⁾

Ένας σοβαρός μηχανισμός πρόκλησης τέτοιων επιπτώσεων είναι και η αναστολή ή ο περιορισμένος ρόλος της δράσης του φυλλικού οξέος στις έγκυες που καπνίζουν ή συμμετέχουν σε εμπόλεμες περιοχές από αναστολή του ενζύμου dihydrofolate reductase από χημικούς αναστολείς είτε είναι agent orange (Βιετνάμ), είτε είναι αλκυλιωτικοί παράγοντες (πόλεμος κόλπου). Η ενδομήτρια διαταραχή μεθυλίωσης γονιδίων όπως του insulin-like growth factor 2 gene (IGF2) συμμετέχει στη πρόκληση των αναπτυξιακών διαταραχών και ελλειμμάτων που έχουν περιγραφεί και συμβάλλει επιγενετικά στην εκδήλωση στους ενήλικες παθήσεων όπως διαβήτη τύπου 2 και διαταραχών φάσματος αυτισμού.^(145, 146)

Δίαιτες με υψηλά ποσά φυλλικού οξέος μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων παχέος εντέρου⁽¹⁴⁷⁾, προστάτου⁽¹⁴⁸⁾, μαστού⁽¹⁴⁹⁾, νευροβλαστώματος.⁽¹⁵⁰⁾

Η έλλειψη φυλλικού οξέος και η αύξηση της ομοκυστεΐνης της μητέρας, καθώς επηρεάζουν τη μεθυλίωση του DNA, τις γλουταματεργικές μεταδόσεις και τη μιτοχονδριακή λειτουργία είναι σε θέση να επηρεάσουν μεταβολικά στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, με επιγενετική ρύθμιση και να ενσωματώσουν τις περιβαλλοντικές επιδράσεις σε γονίδια.⁽¹⁵¹⁾

Το φυλλικό οξύ επηρεάζει τους υποδοχείς νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης στον εγκέφαλο και με γονιδιακές μεταβολές έχει ρόλο στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου αφού η αύξηση της ομοκυστεΐνης σε πειράματα αυξάνει σημαντικά την ευπάθεια των νευρώνων στον ιππόκαμπο από τοξική διέγερση ή οξειδωτική βλάβη. Η ομοκυστεΐνη προκαλεί βλάβη στο DNA και νέκρωση κυτάρων (απόπτωση) σε νευρώνες του ιππόκαμπου.⁽¹⁵²⁾

Επίσης μελέτες τεκμηριώνουν τη σχέση ανεπάρκειας φυλλικού οξέος νευρολογικών διαταραχών⁽¹⁵³⁾ και κατάθλιψης, γι' αυτό και έχει χορηγηθεί με θετικά αποτελέσματα μαζί με SSRIs.^(154, 155, 156) Ο ρόλος του φυλλικού οξέος στη ταχεία κυτταρική διαίρεση χρησιμοποιείται στη χημειοθεραπεία με τα ανι – φολικά φάρμακα methotrexate (αναστολέας της dihydrofolate reductase-DHFR), που εμποδίζει τη μετατροπή του ανενεργού DHF-dihydrofolate στο ενεργό THF-tetrahydrofolate⁽¹⁵⁷⁾ και με το ολιγότερο τοξικό της methotrexate παράγωγο του N5,N10 Methylene-THF του Folinic acid.

Αφού το THF παίζει ρόλο στη σύνθεση πουρινών και thymine που θα υποστηρίξουν τη σύνθεση DNA, το THF είναι απαραίτητο στη κυτταρική διαίρεση.⁽¹⁵⁸⁾ Η ανεπάρκεια φυλλικού που θα μπλοκάρει τη σύνθεση thymine και πουρινών ή φάρμακα που αντιδρούν με το μεταβολισμό του φυλλικού, έχουν ως

αποτέλεσμα την ελάττωση της κυτταρικής διαίρεσης και ανάπτυξης. Τέτοιες ουσίες είναι το Thiosalicylic acid ή o-mercaptobenzoic acid που χρησιμοποιείται για τη παραγωγή του οργανουδραργυρικού συντηρητικού βακτηριδιοκτόνου των εμβολίων thimerosal, που έχει ενοχοποιηθεί για αλλεργικές ανηδράσεις (Uter W, Ludwig A, Balda BR (2004)^(159, 160) και αυτισμό.^(161, 162, 163, 164)

Στον οργανισμό το thimerosal μεταβολίζεται ή διασπάται σε τοξικό ethylmercury (C₂H₅Hg⁺) and thiosalicylate⁽¹⁶⁵⁾ που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό και πλακουντιακό φραγμό.⁽¹⁶⁶⁾

7.10.- Χρόνιες ιώσεις από ανοσοκαταστολή και μεθυλίωση

Παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια ιογενή λοίμωξη⁽⁸⁰⁾ είναι:

A.- Η μειωμένη απόκριση T κυτάρων λόγω μετάλλαξης του γονιδίου MTHFR, η οποία εμποδίζει τη σύνθεση του DNA που απαιτείται για τη κλωνική επέκταση T κυτάρων.

B.- Η μειωμένη απόκριση B κυτάρων, λόγω της έλλειψης βοηθητικών T-κυτάρων, και T-ρυθμιστικών κυτάρων.

Γ.- Η περαιτέρω επαγωγή της IDO με ιντερφερόνη γάμμα.

Δ.- Η ιντερφερόνη γάμμα έχει αναφερθεί να αυξάνει την εντερική διαπερατότητα και διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού

Ε.- Η αυξημένη IDO έχει επιπτώσεις στην αυτοανοσοποίηση σε σχέση με τη μη αυτοανοσοποίηση

ΣΤ.- Μειωμένη απόδοση εμβολίων, αυξημένο ιικό φορτίο

Z.- Η φύση των ίδιων των ρετροϊών

Το ένζυμο IDO και με τις δύο μορφές του δρα στα πρώτα μεταβολικά βήματα και διασπά το ουσιώδες αμινοξύ tryptophan, που η έλλειψη της προκαλεί αναστολή του κυτταρικού κύκλου και θάνατο των T – κυτάρων και επιπλέον οι κατά τη διάσπαση της μεταβολίτες είναι τοξικοί στα T- κύτταρα. Επιπλέον το IDO ενεργοποιεί την υποκατηγορία των ρυθμιστικών T- κυτάρων που διακόπτουν τη κυτταρική ανοσία των T – κυτάρων στο τέλος της ανοσολογικής αντίδρασης.

Το συνολικό τελικό αποτέλεσμα της λειτουργίας του IDO είναι μια αναστολή της ανοσοαπόκρισης, εξ αιτίας της ένωσης του ανιγόνου-4 (CTLA-4) των πρωτεϊνών των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων και με το προγραμματισμένο θάνατο 1 (PD-1) στην ομάδα πρωτεϊνών που ευθύνονται για τον ανοσοποιητικό έλεγχο. Με αυτό τον τρόπο κατά τα η μετατροπή του υγιούς κυττάρου σε καρκινικό παρακάμπτεται το ανοσοποιητικό σύστημα

δεσμεύοντας τις πρωτεΐνες ελέγχου με IDO και προκαλώντας υπερέκφραση των γονιδίων για αυτές τις πρωτεΐνες στα καρκινικά κύτταρα, αμβλύνοντας έτσι την ανοσοαπόκριση.^(167, 168)

Η αποσύνθεση του m RNA είναι ρυθμιστικός μηχανισμός αλλαγής έκφρασης γονιδίων στα T- λεμφοκύτταρα και απ' αυτόν γίνονται εκατοντάδες μετεγγραφές πρωτεϊνών (κυτοκίνες, υποδοχείς επιφάνειας, ρυθμιστικές πρωτεΐνες μετεγγραφής, παράγοντες μετεγγραφής, ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και ρυθμιστές της απόπτωσης σήματος) που θα προκαλέσουν ανοσολογικές τροποποιήσεις ανάλογες με τα εξωτερικά ερεθίσματα.⁽¹⁶⁹⁾

Η ελάτωση μεθυλίσεων από μεταλλάξεις και η αποσύνθεση του mRNA προκαλεί μείωση σύνθεσης DNA και αλλαγή έκφρασης γονιδίων στα T – λεμφοκύτταρα, έλλειψη T-βοηθητικών και T- ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων που θα μειώσουν την ανοσολογική απόκριση των β- λεμφοκυττάρων και θα έχουν σαν αποτέλεσμα την ανοσολογική τροποποίηση και την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων. Κλασική περίπτωση η θυρεοειδίτιδα Hashimoto που πιθανότατα οφείλεται σε γενετική ανωμαλία της κυτταρικής ανοσίας κατά την οποία τα κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα δεν καταστέλλονται επαρκώς με συνέπεια να ενεργοποιούνται τα B λεμφοκύτταρα και τα οποία παράγουν αντισώματα που ανηδρούν με θυρεοειδικά αντιγόνα.

Με την πάροδο του χρόνου ο θυρεοειδής διηθείται από λεμφοκύτταρα, τα θυλάκια του θυρεοειδούς καταστρέφονται, το κολλοειδές εξαφανίζεται και εμφανίζεται ήπια έως μέτρια ίνωση του θυρεοειδούς, πιο εκτεταμένη στην ατροφική μορφή της θυρεοειδίτιδας.
(<http://medlabgr.blogspot.com/2011/10/hashimoto.html#ixzz3Lz7VXcJY>).

Οι διαταραχές μεθυλίωσης και οι μεταφραστικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών μπορεί να είναι ζωικής σημασίας για την ικανότητά τους να επάγουν προστατευτικά την ανοσολογική συμπεριφορά των T-κυττάρων στην αντιμετώπιση μολυσματικών ασθενειών όπως η φυματίωση.⁽¹⁷⁰⁾

Οι ιοί και τα βακτηρίδια μπαίνουν στα κύτταρα με τη χρήση υποδοχέων επιφανείας. Ο Streptococcus, Ο ιός του έρπητα, ο ιός της ιλαράς χρησιμοποιούν τον ίδιο υποδοχέα για να μπουν σε κύτταρα. Οι ιοί είτε αυξάνοντας τη glutamate είτε τις MT πρωτεΐνες βάζουν τα μέταλλα που έχουν παγιδεύσει μέσα στα προσβληθέντα κύτταρα. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι MT-I και MT-II αυξάνονται πολύ σε πνεύμονες και ήπαρ μετά από πρόκληση λοίμωξης από ιό γρίπης.⁽¹⁷¹⁾

Μετά από λοιμώξεις αυξάνονται πρωτεΐνες στον ορό. Η μείωση των μεθυλίσεων εξ αιτίας τοξικής δράσης δημιουργεί ανοσολογικούς κινδύνους σε οργανισμούς που εκτίθενται σε ιούς. Σε οργανισμούς που έχουν εκτεθεί τοξικά σε κάδμιο(τοξική δράση σε νεφρούς) ή TCDD διοξίνη (τοξική δράση στο ήπαρ), παρατηρήθηκε μείωση της ανοσολογικής απόκρισης στην οξεία φάση των ιώσεων, εξ αιτίας μείωσης metallothionein και cytochrome P-4501A1 και αύξηση των υπεύθυνων γονιδίων mRNA για metallothionein. Η μεθυλίωση του DNA μπορεί να διατηρήσει μεγάλο ποσό μη-κωδικοποιημένου DNA σε αδρανή κατάσταση. Αυτή η διαδικασία συμβάλει στην πρόληψη της μεταγραφής

μεγάλων τμημάτων του γονιδιώματος των εισερχόμενων ιών. Η απώλεια μεθυλιώσεων δημιουργεί κινδύνους από την επιβλαβή έκφραση των γονιδίων των εισερχομένων ιών.⁽¹⁷²⁾ Ο μηχανισμός βλάβης, μετά την είσοδο στη κυκλοφορία των ιών ή βακτηριδίων, γίνεται όταν η M ανιφαγοκυτταρική τοξική πρωτεΐνη επιφάνειας του streptococcus ενώνεται με το fibrinogen και μετά την επικόλληση στο λευκό αιμοσφαίριο προκαλεί διάρρηξη του ενδοθηλίου, αποκκοκίωση του λευκού και βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων.

7.11.- Τα ιόντα Al ενώνονται με το staphylococcus aureus και παρεμβαίνουν στο ένζυμο glutamate dehydrogenase. Το Aluminum αναστέλλει τη δραστηριότητα της acetylcholinesterase.⁽¹⁷³⁾ Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι σε Alzheimer's παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση ιόντων Al σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη νευροδιαβίβαση και τη χολινεργική λειτουργία. Από το 1980, ο Yates και οι συνεργάτες ανέφεραν ελάττωση των επιπέδων της choline acetyltransferase και της acetylcholinesterase δραστηριότητας στον εγκέφαλο ποντικών με νευροϊνιδιακή εκφύλιση που προκλήθηκε μετά από ένεση χλωριούχου Αλουμινίου στη δεξαμενή.⁽¹⁷⁴⁾

Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι το Al επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα εξ αιτίας της έντονης ένωσης του με ανιγόνα και της συμμετοχής του στην ανοσολογική απόκριση με την άμεση και έμμεση διέγερση των δενδριτών, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και με την αύξηση της απελευθέρωσης χημειοκινών.⁽¹⁷⁵⁾

Ο Hg αναστέλλει τα ένζυμα glutamine synthase (καταλύει τη μετατροπή της glutamate σε glutamine) και glutamate decarboxylase (καταλύει τη μετατροπή της glutamate σε νευροδιαβιβαστή gamma-aminobutyric acid - GABA). Τα μέταλλα: Cu(+), Pb(2+), Hg(2+) and Al(3+) καθώς και η αιθανόλη, διακόπτουν τη σηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα IGF1 που μαζί με τη ντοπαμίνη ενεργοποιούν τη δράση της methionine synthase, απαραίτητου ενζύμου για τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη με τη βοήθεια ως συνένζυμου της B12 και που μαζί με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος επηρεάζουν αρνητικά τις μεθυλιώσεις, ιδιαίτερα εκείνες του DNA. Στα κύτταρα νευροβλαστώματος στον άνθρωπο έχει βρεθεί ότι αυτό γίνεται με το μηχανισμό των PI3-kinase- και MAP-kinase-. Η διέγερση αυτής της διαδικασίας προκαλεί αύξηση μεθυλιώσεων, ενώ η αναστολή της αυξάνει τη μεθυλίωση σε γονίδια.⁽¹⁷⁶⁾ Στις 7 Ιουλίου 1999, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής και η αμερικανική Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας εξέδωσαν κοινή δήλωση ζητώντας την αφαίρεση του thimerosal από τα εμβόλια. Η δήλωσή τους παραδέχεται ότι η χρόνια έκθεση στον υδράργυρο σε χαμηλή δόση μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές ανωμαλίες.⁽¹⁷⁷⁾

Τέλος, το Nickel ευθύνεται για μείωση της SAMe (80) και είναι γνωστό καρκινογόνο.⁽¹⁷⁸⁾ Η S-Adenosyl methionine (SAMe) σχηματίζεται από την adenosine triphosphate (ATP) and methionine με τη βοήθεια του ενζύμου methionine adenosyltransferase, που με το ένζυμο SAM - methylase δίνει το ενεργό μεθύλιο στο άτομο του S της methionime και S-adenosyl homocysteine. Αυτή, με το ένζυμο S-adenosylhomocysteine hydrolase θα δώσει homocysteine και adenosine.

Η omocysteine θα πάρει μεθύλιο από το 5-methyltetrahydrofolate, με τη βοήθεια των methionine synthases και της B12 και θα ξαναγίνει methionine. Έτσι το SAMe, είναι δότης μεθυλίων για νουκλεϊνικά οξέα, πρωτεΐνες, λιπίδια και δευτερογενείς μεταβολίτες.⁽¹⁷⁹⁾

7.12.- Επιγενετικές βλάβες από MUSTARD

Οι παράγοντες αλκυλίωσης όπως και η sulfure mustard συνδέονται με το DNA στη N7 θέση της γουανίνης και στο απέναντι σκέλος⁽¹⁸⁰⁾ (και Balali-Mood & Hefazi, 2005), για αυτό το λόγο χρησιμοποιείται η mustard στη μελέτη των χρωμοσωμάτων.⁽¹⁸¹⁾ Σύμφωνα με τη μονογραφία της IARC η τοξική δράση της s. Mustard στο DNA αποδίδεται και στις συνδέσεις N 7-hydroxyethylthioethyl-guanine, 3- hydroxyethylthioethyl adenine, and the cross-link, di-(2-guanin-7-yl-ethyl) sulphide.^(182, και Saladi et al., 2006)

Το mustard προκαλώντας τη βλάβη στο DNA έχει την ικανότητα του πλήρους τερματισμού της μετεγγραφής της RNA polymerase II-υπεύθυνης για τη μετεγγραφή του γονιδίου dihydrofolate reductase^(183, 184). Έτσι διακόπτεται η δράση του φυλλικού οξέος, αυξάνεται η ομοκυστεΐνη και μαζί με άλλες ενζυματικές αναστολές όπως της NADPH cytochrome P450 reductase.⁽¹⁸⁵⁾

Με τέτοιο μηχανισμό πολυμορφισμού ενζύμων από γονιδιακές μεταβολές επηρεάζεται και το γονίδιο MTHFR. Χωρίς λειτουργική methylenetetrahydrofolate reductase, η homocysteine δεν μπορεί να μετατραπεί σε methionine. Η ανεγκεφαλία και η δυσχιδής ράχη για παράδειγμα έχει βρεθεί ότι οφείλονται σε πολυμορφισμό του MTHFR και συγκεκριμένα στην θέση 677 έχει αντικατασταθεί το νουκλεοτίδιο cytosine από το νουκλεοτίδιο thymine (677C>T).⁽¹⁸⁶⁾ Ο πολυμορφισμός 677C>T στο MTHFR γονίδιο έχουν αυξημένο κίνδυνο για παιδιά με χειλο- ή γνάθο-σχιστία, για προεκλαμψία.^(187, 188) Εκατοντάδες μελέτες αναφέρονται στις επιπτώσεις του πολυμορφισμού 677C>T.⁽¹⁸⁹⁾ Τέτοιες είναι η μείωση μεθυλιώσεων, ο χαμηλός μεταβολισμός πουρινών και πυριμιδινών, η ελάτπωση των T- κυτάρων, η αύξηση της ισταμίνης, η μείωση τυροσίνης, η μείωση δράσης των N- methyl nicotin υποδοχέων, η μείωση μυελίνωσης, η αύξηση των πρόδρομων ουσιών glut/glycine, η ελάτπωση tryptophan, η μεγάλη αύξηση iL 6 και TNF, η μείωση βιτ. Κ κ.ά.⁽¹⁹⁰⁾

Μεταλλάξεις όμως σε τέτοια γονίδια και σε άλλα κάνουν και τα Ors. Έχει περιγραφεί επίσης η ελάτπωση των λευκωμάτων ορού και της ptn1 στις μακροχρόνιες επιπτώσεις σε εκτεθειμένους σε αέρια μουστάρδας, στην ένταση και επιμονή των χρόνιων αναπνευστικών λοιμώξεων, στην αρτηριοσκληρόυνση και στο πρόωρο θάνατο τους.⁽¹⁹¹⁾ Ο πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου στα ανθρώπινα γονίδια έκφρασης των ενζύμων PON 1 και BchE (ψευδοχοληστεράση), έχει χρησιμοποιηθεί μετά από πολύχρονες έρευνες για την αποτοξίνωση από οργανοφωσφορικά⁽¹⁹²⁾ και στη σύγχρονη φαρμακολογία.⁽¹⁹³⁾ Η ενεργοποιημένη με Mg ATP ένωση χλωριωμένων υδρογονανθράκων με ένζυμα όπως οι reductases αξιοποιείται σε αποχλωρίωσεις.⁽¹⁹⁴⁾

7.13.- Reelin, μεθυλιώσεις και επιγενετικές βλάβες από χημικές ουσίες

Η Reelin είναι μια γλυκοπρωτεΐνη εξωκυττάριας μεμβράνης που ρυθμίζει τη μετανάστευση των νευρώνων στην αναπτυσσόμενη περίοδο του ΚΝΣ και στη συνέχεια στη διαμόρφωση της πλαστικότητας των συνάψεων, ενισχύοντας την επαγωγή και ενδυναμώνοντας τη μνήμη και μάθηση, ερεθίζοντας τους δένδριτες. Ακόμα ρυθμίζει τη συνεχιζόμενη μετανάστευση των νευροβλαστών, που δημιουργούνται στους ενήλικες σε περιοχές νευρογένεσης, στη παρακοιλιακή και οδοντωτή ζώνη του ιππόκαμπου και στην υπόφυση. Εκτός του εγκεφάλου ευρίσκεται στο αίμα, στη σπονδυλική στήλη, στα νευροενδοκρινικά κύτταρα στο μυελό επινεφριδίων (τα Chromaffin cells, υπεύθυνα για έκκριση κατεχολαμινών: αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης- όπως κάνουν και οι εκκριτικοί νευρώνες του υποθαλάμου, μικρής ποσότητας ντοπαμίνης και εγκεφαλίνης και πεπτιδίων όπως οι ενδορφίνες -όμοιες με εκείνες της υπόφυσης), στη κοιλιακή αορτή (organ of Zuckerkandl), στο προστάτη, στις καρωτίδες, στο πνευμονογαστρικό νεύρο, παραγαγγλιακά (για ρόλο άμεσης αντίδρασης στο stress), και σε άλλα όργανα. Στα νευροενδοκρινικά κύτταρα με τη μεσολάβηση του ενζύμου dopamine β-hydroxylase καταλύεται η μετατροπή της ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη.⁽¹⁹⁵⁾

Ακολούθως, με την αλληλεπίδραση γλυκοκορτικοειδών μετατρέπεται η νοραδρεναλίνη σε αδρεναλίνη.⁽¹⁹⁶⁾ Κατά την ανάπτυξη, η Reelin παίζει μέρος στην αναπτυξιακή αλλαγή της διαμόρφωσης του υποδοχέα NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor ή NMDA receptor or NMDAR), του γλουταματεργικού υποδοχέα (glutamate receptor), που είναι η κυρίαρχη μοριακή δομή για τον έλεγχο της συναπτικής πλαστικότητας και της λειτουργίας της μνήμης.⁽¹⁹⁷⁾ Τα ιόντα Na⁺, K⁺ και Ca²⁺ όχι μόνο διέρχονται μέσω του διαύλου του NMDA υποδοχέα, αλλά επίσης ρυθμίζουν τη δραστηριότητα τους. Η Reelin επίσης εκκρίνεται και σε ιστούς και όργανα εκτός νευρικού συστήματος κατά την αναπτυξιακή περίοδο και η παραγωγή της μειώνεται απότομα μετά τη διαμόρφωση των οργάνων.

Ο ρόλος της είναι να προωθήσει τη διαφοροποίηση των προγεννητικών κυττάρων σε νευρογλοιακά κύτταρα και να επηρεάσει τον προσανατολισμό των ινών τους, που χρησιμεύουν ως οδηγοί για τη μετανάστευση νευροβλαστών.⁽¹⁹⁸⁾ Η θέση της έκκρισης της reelin είναι σημαντική γιατί οι ίνες προσανατολίζονται στην κατεύθυνση της υψηλότερης συγκέντρωσης της.⁽¹⁹⁹⁾ Για παράδειγμα, τέτοιες θέσεις είναι οι ειδικές συνδέσεις του ιππόκαμπου και του νεοφλοιού - ενδορινικού φλοιού.^(200, 201) Η Reelin παίζει ρόλο επίσης στη διαδικασία της δημιουργίας του εγκεφαλικού φλοιού (cortico genesis). Στους ενήλικες, η έκκριση της γίνεται από τους GABA-ergic συναπτικούς νευρώνες του φλοιού και τους glutamatergic παρεγκεφαλιδικούς νευρώνες⁽²⁰²⁾ και από τα λίγα σωζόμενα κύτταρα Cajal-Retzius. Άλλες θέσεις παραγωγής είναι το ήπαρ, στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς στους οδοντοβλάστες του πολφού για μεταγωγή σημάτων πόνου από οδοντοβλάστες στις νευρικές απολήξεις. Ο έλεγχος των αλληλεπιδράσεων των νευρικών κυττάρων πιστεύεται ότι πραγματοποιείται με τη σύνδεση της reelin με δύο τύπους κυτταρικών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικών (LDL) υποδοχέων επιφανείας των VLDLR και ApoER2^(203, 204), μέλη της οικογένειας υποδοχέων

για Apolipoprotein E (ApoE). Οι υποδοχείς αυτοί έχουν εντελώς διαφορετικό ρόλο: ο VLDLR έχει ρόλο για διακοπή του σήματος, ενώ ο ApoER2 έχει ρόλο στη νευρο-διαβίβαση σε όψιμους νευρώνες του νεοφλοιού⁽²⁰⁵⁾.

Η Reelin ενισχύει τη μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση με την αλληλεπίδραση του ApoER2 με τον υποδοχέα NMDA. Αυτή η αλληλεπίδραση γίνεται μέσω ενός μηχανισμού που απαιτεί την παρουσία αμινοξέων που κωδικοποιούνται από ένα εξόνιο στο ενδοκυτταρική μορφή του Apoer2. Αυτό το εξόνιο εναλλακτικά συγκολλείται στη reelin – ανάλογα των απαιτήσεων- για να γίνει η φωσφορυλίωση τυροσίνης στους υποδοχείς NMDA.⁽²⁰⁶⁾ Οι υποδοχείς αυτοί που αφθονούν στη παρακοιλιακή ζώνη στον οσφρητικό βολβό μετατρέπουν τη μετάδοση σημάτων από την εφαιπτόμενη στην αξονική νευρογλοία. Η reelin αυξάνει την πυκνότητα και τις διακλαδώσεις των δενδριτών στο φλοιό και εξασφαλίζει τη μακροχρόνια ενδυνάμωση από συγχρονισμό δράσης συνάψεων (πλαστικότητα συνάψεων) που είναι ο βασικός κυτταρικός μηχανισμός της μάθησης και της μνήμης.^(207, 208)

Στη νευροεκφυλιστική κατάσταση Alzheimer με γνωστική εξασθένηση και άνοια, η επιδείνωση σχετίζεται με αλλαγές στον ιππόκαμπο και σε δομές του έσω κροταφικού λοβού. Το 2003 σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οι Rowan και συν. πρότειναν ένα μοντέλο για το πώς επηρεάζεται η μακροχρόνια ενδυνάμωση και η μνήμη στη νόσο Alzheimer's.⁽²⁰⁹⁾ Η νόσος είναι αποτέλεσμα ανώμαλης επεξεργασίας της προδρομίου πρωτεΐνης αμυλοειδούς (APP), με συσσώρευση θραυσμάτων αυτής της πρωτεΐνης, που ονομάζεται β αμυλοειδές (Aβ) και που μετά την ένωση του με τη reelin επηρεάζει την δραστηριότητα των AMPA και των NMDA υποδοχέων⁽²¹⁰⁾ και οδηγεί στην γνωστική εξασθένηση, εξ αιτίας του νευροτοξικού πεπτιδίου που η συσσώρευση του προκαλεί το θάνατο των νευρώνων με μηχανισμό απόπτωσης.⁽²¹¹⁾ Ο υποδοχέας ApoE4 Είναι ο κύριος γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη όψιμη έναρξη της νόσου Alzheimer. Αυτή η ισχυρή γενετική συσχέτιση έχει οδηγήσει στην πρόταση ότι οι υποδοχείς ApoE παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου του Alzheimer.⁽²¹²⁾

Σύμφωνα με μια μελέτη, η παραγωγή reelin και τα πρότυπα γλυκοζυλίωσης διαταράσσονται στη νόσο Alzheimer. Στο φλοιό των ασθενών, τα επίπεδα reelin ήταν 40% υψηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά τα παρεγκεφαλιδικά επίπεδα της πρωτεΐνης ήταν κανονικά στους ίδιους ασθενείς.⁽²¹³⁾ Μια μεγάλη γενετική μελέτη του 2008 έδειξε ότι η παραλλαγή του γονιδίου reelin σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της νόσου του Alzheimer στις γυναίκες.⁽²¹⁴⁾ Αν στη νόσο Alzheimer η ApoE4 μειώνει τη λειτουργία των glutamate υποδοχέων, στη σχιζοφρένεια έχει βρεθεί η σημαντική μείωση του ενζύμου GAD-67 (Glutamate decarboxylase) που μαζί με τη B6 αποκαρβοξυλιώνει το glutamate για να γίνει GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ). Η μειωμένη – μέχρι και κατά 50% – παραγωγή της reelin και του m RNA της σε συγκεκριμένες περιοχές στους εγκεφάλους πασχόντων από σχιζοφρένεια έχει αναφερθεί από το 1998⁽²¹⁵⁾ και το 2000.⁽²¹⁶⁾ Τέτοιες περιοχές είναι ο ιππόκαμπος⁽²¹⁷⁾, η παρεγκεφαλίδα⁽²¹⁸⁾, τα βασικά γάγγλια⁽²¹⁹⁾ και ο φλοιός.⁽²²⁰⁾ Μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η μειωμένη έκφραση και δραστηριότητα του γονιδίου της reelin (γονίδιο RELN) οφείλεται σε υπερμεθυλίωση στις CpG συστάδες του που προκαλούν επιγενετικές τροποποιήσεις.⁽²²¹⁾ Το γονίδιο RELN

φιλοξενείται στη περιοχή χρωμοσώματος 7q22⁽²²²⁾ και ο πολυμορφισμός του αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.⁽²²³⁾

Άλλη ένδειξη του σημαντικού ρόλου της μεθυλίωσης του DNA στον εγκέφαλο είναι και η αύξηση των επιπέδων της methyltransferase (Goto et al., 1993) με αυξημένη μεθυλίωση σε CpG θέσεις του γονιδίου FMR1 (fragile-X mental retardation) gene που θα προκαλέσουν τη μείωση έκφρασης του και νοητική υστέρηση. Παρόμοια υπερμεθυλίωση γίνεται και στο γονίδιο της methylcytosine-συνδεδεμένης πρωτεΐνης- MeCP2 (Nan et al., 1997) με νοητική υστέρηση στο Rett syndrome, μια φυλοσύνδετη -X διαταραχή. Το ίδιο συμβαίνει και στα σύνδρομα Prader-Willi και Angelman, που χαρακτηρίζονται από σοβαρά νοητικά ελλείμματα και που συνδέονται με αυξημένα πρότυπα μεθυλίωσης σε διαφορετικές θέσεις του γονιδίου SNRPN promoter/exon1 στα αλληλόμορφα γονίδια του πατέρα και της μητέρας, αντίστοιχα (Shemer et al., 2000). Στο σύνδρομο Angelman, παρατηρείται σιγή του γονιδίου της UBE3A υπεύθυνου για τη παραγωγή της ubiquitin protein ligase E3A, ενζύμου που συμμετέχει στο σύστημα πρωτεϊνόλυσης - αποδόμησης περιπτώσεων πρωτεϊνών μέσα στα κύτταρα.

Παρόμοια, η υπερμεθυλίωση του γονιδίου Igf2 και η σιγή του ευθύνεται για τις αναπτυξιακές διαταραχές στο Beckwith-Wiedemann syndrome (Issa and Baylin, 1996). Τέλος, η ομόλογος μετάλλαξη της de novo methyltransferase Dnmt1, υπεύθυνης για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, προκάλεσε αύξηση της εμβρυϊκής θνητότητας σε ποντίκια (Bestor, 2000). Η μετάλλαξη από υπερμεθυλίωση του γονιδίου της Adenylsuccinate Lyase θα παρεμποδίσει τη σύνθεση DNA και RNA.

Διαταραχές μεθυλίωσης προκαλούν επιπτώσεις στα γονίδια μεταλλοθειονεΐνης, με αύξηση έτσι της τοξικότητας μετάλλων όπως του καδμίου. Ανεπαρκείς μεθυλιώσεις DNA, εξ αιτίας παρατεταμένης διατροφής με ελλιπή μεθυλίωση, προκαλεί μείωση αποθεμάτων S-adenosylmethionine (SAM), αύξηση έκφρασης γονιδίων για σύνθεση DNA και πρωτεϊνών, λιπώδη διήθηση ήπατος και ιστολογικές μεταβολές όπως στις επιπτώσεις από χημικές καρκινογόνες ουσίες και όγκους όπως το ηπάτωμα.⁽²²⁴⁾

Το 2010 ξεκίνησε μια μεγάλη μελέτη, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 4 ευρωπαϊκές ομάδες, για συσχέτιση μεταξύ του αυτισμού και του πολυμορφισμού rs362780 του γονιδίου RELN και υποψήφιων νέων γονιδίων.⁽²²⁵⁾

Τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA συχνά αλλάζουν σε όγκους, και το γονίδιο RELN θα μπορούσε να έχει τέτοιο ρόλο. Σύμφωνα με μια μελέτη, στον καρκίνο του παγκρέατος η έκφραση του γονιδίου RELN καταστέλλεται⁽²²⁶⁾, ενώ αντίθετα, στον καρκίνο του προστάτη⁽²²⁷⁾ και στο Ρεπνοβλάστωμα⁽²²⁸⁾ η έκφραση RELN είναι υπερβολική. Αυτό το γονίδιο έχει επίσης παρατηρηθεί και 'επανάληψη να έχει μεταλλαχθεί σε περιπτώσεις οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας.⁽²²⁹⁾

Η Cypermethrin προκαλεί βλάβη στα αστροκύτταρα, με αύξηση της reelin, ενδοκυτάρια αύξηση ιόντων Ca⁺⁺, ROS και της MMP, και των κινασών p-JNK και p-P38.⁽²³⁰⁾

7.14.- Γενικά για τη μεθυλίωση

Η μεθυλίωση είναι βιοχημική διαδικασία που ένα μεθύλιο μεταφέρεται από ένα ένζυμο και προσκολλάται σε ένζυμα, βιταμίνες, DNA, RNA. Τα ένζυμα λέγονται για το DNA: DNA- methyltransferases και η μεθυλίωση γίνεται στα νουκλεοτίδια Cytosine ή Adenine του DNA. Όλες οι γνωστές DNA- methyltransferases χρησιμοποιούν για δότη μεθυλίου την S-adenosyl methionine (SAM). Η μεθυλίωση είναι μια μορφή αλκυλίωσης με τη διαφορά ότι στη πρώτη προσκολλάται ένα μεθύλιο ενώ στη δεύτερη μεγαλύτερη αλυσίδα ατόμων άνθρακα. Η μεθυλίωση εξυπηρετεί πολλές βιολογικές λειτουργίες, όπως την εξουδετέρωση βαρέων μετάλλων, τη ρύθμιση έκφρασης γονιδίων και λειτουργίας πρωτεϊνών, τη μετεγγραφική τροποποίηση του RNA. Η επιγενετική κληρονομικότητα γίνεται είτε με DNA μεθυλίωση ή με μεθυλίωση πρωτεϊνών. Η DNA μεθυλίωση γίνεται στις θέσεις CpG sites (cytosine-phosphate-guanine sites).

Στη μεθυλίωση η cytosine μετατρέπεται σε 5-methylcytosine με τη βοήθεια του ενζύμου DNA methyltransferase. Ένα έως δύο τοις εκατό του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι CpG συστάδες, και υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της CpG μεθυλίωσης και της μεταγραφικής δραστηριότητας. Η μεθυλίωση πρωτεϊνών γίνεται στα αμινοξέα arginine (μια ή δύο μεθυλίωσεις) ή lysine(μια-τρεις μεθυλίωσεις) της πρωτεϊνικής ακολουθίας. Οι ιστόνες που είναι οι βασικές πρωτεΐνες της χρωματίνης του DNA έχουν μεθυλίωση που έχει μελετηθεί πολύ. Η μεταφορά μεθυλίων στις ιστόνες από S-Adenosyl methionine (SAM-e) γίνεται με τη βοήθεια των ενζύμων histone methyltransferases. Η SAM ανακαλύφθηκε πρώτα στην Ιταλία από τον G. L. Cantoni το 1952⁽²³¹⁾ και κατασκευάζεται από την ένωση της adenosine triphosphate (ATP) και της methionine με τη βοήθεια του ενζύμου methionine adenosyltransferase.

Όπως αναφέρθηκε η αύξηση ορισμένων μετάλλων όπως Al, Cu, Ar επηρεάζουν αρνητικά τη μεθυλίωση με αποτέλεσμα την αδυναμία επαναμεθίωσης. Χωρίς τη μεθιλίνη οι νευρώνες θα συνεχίσουν να αναπτύσσονται αλλά με απώλειες νευρικών κλάδων. Η αποτοξίνωση του οργανισμού από το ανόργανο αρσενικό γίνεται και από τη μεθυλ-βιταμίνη B12. Η υπομεθυλίωση δεν οφείλεται μόνο στην τροφική έλλειψη της Methionine (δότη μεθυλίων), αλλά και στην ελάτπωση της methionine από χημικούς παράγοντες που περιορίζουν τη Glutathione (GSH), αφού η παρουσία της μαζί με άλλους παράγοντες όπως B6,B12, folic acid βοηθά τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη. Από την S-Adenosyl Methionine (SAM) θα μεθυλωθεί η choline προς creatinine, carnitine, DNA, tRNA, norepinephrine κ.ά.⁽²³²⁾. Σύμφωνα με ευρήματα μελέτης η υπερέκφραση του mRNA GSTs (Glutathione S Transferase) σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση σε αέρια μυστάρδας, έδειξε ότι η GSTs διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες της Sulfure Mustard στο τοίχωμα των αεραγωγών των ασθενών.⁽²³³⁾ Η GSTs καταλύει την αποτοξίνωση των ξενοβιοτικών, οξειδωτικών, ελεύθερων ριζών, φυτοφαρμάκων, μετάλλων με τη σύνδεση της

αναχθείσας μορφής GSH ως δότη ζεύγους ηλεκτρονίων (nucleophile) με τα άτομα άνθρακα, θείου ή αζώτου που είναι δέκτες ηλεκτρονίων (electrophile) στις ουσίες των ξενοβιοπικών, που έτσι εμποδίζονται να ενωθούν με κρίσιμες πρωτεΐνες και αμινοξέα του πυρήνα των κυττάρων.

Ο ρόλος της GSTs είναι διπός. Αφ'ενός να ενώσει το ξενοβιοπικό στην υδρόφοβο Η-θέση του ενζύμου και τη GSH στη παρακείμενη υδρόφιλη G-θέση του ενζύμου, που μαζί αποτελούν την ενεργό θέση του ενζύμου. Αφ'ετέρου ενεργοποιεί την ομάδα thiol της GSH που δίδει τα ηλεκτρόνια στο υπόστρωμα. Τέτοιοι αποδέκτες ηλεκτρονίων (ξενοβιοπικά) είναι συνήθως κατόνια H⁺ και NO⁺, πολωμένα ουδέτερα μόρια HCl, alkyl halides, acyl halides, και carbonyl compounds, πολωμένα ουδέτερα μόρια Cl₂ and Br₂, oxidizing agents όπως οργανικά peracids, chemical species that do not satisfy the octet rule such as carbenes and radicals, and some Lewis acids such as BH₃ and DIBAL. Η Α έχοντας δώσει τα ηλεκτρόνια αδρανοποιείται, ενώνεται με διπλανό όμοιο μόριο και σχηματίζει το οξειδωμένο glutathione disulfide (GSSG). Με παρέμβαση του δότη ηλεκτρονίων NADH προς NAD⁺ και του ενζύμου glutathione reductase (GSR) η οξειδωμένη μορφή GSSG ανάγεται σε GSH.^(234, 235)

7.14.1.- Η GSH ρυθμίζει επίσης το κύκλο του νιτρικού οξέος, χρησιμοποιείται σε μεταβολικές και βιοχημικές ανπιδράσεις όπως στη σύνθεση DNA, πρωτεϊνών, προσταγλανδινών, στη μεταφορά αμινοξέων και στην ενζυματική ενεργοποίηση. Κάθε σύστημα του οργανισμού μπορεί να επηρεαστεί από τη κατάσταση του συστήματος glutathione, ιδιαίτερα το ανοσοποιητικό, το νευρικό, το γαστρεντερικό και οι πνεύμονες. Έχει τέλος σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του Fe. Συγκεκριμένα, η έλλειψη Glutathione προκαλεί έντονη πείνα για Fe και επηρεάζει τα εξωμυτοχονδριακά ένζυμα σύνδεσης Fe και S.⁽²³⁶⁾ Σε παθήσεις Alzheimer's, Parkinson's και αρτηριοσκλήρυνση έχει βρεθεί δραματική αύξηση ελεύθερου σιδήρου στις περιοχές του εγκεφάλου που είναι επιρρεπείς σε νευροεκφυλισμό και στα αγγεία που προκαλεί οξειδωτικό stress κατά τη γήρανση, με αιτιολογία τις γονιδιακές μεταβολές από υπομεθυλιώσεις και ελάτωση της GSH.⁽²³⁷⁾ Το αέριο μoustάρδας, ως ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας μειώνει δραστικά τη GSH⁽²³⁸⁾ και για αυτό το λόγο προκαλεί πρόωρη γήρανση, αρτηριοσκλήρυνση, νευροεκφύλιση και χρόνιες αναπνευστικές λοιμώξεις ακόμα και στα παιδιά των θυμάτων⁽²³⁹⁾, με τοξική επίδραση και στο κύκλο του οξειδίου του αζώτου.⁽²⁴⁰⁾

Η Sulfure Mustard αυξάνει την ενδογενή παραγωγή ειδών αντιδραστικού οξυγόνου εξ αιτίας και της προς τα κάτω ρύθμισης παραγωγής από διαταραχή μεθυλίωσης των γονιδίων που στηρίζουν τα ένζυμα Superoxide dismutases (SODs). Ποσοτικές και ανοσοϊστοχημικές μετρήσεις έδειξαν αύξηση των γονιδίων μετεγγραφής mRNA και μείωση των ενζύμων CuZnSOD and MnSODismutases στους εκτεθειμένους σε Sulfure Mustard.⁽²⁴¹⁾

7.14.2.- Μεθυλίωση και εμβρυϊκή ανάπτυξη

Αν και τα χρωμοσώματα στα σωματικά κύτταρα διατηρούν τα γονικά πρότυπα μεθυλίωσης, κατά την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων τα γονιδιώματα είναι απομεθυλιωμένα. Μετά, με de novo μεθυλίωση στα γεννητικά

κύπαρα γίνεται επιγενετικά τροποποίηση και προσθήκη της πληροφορίας στο γονιδίωμα με βάση το φύλο του ατόμου.⁽²⁴²⁾

Μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου και το σχηματισμό ενός ζυγώτη, απομεθυλιώνεται ο συνδυασμός του γονιδιώματος και επαναμεθυλιώνεται ξανά, εκτός από τα γονίδια που δεν θα εκφραστούν (Angelman syndrome and Prader–Willi syndrome). Στο στάδιο του βλαστίδιου η μεθυλίωση των εμβρυϊκών κυττάρων έχει ολοκληρωθεί. Η διαδικασία απομεθυλίωσης και επαναμεθυλίωσης αναφέρεται ως επαναπρογραμματισμός. Σε πειραματικά μεταλλαγμένα κύπαρα χωρίς DNA methyltransferase, όλα τα κύπαρα ήταν νεκρά στη φάση του μοριδίου.⁽²⁴³⁾

7.14.3.- Ανάπτυξη μετά τη γέννηση

Καθημερινά αποδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος της μεθυλίωσης στην αλληλεπίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην έκφραση των γονιδίων. Διαφοροποιήσεις της μητρικής φροντίδας στις 6 πρώτες ημέρες ζωής σε πονίκια προκαλούν απόκλιση προτύπων μεθυλίωσης σε ορισμένες περιοχές προαγωγέα, επηρεάζοντας έτσι την έκφραση του γονιδίου.⁽²⁴⁴⁾ Επιπλέον, σε πιο δυναμικές διαδικασίες, όπως η σηματοδότηση ιντερλευκίνης, έχουν αποδειχθεί ότι ρυθμίζονται από μεθυλίωση.⁽²⁴⁵⁾

Έρευνα σε ανθρώπους έχει δείξει ότι η επαναλαμβανόμενη, υψηλού επιπέδου ενεργοποίηση του σωματικού στρες, ιδιαίτερα στην πρώιμη παιδική ηλικία, μπορεί να αλλάξει τις διαδικασίες μεθυλίωσης και να οδηγήσει σε αλλαγές στη χημεία του DNA του ατόμου. Οι χημικές αλλαγές μπορούν να απενεργοποιήσουν τα γονίδια και να αποτρέψουν τον εγκέφαλο από τη σωστή ρύθμιση απάντησή του στο στρες. Ερευνητές και κλινικοί ιατροί έχουν βρει μια σχέση μεταξύ αυτής της νευροχημικής απορρύθμισης και της ανάπτυξης των χρόνιων προβλημάτων υγείας, όπως της κατάθλιψης, της παχυσαρκίας, του διαβήτη, της υπέρτασης, και της νόσου της στεφανιαίας αρτηρίας.^(246, 247, 248, 249, 250)

7.14.4.- Καρκίνος και μεθυλίωση

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε φυσιολογικό ιστό, η μεθυλίωση του γονιδίου εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή κωδικοποίησης, η οποία είναι πτωχή σε CpG συστάδες. Αντίθετα, η περιοχή προαγωγέα του γονιδίου είναι μη μεθυλιωμένη, παρά την υψηλή πυκνότητα συστάδων CpG στην περιοχή.

Η νεοπλασία χαρακτηρίζεται από ανισορροπία μεθυλίωσης, όπου η ευρεία υπομεθυλίωση του γονιδιώματος συνοδεύεται από εντοπισμένη υπερμεθυλίωση και αύξηση της έκφρασης της DNA methyltransferase.⁽²⁵¹⁾ Τυπικά, υπάρχει υπερμεθυλίωση των ογκοκατασταλτικών και υπομεθυλίωση των ογκογενετικών γονιδίων.⁽²⁵²⁾

Η συνολική κατάσταση μεθυλίωσης σε ένα κύπαρο θα μπορούσε επίσης να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην καρκινογένεση, επειδή έχει

βρεθεί ότι σε υπομεθυλωμένο γονιδίωμα παρατηρείται αστάθεια χρωμοσώματος και αυξημένα ποσοστά μετάλλαξης.⁽²⁵³⁾ Η κατάσταση μεθυλίωσης μερικών γονιδίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός δείκτης για την ογκογένεση. Για παράδειγμα, η υπερμεθυλίωση του γονιδίου *ri-class glutathione S-transferase gene (GSTP1)* φαίνεται να είναι ένας πολλά υποσχόμενος διαγνωστικός δείκτης του καρκίνου του προστάτη⁽²⁵⁴⁾ και σε χρόνια αναπνευστικά προβλήματα από μακροχρόνιες εκθέσεις σε αέρια μουστάρδας.^(255, 256, 257)

Στον καρκίνο, η δυναμική της σιγής των γενετικών και επιγενετικών γονιδίων είναι πολύ διαφορετική. Η μετάλλαξη γονιδίου σωματικού κυττάρου οδηγεί σε μπλοκάρισμα παραγωγής λειτουργικής πρωτεΐνης από το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Εάν μια επιλεκτική λειτουργία ανατεθεί στο κύτταρο, τα κύτταρα επεκτείνουν κλωνικά ώστε να αναπτύξουν ένα όγκο στον οποίο όλα τα κύτταρα έχουν χάσει την ικανότητα να παράγουν πρωτεΐνη. Αντίθετα, η παρέμβαση της επιγενετικής γονιδιακής σιγής συμβαίνει σταδιακά. Ξεκινά με μια λεπτή μείωση της μεταγραφής, ενισχύοντας μια μείωση στην προστασία της συστάδας CpG από την εξάπλωση της συνοδού ετεροχρωματίνης και τη μεθυλίωση μέσα στη συστάδα. Αυτή η απώλεια καταλήγει σε σταδιακές αυξήσεις των επιμέρους θέσεων CpG, που διαφέρουν μεταξύ των αντιγράφων του ίδιου γονιδίου σε διαφορετικά κύτταρα.⁽²⁵⁸⁾

7.14.5.- Βακτηριακή άμυνα του ξενιστή

Επιπλέον, η μεθυλίωση της αδενοσίνης ή κυτοσίνης αποτελεί μέρος του συστήματος περιορισμένης τροποποίησης πολλών βακτηρίων. Τα βακτηριακά ένζυμα DNAs (τα ένζυμα Nucleases διακόπτουν με υδρόλυση τους φωσφοροδιεστερικούς δεσμούς από τα σκέλη του DNA) μεθυλιώνονται περιοδικά σε όλο το γονιδίωμα. Μια μεθυλτρανσφεράση είναι το ένζυμο που αναγνωρίζει μία ειδική αλληλουχία και μεθυλιώνει μία από τις βάσεις στο εσωτερικό ή στην άκρη αυτής της αλληλουχίας. Τα ξένα DNAs (που δεν μεθυλιώνονται με αυτόν τον τρόπο) και που εισέρχονται στο κύτταρο αποδομούνται από τα ειδικά περιοριστικά ένζυμα. Το βακτηριακό γονιδίωμα του DNA δεν αναγνωρίζεται από αυτά τα ένζυμα περιορισμού.

Η μεθυλίωση του φυσικού DNA δρα ως ένα είδος πρωτόγονου ανοσοποιητικού συστήματος, που επιτρέπουν στα βακτήρια να προστατευθούν από μόλυνση από βακτηριοφάγο. Αυτά τα ένζυμα περιορισμού είναι η βάση για τη τεχνική ελέγχου του πολυμορφισμού με χρήση ενζύμων και διαχωρισμού με ηλεκτροφόρηση των προκυπτόντων θραυσμάτων ανάλογα με το μήκος τους (RFLP). Με αυτή τη τεχνική γινόταν αρχικά η χαρτογράφηση του γονιδιώματος, ο εντοπισμός των γονιδίων για γενετικές ανωμαλίες, ο προσδιορισμός του κινδύνου για την ασθένεια, και η δοκιμή πατρότητας.

7.14.6.- Εφαρμογή στην προγεννητική διάγνωση

Πρόσφατες μη επεμβατικές προγεννητικές διαγνωστικές τεχνικές αναλύουν το εμβρυϊκό DNA που κυκλοφορεί ελεύθερα στο μητρικό αίμα

(ffDNA). Ωστόσο, το ffDNA βρίσκεται σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό αίμα και είναι δύσκολο να διακριθεί.⁽²⁵⁹⁾ Συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος έχουν βρεθεί ότι μεθυλιώνονται διαφορετικά όταν συγκρίνεται το εμβρυϊκό DNA με το μητρικό DNA. Για παράδειγμα, ο μετεγγραφικός ρυθμιστής ανοσοποίησης του γονιδίου AIRE στο μυελό οστών και θύμο έχει βρεθεί να έχει πολλές μεθυλίωσεις στο εμβρυϊκό DNA, αλλά και υπο-μεθυλιωμένο μητρικό DNA.⁽²⁶⁰⁾ Η τεχνική μέτρησης του ανοσο- κατακρημνισμένου μεθυλιωμένου DNA (MeDIP) έχει χρησιμοποιηθεί για τον καθαρισμό ffDNA από μητρικό ορό με σκοπό την προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down.⁽²⁶¹⁾

Το DNA κατά τον σχηματισμό του ζυγωτού απομεθυλιώνεται και επαναμεθυλιώνεται με διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Ορισμένες τροποποιήσεις μεθυλίωσης που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση είναι κληρονομικές και προκαλούν γονιδιωματική αποτύπωση. Η μεθυλίωση του DNA καταστέλλει την έκφραση των ενδογενών γονιδίων ρετροϊού και άλλων επιβλαβών τμημάτων του DNA τα οποία έχουν ενσωματωθεί στο γονιδίωμα του ξενιστή με τη πάροδο του χρόνου. Η μεθυλίωση του DNA αποτελεί επίσης τη βάση της δομής της χρωματίνης, η οποία επιτρέπει σε ένα μόνο κύτταρο να αναπτυχθεί σε πολλαπλά όργανα ή να εκτελούν πολλαπλές λειτουργίες. Η μεθυλίωση του DNA παίζει επίσης έναν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη σχεδόν όλων των τύπων καρκίνου.⁽²⁶²⁾

Η μεθυλίωση της cytosine στη θέση 5 έχει το ειδικό αποτέλεσμα να μειώσει την έκφραση γονιδίου σε όλα τα εξετασθέντα σπονδυλωτά. Στα σωματικά κύτταρα του ενήλικα, που δεν χρησιμοποιούνται για αναπαραγωγή, η μεθυλίωση του DNA συμβαίνει σε δινουκλεοτίδιο CpG. Η μεθυλίωση σε μη CpG είναι διαδεδομένη σε εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα^(263, 264) και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του νευρικού συστήματος.⁽²⁶⁵⁾

7.15.- Μεθυλίωση του DNA στα θηλαστικά

Είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη και συνδέεται με έναν αριθμό βασικών διαδικασιών, όπως η γονιδιωματική αποτύπωση, η αδρανοποίηση του X-χρωμοσώματος, η καταστολή των επαναληπτικών στοιχείων και η καρκινογένεση.

Οι αλλοιώσεις της μεθυλίωσης του DNA έχουν αναγνωριστεί ως σημαντική συνιστώσα στην ανάπτυξη του καρκίνου. Η υπομεθυλίωση, σε γενικές γραμμές, προκύπτει νωρίτερα και συνδέεται με χρωμοσωμική αστάθεια και απώλεια της αποτύπωσης (αύξηση ογκογένεσης), ενώ η υπερμεθυλίωση συνδέεται με προαγωγούς και μπορεί να προκαλέσει αποσιώπηση δευτερογενώς σε γονίδιο (ογκογονίδιο καταστολής), αλλά θα μπορούσε να είναι και στόχος για επιγενετική θεραπεία.

Η μεθυλίωση του DNA μπορεί να επηρεάσει την μεταγραφή των γονιδίων με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι η παρεμπόδιση της ένωσης των μεταγραφικών πρωτεϊνών με το γονίδιο και ο δεύτερος – και ο πιο σημαντικός – είναι η δέσμευση του μεθυλιωμένου DNA από πρωτεΐνες γνωστές ως μεθυλ- CpG δεσμευτικές πρωτεΐνες. Αυτές οι πρωτεΐνες ενώνονται και με άλλες όπως τις

αποακετολάσες της ιστόνης και άλλες που αναδιαμορφώνουν τη χρωματίνη για να σχηματίσουν συμπαγή, ανενεργή χρωματίνη, την ετεροχρωματίνη. Αυτή η σύνδεση μεταξύ της μεθυλίωσης του DNA και της δομής της χρωματίνης είναι πολύ σημαντική.

Έρευνες έχουν δείξει ότι η παλαιά μνήμη στους ανθρώπους, μπορεί να ρυθμίζεται με μεθυλίωση του DNA.^(266, 267) Τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ηλικίας, σχηματίζοντας ένα ακριβές βιολογικό ρολόι σε ανθρώπους και χιμπατζήδες.⁽²⁶⁸⁾

7.15.1.- Μεθυλίωση DNA και καρκίνος

Η μεθυλίωση του DNA είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της γονιδιακής μεταγραφής και υπάρχουν πολλές αποδείξεις ότι τα γονίδια με υψηλά επίπεδα της 5-μεθυλκυτοσίνης στην περιοχή υποστήριξης τους είναι μεταγραφικά σιωπηλά, και ότι η μεθυλίωση του DNA βαθμιαία προκαλεί μακροπρόθεσμη γονιδιακή σίγηση. Η μεθυλίωση του DNA είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, και σε σωματικά κύτταρα, τα πρότυπα μεθυλίωσης DNA μεταδίδονται γενικά σε θυγατρικά κύτταρα με υψηλή πιστότητα. Παρεκκλίνοντα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA - υπερμεθυλίωση και υπομεθυλίωση συγκριτικά με φυσιολογικό ιστό - έχουν συσχετιστεί με έναν μεγάλο αριθμό ανθρώπινων κακοηθειών. Η υπερμεθυλίωση εμφανίζεται τυπικά σε νησίδες CpG στην περιοχή υποστήριξης και προκαλεί αδρανοποίηση του γονιδίου. Ένα χαμηλότερο επίπεδο μεθυλίωσης DNA λευκοκυτάρων συνδέεται με πολλούς τύπους καρκίνου.⁽²⁶⁹⁾

Καθολική υπομεθυλίωση έχει επίσης ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου μέσω διαφορετικών μηχανισμών.⁽²⁷⁰⁾ Τυπικά, υπάρχει υπερμεθυλίωση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και υπομεθυλίωση των ογκογονιδίων.⁽²⁷¹⁾

7.15.2.- Μεθυλίωση του DNA και αθηροσκλήρυνση

Επιγενετικές τροποποιήσεις όπως η μεθυλίωση του DNA εμπλέκονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης.

Σε μοντέλα αθηροσκλήρωσης σε ζώα, τόσο οι ιστοί των αγγείων όσο και κύτταρα του αίματος – όπως τα μονοκύτταρα – παρατηρείται καθολική υπομεθυλίωση αλλά και υπερμεθυλίωση σε ειδικές περιοχές των γονιδίων.

Οι πολυμορφισμοί μεθυλίωσης του DNA μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ένας πρώιμος βιοδείκτης της αθηροσκλήρωσης, δεδομένου ότι είναι παρόντες πριν παρατηρηθούν αλλοιώσεις, ώστε να μπορούν να γίνουν έγκαιρα εργαλείο για την ανίχνευση και την πρόληψη των κινδύνων.⁽²⁷²⁾

Δύο τύποι κυττάρων γίνονται στόχοι για πολυμορφισμούς από υπομεθυλίωση του DNA, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα. Ένας πιθανός

μηχανισμός για αυτή τη καθολική υπομεθυλίωση είναι η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης από υπερομοκυστεΐναιμία, που είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η αναστολή του ενζύμου DNA methyltransferase οδηγεί σε υπομεθυλίωση και αύξηση της ομοκυστεΐνης. Η αύξηση αυτή προκαλεί παραπέρα αναστολή του ενζύμου. Η υπομεθυλίωση του DNA επηρεάζει το γονίδιο που διεγείρει το πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυών και αιτιολογεί τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αύξηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών που στο σύνολο τους έχουν κρίσιμο και σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων.⁽²⁷³⁾

Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης επίσης προκαλούν υπερμεθυλίωση των CpG νησίδων στην περιοχή στήριξης του γονιδίου του οιστρογονικού υποδοχέα άλφα (ERα), προκαλώντας τη προς τα κάτω ρύθμιση.⁽²⁷⁴⁾

Τα γονίδια για τους άλφα υποδοχείς οιστρογόνων προστατεύουν από την αθηροσκλήρωση γιατί καταστέλλουν την ανάπτυξη και εξασφαλίζουν κατάσταση ηρεμίας στα κύτταρα των λείων μυών.⁽²⁷⁵⁾

Η υπερμεθυλίωση του υποστηρικτή του ERα γονιδίου επιτρέπει με την ελάτπωση του την αύξηση της ανάπτυξης και τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του έσω χιτώνα των αγγείων και συμβάλει έτσι στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης.⁽²⁷⁶⁾

7.15.3.- Μεθυλίωση DNA και γήρανση

Μια διαχρονική μελέτη σε δίδυμα παιδιά, έδειξε ότι μεταξύ των ηλικιών 5 και 10 υπήρχε απόκλιση των προτύπων μεθυλίωσης εξ αιτίας περιβαλλοντικών επιρροών περισσότερο παρά των γενετικών επιρροών.⁽²⁷⁷⁾

Υπάρχει μία γενική απώλεια της μεθυλίωσης του DNA κατά την γήρανση.⁽²⁷⁸⁾ Αλλά σε κάποια γονίδια γίνεται υπερμεθυλίωση με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων για τον υποδοχέα οιστρογόνου, της P16-πρωτεΐνης εξαρτώμενης από κυκλίνη αναστολέας κινάσης 2A ή πολλαπλός ογκοκαταστολέα 1, που κωδικοποιείται από το γονίδιο CDKN2A^(279, 280, 281). Η P16 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων κάνοντας επιβράδυνση της εξέλιξης από τη φάση G1 στη φάση S και ως εκ τούτου δρα ως καταστολέας όγκου και εμπλέκεται στη πρόληψη των καρκίνων, ιδιαίτερα του μελανώματος⁽²⁸²⁾, του καρκινώματος πλακωδών κυττάρων στο στοματοφάρυγγα⁽²⁸³⁾ και του καρκίνου του οισοφάγου.⁽²⁸⁴⁾ Το γονίδιο CDKN2A συχνά έχει μεταλλαχθεί ή διαγραφεί σε μια ευρεία ποικιλία όγκων.^(285, 286)

Στο αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος συνήθως παρατηρείται διαγραφή από μετάλλαξη του γονιδίου CDKN2A^(287, 288), αλλά και σε καρκίνους μαστού⁽²⁸⁹⁾, τραχήλου⁽²⁹⁰⁾, κύστεως⁽²⁹¹⁾ και γυναικολογικών οργάνων όπως του τραχήλου της μήτρας⁽²⁹²⁾ και των καρκινωμάτων πλακωδών κυττάρων που συνδέονται στενά με τις φλεγμονές από τον ιό HPV.⁽²⁹³⁾ Στα καρκινικά κύτταρα παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της μεθυλίωσης σε CpG θέσεις του ενισχυτού του p16. Αυτή η επιγενετική αλλαγή οδηγεί στην απώλεια της λειτουργίας του ογκοκατασταλτικού γονιδίου μέσω δύο πιθανών μηχανισμών. Η μεθυλίωση

μπορεί να αναστέλλει φυσικά την μεταγραφή του γονιδίου ή η μεθυλίωση μπορεί να οδηγήσει στην πρόσληψη των παραγόντων μεταγραφής που καταστέλλουν τη μεταγραφή. Οι δύο μηχανισμοί οδηγούν στο ίδιο τελικό αποτέλεσμα – τη προς τα κάτω ρύθμιση έκφρασης του γονιδίου που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης P16. Έχει προταθεί ότι αυτή η διαδικασία είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των διαφόρων μορφών καρκίνου είτε με τη διαγραφή του γονιδίου ή με μετάλλαξη.

Υπερμεθυλίωση του DNA γίνεται και στο πρωτεϊνικό ορμονικό –όμοιο της ινσουλίνης- αυξητικό παράγοντα 2 (IGF-2), που έχει σχέση με το κύριο αυξητικό παράγοντα σωματοτροπίνη της πρόσθιας υπόφυσης και παίζει αποφασιστικό μπιωτικό ρόλο κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε σύγκριση με τον όμοιο πρωτεϊνικό ορμονικό παράγοντα 1(IGF-1) που παίζει καθοριστικό ρόλο αύξησης στους ενήλικες.⁽²⁹³⁾ Επίσης έχει συνεργατικό ρόλο με την FSH στην ωρίμανση των ωοθηλακίων και μετά την ωορρηξία ενεργοποιεί την έκκριση προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση του κύκλου. Τελευταία έχουν συνδέσει τον IGF-2 με γνωστικές λειτουργίες μνήμης και προσοχής από αυξημένη δραστηριότητα του στον ιππόκαμπο⁽²⁹⁴⁾ ιδιαίτερα μετά από μετατραυματικό stress.⁽²⁹⁵⁾ Ο ρόλος του IGF-2 στην ενεργοποίηση ανάπτυξης των εμβρυϊκών παγκρεατικών β- κυττάρων και η σιγή του γονιδίου του από υπερμεθυλίωση, σχετίζονται με μερικές μορφές σακχαρώδη διαβήτη και με περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε μορφές καρκίνων.⁽²⁹⁶⁾ Τέλος, ο IGF-2, συνεργάζεται και με τους παράγοντες IGFBP3 που είναι γονίδιο καταστολής του αυξητικού παράγοντα 1⁽²⁹⁷⁾ και όγκων^(298, 299, 300, 301) καθώς και με τη Transferrin.⁽³⁰²⁾

Οι μεθυλίωσεις του DNA αξιοποιούνται προς τη κατεύθυνση της πρόγνωσης της επιγενετικής και της μελέτης των βιολογικών δεικτών γήρανσης.⁽³⁰³⁾

7.15.4.- Μεθυλίωση DNA στην άσκηση

Η εντατική άσκηση έχει βρεθεί ότι προκαλεί υπομεθυλίωση στους σκελετικούς μυς.⁽³⁰⁴⁾ Μετά την άσκηση μειώνεται η μεθυλίωση των ενεργοποιητών γονιδίων PGC-1α και PDK4. Το ένζυμο PGC-1α - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha- είναι ένας μετεγγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει τα γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό της ενέργειας στα μιτοχόνδρια.⁽³⁰⁵⁾ Ρυθμίζει επίσης την αρτηριακή πίεση, την ομοιόσταση της χοληστερίνης και την ανάπτυξη της παχυσαρκίας.⁽³⁰⁶⁾

Στο γονίδιο PDK4 είναι κωδικοποιημένο το ισοένζυμο της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης κινάσης- Pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 4-που βρίσκεται στη μήτρα του μιτοχόνδριου. Αναστέλλει τα ένζυμα Pyruvate dehydrogenase complex, υπεύθυνα για τη μετατροπή του πυροσταφυλικού που παράγεται από την οξειδωση της γλυκόζης και αμινοξέων σε ακέτυλο-CoA.⁽³⁰⁷⁾ Η έκφραση αυτού του γονιδίου ρυθμίζεται από τα γλυκοκορτικοειδή, το ρεινοϊκό οξύ και την ινσουλίνη.⁽³⁰⁸⁾ Αυξάνεται στα ζώα κατά τη χειμρία νάρκη τους για να μειωθεί ο μεταβολισμός τους και να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης⁽³⁰⁹⁾, και να μεταπέσει ο κύκλος του

πυροσταφυλικού στο κύκλο του κιτρικού οξέος που θα δώσει ATP.⁽³¹⁰⁾ Αντίθετα η μεθυλίωση του PPAR-γ δεν παρουσιάζει για 3 ώρες μετά την άσκηση μείωση.⁽³¹¹⁾

Ο Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ or PPARG), γνωστός και ως glitazone receptor, ή NR1C3 (nuclear receptor subfamily 1, group C, member 3) είναι ένας type II nuclear receptor που στον άνθρωπο έχει εγγραφεί το γονίδιο PPARG gene⁽³¹²⁾, υπεύθυνο γονίδιο για την αποθήκευση λιπαρών οξέων και συμμετοχο στο μεταβολισμό της γλυκόζης, έχοντας κύριο ρόλο στη λιπογένεση.⁽³¹³⁾ Σε ενήλικες με καθιστική ζωή παρατηρήθηκε αυξημένη μεθυλίωση στο λιπώδη ιστό μετά από 6 μήνες συστηματικής άσκησης.⁽³¹⁴⁾ Επίσης όσοι ασκούνται πάνω από μισή ώρα την ημέρα συστηματικά έχουν αυξημένη συνολική μεθυλίωση στο γονιδίωμα τους.⁽³¹⁵⁾

7.16.- Η αλκαλική φωσφατάση (ALP), που αναστέλλεται από έκθεση σε O₂ και αέρια νεύρων, με υδρόλυση αφαιρεί τις φωσφορικές ομάδες (αποφωσφορυλίωση) από πολλά μόρια όπως νουκλεοτίδια, πρωτεΐνες και αλκαλοειδή. Στον άνθρωπο βρίσκεται στο έντερο, στο ήπαρ, οστά, νεφρούς, πλακούντα και είναι αυξημένη φυσιολογικά σε παιδιά και σε έγκυες και παθολογικά σε απόφραξη χοληφόρων, οστεοβλαστική δραστηριότητα, κοιλιοκάκη κ.ά. Ελάτπωση της παρατηρείται μετά από χορήγηση αντισυλληπτικών, μετεμνοπαυσιακά υπό οιστρογονική θεραπεία και με οστεοπόρωση, σε υποθρεψία (ελάτπωση πρόσληψης B6, folic acid, vitamin c, Φώσφορου και Ψευδαργύρου), έλλειψη μαγνησίου, υποθυρεοειδισμό, αναιμίες, έλλειψη B12, εντερίτιδες σε παιδιά, χρόνια μυελογενής λευχαιμία κ.ά. Η όξινη φωσφατάση αναστέλλεται και διαταράσσεται η ενδοκυττάρια αποφωσφορυλίωση μορίων σε όξινο pH. Χρησιμοποιείται μαζί με την αλκαλική φωσφατάση και AchE στο προσδιορισμό τοξικότητας διαλυμάτων που περιέχουν μίγμα φυτοφαρμάκων και ιόντα βαρέων μετάλλων.⁽³¹⁶⁾

Από μελέτη σε βετεράνους είναι γνωστό ότι η έλλειψη αλκαλικής φωσφατάσης προκαλεί κόπωση, δύσπνοια, δυσανεξία στο κρύο, δυσκοιλιότητα, ταχυσφυγμία και εντυπωσιακή απώλεια βάρους.⁽³¹⁷⁾

7.17.- Οι GABA υποδοχείς είναι οι πιο συχνοί υποδοχείς στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών. Το 40% των εγκεφαλικών συνάψεων δουλεύουν με GABA υποδοχείς. Τα αέρια νεύρων και σε μικρές ποσότητες αναστέλλουν τη δράση των GABA υποδοχέων στον ιππόκαμπο του εγκεφάλου με αποτέλεσμα να μην εισέρχονται αρνητικά ιόντα χλωρίου στα κύτταρα και να εξασφαλίζεται η ηρεμία τους.⁽³¹⁸⁾ Αναστέλλεται έτσι η ανασταλτική νευροδιαβιβαστική συμπεριφορά των GABA και τα κύτταρα διεγείρονται όπως από διέγερση με νευροδιαβιβαστή glutamate (γλουταμικό οξύ). Η αναστολή των GABA υποδοχέων στον ιππόκαμπο από O₂ και αέρια νεύρων προκαλεί συμπτώματα άγχους, φόβου, υπερκινησίας και διέγερσης. Επιπλέον η αναστολή των μετασυναπτικών glutamate υποδοχέων στους νευρώνες επηρεάζει την επικοινωνία, τη μνήμη, τη μάθηση και τις δεξιότητες.⁽³¹⁹⁾ Καταστάσεις όπως υπεραλγησία, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής, υπερκινητικότητας, αυτισμός, διαβήτης, ισχαιμία,

πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας, Parkinson's, σπασμοί, σχιζοφρένεια κ.ά. έχουν αποδειχτεί ότι σχετίζονται με τους glutamate υποδοχείς.^(320, 321)

7.18.- Το ένζυμο matrix metalloproteinase στη κυτταρική μεμβράνη παράγεται από τις cytokines της φλεγμονής, τη TNF-α (Tumor Necrosis Factor – απόπτωση), την Interleukin 1.⁽³²²⁾ Η Ultraviolet B ακτινοβολία προκαλεί αύξηση των MMP-1, MMP-3, and MMP-9 από τους ινοβλάστες του δέρματος⁽³²³⁾, το εξωκυττάριο ένζυμο LIM Kinase 1 σε περιπτώσεις καρκίνου προστάτη και μαστού.⁽³²⁴⁾ Οι Μεταλλοπρωτεϊνάσες αναστέλλονται από τους ενδογενείς πρωτεϊνικούς ρυθμιστές TIMPs (Tissues Inhibition MetalloProteinases), που αναστέλλουν τη κυτταρική εισβολή, την ογκογένεση⁽³²⁵⁾, τη μετάσταση, την αγγειογένεση, μειώνουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο βιολογικός φυσιολογικός ρόλος των Μεταλλοπρωτεϊνών είναι η συμμετοχή τους στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στην εμφύτευση της βλαστοκύστης, στη μορφογένεση των οργάνων, στην ανάπτυξη των νεύρων, στην ωορρηξία, στη διαστολή του τραχήλου, στην υποστροφή της μήτρας μετά το τοκετό, στην έμμηνο ρύση, στην ανάπτυξη των θυλάκων των τριχών, στην οστική ανάπτυξη, στην επούλωση τραυμάτων, στην αγγειογένεση, στην απόπτωση κ.ά. Παθολογικά, συμβάλλουν στην αρθρίτιδα, καρκίνο, καρδιαγγειακά νοσήματα, νεφρίτιδα, νευρολογικά νοσήματα, κατάργηση αιματοεγκεφαλικού φραγμού, περιοδοντική νόσο, έλκη δέρματος, στομάχου και κερατοειδούς, ίνωση ήπατος, εμφύσημα, πνευμονική ίνωση κ.ά.⁽³²⁶⁾

Μελέτες έχουν δείξει πως η έκθεση σε πυρεθροειδή καταστρέφουν τα αστροκύτταρα στον εγκέφαλο, υπεύθυνα για τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αυξάνουν τη matrix metalloproteinase 2^(327, 328). Η παρουσία ενεργού matrix metalloproteinase 2 σε υλικά βιοψιών ουσιαστικά προσδιορίζει την παρουσία καρκίνου για έντερο^(329, 330), προστάτη⁽³³¹⁾, οστών⁽³³²⁾ και είναι αξιόπιστος βιοανιχνευτής μετά από έκθεση σε χαμηλές δόσεις αερίου νεύρων VX.⁽³³³⁾ Αντίθετα, η ελάτωση της matrix metalloproteinase 2 είναι ένδειξη βελτίωσης και αποκατάστασης της νευρικής λειτουργίας.^(334, 335)

7.19.- Από έρευνες προκύπτει ότι τα οργανοφωσφορικά δεσμεύουν και το ένζυμο Prolyl endopeptidase της σερίνης που έχει κλινική σημασία τόσο στη κοιλιοκάκη αφού το ένζυμο διασπά τη γλουτένη, όσο και στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές του φάσματος του αυτισμού όπως το Asperger syndrome, τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά, τη διαταραχή αποδιοργάνωσης και το Rett syndrome.⁽³³⁶⁾

Η διάσπαση της γλουτένης από το ένζυμο δημοσιεύτηκε το 2008⁽³³⁷⁾ μετά από έρευνες χρησιμοποιώντας Prolyl endopeptidase από τον μύκητα *Aspergillus niger* και με σοβαρές επιπτώσεις στη θεραπεία της κοιλιοκάκης και σε άλλες μεταβολικές παθήσεις από ευαισθησία στη γλουτένη. Το Δεκέμβριο 2008 έγινε και άλλη μελέτη καθορισμού της ικανότητας του ενζύμου στη θεραπεία ανθρώπων με κοιλιοκάκη.⁽³³⁸⁾ Το ένζυμο χρησιμοποιείται για να μειώνει τη γλουτένη στη μπίρα (Clarity-Ferm, http://en.wikipedia.org/wiki/Aspergillus_niger) και στο περιορισμό της τοξικότητας των οργανοφωσφορικών που το δεσμεύουν αφού βρέθηκε ότι έχει

την δυνατότητα να διασπά όλα το οργανοφωσφορικά που έχουν δεσμό σύνδεσης P-S όπως του αερίου νεύρων VX και των φυτοφαρμάκων dimethoate, του malathion και fermothion.⁽³³⁹⁾

Η πρόκληση φλεγμονών στο πεπτικό από τις αναστολές σχετικών ενζύμων στην ομαλή λειτουργία του όπως του AchE, Prolyl endopeptidase, των matrix metalloproteinase, της αλκαλικής φωσφατάσης, της υδρολάσης του PAF και της ενδοκυττάριας αύξησης των ενζύμων GC-C (Guanylate Cyclase C) και της cGMP (cyclic Guanosine Monophosphate) προκαλούν δευτερογενή αναστολή των ενζύμων για δισακχαρίτες λακτάσης και μαλτάσης.^(340, 341)

Εκτός όμως από τη δευτερογενή αναστολή της λακτάσης, υπάρχει και η πρωτοπαθής ελάτωση της λακτάσης από έκθεση σε οργανοφωσφορικά στην εμβρυϊκή και μεταγεννητική περίοδο⁽³⁴²⁾, εξ αιτίας μεταλλάξεων στο γονίδιο που ευθύνεται για τη παραγωγή της λακτάσης. Ο γενετικός κώδικας της λακτάσης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2.⁽³⁴³⁾ Εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες στο λεπτό έντερο των θηλαστικών και σε πολύ μικρές ποσότητες στο παχύ έντερο κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, ώστε το νεογνό και το βρέφος να μπορεί να τραφεί αποκλειστικά με το γάλα. Μετά τον απογαλακτισμό, η παραγωγή της μειώνεται με προς τα κάτω ρύθμιση του ενισχυτικού ενζύμου mRNA της λακτάσης. Γίνονται δηλ. μεταλλάξεις σε περιοχές του DNA που ελέγχουν την έκφραση του γονιδίου της λακτάσης. Η μείωση παραγωγής της λακτάσης προκαλεί τα συμπτώματα της υπολακτασίας τύπου-ενήλικα ή δυσανεξίας στη λακτόζη.⁽³⁴³⁾

Αντίθετα, η δυνατότητα του μισού πληθυσμού της γης να έχει επάρκεια λακτάσης και να μεταβολίζει τη λακτόζη οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη και συγκεκριμένα σε δύο διαφορετικούς πολυμορφισμούς του κλειστού στην άκρη της θέσης 5 του γονιδίου LPH (lactase-pherizolin hydrolase).⁽³⁴⁴⁾ Οι δύο μεταλλάξεις C→T στη θέση -13910 και G→A στη θέση -22018 συνδέονται με την επιμονή στη παραγωγή λακτάσης.^(345, 346) Οι γονιδιακές αλλαγές αιπολογούν και την συγγενή έλλειψη λακτάσης και την σταδιακή ελάτωση της παραγωγής λακτάσης στην ηλικία των 5-10 ετών. Στην αναπτυξιακή περίοδο του παιδιού μετά τον απογαλακτισμό⁽³⁴⁷⁾, οι μεταλλάξεις έχουν μεγάλη σημασία αφού τροποποιήσεις μεταγραφής mRNA με συνδέσεις πρωτεϊνών ρυθμίζουν προς τα κάτω τη παραγωγή της LPH που είναι προκινητικό ένζυμο για τη λακτάση.⁽³⁴⁸⁾

Έχει βρεθεί ότι παιδιά με μετάλλαξη C/T 13910 είχαν υψηλές πμές λακτάσης (21-113U/gr), ενώ παιδιά με C/C 13910 είχαν χαμηλές πμές (4-9U/gr). Σε άτομα με C/T 13910 ανεξάρτητα από το γονότυπο, το ποσοστό αλλαγής του C/T ήταν ανάλογο της αύξησης της LPH στους ετεροζυγότες σε σύγκριση με τους υπολακτασικούς C/C και G/G. Επίσης έχει βρεθεί ότι οι ομοζυγότες (T/T και A/A) έχουν υψηλότερη αναλογία :0,8-1,1 λακτάσης/σουκράσης, σε σύγκριση με τους ετεροζυγότες (C/T και G/A) :0,4-0,8 και τους υπολακτασικούς (C/C και G/G): 0,08-0,1. Σήμερα, η γενετική εξέταση του πολυμορφισμού C/T-13910 χρησιμοποιείται σαν πρώτο βήμα στη δοκιμασία προσδιορισμού της υπολακτασίας τύπου ενήλικα.⁽³⁴⁹⁾

Οι ενζυματικές αναστολές και ενισχύσεις στο πεπτικό σύστημα μητέρων, εμβρύων και βρεφών από τοξικές ουσίες, οργανοφωσφορικά, μέταλλα και οι τροποποιήσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα και στο 150 φορές μεγαλύτερο

γονιδίωμα των φιλοξενούμενων μικροβίων που παράγουν και αυτά ένζυμα, έχουν κοινή σχέση στις παθήσεις αυτισμού, κοιλιόκακης και υπολακτασίας. Δεν είναι τυχαίο που 62% των αυτιστικών παιδιών έχουν έλλειψη λακτάσης, 10% έλλειψη μαλτάσης και 16% έλλειψη σουκράσης.⁽³⁵⁰⁾ Εξ άλλου παιδιά με αυτισμό και διατροφή με γάλα από σόγια –που στη καλλιέργεια της γίνεται συστηματική χρήση οργανοφωσφορικών-έχουν 2,6 φορές περισσότερες πιθανότητες για πυρετικούς σπασμούς από αυτιστικά παιδιά που δεν σιτίζονται με γάλα σόγιας⁽²⁵⁹⁾. Από μελέτες σε ποντίκια προκύπτει ότι η έκθεση στο οργανοφωσφορικό εντομοκτόνο Diisopropyl fluorophosphate (DFP), προκαλεί αύξηση ιόντων Ca στον ιππόκαμπο από διέγερση των N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor και σπασμούς.⁽³⁵¹⁾ Πειραματικά επίσης έχουν τεκμηριωθεί οι οξειδωτικοί και διεγερτικοί μηχανισμοί της αναπτυξιακής νευροτοξικότητας και τα μεταγραφικά profiles των οργανοφωσφορικών σε κύτταρα μυελού επινεφριδίων (P12) αρουραίων με νευροβλάστες και ηωσινόφιλα.⁽³⁵²⁾

Δεν είναι επίσης τυχαίο που η σόγια και το γάλα αγελάδας που προορίζονται για τα παρασκευάσματα διατροφής νεογνών και βρεφών, στη διαδικασία παρασκευής τους, δέχονται πολλές φυσικές, χημικές, βιολογικές επεξεργασίες για δέσμευση μικροβίων και χημικών ουσιών.⁽³⁵³⁾ Μεταξύ αυτών είναι και οργανοφωσφορικές ενώσεις όπως Chlorpyrifos- εντομοκτόνο σε παγίδες εντόμων, Glyphosate – ενεργό συστατικό του Roundup, του DDT που παραμένει ακόμα στη τροφική αλυσίδα, τα βαρέα μέταλλα και αλογόνα όπως μόλυβδος, αρσενικό, αλουμίνιο, φθόριο, ιώδιο. Κάθε συστατικό στα παρασκευάσματα, ακόμα και το νερό που περιέχουν σε αναλογία 87% απομονώνεται σε καθαρή μορφή και η αναλογία συμμετοχής του στο εμπορεύσιμο προϊόν υπολογίζεται με κριτήριο, πέρα της βιολογικής δράσης του, και από τη περιεκτικότητα του στα επιτρεπτά όρια οργανοφωσφορικών, μετάλλων κ.ά. προς αποφυγή δυσανεξίας ή του Gut dysbiosis.

Σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα Τοξικολογίας που ξεκίνησε το 1978 στις ΕΠΑ, 62.000 χημικές ουσίες είχαν νόμιμη κυκλοφορία, χωρίς να έχει ελεγχθεί η τοξικότητα τους.⁽³⁵⁴⁾ Τα πορίσματα ερευνών για υπολείμματα Ops στα παιδικά παρασκευάσματα και σε άλλα τρόφιμα είναι αρνητικά, όχι γιατί οι πρώτες ύλες δεν είχαν οργανοφωσφορικά, αλλά γιατί έγιναν βιολογικές επεξεργασίες αποτοξίνωσης τους.⁽³⁵⁵⁾

Ο οργανισμός έρευνας για το καρκίνο (IARC) σε δημοσίευση του και μετά από επιδημιολογικές μελέτες, επισημαίνει το ρόλο των πολυμορφισμών στο γονίδιο της λακτάσης -που καθορίζουν τη δυσανεξία στη λακτόζη - στην αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου προστάτου εξ αιτίας της διατροφής με γάλα.⁽³⁵⁶⁾

7.20.- Η αναστολή των ενζύμων υδρόλυσης του PAF (Platelet Activating Factor) από OPs και αέρια νεύρων προκαλεί πολλές και σοβαρές διαταραχές.^(357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372) Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του PAF ρυθμίζονται από τις ακετυλυδρολάσες (PAF-AHs). Οι υδρολάσες γενικά είναι δευτερεύοντες υποψήφιοι στόχοι των οργανοφωσφορικών και συναφών τοξικών ουσιών όπως τα αέρια νεύρων. Σε πειράματα σε ποντίκια με οργανοφωσφορικά τύπου Sarin, μελετήθηκε η ανασταλτικότητα του ενζύμου ακετυλχολινεστεράσης χορηγώντας οργανοφωσφορικά με 13 -18 άτομα άνθρακα σε συνδυασμό με μετρήσεις των

PAF-AHs στον εγκέφαλο και στους όρχεις.⁽³⁷³⁾ Η ανασταλτικότητα ήταν φθίνουσα όσο αυξανόταν ο αριθμός ατόμων άνθρακα της οργανοφωσφορικής ουσίας και το κλάσμα PAF-Ahs/AChE αυξήθηκε μέχρι και 3000 φορές από τα OP με 13-18 άτομα C. Έτσι έχει μελετηθεί το κλάσμα PAF-Ahs/AChE.

Ο PAF (κατά IUPAC ως 1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη) είναι αιθερικό λιπίδιο που έχοντας βάση τη γλυκερόλη. Έχει στον πρώτο C βινυλαιθέρα (αλκύλιο) αντί της συχνότερης εστερικής ομάδας. Στο δεύτερο C έχει ακετυλική ομάδα και στο τρίτο C έχει το φωσφολιπίδιο. Εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, στις αλλεργίες (πριν την έκκριση ισταμίνης), στο καρκίνο (αγγειογένεση, ενίσχυση αρχικού καρκινικού μεταστατικού σήματος), στην ινσουλινο - αντοχή, διακινεί ιόντα ασβεστίου (οστεοπόρωση), έχει ρόλο στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, στο AIDS και στις νεφροπάθειες. Η προσπάθεια αναστολής του καρκινικού μεταστατικού σήματος έχει μετατοπιστεί πλέον στην αναστολή των δράσεων κομβικών μεσολαβητών όπως του PAF και των βιοσυνθετικών του ενζύμων.

Βρίσκεται ως δομικό στοιχείο στις κυτταρικές μεμβράνες, ο καταβολισμός του από τις φωσφολιπάσες παράγει προσταγλανδίνες θρομβοξάνια, λευκοτριένια και αραχιδονικό οξύ, βασικοί συντελεστές στη μεταγωγή μηνυμάτων.

Ο PAF είναι ένας άμεσος λιπιδιακός σηματοδότης στη λειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων σε σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα των θηλαστικών. Έχει αντιοξειδωτική δράση, προστατεύει από το οξειδωτικό stress και παίζει ρόλο στο μεταβολισμό λιποπρωτεϊνών ορού. Έχει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή, στην ωορρηξία, στη γονιμοποίηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου. Χαρακτηρίζεται ως εμβρυοτροφίνη (embryotrophin) και είναι ο πρώτος τροφικός παράγοντας, που βιοσυντίθεται από το έμβρυο τις πρώτες ώρες στα αρχικά στάδια του εμβρύου (φάση δύο κυτάρων) και ρυθμίζει τις διάφορες διεργασίες της ανάπτυξής του, ενώ παράγεται συγχρόνως και από το αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας.

Ο PAF έχει βρεθεί και στο σπέρμα (μεταφέρει ιόντα ασβεστίου στην ουρά των σπερματοζωαρίων) και παίζει σημαντικό ρόλο στην κινητικότητά του και επομένως στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Η ωρίμανση των πνευμόνων στο έμβρυο και η αύξηση των λιποπρωτεϊνικών πνευμονικών surfactant⁽³⁷⁴⁾ πυροδοτεί την αύξηση του PAF και των προσταγλανδινών για να γίνει η έναρξη τοκετού. Έχει ρόλο και στην εκδήλωση της προεκλαμψίας.^(375, 376, 377, 378, 379, 380, 381)

8.- Οργανοφωσφορικές ενώσεις που αναστέλλουν ένζυμα και κυκλοφορούν ως προϊόντα ευρείας χρήσης είναι:

α1.- εντομοκτόνα: malathion, parathion, diazinon, fenthion, dichlorvos, chlorpyrifos, ethion.

β1.- αέρια νεύρων: (soman, sarin, tabun, VX).

γ1- Φάρμακα: γλαύκωμα (echothiophate, isofluorophate), και ανθελμινθικά (trichlorfon).

δ1.- Φυτοφάρμακα: (tribufos [DEF], merphos)

ε1.- Βιομηχανικά χημικά που περιέχουν tricresyl phosphate (TOCP). Αντίθετα, χρήσεις ενζύμων για τα οργανοφωσφορικά γίνονται στις περιπτώσεις.⁽³⁸²⁾

α2.- Χορήγηση ενζύμων ως αντίδοτα της τοξικότητας των Οργανοφωσφορικών πριν φτάσουν στα όργανα στόχους. (ανάλογα του Ph, του χρόνου και του βαθμού αποτοξίνωσης)π.χ. Chloropyrifos, parathion, Sarin). Ανάλογα ένζυμα όπως η φωσφορική μονοεστεράση ή διεστεράση που αποδοθούν μεθυλ- και διμέθυλ- φωσφορικά αντίστοιχα έχουν περιγραφεί για την Klebsiella aerogenes.⁽³⁸³⁾

Το τελικό ένζυμο αποδόμησης είναι η αλκαλική φωσφατάση του βακτηριδίου, η οποία μπορεί να υδρολύσει απλές φωσφορικές ενώσεις μονού αλκυλίου και φωσφονικά.⁽³⁸⁴⁾

β2.- Πρόσθετα βελτίωσης της τοξικότητας των υδρολυμένων χημικών όπλων(biotreatment) πχ αλκαλικές φωσφατάσες.⁽²⁹⁹⁾

γ2.- Ως βιο-ανιχνευτές των Ops⁽³⁸⁵⁾, που στην υδρόλυση τους ανιχνεύονται και προσδιορίζονται πρωτόνια με NMR (Nuclear Magnetic Resonance), ανάλογα του pH, θερμοκρασίας και συγκέντρωσης ενζύμου ή με χρωματογραφία αερίου-φασματομετρία μάζας μετά από υδρόλυση με Trypsin-phosphatase (μέθοδος ιατροδικαστικής διάγνωσης θανάτων από Sarin στην Ιαπωνία 1995). Τα βασικά ένζυμα ανιχνευτές σε ελέγχους εκτός των AchE και BuchE είναι η Trypsin, η alkaline phosphatase (AP), η matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) και οι υδρολάσες των Ops, σε συνδυασμό και με άλλους ενζυματικούς ανιχνευτές όπως αναφέρονται και στις εργασίες των ετών 2005 και 2006 ανίχνευσης οργανοφωσφορικών ουσιών από τους βολβούς των τριχών με τη νεώτερη, ταχεία και οικονομική ανοσοϊστοχημική μέθοδο (IHC method).^(316, 333, 386, 387, 388, 389)

δ2.- Αναφέρονται πειράματα με μεταλλάξεις σε βακίλους⁽³⁹⁰⁾ ώστε να παράγουν εστεράσες plasma paraoxanase – HuPON 1, Human Carboxylesterase –H CbE και Butyrylcholinesterase B 117, πιο ισχυρής υδρολυτικής δράσης των Οργανοφωσφορικών.

Το 2003 σε μελέτη του Πανεπιστημίου Καρολίνας για ψεκασμούς με Οργανοφωσφορικά στο Iran⁽³⁹¹⁾, δημοσιεύτηκε ότι 3.000.000 πολίτες το χρόνο παγκόσμια δέχονται ετησίως τη τοξικότητα τους, 300.000 από αυτούς πεθαίνουν από σοβαρές ασθένειες και ότι η αναστολή των εστερασών και πρωτεασών της σερίνης ήταν σημαντική και της AchE βρέθηκε μειωμένη μέχρι και 12%. Τα Οργανοφωσφορικά παρήχθησαν από το 1936 ως χημικά όπλα από τον Γερμανό χημικό Schrader της Ig Farben (Bayer) και μετά από το 1941 μπήκαν στη παραγωγή ως εντομοκτόνα.

Τα αέρια νεύρων και τα Οργανοφωσφορικά έχουν αποδειχτεί μετά από πειράματα ότι προκαλούν αναστολή AchE, αύξηση ACh και ελάτπωση Dopamine στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου, βιοχημικές αλλαγές της νόσου Parkinson. Αντίθετα η χορήγηση νικοτίνης ή ατροπίνης αυξάνει την έκκριση ντοπαμίνης και μειώνει την έκκριση ακετυλχολίνης. Υπάρχει ισορροπία στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου ανάμεσα στη ντοπαμινεργική και χολινεργική δραστηριότητα.^(392, 393)

9.- Τοξική δράση αλογονομένων υδρογονανθράκων και οργανοφωσφορικών

9.1- Από μελέτες οργανισμών όπως NATO⁽³⁹⁴⁾, WHO, UNEP, για όψιμες επιπτώσεις σε εκτεθειμένους στα χημικά όπλα και σε Ops, σε εργαζόμενους ή σε θύματα από ατύχημα ή σε εμπόλεμες περιοχές και από πειράματα σε ζώα^(395-σελ:89) προκύπτει ότι εκδηλώνεται καρκίνος μετά από μήνες έως και 10ετίες από την έκθεση, ακόμα και σε μικρές ποσότητες δραστικών ουσιών. Προκαλούνται λευχαιμίες, νευροβλάστωμα, Wilm's tumor, σάρκωμα μαλακών ιστών και οστών, Non Hodgkin λέμφωμα, καρκίνος εγκεφάλου, ορθοπρωκτικής περιοχής και όρχεων. Ο IARC σε σχετική μονογραφία αναλυτικά περιγράφει τους μηχανισμούς καρκινογένεσης των δραστικών ουσιών των χημικών όπλων, αλλά και των αλογονομένων διφαινύλιων, των πολυχλωριομένων dibenzodioxins και των dibenzofurans με την ένωση τους στον aryl hydrocarbon receptor (AhR), μέλους της βασικής έλικας της οικογένειας παραγόντων μεταγραφής, με την απορύθμιση ενζύμων και το μετασχηματισμό σημαντικών ορμονών, τη σύνδεση με οιστρογόνα και την επί μακρόν αύξηση του οξειδωτικού stress και με τελικό αποτέλεσμα τη βλάβη του DNA και τις μεταλλάξεις.^(396 ,σελ:365-367)

9.2.- Στο αναπαραγωγικό σύστημα^(395-σελ:90) προκαλούν βλάβες και στα δύο φύλα, οι απόγονοι έχουν νοητικά, δομικά και λειτουργικά ελλείμματα και παρατηρείται αύξηση των εμβρυϊκών θανάτων. (Ethylene dibromide, dibromochloropropane, Kepone, Carbaryl, ιδιαίτερα σε άνδρες που εκτέθηκαν)

9.3.- Για τους ενδοκρινείς αδένες^(395-σελ:91) μπλοκάρουν τα ορμονικά σήματα, επιδρούν στην οιστρογονική λειτουργία (endosulfan, methoxychlor, dicofol, lindane) και επιδρούν στη λειτουργία του θυρεοειδή (dicofol, pentachlorophenol, dinoseb). Τέλος, αναστέλλουν τους υποδοχείς ανδρογόνων εξ απίας ελάτπωσης ανδρογόνων από όρχεις και επινεφρίδια, με τις εξής επιπτώσεις: διαταραχές λειτουργίας οργάνων αναπαραγωγής, ατελής ανάπτυξη των οργάνων αναπαραγωγής στην ενδομήτρια φάση (όπως ελάτπωση της πρωκτογεννητικής απόστασης, κρυσορχία, υποσπαδία, ατροφία όρχεων, σπερματικών σωληναρίων, προστάτου ή ανορχία, καθυστέρηση εφηβικής ανάπτυξης. (οργανοφωσφορικά, fenitrothion, linuron, DDT, vinclozolin, procymidone).

9.4.- Στο ανοσοποιητικό^(395-σελ:94) προκαλούν ανοσοκαταστολή ή τροποποίηση. Αύξηση επίδρασης στα β- λεμφοκύτταρα, αύξηση αντισωμάτων και αλλεργίες δέρματος, υψηλός πυρετός. Σημειώνεται η απώλεια διαχωρισμού

ίδιων και ξένων κυτάρων, η επιθετική δράση στα κύπαρα ξενιστή και οι ιστικές βλάβες με εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, άσθματος κ.ά. (Carpam, καρβαμιδικά, οργανοφωσφορικά).

10.- Τα παιδιά, οι έγκυες και οι υπερήλικες είναι οι ευαίσθητες ομάδες σε θέματα έκθεσης στις δραστικές χημικές ουσίες. Ιδιαίτερα για τα παιδιά, οι επιπτώσεις για καρκινογένεση, σύμφωνα με τις μελέτες του IARC είναι αυξημένες από συγκεκριμένες κατηγορίες χημικών. Τα παιδιά κινδυνεύουν περισσότερο⁽³⁹⁷⁾, έχουν μοναδικούς τρόπους έκθεσης στα τοξικά χημικά από την εμβρυική κυκλοφορία⁽³⁹⁸⁾, το θηλασμό, το παιχνίδι και έχουν χαμηλά επίπεδα ενζύμων. Υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις φορέων όπως, του Institute of Medicine (IOM) , του American Cancer Society (ACS)⁽³⁹⁹⁾ για την αύξηση καρκίνων και συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά από τους ψεκασμούς με πορτοκαλί παράγοντα στο Βιετνάμ.^(400, 401) Η χρήση χημικών όπλων σε πρόσφατους πολέμους έχει προκαλέσει σημαντικές επιπτώσεις σε έγκυες και σε παιδιά. Οι έγκυες γυναίκες που υπηρέτησαν στο πόλεμο του Βιετνάμ παρουσίασαν σημαντική αύξηση αυτόματων αποβολών, νεκρών εμβρύων, νεογνών με μικρό βάρος γέννησης, προώρων και με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες.⁽⁴⁰²⁾ Επίσης είναι δημοσιευμένα τα πορίσματα της επίπτωσης των εγκύων γυναικών βετεράνων στο πόλεμο του Περσικού Κόλπου (1991-1993) για αύξηση των αυτόματων αποβολών και της έκτοπης εγκυμοσύνης.⁽⁴⁰³⁾

Από μελέτες σε παιδιά που δεν είχαν έρθει ποτέ σε έκθεση σε οργανοφωσφορικές ουσίες βρέθηκαν να έχουν μεταβολίτες τους εξ απίας της διατροφής τους.⁽⁴⁰⁴⁾ Τα παιδιά μπορεί να εκτεθούν σε χλωριωμένες και οργανοφωσφορικές ουσίες με τον φυσιολογικό στοματικό τρόπο εξερεύνησης του περιβάλλοντος τους ή και με το δέρμα τους από επαφή του με πατώματα και άλλες επιφάνειες.

Τα παιδιά που ζουν σε αγροτικές περιοχές εκτίθενται σε μεγαλύτερες ποσότητες φυτοφαρμάκων σε σχέση με παιδιά αστικών περιοχών, είτε με το αέρα από τις καλλιέργειες που είναι κοντά στο σπίτι τους, από ίχνη φαρμάκων που μπαίνουν στο σπίτι από τους γονείς αγρότες, από τρόφιμα όπως γάλα, αυγά, κρέας, λαχανικά, φρούτα που έχουν ίχνη φαρμάκων και από το παιχνίδι τους κοντά στις αγροτικές καλλιέργειες. Είναι βέβαιο, μετά και από πειράματα σε αναπτυσσόμενα ζώα, ότι υπάρχει τοξικολογική επιβάρυνση και των παιδιών από χαμηλές δόσεις οργανοφωσφορικών και άλλων φυτοφαρμάκων, που προκαλούν στην εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο νευροαναπτυξιακές διαταραχές, περιορισμό επιδόσεων και δεξιοτήτων, διαταραχές κίνησης και ισορροπίας.⁽⁴⁰⁵⁾ Οι πιθανοί μηχανισμοί για αυτές τις επιπτώσεις αποδίδονται σε αναστολή της ακετυλχολινεστεράσης στον εγκέφαλο, η απορύθμιση των μουσκαρινικών υποδοχέων, η μείωση σύνθεση DNA στον εγκέφαλο και η ελάτπωση του βάρους του εγκεφάλου στα νεογέννητα παιδιά. Τα αέρια νεύρων και εστερικές Ops ουσίες αναστέλλουν και την ενζυματική δράση των μετασυναπτικών μουσκαρινικών υποδοχέων.

Η βιολογική σημασία της αναστολής ενζύμων από οργανοφωσφορικές ουσίες είναι ανυπολόγιστη και αποτελεί σοβαρό μηχανισμό με ποικίλες λειτουργίες.

Ένα μόριο AchE υδρολύει 5.000 μόρια ACH σε ένα δευτερόλεπτο. Έχουν γίνει και γίνονται δεκάδες μελέτες για τις συνέπειες τέτοιων αναστολών όπως για τα ένζυμα Tyrosine hydrolase, tryptophan hydrolase, ache, phosphofructokinase, folate cycle, DNA methyltransferase κ.ά.⁽⁴⁰⁶⁾.

Από τα πορίσματα των μελετών προκύπτει ότι και τα περισσότερα αναπνευστικά προβλήματα και ιδιαίτερα οι χρόνιες φλεγμονές αποδίδονται στην απορύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος των παιδιών. Το University of California Berkeley Center for Children's Environmental Health Research έχει κάνει διαπανεπιστημιακή προσπάθεια μελέτης της περιβαλλοντικής υγείας παιδιών από αγροτικές περιοχές. Υπάρχουν επίσης κέντρα όπως το Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (CHAMACOS) στο Monterey County της California που σκοπό έχει να προσδιορίσει στα έμβρυα, νεογνά και αναπτυσσόμενα παιδιά τη σχέση έκθεσης σε οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα και προβλημάτων νευροανάπτυξης, ανάπτυξης και αναπνευστικού.

Ο European Environment Agency⁽⁴⁰⁷⁾ σχολιάζει απολογικά τον αυτισμό και άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές στα παιδιά σε έκθεση τους σε χημικές ουσίες που διαταράσσουν τους ενδοκρινείς αδένες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας^(408, 409) έχει μελετήσει τις επιπτώσεις της έκθεσης των παιδιών σε τοξικά χημικά όσον αφορά την καρκινογένεση, τις χρόνιες φλεγμονές (άσθμα), τις αλλεργίες πεπτικού και δέρματος.

Μια μελέτη του 2007 συνέδεσε το οργανοφωσφορικό εντομοκτόνο chlorpyrifos, το οποίο χρησιμοποιείται σε ορισμένα φρούτα και λαχανικά, με τις καθυστερήσεις στα ποσοστά μάθησης, μειωμένη επικοινωνία, και προβλήματα συμπεριφοράς σε παιδιά, ειδικά με προβλήματα ελαττωμένης προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD).⁽⁴¹⁰⁾

Μια μελέτη του 2010 διαπίστωσε ότι η έκθεση σε οργανοφωσφορικά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο του Alzheimer.⁽⁴¹¹⁾

Σε μια άλλη μελέτη, την ίδια χρονιά, διαπιστώθηκε ότι σε κάθε 10-πλάσια αύξηση συγκέντρωσης οργανοφωσφορικών μεταβολιτών στα ούρα, σχετίστηκε με αύξηση 55% έως 72% σε αποδόσεις της ADHD στα παιδιά.⁽⁴¹²⁾

Μια άλλη μελέτη το 2010 διαπίστωσε ότι τα παιδιά που είχαν εκτεθεί σε οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα, ενώ ακόμα ήταν στη μήτρα της μητέρας τους είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαταραχές προσοχής χρόνια αργότερα.⁽⁴¹³⁾

Σε μια μελέτη το 2012 που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό « Προοπτικές Περιβαλλοντικής Υγείας» διαπιστώθηκε ότι η προγεννητική έκθεση σε οργανοφωσφορικά είχε σημαντικό αντίκτυπο στο βάρος των νεογέννητων και στην ηλικία κύησης. Μια αύξηση κατά 10 φορές σε συγκεντρώσεις οργανοφωσφορικά στη μητέρα συσχετίστηκε με μείωση 0,5 εβδομάδας σε ηλικία κύησης του βρέφους και μείωση βάρους γέννησης κατά 151 γραμμάρια.⁽⁴¹⁴⁾

Την τελευταία δεκαετία έχουν γίνει διεθνείς προσπάθειες –IFCS⁽⁴¹⁵⁾ για την προστασία των παιδιών από επιβλαβείς χημικές ουσίες και έχουν διατεθεί χρήματα σε προγράμματα πρόληψης και έρευνας.

11.- Υπάρχει πολυετής, αυξανόμενη σύνθεση έκθεση σε τοξικούς αλογονομένους υδρογονάνθρακες και οργανοφωσφορικές ουσίες από προϊόντα που έχουν ταξινομηθεί από OPCW ως επικίνδυνα χημικά όπλα.⁽⁴¹⁶⁾ Τέτοιες Ops ουσίες είναι α) οι Ενώσεις Φωσφορικού οξέος: Πολυουρεθάνη, Επιβραδυντικό ανάφλεξης, Καλώδια, Δομικά Υλικά, Διαλυτικό, Πρόσθετο σε λιπαντικά / καύσιμα, Εντομοκτόνα, Πλαστικά, Υφάσματα, Αντιδιαβρωτικά, Καθαριστικά, Αντιπηκτικό υγρών και β) το Παραοxon (70% δράσης Sarin), που έχει χρησιμοποιηθεί ως ένα από τα χημικά όπλα μαζί με αέριο μουστάρδας και φωσγένιο στη Ν. Αφρική στο γενικότερο πρόγραμμα χημικής και βιολογικής τρομοκρατίας των μαύρων.^(417, 418) Στο Project Coast 1981-1993^(329, σελ:87-99) επίσης έγινε χρήση και των Empola, Aids, Τοξινών, Rift Valley Fever, Marburg HF, νεκρωτικής απονευρωσίπδας, μαζικής αποστείρωσης, χολέρας, άνθρακα κ.ά.^(419, σελ:200) Παρόμοια, αλογονομένοι υδρογονάνθρακες κατηγορίας χημικών όπλων⁽⁴²⁰⁾ κυκλοφορούν με εμπορικές μορφές όπως:

α) Ethanamine: Μυοχαλαρωτικά, Ανιχοληνεργικά, Ανπισταμινικά, Ανιφλεγμονώδη, Καύσιμα, Φάρμακα.

β) Φωσγένιο: Ρητίνες, Καρβαμιδικά Εντομοκτόνα, Ευρεία χρήση στη βιομηχανία απολυμαντικών προϊόντων και αλουμινίου, ανιχοληνεργικά.

γ) Χλωροπικρίνη: Βαφές, Υποκαπνιστικό εδάφους, Απολυμαντικό Σπόρων.

δ) Αζωτούχος Μουστάρδας, θειούχος Μουστάρδα ως χημειοθεραπευτικό (απαγόρευση).

ε) Halothane: Αναισθητικό Αέριο (C₂HClBrF₃): με Methylfentanyl το αέριο Kolokol-1, Τσετσενία 30.10.2002.⁽⁴²¹⁾

Οι αλογονομένοι υδρογονάνθρακες δεν απαντώνται εύκολα στη φύση υπό κανονικές συνθήκες. Οι αέριες μορφές τους με βραχεία δομή και δράση (μέχρι 4-5 άτομα άνθρακα) είναι τοξικά χημικά προϊόντα διάσπασης πετρελαίου και αλογόνωσης των βραχέων κλασμάτων, ιδιαίτερα αυτές που έχουν φθόριο, χλώριο και βρώμιο.⁽⁴²²⁾ Παρόλο που έχουν γνωστή τοξική επίπτωση στους οργανισμούς και στο περιβάλλον, υπάρχει φρενίδα υποβολής αιτήσεων από μεγάλες χημικές εταιρείες⁽⁴²³⁾ για πατέντες νέων αλογονομένων προϊόντων ευρείας χρήσης για ηλεκτρονική βιομηχανία και οικοδομικά υλικά. Χαρακτηριστικά παραδείγματα:

α) η χρήση του πορτοκαλί παράγοντα - agent orange^(424, 425, 426) από το 1948 έως το 1971 για πολεμικούς σκοπούς με τις τραγικές συνέπειες καρκινογένεσης και τερατογένεσης. Σύμφωνα με το Institute of Medicine και της Εταιρείας Καρκίνου της Αμερικής⁽⁴²⁷⁾ ο παράγοντας orange προκάλεσε αύξηση

κρουσμάτων με Soft tissue sarcoma, Non-Hodgkin lymphoma (NHL), Hodgkin disease και Chronic lymphocytic leukemia (CLL) και είχε επίσης σχέση με αύξηση καρκίνων σε πνεύμονες, τραχεία, βρόγχους, λάρυγγα, καρκίνου προστάτη, πολλαπλού μυελώματος, αλλά και αμυλοείδωσης, περιφερικής νευροπάθειας, Parkinson's, Πορφύρας, Υπέρτασης, Ισχαιμικής καρδιοπάθειας και τύπου 2 Διαβήτη.

β) η προφυτευτική συστηματική χρήση των νηματοδοκτών από 1965 μέχρι και σήμερα όπως το dibromochloropropane (DBCP), το sodium methylidithiocarbamate, το βρωμιούχο μεθύλιο, η χλωροπικρίνη, το διχλωροπροπένιο^(428, 429, 430, 431, 432), η επιχλωροχυδρίνη⁽⁴³³⁾ κ.ά. που αν και έχουν απαγορευθεί ως τοξικά, επικίνδυνα και καρκινογόνα από διεθνείς αρμόδιες υπηρεσίες κυκλοφορούν και χρησιμοποιούνται ακόμα, με διάφορες δικαιολογίες, στις αγροτικές καλλιέργειες. Την ίδια ώρα πολλοί διεθνείς οργανισμοί συνδέουν την αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου, των φλεγμονωδών, νευροεκφυλιστικών, αναπαραγωγικών, ανοσολογικών παθήσεων με την αυξανόμενη έκθεση σε αλογονομένους υδρογονάνθρακες και Ops.⁽⁴³⁴⁾ Το Εθνικό Ινστιτούτο Επιστημών Αμερικής για Υγεία και Περιβάλλον (NIEHS), από το 2012 έχει δημοσιεύσει τους μηχανισμούς δράσης περιβαλλοντικών παραγόντων στην Νόσο του Parkinson.⁽⁴³⁵⁾ Το Ίδρυμα για τη Νόσο του Parkinson (PDF), από το 2011 αναφέρει ως αιτιολογία της νόσου τη μακροχρόνια έκθεση σε ζιζανιοκτόνα, πολυχλωριομένα διφαινύλια, τριχλωροαιθυλένιο, μαγγάνιο, μόλυβδο, κ.ά.⁽⁴³⁶⁾.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας Αμερικής (NIH), από το 2011 έχει γνωστοποιήσει τη σχέση μεταξύ χρήσης GRAMMOXON και τη Νόσο του Parkinson⁽⁴³⁷⁾ και το Institute Of Medicine Αμερικής (IOM) έχει αναγνωρίσει τη σχέση διοξινών και Parkinson.⁽⁴²⁷⁾

Για χρόνιες παθήσεις όπως Alzheimer's, Parkinson's, διαβήτης, παχυσαρκία και καρδιαγγειακά νοσήματα, αυτισμός, έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια πολλές έρευνες από ιατρικές – ερευνητικές οργανώσεις για τους μηχανισμούς και τις βιοχημικές αλλαγές (π.χ. ενζυματικές αναστολές) που προηγούνται των νοσημάτων αυτών.^(438, 439, 440)

Η Διεθνής Κοινότητα για τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, αναφέρει ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να προδιαθέσει την ανάπτυξη της νόσου.⁽⁴⁴¹⁾

12.- ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΠΛΩΝ

Από το 1ο Παγκόσμιο πόλεμο η Αγγλία και η Γερμανία παρασκεύασαν και χρησιμοποίησαν τα χημικά όπλα με χιλιάδες θύματα και μακροχρόνιες επιπτώσεις. Στο μεσοπόλεμο, η Ιαπωνία, Ιταλία και Ισπανία χρησιμοποίησαν τα χημικά όπλα για κατακτητικούς πολέμους.

Σύμφωνα με τις επίσημες δηλώσεις κρατών που είχαν χημικά όπλα είναι εκατοντάδες οι μετά το 2ο παγκόσμιο πόλεμο καταβυθίσεις πλοίων φορτωμένων με χιλιάδες τόνους χημικών όπλων ή οι ρήψεις στη θάλασσα

πολεμοφοδίων – Dumping - με χημικά όπλα.^(442, 443) Στη περιοχή της Βαλτικής θάλασσας μόνο έχουν βυθιστεί περίπου 40.000 τόνοι χημικών πολεμοφοδίων σε βάθος 70 μέτρων και είναι εκατοντάδες τα δηλωθέντα ατυχήματα από το 1946 μέχρι και σήμερα εξ αιτίας της διαφυγής στη θάλασσα των δραστικών ουσιών, από διάβρωση των μεταλλικών περιβλημάτων.⁽⁴⁴⁴⁾ Από το 1946-1984 έχουν χρειαστεί ιατρική φροντίδα 196 ασθενείς, με 26 εισαγωγές σε νοσοκομεία και δύο θάνατοι, από έκθεση σε αέριο μουστάρδας, στη βαλτική θάλασσα⁽⁵⁾. Τα αλιεύματα είναι μικρότερου βάρους σώματος, παρουσιάζουν καρκίνους και πληθώρα βακτηριδίων στο δέρμα τους.⁽⁴⁴⁵⁾ Παρόμοιες αναφορές σε αλιείς έχουν γίνει και στη Molfetta της Ιταλίας⁽⁴⁴⁶⁾, στην Ιαπωνική θάλασσα, στη Λευκή, Kara και Barents αρκτική θάλασσα κ.ά.

Ο βασικός λόγος της απόρριψης των χημικών όπλων στη θάλασσα ήταν η αποφυγή του υψηλού κόστους αποθήκευσης και καταστροφής τους. Αφού τα έριξαν και εκ των υστέρων κατάλαβαν τις τοξικές συνέπειες, κύρια των αερίων νεύρων και του Λεβισίτη, άρχισαν οι μελέτες για την ακριβή θέση και τη ποσότητα των βυθισμένων χημικών, το βάθος νερού και τις πιέσεις, τη τοξικότητα, το χρόνο ημιζωής και τη χημεία των δραστικών ουσιών στη θάλασσα, τη θερμοκρασία νερού, τα φυτά και τους οργανισμούς σε βυθό και θάλασσα, τον υπολογισμό πυκνότητας διαφυγής δραστικής ουσίας, τη βιοσυσσώρευση των προϊόντων διάσπασης των χημικών όπλων στο νερό της θάλασσας και σε αλιεύματα, τα θαλάσσια ρεύματα κ.ά.⁽⁵⁾ Η ίδια λογική, του μικρότερου κόστους, επικράτησε και στη περίπτωση της πειραματικής υδρόλυσης των χημικών όπλων της Συρίας στη Μεσόγειο και όχι η από τον OPCW καταστατική αρχή και εμπειρία της μέγιστης ασφάλειας και αποφυγής υδάτινου περιβάλλοντος στη φάση μεταφοράς και καταστροφής τους^(447, 448) και μάλιστα χωρίς μελέτη περιβαλλοντικών επιπτώσεων.⁽⁴⁴⁹⁾

Μετά το 2ο παγκόσμιο πόλεμο παρατηρήθηκε ραγδαία αύξηση της παραγωγής και της παγκόσμιας πώλησης νέων χημικών όπλων από εταιρείες των Ενωμένων Πολιτειών Αμερικής και της Αγγλίας. Ηγετικά στελέχη εταιρειών παραγωγής χημικών όπλων της Γερμανίας, αν και καταδικάστηκαν, άλλαξαν χώρα εργασίας, ή έγιναν στελέχη Γερμανικών τραπεζών ή φαρμακευτικών εταιρειών. Τομείς παραγωγής ή και εργοστάσια κατασκευής χημικών όπλων μεταφέρθηκαν από χώρα σε χώρα, κατασκευάστηκαν πιο αποτελεσματικές βόμβες (Napalm) και μίγματα χημικών για πολεμική χρήση ή ως ζιζανιοκτόνα (agent orange). Έγιναν πειράματα για τις επιπτώσεις των χημικών όπλων σε ζώα και ανθρώπους με στόχο να τελειοποιηθούν τα μέσα προστασίας. Οι μητρικές εταιρείες συγχωνεύθηκαν με φαρμακευτικές εταιρείες, εξαγόρασαν άλλες ή διασπάστηκαν σε τομείς και πωλήθηκαν, έφτιαξαν νέα εργοστάσια σε πολλές χώρες του κόσμου και έχοντας στενές σχέσεις με τις κυβερνήσεις των χωρών τους κυριάρχησαν στη διεθνή αγορά, ως πολυεθνικές. Απέκτησαν νέους τομείς χημείας, όπως η αναλυτική, η συνθετική, η υπολογιστική, η βιοχημεία, η φυσικοχημεία, η βιομηχανική χημεία, η χημεία φαρμάκων και νανοτεχνολογίας κ.ά. Τα οργανοφωσφορικά και οι αλογονομένοι υδρογονάνθρακες από χημικά όπλα έγιναν από Αμερικάνικες, Αγγλικές, Γερμανικές και Ιαπωνικές εταιρείες προϊόντα ευρείας χρήσης σε φυτοφάρμακα, εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, νηματοδοκτόνα, αλλά και σε προσμίξεις στα καύσιμα, σε προϊόντα οικιακής χρήσης, υπολογιστές κ.ά. Το τραπεζικό, το ασφαλιστικό σύστημα, η εξωτερική πολιτική, η άμυνα και η στρατιωτική

βιομηχανία αυτών των χωρών στηρίχθηκε σε μεγάλο βαθμό στις εταιρείες κατασκευής χημικών.

Σήμερα, μετά την κατάρρευση του σοσιαλιστικού κόσμου, των αδέσμευτων χωρών και την ένωση της Ανατολικής και της Δυτικής Γερμανίας, μετά την συμφωνία καταστροφής του παγκόσμιου χημικού οπλοστασίου και τις συνεχείς παρατάσεις των καταληκτικών ημερομηνιών, παραμένει ο ανταγωνισμός μεταξύ Ενωμένων Πολιτειών Αμερικής και Γερμανίας στο τομέα της χημικής βιομηχανίας. Έχοντας οι Ενωμένες Πολιτείες Αμερικής τη τεχνογνωσία στο τομέα της πετροχημείας, προσπαθεί επί δεκαετίες με κάθε τρόπο να ελέγξει τη διεθνή αγορά στο τομέα της ενέργειας, των πολεμικών όπλων, των χημικών, των υπολογιστών κ.ά., έχοντας κύριο αντίπαλο τη Ρωσία, αλλά και την Ευρώπη. Η Γερμανία έχει τη πρωτιά στη τεχνογνωσία για τα οργανοφωσφορικά.

Μετά από δεκαετίες χρήσης των οργανοφωσφορικών και των εντομοκτόνων φτάσαμε στο σημείο να δημοσιεύονται επιστημονικές εργασίες ότι το 70% των ηλικιωμένων έχουν μεταλλάξεις που θα οδηγήσουν σε θανατηφόρα αιματολογικά νοσήματα ή πως το 2050 θα υπάρχουν 150 εκατομμύρια με νόσο Alzheimer's.^(450, 451)

Τα προβλήματα διαχείρισης των χημικών όπλων είναι σύνθετα και η εξέλιξη απρόβλεπτη και με υψηλό κόστος. Υπάρχουν διαφορετικές απόψεις και μελέτες, ανοικτές διαφορές μεταξύ κρατών ή θυμάτων και εθνικών κυβερνήσεων. Η παραγωγή και πώληση χημικών όπλων συνεχίζεται. Από το 2007, η καταληκτική ημερομηνία για τη καταστροφή των χημικών οπλοστασίων από τον OPCW μετεφέρθη στο 2012⁽⁴⁵²⁾ και από τότε έχει μεταφερθεί για το 2023.⁽⁴⁵³⁾ Γίνονται προγράμματα εναλλακτικής διαχείρισης αποθηκευμένων χημικών όπλων. Ο ρόλος των διεθνών οργανισμών αποστρατικοποίησης αγνοείται ή υποβαθμίζεται. Γίνονται μελέτες και παρασκευάζονται νέα όπλα μαζικής καταστροφής⁽⁴⁵⁴⁾ και «προληπτικοί» τοπικοί πόλεμοι. Δεν συμμετέχουν εμπειρογνώμονες υγείας και περιβάλλοντος στις διαχείριση χημικών όπλων αν και συζητείται ως ευχή από WHO, UNEP και σε διεθνή συνέδρια για χημικά και προστασίας περιβάλλοντος. Εξ άλλου τέτοια συμμετοχή δεν έχει θεσμοθετηθεί νομικά εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις.⁽⁴⁵⁵⁾ Η αύξηση των ρύπων σε 5 τόνους διοξειδίου άνθρακα ανά κάτοικο της γης το 2013⁽⁴⁵⁶⁾ και η χρήση των δραστικών ουσιών των χημικών όπλων ως φυτοφάρμακα ή βιομηχανικά προϊόντα είναι σοβαρά εμπόδια για το μέλλον, παρά τις πιεστικές ανάγκες από τη κλιματική αλλαγή. Η απουσία κεντρικού διεθνούς ελέγχου, η έλλειψη ενημέρωσης και χρηματοδότησης ερευνητικών προγραμμάτων, τα νομικά προβλήματα βάζουν επιτακτικά το ζήτημα της ενημέρωσης, συνεργασίας και δράσης όλων σε συγκεκριμένα ζητήματα ειρήνης, ανάπτυξης, διαχείρισης τοξικών χημικών και αφοπλισμού.^(457, 458)

13.-Συμπεράσματα:

Τα Χημικά Όπλα έχουν άμεσες και όψιμες βλαπτικές συνέπειες στην υγεία.

Το αέριο μουστάρδας όπως και οι αλογονομένοι υδρογονάνθρακες βραχείας δομής και δράσης προκαλούν χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, συνδέονται με το DNA και προκαλούν μεταλλάξεις και αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου. Έχουν τοξική επίδραση στο δέρμα, στο αναπνευστικό, αναπαραγωγικό, ενδοκρινικό, νευρικό σύστημα. Εκτός από τις οξείες επιπτώσεις υπάρχουν και οι όψιμες που είναι επιγενετικές με αλλαγές στο φαινότυπο χωρίς να αλλάζει η γενετική ακολουθία.⁽⁴⁵⁹⁾

Τα αέρια νεύρων όπως και οι οργανοφωσφορικές ουσίες, ακόμα και σε μικρές δόσεις, με το μηχανισμό της αναστολής ή της ενίσχυσης ενζυματικών δράσεων προκαλούν όψιμες ανίατες φλεγμονώδεις, νευροεκφυλιστικές, ανοσολογικές, ενδοκρινολογικές, νεοπλασματικές παθήσεις και συμβάλλουν στην αθηροσκλήρωση, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, κατάθλιψη και σε προβλήματα αναπαραγωγής, εγκυμοσύνης, νευροανάπτυξης, προσοχής και ύπνου. Είναι μεταλλαξιγόνα και καρκινογόνα, αυξάνουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων, παράγουν ελεύθερες ρίζες όταν μεταβολίζονται και ενοχοποιούνται για βλάβες στα κύτταρα και τους ιστούς.

Σύμφωνα με τον OPCW⁽⁴⁶⁰⁾ και τον IARC, οι συνέπειες της αναστολής ενζύμων από οργανοφωσφορικές και άλλες χημικές ουσίες στην υγεία είναι πολύ σοβαρές και δίνουν τη προτεραιότητα στην έρευνα των επιπτώσεων της έκθεσης σε φυτοφάρμακα, της ποιότητας διατροφής, της περιβαλλοντικής επιβάρυνσης στη τροποποίηση γονιδίων μεταβολισμού υπεύθυνα για την ανάπτυξη καρκίνων, χρόνιων φλεγμονών, νευροαναπτυξιακών, νευροεκφυλιστικών, καρδιαγγειακών, ενδοκρινολογικών, ανοσοποιητικών και προβλημάτων αναπαραγωγής.⁽⁴⁶¹⁾

Τα χημικά εργαστήρια των πολυεθνικών εταιρειών που παρασκεύασαν κύρια τα χημικά όπλα, αλλά πήραν και ενεργό μέρος στη παραγωγή βιολογικών και πυρηνικών όπλων, των αλογονομένων υδρογονανθράκων, του πολυεθυλενίου, του πολυβινυλίου, των οργανοφωσφορικών φυτοφαρμάκων, των πυρεθρινοειδών εντομοκτόνων κ.ά., γνωρίζοντας πολύ καλά τις επιπτώσεις από τη χρήση αυτών στην υγεία των ανθρώπων των ζώων και των φυτών, είναι τα ίδια εργαστήρια που παρασκεύασαν τα ογκολογικά, τα ανιφλεγμονώδη φάρμακα, ή εκείνα για τις ψυχικές παθήσεις, τις εκφυλιστικές νευροπάθειες, τη στυπική δυσλειτουργία, το σακχαρώδη διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα κ.ά.

Οι επιπτώσεις είναι ανάλογες της δραστικής ουσίας, του τρόπου εισόδου, της συγκέντρωσης, του χρόνου έκθεσης και των μέσων προστασίας.

Σε περιπτώσεις διαφυγής έχουν μελετηθεί οι μηχανισμοί επιπτώσεων σε ανθρώπους, ζώα και περιβάλλον.

Για τα παιδιά, έγκυες και ηλικιωμένους χρειάζονται ιδιαίτερες και συντονισμένες μελέτες επιστημονικών φορέων και προσπάθειες οικονομικής και πολιτικής στήριξης του σκοπού να μειωθεί η έκθεση τους στις τοξικές χημικές ουσίες για να περιοριστεί η συχνότητα εμφάνισης νοσημάτων που σχετίζονται με το περιβάλλον.

Για τα χημικά όπλα χρειάζονται βέλτιστες συνθήκες ασφαλούς διαχείρισης, σε οργανωμένες μονάδες και όχι πειραματικές ενέργειες στη θάλασσα.

Αναγκαία η συνεργασία εμπειρογνομόνων υγείας και περιβάλλοντος, διεθνών οργανισμών και κυβερνήσεων σε κάθε φάση διαχείρισης χημικών όπλων.

Να απαγορευθεί η χρήση Χημικών Όπλων ή υποπροϊόντων τους σε άλλους τομείς. Να αποσυρθούν από την κυκλοφορία τα χημικά προϊόντα που έχουν συστατικά τις δραστικές ουσίες των χημικών όπλων.

Να συμπεριληφθούν οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες, τα οργανοφωσφορικά, οι μεταλλάξεις και τα δεσμευόμενα ένζυμα στις υπάρχουσες έρευνες, για διερεύνηση αιτιολογίας αύξησης κρουσμάτων νευροεκφυλιστικών, φλεγμονωδών και νεοπλασματικών παθήσεων.

Χρειάζονται και άλλες έρευνες στο τομέα βιοανίχνευσης επίμονων οργανοφωσφορικών, καρβαμιδικών και οργανοχλωρινών σε μακροχρόνιες σύνθετες εκθέσεις καθότι η αναστολή ενζύμων τροποποιείται διαχρονικά και οι ουσίες μεταξύ τους έχουν διαφορετική βιοχημική συμπεριφορά.

Στη περιφέρεια της Κρήτης με τις ελαιοπαραγωγικές και θερμοκηπιακές καλλιέργειες, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και έρευνα για τις επιπτώσεις των χρησιμοποιούμενων φυτοφαρμάκων δακοκτονίας και απολύμανσης των θερμοκηπίων στην υγεία των κατοίκων του νησιού.

Η παραγωγή, η χρήση και η μετά από δεκαετίες έρευνα και διαπίστωση των επιπτώσεων των εντομοκτόνων στους οργανισμούς στόχους, αλλά και στους μη στόχους προκαλεί σοβαρά και δυσεπίλυτα προβλήματα σε ανθρώπους, οργανισμούς και περιβάλλον.

Είναι δικαίωμα και υποχρέωση μας η υπεράσπιση δικαιωμάτων για υγεία, ζωή, ειρήνη και καθαρό περιβάλλον.⁽⁴⁶²⁾

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Veterans at Risk: The Health Effects of Mustard Gas and Lewisite, 1993
http://nap.edu/openbook.php?record_id=2058&page=83
- ² Χημικά και βιολογικά όπλα, Μιχ. Πιτσιλίδης, εκδόσεις Αρχιπέλαγος. Αθήνα 2001
- ³ Health effects from chemicals, biological and radiological weapons, Department of Veterans affairs. October 2003.
- ⁴ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>
- ⁵
http://www.foia.cia.gov/sites/default/files/document_conversions/89801/DOC_0000249177.pdf
MEDEA- Ocean Dumping of Chemical Munitions: Environmental effects in Arctic Seas(1977, Μελέτη συνεργασίας Ινστιτούτων και πανεπιστημίων ΕΠΑ)
- ⁶ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/mono84.pdf> 2004
- ⁷ Military Medicine 2003 Mar, 168(3) 239-45. Long-term health effects of exposure to Sarin and other anticholinesterase chemical warfare agents.
- ⁸ Food Chemical Toxicology 2002, OCT; 40(10), 1327-33. Abu-Qare AW, Abu-Donia MB. Sarin: health effects, metabolism and methods of analysis.
- ⁹ J. Epidemiology 1999 Nov; 9(5) 337-43. Nakajime T, Ohta S, Fukushima Y, Yanagisawa N. Sequelle of Sarin toxicity at 1 and 3 years after exposure in Matsumoto, Japan.
- ¹⁰ J. Epidemiology 1998 Mar; 8(1), 33-41. Nakajime T, Ohta S, Morita H, Midirikawa Y, Mimura S, Yanagisawa N. Epidemiological study of Sarin poisoning in Matsumoto City- Japan
- ¹¹ David H. Moore, DVM. Ph.D. Medical Toxicology Programs, Batelle Edgewood Operations: Long term health effects of low dose exposure to nerve agents.
- ¹² Sarin Nerve Gas(Frequently asked Questions), North Dakota Department of Health.
- ¹³ Medical Aspects of Chemical Warfare: Shirley D. Tuorinsky, United States. Department of the Army. Office of the Surgeon General, Borden Institute (U.S.) PP321-332
- ¹⁴ UNEP-Sound management of pesticides and diagnosis and treatment of pesticide poisoning. WHO – UNEP, 2006. Σελ: 77 -94.
http://www.who.int/whopes/recommendations/IPCS/Pesticide_ok.pdf
- ¹⁵ *Biochemistry. W. H. Freeman and Company 5th edition, Copyright © 2002. Section 8.5 Enzymes Can Be Inhibited by Specific Molecules.*,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22530>
- ¹⁶ <http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/Enzyme9.html>
- ¹⁷ Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State
PubMed Central

¹⁸ Chem Res Toxicol. 2013 Feb 18;26(2):280-9. doi: 10.1021/tx3004505. Epub 2013 Feb 5.

Inhibition pathways of the potent organophosphate CBDP with cholinesterases revealed by X-ray crystallographic snapshots and mass spectrometry.
Carletti E, Colletier JP, Schopfer LM, Santoni G, Masson P, Lockridge O, Nachon F, Weik M.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23339663>

¹⁹ Toxicol Sci. 2007 Nov;100(1):136-45. Epub 2007 Aug 13.

Aging pathways for organophosphate-inhibited human butyrylcholinesterase, including novel pathways for isomalathion, resolved by mass spectrometry.
Li H1, Schopfer LM, Nachon F, Froment MT, Masson P, Lockridge O.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698511>

²⁰ Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds,
Ramesh C. Gupta, σελ:271, 2011.

²¹ REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases.
Zanigni S1, Calandra-Buonaura G, Grimaldi D, Cortelli P.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136901>

²² Neurobiol Dis. 2012 Mar;45(3):862-70. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.002. Epub 2011 Dec 13.

Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies.
Iguchi Y, Katsuno M, Takagi S, Ishigaki S, Niwa J, Hasegawa M, Tanaka F, Sobue G.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198567>

²³ J Neurol. 2011 Oct;258(10):1763-74. doi: 10.1007/s00415-011-6104-z. Epub 2011 May 22.

The role of mitochondria in neurodegenerative diseases.
Filosto M, Scarpelli M, Cotelli MS, Vielmi V, Todeschini A, Gregorelli V, Tonin P, Tomelleri G, Padovani A.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21604203>

²⁴ DNA methylation, a hand behind neurodegenerative diseases
Haoyang Lu†, Xinzhou Liu†, Yulin Deng and Hong Qing*
School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing, China
<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnagi.2013.00085/full>

²⁵ GG11CH02-Mootha ARI 30 July 2010 19:18

The Mitochondrial Proteome and Human Disease
Sarah E. Calvo, and Vamsi K. Mootha
Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts 021422
Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 021143
Department of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02446;
email: vamsi@hms.harvard.edu
<http://mootha.med.harvard.edu/PubPDFs/annurev-genom-Calvo%202.pdf>

²⁶ Bhandari V, Bateman A (Nov 1992). "Structure and chromosomal location of the human granulin gene". Biochem Biophys Res Commun 188 (1): 57–63.
doi:10.1016/0006-291X(92)92349-3

-
- ²⁷ Zhang H, Serrero G (Dec 1998). "Inhibition of tumorigenicity of the teratoma PC cell line by transfection with antisense cDNA for PC cell-derived growth factor (PCDGF, epithelin/granulin precursor)". *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (24): 14202–7. Bibcode:1998PNAS...9514202Z. doi:10.1073/pnas.95.24.14202
- ²⁸ "Entrez Gene: GRN granulin"
- ²⁹ J Alzheimers Dis. 2010;22(4):1123-33. doi: 10.3233/JAD-2010-101413. Intra-familial clinical heterogeneity due to FTL-DU with TDP-43 proteinopathy caused by a novel deletion in progranulin gene (PGRN). Gabryelewicz T1, Masellis M, Berdynski M, Bilbao JM, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Barczak A, Czyzewski K, Barcikowska M, Wszolek Z, Black SE, Zekanowski C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930269>
- ³⁰ Progranulin mutations in FTD- From molecule to phenotype
Michael Hutton Ph.D. Mayo Clinic Jacksonville
<https://www.alz.washington.edu/NONMEMBER/FALL07/hutton.pdf>
- ³¹ Kimberly D Spradling, Lucille A Lumley, Christopher L Robison, James L Meyerhoff and James F Dillman. "Transcriptional analysis of rat piriform cortex following exposure to the organophosphonate anticholinesterase sarin and induction of seizures". *Journal of Neuroinflammation* 2011, 8:83 doi: 10.1186/1742-2094-8-83.
- ³² Bowen R (1998-09-20). "Thyroid-Stimulating Hormone". Pathophysiology of the Endocrine System. Colorado State University. Retrieved 2009-03-04.
- ³³ Taylor T, Wondisford FE, Blaine T, Weintraub BD (January 1990). "The paraventricular nucleus of the hypothalamus has a major role in thyroid hormone feedback regulation of thyrotropin synthesis and secretion". *Endocrinology* 126 (1): 317–24. doi:10.1210/endo-126-1-317. PMID 2104587.
- ³⁴ J Biol Chem. 1990 Nov 5;265(31):18816-22.
Dual mechanisms of inhibition by dopamine of basal and thyrotropin-releasing hormone-stimulated inositol phosphate production in anterior pituitary cells. Evidence for an inhibition not mediated by voltage-dependent Ca²⁺ channels.
Enjalbert A¹, Guillon G, Mouillac B, Audinot V, Rasolonjanahary R, Kordon C, Bockaert J
- ³⁵ Jayes, Friederike C. Lking; Jack H. Britt and Kenneth L. Esbenshade (1997). "Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Frequency in Differential Regulation of Gonadotropins in the Gilt". *Biology of Reproduction* 56: 1012-1019. doi:10.1095/biolreprod56.4.1012. Retrieved 25 November 2013
- ³⁶ Senaldi G, Varnum BC, Sarmiento U, Starnes C, Lile J, Scully S, Guo J, Elliott G, McNinch J, Shaklee CL, Freeman D, Manu F, Simonet WS, Boone T, Chang MS (September 1999). "Novel neurotrophin-1/B cell-stimulating factor-3: a cytokine of the IL-6 family". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20): 11458–63. doi:10.1073/pnas.96.20.11458. PMC 18055. PMID 10500198
- ³⁷ Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T (1995). "Interleukin-6 family of cytokines and gp130". *Blood* 86 (4): 1243–1254. PMID 7632928
- ³⁸ Yoshida K, Taga T, Saito M, Suematsu S, Kumanogoh A, Tanaka T et al. (1996). "Targeted disruption of gp130, a common signal transducer for the interleukin 6 family

of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1): 407–411. doi:10.1073/pnas.93.1.407. PMC 40247. PMID 8552649

³⁹ Yang X, Panopoulos A, Nurieva R, Chang S, Wang D, Watowich S et al. (Mar 2007). "STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells". *The Journal of Biological Chemistry* 282 (13): 9358–9363. doi:10.1074/jbc.C600321200. PMID 17277312.

⁴⁰ Levy D, Loomis C (Oct 2007). "STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome". *The New England Journal of Medicine* 357 (16): 1655–1658. doi:10.1056/NEJMe078197. PMID 17881746

⁴¹ Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA (May 2004). "Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib". *N. Engl. J. Med.* 350 (21): 2129–39. doi:10.1056/NEJMoa040938. PMID 15118073.

⁴² Walker F, Abramowitz L, Benabderrahmane D, Duval X, Descatoire V, Hénin D, Lehy T, Aparicio T (November 2009). "Growth factor receptor expression in anal squamous lesions: modifications associated with oncogenic human papillomavirus and human immunodeficiency virus". *Hum. Pathol.* 40 (11): 1517–27. doi:10.1016/j.humpath.2009.05.010. PMID 19716155.

⁴³ Jost M, Kari C, Rodeck U (2000). "The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions". *Eur J Dermatol* 10 (7): 505–10. PMID 11056418.

⁴⁴ Dreux AC, Lamb DJ, Modjtahedi H, Ferns GA (2006). "The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis". *Atherosclerosis* 186 (1): 38–53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.038. PMID 16076471

⁴⁵ Blazevic T, Schwaiberger AV, Schreiner CE, Schachner D, Schaible AM, Grojer CS, Atanasov AG, Werz O, Dirsch VM, Heiss EH. 12/15-Lipoxygenase contributes to Platelet-Derived Growth Factor- Induced Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3. *J Biol Chem.* 2013 Oct 28. PubMed PMID 24165129.

⁴⁶ Williams LT (March 1989). "Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor". *Science* 243 (4898): 1564–70. doi:10.1126/science.2538922. PMID 2538922

⁴⁷ Lam A, Fuller F, Miller J, Kloss J, Manthorpe M, Varon S, Cordell B (Sep 1991). "Sequence and structural organization of the human gene encoding ciliary neurotrophic factor". *Gene* 102 (2): 271–6. doi:10.1016/0378-1119(91)90089-T. PMID 1840538

⁴⁸ McGregor NE, Poulton IJ, Walker EC, Pompolo S, Quinn JM, Martin TJ, Sims NA (Mar 2010). "Ciliary neurotrophic factor inhibits bone formation and plays a sex-specific role in bone growth and remodeling". *Calcified Tissue International* 86 (3): 261–70. doi:10.1007/s00223-010-9337-4. PMID 20157807.

⁴⁹ Biochem Biophys Res Commun. 2005 Mar 11;328(2):383-92.
Regulation of lipopolysaccharide-inducible genes by MyD88 and Toll/IL-1 domain containing adaptor inducing IFN-beta.
Hirotsu T, Yamamoto M, Kumagai Y, Uematsu S, Kawase I, Takeuchi O, Akira S.
PMID:15694359]

-
- ⁵⁰ Infect Immun. 2006 Jun;74(6):3618-32. Organ-specific role of MyD88 for gene regulation during polymicrobial peritonitis. Weighardt H, Mages J, Jusek G, Kaiser-Moore S, Lang R, Holzmann B. PMID:16714594
- ⁵¹ Arancibia SA, Beltrán CJ, Aguirre IM, Silva P, Peralta AL, Malinarich F, Hermoso MA. (2007). "Toll-like receptors are key participants in innate immune responses". *Biological research* 40 (2): 97–112. doi:10.4067/S0716-97602007000200001.
- ⁵² Lim, JE; Kou J; Song M; Pattanayak A; Jin J; Lalonde R; Fukuchi K (September 2011). "MyD88 Deficiency Ameliorates β -Amyloidosis in an Animal Model of Alzheimer's Disease". *Am. J. Pathol.* (United States) 179 (3): 1095–103. doi:10.1016/j.ajpath.2011.05.045. PMC 3157279. PMID 21763676.
- ⁵³ Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al. (August 2008). "Pyogenic Bacterial Infections in Humans with MyD88 Deficiency". *Science* 321 (5889): 691–6. doi:10.1126/science.1158298. PMC 2688396. PMID 18669862.
- ⁵⁴ <http://www.aerzteblatt.de/archiv/55316/>
- ⁵⁵ Brasier AR (2006). "The NF- κ B regulatory network". *Cardiovasc. Toxicol.* 6 (2): 111–30. doi:10.1385/CT:6:2:111. PMID 17303919.
- ⁵⁶ Meffert MK, Chang JM, Wiltgen BJ, Fanselow MS, Baltimore D (October 2003). "NF- κ B functions in synaptic signaling and behavior". *Nat. Neurosci.* 6 (10): 1072–8. doi:10.1038/nn1110. PMID 12947408.
- ⁵⁷ Merlo E, Freudenthal R, Romano A (2002). "The I κ B kinase inhibitor sulfasalazine impairs long-term memory in the crab *Chasmagnathus*". *Neuroscience* 112 (1): 161–72. doi:10.1016/S0306-4522(02)00049-0. PMID 12044481
- ⁵⁸ Livolsi A, Busuttill V, Imbert V, Abraham RT, Peyron JF (March 2001). "Tyrosine phosphorylation-dependent activation of NF- κ B. Requirement for p56 LCK and ZAP-70 protein tyrosine kinases". *Eur. J. Biochem.* 268 (5): 1508–15. doi:10.1046/j.1432-1327.2001.02028.x. PMID 11231305
- ⁵⁹ Boersma MC, Dresselhaus EC, De Biase LM, Mihalas AB, Bergles DE, Meffert MK (April 2011). "A Requirement for Nuclear Factor- κ B in Developmental and Plasticity-Associated Synaptogenesis". *J. Neurosci.* 31 (14): 5414–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.2456-10.2011. PMC 3113725. PMID 21471377.
- ⁶⁰ Gutierrez H, Hale VA, Dolcet X, Davies A (April 2005). "NF- κ B signalling regulates the growth of neural processes in the developing PNS and CNS". *Development* 132 (7): 1713–26. doi:10.1242/dev.01702. PMID 15743881.
- ⁶¹ Sheikh MS, Huang Y (2003). "Death receptor activation complexes: it takes two to activate TNF receptor 1". *Cell Cycle* 2 (6): 550–2. doi:10.4161/cc.2.6.566. PMID 14504472
- ⁶² Monaco C, Andreakos E, Kiriakidis S, Mauri C, Bicknell C, Foxwell B, Cheshire N, Paleolog E, Feldmann M (April 2004). "Canonical pathway of nuclear factor κ B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (15): 5634–9. doi:10.1073/pnas.0401060101. PMC 397455. PMID 15064395.

⁶³ Lieb W, Gona P, Larson MG, Massaro JM, Lipinska I, Keaney JF, Rong J, Corey D, Hoffmann U, Fox CS, Vasan RS, Benjamin EJ, O'Donnell CJ, Kathiresan S (September 2010). "Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30 (9): 1849–54. doi:10.1161/ATVBAHA.109.199661. PMC 3039214. PMID 20448212

⁶⁴ Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP (March 2009). "The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia". *Biol. Psychiatry* 65 (6): 481–8. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.018. PMID 1905879

⁶⁵ Kaisari S, Rom O, Aizenbud D, Reznick AZ (2013). "Involvement of NF-κB and Muscle Specific E3 Ubiquitin Ligase MuRF1 in Cigarette Smoke-Induced Catabolism in C2 Myotubes". *Adv. Exp. Med. Biol.* 788: 7–17. doi:10.1007/978-94-007-6627-3_2. PMID 23835952.

⁶⁶ "growth factor" at *Dorland's Medical Dictionary*

⁶⁷ Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ (August 1994). "A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells". *Science* 265 (5173): 808–11. doi:10.1126/science.7914033. PMID 7914033.

⁶⁸ Lim, JE; Kou J; Song M; Pattanayak A; Jin J; Lalonde R; Fukuchi K (September 2011). "MyD88 Deficiency Ameliorates β-Amyloidosis in an Animal Model of Alzheimer's Disease". *Am. J. Pathol. (United States)* 179 (3): 1095–103. doi:10.1016/j.ajpath.2011.05.045. PMC 3157279. PMID 21763676

⁶⁹ Ngo et al, Nature 2011

⁷⁰ Treon et al, NEJM 2012

⁷¹ Fitzgerald, K A; Palsson-McDermott E M, Bowie A G, Jefferies C A, Mansell A S, Brady G, Brint E, Dunne A, Gray P, Harte M T, McMurray D, Smith D E, Sims J E, Bird T A, O'Neill L A (September 2001). "Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction". *Nature (England)* 413 (6851): 78–83. doi:10.1038/35092578. ISSN 0028-0836. PMID 11544529

⁷² Muzio, M; Ni J; Feng P; Dixit V M (November 1997). "IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling". *Science (UNITED STATES)* 278 (5343): 1612–5. doi:10.1126/science.278.5343.1612. ISSN 0036-8075. PMID 9374458

⁷³ Jefferies, C; Bowie A; Brady G; Cooke E L; Li X; O'Neill L A (July 2001). "Transactivation by the p65 Subunit of NF-κB in Response to Interleukin-1 (IL-1) Involves MyD88, IL-1 Receptor-Associated Kinase 1, TRAF-6, and Rac1". *Mol. Cell. Biol. (United States)* 21 (14): 4544–52. doi:10.1128/MCB.21.14.4544-4552.2001. ISSN 0270-7306. PMC 87113. PMID 11416133.

⁷⁴ Muzio, M; Ni J; Feng P; Dixit V M (November 1997). "IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling". *Science (UNITED STATES)* 278 (5343): 1612–5. doi:10.1126/science.278.5343.1612. ISSN 0036-8075. PMID 9374458

⁷⁵ Chen, Bing-Chang; Wu Wen-Tung; Ho Feng-Ming; Lin Wan-Wan (July 2002). "Inhibition of interleukin-1 β -induced NF- κ B activation by calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase occurs through Akt activation associated with interleukin-1 receptor-associated kinase phosphorylation and uncoupling of MyD88". *J. Biol. Chem.* (United States) 277 (27): 24169–79. doi:10.1074/jbc.M106014200. ISSN 0021-9258. PMID 11976320.

⁷⁶ Netea MG (2012). "Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility..". *Nat Immunol* 13 (6): 535–42. doi:10.1038/ni.2284. PMID 22610250.

⁷⁷ Matsunaga K (Jan 2014). "The 1244 A>G polymorphism of MyD88 (rs7744) is closely associated with susceptibility to ulcerative colitis.". *J Mol Med Rep* 9 (1): 28–32. doi:10.3892/mmr.2013.1769. PMID 24189845.

⁷⁸ Matthews S, Iglesias T, Rozengurt E, Cantrell D (2000). "Spatial and temporal regulation of protein kinase D (PKD)". *EMBO J.* 19 (12): 2935–45. doi:10.1093/emboj/19.12.2935. PMC 203351. PMID 10856238.

⁷⁹ Obesity and hyperleptinemia in metallothionein (-I and -II) null mice. Beattie, J.H., Wood, A.M., Newman, A.M., Bremner, I., Choo, K.H., Michalska, A.E., Duncan, J.S., Trayhurn, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1998)

⁸⁰ Influenza virus infection induces metallothionein gene expression in the mouse liver and lung by overlapping but distinct molecular mechanisms. Ghoshal, K., Majumder, S., Zhu, Q., Hunzeker, J., Datta, J., Shah, M., Sheridan, J.F., Jacob, S.T. *Mol. Cell. Biol.* (2001)

⁸¹ Epidermal proliferation of the skin in metallothionein-null mice. Hanada, K., Sawamura, D., Hashimoto, I., Kida, K., Naganuma, A. *J. Invest. Dermatol.* (1998)

⁸² Expression of Metallothionein-I, -II, and -III in Alzheimer Disease and Animal Models of Neuroinflammation. Hidalgo, J., Penkowa, M., Espejo, C., Martínez-Ceres, E.M., Carrasco, J., Quintana, A., Molinero, A., Florit, S., Giralt, M., Ortega-Aznar, A. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* (2006)

⁸³ Mohamed Abou-Donia. *Mammalian Toxicology*, 2014, σελ: 157

⁸⁴ Cell Death Dis. 2013 Jun; 4(6): e670.
Published online 2013 Jun. doi: 10.1038/cddis.2013.201
PMCID: PMC3702284

Alterations in c-Myc phenotypes resulting from dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated mitochondrial fission

M Sarin, Y Wang, F Zhang, K Rothermund, Y Zhang, J Lu, S Sims-Lucas, D Beer-Stolz, B E Van Houten, J Vockley, E S Goetzman, J Anthony Graves, and E V Prochownik

⁸⁵ Gearhart J, Pashos E, Prasad M (2007). "Pluripotency redux--advances in stem-cell research". *N. Engl. J. Med.* 357 (15): 1469–72. doi:10.1056/NEJMp078126. PMID 17928593

Denis N, Kitzis A, Kruh J, Dautry F, Corcos D (August 1991). "Stimulation of methotrexate resistance and dihydrofolate reductase gene amplification by c-myc". *Oncogene* 6 (8): 1453–7. PMID 1886715

⁸⁶ Finver SN, Nishikura K, Finger LR, Haluska FG, Finan J, Nowell PC, Croce CM (1988). "Sequence analysis of the MYC oncogene involved in the t(8;14)(q24;q11) chromosome translocation in a human leukemia T-cell line indicates that putative regulatory regions are not altered"

⁸⁷ Myc myelocytomatosis oncogene [*Mus musculus* (house mouse)]
NCBI. Gene ID: 17869, updated on 8-Mar-2015

⁸⁸ Dominguez-Sola D, Ying C, Grandori C, Ruggiero L, Chen B, Li M et al. (July 2007). "Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc". *Nature* 448 (7152): 445–51. doi:10.1038/nature05953. PMID 17597761.

⁸⁹ de Alboran I, O'Hagan R, Gärtner F, Malynn B, Davidson L, Rickert R et al. (January 2001). "Analysis of C-MYC function in normal cells via conditional gene-targeted mutation". *Immunity* 14 (1): 45–55. doi:10.1016/S1074-7613(01)00088-7. PMID 11163229.

⁹⁰ Ιατρική science, TO BHMA, 15/03/2015

⁹¹ Oxford Journals, Medicine & Health, JNCI J Natl Cancer Inst Volume 106, Issue 12. 2014. Therapeutic Effects of an Anti-Myc Drug on Mouse Pancreatic Cancer. Dimitris Stellas, Matthias Szabolcs, Sanjay Koul, Zhe Li, Alexander Polyzos, Constantinos Anagnostopoulos, Zoe Cournia, Constantin Tamvakopoulos, Apostolos Klinakis ,Argiris Efstratiadis

⁹² Arh Hig Rada Toksikol 2007;58:329-338

Elsa REINER1, Zoran RADIJ2, and Vera SIMEON-RUDOLF1

Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia1, Skaggs School of

Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California at San Diego, La Jolla, CA,USA2

MECHANISMS OF ORGANOPHOSPHATE TOXICITY AND DETOXICATION WITH EMPHASIS ON STUDIES IN CROATIA

DOI: 10.2478/v10004-007-0026-2.

⁹³ "Study: ADHD linked to pesticide exposure". *CNN*. 17 May 2010

⁹⁴ <http://www.tldp.com/issue/210/lettersabd.htm>

⁹⁵ Berkow, Robert, ed., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* – 13th ed. (Rahway, NJ, Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories 1977), p. 1482.

⁹⁶ Dreisbach, Robt. H. and Wm. O. Robertson, *Handbook of Poisoning: Prevention, Diagnosis and Treatment* (Appleton & Lange, Norwalk, CT 1987) pp. 110-118.

⁹⁷ *Experientia*, 15 November 1985, Volume 41, Issue 11, pp 1437-1438

Organophosphate-mediated inhibition of choline acetyltransferase activity in rat brain tissue. T. L. Thompson, W. E. Thomas

⁹⁸ Comparison of inhibitory actions of organophosphate pesticides on cholinesterase and lecithin-cholesterol acyltransferase in human plasma. M Nakagawa, H Kobayashi, S Kojima, A Uemura, M Uchiyama *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* (Impact Factor: 1.38). 11/1977; 25(10):2530-4. DOI: 10.1248/cpb.25.2530

⁹⁹ Targeted disruption of the murine lecithin:cholesterol acyltransferase gene is associated with reductions in plasma paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase activities but not in apolipoprotein J concentration. Trudy M. Forte, Michael N. Oda, Laura Knoff, Balz Frei, Jung Suh, Judith A. K. Harmony§, William D. Stuart, Edward M. Rubin and Dominic S. Ng. July 1999 *The Journal of Lipid Research*, 40, 1276-1283.

¹⁰⁰ RELATIONSHIP BETWEEN ORGANOPHOSPHATE TOXICITY AND CHOLINE METABOLISM, LYNN WECKER, U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT COMMAND Fort Detrick. Frederick. Maryland 21701-5012 and Louisiana State University Medical Center , 1986

¹⁰¹ *Pharmacol Biochem Behav.* 1993 Jun;45(2):309-14. Effect of repeated organophosphate administration on carbachol-stimulated phosphoinositide hydrolysis in the rat brain. Mundy WR, Ward TR, Dulchinos VF, Tilson HA.

¹⁰² *Journal of Applied Toxicology* Volume 14, Issue 2, pages 135–143, March/April 1994 Effects of organophosphates on the visual system of rats. William K. Boyes, Stephanie Padilla, Pushpa Tandon and Stan Barone Jr DOI: 10.1002/jat.2550140216

¹⁰³ *Sci Transl Med* 7 April 2010: Vol. 2, Issue 26, p. 26ra2. Airway PI3K Pathway Activation Is an Early and Reversible Event in Lung Cancer Development. Gustafson et al. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000251

¹⁰⁴ Bleeker, FE; Lamba, S; Zanon, C; Molenaar, RJ; Hulsebos, TJ; Troost, D; van Tilborg, AA; Vandertop, WP; Leenstra, S; van Noorden, CJ; Bardelli, A (26 September 2014). "Mutational profiling of kinases in glioblastoma.". *BMC cancer* 14: 718. doi:10.1186/1471-2407-14-718. PMID 25256166

¹⁰⁵ *Oncologist.* 2011;16 Suppl 1:12-9. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-12. Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. Baselga J.

¹⁰⁶ *Nature Reviews Cancer* 5, 921-929 (December 2005) doi:10.1038/nrc1753 Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. Andreas G. Bader, Sohye Kang, Li Zhao & Peter K. Vogt

¹⁰⁷ *Biochem Pharmacol.* 2014 Mar 1;88(1):75-85. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.014. Epub 2014 Jan 22. Activation of PI3K/Akt signaling in rostral ventrolateral medulla impairs brain stem cardiovascular regulation that underpins circulatory depression during mevinphos intoxication. Tsai CY, Chang AY, Chan JY, Chan SH.

¹⁰⁸ Man HY, Wang Q, Lu WY, et al. (May 2003). "Activation of PI3-kinase is required for AMPA-R insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons". *Neuron* 38 (4): 611–24. doi:10.1016/S0896-6273(03)00228-9. PMID 12765612.

¹⁰⁹ Joyal JL, Burks DJ, Pons S, et al. (November 1997). "Calmodulin activates phosphatidylinositol 3-kinase". *The Journal of Biological Chemistry* 272 (45): 28183–6. doi:10.1074/jbc.272.45.28183. PMID 9353264

¹¹⁰ *Molecular Pharmacology* January 5, 2010 Human Carboxylesterase 1 Stereoselectively Binds the Nerve Agent Cyclosarin and Spontaneously Hydrolyzes the Nerve Agent Sarin

Andrew C. Hemmert, Tamara C. Otto, Monika Weirldl, Carol C. Edwards, Christopher D. Fleming, Mary MacDonald, John R. Cashman, Philip M. Potter, Douglas M. Cerasoli and Matthew Redinbo

<http://molpharm.aspetjournals.org/content/early/2010/01/05/mol.109.062356.abstract?related-urls=yes&legid=molpharm;mol.109.062356v1>

doi: 10.1124/mol.109.062356

¹¹¹ http://en.wikipedia.org/wiki/Carboxylesterase_1

¹¹² <http://en.wikipedia.org/wiki/Trypsin>

¹¹³ The Inhibition Of Chymotrypsin by Diethyl p-Nitrophenyl Phosphate

B.S.HARTLEY AND B.A.KILBY

The Department of Biochemistry, University of Leeds, 1952

<http://www.biochemj.org/bj/050/0672/0500672.pdf>

¹¹⁴ Enzyme Inhibition and Bioapplications: Mechanisms and Scope, ISBN 978-953-51-0585-5

Edited by Prof. Rakesh Sharma. 2012 (σελ:7)

Center of Nanomagnetism Biotechnology, Florida State University, Tallahassee, FL USA

Innovations and Solutions Inc. USA, Tallahassee, FL USA

Amity University, NOIDA, UP India

<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/36550.pdf>

¹¹⁵ <http://en.wikipedia.org/wiki/Protease>

¹¹⁶ J Toxicol Environ Health A. 2011;74(1):1-23

Quantitative structure-activity relationships for organophosphates binding to trypsin and chymotrypsin.

Ruark CD1, Hack CE, Robinson PJ, Gearhart JM.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120745>

¹¹⁷ T. Viswanatha and Irvin E. Liener

THE INHIBITION OF TRYPSIN : IV. REACTION WITH DIETHYL p-NITROPHENYL PHOSPHATE IN THE PRESENCE OF UREA

J. Biol. Chem. 1956, 221:961-970.

<http://www.jbc.org/content/221/2/961.full.pdf>

¹¹⁸ What Are the Signs and Symptoms of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency?

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/aat/signs.html>

¹¹⁹ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in children

<http://www.childliverdisease.org/Information/Medical-stuff/Information-on-liver-diseases/Alpha-1-Antitrypsin-Deficiency>

¹²⁰ Elsa REINER, Zoran RADIJ, and Vera SIMEON-RUDOLF MECHANISMS OF ORGANOPHOSPHATE TOXICITY AND DETOXICATION WITH EMPHASIS ON STUDIES IN CROATIA. Arh Hig Rada Toksikol 2007;58:329-338

http://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fhrcak.srce.hr%2Ffile%2F25052&ei=u0ZDVITuK8SsPL_YgPAH&usg=AFQjCNHCSROMnHSU3b3y4wM63RM-MR-sWA&bvm=bv.77648437,d.ZWU

-
- ¹²¹ Ann Pharm Fr. 2001 Apr;59(2):108-18.
Human plasma paraoxonase (HuPON1): an anti-atherogenic enzyme with organophosphate hydrolase activity. Josse D1, Masson P.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11320335>
- ¹²² Atherosclerosis and Lipoproteins Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001; 21: 542-547
Human Paraoxonase-3 Is an HDL-Associated Enzyme With Biological Activity Similar to Paraoxonase-1 Protein but Is Not Regulated by Oxidized Lipids
Srinivasa T. Reddy, David J. Wadleigh, Victor Grijalva, Carey Ng, Susan Hama, Aditya Gangopadhyay, Diana M. Shih, Aldons J. Lusis, Mohamad Navab, Alan M. Fogelman
- ¹²³ Paraoxanase human, <http://www.uniprot.org/uniprot/P27169>
- ¹²⁴ Dragomir I. Draganov, John F. Teiber, Audrey Speelman, Yoichi Osawa, Roger Sunahara, and Bert N. La Du
Department of Pharmacology, University of Michigan Medical School.
Journal of Lipid Research Volume 46, 2005
Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities
- ¹²⁵ Rinkoo D Gupta, Moshe Goldsmith, Yacov Ashani, Yair Simo, Gavriel Mullokandov, Hagit Bar, Moshe Ben-David, Haim Leader, Raanan Margalit, Israel Silman, Joel L Sussman & Dan S Tawfik. Nature Chemical Biology 7,120–125 (2011). Directed evolution of hydrolases for prevention of G-type nerve agent intoxication
- ¹²⁶ Michael Aviram, Scott Billecke, Robert Sorenson, Charles Bisgaier, Roger Newton, Mira Rosenblat, John Erogul, Cary Hsu, Cristina Dunlop and Bert La Du. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1617-1624
Paraoxonase Active Site Required for Protection Against LDL Oxidation Involves Its Free Sulfhydryl Group and Is Different From That Required for Its Arylesterase/Paraoxonase Activities: Selective Action of Human Paraoxonase Allozymes Q and R
<http://atvb.ahajournals.org/content/18/10/1617.full.pdf>.
- ¹²⁷ Haley, R.W., S. Billecke, and B.N. La Du, Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. Toxicol Appl Pharmacol, 1999. 157(3): p. 227-33.
- ¹²⁸ Cherry, N., et al., Paraoxonase (PON1) polymorphisms in farmers attributing ill health to sheep dip. Lancet, 2002. 359(9308): p. 763-4
- ¹²⁹ http://en.wikipedia.org/wiki/Phospholipase_A2
- ¹³⁰ Samanta U, Kirby SD, Srinivasan P, Cerasoli DM, Bahnson BJ
Biochem Pharmacol. 2009 Aug 15;78(4):420-9. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.018. Epub 2009 Apr 24.
Crystal structures of human group-VIIA phospholipase A2 inhibited by organophosphorus nerve agents exhibit non-aged complexes.
- ¹³¹ Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1983 Aug;53(2):121-4.
Organophosphate metasystox-induced increment of lipase activity and lipid peroxidation in cerebral hemisphere: diminution of lipids in discrete areas of the rat brain.

Islam F, Tayyaba K, Hasan M.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6624479>

¹³² Chemico-Biological Interactions 175 (2008) 355–364
Organophosphate-sensitive lipases modulate brain lysophospholipids,
ether lipids and endocannabinoids
John E. Casida, Daniel K. Nomura, Sarah C. Vose, Kazutoshi Fujioka
http://nature.berkeley.edu/~dnomura/pdf/Casida_Nomura_et_al_2008%20CBI.pdf

¹³³ Apurva Kumar R. Joshi and P.S. Rajini
Food Protectants and Infestation Control Department, Central Food Technological
Research Institute (CSIR lab), Mysore, India
Organophosphorus Insecticides and Glucose Homeostasis
<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/28256.pdf>

¹³⁴ Acute Effects of Soman, Sarin, and Tabun on Microsomal and Cytosolic
Components of the Calmodulin System in Rat Striatum
B. Hoskins, D. D. Liu and I. K. Ho
Journal of Neurochemistry
Volume 46, Issue 1, pages 265–269, January 1986

¹³⁵ Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents , Edited by:Ramesh C. Gupta.
2009. ISBN: 978-0-12-374484-5
κεφ 32: the nervus system as a target of chemical warfare agents,σελ: 468

¹³⁶ http://en.wikipedia.org/wiki/Guanylate_cyclase

¹³⁷ D D Liu, H K Watanabe, I K Ho, B Hoskins, J Toxicol Environ Health 1986 ;19
(1):23-32
Acute effects of Soman, Sarin, and Tabun on cyclic nucleotide metabolism in rat
striatum.
<http://www.pubfacts.com/detail/2875191/Acute-effects-of-Soman-Sarin-and-Tabun-on-cyclic-nucleotide-metabolism-in-rat-striatum>.

¹³⁸ Bazzano LA (August 2011). "No effect of folic acid supplementation on
cardiovascular events, cancer or mortality after 5 years in people at increased
cardiovascular risk, although homocysteine levels are reduced". *Evid Based Med* 16
(4): 117–8. doi:10.1136/ebm1204

¹³⁹ "Folic acid 'reduces stroke risks'". BBC News (London). 31 May 2007.
http://en.wikipedia.org/wiki/Folic_acid#cite_note-41

¹⁴⁰ Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al. (March 2007). "Folic acid supplements and risk of
facial clefts: national population based case-control study". *BMJ* 334 (7591): 464.
doi:10.1136/bmj.39079.618287.0B

¹⁴¹ Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP (2007).
"The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of
subfertility". *Hum. Reprod. Update* 13 (2): 163–74. doi:10.1093/humupd/dml054

¹⁴² Yajnik CS, Deshmukh US (September 2008). "Maternal nutrition, intrauterine
programming and consequential risks in the offspring". *Rev Endocr Metab Disord* 9 (3):
203–11. doi: 10.1007/s11154-008-9087-z

-
- ¹⁴³ Altmäe S, Stavreus-Evers A, Ruiz JR, et al. (June 2010). "Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility". *Fertil. Steril.* 94 (1): 130–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.025
- ¹⁴⁴ Gaweesh S, Ewies AA (February 2010). "Folic acid supplementation cures hot flushes in postmenopausal women". *Med. Hypotheses* 74 (2): 286–8. doi:10.1016/j.mehy.2009.09.010
- ¹⁴⁵ http://en.wikipedia.org/wiki/Folic_acid#cite_note-35 Beard CM, Panser LA, Katusic SK (July 2011). "Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism? » *Med. Hypotheses* 77 (1): 15–7. doi:10.1016/j.mehy.2011.03.013
- ¹⁴⁶ http://en.wikipedia.org/wiki/Folic_acid#cite_note-36, Jon Hamilton. "Folic Acid for Pregnant Mothers Cuts Kids' Autism Risk". NPR. Retrieved 2013-03-08.
- ¹⁴⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/Folic_acid#cite_note-45 Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ (February 2005). "Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach". *Int. J. Cancer* 113 (5): 825–8. doi:10.1002/ijc.20648
- ¹⁴⁸ Johansson M, Appleby PN, Allen NE, et al. (February 2008). "Circulating concentrations of folate and vitamin B12 in relation to prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study". *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17 (2): 279–85. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0657
- ¹⁴⁹ Kim YI (October 2006). "Does a high folate intake increase the risk of breast cancer?". *Nutr. Rev.* 64 (10 Pt 1): 468–75. doi:10.1111/j.1753-4887.2006.tb00178.x
- ¹⁵⁰ French AE, Grant R, Weitzman S, et al. (September 2003). "Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma". *Clin. Pharmacol. Ther.* 74 (3): 288–94. doi:10.1016/S0009-9236(03)00200-5
- ¹⁵¹ Krebs MO, Bellon A, Mainguy G, Jay TM, Frieling H (December 2009). "One-carbon metabolism and schizophrenia: current challenges and future directions". *Trends Mol Med* 15 (12): 562–70. doi:10.1016/j.molmed.2009.10.001
- ¹⁵² *The Journal of Neuroscience*, 15 September 2000, 20(18): 6920-6926;
Inna I. Kruman, Carsten Culmsee, Sic L. Chan, Yuri Kruman, Zhihong Guo, LaRoy Penix, and Mark P. Mattson
Homocysteine Elicits a DNA Damage Response in Neurons That Promotes Apoptosis and Hypersensitivity to Excitotoxicity
- ¹⁵³ Botez MI (1976). "Folate deficiency and neurological disorders in adults". *Med. Hypotheses* 2 (4): 135–40. doi:10.1016/0306-9877(76)90068-2
- ¹⁵⁴ Coppen A, Bolander-Gouaille C (January 2005). "Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12". *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 19 (1): 59–65. doi:10.1177/0269881105048899
- ¹⁵⁵ Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR (June 2004). "Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 18 (2): 251–6. doi:10.1177/0269881104042630
- ¹⁵⁶ Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T (January 2007). "Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review". *Am. J. Epidemiol.* 165 (1): 1–13. doi:10.1093/aje/kwj347

-
- ¹⁵⁷ Dihydrofolate reductase inhibitor, http://en.wikipedia.org/wiki/Dihydrofolate_reductase_inhibitor
- ¹⁵⁸ MTHFr, Methylation and Metals, Dr. Amy A. Yasko, 2004 <http://dramyyasko.com/wp-content/uploads/2010/06/texas-3-final.pdf>
- ¹⁵⁹ The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data". *J Clin Epidemiol* 57 (6): 627–32. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.04.002
- ¹⁶⁰ Czarnobilska E, Obtulowicz K, Dyga W, Spiewak R (2011). "The most important contact sensitizers in Polish children and adolescents with atopy and chronic recurrent eczema as detected with the extended European Baseline Series". *Pediatr Allergy Immunol* 22 (2): 252–6. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01075.x)
- ¹⁶¹ Sugarman SD (2007). "Cases in vaccine court—legal battles over vaccines and autism". *N Engl J Med* 357 (13): 1275–7. doi:10.1056/NEJMp078168. PMID 17898095.
- ¹⁶² U.S. Court of Federal Claims (2007-09-28). "Vaccine Program/Office of Special Masters Omnibus Autism Proceeding". Archived from the original on 2007-10-23. Retrieved 2007-11-24.)
- ¹⁶³ Baker JP (2008). "Mercury, Vaccines, and Autism: One Controversy, Three Histories". *Am J Public Health* 98 (2): 244–53. doi:10.2105/AJPH.2007.113159. PMC 2376879. PMID 18172138.
- ¹⁶⁴ Thimerosal in Vaccines: Frequently Asked Questions". Food and Drug Administration. Retrieved 2008-03-09.)
- ¹⁶⁵ Thimerosal in vaccines". Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. 2008-06-03. Retrieved 2008-07-25
- ¹⁶⁶ Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N (2007). "Mechanisms of mercury disposition in the body". *Am J Ind Med* 50 (10): 757–64. doi:10.1002/ajim.20476
- ¹⁶⁷ *Immunol Cell Biol.* 2003 Aug;81(4):247-65. Tryptophan and the immune response. Moffett JR1, Namboodiri MA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848846>
- ¹⁶⁸ *J Transl Med.* 2012 Dec 11; 10:247. doi: 10.1186/1479-5876-10-247. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) activity correlates with immune system abnormalities in multiple myeloma. Bonanno G1, Mariotti A, Procoli A, Folgiero V, Natale D, De Rosa L, Majolino I, Novarese L, Rocci A, Gambella M, Ciciarello M, Scambia G, Palumbo A, Locatelli F, De Cristofaro R, Rutella S <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23232072>
- ¹⁶⁹ *Nucleic Acids Res.* 2002 Dec 15;30(24):5529-38. Genome-wide analysis of mRNA decay in resting and activated primary human T lymphocytes. Raghavan A1, Ogilvie RL, Reilly C, Abelson ML, Raghavan S, Vasdewani J, Krathwohl M, Bohjanen PR. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490721>

¹⁷⁰ Methylation-dependent T cell immunity to *Mycobacterium tuberculosis* heparin-binding hemagglutinin.

Temmerman S, Pethe K, Parra M, Alonso S, Rouanet C, Pickett T, Drowart A, Debie AS, Delogu G, Menozzi FD, Sergheraert C, Brenna N MJ, Mascart F, Loch C.
Nat Med. 2004 Sep; 10(9):935-41. Epub 2004 Aug 08.

¹⁷¹ Mol Cell Biol. 2001 Dec;21(24):8301-17.

Influenza virus infection induces metallothionein gene expression in the mouse liver and lung by overlapping but distinct molecular mechanisms.

Ghoshal K1, Majumder S, Zhu Q, Hunzeker J, Datta J, Shah M, Sheridan JF, Jacob ST.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713267>

¹⁷² Sci Total Environ. 2002 Feb 4; 284(1-3):37-47.

Effects of coxsackievirus B3 infection on the acute-phase protein metallothionein and on cytochrome P-4501A1 involved in the detoxification processes of TCDD in the mouse.

Funseth E, Pålman M, Eloranta ML, Friman G, Ilbäck NG.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846173>

¹⁷³ Sensors (Basel). May 2014; 14(5): 8203–8216.

Published online May 7, 2014. doi: 10.3390/s140508203

Acetylcholinesterase Inhibition-Based Biosensor for Aluminum(III)

Chronoamperometric Determination in Aqueous Media

Miriam Barquero-Quirós, Olga Domínguez-Renedo, María Asunción Alonso-Lomillo, and María Julia Arcos-Martínez

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063056/>

¹⁷⁴ Environmental Chemistry and Toxicology of Aluminum

Από τον T. Lewis, (Neurotoxicity of Aluminium p.291, 292).

¹⁷⁵ Vaccine. 2002 May 31; 20 Suppl 3:S34-9.

Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants.

HogenEsch H

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12184362>

¹⁷⁶ Mol Psychiatry. 2004 Apr; 9(4):358-70.

Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal.

Waly M1, Olteanu H, Banerjee R, Choi SW, Mason JB, Parker BS, Sukumar S, Shim S, Sharma A, Benzecry JM, Power-Charnitsky VA, Deth RC.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745455>

¹⁷⁷ Pediatrics 107: 1147-54, 2001,

<http://www.oakvillechiropractic.com/blog/health-and-wellness/vaccinations-and-autism/>

¹⁷⁸ Cell Biol Toxicol. 2002;18(4):279-88.

DNA damage in human colonic mucosa cells evoked by nickel and protective action of quercetin - involvement of free radicals?

Błasiak J1, Arabski M, Pertyński T, Małacka-Panas E, Woźniak K, Drzewoski J.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206140>

¹⁷⁹ Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role

Krista S. Crider, Thomas P. Yang, Robert J Berry, and Lynn B. Bailey

Adv Nutr January 2012 Adv Nutr vol. 3: 21-38, 2012, doi: 10.3945/an.111.000992
<http://advances.nutrition.org/content/3/1/21.full>

¹⁸⁰ Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006 Oct; 99(4):273-82.

Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans.

Balali-Mood M, Hefazi M.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17040211>

¹⁸¹ UTA FRANCKE, Amer.J.Hum. Genet.24:189-213, 1972

Quinacrine Mustard Fluorescence of Human Chromosomes: Characterization Of Unusual Translocations

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762196/pdf/ajhg00453-0081.pdf>

¹⁸² <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-30.pdf>

¹⁸³ Cancer Res. 1994 Jan 1; 54(1):175-81.

Ongoing activity of RNA polymerase II confers preferential repair of nitrogen mustard-induced N-alkylpurines in the hamster dihydrofolate reductase gene.

Wassermann K1, Damgaard J.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505196?dopt=Abstract>

¹⁸⁴ http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/toc/summary_toc.cgi?tocid=332&sid=24847496

¹⁸⁵ Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Sep 1; 247(2):76-82. doi:

10.1016/j.taap.2010.05.015. Epub 2010 Jun 2.

Inhibition of NADPH cytochrome P450 reductase by the model sulfur mustard vesicant 2-chloroethyl ethyl sulfide is associated with increased production of reactive oxygen species.

Gray JP, Mishin V, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561902>

¹⁸⁶ <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>

¹⁸⁷ Rahimi Z, Malek-Khosravi S, Rahimi Z, Jalilvand F, Parsian A, Clinical biochemistry. 46(1-2): 143-7

MTHFR C677T and eNOS G894T variants in preeclamptic women: Contribution to lipid peroxidation and oxidative stress.

¹⁸⁸ *Thrombophilic mutations and susceptibility to preeclampsia in Western Iran.*

Malek-Khosravi S, Rahimi Z, Rahimi Z, Jalilvand F, Parsian A, Journal of thrombosis and thrombolysis. 33(1): 109-15

¹⁸⁹ <http://worldwidescience.org/topicpages/r/reductase+mthfr+c677t.html>

¹⁹⁰ MTHFr, Methylation and Metals, Dr. Amy A. Yasko, 2004

<http://dramyyasko.com/wp-content/uploads/2010/06/texas-3-final.pdf>

¹⁹¹ Taravati A, Ardestani SK, Soroush MR, Faghihzadeh S, Ghazanfari T, Jalilvand F, Naghizadeh MM, Fallahi F, Immunopharmacology and immunotoxicology. 34(4): 706-13

Serum albumin and paraoxonase activity in Iranian veterans 20 years after sulfur mustard exposure.

¹⁹² Ivan Kurdyukov, Gennady Rodionov, Andrey Radilov, Vladimir Babakov
Anal Bioanal Chem 2014 Aug 6; 406(21):5087-92. Epub 2014 Apr 6.

Genotyping single-nucleotide polymorphisms of human genes involved in organophosphate detoxification by high-resolution melting.
<http://www.pubfacts.com/detail/24705954/Genotyping-single-nucleotide-polymorphisms-of-human-genes-involved-in-organophosphate-detoxification>

¹⁹³ Saghafi, M M, Folia Biologica, 2010

Donepezil Inhibits Diisopropylfluorophosphate-Induced Seizures and Up-regulation of Synaptotagmin 4 mRNA

<http://www.readperiodicals.com/201011/2233904461.html#ixzz3KU7Znmbd>

¹⁹⁴ CHRISTOF HOLLIGER, SERVE W.M.KENGEN, GOSSE SCHRAA, ALFONS J.M.STAMS AND ALEXANDER J.B.ZEHNDER

JOURNAL OF BACTERIOLOGY, July 1992, P.4435-4443, Vol.174, No.13

Methyl-Coenzyme M Reductase Of Methanobacterium thermoautotrophicum AH Catalyzes the Reductive Dechlorination of 1,2-Dichloroethane to Ethylene and Chloroethane

<http://jb.asm.org/content/174/13/4435.full.pdf>

¹⁹⁵ Szewczyk, A; Lobanov, NA; Kicińska, A; Wójcik, G; Nałecz, MJ (2001). "ATP-sensitive K⁺ transport in adrenal chromaffin granules." Acta neurobiologiae experimentalis 61 (1): 1–12.

¹⁹⁶ Young; Lowe; Stevens et al., eds. (2006). Wheater's Functional Histology (5th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone. ISBN 0-443-06850-X

¹⁹⁷ Li F, Tsien JZ (2009). "Memory and the NMDA receptors". N. Engl. J. Med. 361 (3): 302–3. doi:10.1056/NEJMcibr0902052

¹⁹⁸ Hartfuss E, Förster E, Bock HH et al. (October 2003). "Reelin signaling directly affects radial glia morphology and biochemical maturation". Development 130 (19): 4597–609. doi:10.1242/dev.00654

¹⁹⁹ Nomura T, Takahashi M, Hara Y, Osumi N (2008). Reh, Thomas, ed. "Patterns of Neurogenesis and Amplitude of Reelin Expression Are Essential for Making a Mammalian-Type Cortex". PLoS ONE 3 (1): e1454. doi:10.1371/journal.pone.0001454

²⁰⁰ Del Río JA, Heimrich B, Borrell V, Förster E, Drakew A, Alcántara S, Nakajima K, Miyata T, Ogawa M, Mikoshiba K, Derer P, Frotscher M, Soriano E (January 1997). "A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections". Nature 385 (6611): 70–4. doi:10.1038/385070a0

²⁰¹ Borrell V, Del Río JA, Alcántara S, Derer M, Martínez A, D'Arcangelo G, Nakajima K, Mikoshiba K, Derer P, Curran T, Soriano E (February 1999). "Reelin regulates the development and synaptogenesis of the layer-specific entorhino-hippocampal connections". J. Neurosci. 19 (4): 1345–58. PMID 9952412

²⁰² Pesold C, Impagnatiello F, Pisu MG et al. (March 1998). "Reelin is preferentially expressed in neurons synthesizing γ -aminobutyric acid in cortex and hippocampus of adult rats". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95 (6): 3221–6. doi:10.1073/pnas.95.6.3221

-
- ²⁰³ D'Arcangelo G, Homayouni R, Keshvara L, Rice DS, Sheldon M, Curran T (October 1999). "Reelin is a ligand for lipoprotein receptors". *Neuron* 24 (2): 471–9. doi:10.1016/S0896-6273(00)80860-0
- ²⁰⁴ Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell BW, Goffinet A, Mumby MC, Cooper JA, Herz J (October 1999). "Direct binding of Reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation". *Neuron* 24 (2): 481–9. doi:10.1016/S0896-6273(00)80861-2
- ²⁰⁵ Hack I, Hellwig S, Junghans D, Brunne B, Bock HH, Zhao S, Frotscher M (2007). "Divergent roles of ApoER2 and Vldlr in the migration of cortical neurons". *Development* 134 (21): 3883–91. doi:10.1242/dev.005447
- ²⁰⁶ Uwe Beffert, Edwin J. Weeber, Andre Durudas, Shenfeng Qiu, Irene Masiulis, J. David Sweatt, Wei-Ping Li, Giselind Adelman, Michael Frotscher, Robert E. Hammer, Joachim Herz
Neuron, Volume 47, Issue 4, 18 August 2005, Pages 567–579
Modulation of Synaptic Plasticity and Memory by Reelin Involves Differential Splicing of the Lipoprotein Receptor Apoer2.
doi:10.1016/j.neuron.2005.07.007
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730500601X>
- ²⁰⁷ Cooke SF, Bliss TV (2006). "Plasticity in the human central nervous system". *Brain* 129 (Pt 7): 1659–73
- ²⁰⁸ Bliss TV, Collingridge GL (January 1993). "A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus". *Nature* 361 (6407): 31–39.
- ²⁰⁹ Rowan MJ, Klyubin I, Cullen WK, Anwyl R (April 2003). "Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease". *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 358 (1432): 821–8. doi:10.1098/rstb.2002.1240
- ²¹⁰ Chen Y, Durakoglugil MS, Xian X, Herz J (June 2010). "ApoE4 reduces glutamate receptor function and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107 (26): 12011–6. doi:10.1073/pnas.0914984107
- ²¹¹ B. Kokkas, G. Kitsios, M. Tsolaki, *Psychiatriki* 2003, 14:28-45
The molecular basis of Alzheimer's disease: New therapeutic targets
Department of Pharmacology and 3rd Neurology Clinic,
Medical School, Aristotle University of Thessaloniki
- ²¹² Herz J, Beffert U (October 2000). "Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease". *Nature Reviews Neuroscience* 1 (1): 51–8. doi:10.1038/35036221
- ²¹³ Botella-López A, Burgaya F, Gavin R et al. (April 2006). "Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103 (14): 5573–8. doi:10.1073/pnas.0601279103
- ²¹⁴ Seripa D, Matera MG, Franceschi M et al. (July 2008). "The RELN locus in Alzheimer's disease". *J. Alzheimers Dis.* 14 (3): 335–44. PMID 18599960

-
- ²¹⁵ Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C et al. (December 1998). "A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95 (26): 15718–23. doi:10.1073/pnas.95.26.15718
- ²¹⁶ Guidotti A, Auta J, Davis JM et al. (November 2000). "Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study". *Arch. Gen. Psychiatry* 57 (11): 1061–9. doi:10.1001/archpsyc.57.11.1061
- ²¹⁷ Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T (November 2000). "Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression". *Mol. Psychiatry* 5 (6): 654–63, 571. doi:10.1038/sj.mp.4000783
- ²¹⁸ Fatemi SH, Hossein Fatemi S, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E (January 2005). "GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum". *Schizophr. Res.* 72 (2–3): 109–22. doi:10.1016/j.schres.2004.02.017
- ²¹⁹ Veldic M, Kadriu B, Maloku E, Agis-Balboa RC, Guidotti A, Davis JM, Costa E (March 2007). "Epigenetic mechanisms expressed in basal ganglia GABAergic neurons differentiate schizophrenia from bipolar disorder". *Schizophr. Res.* 91 (1–3): 51–61. doi:10.1016/j.schres.2006.11.029
- ²²⁰ Eastwood SL, Harrison PJ (September 2003). "Interstitial white matter neurons express less reelin and are abnormally distributed in schizophrenia: towards an integration of molecular and morphologic aspects of the neurodevelopmental hypothesis". *Mol. Psychiatry* 8 (9): 769, 821–31. doi:10.1038/sj.mp.4001371
- ²²¹ Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A et al. (April 2005). "Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report". *American Journal of Medical Genetics* 134B (1): 60–6. doi:10.1002/ajmg.b.30140
- ²²² Wedenoja J, Loukola A, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Silander K, Varilo T, Heikkilä K, Suvisaari J, Partonen T, Lönngqvist J, Peltonen L (2007). "Replication of linkage on chromosome 7q22 and association of the regional Reelin gene with working memory in schizophrenia families". *Mol Psychiatry* 13 (7): 673–84. doi:10.1038/sj.mp.4002047
- ²²³ Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, Kendler KS, Li T, O'Donovan M, O'Neill FA, Owen MJ, Walsh D, Weinberger DR, Sun C, Flint J, Darvasi A (2008). "Genome-Wide Association Identifies a Common Variant in the Reelin Gene That Increases the Risk of Schizophrenia Only in Women". *PLoS Genet.* 4 (2): e28. doi:10.1371/journal.pgen.0040028
- ²²⁴ Methyl groups in carcinogenesis: effects on DNA methylation and gene expression. Wainfan E, Poirier LA. New York Blood Center, New York 10021. *Cancer Res.* 1992 Apr 1;52(7 Suppl): 2071s-2077s
- ²²⁵ R. Holt and many others (September 2010). "Linkage and candidate gene studies of autism spectrum disorders in European populations". *European Journal of Human Genetics* 18 (9): 1013–1019. doi:10.1038/ejhg.2010.69

-
- ²²⁶ Sato N, Fukushima N, Chang R, Matsubayashi H, Goggins M (February 2006). "Differential and epigenetic gene expression profiling identifies frequent disruption of the RELN pathway in pancreatic cancers". *Gastroenterology* 130 (2): 548–65. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.008
- ²²⁷ Perrone G, Vincenzi B, Zagami M, Santini D, Panteri R, Flammia G, Verzi A, Lepanto D, Morini S, Russo A, Bazan V, Tomasino RM, Morello V, Tonini G, Rabitti C. (2007) Reelin expression in human prostate cancer: a marker of tumor aggressiveness based on correlation with grade. *Modern Pathology*. doi:10.1038/modpathol.3800743
- ²²⁸ Seigel GM, Hackam AS, Ganguly A, Mandell LM, Gonzalez-Fernandez F (2007). "Human embryonic and neuronal stem cell markers in retinoblastoma". *Mol. Vis.* 13: 823–32. PMC 2768758
- ²²⁹ Zhang, Jinghui; Ding, Li, Holmfeldt, Linda, Wu, Gang, Heatley, και ουv. "The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia". *Nature* 481 (7380): 157–163. doi:10.1038/nature10725
- ²³⁰ Shailendra Kumar Maurya, Rolee Sharma, Juhi Mishra, Vinay Kumar Tripathi, Mohammed Haris siddiqui
Pesticide Biochemistry and Physiology (Impact Factor: 2.11). 01/2014; Cypermethrin induces astrocyte damage: Role of aberrant Ca²⁺, ROS, JNK, P38, matrix metalloproteinase 2 and migration related reelin protein
- ²³¹ Cantoni, GL (1952). "The Nature of the Active Methyl Donor Formed Enzymatically from L-Methionine and Adenosinetriphosphate". *J Am Chem Soc* 74 (11): 2942–3. doi:10.1021/ja01131a519
- ²³² Cancer Research, Vol 56, Issue 5 995-1005, Copyright © 1996 by American Association for Cancer Research
K Lertratanakoon, RS Or kiszewski and JM Scimeca
Department of Pharmacology, University of Texas Medical Branch, Galveston 77555-1031, USA.
Methyl-donor deficiency due to chemically induced glutathione depletion
<http://dramyasko.com/wp-content/uploads/2010/06/texas-3-final.pdf>
- ²³³ J Recept Signal Transduct Res. 2014 Apr;34(2):125-30. doi: 10.3109/10799893.2013.864677. Epub 2013 Dec 17.
Expression of glutathione S-transferase variants in human airway wall after long-term response to sulfur mustard.
Nourani MR, Azimzadeh S, Ghanei M, Imani Fooladi AA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344877>
- ²³⁴ Pompella, A; Visvikis, A; Paolicchi, A; Tata, V; Casini, AF (2003). "The changing faces of glutathione, a cellular protagonist". *Biochemical Pharmacology* 66 (8): 1499–503. doi:10.1016/S0006-2952(03)00504-5. PMID 14555227
- ²³⁵ Couto, Narciso; Malys, Naglis; Gaskell, Simon; Barber, Jill (2013). "Partition and Turnover of Glutathione Reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a Proteomic Approach". *Journal of Proteome Research* 12 (6): 2885–94. doi:10.1021/pr4001948

-
- ²³⁶ Chitranshu Kumar et al. Glutathione revisited: a vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control. *The EMBO Journal* (2011) 30, 2044–2056
doi:10.1038/emboj.2011.105
- ²³⁷ *J Alzheimers Dis.* 2009;16(4):879-95. doi: 10.3233/JAD-2009-1010.
Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis.
Altamura S, Muckenthaler MU.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387120?access_num=19387120&link_type=MED&dopt=Abstract
- ²³⁸ *J Pharmacol Exp Ther.* Feb 2011; 336(2): 450–459.
doi: 10.1124/jpet.110.173708
PMCID: PMC3033716
Efficacy of Glutathione in Ameliorating Sulfur Mustard Analog-Induced Toxicity in Cultured Skin Epidermal Cells and in SKH-1 Mouse Skin In Vivo
Neera Tewari-Singh, Chapla Agarwal, Jie Huang, Brian J. Day, Carl W. White, and Rajesh Agarwal
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033716/>
- ²³⁹ *Iran J Pediatr.* Dec 2012; 22(4): 568–569.
PMCID: PMC3533166
The Effect of Sulfur Mustard on Victims' Offspring; What Is the Challengeable Issue?
Bita Najafian, MD, Majid Shohrati, PhD, and Amin Saburi, MD
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3533166/>
- ²⁴⁰ Protective effect of an inhibitor of nitric oxide synthase on sulphur mustard toxicity in vitro. T W Sawyer, P M Lundy, M T Weiss
Toxicology and Applied Pharmacology (Impact Factor: 3.98). 12/1996; 141(1):138-44.
DOI: 10.1006/taap.1996.0270
http://www.researchgate.net/publication/14288803_Protective_effect_of_an_inhibitor_of_nitric_oxide_synthase_on_sulphur_mustard_toxicity_in_vitro
- ²⁴¹ *Iran J Allergy Asthma Immunol.* June 2013; 12(2):153-160.
Downregulation of Super Oxide Dismutase Level in Protein Might Be Due to Sulfur Mustard Induced Toxicity in Lung
Leila Mirbagheri, Mehryar Habibi Roudkenar, Abbas Ali Imani Fooladi, Mostafa Ghanei and Mohammad Reza Nourani
<http://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/viewFile/422/523>
- ²⁴² Carroll, Sean B; Wessler, Susan R; Griffiths, Anthony J. F; Lewontin, Richard C (2008). *Introduction to genetic analysis* (9th ed.). New York: W.H. Freeman and CO. p. 403. ISBN 0-7167-6887-9
- ²⁴³ Woroniecki, R.; Gaikwad, A. B.; Susztak, K. (2010). "Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease". *Pediatric Nephrology* 26 (5): 705–711.
doi:10.1007/s00467-010-1714-8
- ²⁴⁴ Weaver, I. C. G. (2007). "Epigenetic Programming by Maternal Behavior and Pharmacological Intervention Nature Versus Nurture: Let's Call the Whole Thing off". *Epigenetics* 2 (1): 22–28. doi:10.4161/epi.2.1.3881
- ²⁴⁵ Bird, A. (2003). "I λ 2 transcription unleashed by active DNA demethylation". *Nature Immunology* 4 (3): 208–209. doi:10.1038/ni0303-208

-
- ²⁴⁶ Caldji, C.; Hellstrom, I. C.; Zhang, T. Y.; Diorio, J.; Meaney, M. J. (2011). "Environmental regulation of the neural epigenome". *FEBS Letters* 585 (13): 2049–2058. doi:10.1016/j.febslet.2011.03.032
- ²⁴⁷ Champagne, F. A.; Curley, J. P. (2005). "How social experiences influence the brain". *Current Opinion in Neurobiology* 15 (6): 704–709. doi:10.1016/j.conb.2005.10.001
- ²⁴⁸ Champagne, F. A.; Weaver, I. C.; Diorio, J.; Dymov, S.; Szyf, M.; Meaney, M. J. (2006). "Maternal Care Associated with Methylation of the Estrogen Receptor-1b Promoter and Estrogen Receptor- Expression in the Medial Preoptic Area of Female Offspring". *Endocrinology* 147 (6): 2909–2915. doi:10.1210/en.2005-1119
- ²⁴⁹ Felitti, V. J.; Anda, R. F.; Nordenberg, D.; Williamson, D. F.; Spitz, A. M.; Edwards, V.; Koss, M. P.; Marks, J. S. (1998). "Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults". *American Journal of Preventive Medicine* 14 (4): 245–258. doi:10.1016/S0749-3797(98)00017-8
- ²⁵⁰ McEwen, B. S.; Gianaros, P. J. (2010). "Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186: 190–222. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05331.
- ²⁵¹ Baylín, S. B.; Herman, J. G.; Graff, J. R.; Vertino, P. M.; Issa, J. P. (1997). "Advances in Cancer Research Volume 72". *Advances in Cancer Research* 72. p. 141. doi:10.1016/S0065-230X(08)60702-2
- ²⁵² Gonzalo S (2010). "Epigenetic alterations in aging". *Journal of Applied Physiology* 109 (2): 586–597. doi:10.1152/jappphysiol.00238.2010
- ²⁵³ Jaenisch, R.; Pettersson, R. Z.; Beard, U.; Jackson-Grusby, C.; Jaenisch, L. (1998). "DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates". *Nature* 395 (6697): 89–93. doi:10.1038/25779
- ²⁵⁴ Nakayama, M.; Gonzalgo, M. L.; Yegnasubramanian, S.; Lin, X.; De Marzo, A. M.; Nelson, W. G. (2004). "GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer". *Journal of Cellular Biochemistry* 91 (3): 540–552. doi:10.1002/jcb.10740
- ²⁵⁵ *Hum Exp Toxicol.* 1998 Dec; 17(12):652-60.
Protection by extracellular glutathione against sulfur mustard induced toxicity in vitro.
Amir A, Chapman S, Gozes Y, Sahar R, Allon N.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988369>
- ²⁵⁶ *Cell Biol Toxicol.* 1993 Jul-Sep; 9(3):259-67.
Biochemical manipulation of intracellular glutathione levels influences cytotoxicity to isolated human lymphocytes by sulfur mustard.
Gross CL, Innace JK, Hovatter RC, Meier HL, Smith WJ.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299004>
- ²⁵⁷ *J Recept Signal Transduct Res.* 2014 Apr;34(2):125-30. doi: 10.3109/10799893.2013.864677. Epub 2013 Dec 17.

Expression of glutathione S-transferase variants in human airway wall after long-term response to sulfur mustard.

Nourani MR, Azimzadeh S, Ghanei M, Imani Fooladi AA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344877>

²⁵⁸ Jones, Peter A.; Baylin, Stephen B. (2002). "The fundamental role of epigenetic events in cancer". *Nature Reviews Genetics* 3: 415–428. doi:10.1038/nrg816

²⁵⁹ Papageorgiou, E. A.; Karagrorgiou, A.; Tsaliki, E.; Velissariou, V.; Carter, N. P.; Patsalis, P. C. (2011). "Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21". *Nature Medicine* 17 (4): 510–513. doi:10.1038/nm.2312

²⁶⁰ Old, R. W.; Crea, F.; Puszyk, W.; Hultén, M. A. (2007). "Candidate epigenetic biomarkers for non-invasive prenatal diagnosis of Down syndrome". *Reproductive BioMedicine Online* 15 (2): 227–235. doi:10.1016/S1472-6483(10)60713-4

²⁶¹ Kyriakou, S.; Kypri, E.; Spyrou, C.; Tsaliki, E.; Velissariou, V.; Papageorgiou, E. A.; Patsalis, P. C. (2013). "Variability of ffDNA in maternal plasma does not prevent correct classification of trisomy 21 using MeDIP-qPCR methodology". *Prenatal Diagnosis* 33 (7): 650–655. doi:10.1002/pd.4140

²⁶² Jaenisch, R.; Bird, A. (2003). "Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals". *Nature Genetics*. 33 Suppl (3s): 245–254. doi:10.1038/ng1089

²⁶³ Dodge JE, Ramsahoye BH, Wo ZG, Okano M, Li E (2002). "De novo methylation of MMLV provirus in embryonic stem cells: CpG versus non-CpG methylation". *Gene* 289 (1–2): 41–48. doi:10.1016/S0378-1119(02)00469-9.

²⁶⁴ Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. (October 2009). "Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences". *Nature* 462 (7271): 315–22. doi:10.1038/nature08514

²⁶⁵ Lister, R.; Mukamel, E. A.; Nery, J. R.; Urich, M.; Puddifoot, C. A.; Johnson, N. D.; Lucero, J.; Huang, Y.; Dwork, A. J.; Schultz, M. D.; Yu, M.; Tonti-Filippini, J.; Heyn, H.; Hu, S.; Wu, J. C.; Rao, A.; Esteller, M.; He, C.; Haghghi, F. G.; Sejnowski, T. J.; Behrens, M. M.; Ecker, J. R. (4 July 2013). "Global Epigenomic Reconfiguration During Mammalian Brain Development". *Science*. doi:10.1126/science.1237905

²⁶⁶ Miller C, Sweatt J (2007-03-15). "Covalent modification of DNA regulates memory formation". *Neuron* 53 (6): 857–869. doi:10.1016/j.neuron.2007.02.022

²⁶⁷ Powell, Devin (2008-12-02). "Memories may be stored on your DNA". *New Scientist*. Retrieved 2008-12-02.

²⁶⁸ Horvath S (2013). "DNA methylation age of human tissues and cell types". *Genome Biology* 14 (R115).

²⁶⁹ Zhang FF1, Cardarelli R, Carroll J, Zhang S, Fulda KG, Gonzalez K, Vishwanatha JK, Morabia A, Santella RM (2011). "Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population". *EPIGENETICS* 6 (3): 293–299. doi:10.4161/epi.6.3.14378

-
- ²⁷⁰ Craig, JM; Wong, NC (editor) (2011). *Epigenetics: A Reference Manual*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-88-2
- ²⁷¹ Gonzalo S (2010). "Epigenetic alterations in aging". *Journal of Applied Physiology* 109 (2): 586–597. doi:10.1152/jappphysiol.00238.2010
- ²⁷² Lund, G.L., Andersson, L., Lauria, M., Lindholm, M., Fraga, M.F., Villar-Garea, A., Ballestar, E., Estellar, M. and Zaina, S. (2004). DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking Apolipoprotein E. *J Biol Chem*. 279:29147-29154.
- ²⁷³ Castro, R., Rivera, I., Struys, E.A., Jansen, E.E., Ravasco, P., Camilo, M.E., Blom, H.J., Jakobs, C. and Tavares de Almeida, T. (2003). Increased homocysteine concentrations and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clin Chem*. 49 (8): 1292-1296.
- ²⁷⁴ Huang, Y.S., Zhi, Y.F. and Wang, S.R. (2009). Hypermethylation of estrogen receptor- α gene in atheromatosis patients and its correlation with homocysteine. *Pathophysiology*. 16: 259–265.
- ²⁷⁵ Dong, C.D., Yoon, W. and Goldschmidt-Clermont, P.J. (2002). DNA methylation and atherosclerosis. *J Nutr*. 132 (8): 2406S-2409S.
- ²⁷⁶ Ying, A.K., Hassanain, H.H., Roos, C.M., Smiraglia, D.J., Issa, J.J., Michler, R.E., Caligiuri, M., Plass, C. and Goldschmidt-Clermont, P.J. (2000). Methylation of the estrogen receptor- α gene promoter is selectively increased in proliferating human aortic smooth muscle cells. *Cardiovas Res*. 46: 172-179
- ²⁷⁷ Wong CC1, Caspi A, Williams B, Craig IW, Houts R, Ambler A, Moffitt TE, Mill J (2010). "A longitudinal study of epigenetic variation in twins". *EPIGENETICS* 5 (6): 516–526. doi:10.4161/epi.5.6.12226
- ²⁷⁸ Gonzalo S (2010). "Epigenetic alterations in aging". *Journal of Applied Physiology* 109 (2): 586–597. doi:10.1152/jappphysiol.00238.2010
- ²⁷⁹ Entrez Gene: CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)"
- ²⁸⁰ Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA (April 1994). "Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers". *Nature* 368 (6473): 753–6. doi:10.1038/368753a0
- ²⁸¹ Stone S, Jiang P, Dayanath P, Tavtigian SV, Katcher H, Parry D, Peters G, Kamb A (July 1995). "Complex structure and regulation of the P16 (MTS1) locus". *Cancer Res*. 55 (14): 2988–94. PMID 7606716
- ²⁸² Liu L, Lassam NJ, Slingerland JM, Bailey D, Cole D, Jenkins R, Hogg D (July 1995). "Germline p16INK4A mutation and protein dysfunction in a family with inherited melanoma". *Oncogene* 11 (2): 405–12. PMID 7624155
- ²⁸³ Khor GH, Froemming GR, Zain RB, Abraham MT, Omar E, Tan SK, Tan AC, Vincent-Chong VK, Thong KL (2013). "DNA methylation profiling revealed promoter hypermethylation-induced silencing of p16, DDAH2 and DUSP1 in primary oral squamous cell carcinoma". *Int J Med Sci* 10 (12): 1727–39. doi:10.7150/ijms.6884

-
- ²⁸⁴ Xu R, Wang F, Wu L, Wang J, Lu C (January 2013). "A systematic review of hypermethylation of p16 gene in esophageal cancer". *Cancer Biomark* 13 (4): 215–26. doi:10.3233/CBM-130355
- ²⁸⁵ Liggett WH, Sidransky D (March 1998). "Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer". *J. Clin. Oncol.* 16 (3): 1197–206. PMID 9508208
- ²⁸⁶ Rocco JW, Sidransky D (March 2001). "p16(MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression". *Exp. Cell Res.* 264 (1): 42–55. doi:10.1006/excr.2000.5149
- ²⁸⁷ Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, Redston MS, Schutte M, Seymour AB, Weinstein CL, Hruban RH, Yeo CJ, Kern SE (September 1994). "Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma". *Nat. Genet.* 8 (1): 27–32. doi:10.1038/ng0994-27. PMID 7726912
- ²⁸⁸ Bartsch D, Shevlin DW, Tung WS, Kisker O, Wells SA, Goodfellow PJ (November 1995). "Frequent mutations of CDKN2 in primary pancreatic adenocarcinomas". *Genes Chromosomes Cancer* 14 (3): 189–95. doi:10.1002/gcc.2870140306
- ²⁸⁹ Sharma G, Mirza S, Prasad CP, Srivastava A, Gupta SD, Ralhan R (April 2007). "Promoter hypermethylation of p16INK4A, p14ARF, CyclinD2 and Slit2 in serum and tumor DNA from breast cancer patients". *Life Sci.* 80 (20): 1873–81. doi:10.1016/j.lfs.2007.02.026
- ²⁹⁰ Demokan S, Chuang A, Suoğlu Y, Uluşan M, Yalınz Z, Califano JA, Dalay N (October 2012). "Promoter methylation and loss of p16 (INK4a) gene expression in head and neck cancer". *Head Neck* 34 (10): 1470–5. doi:10.1002/hed.21949
- ²⁹¹ Jabłonowski Z, Reszka E, Gromadzińska J, Wąsowicz W, Sosnowski M (June 2011). "Hypermethylation of p16 and DAPK promoter gene regions in patients with non-invasive urinary bladder cancer". *Arch Med Sci* 7 (3): 512–6. doi:10.5114/aoms.2011.23421
- ²⁹² Cioffi-Lavina M, Chapman-Fredricks J, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Manoharan M, Jorda M (2010). "P16 expression in squamous cell carcinomas of cervix and bladder". *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 18 (4): 344–7. doi:10.1097/PAI.0b013e3181d2bbd7
- ²⁹³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007335>
- ²⁹⁴ Chen, Dillon; Sarah Stern; Ana Garcia-Osta; Bernadette Saunier-Rebori; Gabriella Pollonini; Dhananjay Bambah-Mukku; Robert D. Blitzer; Cristina M. Alberini (27 January 2011). "A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement". *Nature* 469: 491–497. doi:10.1038/nature09667
- ²⁹⁵ Agis-Balboa RC, Arcos-Diaz D, Wittnam J, Govindarajan N, Blom K, Burkhardt S, Haladyniak U, Agbemenyah HY, Zovoilis A, Salinas-Riester G, Opitz L, Sananbenesi F, Fischer A (August 2011). "A hippocampal insulin-growth factor 2 pathway regulates the extinction of fear memories". *EMBO J* 30 (19): 4071–83. doi:10.1038/emboj.2011.293
- ²⁹⁶ Balduyck B, Lauwers P, Govaert K, Hendriks J, De Maeseneer M, Van Schil P (July 2006). "Solitary fibrous tumor of the pleura with associated hypoglycemia: Doege-Potter syndrome: a case report". *J Thorac Oncol* 1 (6): 588–90. doi:10.1097/01243894-200607000-00016

²⁹⁷ Valentinis B, Bhala A, DeAngelis T, Baserga R, Cohen P (1995). "The human insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 inhibits the growth of fibroblasts with a targeted disruption of the IGF-I receptor gene". *Mol. Endocrinol.* 9: 361–7. PMID 7539889

²⁹⁸ Ingermann AR, Yang YF, Han J, Mikami A, Garza AE, Mohanraj L, Fan L, Idowu M, Ware JL, Kim HS, Lee DY, Oh Y (2010). "Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer". *J. Biol. Chem.* 285: 30233–46. PMID 20353938

²⁹⁹ Micutkova L, Hermann M, Offterdinger M, Hess MW, Matscheski A, Pircher H, Mück C, Ebner HL, Laich A, Ferrando-May E, Zwerschke W, Huber LA, Jansen-Dürr P (2012). "Analysis of the cellular uptake and nuclear delivery of insulin-like growth factor binding protein-3 in human osteosarcoma cells". *Int. J. Cancer.* 130: 1544–57. PMID 21520041

³⁰⁰ Lin MZ, Marzec KA, Martin JL, Baxter RC (2014). "The role of insulin-like growth factor binding protein-3 in the breast cancer cell response to DNA-damaging agents". *Oncogene* 33: 85–96. PMID 23178489

³⁰¹ Hanafusa T, Yumoto Y, Nouse K, Nakatsukasa H, Onishi T, Fujikawa T, Taniyama M, Nakamura S, Uemura M, Takuma Y, Yumoto E, Higashi T, Tsuji T (2002). "Reduced expression of insulin-like growth factor binding protein-3 and its promoter hypermethylation in human hepatocellular carcinoma". *Cancer Lett.* 176: 149–58. PMID 11804742

³⁰² Storch S, Kübler B, Höning S, Ackmann M, Zapf J, Blum W, Bräulke T (2001). "Transferrin binds insulin-like growth factors and affects binding properties of insulin-like growth factor binding protein-3". *FEBS Lett.* 509 (3): 395–8. doi:10.1016/S0014-5793(01)03204-5

³⁰³ Horvath S (2013). "DNA methylation age of human tissues and cell types". *Genome Biology* 14 (10): R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115

³⁰⁴ R1, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, Caidahl K, Krook A, Barrès O'Gorman DJ, Zierath JR (2012). "Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle". *Cell Metabolism* 15 (3): 405–411. doi:10.1016/j.cmet.2012.01.001

³⁰⁵ Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD (February 2003). "Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle". *J. Physiol. (Lond.)* 546 (Pt 3): 851–8. doi:10.1113/jphysiol.2002.034850

³⁰⁶ "Entrez Gene: PPARGC1A peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha"

³⁰⁷ Gudi R, Bowker-Kinley MM, Kedishvili NY, Zhao Y, Popov KM (Jan 1996). "Diversity of the pyruvate dehydrogenase kinase gene family in humans". *J Biol Chem* 270 (48): 28989–94. doi:10.1074/jbc.270.48.28989

³⁰⁸ "Entrez Gene: PDK4 pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4"

-
- ³⁰⁹ Watts PD, Oritsland NA, Jonkel C, Ronald K (1981). "Mammalian hibernation and the oxygen consumption of a denning black bear (*Ursus americanus*)". *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology* (1): 121–3. doi:10.1016/0300-9629(81)90645-9
- ³¹⁰ Andrews MT, Squire TL, Bowen CM, Rollins MB (Jul 1998). "Low-temperature carbon utilization is regulated by novel gene activity in the heart of a hibernating mammal". *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (14): 8392–7. doi:10.1073/pnas.95.14.8392
- ³¹¹ Barrès R1, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, Caidahl K, Krook A, O'Gorman DJ, Zierath JR (2012). "Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle". *Cell Metabolism* 15 (3): 405–411. doi:10.1016/j.cmet.2012.01.001
- ³¹² Greene ME, Blumberg B, McBride OW, Yi HF, Kronquist K, Kwan K, Hsieh L, Greene G, Nimer SD (1995). "Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping". *Gene Expr.* 4 (4–5): 281–99. PMID 7787419
- ³¹³ Jones JR, Barrick C, Kim KA, Lindner J, Blondeau B, Fujimoto Y, Shiota M, Kesterson RA, Kahn BB, Magnuson MA (April 2005). "Deletion of PPAR γ in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102 (17): 6207–12. doi:10.1073/pnas.0306743102
- ³¹⁴ Horvath S (2013). "DNA methylation age of human tissues and cell types". *Genome Biology* 14 (10): R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115
- ³¹⁵ Zhang FF1, Cardarelli R, Carroll J, Zhang S, Fulda KG, Gonzalez K, Vishwanatha JK, Morabia A, Santella RM (2011). "Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population". *EPIGENETICS* 6 (3): 293–299. doi:10.4161/epi.6.3.14378
- ³¹⁶ Nicole Jaffrezic-Renault *Sensors* 2001, 1, 60-74
New Trends in Biosensors for Organophosphorus Pesticides
- ³¹⁷ *Clin Chem.* 1995 Apr;41(4):515-8.
Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a predominantly adult male population.
Lum G.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720239>
- ³¹⁸ *Neurotoxicology.* 2014 Sep;44:335-43. doi: 10.1016/j.neuro.2014.08.007. Epub 2014 Aug 20.
Pathophysiological mechanisms underlying increased anxiety after soman exposure: reduced GABAergic inhibition in the basolateral amygdala.
Prager EM, Pidoplichko VI, Aroniadou-Anderjaska V, Apland JP, Braga MF
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150775>
- ³¹⁹ *Neurotoxicology.* 1999 Dec; 20(6):871-82.
The organophosphate sarin, at low concentrations, inhibits the evoked release of GABA in rat hippocampal slices.
Chebabo SR, Santos MD, Albuquerque EX.
- ³²⁰ http://en.wikipedia.org/wiki/Glutamate_receptor#Aching

- ³²¹ ASN Neuro. 2013; 5(1): e00106.
Decreased reelin expression and organophosphate pesticide exposure alters mouse behaviour and brain morphology
Brian R. Mullen,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575035/>
- ³²² Surgery 2005 Nov;138(5):932-9
Yuan-Ping Han, Susan Downey, Warren L Garner
Interleukin-1alpha-induced proteolytic activation of metalloproteinase-9 by human skin.
- ³²³ The Journal of Biological Chemistry, 274, 21491-21494. July 30, 1999
Hideaki Nagase, J. Frederick Woessner Jr., doi: 10.1074/jbc.274.31.21491
Matrix Metalloproteinases
<http://www.jbc.org/content/274/31/21491.full>
- ³²⁴ LIM kinase1 modulates function of membrane type matrix metalloproteinase 1: implication in invasion of prostate cancer cells.
Mol Cancer 2011 10;10. Epub 2011 Jan 10.
Tenekua Tapia, Richard Ottman, Ratna Chakrabarti
Department of Molecular Biology and Microbiology, Burnett School of Biomolecular Sciences, University of Central Florida, Orlando, FL, USA.
- ³²⁵ The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. March 4, 2003.
Pia Nyberg, Pia Heikkilä, Timo Sorsa, Jani Luostarinen, Ritva Heljasvaara, Ulf-Håkan Stenman, Taina Pihlajaniemi and Tuula Salo
Endostatin Inhibits Human Tongue Carcinoma Cell Invasion and Intravasation and Blocks the Activation of Matrix Metalloprotease-2, -9, and -13
<http://www.jbc.org/content/278/25/22404.full>
- ³²⁶ Int J Oncol. 2011 Feb; 38(2):465-71. doi : 10.3892/ijo.2010.871. Epub 2010 Dec 14.
Antitumor effect of endostatin overexpressed in C6 glioma cells is associated with the down-regulation of VEGF.
Yang L, Lin Z, Lin J, Weng S, Huang Q, Zhang P, Fu J.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21165557>
<http://worldwidescience.org/topicpages/h/human+endostatin+exerts.html>
- ³²⁷ Early Beneficial Effect of Matrix Metalloproteinase Inhibition on BBB
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2330167/>
- ³²⁸ Shailendra Kumar Maurya, Rolee Sharma, Juhi Mishra, Vinay Kumar Tripathi, Mohammed Haris siddiqui
Pesticide Biochemistry and Physiology (Impact Factor: 2.11). 01/2014; Cypermethrin induces astrocyte damage: Role of aberrant Ca²⁺, ROS, JNK, P38, matrix metalloproteinase 2 and migration related reelin protein
- ³²⁹ Active matrix metalloproteinase-2 activity discriminates colonic mucosa, adenomas with and without high-grade dysplasia, and cancers.
Hum Pathol 2011 May 15; 42(5):688-701. Epub 2011 Jan 15.
Mary Jo Murnane, Jinguo Cai, Sania Shuja, David McAneny, John B Willett
<http://www.pubfacts.com/detail/21237495/Active-matrix-metalloproteinase-2-activity-discriminates-colonic-mucosa-adenomas-with-and-without-hi>
- ³³⁰ Active MMP-2 effectively identifies the presence of colorectal cancer.

Int J Cancer 2009 Dec; 125(12):2893-902
Mary Jo Murnane, Jinguo Cai, Sania Shuja, David McAneny, Veronica Klepeis, John B Willett
<http://www.pubfacts.com/detail/19551856/Active-MMP-2-effectively-identifies-the-presence-of-colorectal-cancer>.

³³¹ LIM kinase1 modulates function of membrane type matrix metalloproteinase 1: implication in invasion of prostate cancer cells.
Mol Cancer 2011 10;10. Epub 2011 Jan 10.
Tenekua Tapia, Richard Ottman, Ratna Chakrabarti
Department of Molecular Biology and Microbiology, Burnett School of Biomolecular Sciences, University of Central Florida, Orlando, FL, USA.

³³² Cathepsin G-mediated activation of pro-matrix metalloproteinase 9 at the tumor-bone interface promotes transforming growth factor-beta signaling and bone destruction.
Mol Cancer Res 2009 Aug 11; 7(8):1224-33. Epub 2009 Aug 11.
Thomas J Wilson, Kalyan C Nannuru, Rakesh K Singh
<http://www.pubfacts.com/detail/19671689/Cathepsin-G-mediated-activation-of-pro-matrix-metalloproteinase-9-at-the-tumor-bone-interface-promot>

³³³ Chambers, Amanda E. ; Benton, Bernard J. ; Valdes, James J. ; Sekowski, Jennifer W. EDGEWOOD CHEMICAL BIOLOGICAL CENTER, Nov 2004-Dec 2005.
Hair Follicle Bulb as a Biodosimeter for Low-Level VX Vapor Exposure: Initial Studies Validating the Presence of Potential Protein Biomarkers of Exposure in the Sprague-Dawley Rat Whisker Follicle
PDF Url : ADA458523
<http://oai.dtic.mil/oai/oai?verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA458523>

³³⁴ Matrix metalloproteinase inhibition enhances the rate of nerve regeneration in vivo by promoting dedifferentiation and mitosis of supporting schwann cells.

Huaqing Liu, Youngsoon Kim, Sharmila Chattopadhyay, Igor Shubayev, Jennifer Dolkas, Veronica I Shubayev
Department of Anesthesiology, University of California, San Diego, California 92093-0629, USA.
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 04/2010; 69(4):386-95

³³⁵ The Journal of Neuroscience, 15 July 1998, 18(14): 5203-5211;
Jian Zuo, Toby A. Ferguson, Yosbani J. Hernandez, William G. Stetler-Stevenson, and David Muir
Neuronal Matrix Metalloproteinase-2 Degrades and Inactivates a Neurite-Inhibiting Chondroitin Sulfate Proteoglycan

³³⁶ http://en.wikipedia.org/wiki/Prolyl_endopeptidase

³³⁷ Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F (2008). "Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease". Gut 57 (1): 25–32. doi:10.1136/gut.2006.111609. PMID 17494108.

³³⁸ Mulder, C. J. (December 2008). "Effect of Aspergillus Niger Prolyl Endoprotease (AN-PEP) Enzyme on the Effects of Gluten Ingestion in Patients With Coeliac Disease". Archived

-
- ³³⁹ FEMS Microbiology Reviews, Volume 30, Issue 3, pages 428–471, May 2006
Brajesh K. Singh and Allan Walker
Microbial degradation of organophosphorus compounds
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1574-6976.2006.00018.x/full>
- ³⁴⁰ Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 2010
Gary R. Fleisher, Stephen Ludwig, p: 213, secondary lactase deficiency
- ³⁴¹ DEFICIENCIES OF DUODENAL DISACCHARIDASES
CONGENITAL AND SECONDARY
<http://www.metbio.net/docs/MetBio-Meeting-SETU430973-16-01-2011.pdf>
- ³⁴² Environmental Toxins Linked to Rise in Autism, By Dr. Mercola, April 02, 2014
<http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2014/04/02/environmental-toxin-exposure.aspx>
- ³⁴³ Troelsen J, Mitchelmore C, Spodsberg N, Jensen A, Norén O, Sjöström H (March 1997). "Regulation of lactase-phlorizin hydrolase gene expression by the caudal-related homeodomain protein Cdx-2". *Biochem. J.* 322 (Pt. 3): 833–838. 261/239.- <http://en.wikipedia.org/wiki/Lactase>
- ³⁴⁴ Kuokkanen M, Enattah N, Oksanen A, Savilhahti E, Orpana A, Järvelä I (May 2003). "Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia". *Gut.* 52 (5): 647–52.
- ³⁴⁵ *Gut.* Nov 2005; 54(11): 1660–1661.
H Rasinperä, M Kuokkanen, K-L Kolho, H Lindahl, N S Enattah, E Savilahti, A Orpana, and I Järvelä
Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774763/>
- ³⁴⁶ Troelsen J (May 2005). "Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression". *Biochim Biophys Acta.* 1723 (1–3): 19–32.
doi:10.1016/j.bbagen.2005.02.003
- ³⁴⁷ DEFICIENCIES OF DUODENAL DISACCHARIDASES
CONGENITAL AND SECONDARY
<http://www.metbio.net/docs/MetBio-Meeting-SETU430973-16-01-2011.pdf>
- ³⁴⁸ Wang Y, Harvey C, Hollox E, Phillips A, Poulter M, Clay P, Walker-Smith J, Swallow D (June 1998). "The genetically programmed down-regulation of lactase in children". *Gastroenterology* 114 (6): 1230–6. doi:10.1016/S0016-5085(98)70429-9
<http://www.google.com/patents/WO2002083873A2?cl=en>
- ³⁴⁹ *Gut.* Nov 2004; 53(11): 1571–1576.
A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children
H Rasinperä, E Savilahti, N S Enattah, M Kuokkanen, N Tötterman, H Lindahl, I Järvelä, and K-L Kolho
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774274/>
- ³⁵⁰ <http://biomeonboardawareness.com/digestion-enzymes-autism/>

³⁵¹ Toxicol. Sci. (2010) 116 (2): 623-631

Laxmikant S. Deshpande, Dawn S. Carter, Robert E. Blair and Robert J. DeLorenzo
Development of a Prolonged Calcium Plateau in Hippocampal Neurons in Rats
Surviving Status Epilepticus Induced by the Organophosphate
Diisopropylfluorophosphate

³⁵² Environ Health Perspect, Volume 117 | Issue 4 | April 2009, Theodore A. Slotkin
and Frederic J. Seidler

Oxidative and Excitatory Mechanisms of Developmental Neurotoxicity: Transcriptional
Profiles for Chlorpyrifos, Diazinon, Dieldrin, and Divalent Nickel in PC12 Cells
DOI:10.1289/ehp.0800251,- <http://ehp.niehs.nih.gov/0800251/>

³⁵³ *Pesticides in Infant Formula. Pesticides in the Diets of Infants and Children.*

Washington (DC): National Academies Press (US); 1993.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236264/>

³⁵⁴ Environmental Toxins Linked to Rise in Autism

By Dr. Mercola, April 02, 2014

<http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2014/04/02/environmental-toxin-exposure.aspx>

³⁵⁵ *Pesticides in Infant Formula. Pesticides in the Diets of Infants and Children.*

Washington (DC): National Academies Press (US); 1993.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236264/>

³⁵⁶ IARC <http://ecnis.openrepository.com/ecnis/bitstream/10146/49676/1/ECNIS%205-4.pdf>

³⁵⁷ Δημόπουλος ΚΑ: Παρουσίαση PAF (διαλέξεις Τμήματος Χημείας) (αρχείο PDF, 7,1 MB).

³⁵⁸ Monogr Allergy. 1977; 12:13-26. (PubMed).

Platelet activating factor (PAF). A possible direct mediator of anaphylaxis in the rabbit and a trigger for the vascular deposition of circulating immune complexes.

Henson PM, Pinckard RN.

³⁵⁹ Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ: "Platelet-activating factor. Evidence for

1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators)", *Journal of Biological Chemistry*, 254(19), 9355-

9358, 1979 (αρχείο PDF, 976 KB)

³⁶⁰ Hanahan DJ, Demopoulos CA, Liehr J, Pinckard RN: "Identification of platelet

activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine", *Journal of Biological Chemistry*, 255(12):5514-5516, 1980 (αρχείο PDF, 424 KB).

³⁶¹ Demopoulos CA: "State of lipid research in Greece", *European Journal of Lipid*

Science and Technology, 102(11):Editorial, 2000 (αρχείο PDF, 443 KB).

³⁶² Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, Simons FER, Simons KJ,

Cass D, Yeung J: "Platelet-Activating Factor, PAF acetylhydrolase, and severe

anaphylaxis", *New England Journal of Medicine*, 358(1):28-35, 2008

-
- ³⁶³ Kulikov VI, Muzya GI: "Ether lipids and platelet-activating factor: evolution and cellular function", *Biochemistry (Moscow)*, 62(10):1103-1108, 1997 (PubMed)
- ³⁶⁴ Δημόπουλος ΚΑ, Καραντώνης ΧΚ, Αντωνοπούλου Σ: "Η θεωρία της αθηροσκλήρωσης με εμπλοκή του PAF" (Ιστοσελίδες του Τμήματος Χημείας, ΕΚΠΑ)
- ³⁶⁵ Arnout J, van Hecken A, De Lepeleire I, Miyamoto Y, Holmes I, De Schepper P, Vermeylen J: "Effectiveness and tolerability of CV-3988, a selective PAF antagonist, after intravenous administration to man", *Br J Clin Pharmacol.*, 25(4):445-451, 1988. (αρχείο PDF, 932 KB).
- ³⁶⁶ (α) Labrakis-Lazana K, Lazanas M, Koussissis S, Tournis S, Demopoulos C: "PAF of biological fluids in disease: blood levels in allergic rhinitis", *Haematologica*, 73:379-382, 1988. (β) Albert DH, Malo PE, Tapang P, Shaughnessy TK, Morgan DW, Wegner CD, Curtin ML, Sheppard GS, Xu L, Davidsen SK, Summers JB, Carter GW: "The Role of Platelet-Activating Factor (PAF) and the Efficacy of ABT-491, a Highly Potent and Selective PAF Antagonist, in Experimental Allergic Rhinitis", *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284(1):83-88, 1998.
- ³⁶⁷ (α) O'Neill C: "The role of paf in embryo physiology", *Human Reproduction Update*, 11(3):215-228, 2005. (β) Roudebush WE, Massey JB, Elsner CW, Shapiro DB, Mitchell-Leef D, Kort HI: "The significance of platelet-activating factor and fertility in the male primate: a review", *J Med Primatol.*, 34(1):20-24, 2005 (PubMed).
- ³⁶⁸ Tsoupras AB, Iatrou C, Frangia C, Demopoulos: "The Implication of Platelet Activating Factor in cancer growth and metastasis: Potent beneficial role of PAF-inhibitors and antioxidants", *Infectious Disorders - Drug Targets*, 9:390-399, 2009 (Abstract).
- ³⁶⁹ Jiu-ming ZHU, Joe B. MASSEY, William E. ROUDEBUSH: Physiological Roles of Platelet-activating Factor in Mammalian and Human Reproduction, *Journal of Reproduction & Contraception* (2005)16 (3):167:178
- ³⁷⁰ W.E.Roudebush, J.D. Wininger, A.E. Jones, G.Wright, A.A.Toledo, H.I. Kort, J.B. Massey and D.B. Shapiro: Embryonic platelet-activating factor: an indicator of embryo viability. *Human Reproduction* Vol.17, No.5 pp. 1306-1310,2002
- ³⁷¹ Julia Robinson, Slee Ti and William E. Roudebush: Changes in Fertility after Exposure of Sperm to Exogenous PAF. 25/09/2014 (PAF Audio File)
- ³⁷² http://en.wikipedia.org/wiki/Platelet-activating_factor
elearn-secretariat@elke.uoa.gr
- ³⁷³ *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Jun 1; 205(2):149-56. Epub 2004 Nov 11. Platelet-activating factor acetylhydrolase: selective inhibition by potent n-alkyl methylphosphonofluoridates. Quistad GB1, Fisher KJ, Owen SC, Klintonberg R, Casida JE. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893542>
- ³⁷⁴ http://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary_surfactant
- ³⁷⁵ *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Jul; 100(7):684-8. Whole blood platelet aggregation in moderate and severe pre-eclampsia. Norris LA1, Gleeson N, Sheppard BL, Bonnar J.

-
- ³⁷⁶ Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 May;75(5):428-31.
Plasma platelet aggregating factor and platelet aggregation studies in pre-eclampsia.
Ahlawat S1, Pati HP, Bhatla N, Fatima L, Mittal S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677765>
- ³⁷⁷ Platelet activating factor levels in pre-eclampsia and normal pregnancy, 07/2009;
15(5):288-291
F. A. Rodrigues, G. J. Hofmeyr, A. M. Gülmezoğlu, V. C. Nikodem
http://www.researchgate.net/publication/232054718_Platelet_activating_factor_levels_in_pre-eclampsia_and_normal_pregnancy
- ³⁷⁸ Reduced serum inhibition of platelet-activating factor activity in preeclampsia.
C Benedetto, M Massobrio, E Bertini, M Abbondanza, N Enrieu, C Tetta
American Journal of Obstetrics and Gynecology (Impact Factor: 3.88). 02/1989;
160(1):100-4.
http://www.researchgate.net/publication/20244332_Reduced_serum_inhibition_of_platelet-activating_factor_activity_in_preeclampsia
- ³⁷⁹ *Platelet-activating factor-acetylhydrolase activity in normotensive and hypertensive pregnancies.*
N Maki, R R Magness, S Miyaura, N F Gant, J M Johnston
American Journal of Obstetrics and Gynecology 01/1993; 168(1 Pt 1):50-4. · 3.88
Impact Factor
http://www.researchgate.net/publication/20244332_Reduced_serum_inhibition_of_platelet-activating_factor_activity_in_preeclampsia
- ³⁸⁰ *Pathophysiology of preeclampsia.*
S A Friedman, R N Taylor, J M Roberts
Clinics in Perinatology 01/1992; 18(4):661-82
http://www.researchgate.net/publication/21390670_Pathophysiology_of_preeclampsia
- ³⁸¹ *Human platelets stimulated by thrombin produce platelet-activating factor (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when the degrading enzyme acetyl hydrolase is blocked.*
L Touqui, M Hatmi, B B Vargaftig
Biochemical Journal 08/1985; 229(3):811-6
- ³⁸² Decontamination of Vegetables Sprayed With Organophosphate esticides by Organophosphorus Hydrolase and Carboxylesterase (B1)
Y.-Z. Z HENG, W.-S. L AN, C.-L. Q IAO, A. M ULCHANDANI AND W. C HEN
State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Graduate School of Chinese Academy of Science, Department of Chemical and Environmental Engineering, University of California, Riverside
http://www.che.udel.edu/research_groups/wilfred/ABB%20OPH%2007.pdf
- ³⁸³ Wolfenden R & Spence G (1967) Depression of phosphomonoesterase and phosphodiesterase activities in *Aerobacter aerogenes*. *Biochem Biophys Acta* 146: 296–298).
- ³⁸⁴ FEMS Microbiology Reviews, Volume 30, Issue 3, pages 428–471, May 2006
Brajesh K. Singh and Allan Walker
Microbial degradation of organophosphorus compounds

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1574-6976.2006.00018.x/full>

³⁸⁵ FIELD ANALYTICAL CHEMISTRY AND TECHNOLOGY 2(6):363– 369, 1998

Enzyme Biosensor for Determination of Organophosphates

Ashok Mulchandani, Priti Mulchandani, and Wilfred Chen

Department of Chemical and Environmental Engineering, University of California, Riverside.

³⁸⁶ Tsatsakis, A.M.; Tutudaki, M.I.; Tzatzarakis, M.N.; Psaroudakis, K.; Dolapsakis,

G.P.; Michalodimitrakis, M.N. Pesticide Deposition in Hair: Preliminary Results of a Model Study of

Methomyl Incorporation into Rabbit Hair. *Veterinary and Human Toxicology* 1998, 40 (4), 200-203.

³⁸⁷ Covaci, A.; Tutudaki, M.; Tsatsakis, A.M.; Schepens, P. Hair Analysis: Another

Approach for the Assessment of Human Exposure to Selected Persistent Organochlorine Pollutants.

Chemosphere 2002, 46 (3), 413-418.

³⁸⁸ Tutudaki, M.; Tsakalof, A.K.; Tsatsakis, A.M. Hair Analysis Used to Assess

Chronic Exposure to the Organophosphate Diazinon: A Model Study with Rabbits.

Human and

Experimental Toxicology 2003, 22, 159-164.

³⁸⁹ Tutudaki, M.; Tsatsakis, A.M. Pesticide Hair Analysis: Development of a GC-NCIMS

Method to Assess Chronic Exposure to Diazinon in Rats. *Journal of Analytical Toxicology* 2005, 29, 805-809.

³⁹⁰ *Front Chem.* 2014 Jul 16;2:46.

Development of organophosphate hydrolase activity in a bacterial homolog of human cholinesterase.

Legler PM, Boisvert SM, Compton JR, Millard CB.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077141>

³⁹¹ *International Research Journal of Applied and Basic Sciences* Vol, 7(4):196-200

Studying the relationship between organophosphorus pesticides and cholinesterase enzyme level in pesticide sprayers in Birjand city

Jahani M. Motamed Rezaei O. Zarban A, Khodadadi M, Sharifzadeh Gh

http://www.irjabs.com/files_site/paperlist/r_1930_131209153759.pdf

³⁹² Central Role of Dopamine in Fibromyalgia

By Patrick B. Wood, MD

Practical Pain Management Volume 7, Issue #8

<http://www.practicalpainmanagement.com/pain/myofascial/fibromyalgia/central-role-dopamine-fibromyalgia>

³⁹³ Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release

in the striatum

Fu-Ming Zhou, Yong Liang and John A. Dani

2001 Nature Publishing Group <http://neurosci.nature.com>

http://neuro.bcm.edu/_web/danilab/files/nn769.pdf

³⁹⁴ <http://www.gulflink.osd.mil/library/randrep/mr1018.5.ch5.pdf>

-
- ³⁹⁵ UNEP-Sound management of pesticides and diagnosis and treatment of pesticide poisoning. WHO – UNEP, 2006. Σελ: 89.
http://www.who.int/whopes/recommendations/IPCSPesticide_ok.pdf
- ³⁹⁶ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-27.pdf>
- ³⁹⁷ http://www.who.int/ifcs/documents/general/clim_change.pdf?ua=1
- ³⁹⁸ Chemosphere Volume 90, Issue 5, February 2013, Pages 1704–1710
Organochlorine pesticide residues in maternal blood, cord blood, placenta, and breastmilk and their relation to birth size
Pooja Dewan, Vikas Jain, Piyush Gupta, Basu Dev Banerjee
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141556>
- ³⁹⁹ Agent Orange and Cancer, AMERICAN CANCER SOCIETY-Institute of Medicine
<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/intheworkplace/agent-orange-and-cancer>
- ⁴⁰⁰ Int J Epidemiol. 2006 Oct;35(5):1220-30. Epub 2006 Mar 16.
Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis.
Ngo AD, Taylor R, Roberts CL, Nguyen TV.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543362>
- ⁴⁰¹ *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*
Volume 5, Issue 4, pages 231–250, 1985
Reproductive effects of herbicide exposure in vietnam: Recent studies by the vietnamese and others
John D. Constable and Maureen C. Hatch
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tcm.1770050404/abstract;jsessionid=478B2F88993420AD3C9ABC3824D3548C.f04t03>
- ⁴⁰² Am J Ind Med. 2000 Oct; 38(4):447-54.
Pregnancy outcomes among U.S. women Vietnam veterans.
Kang HK, Mahan CM, Lee KY, Magee CA, Mather SH, Matanoski G.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10982986>
- ⁴⁰³ Ann Epidemiol. 2004 Feb; 14(2):109-16.
Conception and pregnancy during the Persian Gulf War: the risk to women veterans.
Araneta MR1, Kamens DR, Zau AC, Gastañaga VM, Schlangen KM, Hiliopoulos KM, Gray GC.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15018883>
- ⁴⁰⁴ International Archives of Occupational and Environmental Health (Impact Factor: 2.1). 01/2004; 77(1):67-72. DOI: 10.1007/s00420-003-0470-5
Ursel Heudorf, Jürgen Angerer, Hans Drexler
Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides.
http://www.researchgate.net/publication/9055412_Current_internal_exposure_to_pesticides_in_children_and_adolescents_in_Germany_urinary_levels_of_metabolites_of_pyrethroid_and_organophosphorus_insecticides
- ⁴⁰⁵ Eskenazi, B., A. Bradman, and R. Castorina, Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. Environ Health

Perspect, 1999. 107 Suppl 3: p. 409-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566222/>

⁴⁰⁶ The Biological Significance of Substrate Inhibition: a mechanism with diverse functions.

Michael C. Reed Anna Lieb H. Frederik Nijhout
Department of Mathematics Department of Mathematics Department of Biology
<http://metabolism.math.duke.edu/docs/Sifinalpdf.pdf>

⁴⁰⁷ <http://www.eea.europa.eu/media/newsreleases/increase-in-cancers-and-fertility>

⁴⁰⁸ <http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc237.pdf?ua=1>

⁴⁰⁹ <http://www.who.int/ceh/news/pastevents/corra.pdf>

⁴¹⁰ Study Links Organophosphate Insecticide Used on Corn With ADHD. *Beyond Pesticides*. 5 January 2007.

Hayden, K.; Norton, M.; Darcey, D.; Ostbye, T.; Zandi, P.; Breitner, J. , E. A. ; Welsh-Bohmer, K. A.; For the Cache County Study Investigators (2010).

⁴¹¹ "Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study". *Neurology* 74 (19): 1524–1530. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd4423. PMC 2875926. PMID 20458069

⁴¹² Bouchard, Maryse F.; Bellinger, David C.; Wright, Robert O.; Weisskopf, Marc G. (17 May 2010). "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides". *Pediatrics* (American Academy of Pediatrics) 125 (6): e1270–e1277. doi:10.1542/peds.2009-3058. ISSN 1098-4275. PMC 3706632. PMID 20478945.

⁴¹³ Marks, Amy R.; Harley, Kim; Bradman, Asa; Kogut, Katherine; Boyd Barr, Dana; Johnson, Caroline et al. (19 Aug 2012). "Organophosphate Pesticide Exposure and Attention in Young Mexican-American Children: The CHAMACOS Study". *Environmental Health Perspectives* 118 (12): 1768–1774. doi:10.1289/ehp.1002056

⁴¹⁴ Rauch, SA; Braun, JM; Barr, DB; Calafat, AM; Khoury, J; Montesano, AM, et al. (20 Mar 2012). "Associations of prenatal exposure to organophosphate pesticide metabolites with gestational age and birth weight.". *Environ Health Perspect.* 120 (7): 1055–60. doi:10.1289/ehp.1104615. PMC 3404666. PMID 22476135. Retrieved May 15, 2012.

⁴¹⁵ http://www.who.int/ifcs/champions/booklet_web_en.pdf?ua=1

⁴¹⁶

http://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/VER/DEB/selected_scheduled_chemicals/Most_Traded_Scheduled_Chemicals_by_CAS.pdf

⁴¹⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/Project_Coast

⁴¹⁸ *Prehospital and Disaster Medicine / Volume 8 / Supplement S3 / September 1993, pp S112-S112*

Effect of IV Organophosphate Application (Paraoxon [E 600]) on Coagulation in Mini-Pigs. G Petroianu, W.F Bergler, B Widjaja and R Ruefer

⁴¹⁹ <http://www.unidir.org/files/publications/pdfs/project-coast-apartheid-s-chemical-and-biological-warfare-programme-296.pdf>

420

http://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/VER/DEB/selected_scheduled_chemicals/Most_Traded_Scheduled_Chemicals_by_CAS.pdf

421

<http://unterm.un.org/dgaacs/unterm.nsf/8fa942046ff7601c85256983007ca4d8/cc1f7f108b447c6a85256cae0053f23e?OpenDocument>

⁴²² http://ozone.unep.org/Assessment_Panels/SAP/Scientific_Assessment_2006/04-Chapter_2.pdf

⁴²³ <http://www.google.com/patents/US7129383>

⁴²⁴ <http://www.theaggie.org/2014/01/30/sustainable-agriculture-agent-orange-corn/>

425

http://www.informaction.org/index.php?menu=menua.txt&main=weapons_effects.txt&s=Weapons

⁴²⁶ <http://www.encyclopedia.com/topic/Fumigants.aspx>

⁴²⁷ Agent Orange and Cancer, AMERICAN CANCER SOCIETY-Institute of Medicine
<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/intheworkplace/agent-orange-and-cancer>

⁴²⁸ IPCS, http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg76_e.htm

⁴²⁹ INCHEM – 1,3 D

<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim025.htm> 1,3 D

⁴³⁰ EPA για 1,3 D

http://www.epa.gov/safewater/ccl/pdfs/reg_determine2/healtheffects_ccl2-reg2_13dichloropropene.pdf 1,3D

⁴³¹ Διεθνής βιβλιογραφία για 1,3 D, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp40-c9.pdf>

⁴³² http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_IARC_Group_2B_carcinogens

⁴³³ http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_IARC_Group_2A_carcinogens

⁴³⁴ UNEP, σελ: 34 και 50

http://www.unwater.org/wwd10/downloads/water_quality_human_health.pdf

⁴³⁵ <http://www.niehs.nih.gov/news/newsletter/2012/7/science-parkinsons/>

436

http://www.niehs.nih.gov/health/materials/parkinsons_disease_and_environmental_factors_508.pdf

⁴³⁷ <http://en.wikipedia.org/wiki/Paraquat>

-
- ⁴³⁸ http://action.psr.org/site/DocServer/chap7_0926.pdf?docID=5924
- ⁴³⁹ Περιβαλλοντική αιτιολογία Parkinson –Alzheimer
<http://omicsonline.org/2161-0460/pdfdownload.php?download=2161-0460-3-119.pdf>
- ⁴⁴⁰ Tyas SL, Manfreda J, Strain La, et al.
Risk factors for Alzheimer’s disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J. epidemiol.* 2001;30(3):590-7.) Ο ρόλος των υποκαπνιστικών ζιζανιοκτόνων στη νόσο Alzheimer.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416089>
- ⁴⁴¹ <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
- ⁴⁴² http://en.wikipedia.org/wiki/Operation_CHASE
- ⁴⁴³
<https://maps.google.com/maps/ms?msa=0&msid=200551552180590001909.0004cba85439419fb8a2d&dg=feature>
- ⁴⁴⁴ <http://www.mir.gdynia.pl/wp-content/uploads/2013/11/BST-NATO.pdf>
- ⁴⁴⁵ Chemical Munitions Dumped in the Baltic Sea
Tobias Knobloch (Dr.), Jacek Beldowski, Claus Böttcher, Martin Söderström, Niels-Peter Rühl, Jens Sternheim
HELCOM, Baltic Marine Environment Protection Commission
2013, Helsinki Finland
<http://helcom.fi/Lists/Publications/BSEP142.pdf>
- ⁴⁴⁶ <http://www.euronews.com/2014/02/21/troubled-waters-the-hidden-legacy-of-chemical-weapons-dumping/>
- ⁴⁴⁷ <http://www.opcw.org/our-work/assistance-and-protection/protection-against-chemical-weapons/health-safety-issues> (Article VII, παράγραφος 3).
- ⁴⁴⁸ Review of evaluation of Alternative Technologies for Demilitarization of Assembled Chemical Weapons, 1999. The National Academies Press. (1999) σελ: 29-35
http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=9660
- ⁴⁴⁹ OPCW: Απαραίτητη η περιβαλλοντική μελέτη και τα μέτρα ύψιστης προστασίας του περιβάλλοντος πριν από κάθε φάση μεταφοράς ή καταστροφής χημικών όπλων
<http://www.opcw.org/our-work/demilitarisation/environmental-concerns-and-provisions/>
- ⁴⁵⁰ Leukemia-Associated Somatic Mutations Drive Distinct Patterns of Age-Related Clonal Hemopoiesis
Thomas McKerrell, Naomi Park, Thaidy Moreno, Carolyn S. Grove, Hannes Ponstingl, Jonathan Stephens, Charles Crawley, Jenny Craig, Mike A. Scott, Clare Hodgkinson, Joanna Baxter, Roland Rad, Duncan R. Forsyth, Michael A. Quail, Eleftheria Zeggini, Willem Ouwehand, Ignacio Varela, George S. Vassiliou
Cell Reports. Volume 10, Issue 8, p1239–1245, 3 March 2015
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.02.005>
- ⁴⁵¹ Σακά Παρασκευή, Νευρολόγος, πρόεδρος Εταιρείας Alzheimer Αθηνών στην ομιλία της: Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Άνοια και τη νόσο Alzheimer, στη 4η Παγκρήπια

Διεπιστημονική Συνάντηση Ν. Alzheimer και συναφών διαταραχών. Ηράκλειο Κρήτης, 26-28/9/2014

⁴⁵² <http://www.opcw.org/our-work/demilitarisation/destruction-of-chemical-weapons/>

⁴⁵³ Δηλώσεις Kathy DeWeese του προγράμματος ACWA . 2013
<http://america.aljazeera.com/watch/shows/america-tonight/america-tonight-blog/2013/10/7/-the-long-costlyprocessofdestroyingchemicalweapons.html>

⁴⁵⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1855336/>

⁴⁵⁵ Νόμοι Αμερικής για ασφάλεια στην υγεία και προστασία του περιβάλλοντος από χημικά όπλα: PL 91-121/441 (50 USC 1521), το 1970 - (PL) 92-532 (33 USC 1401), το 1972
<http://www.cdc.gov/nceh/demil/history.htm>

⁴⁵⁶ 36,1 δισεκατ.τόνοι το διοξειδίο του άνθρακα το 2013, αύξηση 2,3% σε σχέση με 2012, ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ 28/09/2014

⁴⁵⁷ Παγκόσμιος Οργανισμός υγείας (WHO)
Health aspects of chemical Safety 2012, σελ: 4-5
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/184402/e96794.pdf

⁴⁵⁸ <http://www.gcsf.gr/media/environment/vlahospatra.pdf>

⁴⁵⁹ Interdisc Toxicol. 2008;Vol. 1(1): 22–26.doi:10.2478/v10102-010-0027-x
Acute and delayed sulfur mustard toxicity; novel mechanisms and future studies
Ahmet Korkmaz, Dun-Xian Tan and Russel J.Reiter.
http://www.intertox.sav.sk/ITX_pdf/01_01_2008/10102-Volume1_Issue_1-06_paper.pdf

⁴⁶⁰ <http://www.opcw.org/about-chemical-weapons/types-of-chemical-agent/nerve-agents/>

⁴⁶¹ IARC <http://ecnis.openrepository.com/ecnis/bitstream/10146/49676/1/ECNIS%205-4.pdf>

⁴⁶² www.mfhr.gr