

Τα γενετικά αίτια της γήρανσης και της μακροβιότητας

Ευστάθιος Γκόνος

*Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών
Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB),
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

ας καλωσορίζω κι εγώ με τη σειρά μου. Ξεκινάμε έναν κύκλο που αφορά τη ζωή, που αφορά την υγεία μας, προσπαθώντας να εμβαθύνουμε σε ένα βιολογικό αναπόφευκτο φυσιολογικό φαινόμενο που είναι η γήρανση. Και φυσικά τα βασικά ερωτήματα τα οποία τίθενται θα μπορούσαν να είναι και φιλοσοφικά, για παράδειγμα τι είναι ζωή; Γιατί πεθαίνουμε; Γιατί γηράσκουμε; Θα μπορούσαμε να είμαστε αθάνατοι;

Θέλω να πω εξαρχής ότι η παιδεία που έχουμε πάρει από την αρχαία Ελλάδα έγκειται στο ότι αν θέλουμε να καταλάβουμε το σύμπαν, αν θέλουμε να καταλάβουμε τι είναι ζωή, πρέπει να καταλάβουμε τους νόμους, τους φυσικούς νόμους που διέπουν όλα αυτά τα φαινόμενα.

Για να κατανοήσουμε λοιπόν το τι είναι ζωή, πρέπει να καταλάβουμε τη βιολογία, πώς λειτουργεί το ακρογωνιαίο λιθαράκι της ζωής που είναι το κύτταρο. Θα ξεκινήσω αυτή τη διάλεξη, ακριβώς μιλώντας για το πώς κανείς μπορεί να μελετήσει κύτταρα, κύτταρα τα οποία έχουμε απομονώσει από τον άνθρωπο, για παράδειγμα από την επιδερμίδα και να δούμε τα διάφορα χαρακτηριστικά τους.

Ξέρουμε λοιπόν ότι αν απομονώσουμε κύτταρα από ένα ζωντανό οργανισμό, επιδερμικά κύτταρα, αυτά για παράδειγμα διατηρούν ένα δεδομένο πολλαπλασιαστικό δυναμικό. Συγκεκριμένα σε εργαστηριακές συνθήκες, σε συνθήκες κυτταροκαλλιέργειας, τα συγκεκριμένα κύτταρα θα πολλαπλασιαστούν για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και μετά θα γεράσουν, θα πάψουν να πολλαπλασιάζονται.

Τα νεαρά κύτταρα είναι υγιή και επιμήκη. Η κυτταροκαλλιέργειά μας θα είναι γεμάτη από κύτταρα. Έμμεσο δείγμα ότι αυτά τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται. Στις ίδιες πειραματικές συνθήκες τα γηρασμένα κύτταρα δεν είναι τόσο υγιή σε σχέση με τα αντίστοιχα νεαρά, καθώς έχουν αποκτήσει πεπλατυσμένο ακανόνιστο σχήμα και έχουν μια σειρά από διαφορετικά βιοχημικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα συνοδεύτηκαν από την παρατήρηση ότι αν απομονώσουμε κύτταρα από διάφορους ζωντανούς οργανισμούς και προβάλλουμε το πολλαπλασιαστικό δυναμικό τους σε σχέση με το μέγιστο προσδόκιμο ζωής του είδους, υπάρχει σχεδόν μια αμφίδρομη σχέση. Με άλλα λόγια αν απομονώσουμε για παράδειγμα επιδερμικά κύτταρα από τον άνθρωπο αυτά σε εργαστηριακές συνθήκες διαιρούνται, πολλαπλασιάζονται πολύ περισσότερο, για παράδειγμα από αυτά των τρωκτικών, τα οποία όλοι μας ξέρουμε ότι ζουν πολύ λιγότερο. Ακριβώς αυτού του είδους η συσχέτιση όπως προέκυψε από πειράματα της δεκαετίας του '80 έδειξε ότι αυτές οι εργαστηριακές συνθήκες πραγματικά αντιπροσώπευαν το φαινόμενο της γήρανσης σε εργαστηριακές, σε κυτταρολογικές συνθήκες.

Το δίλημμα στο οποίο καλούμαστε να απαντήσουμε είναι κατά πόσο η γήρανση και κατ' επέκταση η μακροβιότητα είναι γενετικά προκαθορισμένες διαδικασίες, ελέγχονται δηλαδή από το γενετικό μας υπόβαθρο ή αν είναι ένα τυχαίο γεγονός ή αν το περιβάλλον επιδρά επιπρόσθετα.

Υπάρχουν λοιπόν γονίδια γήρανσης; Αυτό είναι ένα από τα ερωτήματα τα οποία θέσαμε στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και πιστεύω ότι με επιτυχία το απα-

ντήσαμε. Πώς κανείς θα μπορούσε να απομονώσει τέτοια γονίδια; Θεωρητικά η απάντηση είναι απλή, πρακτικά είναι δύσκολη και επίπονη.

Μπορούμε να απομονώσουμε γενετικό υλικό από νεαρά κύτταρα και αντίστοιχα γενετικό υλικό από γερασμένα κύτταρα. Υπάρχει μια μεθοδολογία η οποία σήμερα καλύπτεται από τον όρο «λειτουργική γονιδιωματική» κατά την οποία μπορεί κανείς να συγκρίνει αυτούς τους δύο γενετικούς πληθυσμούς.

Κάνοντας με επιτυχία μια τέτοια σύγκριση απομονώσαμε ορισμένα γονίδια γήρανσης. Με βάση μελέτες που έχουμε κάνει εμείς οι ίδιοι και αρκετοί συνάδελφοι εκτός Ελλάδας, γνωρίζουμε ότι περίπου το μισό τοις εκατό του ανθρώπινου γενετικού υλικού αλλάζει τη λειτουργία του με τη γήρανση. Άρα με βάση τον υπολογισμό ότι ο άνθρωπος κωδικοποιεί περί τα 30.000 γονίδια, σήμερα γνωρίζουμε ότι περίπου 150 γονίδια λειτουργούν διαφορετικά, όταν το κύτταρο και ο οργανισμός γηράσκει. Άρα το φαινόμενο της γήρανσης σαφέστατα σχετίζεται με κάποια γενετική προδιάθεση. Αυτή όμως η γενετική προδιάθεση δεν αφορά ένα γονίδιο ή μια γονιδιακή οικογένεια. Άλλωστε οι λειτουργίες αυτών των γονιδίων είναι πολύ διαφορετικές η μια με την άλλη.

Απ' όλα αυτά τα γονίδια θα φέρω το παράδειγμα της Απολιποπρωτεΐνης J ή Κλαστερίνης το οποίο για συντομία θα ονομάζω ApoJ. Οι συνάδελφοι γνωρίζουν ότι οι λιποπρωτεΐνες είναι εκκρινόμενες πρωτεΐνες και κυκλοφορούν σε κάθε ανθρώπινο υγρό. Τα εκκρινόμενα επίπεδα της ApoJ στο αίμα αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας, όπως προσδιορίσαμε στον ορό αίματος από φυσιολογικούς δότες διαφόρων ηλικιών. Επίσης βρήκαμε ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα της ApoJ σε μια σειρά από επιλεγόμενες γεροντολογικές νόσους, για παράδειγμα σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, έμφραγμα του μυοκαρδίου, χρόνια στεφανιαία νόσος κ.ο.κ.

Διαπιστώσαμε επίσης ότι όταν εκθέταμε κύτταρα σε διάφορους τοξικούς παράγοντες, οξειδωτικά, υπεριώδη ακτινοβολία, φορείς οι οποίοι επάγουν βλάβη στο DNA, η ApoJ επαγόταν. Όταν το κύτταρο βρίσκεται σε κίνδυνο, ένεκα έκθεσης σε κάποιον τοξικό παράγοντα, έχουμε επαγωγή του συγκεκρι-

μένου γονιδίου. Τι θα συμβεί, πώς θα αντιδράσει το κύτταρο, όταν τεχνηέντως αυξήσουμε τις ποσότητες από το εν λόγω μόριο;

Δημιουργήσαμε στο εργαστήριο κυτταρικούς πληθυσμούς που έχουν αυξημένα επίπεδα της ΑροJ. Αν λοιπόν εκθέσουμε αυτά τα κύτταρα σε μια σειρά από κυτταροτοξικούς παράγοντες, όπως τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, δοξερουβουσίνη και ταξόλη, διαπιστώνουμε ότι σε κύτταρα στα οποία υπερεκφράζεται η ΑροJ επιβιώνουν πολύ καλύτερα σε σχέση με τα αντίστοιχα μητρικά κύτταρα. Συμπερασματικά συγκρίνοντας το γενετικό υλικό φυσιολογικών κυττάρων, νεαρών και γερασμένων, απομονώσαμε ένα γονίδιο, το οποίο όταν υπερεκφράζεται στα γερασμένα κύτταρα, λειτουργεί ως επιβιωτικός παράγοντας. Δηλαδή βοηθάει το κύτταρο να αμυνθεί και να αντιμετωπίσει μια σειρά από κυτταροτοξικούς παράγοντες, όταν έρθει σε επαφή μαζί τους. Όμως και τα καρκινικά κύτταρα κάνουν το ίδιο. Θέλω να επισημάνω το εξής: το κύτταρο δεν γνωρίζει αν είναι φυσιολογικό ή καρκινικό. Το κύτταρο όταν βρεθεί αντιμέτωπο με ένα κίνδυνο, θα προσπαθήσει να αμυνθεί. Έχοντας λοιπόν επίγνωση ότι τα καρκινικά κύτταρα όταν υπερεκφράζουν το εν λόγω μόριο, είναι πολύ πιο χημειοανθεκτικά εξετάσαμε το εξής: τι θα συμβεί αν σταματήσουμε, αν αποσιωπήσουμε τη λειτουργία αυτού του νέου επιβιωτικού παράγοντα που είχαμε απομονώσει στο εργαστήριο;

Εφαρμόσαμε με επιτυχία την τεχνολογία αποσιώπησης RNA προκειμένου να ελαχιστοποιήσουμε τη λειτουργία αυτού του γονιδίου σε καρκινικά κύτταρα. Αν εκθέσουμε καρκινικά κύτταρα, στα οποία η ΑροJ πλέον δεν λειτουργεί, σε γνωστά χημειοθεραπευτικά τότε πεθαίνουν πιο εύκολα. Αν δε συνδυάσουμε γνωστά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα με την αποσιώπηση του γονιδίου, παρατηρούμε μια ακόμα μεγαλύτερη ανταπόκριση των καρκινικών κυττάρων στο να πεθαίνουν.

Έχουμε λοιπόν αναπτύξει αυτή την τεχνολογία, που σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά, μπορούμε πλέον να εφαρμόσουμε σε καρκινικά κύτταρα, ούτως ώστε αυτά σε εργαστηριακές συνθήκες, να γίνονται πιο ευάλωτα και να πεθαίνουν. Με ιδιαίτερη λύπη θέλω να πω ότι ενώ αυτή η συγκεκριμένη μεθοδολογία αναπτύχθηκε κατ' αποκλειστικότητα στο ΕΙΕ, τόσο το ΕΙΕ όσο και η

Πολιτεία, αλλά και οι ιδιωτικοί φορείς, είτε ένεκα αδυναμίας, είτε ένεκα αδιαφορίας, δεν χρηματοδοτούν τέτοιες ενέργειες. Πραγματικά είναι κρίμα ν' αναγκάζομαστε να πουλάμε αυτή τη γνώση σε εταιρίες της Αμερικής, προκειμένου να αναπτυχθεί αυτή η τεχνολογία, όταν τέτοιου είδους ευρήματα θα μπορούσαν να μείνουν στη χώρα μας και να αναπτυχθούν από την ελληνική πολιτεία και από τους ελληνικούς ιδιωτικούς φορείς.

Ας δούμε άλλο ένα παράδειγμα, το οποίο αφορά το πώς τελικά το περιβάλλον επηρεάζει την κυτταρική γήρανση. Αρκετές βιταμίνες είναι αντιοξειδωτικές και αποτρέπουν τη δράση οξειδωτικών τα οποία προκαλούν βλάβες είτε στο DNA είτε στις πρωτεΐνες. Είναι γνωστό ότι ο βασικός πρωτολυτικός μηχανισμός στο κύτταρο, είναι το πρωτεόσωμα, ένα μακρομόριο το οποίο είναι υπεύθυνο να απομακρύνει επιβλαβείς πρωτεΐνες.

Έχοντας λοιπόν υπόψη μας ότι ακριβώς οι επιβλαβείς, οξειδωμένες πρωτεΐνες απομακρύνονται μέσα απ' αυτό το μακρομόριο, μελετήσαμε το τι συμβαίνει στο πρωτεόσωμα κατά τη γήρανση. Αρχικά μελετήσαμε τη λειτουργία του πρωτεοσώματος σε νεαρά και γερασμένα κύτταρα. Σε γερασμένα κύτταρα το πρωτεόσωμα υπολειτουργεί σε σχέση με τα αντίστοιχα νεαρά. Αυτό έχει ως συνέπεια τη συσσώρευση οξειδωμένων επιβλαβών πρωτεϊνών σε γερασμένα κύτταρα.

Μελετήσαμε στη συνέχεια σε καθαρά γενετικό επίπεδο, το ποια γονίδια είναι υπεύθυνα για την ελαττωματική λειτουργία του βασικού πρωτολυτικού μηχανισμού του κυττάρου του πρωτεοσώματος με τη γήρανση. Διαπιστώσαμε ότι πράγματι με τη γήρανση, ένας από τους βασικούς μηχανισμούς απομάκρυνσης τοξικών μορίων δεν λειτουργεί τόσο καλά όσο σε νεαρά κύτταρα. Και φυσικά το ερώτημα ήταν, τι θα συμβεί σε νεαρά κύτταρα αν το εν λόγω μακρομόριο ανασταλεί. Σ' αυτή την περίπτωση τα κύτταρα παύουν να πολλαπλασιάζονται και γηράσκουν.

Υπάρχουν τρόποι ώστε να παραμείνει αυτό το μακρομόριο ενεργό; Υπάρχουν δυο τρόποι. Ο γενετικός κατά τον οποίο εντοπίσαμε τα γονίδια, τα οποία ευθύνονται για την παραγωγή του πρωτεοσώματος και που όταν τα ενεργοποι-

ήσαμε αυτό είχε ως συνέπεια η λειτουργία του πρωτεοσώματος να αυξηθεί σε σχέση με αυτή των αντίστοιχων φυσιολογικών κυτάρων. Επιπρόσθετα, αν επιδράσουμε με μια σειρά από κυταροτοξικούς παράγοντες, για παράδειγμα οξειδωτικά ή άλλα χημικά, τα κύτταρα, των οποίων έχουμε γενετικά ενεργοποιήσει το πρωτεόσωμα, επιβιώνουν πολύ καλύτερα, πολύ περισσότερο, σε σχέση με τα αντίστοιχα που δεν έχουν υποστεί αυτή τη γενετική ενεργοποίηση του ενζύμου.

Αυτά τα γενετικά πειράματα μάς βοηθούν στο να καταλάβουμε τη γενετική λειτουργία του πρωτεοσώματος σε εργαστηριακές συνθήκες. Φυσικά, το ζητούμενο είναι να απομονωθούν φυσικές ουσίες, οι οποίες ενδεχομένως να φέρουν αυτές τις ιδιότητες. Σ' αυτό το πλαίσιο συνεργαζόμαστε με την Φαρμακευτική Σχολή και τον Τομέα Βοτανικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Συγκεκριμένα, απομονώνονται ενεργά μόρια από ελληνικά φυτά, φυσικά προϊόντα, και ελέγχουμε τους προαναφερόμενους μοριακούς δείκτες, προκειμένου να διαπιστωθεί αν αυτές οι ουσίες σε εργαστηριακές συνθήκες καθυστερούν το φαινόμενο της γήρανσης. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και πιθανόν σε λίγα χρόνια να είμαστε σε θέση να πούμε δημόσια ποιες είναι αυτές και ποια πραγματικά είναι η δράση τους.

Ολοκληρώνοντας, θα εστιάσουμε στο κατά πόσο η μακροβιότητα είναι γενετικά προκαθορισμένη. Τα τελευταία χρόνια συλλέξαμε δείγματα από Έλληνες υγιείς υπεραιωνόβιους και έχοντας αυτές τις κυτταρικές τράπεζες, ελέγξαμε μια σειρά από βιολογικούς δείκτες και απομονώσαμε γονίδια, τα οποία πιθανόν να σχετίζονται με την μακροβιότητα. Διαπιστώσαμε πρωτίστως ότι υγιείς υπεραιωνόβιοι φέρουν λειτουργικό πρωτεόσωμα. Επίσης, εφαρμόζοντας τεχνικές λειτουργικής γονιδιοματικής, έχουμε απομονώσει μια σειρά από γονίδια από υγιείς υπεραιωνόβιους και επί του παρόντος αξιολογούμε τη λειτουργία τους και την ακριβή βιολογική τους σημασία.

Σε μερικούς μήνες θα ξεκινήσει ένα ιδιαίτερα φιλόδοξο ερευνητικό πρόγραμμα σε όλη την Ευρώπη κατά το οποίο θα ταυτοποιηθούν οι παράγοντες μακροβιότητας και επιτυχούς γήρανσης στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Προς τούτο, το ζητούμενο είναι, να απομονωθούν περίπου 3.000 δείγματα από

αδελφία αμφότερα εν ζωή και άνω των 90 ετών. Αυτό το υλικό θα συλλεχθεί από έντεκα διαφορετικές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μια από τις οποίες είναι και η δική μας. Είναι ιδιαίτερα τιμητικό ότι επιλεγήκαμε ακριβώς γι' αυτό το έργο στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών στην Ελλάδα. Ως εκ τούτου θα αναλύσουμε το γονιδίωμα και εκ παραλλήλου θα βρούμε εκείνους τους παράγοντες από το περιβάλλον οι οποίοι, είτε θετικά, είτε αρνητικά, συντελούν στη μακροβιότητα και φυσικά θα μελετήσουμε πιθανές γεωγραφικές ιδιομορφίες.

Ολοκληρώνοντας, θέλω να τονίσω ότι το ζητούμενο, προσωπικά, αλλά και όλης της επιστημονικής κοινότητας που ερευνά σ' αυτό τον χώρο, είναι να προσθέσουμε ζωή στα χρόνια που θα ζήσουμε και όχι απαραίτητα χρόνια στη ζωή που θα ζήσουμε. Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τους συνεργάτες μου στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και ευελπιστώ ότι στο εγγύς μέλλον τόσο το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, όσο και η Πολιτεία, και οι ελληνικοί ιδιωτικοί φορείς θα γίνουν όχι μόνο αρωγοί, αλλά και χορηγοί αυτής της προσπάθειας. Απαιτείται από τους λιγοστούς πόρους να χρηματοδοτείται η βασική έρευνα ώστε και η χώρα μας να προβάλλεται διεθνώς και τελικά να προκύψουν κάποια προϊόντα, τα οποία μακροπρόθεσμα θα φέρουν οικονομικό όφελος γι' αυτούς οι οποίοι δεν θα διστάσουν να επενδύσουν.