

# Μακροζωία: ένα βιοχημικό μυστήριο\*

**Δημήτρης Α. Κυριακίδης**

*Καθηγητής Βιοχημείας, ΑΠΘ  
Πρόεδρος Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών*

**Χρήστος Β. Μπαμπάτοικος**

*Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, ΑΠΘ*

---

**Η** αναζήτηση του ελιξηρίου της αιώνιας νεότητας υπήρξε το όνειρο του ανθρώπου καθ' όλη τη διάρκεια της ύπαρξής του. Ωστόσο, κανένας ποτέ δεν ξέφυγε από τη γήρανση και τον θάνατο. Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν αποδεχτεί τη γήρανση και τον θάνατο ως προϋποθέσεις για την ύπαρξη της ζωής. Τα τελευταία χρόνια, με βάση την ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος και την εμπειρία στον χειρισμό των γονιδίων, διατυπώνεται συχνά η άποψη ότι δυνητικά μπορεί να μην υπάρχει τέλος στη ζωή μας, αλλά ούτε ακόμα και η οδυνηρή περίοδος των γηρατειών<sup>1</sup>. Οι έρευνες που στοχεύουν στην καταπολέμηση σοβαρών ασθενειών, όπως ο καρκίνος ή οι καρδιοπάθειες, οδηγούν σίγουρα στην αύξηση του μέσου όρου ζωής.

Η ζωή μας αρχίζει με τη γονιμοποίηση. Οι περισσότερες αναπτυξιακές αλλαγές εμφανίζονται πριν τη γέννηση και συνεχίζονται έως την εφηβεία μας. Μετά από αυτήν, οι λειτουργίες βαθμιαία επιδεινώνονται, εμφανίζεται η γήρανση και επέρχεται ο θάνατος. Στο πρώτο μισό της ζωής μας, η ανάπτυξη και η

---

\* Την ομιλία έδωσε ο καθ. Δ.Α. Κυριακίδης.

ωρίμανση ελέγχονται από οργανωμένα γενετικά προγράμματα που αναπτύχθηκαν κατά την εξέλιξη. Στο δεύτερο μισό της ζωής μας δεν ξέρουμε τι γίνεται. Υπάρχουν πολλά στοιχεία για να υποστηριχθεί γενετικά η διαδικασία της γήρανσης. Επίσης, προσεγγίζοντας γενετικά την πρόωγη γήρανση στον άνθρωπο και ερευνώντας τις μεταλλάξεις που αυξάνουν τη διάρκεια ζωής σε διάφορους οργανισμούς-μοντέλα όπως η ζύμη, τα ποντίκια, κ.ά., έχουν έρθει στο φως σημαντικά ευρήματα.

Πώς μπορούμε να δραπετεύσουμε από τη γήρανση και τον θάνατο; Ίσως αυτή να είναι η μεγαλύτερη πρόκληση για τον άνθρωπο. Η βιολογία της γήρανσης είναι ένα ευρύ αντικείμενο έρευνας. Η γήρανση είναι φοβερή γιατί σιγά-σιγά αφαιρεί τις φυσικές μας δυνάμεις, την ικανότητά μας για τεκνοποίηση, την ελκυστικότητα μας. Με τον καιρό διαβρώνει τη νοημοσύνη μας, τη λογική μας, την υγεία μας, μας καταδικάζει για χρόνια ή ακόμα και για δεκαετίες σε πόνο, και μετά από όλα αυτά επέρχεται ο θάνατος πολλές φορές ως λύτρωση. Μιλάμε συνήθως για «γήρανση με αξιοπρέπεια», για «καλά γηρατειά», σε μια προσπάθεια να καταστήσουμε την περίοδο των γηρατειών λιγότερο επώδυνη.

## ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΓΗΡΑΝΣΗ

Με τον όρο γήρανση εννοούμε τις διαδικασίες που οδηγούν στην επιδείνωση της υγείας και τελικά, με το πέρασμα του χρόνου, στον θάνατο. Συσδέεται με την αυξανόμενη ηλικία και την προοδευτική επιδείνωση της κατάστασης των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων. Είναι η φθίνουσα πορεία όλων των φυσιολογικών λειτουργιών που επέρχεται με την ηλικία, δεδομένου ότι όσο αυτές οι λειτουργίες εξασθενούν, τόσο μειώνεται και η ικανότητά μας να αντισταθούμε στις επιθέσεις των ασθενειών ή του περιβάλλοντος.

Ο βιολόγος G. Williams διατύπωσε την εξελικτική θεωρία της γήρανσης ως εξής: «Γήρανση είναι η συνεχής μείωση της ακρίβειας ελέγχου της ροής των υλικών από τα οποία εξαρτόμαστε»<sup>2</sup>. Ο ορισμός αυτός έχει ενδιαφέρον γιατί σχετίζεται με την εξελικτική θεωρία αλλά και γιατί δείχνει ότι η γήρανση από μόνη της δεν συνιστά αιτία θανάτου. Για παράδειγμα, ένας άνθρωπος στην ηλικία των

ογδόντα πέντε ετών μπορεί να πεθάνει επειδή η καρδιά του αδυνατεί να αποστείλει την κατάλληλη ποσότητα οξυγόνου που απαιτεί ο εγκέφαλός του, ενώ στην ηλικία των εβδομήντα η εκτέλεση αυτής της καρδιακής λειτουργίας ήταν εύκολη.

Στις βιομηχανικές χώρες η πιθανότητα θανάτου διπλασιάζεται κάθε οκτώ χρόνια περίπου. Κι αυτό προσδιορίζει τον ρυθμό της γήρανσης. Κάθε οργανισμός έχει διαφορετικό χρονικό διάστημα κατά το οποίο διπλασιάζεται η πιθανότητα θανάτου. Για ένα ποντίκι είναι περίπου τρεις μήνες, ενώ για τη μύγα των φρούτων μόλις δέκα μέρες. Με αυτό το μέτρο μπορούμε να συγκρίνουμε και τον ρυθμό γήρανσης των διαφόρων οργανισμών μεταξύ τους.

## ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Κατά τον τελευταίο αιώνα, οι βελτιωμένες συνθήκες υγιεινής καθώς και οι παρεχόμενες ιατρικές υπηρεσίες αύξησαν τη μέση διάρκεια ζωής, όχι όμως και τη μέγιστη διάρκεια ζωής του ανθρώπινου είδους. Ο αριθμός των υπεραιώνιδων αυξάνεται συνεχώς (συγκεκριμένα κάθε 11-12 έτη τις τελευταίες δεκαετίες), αλλά η μέγιστη διάρκεια ζωής παραμένει σταθερή ή αυξάνεται ελάχιστα. Η μέγιστη *επαληθεύσιμη* ανθρώπινη διάρκεια ζωής είναι αυτή της Γαλλίδας Jeanne Calment, η οποία πέθανε τον Ιούλιο του 1997 σε ηλικία 122 ετών. Σίγουρα η διάρκεια ζωής της Calment αποτελεί εξαίρεση: μία στα έξι δισεκατομμύρια. Λαμβάνοντας όμως υπόψη μας τα τρέχοντα στοιχεία θνησιμότητας, μπορούμε να ελπίζουμε ότι για τους συνηθισμένους ανθρώπους η μέγιστη διάρκεια ζωής θα είναι 110 έτη, με την προϋπόθεση ότι στο μεταξύ θα αναπτύσσεται κάποια αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή ενάντια στη γήρανση.

Στις ανεπτυγμένες χώρες διατηρούνται τα στοιχεία γέννησης και θανάτου εδώ και εκατοντάδες χρόνια, κι έτσι μπορούμε να μελετήσουμε διάφορα στοιχεία και να εξαγάγουμε κάποια συμπεράσματα. Η δημογραφία είναι η αριθμητική και μαθηματική ανάλυση του πληθυσμού και των κατανομών του. Ένας τρόπος να εκφραστούν αυτές οι πληροφορίες είναι με τις καμπύλες επιβίωσης: μια καμπύλη επιβίωσης παρουσιάζει την πιθανότητα του ανθρώπου να επιζήσει σε μια δεδομένη κατάσταση και σε έναν καθορισμένο χρόνο.

## Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

Οι περισσότεροι οργανισμοί, αν όχι όλοι, φαίνεται ότι γηράσκουν. Η ύδρα, ένα υδρόζωο που ζει σε γλυκά νερά και το μήκος του φτάνει στο 1,5 εκ., μοιάζει να είναι από τους οργανισμούς που δεν γηράσκουν<sup>3</sup>, αν και αυτό αμφισβητείται. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ύδρα διαφεύγει τη διαδικασία της γήρανσης ανανεώνοντας τους ιστούς του σώματός της. Έρευνα, η οποία διήρ-



Εικόνα 1. Ύδρα

κεσε τέσσερα χρόνια και κατά την οποία ελέγχθηκαν τρεις τάξεις ύδρας ως προς τη γήρανση, τη θνησιμότητα και την αναπαραγωγή, απέδειξε ότι δεν υπήρξε διαφορά στις τρεις αυτές μεταβλητές, συνεπώς η ύδρα είναι δυνητικά αθάνατη. Έχουν αναφερθεί κι άλλοι οργανισμοί που δεν γηράσκουν, όπως κάποια είδη χελωνών, ένα είδος αχινού, κ.ά.

## ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στη διάρκεια ζωής των διαφόρων ειδών του ζωικού βασιλείου. Η διάρκεια ζωής ποικίλλει από είδος σε είδος. Σε φυσικές συνθήκες, τα ζώα υφίστανται επιθέσεις άλλων αρπακτικών ζώων, διαβιούν πολλές φορές σε δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες, ενώ υπάρχει ανταγωνισμός με άλλα ζώα στην εύρεση τροφής. Τα γεροντότερα ή πιο αδύναμα ζώα συχνά δεν επιζούν. Σε προστατευμένο περιβάλλον, όπως στους ζωολογικούς κήπους ή στα εργαστήρια, τα ζώα ζουν πολύ περισσότερο από τα αντίστοιχα που διαβιούν σε φυσικό περιβάλλον. Επομένως, η μέση διάρκεια ζωής των άγριων ζώων είναι συντομότερη απ' ό,τι των ζώων σε προστατευμένο περιβάλλον, ενώ η μέγιστη καταγεγραμμένη διάρκεια ζωής είναι συνήθως υψηλότερη για τα ζώα σε προστατευμένο περιβάλλον, αν και ορισμένες φορές συμβαίνει το αντίθετο. Στα θηλαστικά ως μέγιστη διάρκεια ζωής έχουν καταγραφεί τα 122 έτη. Υπάρ-

χουν ενδείξεις για μια φάλαινα που σκότωσαν Εσκιμώοι στην Αλάσκα, σύμφωνα με τις οποίες το κήτος ήταν 211 ετών. Ο ακόλουθος πίνακας απαριθμεί τη μέγιστη καταγεγραμμένη διάρκεια ζωής για μερικά είδη ζώων.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1

#### Μέγιστη διάρκεια ζωής ζωικών ειδών

Είδος	Ηλικία (σε έτη)
<i>Homo sapiens</i> (άνθρωπος)	122
<i>Gorilla gorilla</i> (γορίλας)	54
<i>Elephas maximus</i> (ασιατικός ελέφαντας)	80
<i>Lumbricus terrestris</i> (γεωσκώληκας)	6
<i>Serinus canaries</i> (οικιακό καναρίνι)	22
<i>Huso huso</i> (ψάρι)	118
Hydra (ύδρα)	δεν γηράσκει

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο των σχετικών ερευνών είναι ο ρυθμός γήρανσης των οργανισμών, με βάση τον οποίο διακρίνουμε τρεις κατηγορίες: τη γρήγορη (π.χ. μπαμπού), τη βαθμιαία (π.χ. άνθρωπος, ποντίκι) και την αργή ή αμελητέα (π.χ. χελώνα) γήρανση. Ευάριθμοι πολυκύτταροι οργανισμοί γερνούν τόσο αργά ώστε οι αλλαγές είναι λειτουργικά μη ανιχνεύσιμες. Τελευταία, η αργή γήρανση συνδέεται με τα αργά αναπαραγωγικά προγράμματα των μακρόβιων ψαριών.

### ΘΕΩΡΙΕΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Σχεδόν σε κάθε πτυχή της βιολογίας βρίσκουμε θεωρίες για τη γήρανση, οι οποίες υπολογίζονται πάνω από 300, ενώ μερικές έχουν αποδειχθεί λανθασμένες. Σύμφωνα με τον Ρώσο ανοσοβιολόγο Elie Metchnikoff (1904), η γήρανση είναι αποτέλεσμα των τοξινών που απελευθερώνονται από τα βακτήρια στο έντερο. Πρότεινε ότι η διατροφή με γιαούρτι θα επιμήκυνε την ανθρώπινη ζωή στα 200 έτη. Όσο για την ανομοιότητα στη διάρκεια ζωής των διαφό-

ρων ζωικών ειδών, αυτή εξηγήθηκε από τη διαφορετικότητα των βακτηριδίων που υπάρχουν στα έντερα τους.

Σήμερα, μερικές από τις θεωρίες φαίνονται απλοϊκές, όπως η πεποίθηση ότι η γήρανση στους άνδρες προέρχεται από τη μείωση των επιπέδων των εκκρίσεων στους όρχεις. Αυτό οδήγησε στην τρέλα της δεκαετίας του 1920 όπου με χειρουργικές εμφυτεύσεις τοποθετούσαν ζωικούς όρχεις, για παράδειγμα από αίγες ή πιθήκους.

## ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ

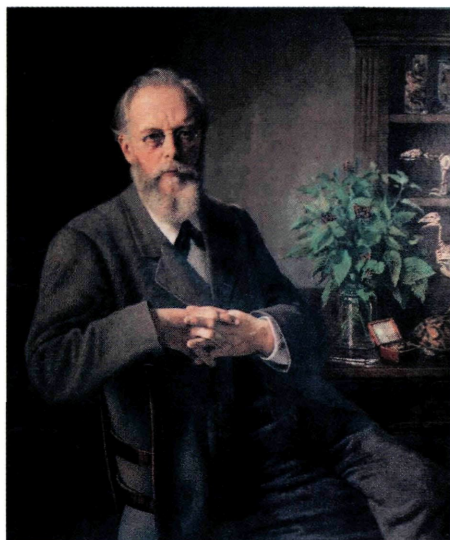
Στόχος των εξελικτικών θεωριών της γήρανσης είναι η κατανόηση της εμφάνισής της, ώστε οι απαντήσεις που θα δοθούν να καθοδηγήσουν την έρευνα και να εξηγήσουν τους μηχανισμούς που περιλαμβάνονται σε αυτήν. Οι εξελικτικές θεωρίες της γήρανσης και της μακροζωίας προσπαθούν να εξηγήσουν τις διαφορές στους ρυθμούς γήρανσης που παρατηρούνται σε διάφορα είδη αλλά και τις αποκλίσεις μεταξύ των ειδών (π.χ. γιατί τα ποντίκια έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής από τους ανθρώπους) μέσω της αλληλεπίδρασης των διαδικασιών των μεταλλάξεων και της φυσικής επιλογής.

Η γοντεία της κατανόησης της βιολογικής εξέλιξης της γήρανσης και της διάρκειας ζωής προέρχεται, εκτός των άλλων, και από παρατηρήσεις του κύκλου ζωής μερικών βιολογικών ειδών. Για παράδειγμα, ένα φυτό μπαμπού αναπαράγεται μη σεξουαλικά για περίπου 100 έτη, σχηματίζοντας ένα πυκνό δάσος από φυτά. Κατόπιν, σε μια εποχή όπου όλα τα φυτά ανθίζουν ταυτόχρονα, αναπαράγεται σεξουαλικά και πεθαίνει. Περίπου 100 έτη αργότερα (ανάλογα με το συγκεκριμένο είδος μπαμπού) η διαδικασία επαναλαμβάνεται. Αυτό το αξιοπερίεργο φαινόμενο καθώς επίσης και άλλα παρόμοια των «αυτοκαταστροφικών» κύκλων ζωής των ειδών, όπως για παράδειγμα του σολομού του Ειρηνικού ωκεανού, έχουν οδηγήσει στη σκέψη ότι η σεξουαλική αναπαραγωγή μπορεί να έχει κάποιο κόστος στη διάρκεια ζωής των ειδών. Κατά συνέπεια, εκτός από τη μετάλλαξη και την επιλογή, ενδέχεται και το αναπαραγωγικό κόστος ή γενικότερα οι ανταλλαγές μεταξύ των διαφορετικών γνωρι-

σμάτων των οργανισμών να συμβάλλουν στην εξέλιξη της γήρανσης και στη μακροζωία των ειδών. Οι εξελικτικές θεωρίες της γήρανσης σχετίζονται κατά πολύ με τη γενετική τους, επειδή η βιολογική εξέλιξη είναι δυνατή μόνο για τις κληρονομήσιμες εκδηλώσεις της γήρανσης.

## Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

Ο August Weismann (1834–1914), Γερμανός θεωρητικός και πειραματικός βιολόγος του 19ου αιώνα, ήταν από τους πρώτους που χρησιμοποίησε εξελικτικά επιχειρήματα για να εξηγήσει τη γήρανση. Η αρχική του ιδέα ήταν ότι υπάρχει ένας συγκεκριμένος μηχανισμός θανάτου σχεδιασμένος από τη φυσική επιλογή για αποβολή των παλαιών, και άρα καταπονημένων, μελών ενός πληθυσμού<sup>4</sup>. Ο σκοπός του προγραμματισμένου θανάτου είναι να ξεκαθαριστεί ο ζωτικός χώρος και να ελευθερωθούν πόροι για τις νεότερες γενιές. Ο Weismann κατέληξε πιθανώς σε αυτήν την ιδέα διαβάζοντας τις σημειώσεις του Alfred Russel Wallace –ο οποίος ανακάλυψε τη φυσική επιλογή ταυτόχρονα με τον Δαρβίνο– τις οποίες ανέφερε αργότερα στο δοκίμιό του *Η διάρκεια της*



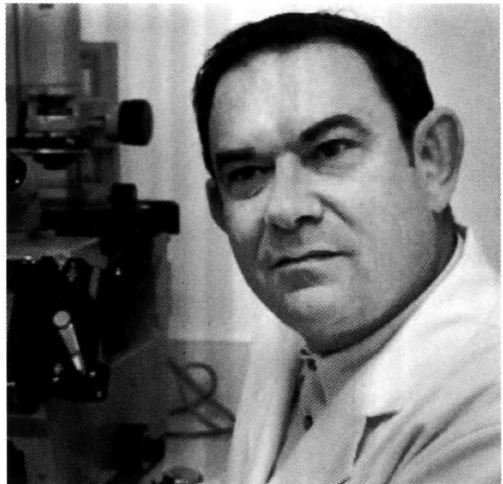
Εικόνα 2. August Weismann (1834–1914)

ζωής. Σύμφωνα με τις απόψεις αυτές, όταν ένα ή περισσότερα άτομα έχουν δώσει έναν ικανοποιητικό αριθμό απογόνων τα ίδια είναι επιζήμια για τους απογόνους, δεδομένου ότι καταναλώνουν τροφή. Η φυσική επιλογή επομένως τα αποβάλλει, ενώ σε πολλές περιπτώσεις ευνοεί τα είδη που πεθαίνουν σχεδόν αμέσως μετά την τεκνοποίηση.

Ο Weismann υιοθέτησε με ενθουσιασμό και ανέπτυξε περαιτέρω αυτήν την ιδέα, η οποία ανταποκρινόταν στις πρακτικές των γερμανικών πανεπιστημίων εκείνης της εποχής: οι νεότεροι υποψήφιοι για μια πανεπιστημιακή θέση έπρεπε να περιμένουν τον θάνατο ενός παλαιού καθηγητή<sup>5</sup>!

### ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΟΡΙΟΥ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΙΑΙΡΕΣΕΩΝ

Με τη θεωρία του *προγραμματισμένου θανάτου*, ο Weismann έπρεπε να προτείνει και τους ακριβείς βιολογικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνονται στη θεωρία του. Διατύπωσε την άποψη ότι υπάρχει ένας περιορισμός στον αριθμό διαιρέσεων στις οποίες μπορούν να υποβληθούν τα σωματικά κύτταρα. Συγκεκριμένα, πρότεινε ότι η διάρκεια ζωής συνδέεται με τον αριθμό των γενεών των σωματικών κυττάρων που ακολουθούν η μία την άλλη κι ότι ο



Εικόνα 3. Ο Leonard Hayflick το 1988



αριθμός αυτός, όπως και η διάρκεια ζωής των μεμονωμένων γενεών των κυττάρων, καθορίζεται ήδη από το εμβρυϊκό κύτταρο. Ο Weismann εξήγησε τη διαφορετική διάρκεια ζωής που υπάρχει μεταξύ των διαφόρων ειδών εξαρτώντας τις από τον αριθμό των γενεών των κυττάρων κάθε διαφορετικού είδους<sup>6</sup>.

Αλλά αυτή η καθαρά θεωρητική υπόθεσή του για την ύπαρξη ενός ορίου κυτταρικών διαιρέσεων έλαβε μια δραματική εξέλιξη<sup>6</sup> αφού αμφισβητήθηκε αρχικά από τον Alexis Carrel<sup>7</sup> και τον Albert Ebeling, οι οποίοι δημοσίευσαν αποτελέσματα για κύτταρα από κοτόπουλο που μπορούν να καλλιεργηθούν σε κυτταροκαλλιέργειες, επ' αόριστον τουλάχιστον για 34 έτη. Μια εργασία που έφερε το όνομα του διάσημου τότε νομπελίστα A. Carrel στάθηκε δύσκολο να αμφισβητηθεί, ωστόσο επί σειρά ετών πολλοί ερευνητές αποτύχχαναν να αναπαράγουν στο εργαστήριο τα αποτελέσματά της. Τελικά, έπειτα από μισό αιώνα έγινε γνωστό ότι υπάρχει ένα *όριο κυτταρικών διαιρέσεων*, γνωστό ως *όριο Hayflick* προς τιμήν του ομώνυμου ερευνητή που προσέφερε πολλά στον συγκεκριμένο τομέα.

Ο θρίαμβος της ιδέας του Weismann για την ύπαρξη ενός ορίου κυτταρικών διαιρέσεων δεν κατόρθωσε να δικαιολογήσει τη θεωρία του προγραμματισμένου θανάτου. Τα κύτταρα σταματούν μεν να διαιρούνται, αλλά δεν συμβαίνει κανένας προγραμματισμένος θάνατος. Επιπλέον, διατυπώθηκε η άποψη ότι η διακοπή της κυτταρικής αύξησης είναι στην πραγματικότητα ευεργετική για την επιβίωση των οργανισμών, επειδή τους προστατεύει από τον καρκίνο. Υιοθετήθηκε επίσης η άποψη ότι το όριο των κυτταρικών διαιρέσεων μπορεί να σχετίζεται με την εξελικτική θεωρία της γήρανσης, τη θεωρία της *ανταγωνιστικής πλειοτροπίας*, στην οποία θα επεκταθούμε παρακάτω.

## ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ

Σήμερα επικρατούν δύο σημαντικές εξελικτικές θεωρίες: η θεωρία των *συσσωρευμένων μεταλλάξεων*<sup>8</sup> και η θεωρία της *ανταγωνιστικής πλειοτροπίας*<sup>9</sup> που εξηγούν γιατί η εξέλιξη επιτρέπει να υπάρχει η γήρανση και γιατί υπάρχει συγκεκριμένη διάρκεια ζωής στα βιολογικά είδη. Υπάρχει και μια τρίτη εξελι-

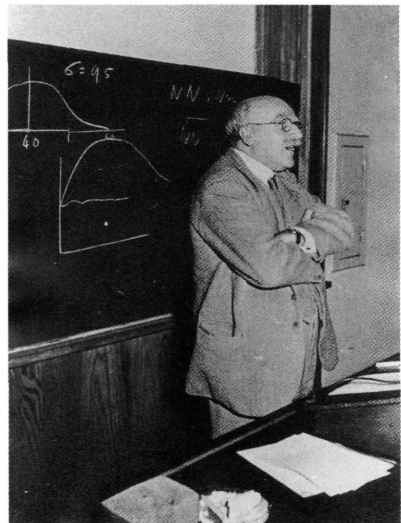
κτική θεωρία, αυτή της *μιας χρήσεως του σώματος*, η οποία όμως θεωρείται υποπερίπτωση της ανταγωνιστικής πλειοτροπίας.

Ας σημειωθεί ότι αυτές οι εξελικτικές θεωρίες της γήρανσης δεν αποκλείουν η μία την άλλη, αλλά μπορεί και οι δύο εξελικτικοί μηχανισμοί να λειτουργούν ταυτόχρονα. Η κύρια διαφορά ανάμεσα στις δύο πρώτες είναι ότι στη θεωρία της συσσώρευσης μεταλλάξεων τα γονίδια με τα αρνητικά αποτελέσματα συσσωρεύονται παθητικά από τη μία γενιά στην επόμενη, ενώ στην ανταγωνιστική θεωρία πλειοτροπίας αυτά τα γονίδια κρατιούνται ενεργά στο σύνολο των γονιδίων από τη φυσική επιλογή.

### ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΣΩΡΕΥΜΕΝΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

Η ενσάρκωση της ιδέας για μια σύγχρονη εξελικτική θεωρία της γήρανσης μάς γυρίζει στο 1941 και στον γενετιστή J.B.S. Haldane, ο οποίος ενδιαφερόταν για τις ασθένειες που προκαλούνται από μεταλλαγμένα γονίδια.

Η ασθένεια του Huntington προβλημάτισε τον Haldane. Η χορεία του Huntington είναι μια νευρολογική εκφυλιστική νόσος που επιδρά στο νευρικό σύστημα προκαλώντας ανεξέλεγκτους σπασμούς, παραφροσύνη και θάνατο.

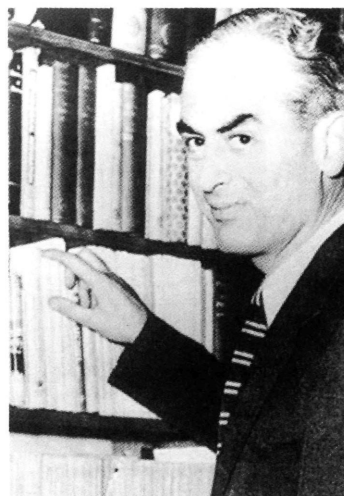


Εικόνα 4. J.B.S. Haldane (1892-1964)

Είναι ασυνήθιστη από δύο απόψεις: κατά πρώτον, δεν εκδηλώνεται παρά σε ώριμη ηλικία (ο μέσος όρος ηλικίας των ανθρώπων στους οποίους εκδηλώνεται είναι περίπου τα τριάντα πέντε έτη) και κατά δεύτερον, η μετάλλαξη αυτή δεν είναι υπολειπόμενη αλλά κυρίαρχη αυτοσωμική. Αυτό σημαίνει ότι οι άνθρωποι θα εκδηλώσουν την ασθένεια ακόμη και με ένα μόνο αντίγραφο της μετάλλαξης.

Γενικά, θα περίμενε κανείς ότι οι κυρίαρχες μεταλλάξεις που προκαλούν θανατηφόρες ασθένειες θα εξαφανίζονταν γρήγορα από έναν πληθυσμό. Αλλά, όπως παρατήρησε ο Haldane, το φοβερό με την ασθένεια του Huntington είναι ότι κατά τον χρόνο εκδήλωσής της οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν παιδιά, στα οποία με πιθανότητα 50% στο καθένα έχει ήδη περάσει το γονίδιο. Επίσης, τόνισε ότι για ένα μεγάλο μέρος της εξελικτικής ιστορίας της ανθρωπότητας η πλειοψηφία των ανθρώπων πιθανότατα δεν έφθασε στην ηλικία αυτή. Με άλλα λόγια, η εκλεκτική πίεση να αφαιρεθεί η μετάλλαξη του Huntington από τους πληθυσμούς είναι σχετικά αδύναμη. Ας φανταστούμε μια παραλλαγή της χορείας του Huntington, μια άλλη κυρίαρχη μετάλλαξη που θα άρχιζε στην ηλικία των 10 ετών του ανθρώπου: μια τέτοια μετάλλαξη πολύ γρήγορα θα εξαφανιζόταν από τον πληθυσμό, δεδομένου ότι εκείνοι που θα την κατείχαν δεν θα είχαν παιδιά. Όμως τα συμπτώματα της ασθένειας Huntington εμφανίζονται μόνο στην ηλικία κατά την οποία οι άνθρωποι ήδη έχουν τεκνοποιήσει. Κατά συνέπεια, οι κυρίαρχες θανατηφόρες μεταλλάξεις μπορούν να διατηρηθούν σε έναν πληθυσμό με υψηλή συχνότητα, εφόσον τα αποτελέσματά τους καθυστερούν μέχρι την αναπαραγωγή.

Ο Peter Medawar (1915-1987, βραβείο Νόμπελ 1960 για την εργασία του σε θέματα ανοσολογίας και μεταμόσχευσης ιστών) θεωρεί τη γήρανση υποπροϊόν της φυσικής επιλογής. Σύμφωνα με τη θεωρία του, η γήρανση είναι ένα γνώρισμα με μη προσαρμοστικά χαρακτηριστικά. Αυτή η εξήγηση της γήρανσης είναι παρόμοια με την εξελικτική εξήγηση της ελάτωσης της όρασης και την ύστατη τύφλωση των ζώων των σπηλαίων: εάν κάποια λειτουργία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παρέχει αναπαραγωγικό πλεονέκτημα, δεν θα υποστηριχθεί από τη φυσική επιλογή ώστε να διατηρηθεί στις μελλοντικές γενεές.



ικόνα 5. Peter Medawar (1915-1987) βραβευμένος με το βραβείο Νόμπελ το 1960

Η πιθανότητα μιας μεμονωμένης αναπαραγωγής εξαρτάται από την ηλικία: είναι μηδενική στη γέννηση και φθάνει στο μέγιστο στους νέους ενηλίκους. Αργότερα μειώνεται λόγω της αυξανόμενης πιθανότητας θανάτου που συνδέεται με τις διάφορες εξωτερικές (αρπακτικά ζώα, ασθένειες, ατυχήματα) και εσωτερικές (γήρανση) αιτίες. Υπό αυτές τις συνθήκες, οι επιβλαβείς μεταλλάξεις που εμφανίζονται σε μικρή ηλικία δεν επιλέγονται γιατί έχουν υψηλό αρνητικό αντίκτυπο στην ικανότητα αναπαραγωγής. Από την άλλη, οι επιβλαβείς μεταλλάξεις που παρουσιάζονται αργότερα στη ζωή, όταν έχει ήδη επιτευχθεί η αναπαραγωγική διαδικασία, είναι σχετικά ουδέτερες στην επιλογή επειδή οι φορείς τους έχουν διαβιώσει ήδη τα γονίδια τους στην επόμενη γενεά. Ας σημειωθεί ότι οι μεταλλάξεις μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην ικανότητα είτε άμεσα είτε έμμεσα, για παράδειγμα μια μετάλλαξη που αυξάνει τον κίνδυνο σπασίματος ποδιών, λόγω χαμηλής δέσμευσης του ασβεστίου, μπορεί να είναι έμμεσα τόσο επιβλαβής όσο μια μετάλλαξη που άμεσα εξασθενίζει τα ωάρια.

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, τα άτομα που επιφορτίζονται με μια επιβλαβή μετάλλαξη έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπαραχθούν, εάν η επιβλαβής επίδραση αυτής της μετάλλαξης εκφράζεται νωρίς στη ζωή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα οι ασθενείς με προγηρία (γενετική ασθένεια με συμπτώματα πρό-

ωρης γήρανσης): ζουν περίπου 12 έτη και επομένως δεν μπορούν να περάσουν τα μεταλλαγμένα γονίδια τους στις επόμενες γενεές. Υπό τους όρους αυτούς, η προγηρία προέρχεται μόνο από τις νέες μεταλλάξεις κι όχι από τα γονίδια των γονέων. Αντίθετα, οι άνθρωποι που εκφράζουν μια μετάλλαξη στα γηρατιά μπορούν να αναπαραχθούν προτού να εμφανιστεί η ασθένεια, όπως η περίπτωση με την οικογενειακή νόσο Alzheimer.

## ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΑΣ

Η θεωρία της ανταγωνιστικής πλειοτροπίας βασίζεται σε δύο υποθέσεις: κατά πρώτον ότι ένα ιδιαίτερο γονίδιο μπορεί να επιδράσει όχι μόνο σε ένα αλλά σε διάφορα γνωρίσματα ενός οργανισμού (πλειοτροπία) και κατά δεύτερον ότι αυτά τα πλειοτροπικά αποτελέσματα μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα του ατόμου με ανταγωνιστικούς τρόπους. Αυτή η θεωρία ανταγωνιστικής πλειοτροπίας προτάθηκε από τον George Williams<sup>9</sup>, ο οποίος υποστήριζε ότι «η φυσική επιλογή έχει προκατάληψη υπέρ της νεότητας έναντι των γηρατειών όταν προκύπτει μια σύγκρουση συμφερόντων».

Κατά τον Williams, αυτή η σύγκρουση προκύπτει από τα πλειοτροπικά γονίδια που έχουν ανταγωνιστικά αποτελέσματα στον οργανισμό σε διαφορετικές ηλικίες. Η επιλογή ενός γονιδίου που παρέχει ένα πλεονέκτημα σε μια ηλικία και ένα μειονέκτημα σε άλλη δεν θα εξαρτηθεί μόνο από τα μεγέθη των αποτελεσμάτων τους αλλά και από τον χρόνο των αποτελεσμάτων. Ένα πλεονέκτημα κατά τη διάρκεια της μέγιστης αναπαραγωγικής πιθανότητας θα αύξανε την αναπαραγωγική πιθανότητα περισσότερο απ' ό,τι ένα αναλογικά παρόμοιο μειονέκτημα που αργότερα θα τη μείωνε. Έτσι, η φυσική επιλογή θα μεγιστοποιήσει το σφρίγος στη νεότητα σε βάρος της μεγαλύτερης ηλικίας και με αυτόν τον τρόπο θα παράγει ένα μειωμένο σφρίγος, δηλαδή γήρανση, κατά τη διάρκεια της ώριμης ζωής<sup>9</sup>.

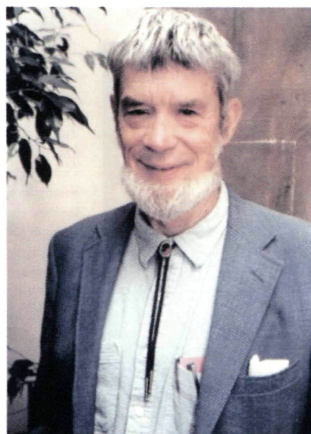
Με άλλα λόγια, ο Williams εντόπισε την ύπαρξη των αποκαλούμενων πλειοτροπικών γονιδίων που εκδηλώνονται ευνοϊκά στις νεότερες ηλικίες και επιβλαβώς στις μεγαλύτερες. Τέτοια γονίδια θα διατηρηθούν στον πληθυσμό

λόγω της θετικής επίδρασής τους στην αναπαραγωγή, παρά τα αρνητικά τους αποτελέσματα στη μετά-αναπαραγωγική περίοδο.

Ας υποθέσουμε ότι υπάρχει ένα γονίδιο που αυξάνει τη σταθεροποίηση του ασβεστίου στα οστά. Ένα τέτοιο γονίδιο μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα σε νεαρές ηλικίες επειδή ο κίνδυνος του σπασίματος των οστών και επομένως του θανάτου μειώνεται, αλλά το ίδιο γονίδιο μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα σε μεγαλύτερες ηλικίες λόγω του αυξανόμενου κινδύνου οστεοαρθρίτιδας λόγω της υπερβολικής απόθεσης ασβεστίου. Στις συνθήκες του φυσικού περιβάλλοντος, ένα τέτοιο γονίδιο δεν έχει πραγματικά αρνητική επίπτωση επειδή τα περισσότερα ζώα πεθαίνουν πολύ πριν εκδηλωθούν τα αρνητικά αποτελέσματα του γονιδίου. Υπάρχει ένας συγκερασμός μεταξύ μιας θετικής επίδρασης σε μικρή ηλικία και μιας πιθανής αρνητικής επίδρασης στα γεράματα (το τελευταίο θα φανεί μόνο εάν τα ζώα ζουν σε προστατευμένο περιβάλλον).

## ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΘΕΡΜΙΔΙΚΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ

Πιθανώς η μεγαλύτερη ανακάλυψη μέχρι τώρα στον δρόμο της αναζήτησης της αύξησης της διάρκειας ζωής έγινε το 1935, από τον κτηνιατρικό διατροφολόγο Clive McCay. Χωρίς πολλές τυμπανοκρουσίες, ανακοίνωσε ότι



Εικόνα 6. George C. Williams (1926).

μπορεί να καθυστερήσει τη γήρανση σε αρουραίους χωρίς νέα φάρμακα ή άλλες θεραπείες. Αυτό που χρειαζόταν ήταν να αναγκάσει τα πειραματόζωα να καταναλώνουν τροφή με λιγότερες θερμίδες, διατηρώντας σε κανονικά επίπεδα την ποσότητα των πρωτεϊνών, των βιταμινών και των ανόργανων αλάτων<sup>10</sup>. Αυτή η διαδικασία έγινε γνωστή ως θερμιδικός περιορισμός και φαίνεται να έχει επίδραση σε πολλά ζώα, συμπεριλαμβανομένων και των μακάκων<sup>11</sup>. Ο θερμιδικός περιορισμός έχει μελετηθεί πολύ στα ποντίκια. Χάρη στα πειράματα σε ποντίκια γνωρίζουμε ότι η διατροφή με περιορισμένη ποσότητα θερμίδων όχι μόνο αυξάνει τη διάρκεια ζωής αλλά αναβάλλει επίσης τις ηλικιακές ασθένειες, μειώνει τον ρυθμό της γήρανσης και έχει αρκετά άλλα ευεργετικά αποτελέσματα<sup>12</sup>. Ο θερμιδικός περιορισμός παραμένει η μόνη μη γενετική παρέμβαση που επιβραδύνει τη γήρανση στα θηλαστικά.

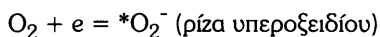
Τις τελευταίες δεκαετίες, ο θερμιδικός περιορισμός έχει μελετηθεί και περιγραφεί σε πολλούς οργανισμούς και ιδιαίτερα στα ποντίκια. Αν και γνωρίζουμε αρκετά για τα φυσιολογικά και βιοχημικά αποτελέσματα του θερμιδικού περιορισμού στους οργανισμούς που μελετώνται, αδυνατούμε να κατανοήσουμε τον μηχανισμό λειτουργίας του. Αυτό που κατέστη σαφές μέσα από τις πολυάριθμες μελέτες είναι ότι μια μείωση της πρόσληψης τροφής κατά 40% του κανονικού οδηγεί σε αύξηση κατά 30-40% της μέγιστης διάρκειας ζωής του ζώου, σε μερικές δε μελέτες και πάνω από το 50%. Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν ως πειραματόζωα αρουραίους και ποντίκια. Αλλά και οι τρέχουσες μελέτες με πρωτεύοντα σωρεύουν στοιχεία που υποστηρίζουν τα μέχρι τώρα αποτελέσματα στα τρωκτικά. Όσο για τους ανθρώπους, είναι δύσκολο να γίνουν παρόμοια πειράματα πολύ μακράς διάρκειας, αλλά μελέτες που ασχολούνται με τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα του θερμιδικού περιορισμού στους ανθρώπους αποδεικνύουν ότι υπάρχουν πολλά οφέλη στην υγεία.

Ο σχετικός μακροπρόθεσμος θερμιδικός περιορισμός, εκτός από την επιβράδυνση της γήρανσης, παρέχει πολλά οφέλη στην υγεία. Κατ' αρχάς, αποτρέπει πολλές ηλικιακές αρρώστιες, όπως τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο. Παρέχει προστασία έναντι του διαβήτη, των νευροεκφυλιστικών

ασθενειών και των αυτοάνοσων διαταραχών. Η πρόληψη τέτοιων ασθενειών θα ασκούσε τεράστια επίδραση όχι μόνο στην επέκταση της μέσης διάρκειας ζωής αλλά και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, καθώς βέβαια και στη μείωση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης. Είναι σημαντικό ωστόσο να γνωρίζουμε ότι, όσον αφορά στα ζώα, ο θερμιδικός περιορισμός συχνά οδηγεί σε στειρότητα ή σε μειωμένη γονιμότητα.

### ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

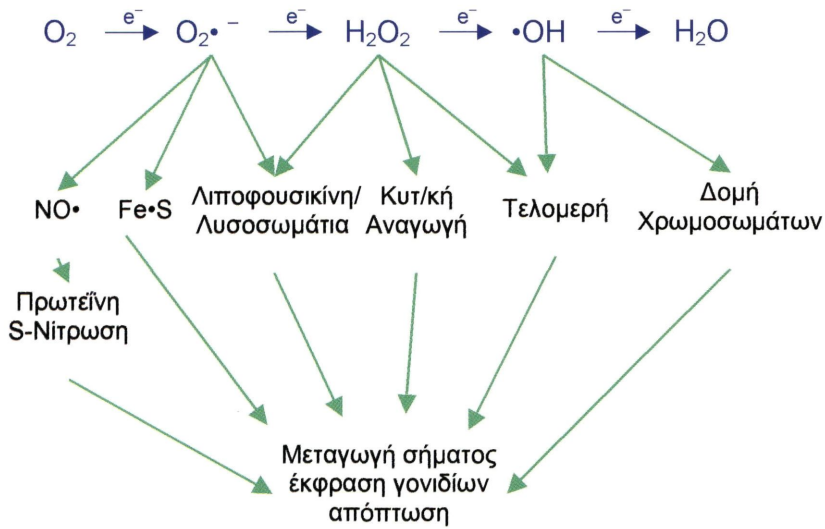
Η θεωρία των ελευθέρων ριζών είναι μια άλλη μοριακή θεωρία της γήρανσης, η οποία μάλιστα στηρίζεται σε ευάριθμα στοιχεία. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια με μονήρη ηλεκτρόνια και, κατά συνέπεια, είναι ιδιαίτερα δραστικά.



Η θεωρία των ελευθέρων ριζών της γήρανσης προτάθηκε αρχικά από τον Harman<sup>13</sup> το 1956. Σύμφωνα με αυτήν, η διαδικασία της γήρανσης είναι η συσσώρευση των οξειδωτικών βλαβών στα κύτταρα και τους ιστούς, που οδηγεί με προοδευτική αύξηση στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Κατά τη διάρκεια της ζωής, ένα αντιοξειδωτικό δίκτυο αντιδρά στην επιβλαβή δράση των ελευθέρων ριζών και των δραστικών ειδών στα μακρομόρια. Τα κύτταρα συνθέτουν μερικά από τα αντιοξειδωτικά τους –όπως τα ένζυμα δισμουτάση του υπεροξειδίου, καταλάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καθώς και πεπίδια με σουλφυδρυλομάδες, όπως γλουταθειόνη–, ενώ άλλα αντιοξειδωτικά λαμβάνονται μέσω της διατροφής –όπως οι βιταμίνες C, E, και τα καροτενοειδή. Τα μακροβίωτα ζωικά είδη έχουν αποδοτικότερα αντιοξειδωτικά συστήματα από τα είδη με μικρή διάρκεια ζωής<sup>14</sup>. Τα διάφορα συστήματα επιδιόρθωσης βοηθούν επίσης στην αντιοξειδωτική δράση, επιδιορθώνοντας τα μακρομόρια που έχουν υποστεί βλάβη.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι υποπροϊόντα της κανονικής οξειδωτικής φωσφορλίωσης που εμφανίζονται υπό φυσιολογικές συνθήκες στα μιτοχόνδρια του κυτ-





Εικόνα 7. Κυτταρικοί μηχανισμοί που επηρεάζονται από τις ελεύθερες ρίζες

τάρου, και επομένως το μιτοχονδριακό DNA είναι πολύ πιο ευαίσθητο στις βλάβες από το πυρηνικό DNA. Μπορούν να διαταράξουν την πρωτεϊνική σύνθεση, ειδικά στα μιτοχόνδρια, και μπορούν να προκαλέσουν λάθη στην αντιγραφή του DNA τα οποία συσσωρεύονται σε μακρός χρόνος, προκαλώντας βαθμιαία επιδείνωση σε πολλά από τα κύτταρα του σώματος και τους ιστούς. Τα συστήματα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δυνατότητα του σώματος να ανταποκριθεί στην οξειδωτική πρόκληση της χρησιμοποίησης του μοριακού οξυγόνου, στις αντιδράσεις που παράγουν ενέργεια για τις διαδικασίες της ζωής. Τα διάφορα αντιοξειδωτικά που παράγει ή λαμβάνει το σώμα μας μέσω των τροφών καταστρέφουν πολλές –αλλά όχι όλες– τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

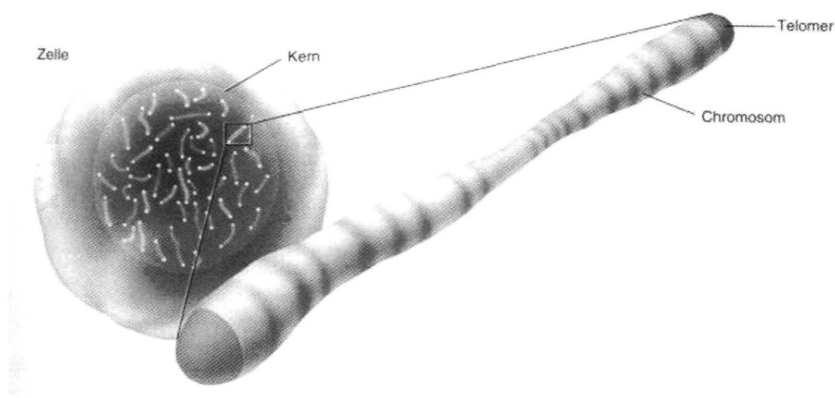
Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως μια οξειδοαναγωγική ανισορροπία με περίσσεια οξειδωτικών ή έλλειμμα των αντιοξειδωτικών<sup>15</sup>. Αλλά ακόμη δεν έχει διευκρινισθεί η συνεισφορά κάθε συστατικού του οξειδωτικού στρες στην ανθρώπινη γήρανση, δηλαδή πώς μια μείωση στα αντιοξειδωτικά ή μια αύξηση στα οξειδωτικά ή στο ποσό των τροποποιημένων μακρομορίων επηρεάζει τη διαδικασία της γήρανσης του ανθρώπου. Υπάρχουν πολλές αντιπαραθέσεις στη

βιβλιογραφία. Σε γενικές γραμμές, καθοριστικός παράγοντας<sup>16</sup> των ασθενειών που συνοδεύουν συχνά τη γήρανση είναι το οξειδωτικό στρες. Όσο για την πρόσληψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών ουσιών, μένει να αξιολογηθεί.

Σημειώτέον ότι στα ζώα οι ελεύθερες ρίζες και τα αντιοξειδωτικά συνδέονται και με μια άλλη τεχνική καθυστέρησης της γήρανσης. Φαίνεται ότι η διατροφή με περιορισμένες θερμίδες έχει αντίκτυπο μεταξύ της παραγωγής ελευθέρων ριζών και της δραστικότητας των αντιοξειδωτικών. Ένα συγκεκριμένο αντιοξειδωτικό φαίνεται κρίσιμο για τη λειτουργία όλων σχεδόν των μεταλλάξεων που παρατείνουν τη ζωή στα νηματώδη σκουλήκια. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα εγγενών αντιοξειδωτικών, όπως υπεροξειδίου δισμουτάσης και β-καροτενίου, σχετίζονται με τη μακροζωία. Εντούτοις, μέχρι σήμερα οι μελέτες επέμβασης έχουν αποτύχει να επιδείξουν οποιοδήποτε σημαντικό όφελος από πλευράς αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων για τη μακροζωία.

## ΤΕΛΟΜΕΡΗ

Τα τελομερή είναι επαναλαμβανόμενες ακολουθίες DNA που βρίσκονται στο τέλος των χρωμοσωμάτων. Τα τελομερή σμικρύνονται κάθε φορά που διαιρείται ένα κύτταρο, δηλαδή όταν αυτοαντιγράφεται το DNA του. Όταν το



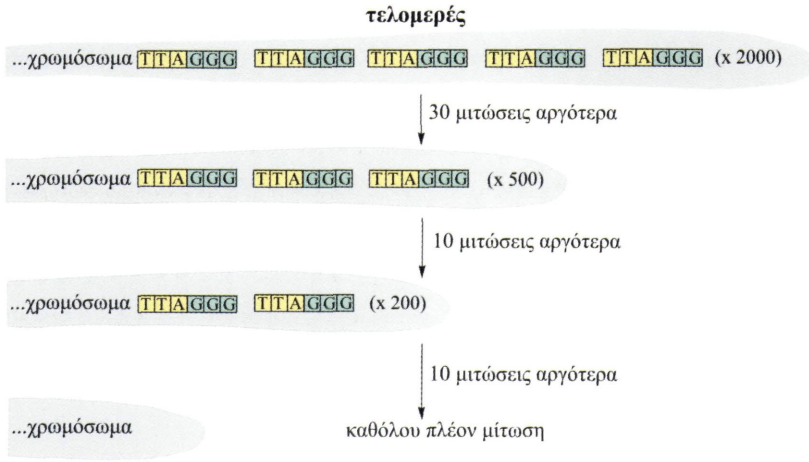
Εικόνα 8. Δομή που δείχνει τη θέση των τελομερών

μήκος μειώνεται κάτω από ένα ορισμένο μέγεθος, τα κύτταρα σταματούν να διαιρούνται. Το πρόσφατο ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στην προοδευτική μείωση των τελομερών ως τμήμα της διαδικασίας γήρανσης και στον περιορισμό που έχει σημειωθεί στις γηράσκουσες κυτταροκαλλιέργειες<sup>17</sup>. Το ένζυμο τελομεράση είναι υπεύθυνο για την επέκταση των τελομερών. Ας σημειωθεί ότι η τελομεράση δεν υπάρχει στα κανονικά σωματικά κύτταρα, αλλά έχει βρεθεί στα μη φυσιολογικά αθάνατα κύτταρα. Τα τελομερή παρέχουν μια ελκυστική εξήγηση για τη γήρανση. Είναι γνωστό ότι η ακολουθία τελομερών (TTAGGG) βρίσκεται σε όλους τους οργανισμούς. Επομένως, εάν τα τελομερή είναι υπεύθυνα για τη γήρανση, θα έχουμε επιτέλους μια καθολική εξήγηση για αυτή τη διαδικασία. Εντούτοις, κάτι τέτοιο πρέπει να αποδειχθεί.

Πολλές νέες μελέτες έχουν εστιάσει στη δυνατότητα της τελομεράσης να καθυστερεί τη γήρανση των ανθρώπινων κυτάρων στον δοκιμαστικό σωλήνα. Έχει προταθεί ότι οι θεραπείες με φάρμακα που συντηρούν τα τελομερή μπορεί να επιτρέψουν στα διαιρεμένα κύτταρα να αναπαράγονται και να παραμένουν υγιή κατά τρόπο αόριστο. Επίσης, έχει προταθεί ότι μια τέτοια διατήρηση μπορεί να επιβραδύνει τη γήρανση σε ολόκληρους τους οργανισμούς. Όμως δεν έχει αποδειχτεί ότι αυτό μπορεί να κρατήσει μακριά τη γήρανση από τα ζωντανά πλάσματα. Επιπλέον, οτιδήποτε συμβάλλει στην αθανασία των κυτάρων διατρέχει τον κίνδυνο του καρκίνου.

Πιο συγκεκριμένα, κατά τη σύλληψη, κάθε ανθρώπινο τελομερές είναι μήκους περίπου 10.000 ζευγών βάσεων (δηλαδή περίπου 1.666 επαναλαμβανόμενες TTAGGG), ενώ ένα τυπικό χρωμόσωμα είναι περίπου 13 χιλιάδες φορές μακρύτερο (130 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων). Εννέα μήνες αργότερα, στη γέννηση, το μέσο τελομερές είναι το μισό από αυτό που ήταν κατά τη σύλληψη. Τα τελομερή χάνουν κατά μέσο όρο οκτώ υπομονάδες TTAGGG ανά κυτταροδιαίρεση, κι έτσι το μισό από το μήκος του τελομερούς χάνεται λόγω των κυτταροδιαίρεσεων της εμβρυϊκής ανάπτυξης.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι τα ανθρώπινα τελομερή είναι λιγότερα από τα μισά των τελομερών άλλων πρωτευόντων, ενώ τα τελομερή των τρωκτικών είναι πιο μεγάλα από εκείνα των πρωτευόντων.



Εικόνα 9. Απώλεια των τελομερών κατά τις διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις

## ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Σύμφωνα με τις νευροενδοκρινείς θεωρίες, η γήρανση οφείλεται σε αλλαγές που γίνονται στις νευρικές και ενδοκρινείς λειτουργίες του οργανισμού. Η διαδικασία της γήρανσης οφείλεται κυρίως στις μειώσεις του αριθμού των νευρώνων και στις μειώσεις των ορμονών που συνδέονται με αυτούς. Οι νευρώνες δεν διαιρούνται ούτε αντιγράφονται κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, αλλά ούτε και αντικαθίστανται. Πρέπει, επομένως, να υπομένουν ισοβίως μια σειρά προσβολών και να συνδράμουν όχι μόνο στη δική τους επιβίωση αλλά και στην επιβίωση ολόκληρου του οργανισμού. Η γήρανση συνδέεται με μείωση του αριθμού νευροενδοκρινών κυττάρων. Η καθημερινή νευρωνική απώλεια στους ανθρώπους υπολογίζεται σε 50–100 x 10<sup>3</sup> και το γεγονός αυτό οδηγεί σε μια μείωση του βάρους του εγκεφάλου της τάξης του 20% στην ηλικία των 90 ετών.

Πολλές μελέτες έχουν προσδιορίσει τη μείωση της παραγωγής ορμονών με την ηλικία. Ειδικότερα, κάποιες μελέτες έχουν προτείνει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης ως τον κύριο ρυθμιστή της γήρανσης. Οι εγγενείς αποτυχίες σε αυτόν τον άξονα οδηγούν στη μειωμένη απόδοση άλλων ενδοκρινών αδένων.

ων. Με άλλα λόγια, ένα «νευροορμονικό ρολόι» στον εγκέφαλο των θηλαστικών επηρεάζει τη γήρανση μέσω των νευροορμονών. Οι ορμόνες αλλάζουν την έκφραση γονιδίων του DNA σε όλο το σώμα. Η υπόφυση (ο «κύριος αδέννας») υπό την επίδραση του υποθαλάμου μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογία όλων των κυττάρων του σώματος. Όταν η υπόφυση των θηλαστικών αφαιρείται χειρουργικά και χορηγούνται οι απαραίτητες ορμόνες, η μέγιστη διάρκεια ζωής αυξάνεται κατά 30-50%. Τα θηλαστικά μειώνουν με τη θέλησή τους την πρόσληψη τροφής, γεγονός που συνεπάγεται ότι η επιμήκυνση της ζωής μπορεί να οφείλεται κυρίως στη διατροφή με θερμιδικό περιορισμό.

## ΘΕΩΡΙΑ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΠΟΒΛΗΤΩΝ

Κατά τη διάρκεια της ζωής τους, τα κύτταρα παράγουν περισσότερα προϊόντα από όσα μπορούν με κάποιο τρόπο να απεκκρίνουν. Τα προϊόντα απέκκρισης μπορεί να περιλαμβάνουν διάφορες τοξίνες, οι οποίες, όταν συσσωρεύονται σε μεγάλη συγκέντρωση, μπορούν να παρεμποδίσουν την κανονική λειτουργία των κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα τον θάνατό τους.

Τα στοιχεία που στηρίζουν αυτή τη θεωρία είναι η παρουσία της λιποφουσκίνης στα προϊόντα. Τα κύτταρα που βρέθηκαν συνήθως να περιέχουν λιποφουσκίνη είναι κύτταρα που δεν διαιρούνται, όπως στους νευρώνες και το μυοκάρδιο. Μια παρόμοια χρωστική, το κηροειδές, ανιχνεύτηκε και σε κύτταρα που διαιρούνται –όπως τα ηπατοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα– αλλά και τα κύτταρα των νεφρών, των όρχεων, του προστάτη, κ.ά. Η λιποφουσκίνη σχηματίζεται από μια σύνθετη αντίδραση που δεσμεύει το λίπος στα κύτταρα και στις πρωτεΐνες. Αυτά τα απόβλητα συσσωρεύονται στα κύτταρα ως μικροί κόκκοι και αυξάνονται στο μέγεθος ως οι ηλικίες σωμάτων. Επειδή η συγκέντρωση της λιποφουσκίνης αυξάνει με την πάροδο του χρόνου, έχει περιγραφεί ως «στάχτη των ελαττωμένων μεταβολικών πυρκαγιών μας».

Η θεωρία αυτή είναι βασισμένη στη διαπίστωση ότι μια χρωστική, η λιποφουσκίνη, συσσωρεύεται μέσα σε κύτταρα που δεν διαιρούνται. Η λιποφουσκίνη εμφανίζεται ως κιτρινοκαφετί κοκκώδη σωματίδια εγκλεισμού. Οι πιο κοινές

περιοχές της συσσώρευσης αυτής της χρωστικής ουσίας είναι οι όρχεις, το μυοκάρδιο, οι σκελετικοί μύες, το συκώτι, οι νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα. Στο ανθρώπινο μυοκάρδιο το ποσό της χρωστικής είναι ανάλογο με την ηλικία. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η συσσώρευση της λιποφουσκίνης είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τη μέγιστη διάρκεια ζωής<sup>18</sup> των θηλαστικών, εμφανίζεται δε ως αποτέλεσμα των αυτοοξειδωτικών διαδικασιών, η οποία συνδέει αυτή τη θεωρία με τη θεωρία των ελευθέρων ριζών που ήδη συζητήθηκε.

### ΠΡΩΩΡΗ ΓΗΡΑΝΣΗ



Το άτομο που απεικονίζεται στη φωτογραφία ήταν ένα δεκαπεντάχρονο αγόρι που έπασχε από πρόωρη γήρανση. Πέθανε στα 16 του (το 2004) από ανακοπή καρδιάς. Τα άτομα που πάσχουν από πρόωρη γήρανση είναι ελάχιστα και ο μέσος όρος ζωής τους είναι τα 13 χρόνια. Τα αγόρι στην φωτογραφία ήταν το πιο ηλικιωμένο άτομο που έπασχε από τη συγκεκριμένη γενετική ασθένεια, το σύνδρομο Hutchinson-Gilford. Το

σύνδρομο αυτό θεωρείται ότι προκύπτει από μια σπάνια μετάλλαξη. Το σύνδρομο πρόωρης γήρανσης του Hutchinson-Gilford είναι μια εξαιρετικά σπάνια γενετική ασθένεια που επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης κατά επτά φορές περίπου. Συνεπώς, λόγω αυτής της επιταχυνόμενης γήρανσης ένα δεκάχρονο παιδί θα παρουσιάζει παρόμοια αναπνευστικά, καρδιαγγειακά και αρθρικά προβλήματα με έναν εβδομηντάχρονο.

Η πρόωρη γήρανση προσβάλλει 1 στα 4 εκατομμύρια άτομα. Στον εικοστό αιώνα έχουν αναφερθεί λίγο περισσότερες από 100 περιπτώσεις. Παγκοσμίως, αυτή τη στιγμή υπάρχουν 30-40 περιπτώσεις πρόωρης γήρανσης. Τα παιδιά με πρόωρη γήρανση προέρχονται από διάφορες χώρες του κόσμου. Στα φυσικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα των παιδιών αυτών περιλαμβάνονται ο νανισμός, το зарωμένο δέρμα όπως των ηλικιωμένων, η φαλάκρα και η

γαμψή μύτη. Η διανοητική τους ανάπτυξη όμως είναι ισοδύναμη με των άλλων παιδιών της ηλικίας τους.

Φαίνεται, επομένως, ότι η κανονική διαδικασία γήρανσης τρέχει απίστευτα γρήγορα. Δηλαδή φαίνεται ότι ίσως η μετάλλαξη που δημιουργεί το σύνδρομο Hutchinson-Gilford έχει επιπτώσεις σε κάποιο βιολογικό ρολόδι γήρανσης το οποίο ελέγχει τον ρυθμό της ανθρώπινης γήρανσης. Υπάρχουν όμως μερικά γεγονότα που δεν ταιριάζουν με αυτήν την εικόνα. Για παράδειγμα, οι εγκέφαλοι των παιδιών με σύνδρομο Hutchinson-Gilford ιστολογικά είναι φυσιολογικοί, χωρίς τα ινίδια που δημιουργούνται κατά τη νόσο Alzheimer. Το κύριο πρόβλημα είναι ότι πραγματικά δεν ξέρουμε εάν το σύνδρομο Hutchinson-Gilford αντιπροσωπεύει πραγματικά την επιταχυνόμενη γήρανση ή εάν η ομοιότητα με τη γήρανση είναι μόνο επιφανειακή.

Μια πιο κοινή μορφή πρόωρης γήρανσης είναι το σύνδρομο Werner, μια κληρονομική ασθένεια με συμπτώματα όμοια με αυτά της πρόωρης γήρανσης. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό αναπτύσσουν πρόωρα πολλές ηλικιακές ασθένειες –συμπεριλαμβανομένων της αρτηριοσκλήρωσης, των κακοηθών νεοπλασμάτων, του τύπου II διαβήτη, της οστεοπόρωσης, του καταρράκτη, της απώλειας μαλλιών, της ατροφίας του δέρματος–, ό,τι τελοσπάντων συνοδεύει τη γήρανση, εκτός από τη νόσο Alzheimer και την υπέρταση. Σε ιστοκαλλιέργειες, η διάρκεια ζωής των κυττάρων των ασθενών με σύνδρομο Werner είναι μειωμένη σε σύγκριση με τα κύτταρα ατόμων της ίδιας ηλικίας, ενώ μοιάζουν περισσότερο με τα κύτταρα των ηλικιωμένων. Οι περισσότεροι από τους πάσχοντες από την εν λόγω γενετική βλάβη πεθαίνουν πριν από την ηλικία των 50 ετών. Το γονίδιο που συνδέεται με το σύνδρομο Werner φαίνεται ότι είναι μια DNA ελικάση, η οποία έχει κλωνοποιηθεί. Είναι γνωστόν ότι οι ελικάσες συμμετέχουν στην επιδιόρθωση, την αντιγραφή και την έκφραση του γενετικού υλικού.

## ΥΠΕΡΑΙΩΝΟΒΙΟΙ

Η Γαλλίδα Jeanne Calment πέθανε σε ηλικία 122 ετών, 5 μηνών και 14 ημερών, έχοντας τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής που έχει καταγραφεί και συνε-



πώς το μεγαλύτερο χρόνο αναμνήσεων. Ο Vincent Van Gogh συνήθιζε να αγοράζει χρώματα από το κατάστημα της οικογένειάς της, στην Arles και μάλιστα ο καλλιτέχνης έκανε κακή εντύπωση στην τότε νεαρή Jeanne: ήταν άσχημος, οξύθυμος και βρωμούσε οινόπνευμα, είπε στους δημοσιογράφους. Απέδωσε τη μακρομέρυσή της σε πολλούς παράγοντες: στο ελαιόλαδο, το κρασί και στην αίσθηση του χιούμορ. «Έχω μόνο μια ρυτίδα», είπε χαρακτηριστικά, «και κάθομαι σε αυτήν».

Οι περισσότεροι, φυσικά δεν μπορούν να αναμένουν τη μακροζωία της Calment.

Το ποσοστό είναι ένας στα έξι δισεκατομμύρια, επισημαίνουν κάποιοι γεροντολόγοι, αλλά ο αριθμός των υπεραιώνθιων αυξάνεται κατ' έτος. Σύμφωνα με την απογραφή του 1999, υπήρχαν περίπου 72.000 υπεραιώνθιοι στις ΗΠΑ, αριθμός που αναμένεται να φθάσει τις 850.000 κατά τα επόμενα 50 έτη. Ακόμα σημαντικότερο είναι ότι το ποσοστό ανικανότητας σε όλες τις ηλικίες, ακόμα και στους πολύ ηλικιωμένους, έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Διάφοροι ερευνητές, από γενετιστές μέχρι δημοσιογράφους, προσεγγίζουν τους πολύ ηλικιωμένους και προσπαθούν να αντλήσουν πληροφορίες και κατόπιν να εξαγάγουν συμπεράσματα για το πώς όλοι μας θα μπορούσαμε να καταφέρουμε να ζούμε υγιείς για περισσότερο χρόνο.

Σύμφωνα με μια έρευνα στην οποία εξετάστηκαν 144 υπεραιώνθιοι με ακέραια νοσητική κατάσταση, το μυστικό της μακροζωίας είναι ότι... δεν υπάρχει μυστικό! Μάλιστα, μερικά από τα άτομα της μελέτης κάπνιζαν, ήταν παχύσαρκα ή έπιναν πολύ. Γενικά, όμως, παρέμειναν δραστήριοι σε όλη τους τη ζωή, έτρωγαν πρόγευμα τακτικά και κατανάλωναν άφθονη βιταμίνη Α και καροτενοειδή, τρώγοντας φρούτα και λαχανικά. Από ψυχολογικής άποψης και στάση ζωής είχαν επιλύσει τα προβλήματά τους, δεν αμφέβαλλαν για τον εαυτό τους,



τον προστάτευαν πολύ κι επίσης ήθελαν να τα ανακαλύψουν όλα μόνοι τους. Είχαν, με έναν λόγο, ενδιαφέροντα στη ζωή τους. Γενικά, υπήρχε μια ποικιλομορφία στις συνήθειες των ατόμων της μελέτης τέτοια που ο καθένας μας μπορεί να βρει. Έτσι, η ποικιλομορφία αυτή δίνει σε όλους μας το δικαίωμα να ελπίζουμε ότι είμαστε σε θέση να ζήσουμε περισσότερο. Συνεπώς, τα κίνητρα και η στάση ζωής είναι εξίσου σημαντικά με τα γονίδια.

## ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Πολλά πειράματα έχουν γίνει και συνεχίζονται να γίνονται σε διάφορους πρότυπους οργανισμούς σχετικά με τη γήρανση σε γονιδιακό επίπεδο. Θα πρέπει βεβαίως να έχουμε υπόψη μας ότι εξετάζοντας άλλους οργανισμούς δεν θέλουμε απλά να καταλάβουμε γιατί αυτοί ζουν λιγότερο ή περισσότερο, αλλά να μάθουμε γιατί εμείς γερνάμε. Δεδομένου ότι η ανθρώπινη διαδικασία γήρανσης διαρκεί δεκαετίες, είναι σχεδόν αδύνατο να μελετηθεί *in vivo* στους ανθρώπους. Επομένως, πρέπει να προσφύγουμε σε μοντέλα οργανισμών και να επεκτείνουμε κατόπιν τα συμπεράσματα στην ανθρώπινη γήρανση. Ωστόσο, η επιλογή των μοντέλων στα οποία θα γίνει η μελέτη της γήρανσης δεν είναι απλή.

Η χρησιμοποίηση κάποιων οργανισμών μπορεί να αποδειχθεί ακατάλληλη να συγκριθεί με τη γήρανση του ανθρώπου, δεδομένου ότι μπορεί να μεταποπίσει την εστίαση της έρευνας σε μονοπάτια που ενδεχομένως σχετίζονται με τη γήρανση σε ένα ορισμένο μοντέλο, αλλά είναι άσχετα με τη γήρανση του ανθρώπου. Εάν για παράδειγμα χρησιμοποιηθεί το αρσενικό των αυστραλιανών ποντικιών *Anthecinus stuartii* ως μοντέλο οργανισμού για τη μελέτη της γήρανσης, προσκρούουμε στο γεγονός ότι έχουν ένα παράξενο φαινότυπο που ονομάζεται «Big Bang αναπαραγωγή». Μία φορά τον χρόνο, κατά τη διάρκεια της εποχής του ζευγαρώματος, τα αρσενικά αυτού του είδους παρουσιάζουν τόσο αυξημένη λίμπιντο ώστε είναι ανίκανα να φάνε και τελικά



πεθαίνουν από σεξουαλικό στρες. Παρόλο που αυτή η διαδικασία οδηγεί στον θάνατο, είναι πολύ διαφορετική από τη βαθμιαία εξασθένηση των ανθρώπων, κι έτσι τα *Anthecinus* δεν φαίνεται να είναι το κατάλληλο μοντέλο για τη μελέτη της ανθρώπινης γήρανσης. Αλλά ακόμα κι αν δεν χρησιμοποιήσουμε ένα τέτοιο ακραίο παράδειγμα, είναι πολύ δύσκολο να ειπωθεί εάν ένας οργανισμός είναι αντιπροσωπευτικός για τη μελέτη της ανθρώπινης γήρανσης ή όχι.

Οι κυτταρικές σειρές είναι ένα μοντέλο που χρησιμοποιείται για τη μελέτη της ανθρώπινης γήρανσης, έχοντας ως σημαντικό πλεονέκτημα το γεγονός ότι μπορούν να μελετηθούν τα ανθρώπινα κύτταρα και να επικεντρωθούν οι ερωτήσεις στη βιολογία του ανθρώπου. Εντούτοις, τα κυτταρικά μοντέλα έχουν αρκετά μειονεκτήματα και μπορεί τα *in vitro* αποτελέσματα να μην είναι αντιπροσωπευτικά όσων συμβαίνουν *in vivo*. Άρα, τα μοντέλα ζωικών οργανισμών συνιστούν μια αναγκαστική επιλογή για τη μελέτη της γήρανσης και ένα μεγάλο μέρος όσων γνωρίζουμε για τη γήρανση προέρχεται σήμερα από αυτά. Οι σύντομοι κύκλοι ζωής μερικών οργανισμών –όπως της *Drosophila melanogaster* ή του *Caenorhabditis elegans*– τα κάνουν προσπάθια στη μελέτη της γήρανσης, αλλά ακόμη και τα ποτίκια που έχουν αρκετά μεγάλη διάρκεια ζωής χρησιμοποιούνται στην έρευνα αφού είναι πιο κοντά στον άνθρωπο εξελικτικά. Μονοκύτταροι οργανισμοί, ειδικότερα η ζύμη *Saccharomyces cerevisiae*, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην έρευνα της γήρανσης και πολλές μεταλλάξεις έχουν χαρακτηριστεί ως συμμετέχουσες στη γήρανση της ζύμης.

## ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗΣ

Στις μέρες μας δεν έχει αναπτυχθεί η ιατρική της αντιγήρανσης κι ο όρος χρησιμοποιείται για εμπορικούς και ιατρικούς σκοπούς. Ωστόσο, είναι πολύ πρόωμο να μιλούμε για μεθόδους αντιγήρανσης πριν καν διασαφηνιστούν οι διάφοροι μηχανισμοί ώστε να μπορεί να παρέμβει αποτελεσματικά η ιατρική επιστήμη. Όμως υπάρχει και σήμερα ακόμη η άποψη ότι μπορούμε να παρέμβουμε αποτελεσματικά, με τις λίγες γνώσεις που έχουμε, στο θέμα αυτό. Όπως δεν χρειάζεται να μάθουμε πώς λειτουργεί ένα αυτοκίνητο προκειμένου να το

οδηγήσουμε, ίσως κατ' ανάλογο τρόπο δεν χρειάζεται να μάθουμε τα πάντα για τη γήρανση προκειμένου να τη θεραπεύσουμε<sup>19</sup>. Συγκεκριμένα, προτείνεται μια σειρά θεραπειών ικανών να σταματήσουν ή και να αντιστρέψουν τη γήρανση, χωρίς να είναι απαραίτητη η γνώση των μηχανισμών που την προκαλούν. Μόνο που η αντιστροφή των αλλαγών της γήρανσης θα απαιτήσει τεχνολογίες ή θεραπείες που δεν είναι ακόμα διαθέσιμες. Σε αυτές περιλαμβάνονται η θεραπεία με βλαστοκύτταρα για αντικατάσταση των παλαιών κυττάρων, η χρησιμοποίηση ενζύμων για αποικοδόμηση ορισμένων μορφών κυτταρικών υπολειμμάτων, τεχνολογίες έκφρασης γονιδίων που επιτρέπουν την ενσωμάτωση γονιδίων σε υψηλή απόδοση και βιωσιμότητα και απομάκρυνση παλαιών κυττάρων.

Η ιδέα ότι η θεραπεία της γήρανσης μπορεί να είναι δυνατή προτού κατανοήσουμε τη διαδικασία της είναι αμφισβητήσιμη. Μόνο αν γνωρίζουμε τους μηχανισμούς που ελέγχουν τον ρυθμό της γήρανσης θα γνωρίζουμε ποιους δρόμους χρειάζεται να στοχεύσουμε για την αναχαίτιση της γήρανσης ή και το σταμάτημά της, αν όχι και την αναζωογόνηση των λειτουργιών. Αυτή τη στιγμή τα λίγα που ξέρουμε είναι οι αλλαγές που υφίστανται οι άνθρωποι καθώς γερνούν, στοιχεία που προέρχονται από μελέτες σε επίπεδο ιστών και οργάνων. Γνωρίζουμε ότι καθώς γηράσκουν τα άτομα υπόκεινται σε συγκεκριμένες αλλαγές, αλλά δεν γνωρίζουμε ποιος είναι ο μηχανισμός που τις προκαλεί ούτε γιατί συμβαίνουν. Σε κυτταρικό και γενετικό επίπεδο, οι γνώσεις μας σχετικά με τη διαδικασία της γήρανσης είναι περιορισμένες, αν και έχει ήδη προσδιοριστεί ότι αρκετά γονίδια ελέγχουν τη γήρανση στους υπό μελέτη οργανισμούς. Θα πρέπει ίσως να μάθουμε για τους μηχανισμούς που προκαλούν τη γήρανση και κατόπιν να προβούμε σε αποτελεσματικές θεραπείες.

Η υπάρχουσα ιατρική της αντιγήρανσης υπόσχεται αυξανόμενη μακροζωία και βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Η θεωρία της εστιάζεται στο ότι οι περισσότερες ασθένειες που συνδέονται με τη γήρανση μπορούν να αποτραπούν, ή τουλάχιστον να επιβραδυνθούν, μέσω της βέλτιστης λειτουργίας του οργανισμού. Ως τεχνικές της χρησιμοποιούνται η διατροφή, η καλή φυσική κατάσταση και μια σειρά συμπληρωματικών θεραπειών, όπως βιταμίνες, ανόργανα άλατα, βότανα και φυσικές ορμόνες.

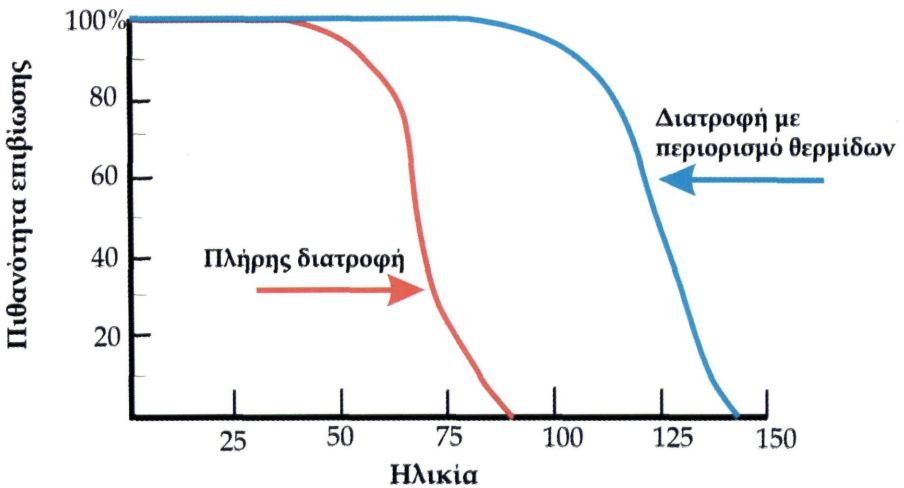
Η γήρανση, τουλάχιστον με τα σημερινά δεδομένα, δεν μπορεί να αποτραπεί, απλά μπορούμε τουλάχιστον να επιμηκύνουμε το προσδόκιμο της ζωής μας και να έχουμε καλύτερη υγεία. Για παράδειγμα, μια περιορισμένη διατροφή σε θερμίδες αλλά πλούσια στα απαραίτητα συστατικά (βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, κ.λπ.) μπορεί να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής και ταυτόχρονα να τη βελτιώσει. Θα αναφερθούν διάφοροι τρόποι ή ουσίες που χρησιμοποιεί η ιατρική αντιγήρανσης και οι οποίες προβάλλονται με αξιώσεις. Κατά μία έννοια, ακόμα και η ασπιρίνη χρησιμοποιείται ενάντια στη γήρανση, εφόσον βοηθά στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, συνεπώς και κάθε φάρμακο που βοηθά στην πρόληψη ή στη θεραπεία μιας πάθησης.

Τα τελευταία χρόνια, μέσα από την επιστημονική έρευνα και την πρόοδο στον τομέα της διατροφής και της διαβολογίας, έχουν ανακαλυφθεί και διερευνηθεί κάποιες ουσίες, όχι τόσο γνωστές κατά τα παλιότερα χρόνια, οι οποίες φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην καλύτερη λειτουργία του οργανισμού μας και στην πρόληψη σοβαρών παθήσεων. Έτσι μάθαμε περισσότερα για τα ω-λιπαρά οξέα, το φολικό οξύ, τις φυτικές ίνες, κ.ά.

### **ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟ ΑΡΙΘΜΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ**

Ο μόνος γνωστός τρόπος που στηρίζεται σε πειραματικά δεδομένα από άλλους οργανισμούς αλλά και από την εμπειρία από τη ζωή διαφόρων ομάδων πληθυσμών για επιμήκυνση της διάρκειας ζωής του ανθρώπου είναι η διατροφή με λιγότερες θερμίδες από το κανονικό. Οι ακριβείς μηχανισμοί στους οποίους οφείλεται η επιμήκυνση της διάρκειας ζωής δεν είναι γνωστοί. Επειδή η διατροφή με περιορισμένες θερμίδες έχει αρνητική επίπτωση στη γονιμότητα, θα πρέπει να είναι πλούσια σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, κ.ά.

Μολονότι έχουμε πολύ καλά αποτελέσματα αν εφαρμόσουμε αυτή τη θεραπευτική αγωγή αντιγήρανσης, είναι δύσκολο να εφαρμοστεί από τους περισσότερους ανθρώπους.



Εικόνα 10. Η πιθανότητα επιβίωσης σε συνάρτηση με την ηλικία για κανονική διατροφή (κόκκινο) και διατροφή με περιορισμό των θερμίδων (γαλάζιο). Το σχεδιάγραμμα είναι υποθετικό για τους ανθρώπους, κατ' αναλογία με πειράματα που έγιναν σε άλλους οργανισμούς.

## ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες σχετίζονται με την ιατρική αντιγήρανσης γιατί καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες ενοχοποιούνται για τη συσσώρευση βλαβών στο κύτταρο. Όπως προαναφέρθηκε, οι ελεύθερες ρίζες είναι φορτισμένα άτομα ή μόρια που θεωρούνται ιδιαίτερα επιβλαβή για τα κύτταρα και συμβάλλουν στη γήρανση καθώς και σε ορισμένες ασθένειες. Στα κύτταρά μας δημιουργούνται συνεχώς ελεύθερες ρίζες οι οποίες φυσιολογικά εξουδετερώνονται ενδογενώς στις γνωστές αντιοξειδωτικές ενώσεις που περιγράφονται:

### Αντιοξειδωτικές ουσίες:

Βιταμίνες E, C, A, Β6, Β12

Λυκοπένιο-Καροτενοειδή

α-Λιποϊκό οξύ

Σελήνιο ή άλλα ιχνοστοιχεία

Ρεσβερατρόλη (κρασί)

Σε περίπτωση όμως που η συγκέντρωσή τους αυξηθεί κατά πολύ, και πολλές φορές ο τρόπος ζωής συντείνει σε αυτό (σιγρες, κάπνισμα, ηλιακή ακτινοβολία, ατμοσφαιρική ρύπανση, κ.λπ.) τότε το κύτταρο δεν μπορεί να τις αντιμετωπίσει μόνο του. Η λήψη αντιοξειδωτικών ουσιών θεωρείται ότι βοηθά τον οργανισμό και μπορεί να προλαμβάνει έτσι διάφορες μορφές καρκίνου, πρόωρης γήρανσης του δέρματος κ.ά. Οι βιταμίνες Α, C, E, Β6, Β12, το φολικό οξύ, το σελήνιο, τα καροτενοειδή, τα φλαβονοειδή θεωρούνται αντιοξειδωτικές ουσίες.

### **ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Οι ορμόνες και διάφορες άλλες ενώσεις θεωρείται ότι συμβάλλουν στους μηχανισμούς της αντιγήρανσης. Ο καλύτερος τρόπος για να πάρει αυτές τις ουσίες ο οργανισμός είναι το άτομο να καταναλώνει ποικιλία φρούτων και λαχανικών. Αν δεν μπορούμε να πάρουμε όλες τις θρεπτικές ουσίες από τα τρόφιμα, τότε θα πρέπει να παίρνουμε συμπληρώματα αλλά πάντα μετά από σύσταση των γιατρών. Για παράδειγμα, οι καπνιστές που παίρνουν συμπληρώματα β-καροτίνης αντί να κάνουν καλό στον εαυτό τους μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου των πνευμόνων. Παρακάτω αναφέρονται οι γνωστότερες ουσίες που χρησιμοποιεί η ιατρική αντιγήρανσης:

#### **Ορμόνες:**

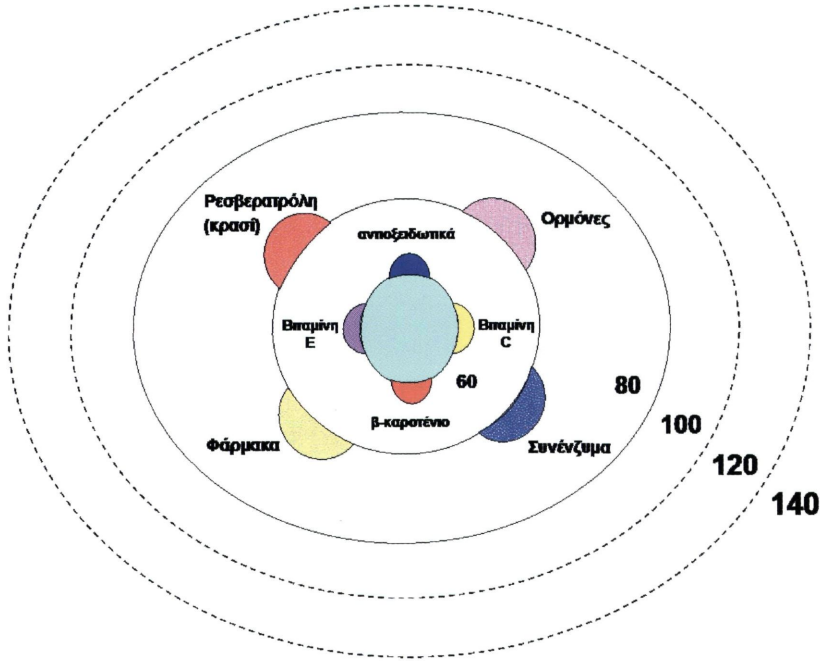
Αυξητική ορμόνη  
Μελατονίνη  
Δευδροεπιανδροστερόνη  
Πρεγνενολόνη  
Τεστοστερόνη  
Οιστρογόνα-προγεστερόνη

#### **Άλλες ουσίες:**

Ακετυλο-καρνιτίνη  
Συνένζυμο Q10 ή Q (Ουβικινόνη)  
Κυστεΐνη-Προκυστεΐνη  
NADH  
Πικολινικό οξύ  
Βασιλικός πολτός

## ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΓΙΑ ΜΑΚΡΟΖΩΙΑ

Με βάση όλα τα παραπάνω και με σκοπό να μπουν τα θεμέλια των γνώσεών μας για την επιστήμη της αντιγήρανσης, προτείνεται το εξής μοντέλο:



Εικόνα 11. Μοντέλο των υπεραιώνων κύκλων ζωής

Στο μοντέλο αυτό απεικονίζεται με κύκλους ο ρόλος της καλής διατροφής και υγείας, ώστε με όλα τα παραπάνω να είναι δυνατόν να εξασφαλίσουμε κύκλους επιθυμητούς προς τα 80, 100 ή και 120 χρόνια ζωής.

## ΗΘΙΚΟΙ ΚΑΙ ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Η προοπτική επιμήκυνσης της ανθρώπινης ζωής σε συνδυασμό με την παρατεταμένη διάρκεια της νεότητας χαιρετίζεται από όλους τους ανθρώπους. Ποιος δεν θα ήθελε να προστεθούν περισσότερα υγιή χρόνια στη ζωή του; Κανένας

δεν απολαμβάνει την προοπτική του σωματικού εκφυλισμού και της παρακμής των τελευταίων του χρόνων: προφανώς όλοι θέλουμε να ζήσουμε περισσότερο και καλύτερα. Τα πλεονεκτήματα της καλής υγείας και της αιώνιας νεότητας είναι πολύ σαφή και ισχυρά, υπάρχουν όμως και πολλά μειονεκτήματα:

1. Αλλαγή κοινωνίας (κοινωνικές ασφαλίσσεις)
2. Οικονομία (συντάξεις)
3. Υπερπληθυσμός
4. Θεραπείες μόνο για πλουσίους
5. Εξοικείωση ενός υπερήλικα με νέες ιδέες και αντιλήψεις

Μια αλλαγή στον ανθρώπινο κύκλο θα έχει σίγουρα σοβαρές συνέπειες και θα θέσει πολλά ηθικά διλήμματα, με αποτέλεσμα να σκύψουμε με σοβαρότητα στα προβλήματα που τυχόν δημιουργηθούν. Ένα ζήτημα που δεν θα μας απασχολήσει είναι το οικονομικό όπως τίθεται από πολλούς, ότι δηλαδή η σταδιακή αύξηση του μέσου όρου ζωής θα δυναμπίσει τα θεμέλια των συντάξεων, των κοινωνικών ασφαλίσεων, κ.λπ., και γενικότερα τον κοινωνικό ιστό, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες.

Τι θα συμβεί λοιπόν με μια σημαντική παράταση στη ζωή του ανθρώπου; Ορισμένοι που ασχολούνται με τη βιοηθική έχουν ήδη εκφράσει τη φρίκη τους στη σκέψη και μόνο μιας παράτασης ζωής. Πολλοί εναντιώνονται στην ιδέα αυτή και φέρνουν ως παράδειγμα το έργο του Jonathan Swift *Τα ταξίδια του Γκιούλιβερ*. Ο συγγραφέας, με τη μορφή των εξασθλιωμένων γέρων Struldbruggs,



Εικόνα 12. Οι γέροντες Struldbruggs, όπως απεικονίζονται σε εικονογραφημένο βιβλίο του Jonathan Swift *Τα ταξίδια του Γκιούλιβερ*



θέτει το ζήτημα της αθανασίας του ανθρώπου χωρίς τη νεότητα αλλά με συνεχόμενη αιώνια γήρανση. Οι αθάνατοί του γερούν και η φθορά συνεχίζεται για πάντα έτσι ώστε να μη βρίσκουν πλέον καμία ευχαρίστηση. Η μνήμη τους είναι ασθενής, με αποτέλεσμα να μην είναι χρήσιμοι μεταδίδοντας σε άλλους ανθρώπους τις εμπειρίες και τις γνώσεις τους. Στο μυθιστόρημα τίγεται το θέμα των αιώνιων γηρατειών κι όχι απλά η επιμήκυνση της ζωής με σημαντική επέκταση της νεότητας.

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που προβλέπεται ότι θα δημιουργηθεί είναι αυτό του υπερπληθυσμού. Σε ένα μεγάλο μέρος του ανεπτυγμένου κόσμου τα ποσοστά γέννησης συνεχίζουν μια μακροχρόνια πτωτική πορεία, ενώ σε κάποιες χώρες το ποσοστό θανάτου υπερβαίνει το ποσοστό γέννησης και μόνο η μετανάστευση αποτρέπει τη μείωση των πληθυσμών (πράγμα που συμβαίνει και στην Ελλάδα). Για να διατηρηθεί σταθερός ένας πληθυσμός, κάθε γυναίκα πρέπει να φέρει στον κόσμο κατά μέσον όρο 2,1 παιδιά. Σε πολλές χώρες το ποσοστό γέννησης είναι μικρότερο από αυτό: παραδείγματος χάριν στην Ιταλία και στη χώρα μας που θεωρούνται από τις γεροντότερες χώρες του κόσμου, ο πραγματικός αριθμός παιδιών ανά γυναίκα υπολογίστηκε σε 1,2 για το 1999. Τέτοιες τάσεις θα μπορούσαν, μακροπρόθεσμα, να επιφέρουν σφαιρική μείωση στον πληθυσμό. Η πρόοδος στην ιατρική, η βελτιωμένη διατροφή και οι καλύτερες συνθήκες υγιεινής μείωσαν τη βρεφική θνησιμότητα κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα. Αυτό έχει οδηγήσει βεβαίως σε δραματική αύξηση του πληθυσμού της γης, αλλά κανένας λογικός άνθρωπος δεν θα υποστήριζε ότι η μείωση της βρεφικής θνησιμότητας ήταν ανεπιθύμητη.

Ένα άλλο ζήτημα που αναφέρεται είναι η πρόσβαση στη θεραπεία της γήρανσης. Η αύξηση της διάρκειας ζωής ενδεχομένως μέσω θεραπειών μόνο για πλούσιους θα δημιουργούσε μεγάλες κοινωνικές εντάσεις. Θα οδηγούσε σε περαιτέρω συγκέντρωση του πλούτου και σε άμβλυνση των ανισοτήτων. Η πρόσβαση στην τεχνολογία της παράτασης ζωής πρέπει να θεωρηθεί θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα, όπως η πρόσβαση στην εκπαίδευση.

## ΤΙ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΠΕΡΙΜΕΝΟΥΜΕ

Ορισμένες σκέψεις που μπορούμε σήμερα να κάνουμε είναι οι εξής:

1. Η γνώση των γονιδίων και παραγόντων που σχετίζονται με τη γήρανση θα βοηθήσει στη μελέτη της γήρανσης. Θα πρέπει να μελετηθούν τα πιο κοινά ή με μεγάλη ομολογία γονίδια που σχετίζονται με τον μηχανισμό της γήρανσης.
2. Η θεραπεία με βλαστοκύτταρα για αντικατάσταση των παλαιών και γηρασμένων κυτάρων πιθανόν να βοηθήσει και να δώσει ελπίδες για μακροζωία.
3. Η χρήση συγκεκριμένων ενζύμων για αποικοδόμηση κυτταρικών καταλοίπων θα μπορεί να αποφορτίζει τα κύτταρα και να τα καθιστά περισσότερο λειτουργικά.
4. Οι νέες τεχνολογίες έκφρασης επιλεγμένων γονιδίων (τελομεράσης, ενζύμων που συμμετέχουν σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, κ.λπ.).

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Δεν γνωρίζουμε τι μας επιφυλάσσει το μέλλον. Έχει εξάλλου αποδειχτεί ότι ακόμα και μεγάλες διάνοιες απέτυχαν παταγωδώς να προβλέψουν –πολλές φορές έστω και στο ελάχιστο– τις μελλοντικές ανακαλύψεις. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα ενός κολοσσού της επιστήμης, του Λόρδου Κέλβιν, ο οποίος προς το τέλος της δεκαετίας του 1880 προανήγγειλε ότι οι σημαντικότερες ανακαλύψεις έχουν γίνει. Οι επιστήμονες πλέον αυτό που έχουν να κάνουν είναι να καθορίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα διάφορα μεγέθη, να βάζουν για παράδειγμα περισσότερα δεκαδικά στην ταχύτητα του φωτός. Η διασκέδαση της πραγματικής ανακάλυψης, υποστήριξε, ανήκε στο παρελθόν. Ωστόσο, μέσα στα επόμενα 20 χρόνια ανακαλύφτηκε η ραδιενέργεια και τα διάφορα σωματίδια των ατόμων, διατυπώθηκε η θεωρία της σχετικότητας και η κβαντική θεωρία, οι βιολόγοι ανακάλυψαν τη μεντελική γενετική και γενικά όλες οι επιστήμες έκαναν εκπληκτικές και επαναστατικές καινοτομίες. Ας ελπίσουμε ότι στις προσεχείς δεκαετίες οι ερευνητές θα σημειώσουν σημαντικά βήματα προς την κατανόηση των μηχανισμών που θα εκπληρώσουν την προσδοκία του ανθρώπου για μακροζωία και ευζωία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Buss L.W., *The evolution of individuality*, Princeton, Princeton University Press, 1987.
2. Williams G.C., (1997) The pony fish's glow. Στα ελληνικά «Σχέδιο και σκοπός στη Φύση» εκδόσεις Κάτοπτρο, Αθήνα, 2001.
3. Martinez D.E., "Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra", *Exp. Gerontol*, 33(1998), 217-225.
4. Weismann A., *Über die Dauer des Lebens*. Verlag von Gustav Fisher, Jena, Germany, 1882.
5. Leonid A., Gavrilov L.A. and Gavrilova N.S., "Evolutionary theories of aging and longevity", *The Scientific World JOURNAL* 2(2002), 339-356.
6. Gavrilov L.A. and Gavrilova N.S., *The Biology of Life Span: A quantitative approach*, Harwood Academic Publisher, New York, 1991.
7. Carrel A., "On the permanent life of tissues outside of the organism", *J. Exp. Med.* 15(1912), 516-528
8. Medawar P.B., *An unsolved problem of Biology*, H.K. Lewis, London, 1952.
9. Williams G.C., "Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence", *Evolution* 11(1957), 398-411.
10. McCay C.M., Crowell M.F. and Maynard L.A., "The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size", *J. Nutr.* 10(1935), 63-79.
11. Bodkin N.L., Alexander T.M., Ortmeyer H.K., Johnson E., Hansen B.C., "Mortality and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term restriction", *J. Geront. Biol. Sci.* 58A(2003), 212-219.
12. Weindruch R. and Walford R.L., *The retardation of aging and disease by dietary restriction* C.C. Thomas, Springfield, IL., 1988.
13. Harman D., "Ageing: a theory based on free radical and radiation chemistry), *Journal of Gerontology* 11(1956), 298-300.
14. Cutler R.G., "Antioxidants and aging", *Am. Clin. Nutr.* 53(1991), 373-379.
15. Sies H., *Oxidative Stress: Introductory Remarks*, Academic Press, USA, 1985, σσ. 1-7.
16. Wick G., Jansen-Dürr P., Berger P., Blasko I. and Grubeck-Loebenstien B., "Disease of aging", *Vaccine* 18(2000), 1567-1583.

17. Harley C.B, Futcher A.B and Greider C.W., "Telomeres shorten during aging of human fibroblasts", *Nature* 345(1990), 458-460.
18. Martin G.M., "Cellular ageing: postreplicative cells. A review (Part II)", *American Journal of Pathology* 89(1977), 513-530.
19. De Grey A.D., "An engineer's approach to the development of real anti-aging medicine", *Sci Aging Knowledge Environ*, VP1, 2003.