



ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

Επιστημονικές - Επιμορφωτικές Διαλέξεις

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οκτώβριος 1993 - Ιούνιος 1994

ISBN: 960 - 7094 - 35 - 2

© 1994, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (Ε.Ι.Ε.)

Υπεύθυνη των Ειδικών Μορφωτικών Εκδηλώσεων:

κ. Ελ. Γραμματικοπούλου

Τηλ.: 7246618 και 7229811 (224 εσωτ.), Fax: 7246618

Σχεδίαση, παραγωγή: SINGULAR PUBLICATIONS

Ασκληπιού 154, 11471 Αθήνα

Τηλ.: 6462716 - 6461713, Fax: 6452570



Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, στην προσπάθειά του να συμβάλει και να προσφέρει στην ανάπτυξη της πνευματικής ζωής του τόπου μας, συνέχισε τις Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις και κατά την περίοδο 1993 - 1994.

Σκοπός των εκδηλώσεων αυτών είναι η παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στο χώρο των θετικών και των ανθρωπιστικών επιστημών καθώς και η προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας.

Επειδή η αλματώδης ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας των τελευταίων ετών είχε ευεργετικές επιπτώσεις στην Ιατρική, τόσο στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας των ασθενειών, όσο και στη διάγνωση και θεραπείας τους, θεωρήθηκε επίκαιρο και ουσιαστικό να ξεκινήσει ο πρώτο κύκλος των ομιλιών, για το διάστημα από 19 Οκτωβρίου 1993 - 18 Ιανουαρίου 1994, με το γενικό τίτλο: **“Η Μοριακή Βάση των Ασθενειών”**. Κατά το τελευταίο ημίωρο ακολουθούσε συζήτηση μεταξύ ομιλητού και ακροατών.

Τα κείμενα που περιλαμβάνονται στον παρόντα τόμο αποτελούν τα απομαγνητοφωνημένα κείμενα των διαλέξεων, που έγιναν στο Αμφιθέατρο “Λ. Ζέρβας” του ΕΙΕ.

Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών επιθυμεί και από τη θέση αυτή να ευχαριστήσει τους ομιλητές και όλους όσους συνετέλεσαν στην επιτυχία του κύκλου αυτού. Ειδικότερα: τον ερευνητή του Ε.Ι.Ε. Δρ. Μ.Γ. Παπαδόπουλο, ο οποίος είχε την ευθύνη της επιλογής του θέματος αυτού και τους Δρ. Γ. Σακελλάρη, ερευνητή του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ε.Ι.Ε. και το Ίδρυμα Μποδοσάκη, για την οικονομική τους υποστήριξη, χωρίς την οποία δεν θα ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί η έκδοση του τόμου αυτού.

Περιοχόμενα

Μοριακή Βάση των Ασθενειών

19 Οκτωβρίου 1993	Κ. Σέκερης “Η Σημασία της Μοριακής Βιολογίας στην Ιατρική” _____ 1
25 Οκτωβρίου 1993	Σ. Κυρτόπουλος “Ο Καρκίνος και τα Αίτιά του: Περιβαλλοντικοί και ενδογενείς παράγοντες” _____ 19
2 Νοεμβρίου 1993	Σ. Κοτταρίδης “Η Συμβολή της Ιολογίας στην Κατανόηση του Καρκίνου και του AIDS” _____ 45
16 Νοεμβρίου 1993	Ι. Νίκολης “Χαοτική Δυναμική: Μια κατ’ εξοχήν “χρήσιμη” επιστήμη (Εφαρμογή στη Φυσική και Βιολογία)” _____ 61
23 Νοεμβρίου 1993	Φ. Στυλιανοπούλου “Από τη Μελέτη των Μορίων στην Κατανόηση της Λειτουργίας του Εγκεφάλου” _____ 69
21 Δεκεμβρίου 1993	Μ. Ισιδωρίδου “Γήρας και Δομή του Νευρικού συστήματος” _____ 87
18 Ιανουαρίου 1994	Θ. Γ. Σωτηρούδης “Ένζυμα και Ζωή” _____ 103
	Παράρτημα Έγχρωμων φωτογραφιών _____ 113

“Η Σημασία της Μοριακής Βιολογίας στην Ιατρική”

Ομιλητής: Κ. ΣΕΚΕΡΗΣ

Καθηγητής Βιολογικής Χημείας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών -
Διευθυντής Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας Ε.Ι.Ε.

Εισαγωγή

Η εξέλιξη των φυσικών και βιολογικών επιστημών στις διάφορες ιστορικές εποχές επηρέασε σε ανάλογο βαθμό την πρόοδο της Ιατρικής, με άμεσες επιπτώσεις στην Υγεία. Κατά το δεύτερο ήμισυ του αιώνα μας κυριάρχησε στο επιστημονικό στερέωμα με τρόπο αναμφισβήτητο και θεαματικό ο κλάδος εκείνος των βιολογικών επιστημών, που αναλύει το φαινόμενο της ζωής στο μοριακό επίπεδο, η Μοριακή Βιολογία. Η εκπληκτική ανάπτυξή της, που αγγίζει τα όρια της “ύβρης”, είχε εξίσου εκπληκτική επίπτωση στην Ιατρική, όπως θα αναπτυχθεί εν συνεχεία.

Ως αρχή της μοριακής βιολογίας μπορεί να θεωρηθεί η δεκαετία 1943-1953, κατά την οποίαν έγινε μια θεμελιακή ανακάλυψη: Ερευνες στο περίφημο Ινστιτούτο Ιατρικών Ερευνών Rockfeller της Νέας Υόρκης των Avery, MacLeod και McCarty απέδειξαν πως η χημική φύση των γενετικών πληροφοριών κάθε οργανισμού είναι ένα μόριο με το πολύπλοκο όνομα δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ, γνωστό ως DNA. Στο μόριο αυτό, που βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων, περιέχονται όλες οι πληροφορίες που χρειάζεται το γονιμοποιημένο ωάριο για να εξελιχθεί σε ένα τέλειο οργανισμό και τις οποίες είναι σε θέση να μεταβιβάζει στους απογόνους του. Η γενετική πληροφορία, επομένως, είναι ταυτόσημη με ένα τμήμα του DNA, με ένα γονίδιο, υπεύθυνο για τον σχηματισμό μιας, εκ των πολλών, πρωτεϊνών του κυττάρου, μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η δομή του, ο μεταβολισμός του, η άμυνά του, η κίνησή του, γενικότερα, κάθε λειτουργία του.

DNA, το γενετικό υλικό: Δομή και λειτουργία

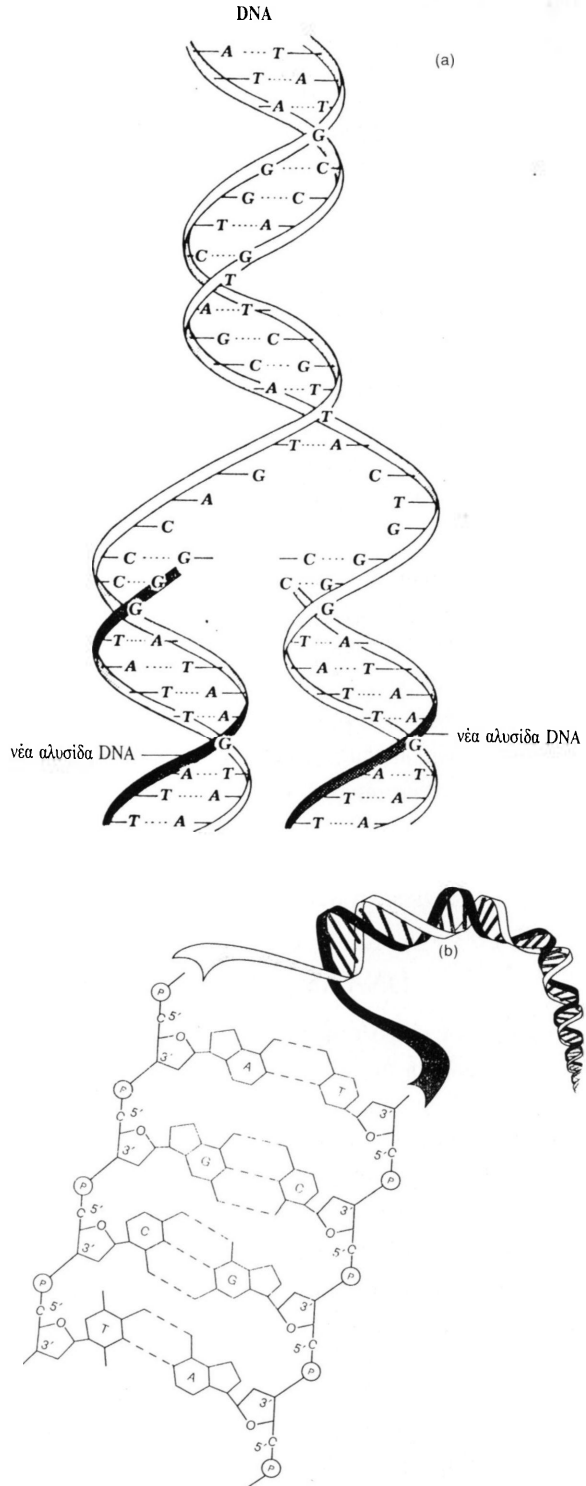
Ο τρόπος με τον οποίο το μαγικό αυτό μόριο επιτελεί το έργο του άρχισε να αποκαλύπτεται το 1953, με την ανακάλυψη της δομής του DNA από τους Watson και Crick. Οι ερευνητές αυτοί διεπίστωσαν ότι το DNA αποτελείται από δύο κλώνους (Εικ. 1), ο καθένας από τους οποίους σχηματίζεται από την εναλλαγή τεσσάρων χημικών ενώσεων, των βάσεων του DNA, αδενίνη (A), θυμίνη (T), γουανίνη (G) και κυτοσίνη (C), διαταγμένων με συγκεκριμένη σειρά κατά μήκος του κάθε κλώνου. Οι δύο κλώνοι του DNA συγκρατούνται σε ενιαίο μόριο μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου - δεσμός που προτάθηκε για πρώτη φορά από τον προσφάτως θανόντα διάσημο χημικό, Linus Pauling - μεταξύ των βάσεων κάθε κλώνου. Οι βάσεις που αναπτύσσουν αυτούς τους δεσμούς λέγονται συμπληρωματικές βάσεις, (αδενίνη:θυμίνη και γουανίνη:κυτοσίνη). Οι δύο κλώνοι του DNA είναι περιστραμμένοι γύρω από τον επιμήκη άξονα, ώστε να σχηματίζεται ένα ελικοειδές μόριο, η περίφημη διπλή έλικα των Watson-Crick. Οι δεσμοί υδρογόνου και η συμπληρωματικότητα των βάσεων επιτρέπουν στους δύο κλώνους του DNA υπό κατάλληλες συνθήκες να απομακρύνονται ο ένας από τον άλλον (“τήξη” του DNA), καθώς και να ενώνονται εκ νέου (επαναδιάταξη) σε δίκλωνο μόριο, με απόλυτα ακριβή τρόπο, αποκαθιστώντας την αρχική δομή του μορίου.

Εικόνα 1

Σχηματική παράσταση του DNA, του γενετικού υλικού (γονίδια) του οργανισμού

Το μόριο αποτελείται από δύο κλώνους, κάθε ένας περιστάνει ένα πολυμερές τεσσάρων δομικών λίθων (νουκλεοτιδίων), που περιέχουν τις βάσεις αδενίνη (A), θυμίνη (T), γουάνίνη (G) και κυτοσίνη (C). Οι δύο κλώνοι συγκρατούνται στο δίκλωνο μόριο με ειδικούς δεσμούς (δεσμοί υδρογόνου) που αναπτύσσονται μεταξύ των συμπληρωματικών βάσεων A-T και G-C. Η διάσπαση των δεσμών υδρογόνου οδηγεί σε απομάκρυνση των δύο κλώνων (τήξη του μορίου) του DNA, ενώ η ανάπτυξη εκ νέου των δεσμών υδρογόνου οδηγεί στην επαναδιάταξη της δίκλωνης μορφής του DNA. Οι γενετικές πληροφορίες είναι αποτυπωμένες υπό την μορφή ενός κώδικα (γενετικός κώδικας) που βασίζεται στην αλληλουχία των βάσεων του DNA. Κάθε τρεις βάσεις περιέχουν την πληροφορία για ένα αμινοξύ.

Στο πάνω σχήμα (α) δείχνεται η διπλή έλικα του DNA με τις συμπληρωματικές βάσεις και τους υδρογονοδεσμούς μεταξύ των βάσεων, καθώς και ο σχηματισμός δύο νέων αλυσίδων DNA. Στο κάτω σχήμα (β) δείχνεται η διπλή έλικα του DNA και πιο αναλυτικά οι συμπληρωματικές βάσεις με τους αναπτυχθέντες υδρογονοδεσμούς.



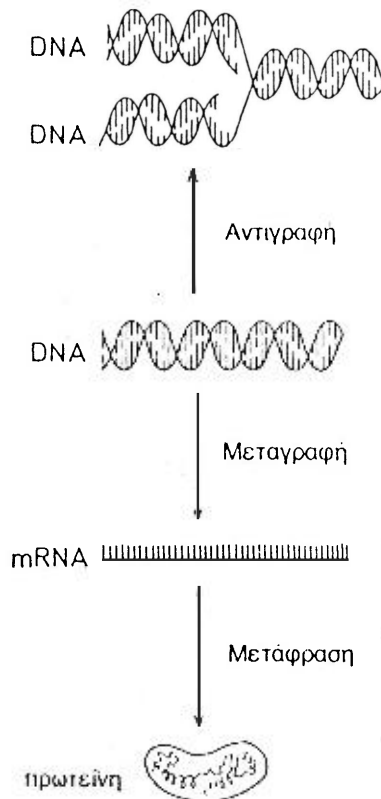
Εικόνα 2

Το βασικό δόγμα της Μοριακής Βιολογίας

Οι γενετικές πληροφορίες που περιέχονται στο DNA, “μεταγράφονται” δηλ. μετατρέπονται με κατάλληλα ένζυμα σε ειδικό RNA, το αγγελιοφόρο RNA (mRNA) που μεταφέρει τις γενετικές πληροφορίες στην έδρα παραγωγής των πρωτεϊνών, τα ριβοσώματα, και χρησιμεύει ως “καλούπι” για να συντεθούν εκεί οι πρωτεΐνες.

Η σειρά των βάσεων του mRNA προσδιορίζει το είδος της πρωτεΐνης που θα σχηματισθεί, αφού η σειρά αυτή αποτελεί πιστή συμπληρωματική εικόνα της σειράς των βάσεων του DNA, δηλ. αν στο DNA η σειρά των βάσεων είναι -G-T-C-C-G-T- στο RNA θα είναι -C-A-G-G-C-A-).

Όταν το κύτταρο πρόκειται να δώσει γένεση σε δύο νέα κύτταρα (πολλαπλασιασμός κυττάρων και κυτταροδιαίρεση) πρέπει από ένα δίκλωνο μόριο DNA να σχηματισθούν δύο δίκλωνα μόρια, κάθε ένα από τα οποία θα αποτελέσει το γενετικό υλικό των δύο νέων κυττάρων. Η διεργασία αυτή του πολλαπλασιασμού του DNA καλείται αντιγραφή του DNA και βασίζεται σε παρόμοιους βασικούς μηχανισμούς, όπως και η μεταγραφή του (τήξη του δίκλωνου μορίου, δημιουργία νέων μορίων όπου η συμπληρωματικότητα των βάσεων και οι δεσμοί υδρογόνου παίζουν κύριο ρόλο, κατάλληλα ένζυμα).



Οι ιδιότητες αυτές του DNA αποτελούν την βάση για να εξηγηθεί ο ρόλος του μορίου αυτού τόσο στον αναδιπλασιασμό του, που προηγείται της κυτταροδιαίρεσης, όσο και στην έκφραση των γενετικών πληροφοριών, μέσω μεταγραφής του (Εικ.1 και 2). Στις εικόνες αυτές δείχνεται το πώς κατά τον αναδιπλασιασμό του DNA αποχωρίζονται οι δύο κλώνοι του, κάθε δε κλώνος χρησιμεύει ως καλούπι για να συντεθεί από τα πρόδρομα μόρια (τις βάσεις του DNA) ο συμπληρωματικός του κλώνος (αντιγραφή του DNA). Έτσι, από ένα δίκλωνο μόριο DNA, σχηματίζονται δύο δίκλωνα DNA, κάθε ένα από τα οποία αποτελεί το γενετικό υλικό των δύο κυττάρων που θα προκύψουν μετά την επερχόμενη κυτταροδιαίρεση. Οι γενετικές πληροφορίες, που είναι αποθηκευμένες στους κλώνους αυτούς, μπορούν να εκφραστούν όταν υπάρξει ανάγκη, με την μορφή ειδικών μορίων RNA (μεταγραφή RNA). Αυτό γίνεται αφού πρώτα το δίκλωνο DNA υποστεί “τήξη” και μετατραπεί σε μονόκλωνο, το δε μονόκλωνο DNA χρησιμοποιηθεί ως καλούπι για να συντεθεί από πρόδρομα μόρια (βάσεις RNA) το mRNA (βλ. Εικ. 2). Ο τρόπος με τον οποίον είναι αποθηκευμένες οι γενετικές πληροφορίες στο DNA, δηλαδή ο γενετικός κώδικας, αποκρυπτογραφήθηκε από τις εργασίες των Nierenberg και Mathaei. Οι Nierenberg και Mathaei διεπίστωσαν ότι στην αλληλουχία των βάσεων του DNA βρίσκονται κωδικευμένες οι γενετικές πληροφορίες και δη υπό μορφή “τριπλετών”, δηλ. αλληλουχιών τριών βάσεων, όπου κάθε μια τριπλέτα περιέχει τις πληροφορίες για ένα αμινοξύ (Πίν. 1). Αναλόγως της σειράς διατάξεως των τριπλετών στο DNA προκύπτει και η σειρά των αμινοξέων σε μια πρωτεΐνη (συγ-

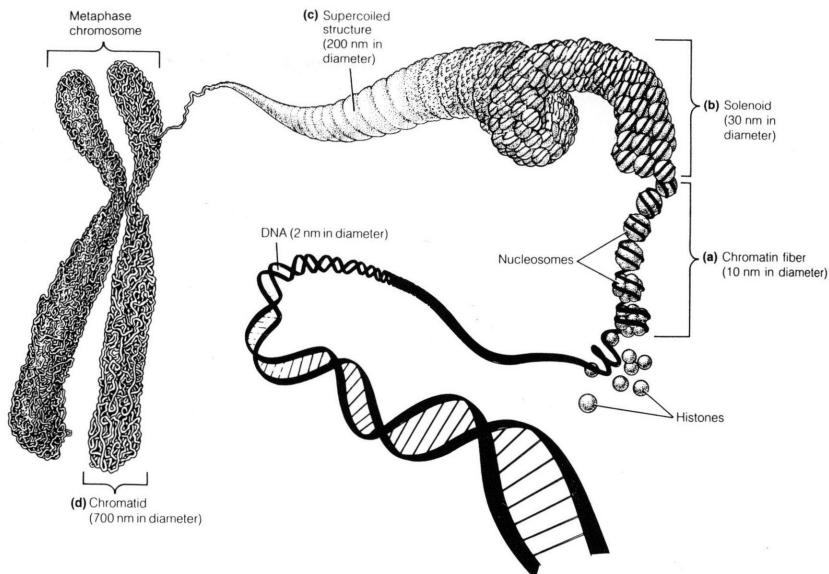
Πίνακας 1

Ο γενετικός κώδικας

Κάθε τρεις βάσεις του DNA κωδικεύουν ένα αμινοξύ. Λόγω της υπάρξεως τεσσάρων βάσεων, οι δυνατοί συνδυασμοί (τριπλέτες) είναι $4^3=64$, περισσότεροι από τα είκοσι αμινοξέα που αποτελούν τους δομικούς λίθους των πρωτεϊνών. Αποδείχθη ότι περισσότερες της μιας τριπλέτες κωδικεύονται για ένα αμινοξύ και ότι μερικές από τις τριπλέτες είναι σήματα για την έναρξη ή την περάτωση της “μεταφράσεως” του mRNA σε πρωτεΐνη. Οι τριπλέτες των βάσεων αποτελούν τα “γράμματα”, με τα οποία σχηματίζονται οι “λέξεις” (γονίδια, κάθε ένα εκ των οποίων περιέχει τις πληροφορίες για την σύνθεση μιας πρωτεΐνης). Περίπου 100.000 “λέξεις” γράφουν το “κείμενο”, που περιέχει όλες τις πληροφορίες για την δομή και λειτουργία του κυττάρου. Αν θα θέλαμε να καταγράψουμε το σύνολο των βάσεων ($3 \cdot 10^9$) του DNA ενός κυττάρου σε μορφή βιβλίου, κάθε σελίδα του οποίου να χωράει 1500 βάσεις, το βιβλίο αυτό θα έπρεπε να αποτελείται από δυο εκατομμύρια σελίδες.

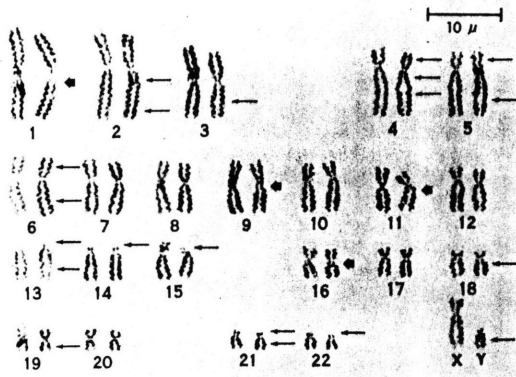
Πρώτη βάση	Δεύτερη βάση				Τρίτη βάση
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr “Τέλος” “Τέλος”	Cys Cys “Τέλος” Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gin Gin	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met (Αρχή)	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

γραμμικότητα DNA, RNA, πρωτεϊνών) επομένως και η δομή και λειτουργία της. Λόγω του ότι οι βάσεις του DNA είναι τέσσερις, προκύπτουν 64 δυνατοί συνδυασμοί τριών βάσεων, περισσότεροι από τον αριθμό των αμινοξέων (20) που συμμετέχουν στην δομή των πρωτεϊνών. Αποδείχθηκε ότι περισσότερες της μιας τριπλέτες μπορούν να κωδικεύουν ένα αμινοξύ, ενώ μερικές τριπλέτες χρησιμεύουν ως σήματα έναρξεως ή τερματισμού της μεταγραφής. Έτσι για κάθε πρωτεΐνη υπάρχει στο αντίστοιχο γονίδιο αποθηκευμένη η αντίστοιχη γενετική πληροφορία υπό την μορφή μιας σειράς τριπλετών, π.χ. στο γονίδιο της αλβουμίνης οι κατάλληλες τριπλέτες για την αλβουμίνη, στο γονίδιο της ινσουλίνης οι τριπλέτες για την ορμόνη ινσουλίνη, κ.ο.κ., το σύνολο δε των γονιδίων παριστάνει το γονιδίωμα ή γένωμα του κυττάρου. Το σύνολο των γονιδίων υπολογίζεται στις 100.000, κατανεμημένα στα 23 ζεύγη χρωματισωμάτων του κυττάρου (βλ. Εικ.3).



Εικόνα 3

Το γενετικό υλικό (DNA) κατανέμεται μαζί με ειδικές πρωτεΐνες σε 23 ζεύγη χρωματοσωμάτων



Το σύνολο

του γενετικού υλικού (τα γονίδια) καταλλίλως πακεταρισμένα με ειδικές πρωτεΐνες, είναι κατανεμημένα σε ειδικά μορφώματα, τα χρωματοσώματα. Το πάνω σχήμα δείχνει πώς από το δίκλωνο DNA με την βοήθεια πρωτεϊνών (ιστονών) προκαλείται η βαθμιαία συμπίκνωση του DNA (a, b, και c), που καταλήγει στα μεταφασικά χρωματοσώματα (d). Σημειώνεται ότι το μήκος του DNA κάθε κυττάρου ανέρχεται στα δύο μέτρα περίπου, χωράει δε στον πυρήνα του κυττάρου, που έχει διάμετρο γύρω στα 10μ (10 εκατομμυριοστά του μέτρου) λόγω της συμπίκνωσης που υφίσταται.

Στα ανθρώπινα κύτταρα βρίσκονται 23 ζεύγη τέτοιων μορφωμάτων, (δηλ. σύνολο 46), 23 χρωματοσώματα προέρχονται από τον πατέρα και 23 από την μητέρα (βλ. κάτω εικόνα). Ενώ τα 22 ζεύγη χρωματοσωμάτων είναι μορφολογικός όμοια (σωματικά χρωμοσώματα), τα χρωματοσώματα του 23 ζεύγους διαφέρουν (φυλετικά), το πιο μεγάλο είναι το X ενώ το βραχύτερο είναι το Y. Κατά την ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων, ωαρίου και σπερματοζωαρίου, παραμένουν σε κάθε κύτταρο 22 απλά σωματικά χρωμοσώματα και ένα απλό φυλετικό, στο μεν ωάριο πάντα ένα X, στο δε σπερματοζωάριο είτε X είτε Y.

Το αν το παιδί που θα γεννηθεί είναι αγόρι ή κορίτσι εξαρτάται από το ποιο φυλετικό χρωμόσωμα θα δώσει το σπερματοζωάριο: αν είναι X θα γεννηθεί κορίτσι, αν είναι Y, αγόρι.

Με τις ανακαλύψεις αυτές άνοιξε ο δρόμος για την ερμηνεία στο μοριακό επίπεδο των διαφόρων λειτουργιών των κυττάρων και οργανισμών, όπως πολλαπλασιασμός, διαφοροποίηση και εμβρυογένεση, μεταβολισμός και γήρανση, καθώς και για την διερεύνηση παθολογικών εκτροπών από το φυσιολογικό, όπως γενετικές ασθένειες και καρκίνος (βλ. Πίν. 2).

Πίνακας 2

Επιπτώσεις Μοριακής Βιολογίας στην Ιατρική

Διελύκανση βασικών κυτταρικών λειτουργιών

Διελύκανση παθογένειας νόσων

Διάγνωση - Πρόγνωση

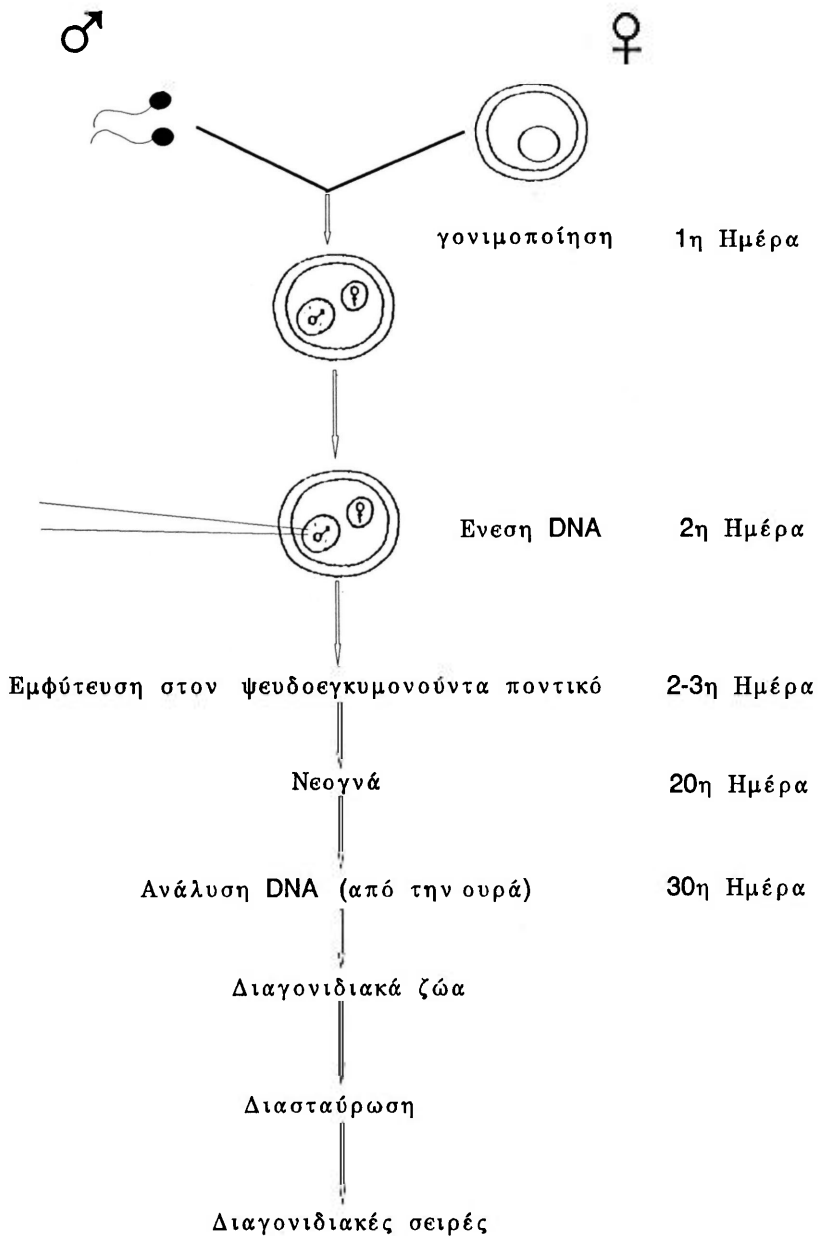
Θεραπεία

Παρασκευή Φαρμάκων - Εμβολίων (Βιοτεχνολογική)

Ιατροδικαστική

Γενετική μηχανική - η νέα τεχνολογία στην υπηρεσία της μοριακής βιοιατρικής

Οι εκπληκτικές τεχνολογικές προόδους στον χειρισμό γονιδίων που επιτεύχθηκαν την τελευταία δεκαετία, αποτέλεσαν αιτία της θεαματικής προόδου της μοριακής βιολογίας, οδήγησαν σε εξίσου θεαματικές εφαρμογές στην Βιοιατρική. Μεταξύ των πιο σημαντικών μεθοδολογικών επιτευγμάτων κατατάσσονται (βλ. Πίν.3): α) η δυνατότητα να προσδιορίζεται επακριβώς η αλληλουχία των βάσεων στο DNA. Σχετικώς αναφέρεται η προσπάθεια, που ξεκίνησε προ ολίγων ετών, να επιτευχθεί η πλήρης ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων ολοκλήρου του γονιδιώματος του ανθρώπου, δηλ. των περίπου 3 δισεκατομμυρίων βάσεων από τις οποίες αποτελείται. Πρέπει να τονισθεί ότι για μικρά κομμάτια DNA η διαδικασία διαπιστώσεως της αλληλουχίας των βάσεων του γίνεται με εκπληκτική ευχέρεια, σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η διάσπαση του DNA σε συγκεκριμένα επαναλήψιμα θραύσματα χάρις σε ειδικά ένζυμα - τις περιοριστικές νουκλεάσες - που αναγνωρίζουν συγκεκριμένες αλληλουχίες βάσεων του DNA, έπαιξε βασικό ρόλο στις έρευνες αυτές. β) Η δυνατότητα να απομονώνονται συγκεκριμένα γονίδια από το σύνολο του DNA με την μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA, χρησιμοποιώντας πλασμίδια ή ιούς, ως οχήματα, και μικρόβια ή ευκαρυωτικά κύτταρα, ως ξενιστές. γ) Η παραγωγή ικανοποιητικών ποσοτήτων συγκεκριμένων γονιδίων, είτε με χημική σύνθεση, είτε με βιολογική (κλωνοποίηση ή με την μέθοδο PCR). δ) Η έκφραση συγκεκριμένων εισαγόμενων ξένων γονιδίων σε διάφορα κύτταρα με σκοπό, είτε την υποκατάσταση της λειτουργίας των αντιστοιχών ενδογενών γονιδίων, που έχουν υποστεί βλαπτική μετάλλαξη, είτε με σκοπό την παραγωγή χρήσιμων ουσιών (βιοτεχνολογική παραγωγή, βλ. παρακάτω). Σχετικώς χρησιμοποιείται ευρέως η τεχνολογία των διαγονιδιακών ζώων, όπου το εξωγενές γονίδιο εισάγεται σε ένα από τους προπυρήνες γονιμοποιημένου ωαρίου (Εικ.4), με αποτέλεσμα το γονίδιο αυτό να ενσωματώνεται τυχαία σε διάφορες θέσεις των χρωμοσωμάτων του ωαρίου, να εκφράζεται, όπως τα φυσιολογικά γονίδια, και να κληρονομείται στους απογόνους του. Μια σχετική τεχνολογία που χρησιμοποιεί αρχεγόνα εμβρυικά κύτταρα από την εσωτερική κυτταρική μάζα του εμβρύου, ως δέκτες των εξωγενών γονιδίων, δίνει την δυνατότητα της επιλεκτικής τροπο-



Εικόνα 4

Η τεχνική των διαγονιδιακών ζώων

Με την μέθοδο αυτή εισάγεται ένα γονίδιο στο ωάριο (σε ένα από τους δύο προπυρήνες του) και ενσωματώνεται στο γένομα του κυττάρου αυτού. Το ωάριο εμφυτεύεται σε ψευδοεγκυμονούντα ποντικό, το δε νεογνό που προέρχεται από την ανάπτυξη του ωαρίου αυτού εκφράζει το ξένο γονίδιο, έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η διερεύνηση του λειτουργικού ρόλου του γονιδίου αυτού.

ποιήσεως ενδογενών χαρακτήρων. Στην περίπτωση αυτή ανενεργοποιούνται συγκεκριμένα ενδογενή γονίδια με μια μεθοδολογία που ονομάζεται “κατευθυνόμενος ομόλογος ανασυνδυασμός” Αυτό οδηγεί στην διαπίστωση του λειτουργικού ρόλου των εξουδετερωμένων γονιδίων, καθώς και στην δημιουργία πειραματικών προτύπων ορισμένων ασθενειών, όπως ρευματοειδούς αρθρίτιδας, κυστικής ίνωσης, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, κ.ά.

Πίνακας 3
Μεθοδολογικά Επιτεύγματα Μοριακής Βιολογίας και Χρησιμότητά τους

Διαπίστωση πρωτοταγούς δομής DNA (αλληλουχίας βάσεων)	Αυτοματοποιημένη	Διαπίστωση μεταλλάξεων Διάγνωση-Πρόγνωση
Απομόνωση γονιδίων	Κλωνοποίηση-PCR	Μελέτη χαρακτηριστικών Διάγνωση
Χημική σύνθεση γονιδίων	Αυτοματοποιημένη	Χρησιμοποίηση ως ιχνηλάτες σε αντιδράσεις υβριδισμού - Διάγνωση
Βιολογική σύνθεση γονιδίων	Κλωνοποίηση-PCR	Μελέτη χαρακτηριστικών Εκφραση σε ξένα κύτταρα για θεραπεία Βιοτεχνολογικές εφαρμογές
Εκφραση γονιδίων	Προκαρυωτικά Ευκαρυωτικά Διαγονιδιακά	Βιοτεχνολογικές εφαρμογές

Στην ρουτίνα ενός εργαστηρίου μοριακής βιολογίας περιλαμβάνονται μεθοδολογίες γνωστές ως στυπώματα Southern, Northern και Western, κλωνοποίηση, PCR (polymerase chain reaction - αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης), sequencing (προσδιορισμός αλληλουχίας βάσεων), RFLP (restriction fragment length polymorphism = πολυμορφισμός μεγέθους θραυσμάτων περιορισμού) κ.α., που βασίζονται σε πολύ απλές - κατά βάση - θεωρητικές αρχές.

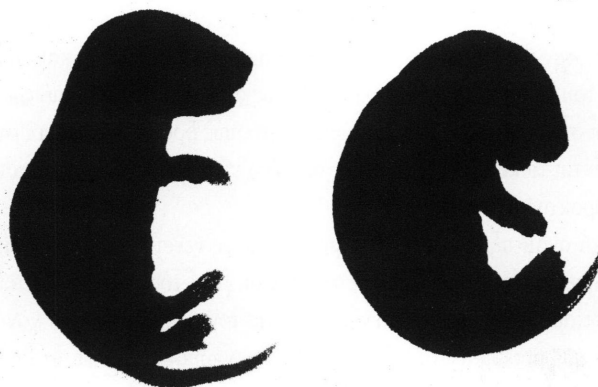
Η Μοριακή Βιολογία στην διερεύνηση της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων

Η μοριακή βιολογία οδήγησε στην εμβάθυνση των γνώσεων μας, πάνω στις βασικές λειτουργίες των κυττάρων. Αναφέρονται επιλεκτικά οι σημαντικές προόδους στο πώς επιτελείται ο αναδιπλασιασμός του DNA, στην αναγνώριση των αναγκαίων ερεθισμάτων για να ξεκινήσει το κύτταρο τη διεργασία της κυτταροδιαίρεσης, στην διελύκωση των ενδιάμεσων βημάτων μεταξύ των ερεθισμάτων αυτών και της τελικής φάσεως της κυτταροδιαίρεσης, δηλ. του διαχωρισμού του κυττάρου σε δύο όμοια (το φητεινό βραβείο Nobel στην Φυσιολογία και Ιατρική δόθηκε στους Rodbell και Gilman, οι οποίοι αναγνώρισαν την σημασία του GTP και των G-πρωτεϊνών ως απαραίτητων ενδιάμεσων για την μεταβίβαση εξωκυττάρων σημάτων στο εσωτερικό του κυττάρου), στο πώς δρουν οι ορμόνες στο μοριακό επίπεδο, στο πώς διαφοροποιούνται τα κύτταρα, (δηλ. πώς από ένα κύτταρο δημιουργούνται κύτταρα με διαφορετικές ιδιότητες και χαρακτηριστικά), κ.π.ά.

Για την φυσιολογική ανάπτυξη ενός οργανισμού, οι μισές γενετικές πληροφορίες προέρχονται από τον πατέρα, οι άλλες μισές από την μητέρα. Αυτό γίνεται γιατί τόσο το σπερματοζωάριο, όσο και το ωάριο (τα γεννητικά κύτταρα ή γαμέτες) που ενώνονται για τον σχηματισμό του γονιμοποιημένου ωαρίου, περιέχουν 23 απλά χρωμοσώματα (όχι 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, όπως τα υπόλοιπα κύτταρα του οργανισμού, τα σωματικά κύτταρα), έτσι ώστε στο γονιμοποιημένο ωάριο ο αριθμός των χρωμοσωμάτων να είναι πάλι 23 ζεύγη. Κάθε ζεύγος χρωμοσωμάτων, επομένως, θα αποτελείται από ένα χρωματόσωμα της μητέρας και από ένα από του πατέρα. Το γονιμοποιημένο ωάριο αρχίζει μια σειρά πολύ γρήγορων πολλαπλασιασμών, με αποτέλεσμα το έμβρυο να μεγαλώσει με τεράστια ταχύτητα (Εικ. 5), συγχρόνως δε τα κύτταρα του παίρνουν διάφορες μορφές, π.χ. γίνονται κύτταρα δέρματος, καρδιάς, εγκεφάλου, αίματος, διεργασία που καλείται διαφοροποίηση. Θεωρείται σήμερα ότι η διαφοροποίηση οφείλεται στην έκφραση διαφορετικών γενετικών πληροφοριών, στις διάφορες ποικιλίες κυττάρων, δηλ. σε μια ποικιλία κυττάρων διεγείρονται συγκεκριμένα γονίδια για παρασκευή mRNA και αντιστοιχών πρωτεϊνών (π.χ. στα ερυθροκύτταρα τα γονίδια της αιμοσφαιρίνης), ενώ σε άλλα κύτταρα ενεργοποιούνται άλλα γονίδια, επομένως συνθέτονται σ'αυτά διαφορετικές πρωτεΐνες (π.χ. στους μύες, τα γονίδια της μυοσφαιρίνης και μυοσίνης). Το μεγάλο ερώτημα τι προκαλεί αυτή την διαφορετική έκφραση των γενετικών πληροφοριών είναι ακόμη υπό έρευνα.

Μεταλλάξεις και συνέπειές τους

Βλάβες στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές των διαφόρων λειτουργιών των κυττάρων του. Οι βλάβες αυτές μπορεί να περιορίζονται μόνο στα σωματικά κύτταρα, οπότε θα πάσχει αποκλειστικά ο οργανισμός που τις φέρει, όχι όμως οι απόγονοί του. Οι βλάβες, όμως, μπορεί να αφορούν τα γονίδια των γενετικών κυττάρων - ωαρίου και σπερματοζωαρίου - οπότε θα έχουν επίπτωση όχι μόνο στον οργανισμό που προέρχεται από τέτοια γενετικά κύτταρα, αλλά (εφόσον αυτός είναι βιώσιμος) θα μεταβιβάζονται και στους απογόνους του (γενετικές βλάβες). Πολλές είναι οι αιτίες που προκαλούν βλάβες του DNA, όπως χημικές ουσίες και ακτινοβολίες. Οι βλάβες αυτές (μεταλλάξεις) του DNA μπορεί να είναι περιορισμένες ή να αφορούν μεγαλύτερες περιοχές του. Συχνά παρατηρείται η μετατροπή μιας βάσης του DNA σε μια άλλη, π.χ. μιας T σε C ή G σε A. Αποτέλεσμα τέτοιας σημειακής μεταλλάξεως, όπως ονομάζεται, είναι διαταραχή της φυσιολογικής εναλλαγής των



Εικόνα 5

Η εμβρυϊκή ανάπτυξη και διαταραχές της

Το ωάριο (περιέχει γενετικές πληροφορίες της γυναίκας, 22 σωματικά χρωμοσώματα και το X) γονιμοποιείται από το σπερματοζωάριο (περιέχει τις γενετικές πληροφορίες του ανδρός, 22 σωματικά χρωμοσώματα και το YnX) και δίνει γένεση, μετά από πάρα πολλές (πολλά εκατομμύρια) κυτταροδιαιρέσεις και διαφοροποίηση των κυττάρων, στον τέλειο οργανισμό (πάνω σχήμα). Όλες οι αναγκαίες πληροφορίες για την διεργασία αυτή, καθώς και για την ζωή του οργανισμού μετά την εμβρυϊκή του ανάπτυξη, περιέχονται στο DNA του γονιμοποιημένου ωαρίου. Βλάβη στις πληροφορίες αυτές (μεταλλάξεις) θα προκαλέσει και βλάβη του αναπτυσσόμενου οργανισμού. Στο κάτω μέρος του σχήματος, αριστερά, δείχνεται έμβρυο σκύλου με φυσιολογική ανάπτυξη, ενώ δεξιά φαίνεται παθολογικά αναπτυχθέν έμβρυο αντιστοίχου ηλικίας, το οποίο όμως έχει πειραματικά μεταλλαγμένο ένα “αναπτυξιακό” γονίδιο, που ρυθμίζει την πορεία συγκεκριμένου αναπτυξιακού σταδίου.

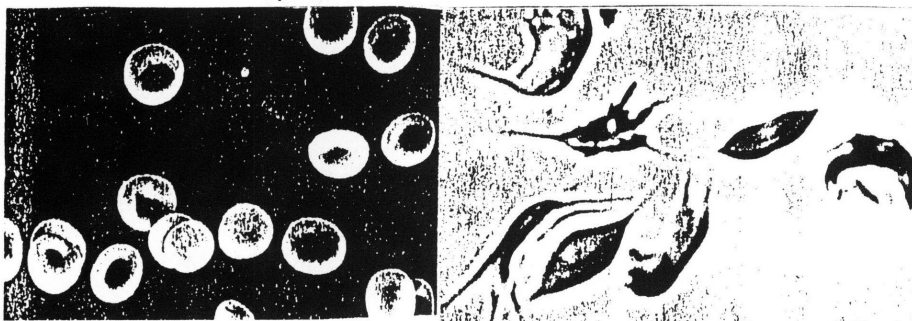
Πίνακας 4

Κατάλογος μερικών ασθενειών που οφείλονται σε βλάβες του γενετικού υλικού και μπορούν να διαγνωσθούν με μοριακές τεχνικές (π.χ. PCR)

β-θαλασαιμία	συγγενής υπερχοληστεριναμία
Δρεπανοκυτταρική αναμία	σύνδρομο Lesch-Nyhan
αιμοφιλία (Α και Β)	μιτοχονδριακές μυοπάθειες
φαινυλκετονουρία	ατελής οστεογένεση
νόσος Huntington	νόσος von Willebrand

βάσεων στο DNA και επομένως στην πληροφορία που περιέχεται στο αντίστοιχο γονίδιο για την σωστή σειρά των αμινοξέων σε μια πρωτεΐνη. Παράγονται έτσι πρωτεΐνες στις οποίες έχει αντικατασταθεί ένα αμινοξύ με ένα άλλο, γεγονός που μπορεί να έχει δραστικές συνέπειες στην λειτουργία της πρωτεΐνης (βλ. Εικ. 6). Εκτός από τις σημειακές μεταλλάξεις, τα μεταλλαξιγόνα αίτια είναι δυνατόν να προκαλέσουν απώλεια μικρών ή μεγαλύτερων κομματιών DNA, ή μεταθέσεις DNA από μια περιοχή σε άλλη. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μεγάλες βλάβες των αντιστοίχων πρωτεϊνών, επομένως και στην λειτουργία τους. Ο Πίνακας 4 δείχνει μια σειρά ασθενειών που οφείλονται σε μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων. Βλάβες σε γονίδια που παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε βαρείες εμβρυοπάθειες (Εικ. 5).

A	Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-Glu-Lys-
S	Val-His-Leu-Thr-Pro-Val-Glu-Lys-
	β1 2 3 4 5 6 7 8



Εικόνα 6
Μεταλλάξεις

Η επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως ακτινοβολιών (ακτίνες X, γ) και χημικών ουσιών, μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες του DNA (αντικατάσταση μιας βάσεως με μια άλλη, απάλειψη μιας βάσεως ή μεγαλύτερου τμήματος DNA, κ.ά) με αποτέλεσμα οι πληροφορίες που φέρουν τα γονίδια να είναι λανθασμένες και οι αντίστοιχες πρωτεΐνες που παράγονται να έχουν χάσει την φυσιολογική τους λειτουργία. Στο παράδειγμα της Εικ. 5 δείχνεται η διαφορά στην αμινοξική αλληλουχία της αιμοσφαιρίνης A από αυτήν της αιμοσφαιρίνης S, η οποία παρατηρείται σε μια γενετική ασθένεια, την δρεπανοκυτταρική αναιμία (πάνω σχήμα). Λόγω της μεταλλάξεως, έχει υποκατασταθεί το αμινοξύ Glu (γλουταμινικό οξύ) από το αμινοξύ val (βαλίνη), που έχει διαφορετικούς ιδιότητες από το Glu. Με τον τρόπο αυτό αλλάζουν οι φυσικοχημικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης S, με αποτέλεσμα να προκληθούν μορφολογικές αλλοιώσεις στα ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν της αιμοσφαιρίνη S (κάτω σχήμα), οι οποίες καταλήγουν σε αναιμία (σύγκρινε τα φυσιολογικά αιμοσφαίρια στην κάτω αριστερή εικόνα με τα παθολογικά αιμοσφαίρια στην κάτω δεξιά εικόνα).

Οι μεταλλάξεις μπορεί να αφορούν τα “δομικά” γονίδια (που κωδικούουν τις περισσότερες πρωτεΐνες), αλλά και τα “ρυθμιστικά”, δηλ. τα γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της εκφράσεως των δομικών γονιδίων.

Μοριακή Βιολογία και Παθολογία

Η αναγνώριση πολλών παθολογικών καταστάσεων ως μοριακών νόσων, είτε γενετικά προκαθορισμένων, είτε επίκτητων, κατορθώθηκε χάρη στην μοριοβιολογική μεθοδολογία. Οι γενετικές ασθένειες, που οφείλονται σε βλάβες (μεταλλάξεις) γονιδίων των γεννητικών κυττάρων και επομένως κληρονομούνται, αριθμούν πολλές εκατοντάδες εκ των οποίων πεντακόσιες και πλέον αφορούν βλάβη ενός μόνο γονιδίου. Οι περισσότερες αι' αυτές είναι υπολειπόμενες, δηλ. εμφανίζονται ως ασθένεια μόνον όταν το μεταλλαγμένο γονίδιο κληρονομηθεί και από τους δύο γονείς. Ορισμένες γεννητικές ασθένειες κληρονομούνται κατά τροπον επικρατή, δηλ. η βλάβη ενός και μόνο από τα δύο γονίδια (τα αλληλόμορφα, όπως καλούνται, ένα προερχόμενο από τον πατέρα και ένα από την μητέρα) αρκεί για την εκδήλωση της ασθένειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Μερικά ογκογονίδια, ο εντοπισμός τους στο κύτταρο και ο ρόλος των προϊόντων εκφράσεώς τους

Ογκογονίδιο	Κυτταρικός εντοπισμός	Βιοχημική λειτουργία
Abl	Κυτταρόπλασμα	Κινάση Τυροσίνης
ErbA	Κυτταρική μεμβράνη	Υποδοχέας της θυροειδούς ορμόνης/Παράγοντας μεταγραφής
ErbB	Διαμεμβρανική πρωτεΐνη	Υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα/Κινάση Τυροσίνης
Ets	Πυρήνας	Παράγοντας μεταγραφής
Fms	Διαμεμβρανική πρωτεΐνη	Υποδοχέας του CSF-1/ Κινάση Τυροσίνης
Fos	Πυρήνας	Παράγοντας μεταγραφής AP-1
Jun	Πυρήνας	Παράγοντας μεταγραφής AP-1
Mos	Κυτταρόπλασμα	Κινάση Σερίνης/Θρεονίνης
Myc	Πυρήνας	Παράγοντας μεταγραφής
Raf	Κυτταρόπλασμα	Κινάση Σερίνης/Θρεονίνης
H-Ras	Κυτταρόπλασμα	GTPάση
Sis	Κυτταρική μεμβράνη	Εκκρινόμενη πρωτεΐνη
Wnt-2	Εκκρινόμενη πρωτεΐνη	Αυξητικός παράγοντας PDGF (αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας) Αυξητικός παράγοντας συγγενής του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Εκφραση ογκογονιδίων σε νεοπλασίες ανθρώπου

Ογκογονίδιο	Νεοπλασία
Abl	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
Bcl	Λέμφωμα Β λεμφοκυττάρων
Bcr	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
Her	Καρκίνωμα του στομάχου
ErbB-1	Αστροκύτωμα
ErbB-2	Αδενοκαρκίνωμα του μαστού, των ωοθηκών και του στομάχου, Καρκίνωμα των ωοθηκών και των επινεφριδίων
Gip	Αδένωμα της υπόφυσης
Gsp	Καρκίνωμα του θυρεοειδή Καρκίνωμα του μαστού
Hsi-1	Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων Μελάνωμα Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία Τ λεμφοκυττάρων
Lyl-1	Λέμφωμα Burkitt
Myc	Καρκίνωμα του πνεύμονα, του μαστού και του τραχήλου της μήτρας Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία Β και Τ λεμφοκυττάρων Νευροβλάστωμα
L-Myc	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα
N-Myc	Καρκίνωμα του πνεύμονα, του κόλου και του παγκρέατος Μελάνωμα
H-Ras	Καρκίνωμα του θυρεοειδή Οξεία μυελογενής και λεμφοβλαστική λευχαιμία Μελάνωμα
K-Ras	Καρκίνωμα του θυρεοειδή Καρκίνωμα του ουροποιογεννητικού Μελάνωμα
N-Ras	Λέμφωμα Καρκίνωμα του θυρεοειδή
Rel	Αστροκύτωμα
Ret	Αστροκύτωμα
Ros	Καρκίνωμα του κόλου
Sis	Καρκίνωμα του θυρεοειδή
Src	Καρκίνωμα του μαστού
Trk	Μελάνωμα
Wnt-2	Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων

Οι παθήσεις, των οποίων η παθογένεση έχει σαφώς προωθηθεί από την μοριακή βιολογία, είναι πολλές, αναφέρονται ενδεικτικώς ο καρκίνος, οι ενδοκρινολογικές παθήσεις, καθώς και οι νόσοι του νευρικού συστήματος.

Σημαντική για την κατανόηση της καρκινογένεσως ήταν η ανακάλυψη μιας κατηγορίας γονιδίων, η οποία συμμετέχει στις διεργασίες του κυτταρικού αναδιπλασιασμού, αναπτύξεως και διαφοροποιήσεως, των πρωτοογκογονιδίων. Απεδείχθη, ότι η μετάλλαξη τέτοιων πρωτοογκογονιδίων (τα μεταλλαγμένα πρωτοογκογονίδια ονομάζονται ογκογονίδια) οδηγεί σε κακοήθη εξάλλαξη των κυττάρων και στον καρκίνο.

Πολλά από τα ογκογονίδια αυτά απομονώθηκαν, η δράση τους στο μοριακό επίπεδο έγινε γνωστή (Πίν. 5), διεπιστώθη δε η συσχέτιση εμφανίσεως συγκεκριμένων ογκογονιδίων με διαφόρους τύπους καρκίνων (Πίν. 6).

Οι μοριοβιολογικές μεθοδολογίες οδήγησαν στην διαπίστωση και απομόνωση μιας άλλης κατηγορίας γονιδίων, των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, με ανταγωνιστική δράση προς τα ογκογονίδια, η μετάλλαξη των οποίων έχει επίσης ουσιαστική αιτιολογική σχέση με την καρκινογένεση. Σε ορισμένες περιπτώσεις κληρονομικού καρκίνου (ρετινοβλάστωμα, καρκίνος ορθού, καρκίνος μαστού) έγινε συσχέτιση βλαβών σε συγκεκριμένα ογκο- και ογκοκατασταλτικά γονίδια με την εμφάνιση των καρκίνων αυτών, έτσι ώστε η διαπίστωση των μεταλλαγμένων γονιδίων να δίνει ζωτικές πληροφορίες και να ευαισθητοποιεί τα άτομα με τέτοιες μεταλλάξεις για πιθανές οδυνηρές συνέπειες.

Πολλές από τις νευρολογικές-νευρομυϊκές παθήσεις, όπως η βαρεία μυασθένεια, η κατά πλάκας σκλήρυνση, η χορεία του Huntington, και η μυοτονική δυστροφία, έχει αποδειχθεί ότι είτε οφείλονται σε κληρονομικές γονιδιακές βλάβες ή τέτοιες βλάβες συμμετέχουν στην παθογένεσή τους.

Ο κατάλογος των παθήσεων των ενδοκρινών αδένων στις οποίες, ως γενεσιουργικό αίτιο, ενέχονται μεταλλάξεις γονιδίων, είναι μακρύς. Ενδεικτικά, αναφέρεται ο σακχαρώδης διαβήτης, όπου μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικεύει τον μεμβρανικό υποδοχέα της ορμόνης ινσουλίνης οδηγούν σε αδυναμία στα κύτταρα-στόχους της ινσουλίνης να ανταποκρίνονται στο ορμονικό ερέθισμα. Παρόμοιες βλάβες σε γονίδια, που κωδικεύουν κυτταρικούς υποδοχείς στεροειδών ορμονών, ευθύνονται για έλλειψη ευαισθησίας των αντιστοίχων κυττάρων στη δράση πολλών στεροειδών ορμονών. Ο αριθμός των νόσων που αφορούν διάφορα συστήματα και όργανα του οργανισμού, με υπόβαθρο γονιδιακές μεταλλάξεις, είναι πράγματι εντυπωσιακό και είναι αδύνατο να καλυφθεί στο άρθρο αυτό (βλ. Πίν. 4).

Μοριακή Βιολογία και Διάγνωση

Η δυνατότητα να ανιχνευθούν γονιδιακές βλάβες - σημειακές μεταλλάξεις, ελλείψεις, απαλείψεις, μεταθέσεις, κ.ά. - ακόμη και στο επίπεδο ενός κυττάρου, με τις μοριακές μεθόδους που προαναφέρθηκαν, όπως η PCR, έχει αξιοποιηθεί κατ'εξοχήν στο προγεννητικό επίπεδο.

Η ευαισθησία των μεθόδων επιτρέπει την πιστοποίηση γενετικών βλαβών ακόμη και σε ένα κύτταρο του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Μεταξύ των παθήσεων που είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με τις μεθόδους αυτές συγκαταλέγονται αναιμίες, όπως η συχνή στην χώρα μας Μεσογειακή αναιμία, η αιμορροφιλία, η κυστική ίνωση, διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος, ιικές παθήσεις όπως AIDS, ηπατίτιδες, έρπης, θηλώματα, και άλλες (βλ. Πίν. 4). Ιδιαίτερα στην μικροβιολογία η PCR έχει ευρεία διάδοση, υποκαθιστώντας ή συμπληρώνοντας τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους.

Η σημασία μεταλλάξεων σε πρωτοογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια για την αιτιοπαθογένεια του καρκίνου ήδη αναφέρθηκε. Εκτός όμως της σπουδαιότητας αυτής, η διαπίστωση βλαβών στην έκφραση των γονιδίων αυτών αποκτά ολοένα περισσότερη σημασία στην πρόγνωση της πορείας της ασθένειας, στην πιθανή εξέλιξη προκαρκινικών καταστάσεων σε καρκίνο και, όπως έχει ήδη συζητηθεί, στον κληρονομικό καρκίνο.

Ετσι η πυξημένη έκφραση του μεταλλαγμένου ογκογονιδίου c-ErbB-2 σε καρκίνο μαστού αποτελεί ένδειξη κακής προγνώσεως της νόσου. Η εμφάνιση μεταλλάξεων στα ογκογονίδια FAP και DCC είναι δείκτης εξέλιξης καλοήθων θηλωμάτων εντέρου σε καρκίνο, η δε αναζήτηση των μεταλλάξεων αυτών έχει καθιερωθεί ως απαραίτητη στην πάθηση αυτή. Όσον αφορά τον κληρονομικό καρκίνο είναι πια φανερή η σχέση μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο Rb με την εμφάνιση του ρετινοβλαστώματος (όγκος του αμφιβλοπρωτεϊνίου του ματιού), καθώς και των γονιδίων BCR I και BCR II στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Γονιδιακή θεραπεία

Η εμπειρία που αποκτήθηκε στον χειρισμό των γονιδίων, έχει αρχίσει να αξιοποιείται στην θεραπεία γονιδιακών παθήσεων, όπου γίνεται προσπάθεια υποκαταστάσεως παθολογικού γονιδίου με φυσιολογικό.

Η πρώτη περίπτωση γονιδιακής θεραπείας αφορά μια συγκεκριμένη μορφή ανοσολογικής ανεπάρκειας, που οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου των λεμφοκυττάρων, της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA). Τα παιδιά που γεννιούνται με την πάθηση αυτή (έλλειψη του αντιστοίχου λειτουργικού γονιδίου) έχουν ανεπαρκές ανοσολογικό σύστημα και υφίστανται εύκολα θανατηφόρες μικροβιακές προσβολές. Έγινε προσπάθεια εισαγωγής του ελλείποντος γονιδίου στα λεμφοκύτταρα με την μέθοδο διαμόλυνσης με ρετροϊό (τα λεμφοκύτταρα διαμολύνθηκαν *in vitro*, δηλ. έξω από τον οργανισμό και εν συνεχεία δόθηκαν στον ασθενή ενδοφλεβίως). Το γονίδιο της ADA που εισήχθη με τον τρόπο αυτό εκφράστηκε στα λεμφοκύτταρα με παραγωγή του ενζύμου ADA, με αποτέλεσμα αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των λεμφοκυττάρων. Η κλινική εικόνα μετά τη θεραπεία αυτή ήταν εντυπωσιακά θετική. Με παρόμοια τεχνική έγιναν προσπάθειες θεραπείας μελανωμάτων, εισάγοντας σε λεμφοκύτταρα τον “παράγοντα απονεκρώσεως ιστών”, που καταστρέφει τα κακοήθη κύτταρα. Απώτερος σκοπός των ερευνητών είναι η στόχευση του επιθυμητού γονιδίου σε συγκεκριμένους ιστούς του οργανισμού. Αυτή τη στιγμή εκτελούνται δεκάδες πρωτόκολλα γονιδιακής θεραπείας διαφόρων παθήσεων, οι δε προσπάθειες στον τομέα αυτό είναι εντυπωσιακές. Μεταξύ των ασθενειών που θα αντιμε-

τωπισθούν με τον τρόπο αυτό συγκαταλέγονται οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η κυστική ίνωση, ο καρκίνος, η οικογενής υπερχοληστεριναιμία, κ.ά.

Η Βιοτεχνολογία στην υπηρεσία της Ιατρικής

Οι μοριακές μεθοδολογίες που ανεπτύχθηκαν έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στην Φαρμακευτική και Ιατρική. Τόσο τα μικροβιακά κύτταρα, όσο και τα ευκαρυωτικά, αλλά και ζώα ή φυτά (κυρίως με την μορφή της διαγονιδιακής τεχνολογίας), χρησιμοποιούνται ως εργαστάσια παραγωγής χρήσιμων ουσιών, αποτελούν δε την βάση του εκκρηκτικά αναπτυσσομένου κλάδου, της Βιοτεχνολογίας.

Υπολογίζεται ότι οι πωλήσεις βιοτεχνολογικών προϊόντων το 1992 έχουν ξεπεράσει τα 100 δισεκατομμύρια δολάρια σε παγκόσμια κλίμακα, ο δε αριθμός των βιοτεχνολογικών εταιρειών είναι δύσκολο να υπολογισθεί, λόγω της συνεχούς εμφανίσεως νέων.

Μεταξύ των ουσιών που έχουν παραχθεί βιοτεχνολογικά (βλ. Πίν. 7) αναφέρονται ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, η αυξητική ορμόνη, η ερυθροποιητίνη, παράγοντες πήξεως του αίματος, αυξητικοί παράγοντες, ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, κ.ά. Σημαντική η προσφορά της βιοτεχνολογίας στην παραγωγή εμβολίων (έναντι ηπατίτιδας Β) και πολλές ελπίδες για την παραγωγή εμβολίων έναντι των ιών AIDS και ηπατίτιδας C βασίζονται στην τεχνολογία αυτή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Βιοτεχνολογική παρασκευή χρήσιμων στην Ιατρική ουσιών

Ορμόνες (ινσουλίνη, αυξητική ορμόνη, σωματοστατίνη, ερυθροποιητίνη)
Αυξητικοί παράγοντες
Λεμφοκίνες, κυτοκίνες (ιντερφερόνη, ιντερλευκίνη)
Παράγοντες πήξεως αίματος
Εμβόλια (ηπατίτιδας Β)

Τέλος, πρέπει να τονισθεί η σημασία των μοριακών τεχνικών στην Ιατροδικαστική, κυρίως στην διαπίστωση της ταυτότητας ανθρώπου, ζωντανού ή νεκρού, σε σχέση με εγκλήματα, καθώς και με προβλήματα αμφισβητούμενης πατρότητας. Απεδείχθει, ότι με την χρησιμοποίηση περιοριστικών νουκλεασών για την θραύση του DNA και την τεχνική των στυπωμάτων Southern, παράγεται για κάθε άνθρωπο ξεχωριστό πρότυπο υβριδισμού (αποτύπωμα DNA), που αποτελεί αποκλειστικό χαρακτηριστικό του ατόμου, όπως και τα δακτυλικά αποτυπώματα. Η μέθοδος αυτή κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος, ως μέθοδος διαπιστώσεως της ταυτότητας ενός ατόμου, χρησιμοποιούμενη ευρέως στα δικαστήρια για τον σκοπό αυτό.

Επίλογος

Στο άρθρο αυτό έγινε προσπάθεια να τονισθεί η επίπτωση της αλματώδους εξελίξεως της Μοριακής Βιολογίας στην Ιατρική και η ώθηση που εδόθη, τόσο από τις αποκτηθείσες θεωρητικές γνώσεις όσο και από την σχετική τεχνολογία, στην διελεύκανση βασικών κυτταρικών λειτουργιών, στην παθογένεση, διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία διαφόρων νοσημάτων και στην παραγωγή χρήσιμων στην Ιατρική ουσιών.

Η ταχύτητα με την οποία αναπτύσσεται ο κλάδος της Μοριακής Βιολογίας είναι τέτοια, ώστε αρκετά από τα περιεχόμενα του άρθρου να έχουν ξεπεραστεί, ενώ συγχρόνως θα έχουν παραληφθεί ουσιώδη νέα επιτεύγματα. Δεν υπάρχει ιδανικότερο παράδειγμα πρακτικής αξιοποίησης νέων γνώσεων που πηγάζουν από την βασική έρευνα από αυτό της Μοριακής Βιολογίας - Ιατρικής - Υγείας, που αποδεικνύει με τον πιο πασιφανή τρόπο την σημασία, το οικονομικό όφελος και οξυδέρκεια της επενδύσεως σε έρευνα στους τομείς των βασικών επιστημών.

Βιβλιογραφία

Τα σχήματα, εικόνες και πίνακες προέρχονται από τα συγγράμματα/μονογραφίες:

Γρ. Διαμαντίδη: Εισαγωγή στη Βιοχημεία, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1994.

F. Grosveld and G. Koliass (eds) Transgenic Animals. Academic Press, San Diego (1992).

P. Karlson: Βιοχημεία - Εκδόσεις Λίτσα, Αθήνα 1984.

C.K. Mathews και K.E. van Holde: Biochemistry, Benjamin, Redwood City, 1990.

L. Stryer: Biochemistry - Freeman, San Francisco, 1981.

G. Zubay: Biochemistry, Brown, Dubuque, 1993.

Και από τα άρθρα:

A. Haliassos, T.Liloglou, M. Ergazaki and D.A. Spandidos. The Polymerase chain reaction in Medical applications. Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokin. 7, 716 (1993).

A. Λάρα. Ογκογονίδια: Τα γονίδια που προκαλούν καρκίνο. Περιοκόπιο της επιστήμης 173, 14-21 (1994).

C.E. Sekeris. Transgenic Animals in the Service of Biomedical Research and Biotechnology. Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokin. 7, 17-26 (1993).

“Ο Καρκίνος και τα Αίτιά του: Περιβαλλοντικοί και ενδογενείς παράγοντες”

Ομιλητής: Σ. ΚΥΡΤΟΠΟΥΛΟΣ

*Ηρωστάνεμος Προγράμματος Χημικής Καρκινογένεσης
στο Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Ε.Ι.Ε.*

Στη δεύτερη διάλεξη της σειράς των ομιλιών που έχουμε στο Εθνικό Ιδρυμα Ερευνών για τη μοριακή βάση των ασθενειών, θα μιλήσουμε για τον καρκίνο και κυρίως για τα αίτιά του, αληθινά και υποτιθέμενα.

Ο καρκίνος έχει αποκληθεί «η μάστιγα της εποχής μας», όχι τυχαία, και να σας δώσω κάποιους στρογγυλεμένους αριθμούς για να έχετε όλοι υπόψη την κλίμακα του προβλήματος: Στην Ελλάδα πεθαίνουν περίπου 100.000 άτομα το χρόνο από όλες τις αιτίες. Είκοσι χιλιάδες περίπου πεθαίνουν από καρκίνο, ο ένας άνθρωπος στους πέντε. Στην Ευρώπη η αναλογία είναι ένας στους τέσσερις, αυξάνεται ραγδαία και προβλέπεται μέχρι το 2000 να φθάσει στον ένα στους τρεις. Επομένως, έχει δημιουργηθεί η αίσθηση ότι ζούμε ένα επιδημικό. Βέβαια πρόκειται για μία ασθένεια πολύ σοβαρή. Δεν είναι απλά ότι ασθενεί ο κόσμος. Ο καρκίνος συνοδεύεται από δυσάρεστες καταστάσεις που συχνά οδηγούν στο θάνατο, και δεν υπάρχει, πιστεύω, άνθρωπος που δεν τον έχει απασχολήσει αυτό το πρόβλημα.

Θα δούμε απόψε πολύ περιληπτικά κάποια πράγματα σχετικά με τη μοριακή βιολογία του καρκίνου, τι ξέρουμε για αυτή την ασθένεια και θα μιλήσουμε περισσότερο για τα αίτιά του όπως τα καταλαβαίνουμε με βάση τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες μεθοδολογίες, και επίσης θα προδιαγράψουμε λίγο πώς ελπίζουμε να μάθουμε περισσότερα πράγματα κατά τα επόμενα χρόνια, χρησιμοποιώντας τα νέα εργαλεία τα οποία βγαίνουν μέσα από τα εργαστήρια και ιδίως τα εργαστήρια της μοριακής βιολογίας.

Ο καρκίνος κατ' αρχήν δεν είναι μία ασθένεια, είναι πολλές ασθένειες, έχει πολλά χαρακτηριστικά που διαφέρουν από τύπο σε τύπο. Αλλά οι διάφορες μορφές των νεοπλασματικών νοσημάτων έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό, ότι δηλαδή είναι νοσήματα που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η ανάπτυξη του καρκίνου είναι μια διαδικασία πολυσταδιακή, που περνάει δηλαδή από πολλά στάδια, πολυπαραγοντική, με την έννοια δηλαδή ότι πολλοί παράγοντες υπεισέρχονται στη δημιουργία του καρκίνου, και μεγάλης χρονικής διάρκειας. Ο χρόνος που παίρνει ένα καρκίνωμα για να αναπτυχθεί από την εποχή της αρχικής έκθεσης σε ένα καρκινογόνο παράγοντα μέχρι την εμφάνισή του στον άνθρωπο κυμαίνεται γύρω στα 10-40 χρόνια.

Όσοι από σας ήταν εδώ την περασμένη εβδομάδα, θα άκουσαν από τον κ. Σέκερη την περιγραφή του πώς εξελίσσεται ο οργανισμός από το γονιμοποιημένο ωάριο, το οποίο πολλαπλασιάζεται, δίνει 2, 4 κύτταρα, τα οποία κάποια στιγμή, όπως παράγονται τα καινούργια κύτταρα, αρχίζουν να διαφοροποι-

ούνται, δηλαδή τα θυγατρικά δεν είναι ακριβώς ίδια μεταξύ τους και το κάθε ένα παίρνει το δρόμο του για να αρχίσει να σχηματίζει τα διάφορα όργανα, τους διάφορους ιστούς, και αυτή η διαδικασία εξελίσσεται με το σχηματισμό του οργανισμού, με το συνεχές πολλαπλασιασμό των κυττάρων, μέχρις ότου φθάσουμε σε κάποιο σημείο, στο οποίο αυτός ο πολλαπλασιασμός ελέγχεται πια. Σταματάει, όταν πρέπει να σταματήσει.

Κατά συνέπεια, στον υγιή οργανισμό, ο ρυθμός του πολλαπλασιασμού των κυττάρων είναι πολύ αυστηρά ελεγχόμενος. Πολλαπλασιάζονται εκείνα τα κύτταρα τα οποία πρέπει να πολλαπλασιασθούν, κατά τη στιγμή κατά την οποία πρέπει να πολλαπλασιασθούν. Σταματάνε όταν χρειάζεται και ενδεχομένως ξαναρχίζουν όταν χρειάζεται.

Όλη αυτή η διαδικασία, είναι μία εξαιρετικά περίπλοκη διαδικασία στην οποία υπεισέρχονται πάρα πολλοί παράγοντες για τους οποίους μέχρι πριν από λίγα χρόνια ξέραμε σχετικά λίγα πράγματα. Εκείνο το οποίο σήμερα μπορούμε να πούμε πολύ απλουστευτικά είναι ότι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων ελέγχεται από κάποια γονίδια, από κάποια κρίσιμα γονίδια τα οποία είναι γονίδια ελέγχου του πολλαπλασιασμού, ας τα πούμε γενικά και αυτά τα γονίδια ή ορισμένα απ' αυτά είναι τα γονίδια τα οποία έχουν βρεθεί ότι πάσχουν στον καρκίνο.

Οι κρίσιμες λοιπόν βλάβες των καρκινικών κυττάρων εντοπίζονται στα γονίδια ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού που είναι τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Πριν προχωρήσουμε, να σας θυμίσω πολύ περιληπτικά τα περί γονιδίων. Όλες οι πληροφορίες του κυττάρου, όπως ειπώθηκε και την περασμένη εβδομάδα, είναι εντοπιζόμενες στον πυρήνα τους σε ένα πολύ μεγάλο μόριο το οποίο λέγεται DNA (δεσοξυριβονουκλεϊνικό οξύ). Είναι μία τεράστια αλυσίδα, για την ακρίβεια δύο αλυσίδες τυλιγμένες η μία γύρω απ' την άλλη κατά μήκος κάθε μιας από τις οποίες υπάρχουν κάποια μόρια τα οποία ας τα ονομάσουμε είναι τα γράμματα του γενετικού κώδικα. Η σειρά με την οποία είναι γραμμένα αυτά τα γράμματα, αποτελούν, αν θέλετε, «λέξεις», και κάθε μία λέξη, κωδικοποιεί για μία πρωτεΐνη. Οι πρωτεΐνες είναι τα εργαλεία του κυττάρου, τα μόρια με τα οποία κάνει τη δουλειά του. Χρησιμοποιεί πρωτεΐνες για να μετατρέψει τα άχρηστα πράγματα σε χρήσιμα, για να τραφεί, και για να μετατρέψει τα επικίνδυνα σε ακίνδυνα για να τα αποβάλει. Κάθε λειτουργία του κυττάρου εκτελείται από πρωτεΐνες. Μεταξύ αυτών των λειτουργιών είναι και η λειτουργία του ελέγχου του πολλαπλασιασμού. Ο έλεγχος του πολλαπλασιασμού των κυττάρων γίνεται επίσης από πρωτεΐνες, οι οποίες κωδικοποιούνται από γονίδια. Κάθε μία πρωτεΐνη έχει το αντίστοιχο γονιδίο της το οποίο έχει και τα γράμματά του.

Εκείνο λοιπόν το οποίο ξέρουμε σήμερα είναι ότι οι κύριες βλάβες τουλάχιστον των καρκινικών κυττάρων, εντοπίζονται σε δύο τύπους γονιδίων. Είναι τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Και τα δύο, είναι φυσιολογικά γονίδια, υπάρχουν σε όλα τα υγιή κύτταρα και εφόσον λειτουργούν σωστά, επιτελούν πολύ σημαντικές λειτουργίες. Όμως, στο καρκινικό κύτταρο υφίστανται κάποια αλλαγή, κάποια βλάβη στη δομή του γονιδίου, στη δομή των γραμμάτων (θα πούμε κάτι περισσότερο γι αυτό), με συνέπεια, η πρωτεΐνη η οποία παράγεται να είναι διαφορετική απ' τη σωστή είτε, αυτό είναι το

ένα ενδεχόμενο να παράγεται δηλαδή μία πρωτεΐνη η οποία διαφέρει από τη φυσιολογική, δεν λειτουργεί σωστά ή, η δεύτερη εκδοχή που είναι και η πιο συνηθισμένη, να παράγεται η σωστή πρωτεΐνη αλλά να μην παράγεται στο σωστό βαθμό. Το γονίδιο δηλαδή, που είναι μία μηχανή που παράγει πρωτεΐνες είτε υπερ-λειτουργεί είτε υπο-λειτουργεί, με συνέπεια η ποσότητα της πρωτεΐνης που παράγεται να μην είναι η σωστή. Αυτό ανατρέπει την ισορροπία του κυττάρου και, υπό ορισμένες συνθήκες, εφόσον δηλαδή εκπληρώνονται ορισμένες συνθήκες, έχουμε πια μία διαφυγή του κυττάρου από το φυσιολογικό έλεγχο του πολλαπλασιασμού.

Επομένως, η απορρύθμιση των γονιδίων που βλέπουμε στον καρκίνο εντοπίζεται, για τα ογκογονίδια, σε ενεργοποίηση, που σημαίνει αύξηση των επιπέδων της έκφρασης ή αλλαγή της δραστηριότητας, δηλαδή αλλαγή της πρωτεΐνης και αλλαγή της ενεργότητάς της. Τα ογκογονίδια είναι αν θέλετε το γκάζι του κυττάρου. Όταν λειτουργούν σπρώχνουν το κύτταρο προς τον πολλαπλασιασμό. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι το φρένο που κρατάει το κύτταρο από το να πολλαπλασιάζεται και αυτά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με ένα εξαιρετικά περίπλοκο ρυθμό, που κρατάει το υγιές κύτταρο σε φυσιολογικό έλεγχο. Στην περίπτωση λοιπόν των ογκοκατασταλτικών γονιδίων η απορρύθμιση που βλέπουμε, συνίσταται σε απενεργοποίηση, δηλαδή σε αδρανοποίηση της πρωτεΐνης που παράγεται ή σε μείωση της ενεργότητάς της.

Είναι γνωστά μερικές δεκάδες ογκογονίδια που ακούν σε περίεργα ονόματα (ras, mic, fos) κ.λ.π. Τα ογκοκατασταλτικά που ξέρουμε σήμερα είναι λιγότερα. Το πιο γνωστό απ' αυτά, στο οποίο θα αναφερθούμε παρακάτω, λέγεται p53.

Πώς αλλάζει τώρα η λειτουργία των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων; Δηλαδή, πού οφείλονται, είτε η αλλαγή στο βαθμό της έκφρασης είτε στην ποιότητα, το είδος της πρωτεΐνης που παράγεται; Η βλάβη έγκειται στην αλληλουχία των γραμμικών μάλλον, στο γονίδιο, τα οποία γράμματα όπως είπαμε κωδικοποιούν για τη λέξη που είναι η πρωτεΐνη. Μπορεί να έχουμε δύο ειδών αλλαγές: Είτε αλλαγές μέσα στο γονίδιο, δηλαδή στην περιοχή η οποία κωδικοποιεί κι αυτό οδηγεί σε παραγωγή λανθασμένης πρωτεΐνης είτε σε περιοχές που περιβάλλουν το γονίδιο και οι οποίες είναι υπεύθυνες για να ρυθμίζουν το πόσο πολύ εκφράζεται. Επομένως, αν υπάρχει μία αλλαγή στις γειτονικές περιοχές του ελέγχου της έκφρασης, μπορεί να έχουμε αυξημένη ή μειωμένη έκφραση. Τις αλλαγές αυτές τις ονομάζουμε "μεταλλάξεις", μία λέξη-κλειδί την οποία θα πρέπει να κρατήσετε στο μυαλό σας. Είναι αλλαγές στην αλληλουχία του γονιδίου είτε μέσα στο γονίδιο είτε στις γειτονικές περιοχές. Οι παράγοντες που προκαλούν αυτήν την απορρύθμιση είναι χημικές ουσίες, τα χημικά καρκινογόνα, ή οι ακτινοβολίες. Τα χημικά καρκινογόνα και οι ακτινοβολίες δρουν με όμοιο τρόπο. Δηλαδή πολύ σύντομα συναντάται η δράση τους, γίνεται κοινός ο τρόπος δράσης τους και επίσης υπάρχουν και οι ιοί. Στην ανθρώπινη καρκινογένεση έχουν ενοχοποιηθεί και ιοί αλλά κυρίως χημικές ενώσεις.

Ας δούμε τώρα πώς επιφέρουν αυτή την αλλαγή τα χημικά καρκινογόνα. Να θυμηθούμε κατ' αρχήν ότι είπαμε ότι το κύτταρο έχει ένα μόριο του DNA. Όταν το κύτταρο πολλαπλασιάζεται, θα παραχθεί ένα καινούργιο κύτταρο το οποίο έχει και το DNA του το οποίο πρέπει να είναι ίδιο με αυτό της μαμάς του. Επομένως, υπάρχει ένας μηχανισμός με βάση τον οποίο η αλυσίδα αυτή η οποία αποτελείται από

δισεκατομμύρια τέτοια γράμματα στη σειρά, αναπαράγεται με ακρίβεια. Πρέπει να αναπαραχθεί ακριβώς, το κάθε γράμμα να μπει στη σωστή θέση, για να αναπαραχθεί το σωστό κύτταρο. Καμιά φορά όμως γίνονται λάθη και υπάρχει περίπτωση να γίνονται λάθη φυσιολογικά, ας πούμε, αλλά αυτό που κάνουν τα καρκινογόνα είναι ότι αυξάνουν σημαντικά τον αριθμό τους. Επομένως, κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού του DNA προκαλείται λάθος εισαγωγή νουκλεοτιδίων όπως λένε αυτά τα γράμματα στο DNA, αλλάζει η σειρά τους.

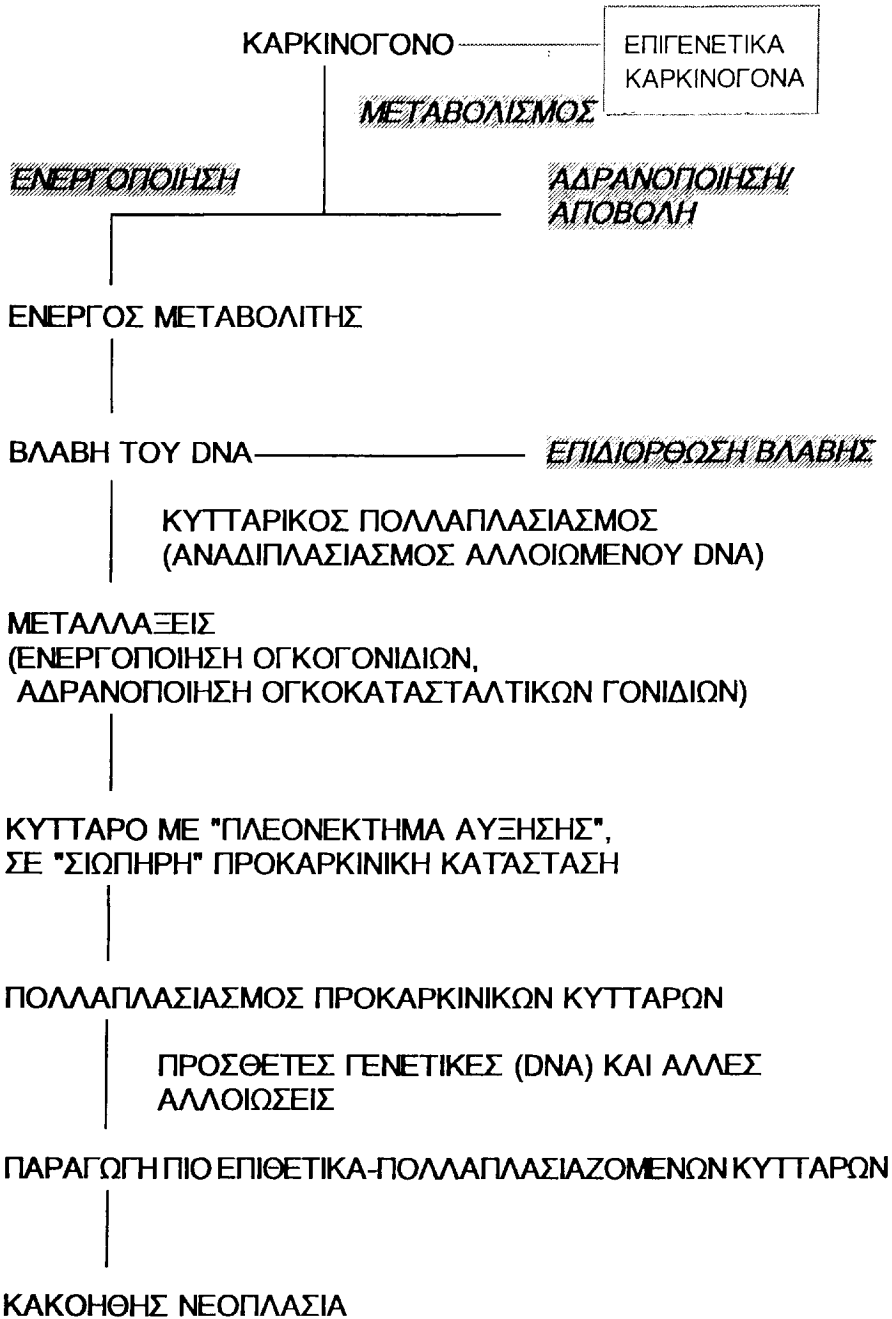
Τώρα τί γίνεται! Φανταστείτε δηλαδή, έχουμε το DNA, τη διπλή έλικα, όπου όταν θα πολλαπλασιασθεί το κύτταρο οι δύο έλικες ανοίγουν και η κάθε μία αντιγράφεται και σχηματίζονται δύο καινούργιες που πάνε η μία στο ένα κύτταρο και η άλλη στο άλλο. Κάπου σ' αυτή τη διαδικασία, τα χημικά καρκινογόνα έχουν την εξής ιδιότητα. Λόγω της χημείας τους, αντιδρούν χημικά με αυτά τα γράμματα, αυτά τα νουκλεοτίδια και συνδέονται μαζί τους. Κατά συνέπεια, όταν οι μηχανισμοί του κυττάρου πάνε να αντιγράψουν το DNA, εκεί που θα έβλεπαν ένα συγκεκριμένο νουκλεοτίδιο και θα ήξεραν τί να βάλουν απέναντί του αντιγράφοντάς το, ξαφνικά βλέπουν ένα άλλο πράγμα. Ένα πράγμα, που συνιόταται στο νουκλεοτίδιο με κάτι κολλημένο επάνω του. Ανάλογα με το τί είναι αυτό, κάνουν κάποιο λάθος, με συνέπεια στη νέα αλυσίδα που θα συνθέσουν να μη βάλουν το σωστό νουκλεοτίδιο, αλλά κάποιο άλλο.

Αυτό λοιπόν οδηγεί σ' αυτό που λέμε "μετάλλαξη". Παράγεται μία νέα αλυσίδα η οποία έχει νουκλεοτίδια είναι σε λάθος σειρά. Επομένως, έχουμε λάθος κώδικα. Αν τώρα τύχει οι μεταλλάξεις αυτές, τα λάθη αυτά να γίνουν σε κάποια από τα κρίσιμα γονίδια τα οποία ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, τα ογκογονίδια, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια κ.λ.π., υπάρχει το ενδεχόμενο να παραχθεί ένα κύτταρο του οποίου ο έλεγχος του πολλαπλασιασμού δεν είναι σωστός. Έτσι αυτό το κύτταρο, έχει αυτό που λέμε πλεονέκτημα ανάπτυξης. Σε σχέση προς το γειτονικά κύτταρα στον ιστό, έχει ένα πλεονέκτημα, πολλαπλασιάζεται πιο γρήγορα. Αυτό μπορεί να είναι ένα ελάχιστο πλεονέκτημα, μπορεί να πολλαπλασιάζεται ελάχιστα πιο γρήγορα απ' τα άλλα, αλλά μέσα στην κλίμακα του χρόνου, θα παράγει ένα αυξημένο αριθμό απογόνων τα οποία βέβαια έχουν το ίδιο DNA με αυτό το λανθασμένο DNA, επομένως έχουν κληρονομήσει την ιδιότητα του αυξημένου πολλαπλασιασμού κ.ο.κ.

Εκείνο που συμβαίνει είναι ότι χρειάζονται περισσότερες από μία αλλαγές στη διάρκεια του χρόνου για να ξεφύγει πλήρως το κύτταρο από τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού και να εκφρασθεί όπως λέμε ο καρκινικός φαινότυπος. Γι' αυτό μιλήσαμε για πολυσταδιακή διαδικασία. Είναι ένα στάδιο το οποίο μπορεί να ακολουθηθεί από δεύτερο και από τρίτο. Μέχρι και έξι στάδια έχουν αναγνωρισθεί και βέβαια το κάθε ένα απ' αυτά τα στάδια μπορεί να προκληθεί από μία ουσία ή έναν παράγοντα ή καποιον άλλο παράγοντα, γι' αυτό είναι και πολυπαραγοντική η διαδικασία της καρκινογένεσης και βέβαια για να ολοκληρωθεί πρέπει να δράσουν όλοι οι παράγοντες. Αν δράσει μόνο ένας απ' αυτούς, δεν θα ολοκληρωθεί η διαδικασία, άρα μπορεί μεν να έχουμε κύτταρα ελαττωματικά αλλά δεν θα έχουμε καρκίνο.

Ας δούμε σχηματικά, λοιπόν, τον μηχανισμό της καρκινογένεσης όπως τον καταλαβαίνουμε σήμερα.

ΣΧΗΜΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



Σχήμα 1

Κατ' αρχήν, τα καρκινογόνα όπως και όλες οι ουσίες όταν μπειν μέσα στον οργανισμό υφίστανται αυτό που λέμε μεταβολισμό. Ο μεταβολισμός είναι μία φυσιολογική διαδικασία με την οποία το κύτταρο, ο οργανισμός, μετατρέπει τις ουσίες που προσλαμβάνει αφ' ενός μεν σε χρήσιμες, τις κάνει χρήσιμες για τον εαυτό του, ή, αν είναι βλαβερές, τις κάνει αβλαβείς για να τις αποβάλει. Αυτό που κάνει τα καρκινογόνα καρκινογόνα, είναι ότι κατά τη διαδικασία του μεταβολισμού κατορθώνουν, αντί να γίνουν αβλαβή και να αποβληθούν, να υφίστανται αυτό που λέμε «ενεργοποίηση», να υφίστανται δηλαδή κάποια χημική μεταβολή, να μετατρέπονται σε μεταβολίτες που τους λέμε «ενεργούς» και, όπως είπαμε, να προκαλούν βλάβη στο DNA. Βέβαια, υφίστανται πολλές μεταβολικές αλλαγές. Κάποιες είναι αδρανοποιητικές και οδηγούν στην αποβολή τους, όμως κάποιοι μεταβολικοί δρόμοι οδηγούν σε ενεργοποίηση και βλάβη του DNA.

Όταν σχηματισθεί αυτή η βλάβη, έχουμε κάποιο νουκλεοτίδιο που έχει κολλημένο επάνω του το καρκινογόνο. Τότε μπορεί να συμβούν δύο πράγματα: Κατ' αρχήν στα κύτταρα υπάρχουν χημικοί μηχανισμοί που αναγνωρίζουν τις βλάβες και τις αφαιρούν. Επεμβαίνουν και διορθώνουν το DNA. Αν λοιπόν προλάβει ο μηχανισμός αυτός να δει τη βλάβη, να επέμβει και να την αφαιρέσει, μπορούμε να πούμε ότι δεν έχουμε κανένα πρόβλημα. Αν όμως, μέχρι να ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία, το κύτταρο τύχει να είναι σε φάση που πολλαπλασιάζεται και επομένως το DNA πολλαπλασιαστεί έχοντας ακόμα επάνω του τη βλάβη, θα έχουμε μετάλλαξη, αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων, αλλαγή στον κώδικα, στα γράμματα των λέξεων, με συνέπεια την ενεργοποίηση ογκογονιδίων, αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων κ.ο.κ.

Έτσι λοιπόν έχουμε ένα κύτταρο με πλεονέκτημα ανάπτυξης που αποτελεί ένα σιωπηρά προκαρκινικό κύτταρο και το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω αλλαγές, πρόσθετες γενετικές βλάβες και ούτω καθεξής και να παράγει όλο και πιο επιθετικά πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Επομένως, έχουμε την επιθετικότητα, τη σταδιακή διαφυγή από τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού, μέχρις ότου σχηματίζεται ένας όγκος, μία μάζα από κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται. Τότε έχουμε τον όγκο, την κακοήθη νεοπλασία. Αυτά τα κακοήθη κύτταρα μπορεί να ξεφύγουν και από το σημείο στο οποίο φύτεψαν και να μπειν στο αίμα, στην κυκλοφορία, να πάνε σε κάποιον άλλον ιστό, κάποιο άλλο όργανο, π.χ. να φύγουν από το σπλάχν και να πάνε στον πνεύμονα και να σχηματίσουν μεταστάσεις κ.ο.κ.

Ήδη, μπορούμε να εντοπίσουμε εδώ κάποια στοιχεία, ας τα πούμε καινούργια στοιχεία, τα οποία αρχίζουν, αν όχι να χρησιμοποιούνται, τουλάχιστον να προσφέρουν ελπίδες για την περαιτέρω μελέτη και αντιμετώπιση του προβλήματος.

Πρώτο σημαντικό στοιχείο. Είπαμε ότι υπάρχει η δυνατότητα ο οργανισμός να ενεργοποιήσει ένα καρκινογόνο ή να το αδρανοποιήσει. Αυτές οι μεταβολές γίνονται από ένζυμα, από πρωτεΐνες. Είναι κι αυτές εργαλεία που κωδικοποιούνται από γονίδια, και ανάμεσα στα διάφορα άτομα υπάρχουν διαφορές στην ικανότητα με την οποία κάνουν τη μία ή την άλλη δουλειά.

Επομένως, έχουν αναγνωρισθεί γενετικά χαρακτηριστικά σε άτομα τα οποία επιφέρουν είτε αυξημένη είτε μειωμένη ικανότητα, ανάλογα, για να ενεργοποιήσουν ή να αδρανοποιήσουν τα καρκινογόνα.

Θα δώσω κάποιο παράδειγμα. Υπάρχει ένα γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί για ένα ένζυμο το οποίο λέγεται “τρανοφεράση της γλουταθειόνης”, ένα ένζυμο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην αιμοξίωση. Έχει βρεθεί ότι μία συγκεκριμένη υπομορφή αυτού του ενζύμου, την οποία φέρουν ορισμένα άτομα, το καθιστά σχετικά αδρανές. Αυτά τα άτομα έχουν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα, κίνδυνο, να παρουσιάσουν καρκίνο του πνεύμονα και καταλαβαίνουμε γιατί, προφανώς διότι δεν έχουν την ικανότητα να αδρανοποιήσουν κάποια καρκινογόνα. Αν και ακόμα σε ερευνητικό στάδιο είναι πιθανό ότι με αυτού του είδους τις προσεγγίσεις, θα μπορεί κανείς να ανιχνεύσει αυτά τα άτομα εύκολα, παίρνοντάς τους δύο σταγόνες αίμα και χρησιμοποιώντας την τεχνική που περιέγραψε ο κ. Σέκερης την περασμένη εβδομάδα της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης, να τα χαρακτηρίσει εύκολα. Μ’ αυτό τον τρόπο θα μπορεί να εντοπίσει άτομα υψηλού κινδύνου και να λάβει μέτρα για να τα προστατεύσει.

Υπάρχουν και άλλα γονίδια που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των καρκινογόνων που με όμοιο τρόπο μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν γονότυποι αυξημένου κινδύνου. Επομένως, υπάρχει μία σημαντική ελπίδα, με τη μεθοδολογία που ονομάζουμε βιοχημική επιδημιολογία, δηλαδή τη μελέτη πληθυσμών, την εξέταση ατόμων σε πληθυσμούς που έχουν χαρακτηριστικούς γονότυπους, χαρακτηριστικά γονίδια, να εντοπίσει κανείς άτομα με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν καρκίνο μελλοντικά. Προσέξτε, αυτά τα άτομα είναι καθ’ όλα υγιή και είναι πολύ πιθανό ότι τα περισσότερα θα μείνουν υγιή για όλη τους τη ζωή. Όμως στατιστικά, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα από άλλα να παρουσιάσουν καρκίνο.

Το τρίτο σημείο το οποίο θέλω να επισημάνω είναι οι βλάβες του DNA. Είναι δυνατόν σήμερα να ανιχνεύουμε αυτές τις βλάβες που προκαλούν τα καρκινογόνα στο ανθρώπινο DNA. Πρέπει να πω για να έχετε πάλι μία κλίμακα στο μυαλό σας ότι, όταν λέμε ότι κάποιο καρκινογόνο προκαλεί βλάβη στο DNA, σε κάποια απ’ αυτά τα νουκλεοτίδια, η συχνότητα της βλάβης για την οποία μιλάμε είναι ένα τέτοιο αλλοιωμένο μόριο, κάθε δέκα εκατομμύρια ή και περισσότερα φυσιολογικά νουκλεοτίδια.

Σήμερα υπάρχουν πολύ ευαίσθητες τεχνικές με τις οποίες μπορεί να ανιχνεύει και να μετράει κανείς αυτές τις βλάβες. Το σημαντικό είναι ότι αυτή εδώ η βλάβη είναι ένα προσωπικό δοσίμετρο, αν θέλετε, του κάθε ατόμου. Φαντασιείτε δύο άτομα τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους στην ικανότητα να ενεργοποιούν ή να αδρανοποιούν ένα καρκινογόνο. Αν εισπνεύσουν την ίδια ποσότητα του καρκινογόνου, ο ένας θα το αδρανοποιήσει σχεδόν πλήρως, επομένως θα πάθει πολύ λιγότερη βλάβη, ενώ ο άλλος ενδεχομένως θα το αδρανοποιήσει πολύ λιγότερο. Επομένως, βλέποντάς τους να εκτίθενται στην ίδια ποσότητα, δεν ξέρουμε αν έπαθαν την ίδια ζημιά. Αν όμως μπορούμε να μετράμε αυτή τη βλάβη, αυτή είναι η κρίσιμη, η σημαντική βλάβη. Επομένως, μετρώντας αυτές τις βλάβες, μπορούμε να έχουμε ένα πολύ καλύτερο μέτρο της έκθεσης. Έτσι οδηγούμαστε σε ένα δεύτερο κλάδο που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα, (ακόμα βρίσκεται σε ερευνητική φάση αλλά πιστεύω ότι σύντομα θα έχουμε και πρακτικά αποτελέσματα) που είναι της μοριακής επιδημιολογίας. Θα πούμε δύο πράγματα παρακάτω και γι’ αυτό.

Αυτά σαν μία γενική εισαγωγή στη μοριακή βιολογία του καρκίνου. Ας δούμε τί ξέρουμε για την αιτιολογία του. Υπάρχουν ορισμένες διάχυτες δοξασίες στον πολύ κόσμο, όχι μόνο το απλό κοινό αλλά, μπορώ να πω, και τους ειδικούς “Δοξασίες” με την έννοια ότι ανταποκρίνονται μεν στην γενική κοινή λογική, όμως πιστεύω ότι δεν βασανίζονται όσο θα έπρεπε σε βάθος. Ας τις δούμε.

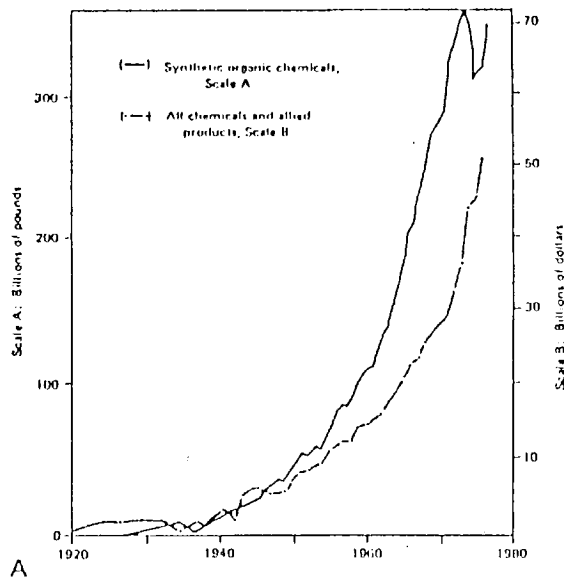
Η πρώτη διαδεδομένη δοξασία λέει το οφθαλμοφανές: Στην εποχή μας παρατηρείται ορμητική αύξηση στη συχνότητα του καρκίνου. Η αύξηση αυτή συμβαδίζει με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, του τεχνολογικού τρόπου ζωής. Άρα λοιπόν, οφείλεται σε χημικούς παράγοντες που προέρχονται από την ανθρώπινη τεχνολογική δραστηριότητα, όπως η ρύπανση, τα πρόσθετα των τροφίμων, τα κατάλοιπα των φαρμάκων κ.λ.π., όλα αυτά που ανησυχούν όλο τον κόσμο.

Λογικά προκύπτει απ’ αυτά τα δύο η τρίτη δοξασία. Αν αποφύγουμε την έκθεση στη ρύπανση, στα φυτοφάρμακα κ.λ.π., θα μειώσουμε και τη συχνότητα του καρκίνου. Αυτό το τρίτο ειδικά είναι πολύ σημαντικό, διότι αποτελεί συχνά τη βάση για την άσκηση πολιτικής προστασίας της υγείας. Αν το δεχθούμε, σημαίνει ότι βάζουμε όλη μας τη δύναμη, χρήματα, χρόνο, κόσμο και λοιπά, στο να προσπαθήσουμε να μειώσουμε την έκθεσή μας σε τέτοιους παράγοντες, ελπίζοντας ότι στο τέλος θα χαθεί ο καρκίνος. Επομένως, έχει μεγάλη σημασία να ξέρουμε αν αυτό είναι έτσι.

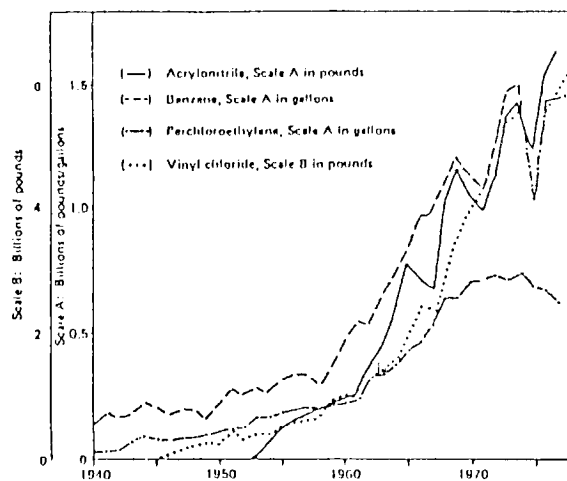
Εδώ θα ήθελα να ανοίξω μία παρένθεση και να πω ότι υπάρχουν χίλιοι δύο λόγοι για τους οποίους θα πρέπει να μειώσουμε, π.χ., τη ρύπανση. Εκείνο το οποίο λέω είναι ότι δεν είναι ανάγκη σκεφτεί και καλά να αιτιολογήσουμε ότι προκαλεί καρκίνο για να μη την θέλουμε, αλλά καλά κάνουμε να ξέρουμε αν μετά απ’ όλη την προσπάθεια να αφαιρέσουμε και το τελευταίο μόριο φυτοφαρμάκου από τις ντομάτες μας θα χαθεί ο καρκίνος ή αν θα εξακολουθήσει να υπάρχει; Καλό είναι να το ξέρουμε ή τουλάχιστον να έχουμε μία ιδέα για το τί περιμένουμε.

Ας εξετάσουμε αυτές τις απόψεις κάπως περισσότερο. Είναι γεγονός ότι έχουμε μία έκρηξη στη συχνότητα των καρκίνων. Ανέφερα προηγουμένως το γεγονός ότι έχουμε σήμερα τον έναν σε έρωση στους τέσσερις να πεθαίνει από καρκίνο. Σε λίγα χρόνια θα έχουμε τον ένα στους τρεις.

Στο Σχήμα 2 βλέπουμε σε δύο καμπύλες, που δείχνουν από το 1920 μέχρι το 1980 την αύξηση στην παραγωγή των χημικών ουσιών από τη χημική βιομηχανία.

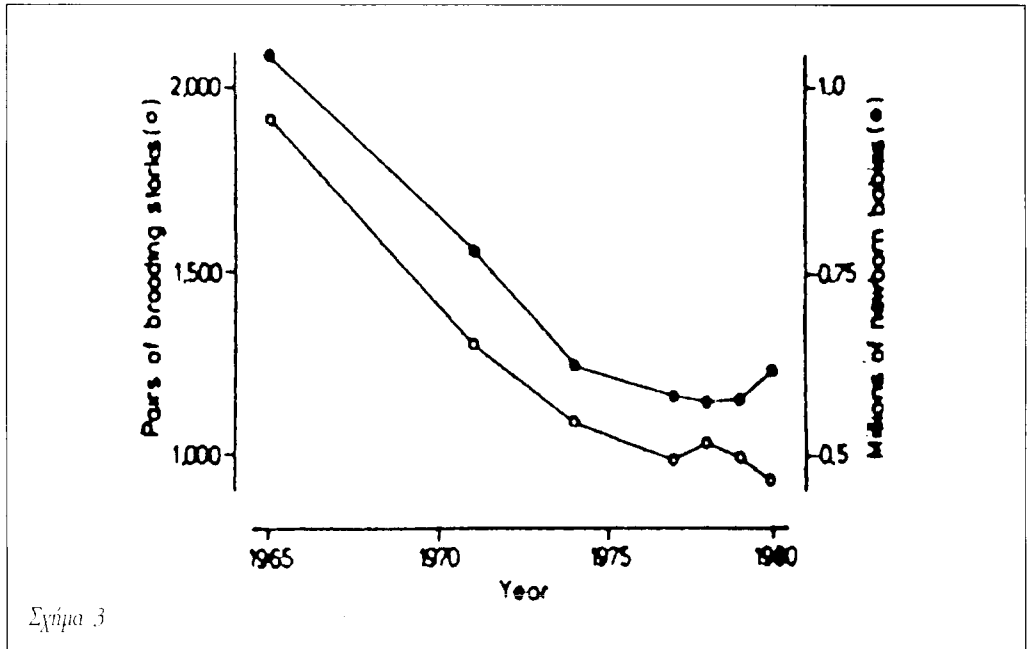


A



Σχήμα 2

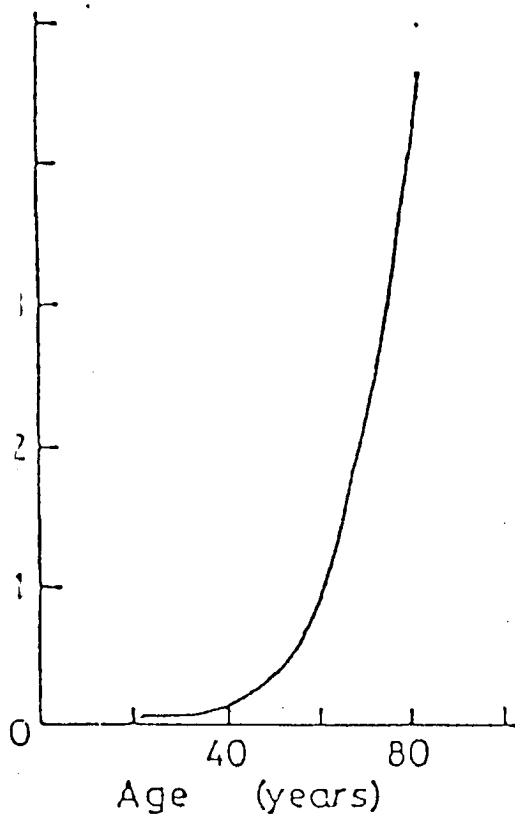
Έχουμε μία τεράστια αύξηση και μάλιστα, αν δει κανείς την παραγωγή ορισμένων συγκεκριμένων καρκινογόνων ουσιών, όπως είναι π.χ. το βενζόλιο, το ακρυλονιτρίλιο, από 1940 μέχρι το 1980 έχουμε μία τεράστια αύξηση. Η κοινή λογική λοιπόν λέει ότι έχουμε τεράστια αύξηση στη διακίνηση στον κόσμο μας των καρκινογόνων ουσιών, έχουμε επίσης αύξηση του καρκίνου, άρα λοιπόν αυτές οι ουσίες φτάνει για τον καρκίνο.



Σχήμα 3

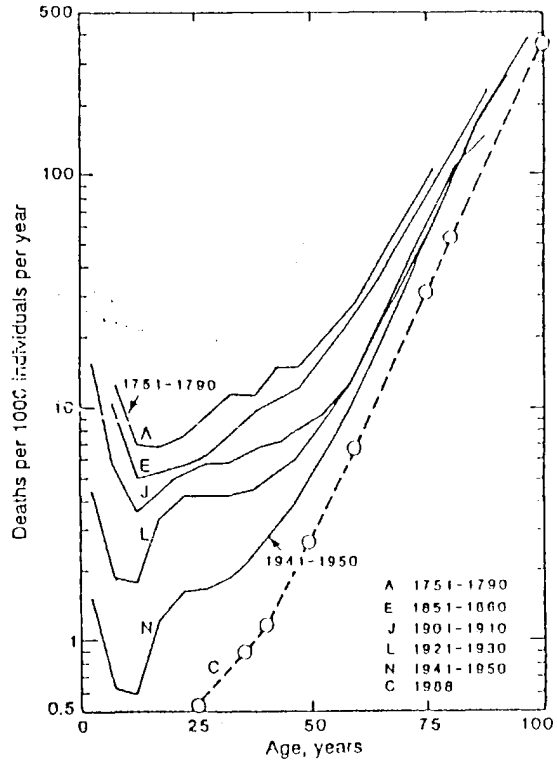
Εδώ θα σας δείξω κάτι άλλο (Σχ. 3). Εδώ έχουμε τον αριθμό των γεννήσεων στη Γερμανία από το 1965 μέχρι το 1990, τον αριθμό των μωρών που γεννήθηκαν, και βλέπεται ότι έχουμε μία μείωση και μετά μία σταθεροποίηση γύρω στο 1975 περίπου. Η άλλη καμπύλη δείχνει τον αριθμό των πελαργών στη Γερμανία, όπου βλέπεται υπάρχει μία μείωση ακριβώς παράλληλη με τον αριθμό των μωρών που γεννήθηκαν και μετά μία σταθεροποίηση. Η κοινή λογική επομένως, θα οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι πελαργοί φέρνουν τα μωρά!

Ο καρκίνος είναι ασθένεια της μεγάλης ηλικίας. Όλοι ξέρουμε ανθρώπους που πέθαναν από καρκίνο σε μικρή σχετικά ηλικία. Το γεγονός είναι, όμως, ότι οι στατιστικές αποδεικνύουν ότι υπάρχει μία δραματική αύξηση στη συχνότητα του καρκίνου με την ηλικία. Παράδειγμα, ας δούμε τη συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου σε διάφορες ηλικίες. Μέχρι τα 40 είναι περίπου λιγότερο από ένα άτομο στις 10.000. Μετά όμως βλέπουμε μια δραματική αύξηση (Σχ. 4).



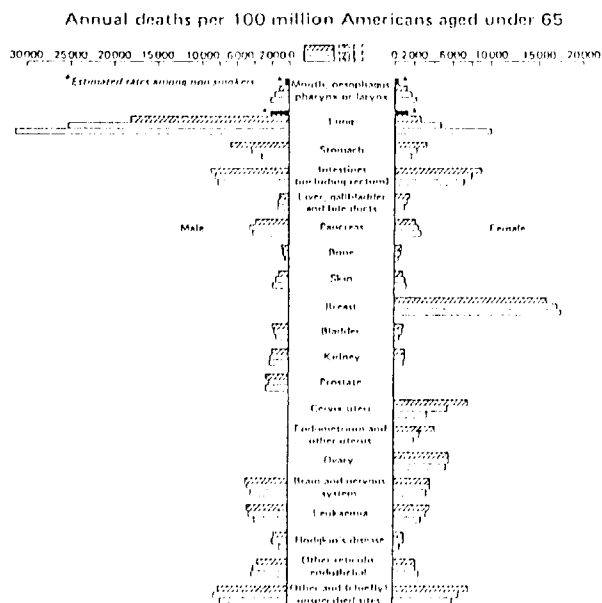
Σχήμα 4: Θνησιμότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, κατά ηλικία.

Τώρα, αυτό που πρέπει να έχουμε υπόψη είναι ότι στον αιώνα μας, με την ανάπτυξη των αντιβιοτικών και των διαφόρων φαρμάκων, ουσιαστικά εξαφανίστηκαν από αναπτυγμένο κόσμο οι λοιμώδεις νόσοι. Εκεί που τα παλιότερα χρόνια θέριζαν διάφορες λοιμώδεις νόσοι, αυτές έχουν εξαφανισθεί. Αν δούμε και τη συχνότητα των θανάτων σε διάφορες ηλικίες, (Σχ. 5) η επάνω καμπύλη δείχνει τις ηλικίες από 0 έως 100 και είναι τη συχνότητα των θανάτων. Τον 18ο αιώνα, 1750 με 1790, πάρα πολλοί άνθρωποι πέθαιναν μέχρι 25 ή τα 30 τους και μετά, με την άνοδο της ηλικίας, πέθαιναν περισσότεροι. Μέχρι και τη δεκαετία του 40, πολύς κόσμος πέθαινε σε σχετικά νεαρή ηλικία, ενώ σήμερα, έχει σχεδόν εξαφανισθεί ο θάνατος σε νεαρή ηλικία από τέτοιου είδους νόσους. Επομένως, ο κόσμος σήμερα ζει πολύ περισσότερα χρόνια και μεθαίνει από τον καρκίνο γιατί φθάνει σε ηλικίες στις οποίες ο καρκίνος γίνεται σημαντική αιτία θανάτου.



Σχήμα 5: Η κατανομή κατά ηλικία της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, από το 1751 μέχρι τις μέρες μας.

Επομένως, δεν είναι τόσο εύκολο να πούμε ότι επειδή πολύς κόσμος πεθαίνει από καρκίνο έχουμε επιδημία του καρκίνου. Είναι δυνατόν να πάρει κανείς τις στατιστικές και λαμβάνοντας υπόψη την αλλαγή στην κατανομή των ηλικιών, να κάνει μία διόρθωση. Μπορούμε να δούμε πώς άλλαξε η συχνότητα των καρκίνων στη διάρκεια των ετών διορθώνοντας, υποθέτοντας δηλαδή ότι ο πληθυσμός είναι σταθερός. Εδώ βλέπουμε στατιστικές των ΗΠΑ, αλλά όμοιες ισχύουν για όλες τις χώρες (Σχ. 6).



Σχήμα 6: Μεταβολές στη θνησιμότητα από διάφορους τύπους καρκίνου στις ΗΠΑ.

Βλέπουμε διάφορα είδη καρκίνου για τους άνδρες και τις γυναίκες και έχουμε σε κάθε περίπτωση τρεις μπάρες. Οι δεξιές μπάρες αντανακλούν τη συχνότητα του καρκίνου στη δεκαετία του 60, του 70 και του 80. Εδώ για παράδειγμα έχουμε τον καρκίνο του εγκεφάλου. Βλέπουμε ότι όχι μόνο δεν είχαμε αύξηση, αλλά έχουμε μείωση. Αν κοιτάξετε όλες τις περιπτώσεις, θα δείτε ότι έχουμε γενικά σταθερές και ίσως ελαφρά αυξανόμενες συχνότητες σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι μόνες περιπτώσεις όπου έχουμε μεγάλη αύξηση είναι ο καρκίνος του πνεύμονα και ελάχιστες άλλες περιπτώσεις καρκίνου που οφείλονται στο κάπνισμα. Εάν εξαιρέσει κανείς τους καρκίνους που οφείλονται στο κάπνισμα, γενικά δεν έχουμε δραματική αύξηση στη συχνότητα του καρκίνου. Αντίθετα σε μερικές περιπτώσεις έχουμε μείωση. Η πιο θεαματική περίπτωση είναι η περίπτωση του καρκίνου του στομάχου, που εξακολουθεί μεν να είναι συχνό είδος καρκίνου αλλά μειώνεται δραματικά. Κανείς δεν ξέρει γιατί, αλλά μειώνεται δραματικά σε όλες τις χώρες. Η δική μου υποψία είναι ότι οφείλεται στην ανακάλυψη του ψυγείου τόσο απλό πράγμα. Το ψυγείο μπήκε στα σπίτια μας στη δεκαετία του 40-50 και βοήθησε στην καλύτερη συντήρηση των τροφίμων. Είναι μία υπόθεση, αλλά νομίζω ότι δεν είναι παράλογη.

Επομένως, η πρώτη δοξασία, ότι δηλαδή έχουμε επιδημία του καρκίνου, δεν νομίζω ότι ευσταθεί. Θα έλεγα ότι από τη στιγμή που δεχθούμε αυτό το γεγονός, και το δεύτερο στοιχείο που σας έδειξα, ότι δηλαδή είχαμε πραγματικά μία «έκρηξη» στην παραγωγή των χημικών ενώσεων, μία έκρηξη στην παραγωγή καρκινογόνων ενώσεων κατά τις τελευταίες δεκαετίες ενώ δεν έχουμε «έκρηξη» στη συχνότητα των καρκίνων, ήδη αρχίζει να βάζει σε αμφιβολία και τη δεύτερη δοξασία, ότι δηλαδή είναι οι ανθρω-

πογενείς παράγοντες του περιβάλλοντος, η ρύπανση της ατμόσφαιρας, που ευθύνεται για τη συχνότητα την οποία βλέπουμε. Θα το δούμε αυτό λίγο πιο αναλυτικά.

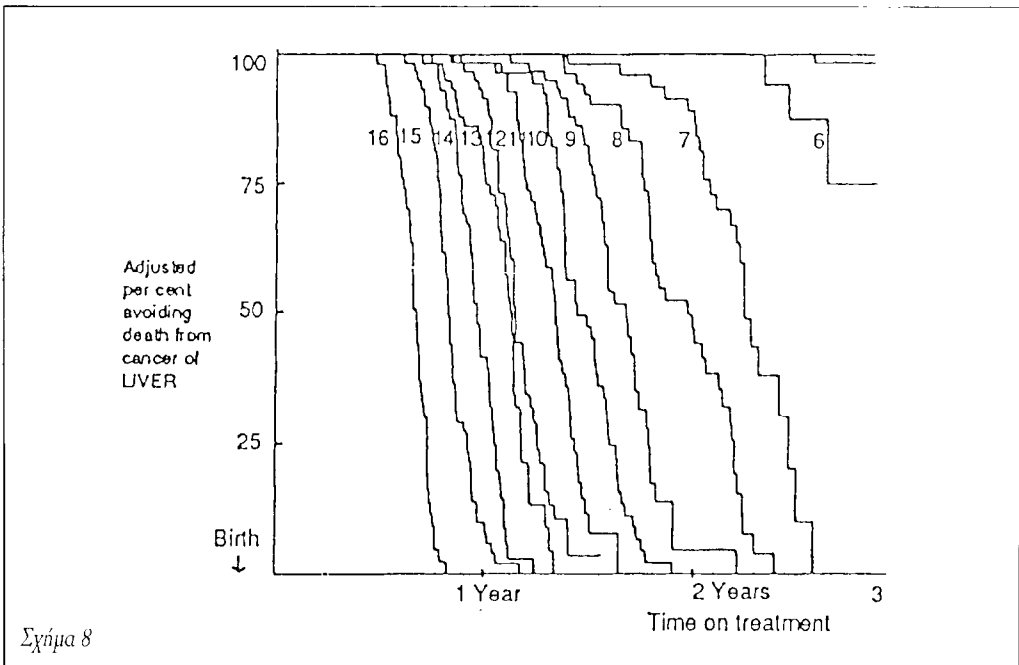
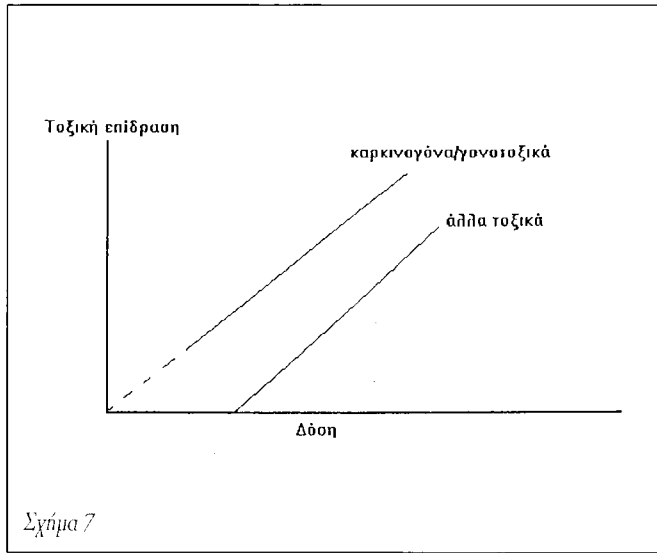
Όλοι ξέρουμε ότι εκτιθέμεθα σε καρκινογόνες ουσίες. Υπάρχουν στην ατμόσφαιρα, στα τρόφιμα κ.λ.π. Ας δούμε κάποια τέτοια παραδείγματα. Συνηθισμένη καρκινογόνα ουσία είναι το βενζοπυρένιο (υπάρχει στη ρυπασμένη ατμόσφαιρα των πόλεων) και ανήκει στην κατηγορία των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων. Είναι καρκινογόνο σε πειραματόζωα, δεν έχει όμως ακόμα αποδειχθεί αν προκαλεί καρκίνο στον άνθρωπο. Άλλο παράδειγμα η β-ναφθυλαμίνη, ανήκει στην κατηγορία των αρωματικών αμινών. Είναι η πρώτη ουσία που αποδείχθηκε ότι προκαλεί καρκίνο στον άνθρωπο, όταν χρησιμοποιείται σε ορισμένα εργοστάσια και προκάλεσε καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Έχουμε επίσης τις νιτροζαμίνες που υπάρχουν στα τρόφιμα και το περιβάλλον και σχηματίζονται μέσα στον οργανισμό.

Πιστεύω ότι από τη στιγμή που μία ουσία αποδειχθεί ότι προκαλεί καρκίνο σε πειραματόζωα, είναι καρκινογόνος και στον άνθρωπο, με την έννοια ότι αν ο άνθρωπος εκτεθεί σε αρκούντως υψηλές ποσότητες της ουσίας, δεν νομίζω ότι θα διαφέρει το αποτέλεσμα εκτός αν υπάρχει κάποιος πολύ πολύ ειδικός λόγος, .

Όμως το ερώτημα που μας ενδιαφέρει είναι άλλο. Οι ουσίες αυτές, οι οποίες υπάρχουν στο περιβάλλον, να μην αν υπήρχε αρκετή έκθεση σε αυτές, θα προκαλούσαν καρκίνο. Όμως τον καρκίνο τον οποίο βλέπουμε στην πραγματικότητα, τον προκαλούν; Δηλαδή οι ποσότητες στις οποίες εκτιθέμεθα επαρκούν για να προκαλέσουν τον καρκίνο που βλέπουμε;

Στην τοξικολογία αναγνωρίζεται το εξής φαινόμενο: για τις περισσότερες τοξικές ουσίες, ουσίες που προκαλούν βλάβες στα νεφρά, στον πνεύμονα, αλλεργίες, κ.λ.π., έχουμε το φαινόμενο ότι, κάτω από ένα όριο το οποίο ονομάζουμε ΟΥΔΟ, δεν υπάρχει επίδραση. Δηλαδή, οι μηχανισμοί είναι τέτοιοι που, κάτω από ένα όριο έκθεσης, δεν ανατρέπεται το σύστημα. Η δόση πρέπει να φθάσει σε ένα όριο από το οποίο, αφού το περάσουμε, ανατρέπεται το βιολογικό σύστημα και έχουμε την τοξική επίδραση. Επομένως απ' αυτό το σημείο και κάτω δεν υπάρχει επίδραση, δηλαδή οι τοξικοί μηχανισμοί δεν δουλεύουν. (Σχήμα 7).

Βασικό δόγμα στην καρκινογένεση είναι ότι ΟΥΔΟΣ δεν υπάρχει για την καρκινογένεση. Δηλαδή οι καρκινογόνες ουσίες είτε σε υψηλές συγκεντρώσεις είτε σε χαμηλές έχουν καρκινογόνο δράση. Θα βρείτε ανθρώπους που θα το αμφισβητήσουν αυτό, υπάρχει μεγάλη συζήτηση, αλλά γενικά εξακολουθεί να είναι το ισχύον δόγμα, ότι δεν έχουμε ΟΥΔΟ στην καρκινογένεση. Αυτό τί σημαίνει! Σημαίνει ότι μία ουσία η οποία δοκιμάστηκε σε πειραματόζωα σε υψηλή συγκέντρωση και βρέθηκε καρκινογόνος, κινητοποιεί κάποιους μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν σε καρκίνο. Αυτή η ουσία κινητοποιεί τους ίδιους μηχανισμούς και σε πολύ χαμηλότερες δόσεις εξακολουθεί να είναι καρκινογόνος. Αυτό όμως τί σημαίνει! Σημαίνει ότι σώνει και δηλαδή καλά έχουμε τον ίδιο κίνδυνο; Για να το δούμε: (Σχ. 8)



Εδώ βλέπετε τα αποτελέσματα ενός πειράματος στο οποίο πειραματόζωα πήραν για όλη τους τη ζωή στο νερό τους κάποια καρκινογόνο ουσία. (Σχ. 8). Έχουμε εδώ τη διάρκεια του πειράματος, τρία χρό-

νια, και εδώ έχουμε τον αριθμό των ζώων τα οποία ήσαν υγιή, εξακολούθησαν να μην έχουν καρκίνο. Ξεκίνησαν βέβαια όλα 100% υγιή. Αυτά που έπαιρναν την υψηλότερη δόση (ο αριθμός 16 είναι η υψηλότερη δόση) για περίπου 6 μήνες ήσαν όλα υγιή και μετά από έξι μήνες άρχισαν να αρρωσταίνουν, όλο και λιγότερα έμεναν υγιή. Μέχρι που έφθασαν στους 8-9 μήνες και όλα είχαν πάθει καρκίνο. Αυτά που πήραν 15 μονάδες, δηλαδή μικρότερη δόση, άρχισαν να παρουσιάζουν καρκίνο λίγο πιο αργά και όλα έπαθαν καρκίνο σε ένα χρόνο και κάτι. Αυτά που πήραν 8 μονάδες, έμεναν υγιή μέχρι τον 1.5 χρόνο και μετά άρχισαν πάλι να αρρωσταίνουν, μέχρι που στα 2.5 χρόνια πάλι όλα έπαθαν καρκίνο. Επομένως, είτε 16 μονάδες, είτε 8 μονάδες, η ουσία ήταν εξ ίσου ισχυρή, προκάλεσε 100% καρκίνο. Αυτά όμως που πήραν 6 μονάδες, άρχισαν μετά από 2.5 περίπου χρόνια να αρρωσταίνουν και όπως βλέπετε εδώ, σταμάτησαν. Γιατί σταμάτησαν; Διότι βέβαια τόση είναι η διάρκεια ζωής των ζώων. Κάποια στιγμή άρχισαν να πεθαίνουν φυσιολογικά. Κι αυτά που πήραν πέντε μονάδες, ίσα που πρόλαβαν να παρουσιάσουν καρκίνο, ενώ αυτά που πήραν τέσσερις ή τρεις ή δύο, δεν παρουσίασαν καθόλου καρκίνο. Οχι διότι η ουσία δεν κινητοποιήσει τους καρκινογόνους μηχανισμούς, αλλά διότι δεν πρόλαβε να ολοκληρωθεί η διαδικασία.

Επομένως, η έλλειψη ΟΥΔΟΥ δεν είναι ασυμβίβαστη με το ενδεχόμενο η έκθεση σε καρκινογόνα κάτω από ένα όριο να μην αποτελεί κίνδυνο. Επομένως, το γεγονός ότι υπάρχει βενζοπυρένιο, π.χ., στην ατμόσφαιρα, δεν αποτελεί απόδειξη ότι σώνει και καλά κάποιο μέρος των καρκίνων που συμβαίνουν γύρω μας οφείλονται σ' αυτό. Τις αιτίες του καρκίνου πρέπει να τις αναζητήσουμε, και ο τρόπος με τον οποίο μέχρι σήμερα τίθενται τέτοια ερωτήματα είναι μέσω της επιδημιολογίας.

Τι κάνει η επιδημιολογία; Παίρνει ομάδες που εκτίθενται ή δεν εκτίθενται σε κάποιον παράγοντα. Είναι ακριβώς ίδιες ως προς όλα τα υπόλοιπα στοιχεία, την ηλικία, το φύλο, την κοινωνική θέση, το τί τρώνε και λοιπά και διαφέρουν ως προς ένα στοιχείο (π.χ. εκτίθενται σε κάποια ουσία ή εργάζονται σε ένα χώρο κ.ο.κ.) και συγκρίνει αυτές τις ομάδες ως προς την συχνότητα κάποιας ασθένειας π.χ. του καρκίνου. Αν βρει θετικό συσχετισμό, λέει για ότι έχουμε έναν παράγοντα κινδύνου». Παράγοντας κινδύνου δεν σημαίνει σώνει και καλά αιτία. Πρέπει να ψάξει κανείς λίγο πειραματικά για να βρει αν πραγματικά υπάρχει αιτιολογική σχέση. Μπορεί να είναι μία σύμπτωση ή και τα δύο να σχετίζονται με έναν τρίτο παράγοντα.

Με τέτοιου είδους μελέτες, η επιδημιολογία έχει αποκαλύψει μία μεγάλη σειρά από παράγοντες που συσχετίζονται με τον καρκίνο στον άνθρωπο (παράγοντες κινδύνου), και μπορούμε να τις διαιρέσουμε σε τρία είδη. Κατ' αρχήν, παράγοντες που σχετίζονται με την επαγγελματική έκθεση, η έκθεση η οποία υπάρχει κυρίως σε χώρους εργασίας, όπου έχουμε και το μεγαλύτερο πρόβλημα αφού εδώ έχουμε πολλές χημικές ουσίες: Αρωματικές αμίνες για τις οποίες μίλησα προηγουμένως, αρσενικό, χρώμιο, νικέλιο, βενζόλιο, αμιάντο, μονομερές βινυλοχλωρίδιο και διάφορα άλλα. Έχουμε και περιπτώσεις όπου δεν ξέρουμε τί είναι, για ποιές ουσίες πρόκειται. Για παράδειγμα οι επιπλοποιί έχουν αυξημένη πιθανότητα να πάθουν καρκίνο της ρινικής χώρας.

Έχουμε επίσης την ιατρική έκθεση, δηλαδή φάρμακα τα οποία προκαλούν καρκίνο σε άτομα τα οποία τα παίρνουν, χημικές ουσίες και πολλά άλλα. Αυτά τα δύο αφορούν ένα μικρό τμήμα του πληθυσμού. Δηλαδή επαγγελματικές ομάδες είναι συγκεκριμένες και σχετικά μικρές σε κάθε περίπτωση. Αυτοί που παίρνουν φάρμακα και υποκύπτουν σε καρκίνο είναι επίσης λίγοι τελικά. Τί γίνεται με το γενικό πληθυσμό; Αυτό μας ενδιαφέρει.

Σε ότι αφορά λοιπόν τη γενική έκθεση, υπάρχουν οι εξής παράγοντες. Εδώ έχω βάλει αυτούς που είναι πιο σίγουροι, πιο αποδεδειγμένοι ο ρόλος τους στη καρκινογένεση. Κατανάλωση οινοπνεύματος εννοούμε μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος και είναι ενδιαφέρον γιατί το οινόπνευμα δεν προκαλεί καρκίνο στα ποντίκια και τα πειραματόζωα και είναι ένα πολύ ενδιαφέρον ερώτημα γιατί στον άνθρωπο η κατανάλωση οινοπνεύματος είναι παράγων κινδύνου.

Υπάρχει μία ουσία που λέγεται αφλατοξίνη Β1, απαντάται σε δημητριακά τα οποία δεν έχουν αποθηκευθεί σωστά και έχει μεγαλώσει ο αριθμός κάποιος μικροοργανισμός. Είναι ένα πρόβλημα που απαντάται κυρίως στις χώρες του τρίτου κόσμου, είναι ισχυρότατο πατοκαρκινογόνο και έχει αποδειχθεί πράγματι ότι ευθύνεται για τον καρκίνο του ήπατος σε ορισμένες περιοχές της Αφρικής και της Ασίας.

Το κάπνισμα και κάθε τι που σχετίζεται με την κατανάλωση προϊόντων καπνού. Η παχυσαρκία και γενικά η υπερκατανάλωση τροφής είναι παράγων κινδύνου. Ορισμένες μορφές αναπαραγωγικής σεξουαλικής δραστηριότητας συσχετίζονται με ορισμένους τύπους καρκίνου. Ορισμένες λοιμώξεις, η έκθεση σε υπερκίδη ακτινοβολία, ορισμένα ανιουλληπτικά, ο ιός της ηπατίτιδας. Όπως βλέπεται, για το γενικό πληθυσμό έχουμε αυτούς τους παράγοντες, όπου όμως οι χημικές ουσίες λείπουν. Εκτός απ' την αφλατοξίνη Β1, δεν ξέρουμε καμιά χημική ουσία. Δεν μπορούμε να βάλουμε το δάκτυλό μας πάνω σε κάποια χημική ουσία και να πούμε ότι αυτή η ουσία φταίει για μέρος του καρκίνου στο γενικό πληθυσμό.

Η συμβολή διαφόρων παραγόντων στην αιτιολογία του καρκίνου, ή, να το βάλουμε ανάποδα, πόσο ποσοστό των καρκίνων θα αποφεύγαμε αν δεν είχαμε την αντίστοιχη έκθεση: Για το κάπνισμα από 25 - 40% με πιο πιθανό γύρω στο 30. Το οινόπνευμα γύρω στο 3%. Η διατροφή (εννοούμε ορισμένα είδη διατροφής), γύρω στο 35%. Επομένως έχουμε το 1/3 για το κάπνισμα, το 1/3 διατροφή και όλα τα υπόλοιπα ελάχιστα. Η ρύπανση είναι της τάξης του 2% και μάλιστα θα έλεγα πρόκειται για τις περιπτώσεις βαριάς ρύπανσης. Τα βιομηχανικά προϊόντα γενικά (κατάλοιπα των φυτοφαρμάκων, τα πρόσθετα των τροφίμων και λοιπά), λιγότερο από 1%.

Επομένως έχουμε το πρόβλημα ότι βασικά δεν ξέρουμε τίποτα για τη χημική αιτιολογία του καρκίνου στον άνθρωπο και οίγουρα οι ανθρωπογενείς παράγοντες του περιβάλλοντος δεν έχουν ενοχοποιηθεί σημαντικά. Μιλάμε για τη ρύπανση, για τα κατάλοιπα των φυτοφαρμάκων, όλα αυτά που έχουμε όλοι στο μυαλό μας. Δεν έχουν ενοχοποιηθεί και, στο βαθμό που φταίνε (οίγουρα υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες συνεισφέρουν) η συνεισφορά τους στον καρκίνο στο γενικό πληθυσμό είναι πολύ μικρή.

Τί μένει λοιπόν, πού να ψάξουμε! Κατ' αρχήν το κάπνισμα που οδηγεί στο 1/3 των καρκίνων. Είδαμε τη διατροφή. Τί σημαίνει τώρα διατροφή. Είναι ένα μεγάλο ερώτημα για το οποίο και πάλι σήμερα δεν ξέρουμε συγκεκριμένες χημικές ενώσεις. Είναι γεγονός ότι στα τρόφιμα υπάρχουν διάφορα καρκινογόνα. Υπάρχουν τα κατάλοιπα. Υπολογίζεται ότι η μέση ημερήσια κατανάλωση καταλοίπων φυτοφαρμάκων κ.λ.π. είναι της τάξεως του 0.1 μγρ (το μγρ. είναι το εκατομμυριοστό του γραμμαρίου) ανά ημέρα για τον καθένα μας.

Από την εποχή που ανακαλύφθηκε η φωτιά και ο κόσμος ψήνει τα τρόφιμά του, τρώει καρβουνιασμένο κρέας, ψωμί κ.λπ., τα οποία είναι πλουσιότατα σε αρωματικές αμίνες οι οποίες είναι ισχυρότατα καρκινογόνα. Τρώμε περίπου 2.5 γρ. την ημέρα από καρβουνιασμένο υλικό το οποίο είναι πλούσιο σ' αυτές τις ενώσεις. Βέβαια δεν το τρώμε μόνο στον 20ό αιώνα, το τρώμε πολλά χρόνια πριν. Επομένως, ποιος είναι ο ρόλος τους στην καρκινογένεση και πώς θα μπορούσε αυτός ο ρόλος να αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στο βαθμό που έχουμε αύξηση; Είναι ένα ερώτημα.

Για τη διατροφή ξέρουμε πράγματα που είναι καλό να τα τρώμε (θα πούμε γι αυτά παρακάτω) και ξέρουμε τί πρέπει να αποφεύγουμε, όπως για παράδειγμα τα λιπαρά, σίγουρα τα καρβουνιασμένα, αλλά από πλευράς μοριακής, αν θέλετε, να ξέρουμε δηλαδή ποιές είναι οι ουσίες που φταίνε, γεγονός είναι ότι δεν ξέρουμε.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν προκύψει ορισμένα ενδιαφέροντα στοιχεία. Έχουν ανακαλυφθεί ορισμένοι παράγοντες, που τους λέμε ενδογενείς παράγοντες, που μπορεί να σχετίζονται με την καρκινογένεση. Πρώτα απ' όλα είναι αυτό που λέμε ελεύθερες ρίζες οξειγόνου. Στη διαδικασία της λειτουργίας του κυττάρου, και προπάντων του μεταβολισμού (ο μεταβολισμός βασικά είναι μία διαδικασία συνήθως οξειδωτική προστίθενται μόρια οξειγόνου στις ουσίες που μεταβολίζονται για να τις κάνουν διαλυτές, βασικά για να μπορέσουν να μπουν στα κύτταρα και να φύγουν), σ' αυτή λοιπόν τη διαδικασία παράγονται ορισμένα πολύ δραστικά μόρια που τα λέμε ρίζες οξειγόνου και έχει βρεθεί ότι το DNA μας είναι γεμάτο με βλάβες που οφείλονται στις ρίζες του οξειγόνου. Δηλαδή, όπως αντιδρούν αυτές οι ρίζες με τα εξωγενή μόρια που τα μεταβολίζουν, χτυπάνε και το DNA. Τελευταία έχει καταστεί δυνατό να μετράμε τα είδη των βλαβών που σχηματίζονται απ' αυτές τις ρίζες οξειγόνου στο DNA του ανθρώπου. Υπάρχουν γύρω στα 20 είδη τέτοιων βλαβών. Μερικά έχουν αρχίσει να μετρώνται και φαίνεται ότι υπάρχουν σε κάθε κύτταρο κατά μέσον όρο, (στρογγυλεύουμε τους αριθμούς), κάποιες εκατοντάδες έως λίγες χιλιάδες μόρια ανά κύτταρο. Για να έχετε πάλι μία κλίμακα στο μυαλό σας, τα μόρια από τις βλάβες του DNA από τις περιβαλλοντικές ουσίες για τις οποίες μιλήσα προηγουμένως, πού ανευρίσκονται με τις μελέτες της μοριακής επιδημιολογίας, είναι της τάξεως των 1, 5, 10, 100 ανά κύτταρο. Επομένως, φαίνεται ότι αυτές οι οξειδωτικές βλάβες είναι πάρα πολύ εκτεταμένες και βέβαια δεν ξέρουμε τί τις αυξάνει και τί τις μειώνει. Ενδέχεται, (υπόθεση εργασίας), κάποια είδη διατροφής που δεν ξέρουμε σήμερα, με τρόπους που δεν καταλαβαίνουμε, να αυξάνουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξειγόνου και να οδηγούν σε αυξημένη βλάβη. Αυτές οι ουσίες λοιπόν, (είπαμε πάνω από 20 είδη έχουν ανιχνευθεί), είναι, μεταξύ άλλων η 8-υδροξυγουανίνη, γλυκόλη της θυμίνης κ.λπ.. και οι μελέτες σε πειραματικά συστήματα δείχνουν ότι αυτές οι ουσίες έχουν όλες τις ιδιότητες των προκαρκινικών βλαβών: Προκαλούν λάθη όταν αντιγράφεται το DNA, επάγονται μεταλλάξεις, έχουν όλες τις ιδιότητες των προκαρκινικών βλα-

βών. Επομένως, έχουμε κάθε λόγο να υποθέσουμε ότι συμπεριφέρονται όπως οι βλάβες που οφείλονται στις υπόλοιπες ουσίες και είπαμε ότι στα ανθρώπινα κύτταρα παρατηρούνται από 100-1000, (βρίσκει και πιο μεγάλους αριθμούς κανείς μέχρι μερικές χιλιάδες μόρια), της 8-υδροξυ γουανίνης η οποία είναι μία από τις 20 βλάβες. Επομένως είναι πιθανό ότι ο συνολικός αριθμός είναι αρκετά μεγάλος.

Επομένως έχουμε εδώ τώρα ένα διαφορετικό είδος καρκινογόνου παράγοντα, είναι ενδογενής, παράγεται μέσα στον οργανισμό. Βέβαια υποθέτουμε, για να εξηγηθούν οι παρατηρήσεις επιδημιολογίας, ότι κάποιοι παράγοντες όπως είναι η διατροφή αυξάνουν τη δράση τους υπό ορισμένες συνθήκες, αυξάνουν την παραγωγή τους ή αντίστροφα τη μειώνουν. Για να μείνουμε σ' αυτό το τελευταίο, το σημαντικότερο και πιο ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι από πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι ένας παράγων που προστατεύει κατά του καρκίνου είναι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και κανείς δεν ήξερε ποτέ με βεβαιότητα γιατί συμβαίνει αυτό. Το θέμα είναι ότι τα φρούτα και τα λαχανικά είναι γεμάτα με αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Είναι ορισμένες βιταμίνες, όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, η βιταμίνη A, που εξουδετερώνουν τις ρίζες οξυγόνου. Είναι διάχυτη η άποψη ανάμεσα στους επιστήμονες που ασχολούνται μ' αυτόν τον τομέα ότι πιθανά ο τρόπος με τον οποίο οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες προστατεύουν κατά του καρκίνου είναι μέσω της εξουδετέρωσης των ριζών οξυγόνου, οι οποίες κατά συνέπεια πιθανά παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση.

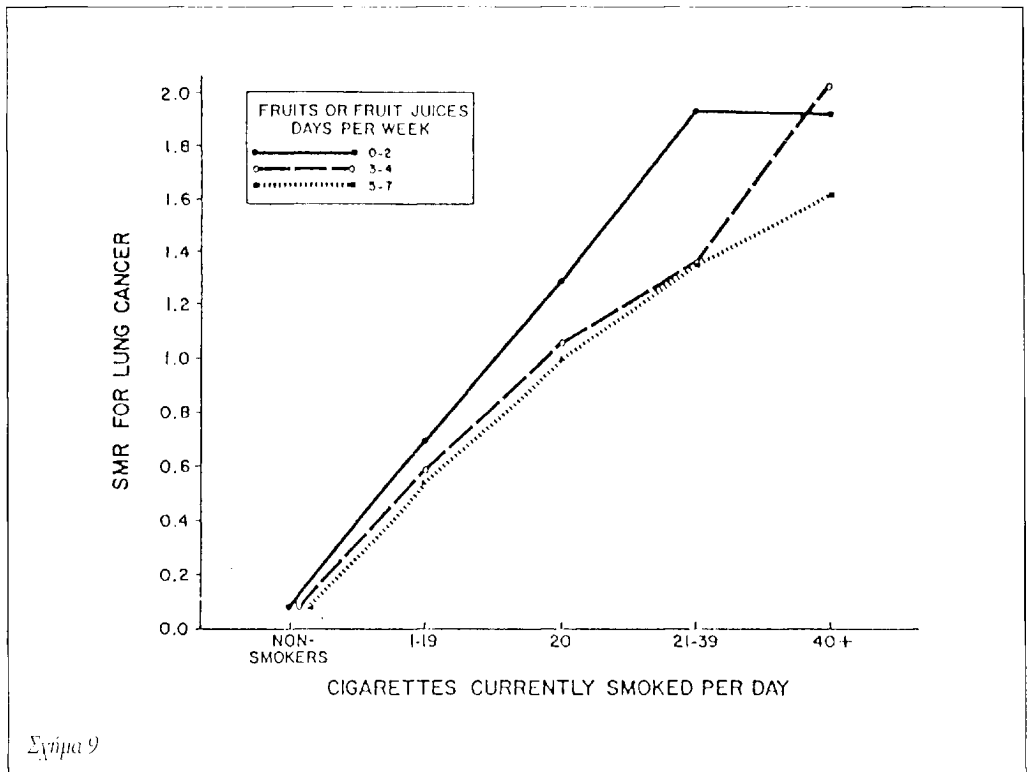
Ένα δεύτερο είδος ενδογενούς παράγοντα που μπορεί να είναι καρκινογόνος, είναι το μονοξειδίο του αζώτου. Κατά και τα τελευταία δύο ή τρία χρόνια υπάρχει μία έκρηξη στην εισοτήμη του μονοξειδίου του αζώτου, σε βαθμό που το γνωστό περιοδικό "Science" το ονόμασε «μόριο της χρονιάς» πριν από δύο χρόνια. Το μονοξειδίο του αζώτου υπάρχει στο περιβάλλον, σε ρυθισμένες περιοχές (ακόμη κάθε μέρα για τα οξειδία του αζώτου στην τηλεόραση), αλλά παράγεται και ενδογενώς, δηλαδή συντίθεται σε σημαντικές ποσότητες, μιλάμε για εκατοντάδες μιλιγκράμ. Αυτό είναι που περνάει από μέσα μας κάθε μέρα, κυρίως από τα μακροφάγα κύτταρα που εκτελούν το ρόλο του να κυνηγάνε ξένους οργανισμούς. Δηλαδή σε καταστάσεις λοιμώξεων και φλεγμονής, τα μακροφάγα κύτταρα δουλεύουν πολύ, και έχει αισθηθεί ότι υπ' αυτές τις συνθήκες παράγεται μεγάλη ποσότητα μονοξειδίου του αζώτου από την αργινίνη. Αν το μονοξειδίο του αζώτου αντιδράσει με το οξυγόνο που υπάρχει διαλυμένο στα κύτταρα, σχηματίζει διοξειδίο και τριοξειδίο του αζώτου, τα οποία είναι πολύ καλοί νιτρωδοτικοί παράγοντες, έχουν δηλαδή την ικανότητα να αντιδρούν και να κάνουν δύο πράγματα: Το πρώτο, να αντιδρούν με το DNA. Αντιδρούν με τις αλυσίδες του DNA, με τις βάσεις του DNA όπου υπάρχουν αμίνες και προκαλούν αυτό που λέμε απαμίνωση. Αυτό είναι βλάβη. Παράγονται προϊόντα τα οποία έχουν ιδιότητες λάθος κωδικοποίησης. Επομένως έχουμε τώρα έναν ενδογενή παράγοντα, ο οποίος προκαλεί σημαντικές από βιολογική πλευρά βλάβες στο DNA κατ' ευθείαν. Το δεύτερο είναι ότι τα οξειδία του αζώτου, οι νιτρωδοτικοί παράγοντες, μπορούν να αντιδράσουν με στοιχεία που υπάρχουν στην τροφή μέσα στο στομάχι και να σχηματίσουν μία κατηγορία ενώσεων που λέγονται νιτρωδο-ενώσεις οι οποίες είναι γνωστές ότι είναι καρκινογόνα.

Το τρίτο το οποίο θα μπορούσε να αναφέρει κανείς είναι ότι αυτός ο ενδογενής σχηματισμός των νιτρωδοενώσεων, μπορεί επίσης να προκληθεί και με άλλες διαδικασίες μέσα στο στομάχι, από νιτρικά άλατα που υπάρχουν στην τροφή. Υπολογίζεται ότι η μέση ημερήσια έκθεση σε ενδογενείς νιτρωδοενώ-

σεις, είναι μερικές δεκάδες έως εκατοντάδες μικρογραμμάρια, τα δε επίπεδα των βλαβών του DNA που προέρχονται απ' αυτές είναι της τάξεως των δεκάδων έως εκατοντάδων μορίων ανά κύτταρο. Δηλαδή για να τα ταξινομήσουμε έχουμε: Δεκάδες ή εκατοντάδες μικρογραμμάρια νιτροδενώσεων, εκατοντάδες μικρογραμμάρια μονοξειδίου του αζώτου, τουλάχιστον 2.5 γρ. την ημέρα καρβουνισμένα τρόφιμα.

Υπάρχει και κάτι άλλο που ξεχάσα να αναφέρω. Ο τρόπος με τον οποίο τα φυτά προστατεύονται από τους εχθρούς τους είναι με το να παράγουν τοξίνες. Ανάμεσα στις χιλιάδες ουσίες που υπάρχουν στα φυτά υπάρχουν και πάρα πολλά καρκινογόνα, ουσίες δηλαδή, οι οποίες όταν τις δώσουμε στα πειραματόζωα προκαλούν καρκίνο. Παράδειγμα στο μαιντανό έχουμε κλασσικό πειραματικό καρκινογόνο. Υπάρχουν επίσης η σαφρόλη που είναι στο μπιέρι, ή η εστραγόλη, και υπολογίζεται ότι η μέση ημερήσια κατανάλωση φυσικών φυτικών καρκινογόνων είναι γύρω στο 1.5 γρ. Δεν σημαίνει ότι αυτές οι ουσίες προκαλούν καρκίνο στον άνθρωπο. Γεγονός είναι ότι η επιδημιολογία αποδεικνύει ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών προστατεύει κατά του καρκίνου. Αυτό σημαίνει ότι τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν ουσίες, αντιοξειδωτικά, αντικαρκινογόνα, τα οποία υπερκαλύπτουν τις όποιες αρνητικές επιπτώσεις έχουν αυτές οι καρκινογόνες ουσίες.

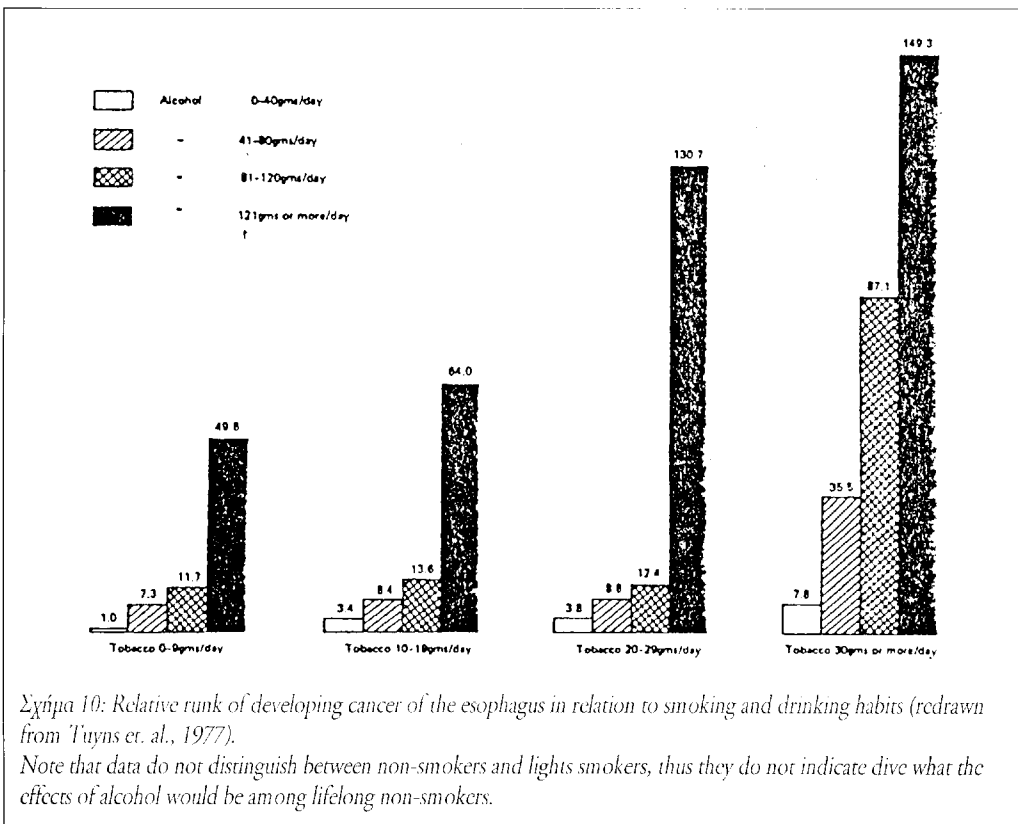
Το μήνυμα το οποίο θέλω να βγει απ' αυτή την συζήτηση είναι ότι εκτιθέμεθα σε τεράστιες ποσότητες ουσιών, οι οποίες έχουν όλες τις ιδιότητες των καρκινογόνων στα πειραματόζωα και εκτιθέμεθα και στο 0.15 mgr από ρυπαντές ανθρωπογενούς προέλευσης, και καλό είναι να βάζουμε τα πράγματα σε μία σωστή κλίμακα. (Σχ. 9)



Σχ. 9

Βέβαια το πρόβλημα εξακολουθεί να υπάρχει. Κατ' αρχήν, πώς προστατεύουν τα φρούτα και τα λαχανικά. Είπαμε για τα αντιοξειδωτικά. Εδώ έχουμε ένα παράδειγμα. Βλέπουμε τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές που τρώνε, ή δεν τρώνε, φρούτα. Αν για μη καπνιστές είναι μονάδα η πιθανότητα να πάθουν καρκίνο, τα άτομα τα οποία καπνίζουν 20 τσιγάρα την ημέρα και δεν τρώνε φρούτα ή λαχανικά, έχουν 14 μονάδες, 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Η διακεκομμένη γραμμή αναφέρεται στα άτομα που τρώνε φρούτα 3 με 4 φορές την εβδομάδα και καπνίζουν 20 τσιγάρα την ημέρα ο κίνδυνος είναι γύρω στο 10 και άτομα τα οποία τρώνε 5-7 φρούτα την εβδομάδα ο κίνδυνος είναι μικρότερος. Επομένως, έχουμε εδώ απόδειξη ότι τα φρούτα και τα λαχανικά, πιθανά μέσω της δράσης των αντιοξειδωτικών, προστατεύουν κατά ενός γνωστού καρκινογόνου.

Να σας πω κάτι αντίστροφο. Εδώ βλέπουμε την πιθανότητα καρκίνου του οισοφάγου σε άτομα που καπνίζουν ή/και πίνουν. (Σχ. 10)

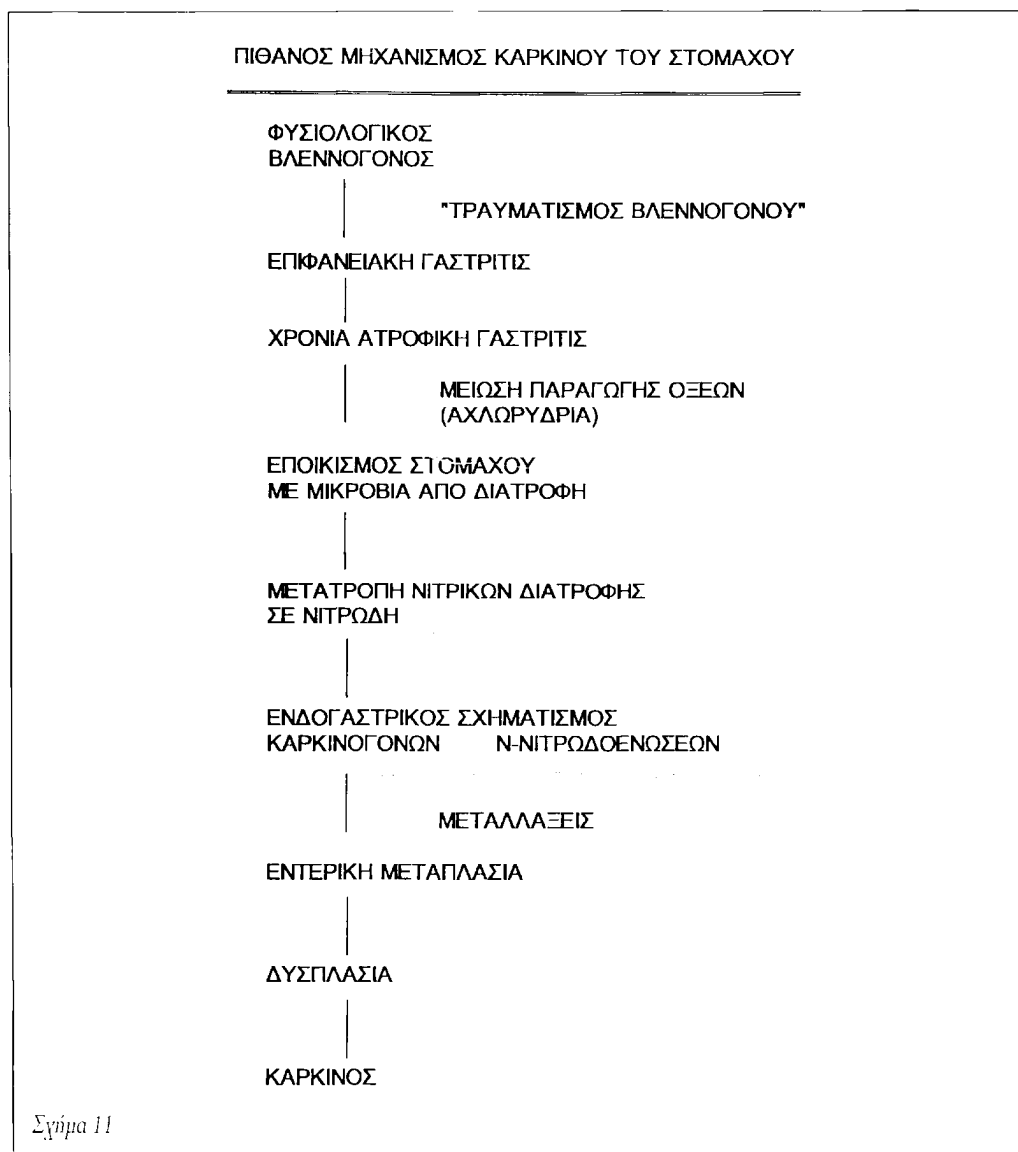


Έχουμε άτομα τα οποία (παίρνοντας μία μεσαία περίπτωση) καπνίζουν 10 τσιγάρα την ημέρα και δεν πίνουν καθόλου ή πίνουν γύρω στο ένα μπουκαλί κρασί την ημέρα. Ο κίνδυνος καρκίνου του οισοφάγου είναι τεράστια αυξημένος. Ομοίως για τους βαριά καπνίζοντες και αυτούς που πίνουν πολύ. Η αύξηση είναι δραματική, είναι από τις πιο εντυπωσιακές περιπτώσεις, και δεν ξέρουμε γιατί. Δηλαδή, το

χειρότερο πράγμα, το πιο καρκινογόνο πράγμα που μπορεί να κάνει κανείς στον εαυτό του, είναι να καπνίζει και να πίνει ταυτόχρονα.

Έχουμε μείνει λοιπόν με διάφορα ερωτήματα. Τι είναι στη διατροφή αυτό που προκαλεί τον καρκίνο και εδώ είναι που πραγματικά δεν υπάρχουν απαντήσεις σήμερα. Υπάρχουν κάποιες ελπίδες και θα σας δώσω ένα παράδειγμα από μία μελέτη μοριακής επιδημιολογίας στην οποία έχουμε συμμετάσχει κι εμείς, που δείχνει τί μπορεί να κάνει κανείς. Αφορά τον καρκίνο του στομάχου.

Υποθέτουμε ότι ο καρκίνος του στομάχου, όπως γραφόταν τουλάχιστον μέχρι πρόσφατα, είχε αυτόν το μηχανισμό: (Σχ. 11)



Σχήμα 11

Έχουμε το φυσιολογικό στομάχι, το φυσιολογικό βλενογόνο. Κάποια στιγμή, πιθανά στην παιδική ηλικία, υφίσταται κάτι το οποίο ονομαζόταν “τραυματισμός”. Μπορεί να ήταν ότι κάποιος κατάπιε ένα φουντούκι και τραυμάτισε το βλενογόνο, εν πάσει περιπτώσει έγινε κάποια βλάβη στο βλενογόνο με συνέπεια να προκληθεί φλεγμονή και να σχηματισθεί αυτό που λέμε επικρασιακή γαστρίτις, η οποία με την πάροδο των χρόνων αναπτύσσεται σε χρόνια τροφική γαστρίτιδα. Πολύς κόσμος έχει χρόνια τροφική γαστρίτιδα στη μεγάλη ηλικία. Χρόνια τροφική γαστρίτιδα σημαίνει βασικά ότι πεθαίνουν ορισμένα κύτταρα του στομάχου τα οποία παράγουν υδροχλωρικό οξύ με συνέπεια να έχουμε μείωση της οξύτητας του στομάχου, μείωση της παραγωγής οξέων, και το στομάχι παύει να είναι πολύ όξινο. Το pH του φυσιολογικού στομάχου είναι κάτω από το 1 και σε άτομα με χρόνια τροφική γαστρίτιδα είναι της τάξεως του 4 ή του 6. Είναι σχεδόν ουδέτερο. Συνέπεια είναι ότι τα μικρόβια τα οποία κατεβαίνουν με την τροφή (πάντα καταπίνουμε μικρόβια με την τροφή) και τα οποία υπό κανονικές συνθήκες πεθαίνουν στο όξινο περιβάλλον, επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται. Έχουμε λοιπόν εποικισμό του στομάχου από μικρόβια, και αυτό είναι αιμοδεδομένο: άτομα με ατροφική γαστρίτιδα έχουν μεγάλο αριθμό μικροβίων στο στομάχι τους. Αυτά τα μικρόβια, μπορούν να παίρνουν τα νιτρικά τα οποία καταπίνουμε με τις τροφές και να τα μετατρέπουν σε νιτρώδη, τα οποία είναι νιτροδοτικός παράγων, μίλησα προηγουμένως για τους νιτροδοτικούς παράγοντες, και επίσης αυτό είναι αιμοδεδομένο, ότι δηλαδή άτομα τα οποία έχουν γαστρίτιδα έχουν αυξημένα νιτρώδη στο στομάχι τους. Άρα, όλη αυτή η αλυσίδα είναι δεμένη. Υπάρχει η υπόθεση ότι αυτό οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό νιτροδοσενώσεων, που είναι καρκινογόνες, αυτές προκαλούν μετάλλαξη και εξέλιξη προς τον καρκίνο.

Αυτή η αλυσίδα είναι γενικά αποδεκτή, πλην όμως υπάρχουν κενά. Δηλαδή τί είναι αυτός ο τραυματισμός, υπάρχουν ή δεν υπάρχουν αυξημένες νιτροδοσενώσεις στα άτομα με ατροφική γαστρίτιδα; Υπάρχουν αντιφατικές ενδείξεις.

Σε μία μελέτη που ονομάστηκε “EUROCAS1”, μελέτη μοριακής επιδημιολογίας, έγινε το εξής: Είναι μία πολυεθνική μελέτη, που μελετήθηκε ένας μεγάλος αριθμός ατόμων από διάφορες περιοχές στην Ευρώπη, τη Β. Αφρική, στις ΗΠΑ και την Ιαπωνία. Τους πήραν αίμα, το οποίο το μοιράστηκε σε διάφορα εργαστήρια για να γίνουν διάφορες μετρήσεις. Αυτές οι περιοχές επελέγησαν έτσι που να διαφέρουν πολύ στη συχνότητα καρκίνου του στομάχου. Η Ιαπωνία έχει πολύ υψηλό δείκτη καρκίνου του στομάχου. Η Ελλάδα ήταν μία από τις 17 περιοχές που έχουν πολύ χαμηλό δείκτη καρκίνου του στομάχου. Επομένως είχαμε όλο το εύρος των συχνοτήτων.

Κατ’ αρχήν μετρήθηκαν στον ορρό, στο αίμα δηλαδή, αντισώματα κατά ενός βακτηρίου που λέγεται “*Helicobacter pylori*”. Αυτό είναι ένα βακτήριο που βρέθηκε τα τελευταία χρόνια ότι μεγαλώνει μέσα στο βλενογόνο, μέσα στον ιστό του στομάχου και έχει πιθανολογηθεί ότι μπορεί να συνεισφέρει στη διαδικασία της εξέλιξης του έλκους και του καρκίνου. Όταν εγκατασταθεί ο “*Helicobacter*” στο στομάχι, ο οργανισμός αντιδρά, παράγει αντισώματα και αυτά τα αντισώματα μπορούμε να τα ανιχνεύσουμε στον ορρό. Επομένως, μετρώντας τα αντισώματα στο αίμα, έχουμε ένα δείκτη ότι υπάρχει ή υπήρξε σε κάποια στιγμή στο στομάχι το μικρόβιο.

Επίσης μετρήθηκαν τα επίπεδα κάποιων ουσιών που λέγονται "πεψινογόνα" όσο πιο πολύ γαστρίτιδα έχουμε, τόσο πιο χαμηλά πεψινογόνα έχουμε. Επομένως, είναι δείκτης γαστρίτιδας. Το τρίτο είναι η μέτρηση κάποιων βλαβών του DNA του αίματος που κάναμε εδώ στο Ιδρυμα και που πιστεύουμε ότι μπορούμε να τις αιολώσουμε σε νιτροδονώσεις. Επομένως σ' αυτά τα άτομα μετρήθηκαν αυτοί οι δείκτες και συνοπτικά και πολύ απλουστευμένα μπορεί να σας δείξω κάποια αποτελέσματα. Κατ' αρχήν βρέθηκε ότι υπήρχε ισχυρός συσχετισμός μεταξύ του καρκίνου και της λοίμωξης με *Helicobacter* και η υπόθεση είναι ότι η λοίμωξη με *Helicobacter* είναι αυτό που ονομάζουμε «τραυματισμός». (Σχ. 12).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΙΣΧΥΡΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΞΥ

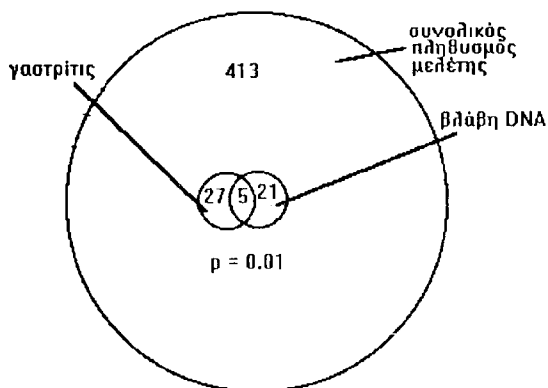
ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΜΕ *Helic. pylori*, ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΩΝ DNA ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Περιοχή	Συσσωρευτική θνησιμότητα (%)	Ατομα με βλάβη DNA
Ελλάδα (Κρήτη)	0.5	0 από 74
Αγγλία	1.6	1 από 55
Πορτογαλλία	2.9	11 από 47
Ιαπωνία	3.3	7 από 68

$p < 0.0001$

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΜΕ *Helic. pylori* ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΤΟΜΩΝ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ DNA ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΤΟΜΩΝ



Σχήμα 12

Δηλαδή ίσως είναι το πρώτο βήμα το οποίο ξεκινά τη διαδικασία. Επίσης υπήρχε σημαντικός οπισθετισμός με τα επίπεδα των πεπτινογόνων που είναι δείκτες γαστρίτιδας. Είναι γνωστό, βέβαια, ότι η γαστρίτιδα είναι δείκτης κινδύνου για τον καρκίνο του στομάχου. Το καινούργιο, αυτό που δεν είχε μετρηθεί ποτέ, είναι η βλάβη στο DNA και έβαλα εδώ κάποιους ενδεικτικούς αριθμούς. Εδώ είναι ένας δείκτης του καρκίνου του στομάχου. Είναι 0.5 στην Ελλάδα και στην Ιαπωνία 3.3. Σε 74 άτομα που ελέγχθηκαν στην Ελλάδα δεν βρέθηκε καθόλου αυτή η βλάβη. Σε μία περιοχή της Αγγλίας που έχει χαμηλό δείκτη, ένα στα 55. Στην Πορτογαλία, 11 στα 47. Στην Ιαπωνία, 7 στα 68. Αν κάνει κανείς τη στατιστική ανάλυση βρίσκει ότι η πιθανότητα η κατανομή αυτή να είναι τυχαία είναι μικρότερη από 0.1%.

Αν δει κανείς τα αποτελέσματα λίγο πιο αναλυτικά, είχαμε 413 άτομα, 27 άτομα είχαν γαστρίτιδα, 21 είχαν βλάβη του DNA και τα 5 είχαν και τα δύο. Το πολύ ενδιαφέρον είναι να δει κανείς μελλοντικά μήπως αυτά τα 5 είναι αυτά τα οποία θα παρουσιάσουν καρκίνο πριν απ' όλους.

Επομένως έχουμε απόδειξη τώρα ότι η γαστρίτιδα οδηγεί σε αύξηση των μικροβίων, σε αύξηση των νιτροδών, σε αύξηση των προκαρκινικών βλαβών του DNA. Έχουμε δηλαδή τώρα μία πιο ισχυρή ένδειξη που ενοχοποιεί κάποιο είδος καρκινογόνων ενώσεων.

Τέτοιου είδους μελέτες εντάσσονται σ' αυτό που ονομάσαμε μοριακή επιδημιολογία και πραγματικά προσφέρουν την ελπίδα ότι θα αποκαλύψουν καλύτερα τους παράγοντες που πραγματικά ευθύνονται για την καρκινογένεση.

Με βάση όσα είπαμε, οι σημαντικότεροι πρακτικοί τρόποι πρόληψης είναι πάνω απ' όλα η αποφυγή του καπνίσματος, η σωστή διατροφή με την τακτική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, τον περιορισμό στην κατανάλωση των λιπαρών που ευνοούν πολύ την παραγωγή ριζών οξειγόνου, των οξειδωτικών βλαβών δηλαδή, περιορισμό στην κατανάλωση των οινοπνευματωδών και την αποφυγή της παχυσαρκίας. Επίσης στον χώρο εργασίας, όπου πραγματικά υπάρχει κίνδυνος, πρέπει να προσέχει κανείς να παίρνει τα επιβαλλόμενα μέτρα προστασίας. Επίσης επιβάλλεται η προστασία απ' τον ήλιο. Η ηλιακή ακτινοβολία είναι το καρκινογόνο στο οποίο εκτιθέμεθα όλοι τον περισσότερο χρόνο.

Αυτά είναι κωδικοποιημένα από την Ευρωπαϊκή Κοινότητα σε ένα δεκάλογο του καρκίνου που έχει μοιραστεί και καλόν είναι να το έχει κανείς υπόψη (βλ. σελ.44). Θα σταματήσω εδώ και αν υπάρχουν ερωτήσεις ευχαρίστως θα απαντήσω.

Ο Ευρωπαϊκός Κώδικας κατά του Καρκίνου

Ορισμένα είδη Καρκίνου μπορούν να προληφθούν

1. Μην καπνίζετε. Καπνιστές, σταματήστε το κάπνισμα το συντομότερο και αποφύγετε να καπνίζετε παρουσία των άλλων.
2. Περιορίστε την κατανάλωση οινοπνευματωδών.
3. Αποφεύγετε την υπερβολική έκθεση στον ήλιο.
4. Ακολουθείτε τις οδηγίες προστασίας στο χώρο εργασίας, προπάντων σε εργασίες που σχετίζονται με την παραγωγή ή χρήση οποιασδήποτε ουσίας που είναι γνωστό ότι προκαλεί καρκίνο.
5. Καταναλώνετε συχνά φρέσκα φρούτα και λαχανικά καθώς και δημητριακά με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες.
6. Αποφεύγετε την παχυσαρκία και περιορίστε την κατανάλωση λιπαρών τροφών.

Με Έγκαιρη διάγνωση, ορισμένα είδη καρκίνου μπορούν να θεραπευθούν

7. Δείτε το γιατρό σας αν διαπιστώσετε την παρουσία κάποιου όγκου ή αν παρατηρήσετε αλλαγή σε κάποια κρεατοελιά ή αιμορραγία.
8. Δείτε το γιατρό σας αν έχετε επίμονα προβλήματα βήχα, βραχνιάσματος, αλλαγή στη συχνότητα των κενώσεων ή ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Για τις γυναίκες

9. Κάνετε τακτικά τεστ Παπανικολάου.
10. Ελέγχετε τακτικά τους μαστούς σας και, αν είναι δυνατό, κάνετε μαστογραφία σε τακτικά διαστήματα μετά την ηλικία των 50 ετών.

“Η Συμβολή της Ιολογίας στην Κατανόηση του Καρκίνου και του Aids”

Ομιλητής: Σ. Δ. ΚΟΤΤΑΡΙΔΗΣ

Διευθυντής Κέντρου Ογκολογικής Ερεύνης “Γ. Παπανικολάου”,
Νοσοκομείο “Άγιος Σάββας”

Είναι αλήθεια ότι το θέμα που επιλέξαμε απόψε να μιλήσουμε και το οποίο είναι “Η συμβολή της ιολογίας στην κατανόηση του καρκίνου” είναι ένα πάρα πολύ μεγάλο θέμα. Για να μπορέσουμε να εμβαθύνουμε και να αναπτύξουμε όλα όσα έχουν γίνει επάνω στην ιολογία και μπορεί να εφαρμοστούν στον καρκίνο ή τουλάχιστον να ερμηνευτούν έτσι ώστε να βοηθήσουν στον καρκίνο, θα έπρεπε να καθίσουμε εδώ τουλάχιστον δύο ημέρες χωρίς διάλειμμα.

Γι’ αυτό λοιπόν λέγω πάλι, ότι ο χρόνος που μας δίδεται, αυτές οι δύο ώρες, είναι πάρα πολύ μικρός και θα προσπαθήσω μέσα σ’ αυτό το χρονικό διάστημα να προσεγγίσω το πρόβλημα επιγραμματικά. Έχω μία ώρα στη διάθεσή μου. Την υπόλοιπη ώρα φυσικά θα προσπαθήσω να απαντήσω στις ερωτήσεις ή να συζητήσουμε μαζί ορισμένα σημεία τα οποία δεν έγιναν τελείως κατανοητά.

Είναι αλήθεια ότι η ιολογία έχει φθάσει αυτόν τον καιρό στον κολοφώνα της δόξας της λόγω της νόσου του καρκίνου και λόγω της συμβολής της ίδιας της ιολογίας στη νόσο του καρκίνου, εκτός βέβαια από τη συμβολή στις άλλες ασθένειες που μαστίζουν τόσο τον άνθρωπο όσο και το ζωϊκό βασίλειο γενικότερα.

Επίσης, θα έλεγα, ότι η ιολογία έφθασε στις ημέρες μας, ανέβηκε ένα σκαλοπάτι με την εμφάνιση της νόσου που ονομάζεται AIDS και φυσικά μετά την αποκάλυψη και την ανακάλυψη ότι το αιτιολογικό αίτιο της νόσου αυτής είναι ο ιός “Human immunodeficiency virus” ή HIV όπως τον ονομάζουμε.

Έτσι λοιπόν βλέπουμε ότι η ιολογία σήμερα έχει φθάσει στον κολοφώνα της δόξης της και αυτό μπορεί ακόμη να φανεί από το γεγονός ότι σε άλλες χώρες, όχι μόνο το αντικείμενο της ιολογίας σαν τέτοιο διδάσκεται στα πανεπιστήμια, αλλά έχουν γίνει και ολόκληρα departments και ινστιτούτα που σαν αντικείμενο έχουν την έρευνα των ιών.

Δυστυχώς και με λυπεί αυτό, στη χώρα μας η ιολογία ακόμη είναι ανύπαρκτη και λυπάμαι περισσότερο όταν αντιμετωπίζω ανθρώπους και συναδέλφους γιατρούς στα διάφορα νοσοκομεία και βλέπω ότι στερούνται βασικών γνώσεων.

Θα σας φέρω ένα παράδειγμα. Βρέθηκα με μία συνάδελφο παιδίατρο σε μία επιτροπή του ΕΟΦ και συζητείτο η εισαγωγή ενός εμβολίου στη χώρα μας και είπε η παιδίατρος: “εγώ ποτέ δεν θα συνιστούσα

να γίνει το εμβόλιο της ηπατίτιδος Β και δεν θα το έκανα ποτέ στα παιδιά μου” και από τη συζήτηση βγήκε ότι η παιδίατρος δεν ήξερε ακριβώς τί είναι το εμβόλιο της ηπατίτιδος και πώς έχει παρασκευασθεί και ότι είναι τελείως ακίνδυνο. Διότι όπως ξέρετε, το εμβόλιο της ηπατίτιδος Β το οποίο κυκλοφορεί τώρα σε 47 χώρες ανά τον κόσμο που έχουν θεσπίσει γενικό εμβολιασμό, παρασκευάζεται με την τεχνική του ανασυνδισμομένου DNA.

Αυτό φυσικά δεν το λέω για να θίξω κάποιον ιατρό ή κάποιο συνάδελφο επιστήμονα, ποτέ δεν θα ήθελα να το κάνω αυτό. Απλώς θέλω να δείξω πόσο πίσω είναι ορισμένα πράγματα, τα οποία είναι βασικά επάνω στην επιστήμη ο’ αυτόν τον τόπο.

(Προβολή διαφανειών)

Θα αρχίσω λοιπόν με την πρώτη διαφάνεια και θα προχωρήσω λίγο γρήγορα επάνω στην εξέλιξη της ιικής ογκολογίας. Η πρώτη ανακάλυψη σημάδεψε την ιστορία της μελέτης των ιών και τη σχέση τους με τον καρκίνο γενικά, όχι μόνο στον άνθρωπο, αλλά και στα ζώα, είναι η ανακάλυψη του ιού “Rous sarcoma” από τον Ρεϋτον Ρους το 1910-11 στη Ν. Υόρκη και επίσης την ίδια εποχή, από άλλους ερευνητές, την ανακάλυψη των ιών που προκαλούσαν λευχαιμία σε διάφορα ζώα.

Από το 1936 μέχρι το 1950 ανακαλύφθηκαν άλλοι ιοί, ο ιός “mammary tumor virus” ο οποίος προκαλούσε καρκίνο στους μαστικούς αδένες των ποντικών και για να μην μακρυγορώ, αυτά είναι ιστορικά γεγονότα τα οποία ο καθένας μπορεί να τα διαβάσει. Από το 1950 μέχρι το 1970 ανακαλύφθηκαν και άλλοι ιοί που προκαλούσαν λευχαιμία στους ποντικούς και στα πτηνά.

Επίσης, ανακαλύφθηκε ότι οι ιοί αυτοί, κατά την αναπαραγωγή τους στο κύτταρο έχουν τη δυνατότητα να ενσωματώνονται μέσα στο γενετικό υλικό του κυττάρου και έτσι αναδιπλασιάζόμενο το κύτταρο να αναπαράγονται κι αυτοί, να αναδιπλασιάζονται μαζί με το κύτταρο και επίσης την ίδια εποχή ανακαλύφθηκαν και τα ιικά γονίδια που ήταν υπεύθυνα για τη δημιουργία όγκων ή την εξαλλαγή των κυττάρων in vitro.

Μετά το 1970, θα έλεγα ότι η μελέτη των ιών βοήθησε στην ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας και της τεχνολογίας και ιδίως η ανακάλυψη των RNA ιών και η παρατήρηση ότι αυτοί οι ιοί κατά την αναπαραγωγή τους μέσα στο κύτταρο μετατρέπουν το RNA σε DNA. Αυτό πραγματικά ήταν ένας σταθμός στην ιστορία της βιολογικής επιστήμης, διότι το γεγονός αυτό, να μεταγράφεται RNA σε DNA κατέρριπτε φυσικά και το δόγμα της βιολογίας που όλοι γνωρίζαμε μέχρι τότε ότι το DNA μόνο μεταγράφεται σε RNA και το RNA μεταφράζεται σε πρωτεΐνες και ότι δεν υπήρχε αντίστροφη φορά αυτού του δόγματος.

Αυτό λοιπόν καταρρίφθηκε το 1975 όπου ο Haward Temin και ο David Baltimore ανακάλυψαν το ένζυμο “ανάστροφη τρανσκριπτάση” και πήραν το βραβείο Νόμπελ. Κατόπιν, ανακαλύφθηκε και ο ιός της ηπατίτιδας για τον οποίο θα συζητήσουμε, έχει κάποια σχέση με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και έτσι φθάσαμε στο σημείο το σημερινό, όπου πιστεύουμε ότι πράγματι η συμβολή των ιών στη δημιουρ-

γία καρκίνου στα ζώα να είναι δεδομένη, έχουμε αποδείξεις γι' αυτό και η συμβολή των ιών στον καρκίνο του ανθρώπου είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση διότι μέχρι τώρα δεν έχουμε αποδείξεις αλλά έχουμε σαφείς ενδείξεις ότι κάτι τέτοιο συμβαίνει, όπως θα πούμε στη συνέχεια.

Όπως ξέρετε, οι ιοί χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Σ' αυτούς που το γενετικό τους υλικό είναι DNA και σ' αυτούς που είναι RNA και έτσι έχουμε τους DNA και τους RNA ιούς. Κατά τον ίδιο τρόπο διαχωρίζονται και οι ογκογόνοι ιοί, αυτοί δηλαδή που σχετίζονται με κάποια μορφή καρκίνου, είτε στα ζώα, είτε στα πτηνά, είτε στα ψάρια είτε στον άνθρωπο κι αυτούς τους χωρίζουμε σε δύο κατηγορίες, σε δύο ομάδες, στους DNA και στους RNA ιούς.

Η γενετική πληροφορία σ' αυτούς τους ιούς ποικίλλει. Μερικοί είναι μικροί και έχουν λίγα γονίδια, ενώ άλλοι είναι το γενετικό τους υλικό μεγάλο και έχουν περισσότερα γονίδια. Οι ιοί δεν αναπαράγονται μόνοι τους. Για να αναπαραχθούν πρέπει να εισέλθουν μέσα στο κύτταρο και για να αναπαραχθούν ακόμη και όταν εισέλθουν μέσα στο κύτταρο, πρέπει να μεταφέρουν οι ίδιοι την πληροφορία αναπαραγωγής. Εάν οι ιοί που εισέρχονται μέσα στο κύτταρο δεν μεταφέρουν αυτήν την ειδική πληροφορία, τότε η αναπαραγωγή τους βρίσκεται σε κίνδυνο. Γι' αυτό λοιπόν λέγω ότι η πληροφορία που θα φέρουν οι ίδιοι μέσα στο κύτταρο, πρέπει να είναι σαφής.

Χρησιμοποιούν λοιπόν οι ιοί αυτοί το υλικό ή τα υλικά του κυττάρου, για να μπορέσουν να αναπαραχθούν, δηλαδή όλα τα δομικά υλικά του ιού είναι υλικά του κυττάρου, τα οποία τα παίρνει ο ίδιος ο ιός και τα χρησιμοποιεί για να φτιάξει τα δικά του δομικά υλικά.

Οι ογκογόνοι ιοί μεταδίδονται οριζοντίως και καθέτως. Δηλαδή μεταδίδονται από άτομο σε άτομο ή και από το γονέα στο παιδί ή στον απόγονο.

Από μελέτες που έχουν γίνει ξέρουμε, φυσικά, ορισμένους από τους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν οι ιοί για να δημιουργήσουν καρκίνο. Οι ιοί μπορούν να δρουν πρώτον, σαν παράγοντες εξαλλαγής. Δηλαδή, μπορεί ένας ιός να προσβάλει ένα κύτταρο *in vitro*, το κύτταρο αυτό να πάρει την πληροφορία από τον ιό και στη συνέχεια δύο τινά θα συμβούν. Το κύτταρο ή να πάθει λύση και να πεθάνει ή να πάθει εξαλλαγή αυτό που λέμε transformation στην αγγλική ορολογία και το κύτταρο αυτό να συνεχίσει να πολλαπλασιάζεται χωρίς να πεθαίνει.

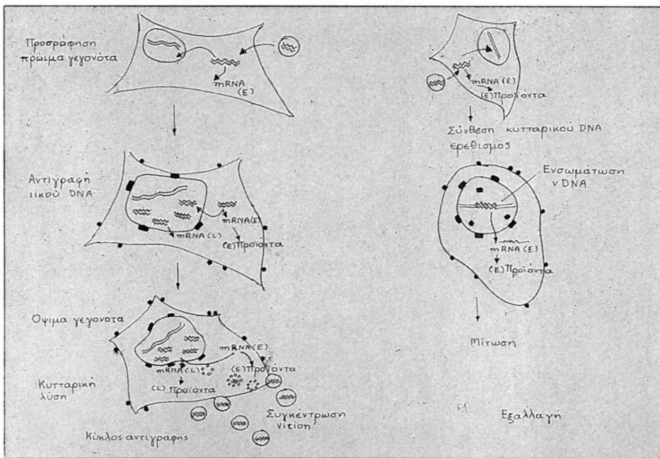
Οι ιοί μπορεί να δρουν, όπως είπαμε, σαν συνκαρκινογόνοι παράγοντες με έναν από τους εξής τρόπους. Σαν παράγοντες που μπορεί να επιφέρουν μερική εξαλλαγή όπως κάνουν ακριβώς και τα καρκινογόνα ή μπορεί να επιφέρουν κυτταρική ενεργοποίηση ή άλλες αλλαγές ώστε ο κυτταρικός πληθυσμός να συμπεριφέρεται στη συνέχεια σαν άλλα καρκινογόνα. Μπορεί να επιφέρουν αλλαγή στο μεταβολισμό των κυττάρων, ώστε ο οργανισμός να καθίσταται ευαίσθητος στη δράση καρκινογόνων ουσιών.

Είναι γνωστό και είμαι βέβαιος ότι γνωρίζετε, καθότι θα ακούσατε ίσως την διάλεξη του κ. Κυρτόπουλου την περασμένη φορά, ότι υπάρχουν χημικές ουσίες που δρουν σαν καρκινογόνοι παράγοντες. Οι ιοί κάνουν κάτι ανάλογο, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό. Υπάρχει όμως μία θεωρία ότι μπορεί αυτά

τα δύο (χημικά καρκινογόνα και ιοί) να συνυπάρξουν, να δρουν δηλαδή σαν συνκαρκινογόνοι παράγοντες.

Οι ιοί ενεργούν με διάφορους μηχανισμούς όταν μπου στο κύτταρο. Οι DNA ιοί, επειδή είναι DNA δεν έχουν και πολλά προβλήματα. Όταν θα μπου μέσα στο κύτταρο, αυτό που έχουν να κάνουν είναι να αναπαράγουν το DNA τους, να το κάνουν RNA που είναι εύκολο γ' αυτούς, διότι όπως είπαμε το DNA πάντα μεταγράφεται σε RNA και το RNA μεταφράζεται σε πρωτεΐνες. Αυτό είναι το δόγμα της μοριακής βιολογίας το οποίο είναι γνωστό από πολλά χρόνια και οι DNA ιοί δεν έχουν λοιπόν κανένα πρόβλημα όσον αφορά να κάνουν αυτήν την διεργασία.

Αυτοί όμως που έχουν πρόβλημα είναι οι RNA ιοί και όχι φυσικά όλοι, διότι αυτοί που το RNA τους είναι μονόκλωνο θετικό αναπαράγονται εύκολα.



Εικόνα 1

Η αναπαραγωγή ενός DNA ιού στο κύτταρο και η ενσωμάτωσή τους στο γενετικό υλικό του κυττάρου γίνεται απ' ευθείας και χωρίς τη μεσολάβηση ειδικού ενζύμου όπως συμβαίνει και με τους RNA ιούς.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

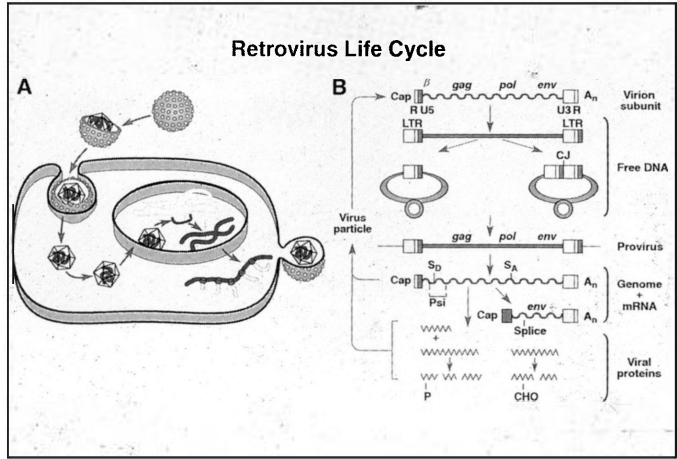
πάθει λύση, ενώ ο ιός που θα αναπαραχθεί είναι έτοιμος να προσβάλει κάποιο άλλο κύτταρο, ή θα συμβεί αυτό που είπαμε η εξαλλαγή το "transformation", οπότε το γενετικό υλικό, το DNA δηλαδή του ιού θα εισχωρήσει μέσα στο χρωμόσωμα του κυττάρου και το κύτταρο δεν θα πάθει λύση, αλλά θα αρχίσει να αναδιπλασιάζεται και μαζί με το κύτταρο θα αρχίσει να αναπαράγεται και το ιικό γένωμα, δηλαδή το γενετικό υλικό του ιού. (Εικόνα 1).

Αυτό, γίνεται στην περίπτωση που έχουμε ένα DNA ιό. Οι RNA ιοί, όπως είπαμε, έχουν ένα πρόβλημα. Δεν μπορούν να κάνουν το ίδιο. Ειδικά οι ρετροϊοί, αυτοί δηλαδή που έχουν κάποια σχέση με τον καρκίνο. Γι αυτό αυτοί οι ιοί διαθέτουν ένα ένζυμο και το ένζυμο αυτό είναι η ανάστροφη τρανσκριπτάση, για την οποία σας μίλησα προηγουμένως και σας είπα ότι ο Haward Temin και ο David

Αυτοί που το γενετικό τους υλικό είναι RNA μονόκλωνο αρνητικό, έχουν το πρόβλημα. Πρέπει αυτοί οι ιοί να φτιάξουν κάποιο DNA. Ας δούμε λοιπόν σ' αυτή τη διαφάνεια, τί συμβαίνει όταν ένας DNA ιός προσβάλλει ένα κύτταρο. Ο ιός αυτός θα μπει μέσα στο κύτταρο και θα αρχίσει με το μηχανισμό τον οποίο διαθέτει, να δώσει πληροφορίες στο κύτταρο και το κύτταρο θα αρχίσει να εργάζεται γ' αυτόν, ώστε να φτιάξει δομικά υλικά. Στο σημείο αυτό, δύο τινά θα συμβούν ή το κύτταρο δεν θα αντέξει αυτή τη φόρτωση από τον ιό, οπότε ο ιός θα αναπαραχθεί και το κύτταρο θα

Baltimore πήραν το βραβείο Νόμπελ το 1976 ή 1977 για την ανακάλυψη που έκαναν. (Εικόνα 2).

Η ανάστροφη τρανσκριπτάση τί είναι. Είναι ένα ένζυμο το οποίο σχετίζεται με την αναπαραγωγή των ιών, δηλαδή έχει μέσα την πληροφορία αυτή που βοηθάει τους ιούς να αναπαραχθούν. Επίσης, η ανακάλυψη της ανάστροφης τρανσκριπτάσης μας έδωσε να κατανοήσουμε πώς είναι δυνατόν οι RNA ιοί να τροποποιούν το DNA του κυττάρου και να δημιουργούν καρκίνο και επίσης, όπως είπαμε, άλλαξε το κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας. Ότι αυτοί οι ιοί ήταν ικανοί να κάνουν DNA από το RNA.



Εικόνα 2

Σχηματική παράσταση αναπαραγωγής ενός ρετροϊού στο κύτταρο. Η ανακάλυψη ότι οι ρετροϊοί φέρουν ένα ένζυμο (ανάστροφη τρανσκριπτάση) το οποίο τους βοηθά να μετατρέπουν το RNA σε DNA και έτσι να τους δίδεται η ευκαιρία να ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό του κυττάρου, υπήρξε ένας σημαντικός σταθμός στην πορεία της εξέλιξης της μοριακής ογκολογίας.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Έτσι λοιπόν βλέπουμε ότι ένας ρετροϊός ή RNA ιός, όταν θα εισβάλλει και θα μπει μέσα στο κύτταρο, το πρώτο του μέλημα είναι να μετατρέψει το RNA σε DNA οπότε το DNA αυτό θα ενσωματωθεί μέσα σε κάποιο σημείο στο κύτταρο και θα πούμε σε ποιο σημείο, οπότε το κύτταρο χάνει την ταυτότητά του, γίνεται κάτι άλλο.

Ξέρετε ότι το κύτταρο, όπως είχε πει ένας φίλος επιστήμονας στην Αμερική έχει καθεστώς δικτατορικό. Όλα πρέπει να εργάζονται στην εντέλεια, δεν υπάρχει εκεί δημοκρατική διαδικασία καμία, διότι έτσι και ξεφύγουμε λίγο από τη φυσιολογική πορεία, τότε θα οδηγηθεί το κύτταρο αυτό σε εξαλλαγή, σε καρκίνο.

Το κύτταρο όμως το οποίο μέσα στο γενετικό του υλικό έχει ενσωματωμένο κάποιο τεμάχιο DNA του ιού, οπωσδήποτε θα χάσει την ταυτότητά του, θα χάσει τη φυσιολογική του ροή, θα χάσει τη φυσιολογική του διαδικασία, οπότε αναγκαστικά αυτό το κύτταρο θα γίνει καρκινικό.

Η διαδικασία που ακολουθείται εδώ δεν είναι και τόσο απλή, είναι πολύπλοκη, νομίζω ότι δεν χρειάζεται να μπούμε μέσα σ' αυτήν τη διαδικασία.

Η γενετική δομή των RNA ογκογόνων ιών διαφέρει, αλλά γενικά, οι ιοί αυτοί έχουν τρία γονίδια. Το gag, το pol και το env. Το κάθε ένα απ' αυτά τα τρία γονίδια έχει και μία ειδική αποστολή. Το gag

κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες που είναι στο γενετικό υλικό του ιού. Το ρολ είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί για την αναστροφή τρανσκριπτάση, το ένζυμο που ήδη αναφέραμε και το ενν κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες που περιβάλλουν τον ιό, δηλαδή, τις πρωτεΐνες που δημιουργούν το φάκελλο του ιού (το περίβλημα).

Φυσικά αυτός ο φάκελλος είναι και το στοιχείο που δίνει στον ιό τη δυνατότητα και την ικανότητα να μεταλλάσσεται, διότι αυτό το εξωτερικό περίβλημα αποτελείται από πάρα πολλές πρωτεϊνικές μονάδες και μία πρωτεΐνη απ' αυτές αν αλλάξει, ο ιός πλέον είναι ικανός να υποστεί μετάλλαξη. Αυτή είναι και η αιτία που κάθε χρόνο έχουμε και το πρόβλημα με τη γρίπη, ή βλέπετε ότι υπάρχει τώρα και το πρόβλημα με το AIDS. Δηλαδή ο ιός αυτός συχνά μεταλλάσσεται και έχουμε πρόβλημα να δημιουργήσουμε ή να φτιάξουμε κάποιο εμβόλιο που θα είναι αποτελεσματικό για τον ιό αυτό.

Είπαμε λοιπόν προηγουμένως ότι η ενσωμάτωση του DNA του ιού μέσα σε κάποια θέση του κυττάρου δεν είναι πάντα ειδική, δεν έχει παρατηρηθεί δηλαδή ότι η ενσωμάτωση γίνεται στο Α κωδόνιο ή στο Β σε κάποια συγκεκριμένη θέση, αλλά φαίνεται η ενσωμάτωση να είναι τυχαία. Τουλάχιστον έτσι δείχνουν τα πράγματα μέχρι τώρα και όσο περισσότερος προϊός παράγεται, δηλαδή όσο πιο περισσότερα αντίγραφα RNA γίνονται από το DNA, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχουμε η ενσωμάτωση να γίνει κοντά στο κυτταρικό γονίδιο «κλειδί». Θα πούμε σχετικά τί εννοούμε με το κυτταρικό γονίδιο “κλειδί”.

Πρέπει να θυμόμαστε αυτό που είπα, το οποίο είναι σημαντικό, ότι το RNA του ιού και μιλάμε για τους ρετροϊούς, όταν μεταγραφεί σε DNA μπορεί να φτιάξει περισσότερα από ένα αντίγραφα. Μπορεί να γίνουν λοιπόν πολλά αντίγραφα και λέμε ότι όσο περισσότερα αντίγραφα γίνονται, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα υπάρχει ενσωμάτωσης αυτών των τεμαχίων ή του τεμαχίου του προιού μέσα στο γενετικό υλικό του κυττάρου.

Έχει όμως παρατηρηθεί ότι στον ίδιο ασθενή ή στον ίδιο ξενιστή αν θέλετε, για να συμπεριλάβουμε μέσα όλο το ζωικό βασίλειο, τα σημεία ενσωμάτωσης είναι ίδια σε όλα τα κύτταρα. Δηλαδή, στον ίδιο ξενιστή δεν μπορούμε να βρούμε ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του ιού σε διάφορες θέσεις. Θα είναι η ίδια η ενσωμάτωση σε όλα τα κύτταρα.

Αυτό δείχνει ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι προϊόν ενός κυττάρου το οποίο έπαθε εξαλλαγή, δηλαδή μιλάμε εδώ για «monoclonality of the tumor», δηλαδή μιλάμε για κλωνοποίηση του όγκου. Το γεγονός ότι η ενσωμάτωση μπορεί να γίνει τυχαία, δείχνει ότι ο ιός που μόλυνε το κύτταρο ήταν το πρώτο αίτιο της εξαλλαγής του κυττάρου.

Αυτή ήταν μία θεωρία η οποία μας οδήγησε και στη σκέψη του απ' ευθείας ρόλου του ιού στον καρκίνο. Οι ιοί ήταν οι πρώτοι που συνέβαλαν στη μελέτη του βασικού φαινομένου, αυτού που ονομάσαμε προηγουμένως transformation. Τα πειράματα που έγιναν in vitro πρώτα από τον Dulbecco στην Αμερική και συνέχεια από άλλους ερευνητές συνέβαλαν πάρα πολύ να κατανοήσουμε τη μετατροπή και τους μηχανισμούς που μετατρέπουν ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό.

Αυτά τα πειράματα λοιπόν που έκαναν τότε οι πρώτοι ερευνητές και όπως ανέφερα τον Dulbecco γιατί ήταν από τους πρώτους που συνέβαλαν στην κατανόηση αυτή της εξαλλαγής, έδωσαν πάρα πολλά όσον αφορά το μηχανισμό εξαλλαγής ενός κυττάρου και σ' αυτό συνέβαλε η μελέτη με τους ιούς.

Αυτά όσον αφορά την αναπαραγωγή του ιού. Τώρα ας έρθουμε λίγο πιο κοντά στο φαινόμενο καρκίνος. Μιλάμε για καρκίνο και υπολογίζεται ότι υπάρχουν τουλάχιστον 140 με 150 διαφορετικές μορφές καρκίνου και για να έχουμε τόσες μορφές καρκίνου, σημαίνει ότι θα έχουμε και κάποια πληθώρα γεγονότων που συμβαίνουν ή αιτιών που προκαλούν καρκίνο. Και πράγματι μπορούμε να πούμε ότι ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων γεγονότων.

Δεν είναι απλό και δεν είναι καθόλου παράδοξο το γεγονός ότι τόσο προσπάθεια γίνεται ανά τον κόσμο και τόσα χρήματα διατίθενται για την έρευνα επάνω στον καρκίνο και ακόμη δεν έχουμε καταλήξει σε κάτι σημαντικό. Φυσικά, κατανοούμε σήμερα τον καρκίνο πολύ καλύτερα απ' ό,τι τον κατανοούσαμε δέκα χρόνια πριν ή είκοσι χρόνια ή και τριάντα χρόνια πριν. Αυτό όμως δεν είναι αρκετό και αυτό σημαίνει ότι το θέμα καρκίνος είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο.

Η ανάπτυξη του καρκίνου περνάει από διάφορα στάδια και ένα παράδειγμα έχουμε τον καρκίνο του παχέος εντέρου που αρχίζει από το αδένωμα, μετά περνάει σε αδένωμα χαμηλής διαφοροποίησης, διάμεσης διαφοροποίησης, κατόπιν καταλήγει στον καρκίνο και κατόπιν έχουμε τη μετάλλαξη, δηλαδή έχουμε περίπου 6 στάδια. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ένα παράδειγμα πάρα πολύ καλό, για να περιγράψουμε την πολυσταδιακή ανάπτυξη του φαινομένου καρκίνος.

Σ' αυτά τα γεγονότα έχουμε παρατηρήσει ότι υπάρχουν πολλές χρωμοσωμικές αλλαγές. Χρωμοσωμικές αλλαγές οι οποίες ξεκινούν από ασήμαντες αν πάρουμε πάλι τα αδενώματα, όπου δεν παρατηρούμε ή μπορεί να παρατηρήσουμε μία αλλαγή. Κατόπιν προχωρώντας στο ενδιάμεσο αδένωμα μπορεί να δούμε τις αλλαγές αυτές να αυξάνουν και όταν φθάσουν στον καρκίνο έχουμε σημαντική αύξηση των αλλαγών με τη μεγαλύτερη αύξηση στην περίπτωση των μεταστάσεων.

Μερικές μορφές καρκίνου παρουσιάζουν τυχαίο χρωμοσωμικό σπάσιμο. Δηλαδή, τα χρωμοσώματα σε ορισμένα μέρη έχουν σπασίματα τα οποία μπορούν να διαπιστωθούν όταν κάνουμε χρωμοσωμικές μελέτες. Οι πρώτες χρωμοσωμικές μελέτες έγιναν μερικά χρόνια πριν και παρατηρήθηκαν ορισμένες χρωμοσωμικές μεταβολές στους όγκους.

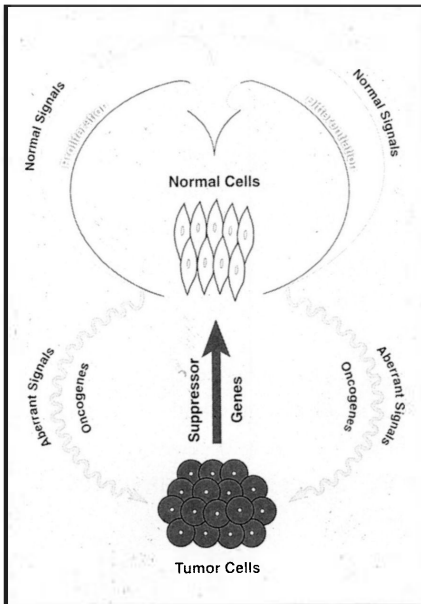
Κατόπιν όμως τί έγινε! Ήρθε η μοριακή βιολογία και η μοριακή τεχνική να μελετήσει αυτά τα σπασίματα που είδαν οι γενετιστές και παρατήρησαν ότι στα σημεία αυτά που υπήρχαν αυτά τα σπασίματα, υπήρχαν συγχωνεύσεις ορισμένων γονιδίων όπου αυτές οι συγχωνεύσεις σ' αυτά τα γονίδια έδιναν συγχωνευμένα προϊόντα, αυτό που λέμε «fused products».

Αυτά τα προϊόντα φυσικά τί έκαναν! Προσέδιδαν στο κύτταρο το πλεονέκτημα να αναπτυχθεί σε καρκινικό κύτταρο, αφού φυσικά ξέφυγε της φυσιολογικής του πορείας. Το φαινόμενο αυτό όμως είχε παρατηρηθεί και στους ιούς, διότι είπαμε ότι το θέμα απόψε είναι να εξετάσουμε τη συμβολή των ογκογόνων ιών στην κατανόηση του καρκίνου. Αυτό το φαινόμενο λοιπόν είχε παρατηρηθεί πρώτα

στους ιούς. Ότι δηλαδή υπήρχε ένα κόψιμο, ένα trancaction (και τη λέξη αυτή δεν μπόρεσα να τη βρω σε κανένα λεξικό). Το λεξικό γράφει μέσα “κολόβωμα” αλλά δεν ξέρω αν αυτή είναι πράγματι η λέξη ή αν ο κ. Σέκερης έχει κάποια λέξη να μας προτείνει για το “trancaction”.

Παρατηρήθηκε λοιπόν αυτό το κόψιμο, το σπάσιμο των ιών και κατόπιν η σύζευξή του με προϊόντα του κυττάρου, οπότε τί έγινε! Είχαμε ένα μείγμα ηκού γονιδίου με κυτταρικό γονίδιο. Αυτό ήταν ένα προϊόν, που το κύτταρο οπωσδήποτε δεν το αντέχει και έτσι μοιραίως το κύτταρο αυτό οδηγείτο σε κάποια εξαλλαγή σε transformation.

Τέτοιου είδους παραδείγματα έχουμε στις λευχαιμίες, ότι υπάρχουν συζεύγματα ιογονιδίων και κυτταρικών γονιδίων. Ας πούμε στη μυελογενή λευχαιμία υπάρχει το LTR-gag-myc και bcl-abelson, όπου περίπου στο 90% των περιπτώσεων παρατηρείται αυτή η σύντηξη.



Εικόνα 3

Τα φυσιολογικά κύτταρα, ανταποκρίνονται στα φυσιολογικά μηνύματα ανάπτυξης και έτσι είτε πολλαπλασιάζονται, είτε διαφοροποιούνται. Ανταπόκριση όμως σε λανθασμένα μηνύματα οδηγεί σε κακοήγη εξαλλαγή.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

ογκογονίδιο src και βρέθηκε στον ιό Rous sarcoma όπως είπαμε προηγουμένως που ανακαλύφθηκε από τον Peyton Rous το 1910. Ο ιός αυτός προκαλεί σαρκώματα στα πτηνά.

Τώρα να δώσουμε κι έναν ορισμό. Τι είναι τα πρώτο- ογκογονίδια; Είπαμε τα πρωτο-ογκογονίδια είναι φυσιολογικά γονίδια που κάνουν φυσιολογικές διεργασίες μέσα στο κύτταρο.

Τώρα ένας άλλος σταθμός, πολύ σημαντικός θα έλεγα μελετώντας τους ιούς, ήταν η ανακάλυψη των ογκογονιδίων ή των πρωτο-ογκογονιδίων. Τι είναι τα πρωτο-ογκογονίδια! Είναι γονίδια τα οποία μέσα σε ένα φυσιολογικό κύτταρο έχουν κάποια φυσιολογική διεργασία, είτε βοηθώντας το κύτταρο να αναπτυχθεί, είτε βοηθώντας το να διαφοροποιηθεί. Αυτός είναι ο σκοπός αυτών των γονιδίων.

Όταν όμως αυτά τα γονίδια, τα φυσιολογικά γονίδια, αφαρπαγούν από έναν ιό, διότι όπως είπαμε οι ιοί δεν είναι ζώντες οργανισμοί, είναι παράσιτα, γίνονται ογκογονίδια.

Μπαίνοντας μέσα στο κύτταρο αρπάζουν και κάποιο γονίδιο και το χρησιμοποιούν οι ίδιοι πλέον για δικούς τους σκοπούς. Όταν αυτά τα γονίδια αφαρπαγούν από τον ιό, τότε παύουν να είναι φυσιολογικά γονίδια πρωτο-ογκογονίδια και γίνονται ογκογονίδια.

Οι ενδογενείς όμως ιοί, δεν ωφελούνται από την παρουσία των ογκογονιδίων αν και σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτά τα γονίδια αφαρπάζονται και από εξωγενείς ιούς. Το πρώτο ογκογονίδιο που ανακαλύφθηκε ήταν το

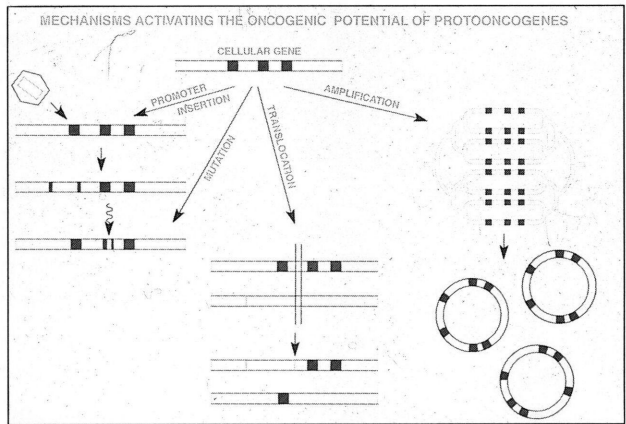
Τι είναι ογκογονίδιο; Είναι ένα γονίδιο το οποίο επηρεάζει την κυτταρική ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση. Ακριβώς ό,τι κάνει και το φυσιολογικό γονίδιο. Ένα φυσιολογικό γονίδιο ακριβώς το ίδιο πράγμα κάνει. Επηρεάζει κι αυτό, αλλά με φυσιολογικό τρόπο. Το ογκογονίδιο όμως επηρεάζει με άσχημο τρόπο την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση ενός κυττάρου, οπότε τί γίνεται στην περίπτωση αυτή. Έχουμε transformation, έχουμε εξαλλαγή του κυττάρου. (Εικόνα 3).

Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι γονίδια, τα οποία κάποτε επιτελούσαν φυσιολογικές διεργασίες στο κύτταρο. Όταν λοιπόν τα φυσιολογικά αυτά γονίδια, τα πρωτο-ογκογονίδια περάσουν στους ιούς γίνονται ογκογονίδια και ενώ τα φυσιολογικά γονίδια επηρεάζουν με θετικό τρόπο την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, τα ογκογονίδια επηρεάζουν ακριβώς την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση, αλλά με αρνητικό τρόπο.

Έχουμε λοιπόν παρατηρήσει μέχρι τώρα, αλλαγμένα πρωτο-ογκογονίδια σε διάφορες μορφές καρκίνου στον άνθρωπο, όπως είναι το ογκογονίδιο *myc* στον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου. Επίσης, το *myc* είναι αλλαγμένο στα λεμφώματα. Στις χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες έχουμε επίσης αλλαγμένα γονίδια, όπως και στο νευροβλάστωμα και συνέχεια σε όλη αυτή τη γκάμα των κακοήθων νεοπλασιών που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Αυτά είπαμε είναι φυσιολογικά γονίδια τα οποία στην προκειμένη περίπτωση έχουν γίνει ογκογονίδια. (Εικόνα 4), (Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων διαφανειών).

Τα ιικά ογκογονίδια είναι υπο-ομάδες των πρωτο-ογκογονιδίων. Τα περισσότερα ιικά ογκογονίδια είναι γενετικά υβρίδια. Μιλήσαμε γι' αυτά προηγουμένως. Είπαμε ότι τεμάχια του γενώματος του κυττάρου με τεμάχιο του γενώματος του ιού μπορεί να κάνουν υβρίδια, μπορεί να κάνουν «fused gens» τα οποία θα δώσουν «fused products». Ο αριθμός των κυτταρικών πρωτο-ογκογονιδίων είναι περιορισμένος, δηλαδή τα πρωτο-ογκογονίδια σε ένα κύτταρο είναι περιορισμένα.

Ειδικές εξαλείψεις ή εισχωρήσεις της αλληλουχίας του ίδιου πρωτο-ογκογονιδίου στο γένωμα του ιού, επηρεάζει την ογκογόνο δυνατότητα του ιού. Δηλαδή, εάν έχουμε το γένωμα του ιού όπου υπάρχουν τρία γονίδια: το *gag*, το *pol* και το *env*, όταν ένας ιός αρπάξει κάποιο πρωτο-ογκογονίδιο το κάνει ογκογονίδιο, αυτό θα πρέπει να ενσωματωθεί μέσα στην αλληλουχία, δηλαδή ή μεταξύ *gag* και *pol* ή μεταξύ *pol* και *env* και *LTR*, τα άκρα δηλαδή του γενώματος του ιού.



Εικόνα 4

Μηχανισμοί ενεργοποίησης των ογκογονιδίων. Υπάρχουν συγκεκριμένοι τρόποι οι οποίοι μπορεί να ενεργοποιήσουν ένα ογκογονίδιο. Αυτοί είναι: Γονιδιακός πολλαπλασιασμός, μετατόπιση, μετάλλαξη και παρεμβολή ενός γονιδιακού προαγωγέα.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Έτσι λοιπόν, ανάλογα με τη θέση που θα ενσωματωθεί αυτό το γονίδιο, θα επηρεάσει και τη μετέπειτα συμπεριφορά του ιού. Βλέπετε λοιπόν, ότι η αλληλεπίδραση ιού και κυττάρου είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο το οποίο δεν είναι μιας κατευθύνσεως, δηλαδή μπορεί μεν οπωσδήποτε να επηρεαστεί και το κύτταρο, αλλά και η συμπεριφορά του ιού θα επηρεαστεί από το πρωτο-ογκογονίδιο το οποίο θα περάσει μέσα στο γενετικό υλικό του ιού και θα γίνει ογκογονίδιο.

Μπορούμε λοιπόν να πούμε ότι έχουμε μέχρι τώρα τέσσερα παράθυρα από τα οποία βλέπουμε τον καρκίνο. Έχουμε τους ρετροϊούς, τους RNA ιούς και τους DNA ιούς, έχουμε τα γονίδια τα οποία επιφέρουν εξαλλαγή (transformation), έχουμε την επίδραση αυτών στην ανάπτυξη και στη διαφοροποίηση του κυττάρου και επίσης έχουμε και τη χρωμοσωμική ανακατάταξη η οποία όπως είπαμε προηγουμένως, μπορεί να επηρεάσει πάλι την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση του κυττάρου.

Τα ογκογονίδια φυσικά σαν γονίδια που είναι μπορούν να επιδράσουν είτε σαν παράγοντες ανάπτυξης (growth factors), είτε σαν παράγοντες αναπαραγωγής ή αύξησης των κυττάρων, όπως είναι το plated derive growth factor, (το PDGF). Ο περίφημος αυτός παράγοντας βρίσκεται μέσα στο κύτταρο και σχετίζεται με το ογκογονίδιο cis. Το ογκογονίδιο cis είναι ένα μικρό ογκογονίδιο. Μπορεί επίσης τα ογκογονίδια να ενεργούν και σαν υποδοχείς στη μεμβράνη του κυττάρου ή μπορεί να επενεργούν επίσης και στο κυτταρόπλασμα ή και μέσα στον πυρήνα και βλέπετε ότι αυτά τα γονίδια κατατάσσονται σε αυτές τις διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τη θέση στην οποία ενεργούν.

Έχουμε λοιπόν ογκογονίδια τα οποία μπορεί να επενεργούν σαν παράγοντες ανάπτυξης, σαν υποδοχείς στη μεμβράνη του κυττάρου και μέσα στο κυτταρόπλασμα ή και στον πυρήνα ακόμη.

Συγκεντρώνοντας τις πληροφορίες που έχουμε μέχρι τώρα σχετικά με τα γονίδια, τη σχέση των ιών στην εξαλλαγή του κυττάρου, τη σχέση των ιών με τα ογκογονίδια, μπορούμε να πούμε ότι όταν έχουμε φυσιολογικά μηνύματα σε ένα κύτταρο και τα μηνύματα αυτά δεν έχουν καμία διατάραξη, τότε θα έχουμε και μία φυσιολογική ανάπτυξη στο κύτταρο.

Εάν για κάποιο λόγο τα μηνύματα διαταραχθούν, τότε τα πρωτογονίδια και τα φυσιολογικά γονίδια του κυττάρου θα γίνουν ογκογονίδια, μοιραίως θα οδηγηθεί το κύτταρο αυτό σε καρκινικό κύτταρο και θα έχουμε τη δημιουργία του όγκου. Εάν όμως είναι τόσο εύκολο αυτό το πράγμα και όντως είναι εύκολο αυτό να γίνει και γίνεται ανά πάσα στιγμή στη ζωή του καθενός μας, τότε θα έπρεπε φυσιολογικά να έχουμε μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου. Αν δηλαδή, ένας ιός μπορούσε ανά πάσα στιγμή να κάνει αυτό εδώ το πράγμα, να δώσει λανθασμένα μηνύματα ή να επιφέρει μίαν αναστάτωση μέσα στο κύτταρο και να έχουμε τη δημιουργία εξαλλαγής του κυττάρου και τη δημιουργία καρκίνου. Αυτό όμως δεν γίνεται. Βλέπετε ότι η συχνότητα του καρκίνου είναι μικρή, δεν είναι τόσο μεγάλη όση θα έπρεπε να είναι εάν τα πράγματα ήταν εύκολα. Ευτυχώς δεν είναι τόσο εύκολα τα πράγματα, διότι όπως είπαμε και θα πούμε και στη συνέχεια, εκτός από τα γονίδια, τα οποία έχουν τη δυνατότητα και την ικανότητα να δημιουργούν όγκους, έχουμε και τα αντίθετα γονίδια τα οποία εργάζονται κατ' αντίθετη φορά και τα γονίδια αυτά τα ονομάζουμε "supressor gens" τα "κατασταλτικά γονίδια" δηλαδή καταστέλλουν τα ογκογονίδια, οπότε επέρχεται θα έλεγα μία ισορροπία.

Εάν αυτά εδώ τα suppressor gens δεν λειτουργήσουν και υπάρχουν πολλές περιπτώσεις που δεν λειτουργούν, τότε μοιραίως οδηγούμεθα στη δημιουργία του όγκου, στη δημιουργία του καρκίνου.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι που μπορεί να ενεργοποιηθεί ένα γονίδιο. Είτε μπορεί να ενεργοποιηθεί με amplification, δηλαδή να γίνει υπερφόρτωση του κυττάρου με προϊόντα αυτού του γονιδίου όπως γίνεται στην περίπτωση του ιού “Rous sarcoma” όπου το ογκογονίδιο src αναπαράγει μία πρωτεΐνη και υπάρχει μία υπερφόρτωση στο κύτταρο, οπότε το κύτταρο αυτό δεν την αντέχει βέβαια και ξεφεύγει από τη φυσιολογική του λειτουργία.

Μπορεί να ενεργοποιηθεί με «translocation» να γίνει μία μετάθεση χρωμοσωμική και θα αναφέρουμε συγκεκριμένα παραδείγματα γι’ αυτό. Μπορεί να υπάρξει μία μετάλλαξη ή μπορεί να υπάρξει η εισχώρηση κάποιου προαγωγέα, κάποιου ιικού promoter μέσα στο κύτταρο, οπότε θα στρέψει το κλειδί και θα διακόψει τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου.

Αυτοί λοιπόν είναι μέχρι τώρα οι μηχανισμοί που έχουν παρατηρηθεί και που μπορεί ένα πρωτοογκογονίδιο να μετατραπεί σε ογκογονίδιο. Είπαμε ότι υπάρχουν δύο τρόποι, ένας ιός να μεταβάλει ένα κύτταρο σε καρκινικό. Ο άμεσος τρόπος με την επαγωγή ανοσοκαταστολής ή την τροποποίηση του γενώματος χωρίς τη διαρκή παρουσία του ιικού DNA ή άμεσα με την επαγωγή ογκοπρωτεΐνης ή την τροποποίηση της έκφρασης των πρωτεϊνών του κυττάρου στο σημείο ενσωμάτωσης του ιικού DNA.

Αυτοί λοιπόν οι δύο τρόποι είναι θα έλεγα χοντρικά που μπορούμε να φανταστούμε ότι ένας ιός μπορεί να δημιουργήσει καρκίνο ή να μετατρέψει ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό.

Ας πάμε τώρα λοιπόν σε μερικά συγκεκριμένα παραδείγματα να δούμε τι εννοούμε με όλα αυτά που είπαμε με τους ιούς μέχρι τώρα. Έχουμε συγκεκριμένους ιούς που σχετίζονται με συγκεκριμένους καρκίνους στον άνθρωπο. Μίας και είπαμε ότι θα αναφερθούμε στη σχέση και στο ρόλο των ιών στην κατανόηση του καρκίνου στον άνθρωπο, θα φέρω τρία συγκεκριμένα παραδείγματα. Θα πάρω τους ιούς “παπιλόμα” που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον ιόν “Erstein Barr” ο οποίος σχετίζεται με το λέμφωμα “Burkitt” και τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα και θα αναφερθώ επίσης και στον ιό της ηπατίτιδας Β, ο οποίος σχετίζεται με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Ιοί “παπιλόμα”. Τι πληροφορίες έχουμε να σχετίσουμε αυτούς τους ιούς με αυτό που λέγεται καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Οι βιοψίες από καρκίνο, δείχνουν σε ένα πάρα πολύ μεγάλο ποσοστό την παρουσία DNA του ιού. Ο κακοήθης ιστός φέρει ενσωματωμένο το DNA. Για την ενσωμάτωση του DNA του ιού μέσα στο γενετικό υλικό του κυττάρου, είπαμε ότι είναι παράγων σημαντικός να μετατραπεί το κύτταρο από φυσιολογικό σε καρκινικό. Αν και δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένες θέσεις ενσωμάτωσης, το άνοιγμα του ιικού δακτυλίου παρουσιάζει ειδικότητα κατά την ενσωμάτωση. Δηλαδή, παρ’ όλο ότι οι συγκεκριμένες θέσεις της ενσωμάτωσης του ιού δεν υπάρχουν, όταν το δακτύλιο του γενώματος του ιού ανοίγει για να ενσωματωθεί, φαίνεται να έχει κάποια επιλεγμένη θέση.

Η ενσωμάτωση γίνεται μέσα στο 3 άκρο του γονιδίου E1 και το 5 άκρο του E2. Έτσι, διασπάται η ιική ρύθμιση σ' αυτή την περίπτωση. Ένας μεγάλος αριθμός βιοψιών παρουσιάζουν μεταγραφικά στοιχεία των γονιδίων E6 και E7 μέσα στον ιστό.

Τα γονίδια E6 και E7 παίζουν σημαντικό ρόλο, όχι μόνο στη ρύθμιση της μεταγραφής του ιού «παпилόμα» στα φυσιολογικά κύτταρα, αλλά αποτυγχάνουν να λειτουργήσουν στα καρκινικά κύτταρα. Δηλαδή, ενώ έχουμε στα φυσιολογικά κύτταρα τα γονίδια αυτά να είναι εκφρασμένα, αν εργάζονται φυσιολογικά, στα καρκινικά κύτταρα φαίνεται ότι αυτά τα κύτταρα δεν εκφράζονται. Δηλαδή κάτι συμβαίνει σε αυτά τα γονίδια, τα οποία αυτό το συμβάν συμβάλλει στη μετατροπή του φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό.

Τελευταία, φαίνεται από διάφορες μελέτες να δίδεται μία εξήγηση αυτού του φαινομένου και η εξήγηση αυτή είναι ότι το γονίδιο αυτό φαίνεται να καταστέλει ένα άλλο γονίδιο, το P53, το οποίο γονίδιο είναι κατασταλτικό. Αν ενθυμείστε προηγουμένως μιλήσαμε για τα «suppressor genes» για τα κατασταλτικά γονίδια.

Έτσι λοιπόν, βλέπουμε τελευταία, ότι στον καρκίνο του τραχήλου να έχει κατασταλεί το γονίδιο αυτό και η καταστολή του γονιδίου αυτού φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία του καρκίνου.

Εάν ο ιός «παпилόμα» είναι ο μοναδικός παράγων για τη δημιουργία του καρκίνου ή υπάρχει και άλλος παράγοντας που συμβάλλει μαζί με τον ιό, αυτή τη στιγμή δεν είμαστε σε θέση να το γνωρίζουμε.

Πάντως, το γεγονός ότι υπάρχει DNA του ιού σε ένα πάρα πολύ μεγάλο ποσοστό στις βιοψίες που παίρνουμε από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και το γεγονός ότι το γονίδιο P53 έχει κατασταλεί σ' αυτές τις περιπτώσεις και η καταστολή αυτή οφείλεται στην έκφραση του γονιδίου E6, αυτό σημαίνει ότι ο ιός «παпилόμα» σχετίζεται με αυτή τη συγκεκριμένη νόσο.

Ας πάμε τώρα στον καρκίνο του ήπατος. Υπάρχουν μέχρι στιγμής 4 διαφορετικοί ιοί ηπατίτιδας. Υπάρχει ο ιός της ηπατίτιδας Β που σχετίζεται με την ηπατίτιδα Β και που σχετίζεται με τον καρκίνο του ήπατος. Οι φορείς των ιών Β και C αναπτύσσουν χρόνια ηπατική νόσο. Οι φορείς αυτοί φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος. Είναι ο πλέον κοινός καρκίνος, ο καρκίνος του ήπατος, στην Ασία και την Αφρική, περίπου 90% των παιδιών από μολυσμένες μητέρες είναι φορείς όταν γεννηθούν. Από τη στιγμή που η μόλυνση γίνει χρόνια, παραμένει ισοβίως.

Η χρόνια μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας εξελίσσεται μέσα από δύο διαφορετικές φάσεις και αμέσως θα σας εξηγήσω τι εννοώ μ' αυτές τις διαφορετικές δύο φάσεις και πώς μπορεί να συσχετιστεί ο ιός της ηπατίτιδας Β με τον καρκίνο του ήπατος.

Η πρώτη φάση είναι: όταν μολυνθεί ένα άτομο με τον ιό της ηπατίτιδας, θα υπάρξει ενεργοποίηση μέσα στα κύτταρα, θα υπάρξει αναπαραγωγή του ιού και επίσης θα υπάρξει και παραγωγή διαφόρων αντιγόνων τα οποία σχετίζονται με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Είμαι βέβαιος ότι όλοι ξέρετε για το Αυστρα-

λιανό αντιγόνο, ίσως και μερικοί από σας να έχετε κάνει κάποιον έλεγχο στον εαυτό σας αν είστε φορείς του Αυστραλιανού αντιγόνου ή όχι. Αυτό το Αυστραλιανό αντιγόνο, δεν είναι τίποτε άλλο παρά ένα κομμάτι από το περίβλημα του ιού της ηπατίτιδας Β.

Εκτός από το Αυστραλιανό αντιγόνο υπάρχουν και άλλα αντιγόνα. Τα αντιγόνα c και e. Όταν λοιπόν υπάρξει μία μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας Β, αυτό που θα συμβεί είναι, θα υπάρξει μία ενεργοποίηση των κυττάρων και θα αναπαραχθεί ο ιός. Θα αναπαραχθεί και DNA το οποίο μπορεί να βρεθεί και μέσα στο πλάσμα και επίσης θα υπάρξει και DNA το οποίο θα ενσωματωθεί μέσα στα κύτταρα του ήπατος.

Εν τω μεταξύ όμως, θα παραχθούν και ορισμένα αντισώματα. Και στην περίπτωση αυτή μπορεί να υπάρξει μία καταστολή του ιού. Αυτή είναι η πρώτη φάση. Μετά από πολλά χρόνια και υπολογίζεται μέσα σε 20 με 40 χρόνια, μπορεί να υπάρξει η ανάπτυξη του καρκίνου του ήπατος που είναι μία μακροχρόνια πορεία, πολύ μακροχρόνια. Δεν παρατηρείται καρκίνος του ήπατος συνήθως σε παιδική ηλικία, παρατηρείται σε μεγάλη ηλικία. Μετά λοιπόν από ορισμένα χρόνια θα υπάρξει μία ενεργοποίηση, ανοσολογική ανταπόκριση θα έλεγε κανείς, οπότε θα έχουμε ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, τα οποία τα Τ κύτταρα θα ενεργοποιηθούν για να μπορέσουν να αποβάλουν τα κύτταρα του ήπατος που είναι μολυσμένα. Αυτό αποτελεί τη δεύτερη φάση.

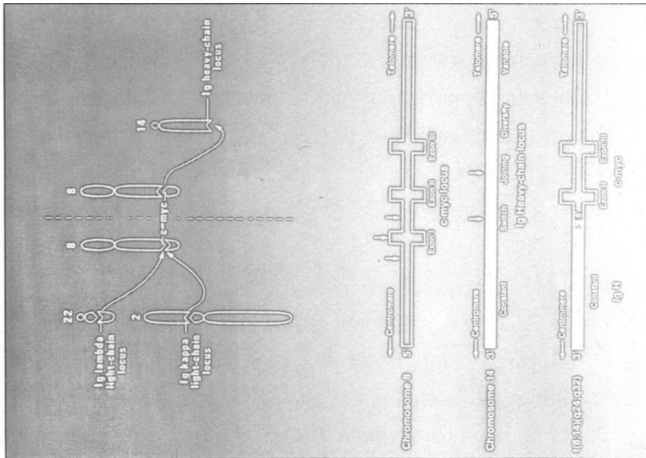
Ετσι λοιπόν θα έχουμε μία ενεργοποίηση και ίσως η ενεργοποίηση αυτή να καθαρίσει όλα τα κύτταρα του ήπατος που είναι μολυσμένα με τον ιό. Όμως, η επιτυχία δεν θα είναι πλήρης. Θα αποβληθούν τα κύτταρα που έχουν ενεργό ιό. Τα κύτταρα που έχουν ενσωματωμένο το DNA του ιού μέσα, δεν θα μπορέσουν ποτέ να αποβληθούν στην εντέλεια, οπότε θα συνεχίσουν ορισμένα κύτταρα να παράγουν Αυστραλιανό αντιγόνο και στην περίπτωση αυτή έχουμε την αρχή της κύρωσης και βλάβη στους λοβούς του ήπατος.

Η ενεργοποίηση και η συνεχής παραγωγή του Αυστραλιανού αντιγόνου, λόγω της ενσωμάτωσης του DNA του ιού, θα συνεχισθεί. Τα κύτταρα του ήπατος θα πολλαπλασιαστούν και αυτά τα οποία έχουν πάθει κύρωση θα προχωρήσουν ένα στάδιο παραπέρα και θα αρχίσουν σ' αυτό το σημείο να γίνονται προκαρκινικά και καρκινικά.

Στη διάρκεια αυτών των χρόνων και ειδικά κάπου μετά από 30 με 40 χρόνια αρχίζει αυτή η πολύ τραγική ιστορία θα έλεγα. Το κύτταρο το ηπατικό να μην μπορεί να αντέξει πλέον το συνεχή ερεθισμό από τον ιό της ηπατίτιδας Β και να έχουμε τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Αυτές λοιπόν είναι μέχρι τώρα οι αντιλήψεις γύρω από τη συμβολή του ιού της ηπατίτιδας Β σ' αυτόν τον καρκίνο. Φυσικά έχουμε το εμβόλιο το οποίο όπως είπα 47 χώρες ανά τον κόσμο έχουν αρχίσει να κάνουν μαζικό εμβολιασμό και φαίνεται ότι πραγματικά θα λύσει το πρόβλημα και θα είναι το πρώτο εμβόλιο που θα λύσει το πρόβλημα σε συγκεκριμένη μορφή καρκίνου.

Να προχωρήσουμε λίγο παρακάτω να πούμε και δύο λόγια για τον ιό “Erstein-Barr”. Ο ιός αυτός μολύνει τα Β κύτταρα. Τα μόνα κύτταρα που μπορεί να μολύνει αυτός ο ιός όταν θα μπει μέσα στον οργανισμό του ανθρώπου είναι τα Β λεμφοκύτταρα. Όταν λοιπόν μολυνθούν τα Β λεμφοκύτταρα μέσα στον οργανισμό μας, αμέσως τα Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται, είναι οι στρατιώτες και προσπαθούν να καταστείλουν τα μολυσμένα. Μερικές φορές το πετυχαίνουν, μερικές φορές δεν το πετυχαίνουν, οπότε στην περίπτωση αυτή τα Β κύτταρα παθαίνουν μία πολυκλωνική ενεργοποίηση και εξαλλαγή, οπότε δύο τινά θα συμβούν. Αν αυτά τα κύτταρα προσπαθήσουμε να τα καλλιεργήσουμε, καλλιεργούνται εύκολα. Έχουμε κυτταρικές σειρές Β καρκινικών κυττάρων για χρόνια στο εργαστήριο, ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα, τόσο τα Β, όσο και τα Τ δεν καλλιεργούνται παραπάνω από μία εβδομάδα in vitro. Μόλυνση in vivo μπορεί να δημιουργήσει λέμφωμα “Burkitt”.



Εικόνα 5

Η αναδιάταξη, που παρατηρείται στις περιπτώσεις λεμφώματος Burkitt, μεταξύ χρωμοσώματος 8 και 14 είναι ο μηχανισμός κλειδί στην ανάπτυξη αυτής της νόσου όπου ο ιός Erstein-Barr φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Βλέπουμε λοιπόν εδώ μια αμοιβαία μετάθεση μεταξύ του μεγάλου βραχίονα του χρωμοσώματος 8 και του αντίστοιχου του χρωμοσώματος 14 που φέρει τη βαριά αλυσίδα της ανοσοσφαιρίνης. Στο σημείο αυτό γίνεται θραύση του c-myc που έρχεται σε αντιπαράθεση με το γονίδιο της ανοσοσφαιρίνης.

Έχει παρατηρηθεί λοιπόν ότι στο λέμφωμα “Burkitt” στις περιπτώσεις αυτές, αυτή η μετάθεση, η μετατόπιση δηλαδή του κομματιού του 8 στο 14, παρατηρείται σε ένα πάρα πολύ μεγάλο ποσοστό. Περίπου 80% σε όλα τα λεμφώματα «Burkitt» τα οποία λεμφώματα αυτά παρατηρούνται πιο πολύ στην Αφρική και ειδικά σε παιδιά πολύ μικρής ηλικίας.

Υπάρχει ένα χαρακτηριστικό σημείο και εύρημα στο λέμφωμα “Burkitt”. Έχει παρατηρηθεί ότι ένα τεμάχιο από το χρωμόσωμα 8 έχει φύγει και έχει πάει και έχει κολλήσει στο χρωμόσωμα 14 και έχουμε αυτό που ονομάζουμε “translocation”, δηλαδή μετάθεση. Στη μετάθεση αυτή συνεπάγονται με λίγα λόγια ορισμένα γονίδια και εδώ, τα γονίδια που συνεπάγονται είναι το ογκογονίδιο “c-myc”, το οποίο έρχεται σε αντιπαράθεση με τις αλυσίδες αυτές των γονιδίων της αιμοσφαιρίνης. Οπότε τί γίνεται στην προκειμένη περίπτωση. (Εικόνα 5).

Βλέπουμε λοιπόν εδώ μια αμοιβαία μετάθεση μεταξύ του

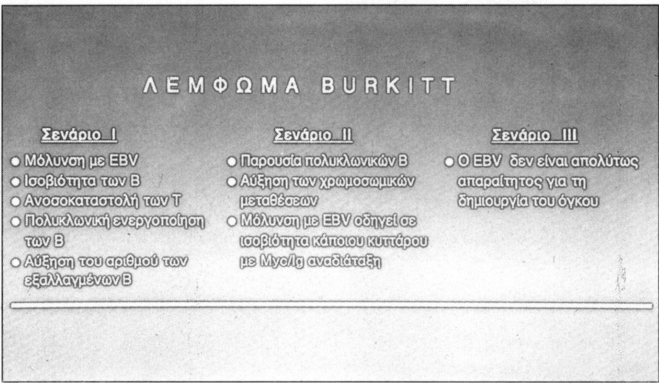
Τώρα, στα άλλα λεμφώματα τα ευρωπαϊκά και τα αμερικάνικα παρατηρείται αυτή η μετάθεση σε μικρότερο ποσοστό γύρω στο 10 με 12%, το οποίο σημαίνει ότι η μετάθεση δηλαδή του χρωμοσώματος 8 του τεμαχίου κοντά στο ογκογονίδιο “c-myc”, επιφέρει κάποια εξαλλαγή που οδηγεί στη δημιουργία του λεμφώματος Burkitt.

Θα μου πείτε, η μετάθεση αυτή είναι ικανή για να δημιουργήσει λέμφωμα Burkitt; Η απάντηση μέχρι τώρα είναι όχι, ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες. Γι αυτό ενοχοποιείται και η ελονοσία. Πιστεύεται, ότι υπάρχει πρώτα μία ενεργοποίηση ανοσολογική με την ελονοσία. Στην ενεργοποίηση αυτή υπάρχει πρόσφορο έδαφος διότι τα Β λεμφοκύτταρα βρίσκονται σε μεγάλο αριθμό, οπότε μπαίνοντας ο ιός βρίσκει και αυτός έδαφος να μολύνει άφθονα κύτταρα και να επιφέρει πολυκλωνική ενεργοποίηση. Η αφθονία των κυττάρων λόγω της ανοσολογικής ενεργοποίησης προσδίδει και περισσότερες βλάβες λόγω των μεταθέσεων του 8 στο 14, οπότε και η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου “c-myc” πλέον είναι ανεβασμένη, αποτέλεσμα, η διαταραχή μέσα στον οργανισμό.

Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι ο EBV δεν φαίνεται να δημιουργηθεί λέμφωμα άμεσα, αλλά προδίδεται δημιουργώντας κυτταροδιέγερση, όπου αυξάνει η πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Ας έρθουμε τώρα για πέντε λεπτά μόνο και στους τελευταίους ιούς τους “human T lymphotropic viruses” ο’ αυτούς που ανήκει και ο ιός του AIDS. Οι ιοί αυτοί σχετίζονται με διάφορες μορφές λευχαιμίας. Οι ενδείξεις που έχουμε εδώ, δεν είναι και τόσο θα έλεγα πολλές ή τόσο πειστικές όπως είναι με τους προηγούμενους ιούς. Πάντως, έχει παρατηρηθεί ότι στην Ιαπωνία παρατηρείται μία λευχαιμία που ονομάζεται “adult cell leukemia” των Τ-κυττάρων στους ενήλικες. Ο ένας στους τριάντα απ’ αυτούς είναι μολυσμένοι με τον ιό και αναπτύσσει λευχαιμία. Όλοι οι ασθενείς με λευχαιμία αυτού του τύπου έχουν αντισώματα έναντι του ιού. Ο ιός αυτός έχει την ικανότητα να επιφέρει ισοβιότητα

στα Τ κύτταρα και συγκεκριμένα στα CD4 θετικά. Ο ιός έχει επίσης τη δυνατότητα και την ικανότητα να επάγει την έκφραση της ιντερλευκίνης 2 και του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 και φυσικά έχει και ορισμένες άλλες ιδιότητες τις οποίες δεν χρειάζεται να τις μνημονεύσω αυτήν τη στιγμή λόγω χρόνου. (Εικόνα 6).



Εικόνα 6

Υπάρχουν διάφορα σενάρια σχετικά με την ανάπτυξη λεμφώματος Burkitt και την εμπλοκή του ιού Epstein-Barr.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Θα ήθελα πριν κλείσω να πω δύο λόγια για τη συγκεκριμένη νόσο η οποία έχει αναστατώσει τελευταία όλο τον κόσμο, το AIDS. Η συμβολή των ογκογόνων ιών και σ' αυτή τη νόσο και συγκεκριμένα των human T lymphotropic viruses είναι πολύ μεγάλη.

Με δύο λόγια, θέλω να πω το εξής, ότι μέσα σε τρία χρόνια από την εμφάνιση της νόσου αυτής, υπήρξε όχι μόνο ένα τεστ που μπορούσαμε να εντοπίσουμε τα άτομα τα οποία ήταν μολυσμένα με τον ιό αυτό, αλλά είχαμε ανακαλύψει και τον ίδιο τον ιό. Αυτό γιατί έγινε. Έγινε γιατί υπήρχε όλη η προεργασία που ανέφερα μέχρι τώρα επάνω στους ογκογόνους ιούς. Υπήρχε η προεργασία με τους άλλους human T lymphotropic viruses I και II που σχετίζονται με τις διάφορες λευχαιμίες, ξέραμε πώς να αναπτύξουμε τα λεμφοκύτταρα in vitro προσθέτοντάς τους ιντερλευκίνη και όλους αυτούς τους παράγοντες ανάπτυξης. Αυτό επίσης που βοήθησε πολύ, ήταν η τεχνολογία της μοριακής βιολογίας που είχαμε αναπτύξει λόγω της μελέτης με τους ογκογόνους ιούς να μπορέσουμε να πάρουμε την πρωτεΐνη την GP120 η οποία είναι η πρωτεΐνη στο περίβλημα του HIV και να μπορέσουμε να αναπαράγουμε αυτή την πρωτεΐνη μέσα σε βακτήρια και μέσα σε λίγο χρονικό διάστημα να έχουμε, όπως είπα, ένα τεστ στα χέρια μας. Αυτό βοήθησε να κάνουμε screening στα αίματα στις αιμοδοσίες, να κάνουμε screening στους αιμοδότες, να κάνουμε screening στο γενικότερο πληθυσμό και να ελέγχουμε φυσικά όποιον θέλει να ελεγχθεί σήμερα για αντισώματα έναντι του HIV.

Επιγραμματικά λοιπόν ανέφερα τη συμβολή των ογκογόνων ιών στην κατανόηση του φαινομένου «καρκίνος» και απλώς έθιξα λίγο το θέμα του AIDS. Στο Scientific America του Ιουλίου, θα βρείτε ένα άρθρο από το νομπελίστα Manfred Eigen, με τίτλο: "Viral Quasicpecies". Σας συνιστώ να το διαβάσετε. Αυτό το άρθρο αρχίζει ως εξής: "According to greek mythology when curious Pandora opened a forbidden box, she set loose all the miseries and evils known to the world. One of them was undoubtedly the virus" και κλείνει το άρθρο αυτό ως εξής: "Nevertheless our growing understanding of viruses suggest that as in the original myth hope has not escaped".

“Χαοτική Δυναμική Μια κατ’ εξοχήν «χρήσιμη» επιστήμη” (Εφαρμογή στη Φυσική και Βιολογία)

(Περίληψη της ομιλίας του)

Ομιλητής: Ι. Σ. ΝΙΚΟΛΗΣ

Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Μέχρι και πριν 20 περίπου χρόνια οι επιστήμονες αναγνώριζαν μόνο δύο σαφώς διαχωρισμένα είδη δυναμικών συστημάτων:

- α) Συστήματα “ντετερμινιστικά” (καθοριστικά), μικρού αριθμού αλληλεπιδράσεων συνιστωσών (βαθμών ελευθερίας), η εξέλιξη των οποίων στο χρόνο εθεωρείτο απόλυτα προβλέψιμη και
- β) Συστήματα “στοχαστικά” μεγάλου ή απείρου αριθμού βαθμών ελευθερίας, των οποίων η σπουδή απαιτούσε την χρήση της θεωρία πιθανοτήτων και των οποίων η λεπτομερής πορεία και εξέλιξη στο χρόνο εθεωρείτο τυχαία και απρόβλεπτη. Βεβαίως, και τα στοχαστικά συστήματα υπήκουαν σε οργανικούς νόμους που όμως δεν εξέφραζαν μαθηματικά την εξέλιξη στο χρόνο των συγκεκριμένων μεταβλητών αλλά μάλλον την εξέλιξη συλλογικών ιδιοτήτων της πυκνότητας πιθανότητας των μεταβλητών αυτών όπως π.χ. η μέση τιμή, η τετραγωνική απόκλιση και άλλες “ροπές” ή μακροϊδιότητες, ανωτέρας τάξεως.

Ομοίως, οι μόνες γνωστές “τροχιές” των συστημάτων αυτών ήσαν καμπύλες συνεχείς με ακέραιους (φυσικά) βαθμούς ελευθερίας (1, 2, 3...). Η επιστήμη των χαοτικών φαινομένων έρχεται να προσθέσει στο επιστημονικό ρεπερτόριο μία νέα κατηγορία συστημάτων με τελείως διαφορετική δυναμική και τοπολογία.

Κατ’ αρχάς, η χαοτική δυναμική αφορά αποκλειστικώς και μόνο σε μη γραμμικά δυναμικά συστήματα, συστήματα δηλαδή όπου καθ’ έκαστα μεταβλητές συνδέονται όχι προσθετικά αλλά πολλαπλασιαστικά και οι καθ’ έκαστα λύσεις των συστημάτων αυτών δεν είναι γραμμικά υπερθέσιμες, αλλά μάλλον συμπληρωματικές και αμοιβαία αποκλειόμενες.

Δεύτερον τα χαοτικά συστήματα ενώ είναι εν γένει ολιγοδιάστατα και πλήρως ντετερμινιστικά είναι και απρόβλεπτα από πλευράς μακράς χρονικής εξελίξεως λόγω ευαίσθητης εξάρτησης της πορείας τους από τις αρχικές συνθήκες “εκκινήσεως”. Τούτο σημαίνει ότι μικροδιακυμάνσεις στις αρχικές συνθήκες πολλαπλασιάζονται στο χρόνο κατά μέσον όρον εκθετικά έτσι ώστε δύο “τροχιές” του συγκεκριμένου συστήματος που εκκινούν με μικροδιαφορές στις αρχικές συνθήκες να αποκλίνουν τάχιστα.

Εάν όμως υπάρχουν κατευθύνσεις κατά τις οποίες αρχικά γειτονικές τροχιές αποκλίνουν εκθετικά, υπάρχουν σε κάθε χαοτικό σύστημα και κατευθύνσεις κατά τις οποίες αρχικά απομακρυσμένες τροχιές συγκλίνουν εκθετικά.

Έτσι, αν θεωρήσουμε ότι το σύστημα δειγματοληπτεί ούτως ειπείν το χώρο των καταστάσεων στον οποίον εξελίσσεται μέσω των δυναμικών “ψευδοποδίων” του δηλ. των τροχιών του, τότε αντιλαμβανόμεθα ότι κατά τις κατευθύνσεις των αποκλινουσών τροχιών ο χώρος των καταστάσεων δειγματοληπτείται όλο και πιο αραιά· έτσι, αρχικές αβειβιότητες αυξάνουν με αποτέλεσμα το χαοτικό μας σύστημα να δρα ουσιαστικά κατά τις κατευθύνσεις αυτές σαν πηγή εντροπίας ενώ κατά τις κατευθύνσεις των συγκλινουσών τροχιών αρχικές αβειβιότητες “συμπιέζονται” προοδευτικά ώστε να κάνουν το σύστημα μας να δρα σαν πηγή πληροφορίας.

Δια την κατηγορία των «διατηρητικών» χαοτικών συστημάτων οι διαγραφόμενοι «όγκοι» στον χώρο των καταστάσεων παραμένουν σταθεροί κατά την εξέλιξη του συστήματος δηλαδή ο ρυθμός παραγωγής εντροπίας εξισορροπείται ακριβώς από τον ρυθμό παραγωγής πληροφορίας. Δια την πολύ ενδιαφέρουσα όμως κατηγορία των μη διατηρητικών χαοτικών συστημάτων - που έχουν και το πρακτικό ενδιαφέρον - οι όγκοι στο χώρο των καταστάσεων συρρικνώνονται προοδευτικά με ασυμπτωτική τιμή το μηδέν, που σημαίνει ότι ο μέσος ρυθμός παραγωγής πληροφορίας είναι μεγαλύτερος από τον μέσο ρυθμό παραγωγής εντροπίας.

Τα συστήματα αυτά έχουν λοιπόν το χαρακτηριστικό της ασυμπτωτικής ευστάθειας και μάλιστα σε πολλαπλό βαθμό: Έχουν δηλ. την ιδιότητα εξελισσόμενα από διαφορετικά υποσύνολα αρχικών συνθηκών να καταλήγουν σε συνυπάρχοντες πολλαπλούς ελκυστές (attractors) καθ' ένας των οποίων δρα όπως ειπείν σαν αφαίρεση ή abstraction σαν «συμπίεσής» ή σαν «γνωστική ρουφίχτρα» αν θέλετε ενός πεπερασμένου υποσυνόλου αρχικών συνθηκών που λέγεται «κοίτη έλξης». Οι συνυπάρχοντες λοιπόν ελκυστές ενός τέτοιου μη διατηρητικού χαοτικού συστήματος μπορούν να παίξουν τον ρόλο συνεπιτηγμένων κατηγοριών ή μνημών στις οποίες το υπό εξομίωση γνωστικό σύστημα διαμερίζεται ένα αρχικά αδιαφοροποίητο σύνολο αρχικών συνθηκών ή εξωτερικών ερεθισμάτων.

Η ιδιότης αυτή καθιστά τα μη διατηρητικά χαοτικά συστήματα ιδεώδη μοντέλλα (πρότυπα) βιολογικών επεξεργασιών πληροφορίας τοσοούτον μάλλον καθ' όσον η συνύπαρξη «θορύβου» και τάξεως σε έναν χαοτικό ελκυστή συνάδει με την φύση μιας βιολογικής μνήμης - η οποία μακράν του να είναι «στατική» ή περιοδικώς επαναλαμβανόμενη ενέχει στοιχεία αυτοσχεδιασμού και εξελίξεως. Η τοπολογία των χαοτικών ελκυστών είναι Fractal (Μορφοκλασματική). Μια Fractal δομή χαρακτηρίζεται (κατ' αντιδιαστολή προς τα ευκλείδια γεωμετρικά σχήματα) από αναλλοίωτες ιδιότητες σε αλλαγή κλίμακας και από κλασματικούς βαθμούς ελευθερίας.

Δεν είναι ίσως τυχαίο ότι πλείστοι βιολογικοί ιστοί (το βρογχοπνευμονικό δένδρο, ο προστάτης, ο εγκεφαλικός φλοιός, το εσωτερικό τοίχωμα του λεπτού εντέρου, το κυκλοφοριακό σύστημα των αρτηριών και φλεβών κ.τλ. καθώς και όλες οι πρωτεΐνες) έχουν Fractal δομή, είναι δε αξιοσημείωτο ότι όταν μία Fractal (αυτόμοια σε μετασχηματισμούς κλίμακας) δομή διεγερθεί από ένα παλμικό ερέθισμα,

παρουσιάζει μη διατηρητική χαοτική λειτουργία με αιιούς ή πολλαπλούς συνυπάρχοντες ελκυστές. Η χαοτική δομή εξασφαλίζει σε ένα βιολογικό ιστό τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

- 1) Σε πολύ μικρούς όγκους εμπεριέχονται τεράστιες επιφάνειες (π.χ. ο βρογχοπνευμονικός ιστός του ανθρώπου καταλαμβάνει όγκο μόνο 0,1 l αλλά εάν η επιφάνεια του απλωθεί σε μια στρώση πάχους μιας κυτταρικής διαμέτρου καταλαμβάνει την έκταση περίπου ενός γηπέδου τέννις). Ας σκεφτούμε τι θα συνέβαινε εάν οι βιολογικοί ιστοί ήσαν “ευκλείδια στερεά”: τότε ένα βιολογικό ον διπλασίον επί παραδείγματι ύψους θα είχε τετραπλάσια επιφάνεια αλλά οκταπλάσιο βάρος. Αντιλαμβάνεται κανείς αμέσως ότι πέραν ενός ορίου ένας τέτοιος οργανισμός θα κατάρρεε υπό το ίδιο του βάρος.
Η Fractal δομή αντιπαρέρχεται ένα τέτοιο ενδεχόμενο, δημιουργώντας δομές που στον τρισδιάστατο π.χ. καρτεσιανό χώρο έχουν διαστατικότητα μεταξύ 2 και 3 δηλ. μεταξύ μιας ευκλείδιας επιφάνειας και ενός ευκλειδίου όγκου.
- 2) Σε ένα σύνηθες ευκλείδιο στερεό ή επιφάνεια, ο «βαθμός διαχυτότητας» μιας ουσίας υπό την επίδραση τυχαίων διακυμάνσεως (θορύβου) είναι ευθέως ανάλογος του χρόνου t . Αποδεικνύεται ότι σε Fractal δομές ο βαθμός διαχυτότητας αυξάνει ταχύτερα σαν δύναμη του t^n ($n > 1$). Έτσι π.χ. στους πνεύμονες ή στον προστάτη η Fractal δομή επιτρέπει ταχύτερη και αποτελεσματικότερη μίξη αερίων και υγρών αντίστοιχα. (Το φαινόμενο αυτό καλείται «υπερ-διάχυση»).
- 3) Μία Fractal δομή είναι δυνατόν να κατασκευασθεί σε μικρό χρόνο από έναν απλό αλγόριθμο, ο οποίος επαναλαμβάνει εαυτόν σε πολλές κλίμακες ταυτοχρόνως χωρίς ουσιώδεις αλλαγές. Έτσι ο γεννητικός αλγόριθμος εν προκειμένω, χρειάζεται για την κατασκευή ενός βιολογικού ιστού πολύ μικρότερο χρόνο από αυτόν που θα απαιτούσε η κατασκευή ενός “συμπαγούς” ευκλειδίου ιστού (εάν η γυναικεία μήτρα π.χ. δεν είχε επιφάνεια Fractal θα εξύγιζε 500 kg! και ο χρόνος κύσεως θα ήτο της τάξεως εκατοντάδων ετών!!).
- 4) Ακριβώς διότι μία Fractal δομή εμπεριέχει πολλαπλές κλίμακες επιτρέπει βραδεία αύξηση του λεγομένου «μορφογεννητικού σφάλματος» δηλαδή του μοιραίου σφάλματος (λόγω μεταλλαγών) ανακατασκευής από γενεάς εις γενεάν ενός συγκεκριμένου ιστού.

Μία διαταραχή λόγω μεταλλαγών θα ισοδυναμούσε πρακτικά με την παρασιτική εισαγωγή μιας νέας κλίμακας. Αν όμως στην υπό κατασκευή Fractal δομή η κλίμακα αυτή προϋπάρχει τότε η εξωτερική διαταραχή «παραβιάζει» ούτως ειπείν «ανοικτές θύρες». Τούτο σημαίνει ότι μία Fractal δομή παρουσιάζει μεγάλη αναισθησία σε τυχαίες διαταραχές - συγκεκριμένα το μορφογεννητικό σφάλμα αυξάνει λογαριθμικά με την μέση απόκλιση της διαταραχής ενώ για μία μη Fractal δομή θα νύξανε εκθετικά. Μια εντυπωσιακή βιολογική εφαρμογή της χαοτικής δυναμικής είναι στην περιοχή της κλινικής καρδιολογίας. Μέχρι και προ 5 περίπου ετών επιστεύετο ότι η «υγής» καρδιά παρουσιάζει αυστηρή περιοδικότητα δηλαδή η ασυμπτωτικά ευσταθής δυναμική της είναι ένας «οριακός κύκλος». Πρόσφατες κλινικές και επιδημιολογικές σπουδές ανατρέπουν άρδην την (εύλογη!) αυτή άποψη. Ο Dr. Any Goldberger στην καρδιολογική κλινική του Harvard άρχισε προ πενταετίας μια συστηματική φασματική ανάλυση του QRS ρυθμού (που καταγράφεται σε εξετάσεις ρουτίνας από τον κοινό ηλεκτροκαρδιογράφο) του κοιλιακού μυοκαρδίου. Βρήκε ότι σε υγιή άτομα το φάσμα αυτό, σε διπλή λογαριθμική κλίμακα είναι για μια συνεχή περιοχή συχνοτήτων $\sim 0,3 \text{ Hz} - 100 \text{ Hz}$ μία ευθεία γραμμή με κλίση -1 (αυτό που ονομά-

ζουμε $1 / f$ (θόρυβο) αλλά σε άτομα επιδεκτικά σε ανατάξιμη ή μη ανατάξιμη κοιλιακή μαρμαρυγή (ventricular fibrillation) το φάσμα αυτό συρρικνώνεται σημαντικά (η κλίση γίνεται -1.5 , -2 , -3.0 ...) έτσι ώστε οι υψηλές συχνότητες να αποκόπτονται. Τι σημαίνει αυτό;

Σημαίνει ότι η λειτουργία του υγιούς κοιλιακού μυοκαρδίου οφείλει να είναι εν τινι μέτρω «θορυβώδης» ώστε να καθιστά το άτομο ικανό να προσαρμόζεται σε ερεθίσματα (συγκινήσεις, μυϊκή καταπόνηση) που απαιτούν μικρό χρόνο χαλάρωσης (δηλ. υψηλές συχνότητες). Η ασυμπτωτική ευσταθής τροχιά (ο ελκυστής) μιας τέτοιας χρονοσειράς QRS με φάσμα « $1 / f$ - noise» δεν είναι οριακός κύκλος (πράγμα που θα έδιδε ένα διακριτό φάσμα συχνοτήτων) αλλά ένας χαοτικός ελκυστής με «διαστατικότητα» της τάξεως του $\sim 5,2$ (και όχι 1 όπως θα συνέβαινε αν ο ελκυστής ήταν οριακός κύκλος).

Ας σημειωθεί ότι αυτή η χαοτική λειτουργική συμπεριφορά του (υγιούς) κοιλιακού μυοκαρδίου είναι απότοκος της Fractal δομής ενός (αυτοομοίου) δενδριτικού σχηματισμού κυτταρικών αξόνων του μυοκαρδίου (του His-Purkinje σχηματισμού) μέσω του οποίου ο παλμός του κατωτέρου καρδιακού βηματοδότη (του κόμβου AV) μεταβιβάζεται στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Τυχόν τοπολογική παραμόρφωση του παραπάνω δενδριτικού σχηματισμού (οφειλόμενη σε παθολογικά αίτια) τροποποιεί άρδην (και επί τα χείρω) το λειτουργικό φάσμα του υγιούς μυοκαρδίου δηλ. το «στενεύει» με αποτέλεσμα ο κάτοχος του να αδυνατεί να ανταπεξέλθει σε ξαφνικά ερεθίσματα που όπως είπαμε, απαιτούν μικρούς χρόνους χαλάρωσης.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί μία εφαρμογή των χαοτικών συστημάτων με πολλαπλούς ελκυστές (κατηγορίες - μνήμες) στην δυναμική του εγκεφαλικού φλοιού: Η δυναμική αυτή πειραματικά ελέγχεται με το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που είναι (όπως και το Ηλεκτροκαρδιογράφημα) η καταγραφή μιας μονοδιάστατης προβολής (χρονοσειράς) μιας πολυδιάστατης δυναμικής διαδικασίας.

Στο προκείμενο, οι διάφορες μνήμες - κατηγορίες - ελκυστές στον εγκεφαλικό φλοιό έχουν σαν Hardware «υλική υποδομή» υποσύνολα νευρωνικών δικτύων.

Ένας νευροφυσιολογικός «βηματοδότης» - βρόγχος ανάδρασης - του οποίου η δυναμική εκπνάζει από ειδικά νευρωνικά κέντρα του θαλάμου (the «thalamocortical» pacemaker) εξικνείται μέχρι των νευρωνικών δικτύων του φλοιού και επιστρέφει στον θάλαμο, είναι υπεύθυνος για την εκ περιτροπής στο χρόνο «αναζωπύρωση» των καθ' έκαστα συνυπαρχουσών μνημών - κατηγοριών - χαοτικών ελκυστών.

Κατά την διάρκεια συμπεριφερικών καθεστώτων όπως π.χ. η κατάσταση χαλάρωσης (relaxation) και ο ελαφρός ύπνος η δυναμική του παραπάνω βηματοδότη είναι κι αυτή ένας χαοτικός ελκυστής σχετικά μικρής διαστατικότητας ($\sim 3-4$) και η διαλειπτική διαδικασία μεταπτώσεως του από την μια μνήμη στην άλλη είναι σχετικά ομοιογενής (δηλ. περίπου ίσος χρόνος «προσοχής» εκχωρείται σε κάθε μία από τις συνυπάρχουσες μνήμες).

Κατά την διάρκεια όμως ενεργού συμμετοχής του ατόμου σε επίλυση προβλημάτων ή αναγνωρίσεως προτύπων ο νευροφυσιολογικός βηματοδότης καθίσταται χαρακτηριστικά ανομοιογενής: Ο χρόνος

που διατίθεται για κάθε μια από τις συνυπάρχουσες μνήμες - κατηγορίες διαφοροποιείται δραματικά έτσι ώστε λίγες μνήμες - διεκδικούν από πλευράς χρόνου «προσοχής» την μερίδα του λέοντος ενώ οι υπόλοιπες πρακτικά παραμερίζονται εντελώς. Αυτή η ανομοιογενής διαλειπότητα συνεπάγεται και την αύξηση της διαστατικότητας του βηματοδότη-ελκυστή που από την τιμή 3-4 είναι δυνατόν να μεταπηδάσει στην τάξη του -10- δείχνοντας μ' αυτόν τον τρόπο μία αύξηση της χωρητικότητας του (των βαθμών ελευθερίας του) σαν επεξεργαστή πληροφορίας.

Είναι τέλος αξιοσημείωτο ότι κατά την διάρκεια επιληπτικών επεισοδίων (petit-mal epilepsy) όπου σχεδόν εξ' ορισμού ο νευροφυσιολογικός επεξεργαστής πληροφορίας αδρανοποιείται, η διαστατικότητα του βηματοδότη πέφτει στην τιμή -2. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι η χαοτική δυναμική προσφέρει ένα πειστικό πρότυπο ενός βιολογικού επεξεργαστή πληροφορίας που πριν απ' όλα πρέπει να είναι άνετα αυτοπροσαρμόσιμος.

Η υγιής καρδιά και ο υγιής εγκέφαλος λοιπόν λειτουργικά εμφανίζουν χαοτικούς ελκυστές μεγάλης διαστατικότητας με ευρέα συνεχή φάσματα συχνοτήτων. Κατ' αντίθεση, η άρρωστη καρδιά και ο άρρωστος εγκέφαλος εμφανίζουν λειτουργικά οιονεί - περιοδική συμπεριφορά (μικρής διαστατικότητας και ισχυρού διακριτού φάσματος συχνοτήτων).

Μπορούμε έτσι ίσως να πούμε ότι η επιλυσία αφ' ενός και η κοιλιακή μαρμαρύγη αφ' ετέρου είναι η ούτως ειπείν «ισομορφικές» ασθένειες: Και στις δύο περιπτώσεις το αντίστοιχο βιολογικό όργανο είναι ανίκανο να λειτουργήσει σαν προσαρμοστικός επεξεργαστής πληροφορίας.

Για τον αναγνώστη που θα ήθελε περισσότερες τεχνικές λεπτομέρειες για το υλικό αυτής της εισαγωγής παραπέμπουμε στα ακόλουθα βιβλία:

- 1) John S. Nicolis «Dynamics of Hierarcical systems. An evolutionary approach» Springer - Verlag (1986). [Transl. into Russian, MIR 1990].
- 2) » » «Chaotic dynamics applied to biological Information processing» Academie - Verlag (1987).
- 3) » » «Διλήμματα και αδιέξοδα στην ανθρώπινη επικοινωνία». Εκδ. Σάκκουλας (1988) Αθήνα.
- 4) » » «Chaos and information Processing» World Scientific Publishing Co. (1991).

Ένα πρόσφατο ενδιαφέρον βιβλίο του I. Stewart «Does God play Dice» θίγει αρχές της χαοτικής δυναμικής (χωρίς να υπεισέρχεται σε εφαρμογές βάθους κυρίως από μαθηματικής και φιλοσοφικής απόψεως).

Συγκεκριμένα ο Stewart ορθά ανάγει την αρχή της χαοτικής δυναμικής στο έργο του μεγαλοφυούς Μαθηματικού Henri Poincaré της τελευταίας δεκαετίας του περασμένου αιώνα. Το θεμελιώδες ερώτημα που έδρασε σαν καταλύτης για την εξέλιξη της νέας επιστήμης του χάους ήταν: Το Ηλιακό σύστημα είναι ευσταθές ή όχι; Οι ελλειπτικές τροχιές των 9 (προς το παρόν) πλανητών θα μείνουν ως έχουν για πάντα; Ο Poincaré δεν απάντησε άμεσα στο ερώτημα αυτό (ακόμη και σήμερα η οριστική απάντηση δεν

έχει δοθεί) αλλά έκανε, αν θέλετε, κάτι παραγωγικότερο: εφεύρε την επιστήμη της τοπολογίας η οποία κυριολεκτικά «γεωμετρικοποιεί» την δυναμική και τα εγγενή προς αυτήν προβλήματα και κριτήρια ευστάθειας. Τούτο, συνδυαζόμενο τα τελευταία χρόνια με εξαιρετικά λεπτομερείς παρατηρήσεις και ταχείς ηλεκτρονικούς υπολογιστές επέτρεψε σε σύγχρονους επιστήμονες (όπως π.χ. ο Jack Wisdom του MIT) να αποφανθούν τουλάχιστον για την μακροπρόθεσμη συμπεριφορά ενός Πλανήτη: του «εξωτάτου» Πλούτωνα. Κατά τον Wisdom η τροχιά του Πλούτωνα είναι χαοτική με χρονικό όριο προβλεψιμότητας ~200 εκ. χρόνια. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα «κανείς» κυριολεκτικά δεν ξέρει τι «τύχη» θα έχει ο Πλούτων και η φύση της τροχιάς του.

Αρχής γενομένης λοιπόν από την Πλανητική δυναμική, η χαοτική συμπεριφορά άρχισε να... ανακαλύπτεται και να μελετάται στην μετεωρολογία, στις χημικές ταλαντώσεις, την υδροδυναμική, Γεωφυσική («σεισμική δράση», αναστροφές μαγνητικού πεδίου) και σιγά - σιγά και σε «πρακτικά» θέματα που αρχίζουν από την οικολογία και που όπως είδαμε παραπάνω εξικνούνται και μέχρι των βιοχημικών ταλαντώσεων και της κλινικής καρδιολογίας. Ας σημειωθεί ότι ο Stewart στο βιβλίο του θα μπορούσε να είχε ίσως αναφέρει, δίκην μαθηματικού παραδόξου αν θέλετε, και την εμφάνιση Χάους σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές.

Ένα φλέγον πράγματι και αναπάντητο ερώτημα στο προκείμενο είναι: όταν εξομοιώνουμε ένα μαθηματικό πρότυπο ενός φυσικού φαινομένου στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (που κι αυτός είναι ουσιαστικά ένα δυναμικό σύστημα) πώς είναι δυνατόν να διαχωρίσουμε την τυχόν χαοτική συμπεριφορά που είναι εγγενής στο φυσικό φαινόμενο αυτό καθ' αυτό, από την «υπολογιστική» χαοτική συμπεριφορά που μοιραία ανακύπτει όταν ο υπολογιστής λειτουργήσει επί πολύ μακρύ χρονικό διάστημα, (έτσι, ώστε να «αποσυζευχθεί» από τις αρχικές συνθήκες δηλ. το πρόγραμμα, και ν' αρχίσει να «αυτοσχεδιάζει»);

Η προσωρινή απάντηση είναι ότι εάν το φυσικό σύστημα έχει χαοτικό ελκυστή ή χαοτικούς ελκυστές, οι οποίοι είναι εξ' ορισμού αναισθητοί σε ευρείες διακυμάνσεις εξωτερικών διαταραχών, τότε το υπολογιστικό χάος μπορεί να ξεχωρισθεί. Είναι όμως δυνατόν το ίδιο πράγμα να γίνει για τις καθ' έκαστα (individual) τροχιές του υπό μελέτη συστήματος.

Το βιβλίο του Stewart λοιπόν προορίζεται κυρίως για αναγνώστες μη τεχνικούς που ενδιαφέρονται να έλθουν σε επαφή με το νόημα μάλλον παρά με την «χρησιμότητα» της νέας θεωρίας. Αυτό κατά την γνώμη μας είναι απαραίτητο. Για να «ελκυσθεί» ο αναγνώστης - τεχνικός ή μη - σε ένα θέμα, μία νέα επιστήμη, θα πρέπει πριν από όλα να «συντονισθεί» συναισθηματικά και υπαρξιακά. Τότε μόνο θα μπορεί να εκτιμήσει και να δικαιολογήσει στον εαυτόν του τον τυχόν κόπο που είναι απαραίτητο να καταβάλει για να προχωρήσει σε ουσιαστικότερο βάθος.

Είναι αξιοσημείωτο πάντως να διαπιστώνει κανείς το εξής: Ένα βιβλίο όπως το παραπάνω έχει τον ρητορικό τίτλο: «Αν ο Θεός παίζει ζάρια» - μια ερώτηση στο κάτω-κάτω εντελώς ακαδημαϊκής σημασίας για τον «κοινό άνθρωπο». Εν τούτοις ο αναγνώστης των βιβλιογραφικών αναφορών που παραθέτουμε, θα διαπιστώσει με έκπληξη, και τολμούμε να προσθέσουμε με ένα παράξενο αίσθημα χαράς, ότι από αυτήν την «υπαρξιακή» θέση εκπηγάζουν χάρις στην χαοτική δυναμική! τόσο πρακτικά συμπεράσματα

όσο - ούτε λίγο ούτε πολύ μια ιατρική πρόγνωση με βάση το φάσμα του QRS ρυθμού του κοιλιακού μυοκαρδίου μας - που μας προειδοποιεί αν στους επόμενους μήνες ή λίγα χρόνια υπάρχει βάσιμη πιθανότητα να καταληφθούμε από (ανατάξιμη ή και μοιραία) κοιλιακή μαρμαρυγή. Τι πιο «χρήσιμο» απ' αυτό;

Τέλος η χαοτική δυναμική έχει την θέση της και στο αιώνιο θέμα της «ελεύθερης βούλησης» - κάτι που μέχρι τώρα εθεωρείτο αντικείμενο ψυχολογικών ή μάλλον φιλοσοφικών και θεολογικών συζητήσεων (και διαμαχών) και, βεβαίως θέμα τραγωδιών (Οιδίπους Τύραννος). Γνωρίζουμε σήμερα ότι η συνειδητοποίηση μιας γνωστικής μεταλλάξεως (απότομης ή εξελικτικής) στον εγκέφαλο γίνεται πάντοτε «κατόπιιν εορτής»: το εν εγρηγόρει άτομο είναι πάντοτε «Επιμηθεύς»: Διαπιστώνει και περιγράφει μια βιομηχανική και νευροφυσιολογική δυναμική διαδικασία που ήδη το ξεπερνάει (κατά 1 δευτερόλεπτο περίπου): «Λαχανιάζουμε» κυριολεκτικά πίσω από τον εγκέφαλό μας. Στην ουσία ο «Δαίμων» που αποφασίζει μέσα μας είναι αυτόνομος. Η λήψη αποφάσεων λοιπόν εκ μέρους μας (βάσει του μύθου της ελεύθερης βούλησης του ατόμου) είναι απλώς η posteriori λογικοποίηση (rationalization) ενός fait accompli, τετελεσμένου γεγονότος. Υπεύθυνος γι' αυτό είναι η δυναμική των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου μας.

Όσο πιο «πειστική» είναι η λογικοποίηση της εγκεφαλικής μας δυναμικής από την συμβολική γλώσσα τόσο πιο κοινωνικά «υπεύθυνοι» και «αποδεκτοί» νοιώθουμε.

Η ψευδαίσθηση της ελεύθερης βούλησης στηρίζεται στο γεγονός ότι παρά το ότι η δυναμική του εγκεφάλου που ουσιαστικά «κινεί τα νιά» της συμπεριφοράς μας είναι ντετερμινιστικά, είναι και απρόβλεπτη (χαοτική) λόγω των μη γραμμικών διασυνδέσεων των νευρωνικών μας δικτύων και της ευαίσθητης εξάρτησης της τελικής του κατάστασης (ελκυστή) από τις αρχικές συνθήκες: κατά συνέπεια παρουσιάζει για τον κάτοχο της στοχαστικό χαρακτήρα. Σε τελευταία ανάλυση δηλαδή υποστηρίζω ότι η συμβολική γλώσσα είναι ένας συνήγορος της συμπεριφοράς μας που καλείται σε επικουρία όταν συνειδητοποιηθεί ότι η απόφαση για δράση έχει ήδη ληφθεί.

Η έννοια της τραγωδίας πάντως για την οποίαν κάνουμε παραπάνω μνεία επί επιστημονικής βάσεως αυτή τη φορά θα μπορούσε ίσως να επαναπροσδιοριστεί ως ακολούθως: «Τραγωδία» είναι η διαδικασία άγονης αναζήτησης αναλλοίωτων μεγεθών (δηλαδή συμμετριών) σε φυσικά (Hardware) φαινόμενα αλλά κυρίως συμβολικά (Software) φαινόμενα (όπως π.χ. οι βιολογικές κοινωνικές, ψυχολογικές και οικονομικές διαδικασίες). Η αιτία που οδηγεί στην τραγωδία είναι σχεδόν προφανής: Η τυχόν ανυπαρξία αναλλοίωτων μεγεθών συνεπάγεται ανυπαρξία εγγενών φυσικών νόμων και προκαλεί κατά συνέπεια την εντύπωση ότι ο άνθρωπος γενικά και ο ερευνητής ιδιαίτερα, είναι ίσως έρμαιοι ενός «πανδαιμονίου» μάλλον παρά ένας υπήκοος μιας συγκεκριμένης νομοτέλειας. Ο άνθρωπος λοιπόν είναι το «παίγνιο» ενός αυθαίρετου «Θείου» και η συνειδητή ζωή μια κακόγουστη φαρσοκωμωδία.

Η δυσκολία εντοπίσεως αναλλοίωτων μεγεθών καθίσταται εντονότερη όσο αφήνοντας απλά προβλήματα της κλασικής ή quantum φυσικής προχωρούμε στην οπουδήποτε φαινομένων που προσεδιάζουν στις συμβολικές (software) διαδικασίες: Τα φαινόμενα αυτά χαρακτηρίζονται από λίγους βαθμούς ελευ-

θερίας, δηλαδή πολλές σπασμένες συμμετρίες (άρα λίγα αναλλοίωτα μεγέθη) και συνεπώς πυξημένη πολυπλοκότητα.

Πράγματι, σχεδόν εξ' ορισμού, ένα πολύπλοκο σύστημα είναι εκείνο στο οποίο υπάρχει μεγάλη δυσκολία ανακαλύψεως συμμετρικών, αναλλοίωτων μεγεθών - ως προς δεδομένες ομάδες μετασχηματισμών - και επομένως νόμων. Τα συμβολικά αυτά συστήματα που περιγράφονται πολλές φορές δομικά μεν από πολύ - μορφοκλασματικές δομές (multifractals) δυναμικά δε από μη διατηρητικό χάος, χαρακτηρίζονται από συνύπαρξη πολλαπλών κλιμάκων στο χώρο και στον χρόνο.

Έτσι η προσπάθειά μας εστιάζεται στην εύρεση «scaling laws» (διαδικασιών που διέπονται από σχέσεις αυτοομοιότητας) και στην σπουδή της τυχόν παγκοσμιότητας των exponents (δεικτών) αυτών των scaling laws (π.χ. των δεικτών του Feigenbaum που είναι όντως αναλλοίωτοι για μια ευρεία κατηγορία συμμετρικών χασοτικών απεικονίσεων).

Η εφαρμογή της χασοτικής δυναμικής λοιπόν στην σπουδή των συμβολικών συστημάτων δίνει την ελπίδα απομυθοποίησής τους και συμβιβασμού με δύο έννοιες που μέχρι τούδε εθεωρούντο αλληλοσυγκρουόμενες: την έννοια της καθοριστικότητας (ντετερμινισμού) και την έννοια της μη προβλεψιμότητας («ελεύθερη βούληση»).

Στο παρελθόν μέχρι και προ 50 περίπου ετών για παράδειγμα, οι φυσικοί επιστήμονες επέλεγαν προβλήματα επιλύσιμα, (δηλ. προβλήματα πολλών διατηρημένων συμμετριών (πολλών αναλλοίωτων χαρακτηριστικών) ή προβλήματα μικρής πολυπλοκότητας; Είχαν κατηγορηθεί - εν τίνι μέτρω δικαίως - από «θεράποντας» συμβολικών επιστημών (όπως η βιολογία, ψυχολογία, κοινωνιολογία, οικονομική κ.τλ.) ότι είναι εξωπραγματικοί και ότι τα προβλήματα που σχολούνται λίγη ή καμμία συνάφεια είχαν προς την «πραγματικότητα». Κατά τους «Soft Scientists» τα «πραγματικά» προβλήματα χαρακτηρίζονται από πολλές σπασμένες συμμετρίες, λίγα αναλλοίωτα μεγέθη - δύσκολα ανιχνεύσιμα, και μεγάλη πολυπλοκότητα.

Σε τελευταία ανάλυση, και η διαμάχη ανάμεσα σε βασική και εφαρμοσμένη έρευνα ανάγεται πιθανώς στις παραπάνω διαφορετικές προτιμήσεις επιλογής θεμελιωδών προβλημάτων.

Η ενοποίηση πάντως των «Hard» και «Soft» επιστημών και η «συμφιλίωση» τους μέσα στα πλαίσια ενός ευρέως φάσματος φυσικών φαινομένων με λιγότερη ή περισσότερη πολυπλοκότητα, είναι ένα φλέγον αίτημα των καιρών. Η χασοτική δυναμική παίζει στην προσπάθεια αυτή έναν ουσιαστικό ρόλο.

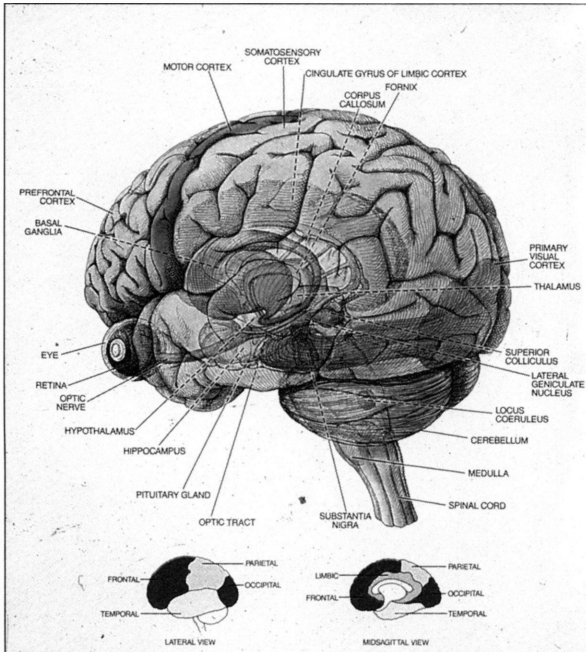
“Από τη Μελέτη των Μορίων στην Κατανόηση της Λειτουργίας του Εγκεφάλου”

Ομιλήτρια: Φ. ΣΤΥΛΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ

Καθηγήτρια Βιολογίας στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών

Θα προσπαθήσω να κάνω όσο το δυνατόν πιο απλά τα πράγματα, που ίσως να μην είναι και τόσο απλά, αλλά σπωσδήποτε είναι ενδιαφέροντα. Ο εγκέφαλος από παλιά γοήτευσε τον άνθρωπο, και η προσπάθειά του να τον μελετήσει και να τον κατανοήσει πηγαίνει πάρα πολύ πίσω. Το δίλημμα νους - εγκέφαλος ανάγεται στο χώρο της φιλοσοφίας και δε θα ασχοληθούμε μ' αυτό σήμερα, παρόλο, που αποτελεί το υπόβαθρο των θεμάτων, που θα θεωρήσουμε σήμερα.

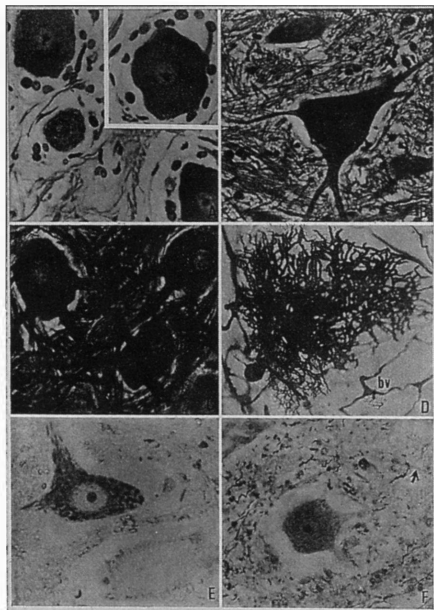
Ο εγκέφαλος αποτελεί, δηλαδή θα μπορούσαμε να τον θεωρήσουμε ότι αποτελεί το όργανο του νου, όταν με τη λέξη “νους” εννοούμε όλες αυτές τις περίπλοκες και συγχρόνως εντυπωσιακές διαδικασίες, όπως είναι η σκέψη, η μνήμη, τα αισθήματα. Τι σχέση έχουν όλα αυτά με τα μόρια; Ελπίζω να σας πείσω ότι έχουν μεγάλη σχέση: η σκέψη, η μνήμη, τα αισθήματα είναι εκφράσεις μοριακών αλληλεπιδράσεων. Ελπίζω με το τέλος της ομιλίας να σας έχω πείσει γι' αυτό.



Εικόνα 1

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Ο εγκέφαλος στον άνθρωπο έχει αναπτυχθεί και έχει φτάσει την μέγιστη ανάπτυξή του. Έχει την χαρακτηριστική εμφάνιση που φαίνεται στην Εικόνα 1 τη δομή με τις πολλαπλές έλικες. Υπάρχει συγκεκριμένη ειδικότητα στους χώρους του. Κάθε μέρος έχει κάποια ειδική λειτουργία χωρίς να είναι απόλυτο αυτό. Θα αναφερθούμε σε διάφορα τμήματα του εγκεφάλου στη σημερινή ομιλία, όπως είναι π.χ. ο ιππόκαμπος, ο οποίος έχει ελληνικό όνομα από τη λέξη ιππόκαμπος από το ζώακι που λέγεται έτσι. Είναι μία χαρακτηριστική δομή που ενέχεται σε διαδικασίες μάθησης, μνήμης καθώς και αντιδράσεις σε στρες. Θα αναφερθούμε σ' αυτή τη δομή, καθώς και σε άλλες δομές, όπως είναι ο υποθάλαμος, μια δομή στη βάση του εγκεφάλου.



Εικόνα 2

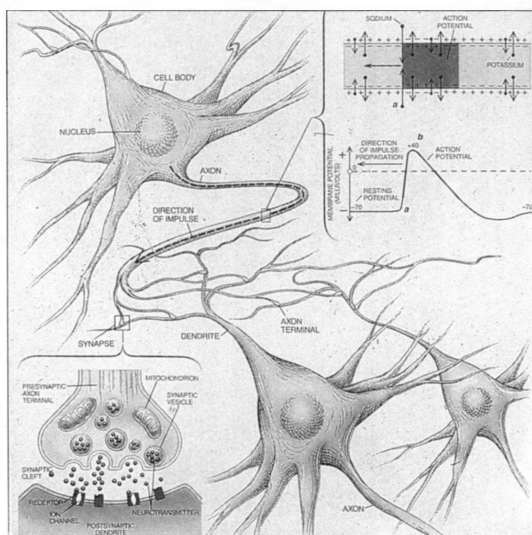
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών)

έρευνα στον εγκέφαλο: αρχικά από τη μορφολογία, δηλαδή μπορούσαμε να βάψουμε και να δούμε τα κύτταρα του εγκεφάλου και η δεύτερη προσέλαση ήταν να καταγράψουμε από τα κύτταρα ηλεκτρική δραστηριότητα.

Η χημική προσέλαση στον εγκέφαλο ακολούθησε ιστορικά πολύ αργότερα. Οι νευρώνες λοιπόν αποτελούνται από ένα σώμα και έχουν μακριές αποφυάδες. Έχουν πολλές μορφολογίες (εικόνα 2), δηλαδή δεν υπάρχει ένας τυπικός νευρώνας. Ανάλογα το που βρίσκονται, άλλοι έχουν τούφες, άλλοι έχουν μια μακριά αποφυάδα που πάει προς τα πάνω και προς τα κάτω και πολλά παρακλάδια, άλλοι έχουν μια μακριά αποφυάδα και λίγα παρακλάδια. Τα παρακλάδια λέγονται δενδρίτες και η μακριά αποφυάδα λέγεται άξονας ή νευράξονας (εικόνα 3). Το ερέθισμα που ξεκινάει από το σώμα του νευρώνα, μεταβιβάζεται στο νευράξονα και το προσλαμβάνει ο επόμενος νευρώνας στους δενδρίτες του (εικ. 3). Σ' αυτό όμως το σημείο θα επανέλθουμε. Αυτό που ήθελα να δείξουμε εδώ, είναι ότι υπάρχουν πολλών

λου, η οποία ενέχεται σε διαδικασίες, που αγγλικά λέγεται ότι περιγράφονται από τα τέσσερα φ: Τα φ αντιπροσωπεύουν λέξεις όπως fight = μαλώνω, flight = το βάζω στα πόδια, food = τροφή, δηλαδή πρόσληψη τροφής και η τέταρτη λέξη στα αγγλικά έχει να κάνει με την αναπαραγωγική λειτουργία. Μιλάμε δηλαδή για πολλαπλές λειτουργίες οι οποίες είναι πολύ σημαντικές. Μιλάμε για τις βασικές λειτουργίες που ελέγχονται από δομές στο λεγόμενο κατώτερο ή αρχέγονο εγκέφαλο και μετά οι πληροφορίες μεταβιβάζονται σε άλλα κέντρα που ελέγχουν τις ανώτερες λειτουργίες όπως είναι τα αισθήματα, η μνήμη, η μάθηση. Αλλά ποιά είναι η λειτουργική μονάδα του εγκεφάλου;

Η λειτουργική μονάδα του εγκεφάλου είναι ο νευρώνας. Τα κύτταρα δηλαδή που αποτελούν τον εγκέφαλο είναι οι νευρώνες οι οποίοι έχουν μεγάλη πολλαπλότητα στην εμφάνιση. Από τους νευρώνες μπορούμε να καταγράψουμε ηλεκτρικά ερεθίσματα. Έτσι ξεκίνησε η

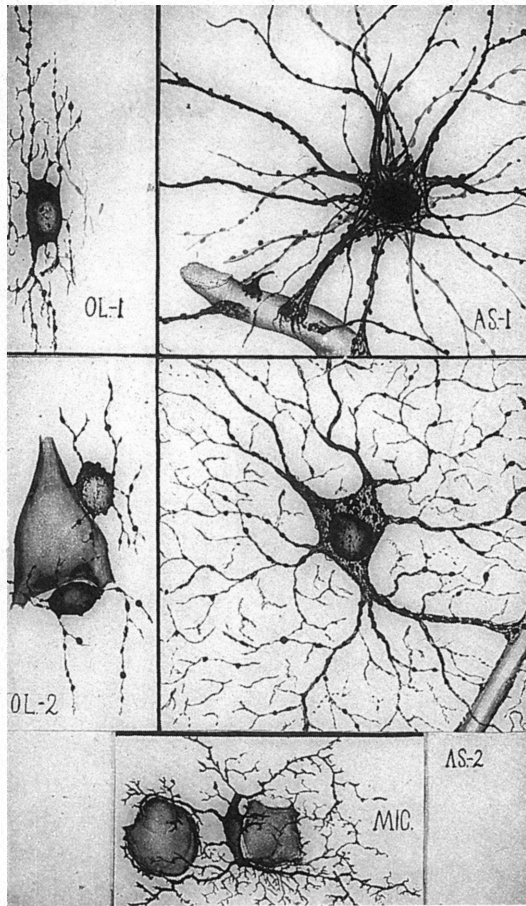


Εικόνα 3

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

ειδών νευρώνες, νευρώνες πολλών σχημάτων βαμμένοι εδώ με διάφορους τρόπους.

Ο εγκέφαλος έχει 100 δισεκατομμύρια κύτταρα· δεν είναι όμως ο αριθμός των κυττάρων, που είναι υπεύθυνος για την πολυπλοκότητα και για το μεγαλείο του εγκεφάλου διότι π.χ. το σκώτι έχει περίπου 100 εκατομμύρια κύτταρα, αλλά χίλια σκώτια δεν κάνουν ένα εγκέφαλο, με κανένα τρόπο. Επίσης έχουν φτιαχτεί κομπιούτερ (θα μπορούσε να πει κανείς “οκειπόμενες μηχανές”) με πολύ περισσότερες λειτουργικές μονάδες από 100 δισεκατομμύρια και δεν έχουν τις δυνατότητες ενός εγκεφάλου. Δεν είναι λοιπόν ο αριθμός ούτε καν η μορφολογία, η ποικίλη μορφολογία που βλέπουμε εδώ, που είναι υπεύθυνη για τη μοναδικότητα της λειτουργίας του εγκεφάλου. Είναι οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων, η συνδεσμολογία, και μάλιστα η λειτουργική συνδεσμολογία. Χρησιμοποιούμε τον όρο “λειτουργική συνδεσμολογία” λαμβάνοντας υπ’ όψη το γεγονός, ότι οι κάποιες συνδέσεις που εγκαθίστανται κατά την ανάπτυξη μπορούν αργότερα να τροποποιηθούν από την εμπειρία, από την πρόσληψη δηλαδή ερεθισμάτων από το περιβάλλον.



Εικόνα 4

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Εκτός από τους νευρώνες, υπάρχει και μια άλλη κατηγορία κυττάρων μέσα στον εγκέφαλο, που λέγονται γλοία. Και αυτά είναι εντυπωσιακά στην εμφάνιση, και έχουν διάφορες μορφολογίες (εικόνα 4). Η λειτουργία τους δεν είναι αυτή καθεαυτή η μεταβίβαση πληροφορίας, δεν έχουν δηλαδή τη δυνατότητα να μεταφέρουν πληροφορία με τη μορφή ηλεκτρικών ερεθισμάτων, αλλά είναι πάντως πολύ σημαντική: Δεν είναι απλά τροφική όπως πιστεύαμε παλαιότερα αλλά συμμετέχουν και στην ίδια τη λειτουργία των νευρώνων, ελέγχοντας τα χημικά μόρια, τα οποία είναι απαραίτητα για τη λειτουργία του εγκεφάλου, ή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης βοηθούν τους νευρώνες να βρουν τον “δρόμο” τους. Αυτό θα το δούμε αμέσως παρακάτω.

Οι νευρώνες μαζί με τα γλοιακά κύτταρα είναι οργανωμένα σε πολύπλοκα δίκτυα. Μορφολογικά μπορούμε να παρατηρήσουμε την πολυπλοκότητα της κυτταρικής οργάνωσης (εικ. 5), αλλά το τι βλέπουμε μορφολογικά δεν είναι τίποτα μπροστά στο τι υπάρχει λειτουργικά. Μορφολογικά δε μπορούμε να παρατηρήσουμε τις αλληλεπιδράσεις που μπορούν να υπάρχουν, τα ανατροφοδοτικά δίκτυα που είναι εγκατεστημένα μεταξύ των κυττάρων, και αυτά είναι που δίνουν τη δυνατότητα της μοναδικής



Εικόνα 5

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

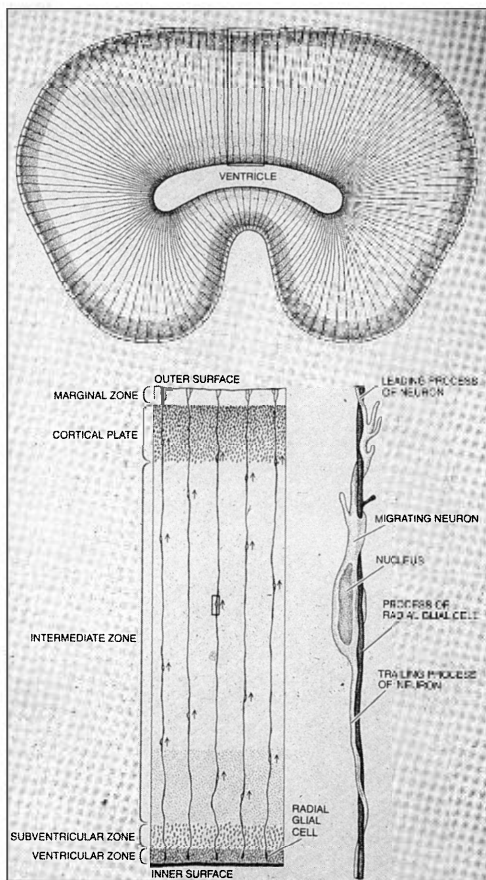
είναι υπεύθυνοι για όλα αυτά τα φανταστικά φαινόμενα, όπως είναι το να αισθανόμαστε ωραία, το να αισθανόμαστε φόβο, το να αγαπάμε, το να σκεπτόμαστε, το να θυμόμαστε; Ποιοί είναι οι μηχανισμοί αυτών των διεργασιών; Όπως είπα και πριν, θα προσπαθήσω να σας πείσω, ότι σε ένα μεγάλο βαθμό είναι διαδικασίες χημικές, αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων. Ήδη από τώρα πρέπει να πούμε, ότι δεν τα ξέρουμε όλα, κάθε άλλο, δεν είμαστε παρά μόνο στην αρχή. Ίσα-ίσα που βλέπουμε από μια κλειδαρότρυπα το πως λειτουργούν τα νευρικά κύτταρα, πως λειτουργεί ο εγκέφαλος σε ένα χημικό, σε ένα μοριακό επίπεδο. Όλες οι διαδικασίες του εγκεφάλου, φαίνεται ότι, δεν είναι τίποτα άλλο, παρά πολύπλοκες χημικές διαδικασίες. Θα ξεκινήσουμε πρώτα από την ανάπτυξη του εγκεφάλου και θα δούμε, ότι ο τρόπος με τον οποίο φτιάχνεται αυτό το θαυμαστό όργανο, ο μηχανισμός με τον οποίο εγκαθίσταται αυτά τα εκπληκτικά σε δυνατότητες νευρωτικά κυκλώματα, βασιζέται σε αλληλεπιδράσεις μορίων.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, μέσα στο έμβρυο δηλαδή, τα νευρικά κύτταρα πρέπει να διανύσουν μεγάλες αποστάσεις: Υπάρχει μια δομή, η οποία λέγεται νευρικός σωλήνας, και μέσα σ' αυτή τη δομή τα νευρικά κύτταρα φτιάχνονται στο ένα άκρο και πρέπει να διανύσουν μια μεγάλη απόσταση για να φτάσουν στον προορισμό τους (εικ. 5). Βρέθηκε, ότι ο τρόπος με τον οποίο μεταναστεύουν και βρίσκουν το δρόμο τους οι νευρώνες, είναι αλληλεπιδρώντας με τις αποφυάδες μιας συγκεκριμένης κατηγορίας γλοιακών κυττάρων. Τα γλοιακά κύτταρα δηλαδή είναι σαν να είναι μια σκάλα, ή σαν το νήμα της Αριάδνης, που βοηθούν τα νευρικά κύτταρα να βρουν το δρόμο τους. Οι νευρώνες πιάνονται από αυτά και σκαρφαλώνουν, ενώ κρατιούνται από μια μακριά αποφυάδα των γλοιακών κυττάρων (εικ. 6). Το επόμενο ερώτημα είναι πως κρατιέται ο νευρώνας πάνω στο γλοιακό κύτταρο; δηλαδή τι είναι σε ένα πολύ βασικό επίπεδο αυτή η αλληλεπίδραση. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν είναι τίποτα άλλο, παρά αλληλεπίδραση μεταξύ μορίων που υπάρχουν στην επιφάνεια του νευρικού κυττάρου έξω - έξω στην κυτταρική του μεμβράνη και αντίστοιχων μορίων, που υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη της αποφυάδας του γλοιακού κυττάρου. Τα νευρικά κύτταρα κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης,

αυτής έκφρασης αυτού του οργάνου που είναι ο εγκέφαλος. Όλες αυτές οι λειτουργίες τι είναι; Μέχρι τώρα σας έδειξα εικόνες, δηλαδή στατικές απεικονίσεις αυτών των κυττάρων. Είναι δηλαδή σαν να βλέπουμε ένα ματς και να πάρουμε μια φωτογραφία. Είναι ένα ενσταντανέ, μια στιγμή. Τί γίνεται όμως, ποια είναι η δυναμική αυτών των λειτουργιών; Ποιοί είναι οι μηχανισμοί που

δε μεταναστεύουν μόνο μόνα τους. Αργότερα σε άλλα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης πάνε παρέα με άλλους νευρώνες, φτιάχνουν δεσμίδες, οι οποίες πάνε σε συγκεκριμένες κατευθύνσεις. Άλλες πάνε προς μία κατεύθυνση, άλλες προς άλλη, κι έτσι δημιουργούνται οι νευρωνικοί οδοί. Πώς βρίσκουν το δρόμο τους; Με συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων.

Το ότι χημικά μόρια, διαμεσολαβούν αυτές τις αλληλεπιδράσεις, είχε φανεί από αρκετά παλιά από πειράματα του εξής τύπου: Θα σας το περιγράψω, γιατί είναι και απλά και εντυπωσιακά. Στο οπτικό σύστημα, με το οποίο αντιλαμβανόμαστε είδωλα στο χώρο, το ερέθισμα προσλαμβάνεται από τα μάτια, συγκεκριμένα από ένα συγκεκριμένο τμήμα του ματιού, που λέγεται αμφιβλοστροειδής. Στον αμφιβλοστροειδή υπάρχουν μεταξύ άλλων κυττάρων και νευρικά κύτταρα, που προσλαμβάνουν το φωτεινό ερέθισμα. Το μετατρέπουν σε ηλεκτρικό ερέθισμα και το μεταβιβάζουν μέσω του οπτικού νεύρου, που αποτελείται από πολλούς νευράξονες, στο πρώτο ενδιάμεσο σταθμό, που λέγεται πλάγιο γονατώδες σώμα, και μετά από εκεί θα πάει στο φλοιό, στα ανώτερα κέντρα.



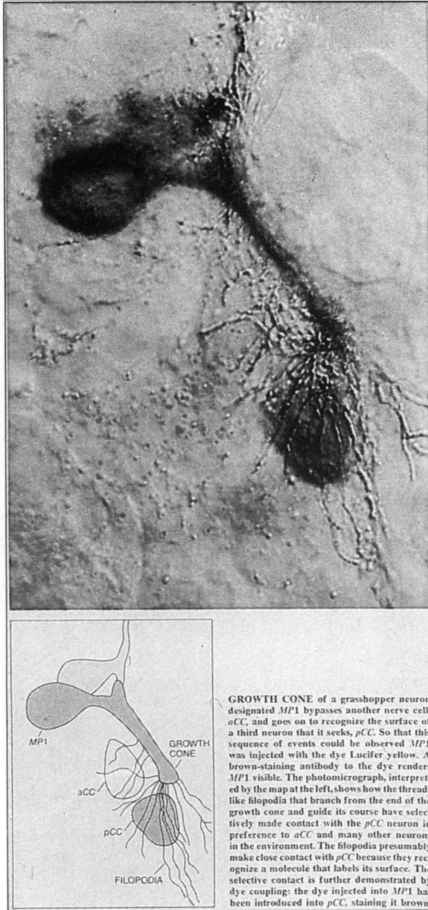
Εικόνα 6

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Έγινε λοιπόν το εξής πείραμα: Απομόνωσαν κύτταρα αμφιβλοστροειδούς και τα διαχώρισαν μεταξύ τους. Απομόνωσαν τμήματα και από τον ενδιάμεσο σταθμό, το πλάγιο γονατώδες σώμα, και τα ανέμιξαν κατάλληλα. Δηλαδή τα ανέμιξαν ως εξής: ένα συγκεκριμένο τμήμα από το πλάγιο γονατώδες σώμα με ορισμένα κύτταρα, ένα άλλο τμήμα με άλλα κύτταρα και ούτω καθεξής. Και είδαν, ότι τα κύτταρα του αμφιβλοστροειδούς κολλούσαν, δηλαδή αλληλεπιδρούσαν μόνο με το κομμάτι εκείνο του γονατώδους σώματος, με το οποίο θα φτιάχνανε λειτουργική σύνδεση μέσα στο έμβryo δηλαδή με το κομμάτι εκείνο, στο οποίο θα έστελναν τους νευράξονες τους.

Λοιπόν σαφές, ότι υπάρχουν μοριακά σήματα, πάνω στα κύτταρα. Τα πειράματα αυτά νομίζω ότι είναι πολύ κομψά και πολύ πληροφοριακά, αν και αρκετά παλιά. Η έρευνα προχώρησε και βρέθηκε, ότι υπάρχει μια μεγάλη κατηγορία μορίων, τα οποία χημικά λέγονται γλυκοπρωτεΐνες, είναι δηλαδή πρωτεΐνες, που έχουν σάκχαρα επάνω τους, και ονομάζονται μόρια κυτταρικής συνάφειας ή μόρια κυτταρικής προσκόλλησης. Έχουν βρεθεί τέτοια μόρια πολλών ειδών, άλλα μεσολαβούν στην δημιουργία δεματίων. Τα μόρια αυτά έχουν απομονωθεί, έχουν χαρακτηριστεί, έχουν βρεθεί τα γονίδια τους, κι έχει μελετηθεί η ρύθμιση της γονιδιακής τους έκφρασης.

Ξέρουμε επίσης ότι κατά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος κάθε νευρώνας, βγάζει εκβλαστήσεις οι οποίες λέγονται αυξητικοί κώνοι. Είναι αποπεπλατυσμένες δομές έχουν πολλά ψευδοπόδια και μπορούν και προχωρούν σαν μια αμοιβάδα. Στους αυξητικούς κώνους πάνω υπάρχουν αυτά τα μόρια κυτταρικής συνάφειας. Επίσης υπάρχουν και άλλα μόρια, τα οποία δρουν σε απάντηση μηνυμάτων, που έρχονται από το στόχο. Διότι ο στόχος επίσης παράγει και εκλύει χημικά μόρια τα οποία έλκουν δηλαδή προσελκύουν, τον αυξητικό κώνο. Η μοριακή λοιπόν αλληλεπίδραση είναι και κύτταρο με κύτταρο σε επίπεδο επαφής, προσκόλλησης, αλλά και από μακριά, με τη δημιουργία χημικών κλίσεων συγκέντρωσης χημικών μορίων, που δρουν για να τραβήξουν, να προσελκύσουν τον αυξητικό κώνο.



Εικόνα 7

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

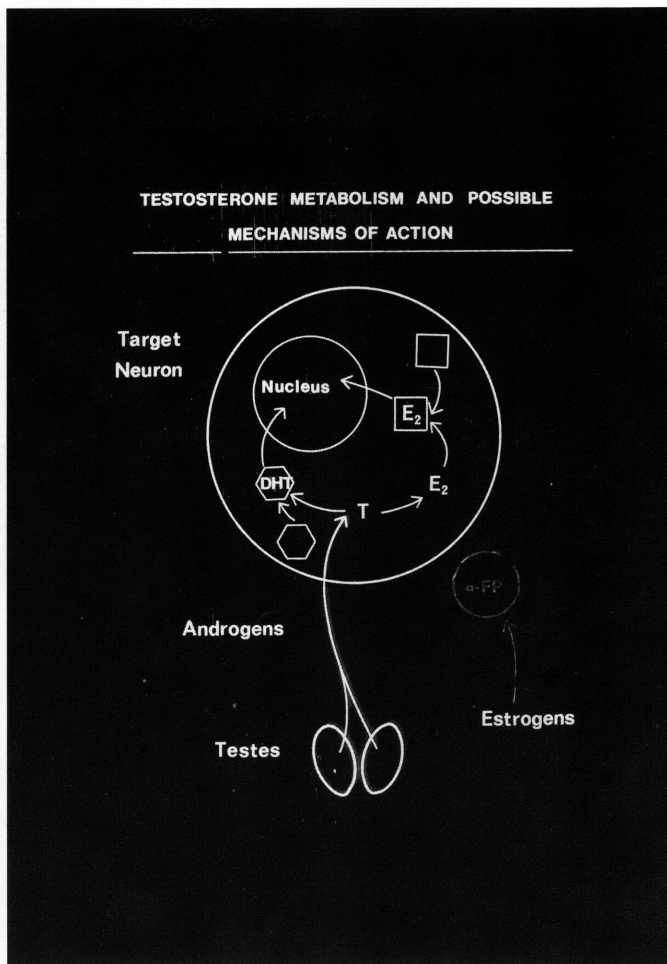
Στην εικόνα 7 είναι ένας αυξητικός κώνος, αυτός με τα ψευδοπόδια, που παρόλο που υπήρχε και ένας άλλος νευρώνας - όπως δείχνει το διάγραμμα - τον παρέκαμψε, δεν τον ενδιαφέρει, διότι δεν ήταν ο σωστός. Πήγε σ' αυτόν που τον ενδιαφέρει, τον σωστό στόχο, για να φτάξει ένωση μ' αυτόν. Που ξέρει ότι αυτός είναι ο σωστός, και όχι ο άλλος; Το ξέρει γιατί έχουν παρόμοια χημικά μόρια, κι ότι όντως έχουν παρόμοια χημικά μόρια, φαίνεται σ' αυτήν την εικόνα από το γεγονός, ότι έχουν βαφτεί με τον ίδιο τρόπο. Το χρώμα που βλέπεις κανείς εδώ, είναι χαρακτηριστικό, γιατί η τεχνική είναι τέτοια που έχει ειδικότητα. Όπως φαίνεται, τον νευρώνα που δεν ήταν ο σωστός, δηλαδή με τον οποίο δεν θα έπρεπε να φτάξει ένωση, τον παρέκαμψε και προχώρησε στο σωστό.

Τώρα θα προχωρήσουμε σε ένα άλλο θέμα. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης οι νευρώνες απαντούν σε μοριακά σήματα όχι μόνο που μεταδίδονται όταν τα κύτταρα βρίσκονται σε άμεση επαφή το ένα με το άλλο, αλλά και σε μηνύματα, τα οποία βρίσκονται στο χώρο τους. Τα χημικά αυτά μηνύματα είτε εκλύονται από τον ιστό στόχο όπως είπαμε, είτε είναι άλλα ρυθμιστικά μόρια που μπορεί να εκλύονται από άλλους ιστούς, μέσα στο έμβryo. Π.χ. μέσα στο αναπτυσσόμενο έμβryo, παράγονται και ορμόνες από τους ενδοκρινείς αδένες. Π.χ. από τους όρχεις ενός αρσενικού εμβρύου παράγονται ανδρογόνα, το κυριώτερο των οποίων είναι η τεστοστερόνη.

Η τεστοστερόνη που κυκλοφορεί και φτάνει στον αναπτυσσόμενο νευρικό ιστό, δρα καθοριστικά πάνω του, και προγραμματίζει τον εγκέφαλο γι' αυτό που λέμε αρσενικό τρόπο έκφρασης. Θα πρέπει να πω, πως τα πειράματα που θα σας περιγράψω, που είναι αρκετά εντυπωσιακά και ενδιαφέροντα, ισχύουν για κατώτερα ζώα, τα τρωκτικά. Ο άνθρωπος δεν είναι τόσο δέσμιος των ορμονών του. Είναι

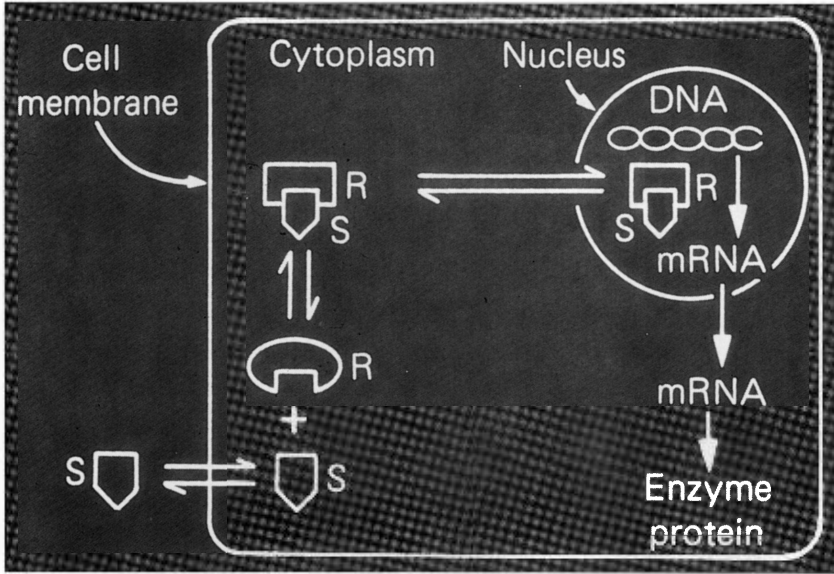
πολύ πιο απελευθερωμένος από τα χημικά ερεθίσματα και πιο δεσμευμένος από κοινωνικού τύπου ερεθίσματα. Η διαμόρφωση του αρσενικού και του θηλυκού στον άνθρωπο επηρεάζεται από τις ορμόνες αλλά όχι καθοριστικά όπως στα κατώτερα θηλαστικά, όπως είναι τα τρωκτικά. Μ' αυτή τη διευκρίνιση, προχωράμε σ' αυτό το σύστημα, το οποίο νομίζω, ότι είναι αρκετά ενδιαφέρον. Καταρχάς το κέντρο ελέγχου της αναπαραγωγικής λειτουργίας είναι ο υποθάλαμος. Μια δομή στον εγκέφαλο, κάτω χαμηλά στη βάση του κρανίου. Λοιπόν το αν θα γίνει αρσενικό ή θηλυκό, όλοι το ξέρετε, ότι εξαρτάται από τα χρωμοσώματα που έχει. Αν έχει ένα ψ κι ένα x θα γίνει αρσενικό, αν έχει 2x θα γίνει θηλυκό. Σωστό είναι αυτό, αλλά όταν λέμε θα γίνει αρσενικό ή θηλυκό σ' αυτό το επίπεδο, εννοούμε αν θα φτιάξει όρχεις ή αν θα φτιάξει ωοθήκες. Εάν λοιπόν ένα έμβρυο έχει χρωμοσωμική σύσταση xψ, θα φτιάξει

όρχεις, και οι εμβρυακοί όρχεις παράγουν την τεστοστερόνη, την ορμόνη που έχουν και οι ενήλικοι άνδρες κι όλα τα ενήλικα αρσενικά. Η τεστοστερόνη που παράγεται από τους όρχεις, φτάνει στους νευρώνες του υποθαλάμου, μπαίνει μέσα, μεταβολίζεται, δηλαδή τροποποιείται η δομή της και μετατρέπεται σε δύο διαφορετικές μορφές. Η μία μάλιστα δεν είναι ανδρογόνο αλλά είναι οιστρογόνο, δηλαδή είναι από τις ορμόνες που υπάρχουν στα θηλυκά. Ο μεταβολίτης της τεστοστερόνης και το οιστρογόνο δένονται από ειδικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου και είναι υποδοχείς, δηλαδή έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν αυτές τις ουσίες και να τις δεσμεύουν ειδικά και σφικτά. Αφού τις δεσμεύσουν, αυτές οι πρωτεΐνες αλλάζουν δομή στο χώρο και μετά μπορούν να μπουν στον πυρήνα (εικ. 8) και να προσδεθούν στο DNA του, δηλαδή στο γενετικό υλικό και να αλλάξουν τη γενετική έκφραση αυτού του κυττάρου. Δηλαδή θα φτιαχτούν καινούργιες, διαφορετικές από πριν, πρωτεΐνες (εικ. 9). Επαναλαμβάνω για να έχουμε μια ολοκληρωμένη εικόνα: Φτιάχεται η τεστοστερόνη, φτάνει στους νευρώνες, μπαίνει μέσα και μεταβολίζεται, μετατρέπεται δηλαδή σε διαφορετικά μόρια. Τα



Εικόνα 8

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



Εικόνα 9

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

μόρια αυτά αλληλεπιδρούν με άλλα μόρια, τα οποία μπαίνουν μέσα στον πυρήνα και αλλάζουν την έκφραση της γενετικής πληροφορίας, φτιάχνονται δηλαδή καινούργιες πρωτεΐνες. Ποιές είναι αυτές οι πρωτεΐνες δεν ξέρουμε ακόμα, αλλά αυτές οι καινούργιες

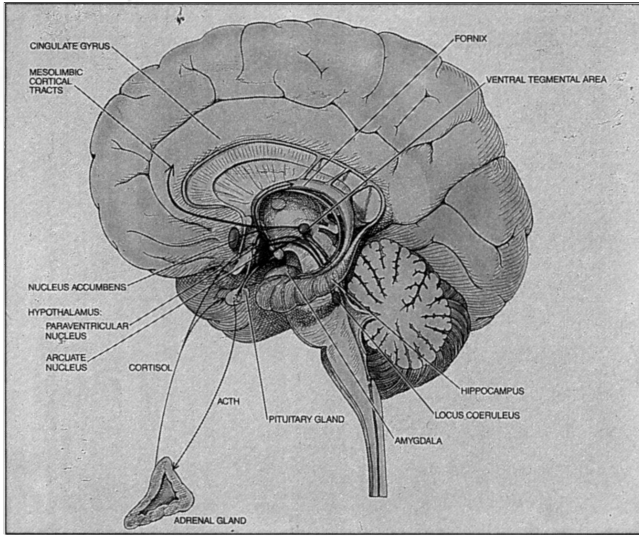
πρωτεΐνες που φτιάχνονται, μπορεί να δρουν στον ίδιο το νευρώνα, σε παρακείμενους νευρώνες ή μπορεί και να εκλύονται, να βγαίνουν έξω και να πηγαίνουν σε άλλους νευρώνες μακριά. Ακριβώς τι κάνουν και πως δεν το ξέρουμε. Το τελικό όμως αποτέλεσμα είναι ότι προγραμματίζουν τον εγκέφαλο, σ' αυτό που λέμε αρσενικό τρόπο έκφρασης. Αρσενικός τρόπος έκφρασης σημαίνει ότι μπορεί να εκφράζει αναπαραγωγική συμπεριφορά αρσενικού τύπου και όχι θηλυκού και η αναπαραγωγική φυσιολογία του δεν είναι κυκλική, όπως είναι στο θηλυκό, αλλά είναι συνεχής. Αν πάρουμε ένα νεογνό θηλυκό ποντίκι, τελείως φυσιολογικό, και του κάνουμε ένεση τεστοστερόνης, αυτό όταν μεγαλώσει λειτουργεί σαν αρσενικό. Και το αντίστροφο, αν πάρουμε ένα αρσενικό ποντίκι και του αφαιρέσουμε τους όρχεις, αυτό όταν θα μεγαλώσει επειδή δεν είχε την οργανωτική δράση της τεστοστερόνης, δε λειτουργεί σαν αρσενικό, αλλά σαν θηλυκό: Έχει κυκλική αναπαραγωγική λειτουργία και όχι συνεχή, και αν του δώσουμε τις σωστές ορμόνες μπορεί να έχει και αρκετά καλή θηλυκή συμπεριφορά.

Ας πάμε τώρα σε ένα άλλο σύστημα το οποίο είναι παρόμοιο με το προηγούμενο. Παρόμοιο με την έννοια ότι αφορά τη δράση χημικών ουσιών, δηλαδή μορίων, πάνω στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα και τον καθοριστικό προγραμματισμό του. Τα μόρια δρουν πάνω του κατά τέτοιον τρόπο, που εγγράφουν τη λειτουργία που θα έχει ο εγκέφαλος όταν θα έχει μεγαλώσει ο οργανισμός. Το σύστημα για το οποίο θα μιλήσουμε αφορά την απάντηση του οργανισμού στο στρες. Ο οργανισμός είτε είναι ποντίκι, είτε είναι άνθρωπος (τόρα μπορούμε να μιλάμε και για τον άνθρωπο) απαντάει στο στρες. Όλοι μας ξέρουμε τι είναι στρες. Στρες είναι το να οδηγείς Τρίτη βράδυ στους δρόμους της Αθήνας, είναι το να δίνεις εξετάσεις, είναι να πηγαίνεις στο γιατρό. Αλλά υπάρχουν και άλλα ευχάριστα πράγματα που είναι στρες, όπως ο γάμος ενός παιδιού. Στρες λοιπόν είναι ο,τιδήποτε εξαιρετικό, έξω από τα συνηθισμένα, είτε είναι θετικό είτε είναι αρνητικό.

Το σύστημα με το οποίο αντιδρά ο οργανισμός στο στρες είναι πάρα πολύ πολύπλοκο. Το δείχνει η εικόνα, απλώς πολύ σχηματικά θα πούμε, ότι περιλαμβάνει διάφορες δομές του εγκεφάλου. Ο οργανισμός αντιλαμβάνεται το στρες με τις αισθήσεις του. Η πληροφορία πηγαίνει σε ανώτερα λεγόμενα κέντρα του εγκεφάλου, σε περιοχές του φλοιού. Από εκεί η πληροφορία πηγαίνει στον ιππόκαμπο, μια πολύ σημαντική δομή στην απάντηση του οργανισμού στο στρες. Όλη η πληροφορία μαζεύεται και καταλήγει στον υποθάλαμο, από τον οποίο, χημικά μόρια μεταβιβάζονται σε άλλη δομή που λέγεται υπόφυση και είναι έξω από τον εγκέφαλο κάτω από τον υποθάλαμο. Η υπόφυση είναι ενδοκρινής αδένος και βγάζει μία ορμόνη που δρα στα επινεφρίδια. Τα επινεφρίδια βγάζουν άλλες ορμόνες, όπως ανδρεναλίνη, (όλοι μας ξέρουμε την έκφραση «μ' ανέβασες την ανδρεναλίνη, έτσι που με σύγχυσες» από το κέντρο τους (τον μυελό) και από τον περιβάλλοντα ιστό, βγάζουν αυτά που λέμε γλυκοκορτικοειδή, που στον άνθρωπο το κυριότερο είναι η κορτιζόλη. Όταν λοιπόν καθώς οδηγείς, βλέπεις ένα αυτοκίνητο να έρχεται πάνω σου με φόρα και σταματάς, νιώθεις κάτι να σου 'κοψε την ανάσα. Αυτό οφείλεται στο ότι έχουν κινητοποιηθεί όλοι αυτοί οι μηχανισμοί, όλες αυτές οι δομές στον εγκέφαλο και το αποτέλεσμα είναι ότι αν σου έπαιρναν αίμα, θα έβλεπαν ότι ήταν αυξημένη και η ανδρεναλίνη και η κορτιζόλη. Στο παράδειγμά μας, αν πατήσουν και οι δυο οδηγοί φρένο, δε γίνεται τίποτα και ηρεμούμε. Ηρεμούμε σημαίνει ότι: η κορτιζόλη έχει φτάσει στον ιππόκαμπο, υποθάλαμο και υπόφυση και έχει κλείσει το σύστημα. Υπάρχει πάλι ένα σύστημα μορίων, όπως είπαμε παραπάνω για τα οιστρογόνα και για την τεστοστερόνη, αντίστοιχα τέτοια μόρια υποδοχείς υπάρχουν και για την κορτιζόλη μέσα στα κύτταρα. Είναι κάποιες πρωτεΐνες που δένουν ειδικά την κορτιζόλη (εικ. 9). Αυτά λοιπόν τα μόρια αφού προσδέσουν την ορμόνη κλείνουν το σύστημα. Αλλοίμονο αν δεν έκλεινε: θα πεθαίναμε όλοι σε μια κατάσταση συνεχούς υπερδιέγερσης, που είναι η απάντηση στο στρες. Το θέμα της μελέτης του συστήματος αυτού, έχει πάρα πολλές πλευρές, γιατί όπως ξέρετε το χρόνιο στρες, εμπλέκεται στη δημιουργία πολλών νόσων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά, ακόμα και ο καρκίνος, αλλά δεν θα μιλήσουμε γι' αυτά τώρα.

Θα μιλήσουμε για το τι γίνεται, ως προς αυτό το σύστημα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Καταρχήν όταν πρωτογεννηθεί ο οργανισμός το σύστημα του αυτό δεν αντιδρά. Υπολειπургεί, υποαντιδρά και αρχίζει να αντιδρά από ένα σημείο και έπειτα. Στο ποντίκι είναι ύστερα από 15 μέρες, στον άνθρωπο είναι μετά από αρκετούς μήνες ζωής.

Θα σας περιγράψω τώρα ένα πείραμα: Παίρνουμε μικρά ποντικάκια και τα αποχωρίζουμε από τη μητέρα τους. Δεν τους κάνουμε τίποτα ιδιαίτερα δραστικό, απλώς τα παίρνουμε από τη μητέρα τους, τα κρατάμε στα χέρια μας, και τα βάζουμε για 15 λεπτά σε διπλανό χώρο, ο οποίος είναι ζεστός. Μετά τα ξαναπαίρνουμε και τα ξαναβάζουμε με τη μητέρα τους. Δεν είναι και τίποτα το τρομερό. Αν το κάνουμε αυτό στις δύο-τρεις πρώτες μέρες ζωής, τα ποντικάκια όταν μεγαλώσουν έχουν τα εξής χαρακτηριστικά: Πρώτον το σύστημά τους απάντησης στο στρες ωριμάζει πιο γρήγορα. Δηλαδή μπορούν να απαντήσουν σε κάποιο στρες όχι στις 15 μέρες που απαντούν τα φυσιολογικά ποντικάκια, αλλά σε μια βδομάδα ή και στις 5 μέρες. Η εμπειρία αυτή είναι προφανώς αρνητική για το ποντίκι: το παίρνουμε από τη ζεστή αγκαλιά της μάνας του και το αφήνουμε κάπου, που δεν είναι και πάρα πολύ ωραία, μπορεί να κάνει ζέστη, αλλά είναι ένα ξένο περιβάλλον.



Εικόνα 10

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

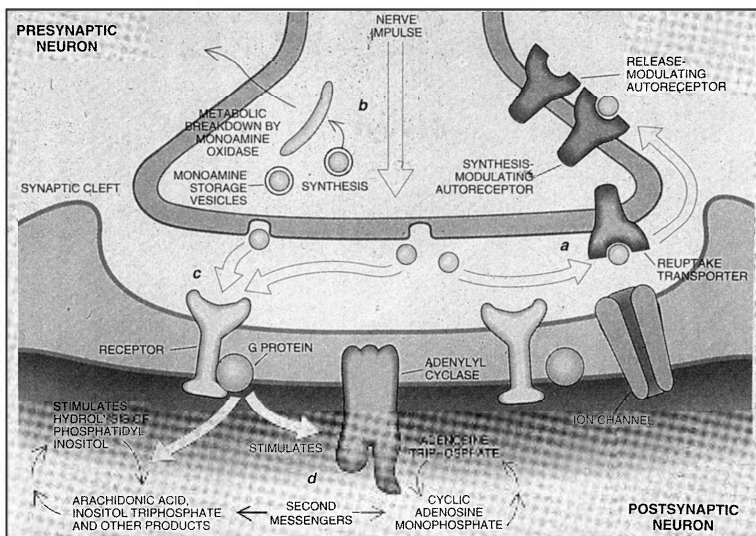
Τα μόρια αυτά πήγανε και προσδέθηκαν στην περιοχή του εγκεφάλου που λέγεται ιππόκαμπος και έγινε η διαδικασία που λέγαμε και πριν. Το μοριακό σύμπλεγμα κορτιζόλης-υποδοχέα της μπήκε στον πυρήνα, έδρασε στο DNA, δηλαδή το γενετικό υλικό και οδήγησε στη σύνθεση κάποιων πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές έδρασαν πάνω στα κύτταρα και τα προγραμματίσαν, δηλαδή ρύθμισαν τη λειτουργία όλου αυτού του συστήματος, για όλη τη ζωή του οργανισμού.

Βλέπετε ότι συνεχώς κινούμεθα μεταξύ δυο επιπέδων, το καθαρά μοριακό, το του γίνεται σχετικά με τα μόρια: προσδέονται μεταξύ τους, μπαίνουν στον πυρήνα, προσδέονται στο DNA, κάνουν εκείνο, κάνουν το άλλο. Μετά μιλάμε κατ' ευθείαν για ένα άλλο επίπεδο οργάνωσης που είναι το επίπεδο της φυσιολογίας παραλείποντας το ενδιάμεσο. Ο λόγος που το παραλείπουμε, είναι γιατί οι μηχανισμοί που λειτουργούν είναι άγνωστοι ακόμα. Λέμε φτιάχνονται “διάφορες” πρωτεΐνες, που “κάτι” κάνουν, “κάπως” το κάνουν και έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα αλλαγή στην απάντηση στο στρες.

Ελπίζω μέχρι τώρα να σας έχω πείσει, ότι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου μοριακά συμβάντα, μοριακές αλληλεπιδράσεις, αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων, είτε που κυκλοφορούν, είτε που βρίσκονται το ένα δίπλα στο άλλο, έχουν σαν αποτέλεσμα τον καθορισμό της λειτουργίας του εγκεφάλου. Στα πειράματα που αναφέραμε, κάποια παρέμβαση στο μοριακό επίπεδο συνεπάγεται αλλαγή στη λειτουργία. Όταν μιλάμε για αλλαγή λειτουργίας προφανώς αυτό σημαίνει ότι και η φυσιολογική λειτουργία βασίζεται σε ανάλογες διεργασίες. Αυτός είναι ο κλασικός τρόπος πειραματισμού, δηλαδή τροποποιώντας τα δεδομένα μιας φυσιολογικής διεργασίας, και βλέποντας το αποτέλεσμα, μπορούμε να συνεπάγουμε του τι συμβαίνει στη φυσιολογική διεργασία.

Η αρνητική αυτή εμπειρία αναγκάζει το σύστημα να ωριμάσει πιο γρήγορα. Και όχι μόνο αυτό, αλλά όταν μεγαλώσουν αυτά τα ποντίκια, η απάντησή τους στο στρες είναι διαφορετική από αυτήν που έχουν τα φυσιολογικά ποντίκια. Απαντούν στο στρες κατά τέτοιο τρόπο, που είναι σαν να το “χειρίζονται” καλύτερα. Δηλαδή δεν αντιδρούν τόσο βίαια, δεν ανεβάζουν τις ορμόνες τους τόσο πολύ και σταματάνε την αντίδραση πιο γρήγορα. Τι έχει συμβεί; Τα ζώα όταν ήταν νεογέννητα παρήγαγαν, είχαν δηλαδή στην κυκλοφορία τους μόρια κορτιζόλης, λόγω της εμπειρίας στην οποία τα εκθέσαμε.

Ας έρθουμε τώρα στον ενήλικο εγκέφαλο, να πούμε λίγα πράγματα για το ποιά είναι η λειτουργική του μονάδα, και να προχωρήσουμε λίγο μετά σε νοσολογικές καταστάσεις. Λοιπόν, είπαμε ότι ο κάθε νευρώνας είναι η μονάδα, αλλά ποια είναι η λειτουργική μονάδα; Οι νευρώνες ενώνονται μεταξύ τους λειτουργικά μέσω των συνάψεων. Τι εννοούμε με τον όρο σύναψη; Όταν διεγεί-



Εικόνα 11

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

ρεται ένας νευρώνας, παράγεται ένα ηλεκτρικό σήμα που μεταδίδεται κατά μήκος του νευράξονά του (εικ. 3). Το ηλεκτρικό σήμα αυτό οφείλεται σε κινήσεις ιόντων. Χωρίς να μπού σε λεπτομέρειες, θα επισημάνω ότι πάλι το φαινόμενο βασίζεται σε χημικές διεργασίες. Κάποια ιόντα, συγκεκριμένα το νάτριο και το κάλιο, διαπερνούν τη μεμβράνη, αλλάζουν οι ηλεκτρικές ιδιότητες της μεμβράνης, και έχουμε τη μεταβίβαση της ηλεκτρικής ώσης. Όταν το ηλεκτρικό σήμα φτάσει στο τέρμα του νευράξονα που βρίσκεται συνήθως πάνω στο δενδρίτη ενός άλλου νευρώνα, μεταβιβάζεται στον επόμενο νευρώνα μέσω της σύναψης (εικ. 3). Η ένωση μιας νευρικής απόληξης ενός νευρώνα με έναν άλλο νευρώνα, αποτελεί τη σύναψη (εικ. 11). Ο ένας νευρώνας λέγεται προσυναπτικός και ο άλλος λέγεται μετασυναπτικός. Εκεί έχουμε χημική διαδικασία και όχι πια ηλεκτρική. Αλλά και η ηλεκτρική στο κάτω κάτω της γραφής δεν είναι τίποτα άλλο παρά κίνηση ιόντων, όπως είπαμε παραπάνω. Τι γίνεται τώρα στη σύναψη. Στην απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα υπάρχουν κάποια χημικά μόρια που είναι κλεισμένα μέσα σε κυστίδια. Τα χημικά αυτά μόρια λέγονται μόρια νευροδιαβιβαστή. Όταν φτάσει το ηλεκτρικό σήμα στην απόληξη, αυτό αναγκάζει τα κυστίδια να ενωθούν με την μεμβράνη και να αδειάσουν το περιεχόμενό τους στο κενό μεταξύ των νευρώνων που λέγεται συναπτική σχισμή. Στη συνέχεια ενώνονται τα μόρια του νευροδιαβιβαστή με κάποια άλλα μόρια που λέγονται υποδοχείς και που βρίσκονται πάνω στη μετασυναπτική μεμβράνη. Η αλληλεπίδραση του νευροδιαβιβαστή με τον υποδοχέα του έχει σαν αποτέλεσμα αλλαγή στις ιδιότητες της μεμβράνης του μετασυναπτικού κυττάρου και τη δημιουργία ηλεκτρικού σήματος ο' αυτό το νευρώνα κ.ο.κ.

Τώρα θα παραλείψω μερικά για να μη σας κουράσω και για να έχουμε χρόνο για συζήτηση. Οι διαδικασίες, που συμβαίνουν στη σύναψη είναι πολύπλοκες αλλά πολλές από αυτές μας είναι ήδη γνωστές. Θα τις απαριθμήσω διαγραμματικά. Στον προσυναπτικό νευρώνα υπάρχουν τα κυστίδια που περιέχουν το νευροδιαβιβαστή. Νευροδιαβιβαστές υπάρχουν πολλών κατηγοριών. Μια μεγάλη κατηγορία λέγο-

νται μονοαμίνες. Αναφερόμαι σ' αυτές γιατί έχουν άμεση σχέση με τις δυο νοσολογικές οντότητες τις οποίες θα συζητήσουμε, τις δυο κύριες μορφές ψυχοσθένης: τη σχιζοφρένεια και τη μανιοκατάθλιψη. Μονοαμίνες είναι η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, καθώς και άλλες. Φτιάχνονται μέσα στο νευρώνα και αποθηκεύονται σε κυστίδια. Όταν φτάσει η ηλεκτρική ώση απελευθερώνονται και δρουν στο μετασυναπτικό υποδοχέα. Μόρια είναι όλα αυτά, στην εικόνα 11 είναι σαν σχήματα για λόγους κατανόησης. Αφού δράσουν, υπάρχει η δυνατότητα επαναπρόσληψης, δηλαδή υπάρχουν υποδοχείς και στον προσυναπτικό νευρώνα, που παίρνουν πίσω το νευροδιαβιβαστή. Όταν δράσει ο νευροδιαβιβαστής στο μετασυναπτικό υποδοχέα, αυτός ενεργοποιεί μια σειρά από μοριακές αντιδράσεις. Το σήμα μεταβιβάζεται σε μια άλλη πρωτεΐνη, που λέγεται G πρωτεΐνη, ενεργοποιείται μια σειρά από ένζυμα τα οποία δημιουργούν άλλες ενώσεις μέσα στο κύτταρο, οι οποίες αυτές ενώσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή ασβεστίου, ή την χημική τροποποίηση άλλων πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την αλλαγή των χαρακτηριστικών της μεμβράνης. Οι περισσότερες από αυτές τις χημικές διαδικασίες είναι γνωστές. Έχουν βρεθεί κι απομονωθεί οι πρωτεΐνες, έχουν μελετηθεί τα ένζυμα. Πρέπει να πούμε, ότι έχουν απομονωθεί και τα γονίδια για τους υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών και έχει βρεθεί, ότι για κάθε νευροδιαβιβαστή μπορεί να υπάρχουν πέντε ή έξι διαφορετικοί τύποι υποδοχέων.



Εικόνα 12

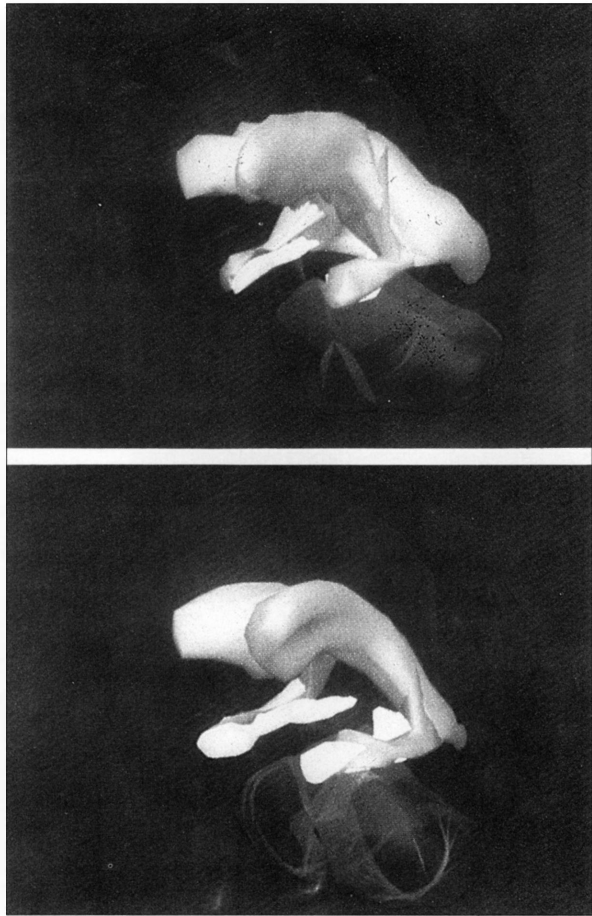
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Η λειτουργία της σύναψης στο μοριακό επίπεδο είναι αρκετά γνωστή και κατανοητή. Στις δύο μεγαλύτερες ψυχοσθέσεις, τις πιο βαριές και πιο βασανιστικές για τον άνθρωπο, που είναι η σχιζοφρένεια και η μανιοκατάθλιψη, τα φάρμακα που δρουν ευεργετικά και στις δύο νόσους, δρουν ακριβώς σε διάφορα στάδια της σύναψης, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι η βλάβη εντοπίζεται εκεί.

Αλλά ας γυρίσουμε λίγο πίσω. Η εικόνα 12 είναι ένα παραισθησιακό αυτοπορταίτο ενός ανθρώπου που πάσχει από σχιζοφρένεια και βρίσκεται σε κρίση. Νομίζω ότι είναι πάρα πολύ εκφραστικό, και μπορεί να δείξει, αφενός μεν την ένταση και την γοητεία της οπτικής αντίληψης που έχουν αυτά τα άτομα, αλλά αφ' ετέρου τον πόνο, την αγωνία και την αδυναμία σωστής αντίληψης των πραγμάτων από την οποία πάσχουν όταν βρίσκονται σε κρίση. Δεν είμαι γιατρός και δε θα αναφερθώ σε κλινικά θέματα, αλλά νομίζω ότι μπορούμε να δεχθούμε ότι το κυριώτερο και το πιο έντονο σύμπτωμα της σχιζοφρένειας είναι οι παραισθήσεις.

Σήμερα νομίζω, ότι μπορούμε να πούμε με αρκετή σιγουριά ότι η έκφραση της νόσου είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης κάποιου βιολογικού υποστρώματος με εξωτερικά ερεθίσματα. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, ότι πολλές βιολογικές παράμετροι είναι διαταραγμένες. Για παράδειγμα στην εικόνα 13 φαίνονται αναπαραστάσεις από μαγνητικές τομογραφίες, που τα δεδομένα τους έχουν υποστεί επεξεργασία

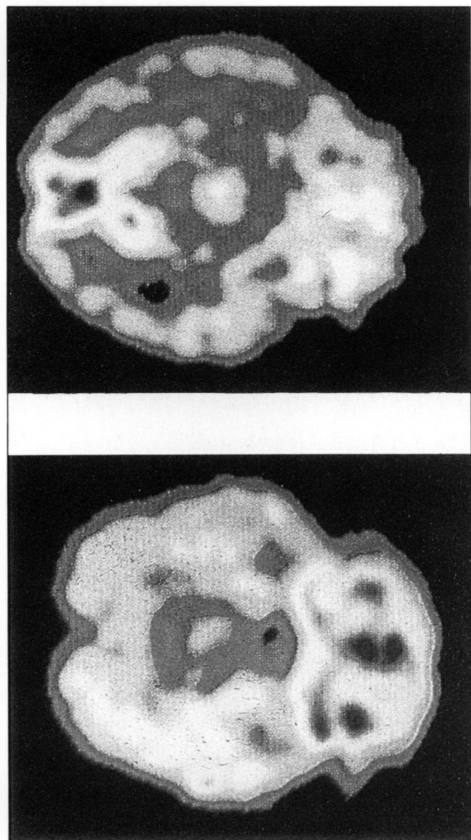
μέσω κομπούτερ. Οι κίτρινες περιοχές είναι ο ιππόκαμπος κι οι γκριζες δομές, είναι οι κοιλίες του εγκεφάλου. Μέσα στον εγκέφαλο υπάρχουν κάποιοι κενοί χώροι, που λέγονται κοιλίες μέσα στις οποίες κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αν παρατηρήσει κανείς η πάνω εικόνα είναι από εγκέφαλο ατόμου που πάσχει από σχιζοφρένεια, ενώ η κάτω είναι από φυσιολογικό άτομο. Όπως φαίνεται ο ιππόκαμπος είναι πάρα πολύ μικρός, είναι συρρικνωμένος, είναι πολύ μικρότερος του φυσιολογικού και οι κοιλίες είναι φουσκωμένες, έχουν μεγαλύτερο μέγεθος και είναι σε διάταξη. Εκτός από τέτοια ευρήματα, υπάρχουν σε άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια αλλαγές και σ' άλλες βιολογικές παραμέτρους. Η εικόνα 14 είναι από PET, δηλαδή Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων που είναι μια άλλη σύγχρονη απεικονιστική μέθοδος. Η εικόνα αυτή είναι από άτομα, στα οποία έχουν πει να συγκεντρώσουν την προσοχή τους σε μια πράξη, ή στο διάβασμα κάποιου κειμένου. Στο φυσιολογικό άτομο, (επάνω) όπως φαίνεται, υπάρχει μία κίτρινη περιοχή. Η τεχνική είναι τέτοια, που η περιοχή αντικατοπτρίζει αυξημένο μεταβολισμό γλυκόζης στο προμετωπιαίο λοβό, στο φλοιό, δηλαδή στις περιοχές που ενέχονται σε τέτοιου είδους διαδικασία. Όπως φαίνεται ο εγκέφαλος του ατόμου που πάσχει από σχιζοφρένεια αδυνατεί να συγκεντρωθεί και δεν εμφανίζει αυτήν την εκλεκτική αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης στον προμετωπιαίο λοβό, χαρακτηριστική του φυσιολογικού ατόμου. Εκτός από τα παραπάνω, υπάρχουν μια σειρά από δεδομένα που δείχνουν ότι υπάρχει και βιολογικό υπόστρωμα στη νόσο αυτή.



Εικόνα 13

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Η εισαγωγή των ψυχοφαρμάκων στην κλινική πράξη θα πρέπει κανείς να πει, ότι ήταν μια επανάσταση, αντίστοιχη με αυτήν της ανακάλυψης των αντιβιοτικών. Όπως η ανακάλυψη των αντιβιοτικών στο τέλος της δεκαετίας του 1940 έφερε επανάσταση στην ιατρική τη δραματική μείωση των λοιμώξεων, έτσι και η εισαγωγή των ψυχοφαρμάκων πραγματικά απελευθέρωσε πολλά άτομα, τα οποία ήταν καταδικασμένα να ζουν (τρόπος του λέγειν να ζουν) σε άσυλα και τους επέτρεψε να ζουν μια σχετικά φυσιολογική ζωή. Η ανακάλυψη λοιπόν των ψυχοφαρμάκων έχει οδηγήσει στη διατύπωση πολλών



Εικόνα 14

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

υποθέσεων σχετικά με τη βιολογική βάση της σχιζοφρένειας. Για παράδειγμα η αλοπεριδόλη, ένα από τα συννηθισμένα φάρμακα που δίνεται στη σχιζοφρένεια, δρα στην πρωτεΐνη G που αντιδρά με τον υποδοχέα των μονοαμινών (εικ. 11). Έτσι προτείνεται ότι η G αυτή πρωτεΐνη δεν είναι ή δεν λειτουργεί φυσιολογικά στα σχιζοφρενικά άτομα.

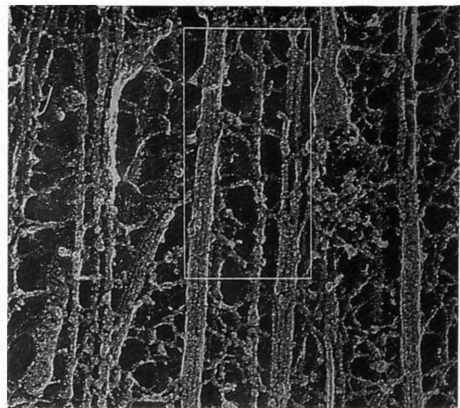
Ας αναφερθούμε και σε μια άλλη νόσο, στην κατάθλιψη, που δυστυχώς είναι αρκετά συχνή. Η συχνότητά της έχει φτάσει το 10% στον πληθυσμό. Είναι πολύ πιο συχνή στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Όταν λέμε "κατάθλιψη" μιλάμε για την κλινική οντότητα της κατάθλιψης, και όχι απλά για την έλλειψη κεφιού κι ευχάριστης διάθεσης ή κάποιας δυσφορίας ή στεναχώριας. Μιλάμε για την κλινική κατάθλιψη, η οποία είναι μια πάρα πολύ σοβαρή κατάσταση, είναι αναιρετική της φυσιολογικής λειτουργίας του ατόμου: Ο ασθενείς δεν έχει ενδιαφέρον για τη ζωή, δε μπορεί να κινητοποιηθεί να κάνει τις καθημερινές του λειτουργίες κ.ο.κ.

Πιστεύεται ότι στην κατάθλιψη υπάρχει η αντίστροφη κατάσταση της σχιζοφρένειας, δηλαδή μια υπολειτουργία της συναπτικής διεργασίας ενώ στη σχιζοφρένεια υπάρχει υπερλειτουργία. Στην περίπτωση της σχιζοφρένειας τα φάρμακα προκαλούν αναστολή, για παράδειγμα της πρωτεΐνης G που είπαμε πριν. Στην κατάθλιψη πρέπει να κινητοποιηθεί το σύστημα και τα αντικαταθλιπτικά δρουν σε όλα τα σημεία της σύνταξης (εικ. 11). Άλλα δρουν αναστέλλοντας το μεταβολισμό των μονοαμινών, ούτως ώστε να παραμένουν δραστικές στις συνάψεις περισσότερο. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, που είναι από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα, δρουν αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστικών μονοαμινών. Το λίθιο που δίνεται στη μανιοκατάθλιψη (στην περίπτωση δηλαδή που έχουμε εναλλαγές κατάθλιψης με μανία) έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τη σύνθεση μιας χημικής ουσίας που λέγεται φωσφατιδυλινοσιτόλη και που συντίθεται μετά από την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού υποδοχέα.

Επειδή όλα τα φάρμακα δρουν ακριβώς στα διάφορα σημεία της σύνταξης, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι νόσοι αυτοί οφείλονται σε βλάβη σε κάποιο ή σε πολλαπλά σημεία της συναπτικής λειτουργίας. Αυτή η σκέψη έχει οδηγήσει στην προσπάθεια να δουν εάν το γονίδιο ή τα γονίδια αυτών των ενώσεων (από τα οποία, όπως είπαμε, πολλά είναι ήδη χαρακτηρισμένα) είναι μεταλλαγμένα, δηλαδή αν αυτά τα γονίδια έχουν κάποια βλάβη, στα άτομα που έχουν σχιζοφρένεια, ή μανιοκατάθλιψη. Επιπλέον υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα, που δείχνουν ότι υπάρχει κάποια γενετική βάση στις νόσους

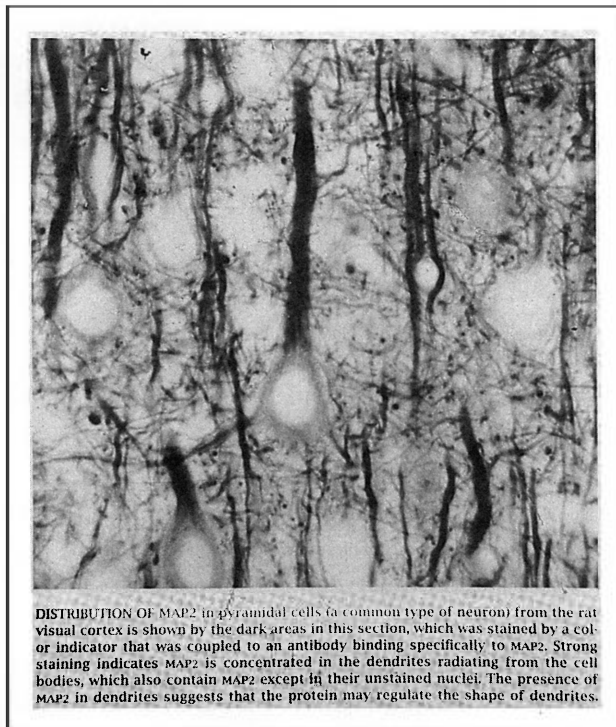
αυτές: Πρώτον οι ασθενείς αυτές είναι πιο συχνές μέσα σε ορισμένες οικογένειες· δηλαδή οι συγγενείς ενός ατόμου που πάσχει, έχουν περισσότερη πιθανότητα να πάσχουν και οι ίδιοι απ' ότι αν δεν είχαν τον άρρωστο συγγενή. Δεύτερον, σε μονοωγενή δίδυμα, ακόμα κι όταν υιοθετήθηκαν από διαφορετικές οικογένειες, όταν πάσχει το ένα από τα δύο, το άλλο έχει πολύ μεγάλη πιθανότητα ν' αρρωστήσει κι αυτό. Με αυτά τα δεδομένα, τα τελευταία χρόνια γίνονται έρευνες να βρεθεί ένα γονίδιο για κάθε νόσο. Έγινε προσπάθεια να βρεθούν τα γονίδια για τη σχιζοφρένεια και την κατάθλιψη και μάλιστα υπήρχαν αναφορές στη βιβλιογραφία. Δημοσιεύτηκε δηλαδή ότι το γονίδιο για την κατάθλιψη, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11, ενώ μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το γονίδιο για την σχιζοφρένεια βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5. Για την κατάθλιψη υπήρχαν και άλλες αναφορές για άλλα γονίδια που βρίσκονται σε άλλα χρωμοσώματα. Επειδή η κατάθλιψη είναι πιο συχνή στις γυναίκες, προσπαθούσαν να βρουν μήπως είναι στο χρωμόσωμα x. Η προσπάθεια να επαναληφθούν αυτές οι μελέτες ήταν αρνητική. Άρα διαφεύστηκαν, δε μπορούμε να πούμε ότι το γονίδιο για την κατάθλιψη είναι στο χρωμόσωμα 11 ή το γονίδιο για τη σχιζοφρένεια είναι στο χρωμόσωμα 5. Πιθανόν στο συγκεκριμένο απομονωμένο πληθυσμό που μελέτησαν να υπήρχε μια περιοχή στο χρωμόσωμα 11 ή 5 ανάλογα, που να ήταν μεταλλαγμένο και κάπως αυτό να επηρέαζε την εμφάνιση της νόσου. Αυτό μπορεί να το πει κανείς, αν και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται βασίζονται σε στατιστικές προσεγγίσεις, είναι πιθανολογικές δηλαδή, οπότε μπορεί τ' αποτελέσματα να οφείλονται στην τύχη. Αλλά ας μη θεωρήσουμε αυτό, ας πούμε ότι για τους συγκεκριμένους πληθυσμούς που έγιναν οι μελέτες ήταν σωστό, αλλά οπωσδήποτε δεν είναι γενικό. Επιπλέον έγινε προσπάθεια να δουν αν τα γονίδια των πρωτεϊνών που συνθέτουν ή μεταβολίζουν τους νευροδιαβιβαστές ή των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών είναι μεταλλαγμένα σε άτομα που πάσχουν είτε από κατάθλιψη, είτε από σχιζοφρένεια, ανάλογα με την περίπτωση. Τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά και εκεί πια η προσέγγιση είναι τέτοια, που μπορεί κανείς να θεωρήσει σαφώς αρνητικό το αποτέλεσμα. Σήμερα λοιπόν μπορούμε να πούμε, ότι δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποιο γονίδιο υπεύθυνο για την μία ή την άλλη νόσο. Αυτό κατά την γνώμη μου, δεν είναι καθόλου μα καθόλου εντυπωσιακό. Εγώ προσωπικά δε θα ξεκίναγα ποτέ μια τέτοια έρευνα, ούτε θα ενθάρρυνα κάποιο νεώτερο αν με ρώταγε να κάνει μια τέτοια έρευνα. Η άποψή μου αυτή βασίζεται στο ότι σαφώς οι νόσοι αυτοί, όπως και όλη η λειτουργία του εγκεφάλου στον άνθρωπο, καθορίζεται μεν σε μεγάλο βαθμό από το βιολογικό υπόστρωμα, αλλά η λειτουργία καθορίζεται εξίσου σημαντικά και από την εμπειρία, από την πρόσληψη πληροφορίας από το περιβάλλον. Η πρόσληψη της πληροφορίας από το περιβάλλον, σε τελική ανάλυση μετατρέπεται σε χημικές διεργασίες μέσα στον εγκέφαλο, όπως θα δούμε παρακάτω.

Κάποια πολύ καινούργια δεδομένα έχουν δείξει, ότι τα αντικαταθλιπτικά, εκτός από τις δράσεις που είπαμε πριν στη σύναψη, έχουν και μία άλλη δράση, ότι φωσφορυλιώνουν, δηλαδή τροποποιούν χημικά μια πρωτεΐνη, η οποία αποτελεί συστατικό του σκελετού των νευρικών κυττάρων. Τα νευρικά κύτταρα έχουν μέσα τους κι αυτά το δικό τους σκελετό (εικ. 15)



Εικόνα 15

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



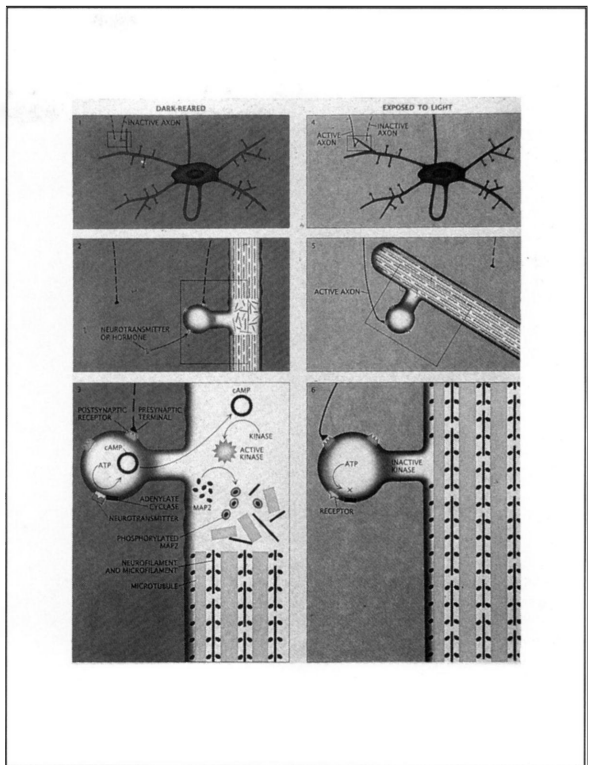
Εικόνα 16

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

που μεταξύ άλλων, τους επιτρέπει να έχουν το πολύπλοκο σχήμα: Πώς θα μπορούσαν να έχουν αυτές τις μακριές αποφυάδες αν δεν είχαν κάτι να τις κρατάει στη θέση τους. Αν δεν υπήρχε ο κυτταροσκελετός οι αποφυάδες θα συρρικνώνονταν, θα λύγιζαν, μπορεί και να έσπαγαν. Ο κυτταροσκελετός συγκροτείται από μικροσωληνίσκους και μικροϊνίδια. Χημικά ο σκελετός αυτός αποτελείται από πρωτεΐνες και μία από αυτές τις πρωτεΐνες, λέγεται MAP 2, δηλαδή πρωτεΐνη που σχετίζεται με τους μικροσωληνίσκους Νο 2. Όταν χορηγήσει κανείς αντικαταθλιπτικά χρονίως (που μόνο χρονίως δρουν τα αντικαταθλιπτικά και όχι βραχυπρόθεσμα) αυτή η πρωτεΐνη τροποποιείται χημικά, φωσφορυλιώνεται, δηλαδή της προστίθεται μια φωσφορική ομάδα. Η MAP 2 εντοπίζεται στους νευράξονες και στους δενδρίτες κι όχι στο κυρίως σώμα του νευρώνα (εικ. 16).

Η ίδια αυτή πρωτεΐνη η MAP 2 βρέθηκε ότι υφίσταται την ίδια χημική τροποποίηση, δηλαδή φωσφορυλιώνεται ανάλογα με την εμπειρία. Ποιά εμπειρία συγκεκριμένα; Ανάλογα με το αν δέχεται φωτεινά ερεθίσματα ή όχι, το πειραματόζωο, που είναι ένα γατάκι. Τα ερεθίσματα από το περιβάλλον είναι καθοριστικά στην ανάπτυξη, και σ' όλη τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Ήδη ξέρουμε σήμερα ότι μωρά που για κάποιο λόγο τα αφήνουν μόνο στο πάρκο τους όλη μέρα χωρίς να ασχολούνται μαζί τους, χωρίς να τα παίζουν, αργούν να μιλήσουν, να περπατήσουν, έχουν μια βραδύτερη του φυσιολογικού ανάπτυξη. Αν μάλιστα φτάσει κανείς σε εξεζητημένες απομονώσεις, τότε κάποιες από τις βλάβες που υφίσταται ο εγκέφαλος είναι μη ανατάξιμες. Στα ζώα, η στέρση μπορεί να γίνει πειραματικά. Μπορεί να πάρει κανείς γατάκια και να τους ράψει το βλέφαρο, ούτως ώστε να μη δέχονται φωτεινά ερεθίσματα, χωρίς να πειράζει το οπτικό σύστημα. Αργότερα, σε διάφορες χρονικές στιγμές, μπορεί να κόψει τα ράμματα και έτσι να δέχονται πάλι τα μάτια του ζώου φωτεινά ερεθίσματα. Με τέτοιου είδους πειραματικές προσεγγίσεις έχει μελετηθεί η ανάπτυξη του οπτικού συστήματος. Είναι μάλιστα μια πραγματικά εντυπωσιακή δουλειά για την οποία οι Hubel και Wiesel έχουν πάρει και το βραβείο Νόμπελ. Εμείς θα μιλήσουμε για ένα πάρα πολύ μικρό κομματάκι δουλειάς, σχετικά πρόσφατο, που δείχνει τα εξής (εικ. 17): Αν έχουμε ένα γατάκι που έχει μεγαλώσει στο σκοτάδι, τότε υπάρχουν τέτοιες συνάψεις μεταξύ των νευρώνων του, που έχει βρεθεί, ότι εκλύεται κάποιος νευροδιαβιβαστής, (δεν ξέρουμε ποι-

ός) που αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα του θέτει σε διαδικασία πολύπλοκες αντιδράσεις που έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα να φωσφορυλιωθεί η MAP 2. Η χημική αυτή τροποποίηση της MAP 2 οδηγεί στη διάσπαση των συστατικών του κυτταροσκελετού. Εάν ανοίξουμε το μάτι σ' αυτό το γατάκι, δηλαδή το εκθέσουμε σε φως, τότε γίνονται άλλες χημικές διαδικασίες, άλλες αντιδράσεις, που έχουν σαν αποτέλεσμα να αποφωσφορυλιωθεί η MAP 2 δηλαδή να πάρει την άλλη της μορφή, χωρίς τη φωσφορική ομάδα πάνω της, οπότε τότε ξανατακτοποιείται ο κυτταροσκελετός και εγκαθίσταται μια δραστική, μια λειτουργική ένωση μεταξύ των νευρώνων. Ακόμα λοιπόν και οι επιδράσεις από το περιβάλλον, οι οποίες είναι καθοριστικές, όπως είπαμε, και για την ανάπτυξη και για την λειτουργία του εγκεφάλου μεταφράζονται μέσα στα νευρικά κύτταρα σε χημικές διαδικασίες, σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων.



Εικόνα 17

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Ελπίζω τα παραδείγματα που αναφέρθηκαν να σας έπεισαν ότι η λειτουργία του εγκεφάλου, η θαυμάσιη αυτή διαδικασία που διαφοροποιεί τον άνθρωπο απ' όλους τους άλλους ζωντανούς οργανισμούς, βασίζεται σε χημικές διεργασίες, σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων. Η διαπίστωση αυτή πιστεύω ότι όχι μόνο δεν αφαιρεί τίποτε από το εντυπωσιακό στοιχείο της λειτουργίας του εγκεφάλου, αλλά αποτελεί πρόκληση στην προσπάθεια του ανθρώπου να κατανοήσει το πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος του, το όργανο του νου.

“Γήρας και Δομή του Νευρικού Συστήματος”

Ομιλήτρια: Μ. ΙΣΙΔΩΡΙΔΟΥ - ΡΑΔΟΒΙΤΣ

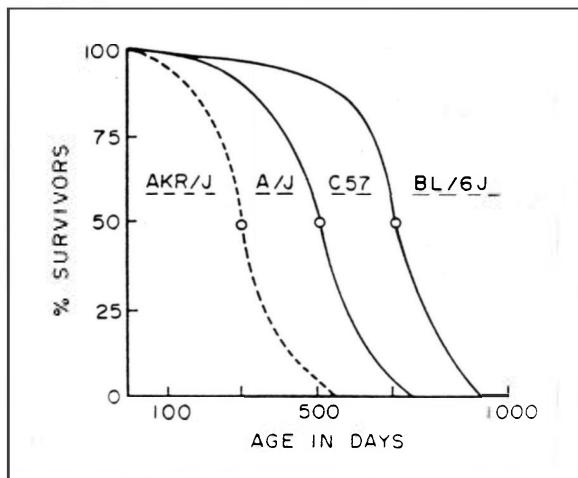
*Καθηγήτρια Ανατομίας και Βιολογίας Κυττάρου Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Illinois, Σικάγο, Η.Π.Α.,
και Γεν. Γραμμ. Ιδρύματος Θεοδώρου Θεοχάρη Κότσικα, Ινστιτούτο Νευροβιολογικών Ερευνών*

Το γήρας αποτελεί το τρίτο στάδιο του βιολογικού κύκλου κάθε ζώντος οργανισμού. Το πρώτο στάδιο είναι η ανάπτυξη, το δεύτερο είναι η ωρίμανση και το τρίτο η γήρανση, που ακολουθεί την ακμή της αναπαραγωγής σε όλους τους οργανισμούς. Το γήρας μπορεί ν' αρχίσει στο έβδομο λεπτό σ' ένα βακτηρίδιο, που ζει συνολικά 10 λεπτά πρωτού ξαναδιαίρεθεί, μπορεί ν' αρχίσει στα δύο χρόνια σ' έναν ποντικό που ζει 2 1/2 χρόνια. Έτσι βλέπουμε ότι το γήρας έχει άμεση συνάρτηση με τη διάρκεια ζωής του κάθε είδους.

Στο είδος άνθρωπος αυτή η τρίτη φάση συνήθως αρχίζει στα 65 χρόνια, αν θεωρήσουμε ότι η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανθρώπου είναι τα 100 χρόνια, η οποία είναι μια μέση τιμή στην εξέλιξη των ειδών από μια διάρκεια ζωής 180 χρόνων που έχουν οι χελώνες των νήσων Galapagos και περίπου 2-3 χρόνων που έχουν οι ποντικοί-πειραματόζωα. Σ' αυτή την τρίτη φάση γίνονται ορισμένες αλλαγές οι οποίες σταδιακά θα οδηγήσουν στο τέρμα της ζωής.

Αυτά τα τρία στάδια περιχαρακώνονται από δύο ακαριαία γεγονότα. Το ένα είναι η γέννηση και το άλλο είναι ο θάνατος. Κάθε στάδιο αυτής της πορείας του βιολογικού κύκλου έχει τις χαρακτηριστικές του αρρώστιες και πιθανές αιτίες θανάτου. Το στάδιο της ανάπτυξης έχει βασικά τις παιδικές αρρώστιες και μολύνσεις. Το στάδιο της ωριμότητας έχει καρδιαγγειακά επεισόδια, καρκίνο και θανατηφόρα αυτοκινητιστικά ατυχήματα. Βλέπουμε ότι χαρακτηριστικές αρρώστιες και αιτίες θανάτου κάθε σταδίου έχουν σχέση και με τη δραστηριότητα που έχει το άτομο σ' αυτό το στάδιο.

Για το τρίτο στάδιο, ασφαλώς, δεν θα είχαμε ιδιαίτερες απορίες, διότι είναι μια φυσιολογική εξέλιξη του ανθρώπου, που άμα η φυσική του κατάσταση είναι καλή δεν έχει λόγους να έχει σημαντικές εκπτώσεις υγείας. Γιατί όμως τώρα αρχίζει να μας απασχολεί το θέμα γήρας τόσο έντονα; Διότι με τις προόδους της επιστήμης ο μέσος όρος ζωής του ανθρώπου έχει αυξηθεί σημαντικά με αποτέλεσμα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού να εμφανίζει τις αρρώστιες που είναι χαρακτηριστικές της προχωρημένης ηλικίας όπως οι άνοιες γενικά και η νόσος του Alzheimer ειδικότερα.



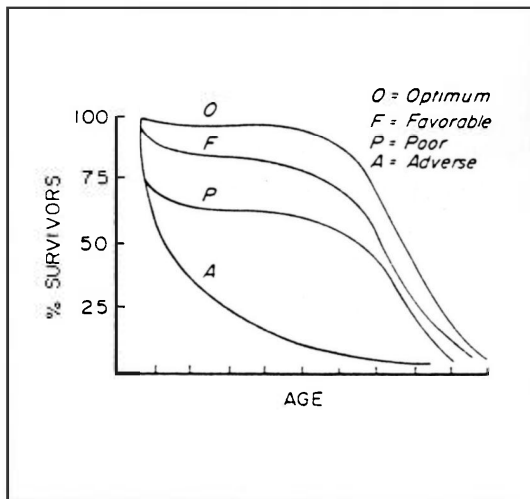
Εικόνα 1: Γενετικά προσδιορισμένο μέγιστο όριο ζωής σε τρεις ποικιλίες επιμύων του ίδιου είδους.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Είναι γνωστό ότι το μέγιστο όριο ηλικίας στο ζωικό βασίλειο είναι γενετικά προσδιορισμένο. Η εικόνα 1 δείχνει τρεις ποικιλίες ποντικών με γενετικά προσδιορισμένο διαφορετικό μέσο όρο διάρκειας ζωής καθώς και διαφορετικό μέγιστο όριο ζωής.

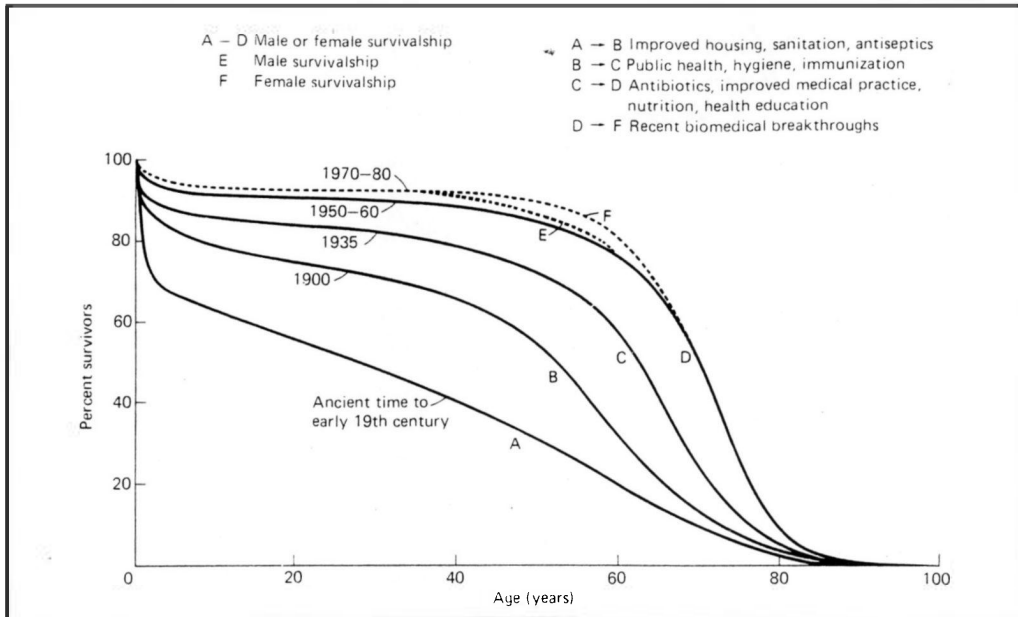
Τα 100 χρόνια είναι η μέγιστη διάρκεια ζωής για τον άνθρωπο. Όμως οι συνθήκες του περιβάλλοντος παίζουν μεγάλο ρόλο στο τι ποσοστό ατόμων επιβιώνει για κάθε ηλικία. Όπως βλέπετε στην εικόνα 2 σε αντίξοες συνθήκες ένα μικρό ποσοστό είναι ακόμα στη ζωή, σε ευνοϊκές συνθήκες ένα μεγάλο ποσοστό είναι ακόμα στη ζωή έστω κι αν η ηλικία είναι προχωρημένη.

Στην εικόνα 3, βλέπουμε πώς η βελτίωση των συνθηκών του περιβάλλοντος με την κοινωνική και επιστημονική πρόοδο αύξησε το μέσο όρο διάρκειας ζωής από τους αρχαίους χρόνους μέχρι το 1980. Όσο προχωρούμε από την καμπύλη Α στην καμπύλη Ε, δηλαδή από την αρχή του 19ου αιώνα ως το 1980, παρουσιάζονται πρόοδοι στην υγιεινή, στον τρόπο διαβίωσης, σε ανακαλύψεις φαρμάκων και εμβολίων, στο διαιτολόγιο και φτάνουμε ωστε στις πρόσφατες δεκαετίες να υπάρχει στις προχωρημένες ηλικίες ένα μεγάλο ποσοστό επιβίωσης. Όμως σ' αυτές τις μεγάλες ηλικίες παρουσιάζεται ένα άλλο πρόβλημα. Προχωρημένης ηλικίας άτομα, σε κάποιο ποσοστό, εμφανίζουν μια άλλη κατηγορία νόσων, τις άνοιες, το 70% των οποίων αντιπροσωπεύει η νόσος του Alzheimer. Κι ακριβώς επειδή ο πληθυσμός αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό ατόμων προχωρημένης ηλικίας, με πρώτη την Ιαπωνία όπου αυτή τη στιγμή υπάρχουν 3000 αιωνόβιοι, το θέμα νόσος του Alzheimer απασχολεί πολύ έντονα τη διεθνή επιστημονική κοινότητα και ως προς την αιτιολογία και ως προς την πρόληψη και ως προς την πιθανή θεραπεία.



Εικόνα 2: Μέσος όρος διάρκειας ζωής ως συνάρτηση συνθηκών του περιβάλλοντος.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

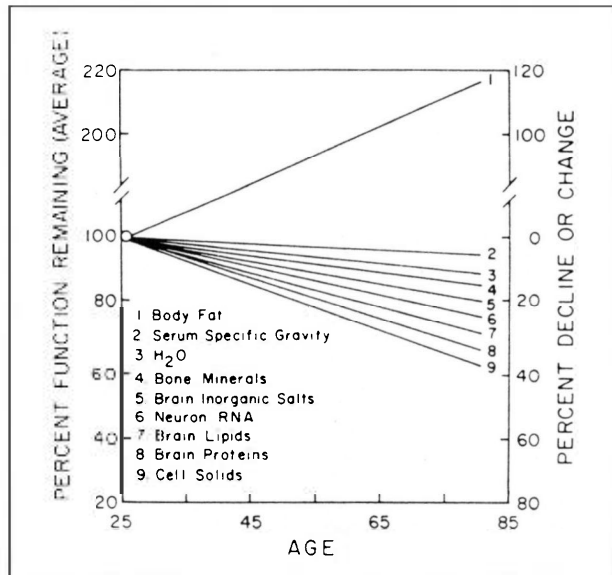


Εικόνα 3: Επίδραση βελτιώσεων στις συνθήκες διαβίωσης και υγιεινής καθώς και των ανακαλύψεων φαρμακευτικών ουσιών, στην αύξηση του μέσου όρου διάρκειας ζωής από την αρχή του αιώνα.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Αυτός είναι ένας από τους λόγους γιατί σήμερα συζητάμε αυτό το θέμα. Διότι δεν πρέπει να συγχέουμε το τρίτο στάδιο της ηλικίας, το γήρας με τις άνοιες. Οι άνοιες είναι αρρώστιες που εμφανίζονται σ' αυτό το ηλικιακό στάδιο όπως ο καρκίνος, τα εμφράγματα και τα καρδιοαγγειακά επεισόδια εμφανίζονται σε νεότερα στάδια. Στις άνοιες εμιλέκεται ο εγκέφαλος.

Εξελικτικά ο εγκέφαλος έχει πια αναλάβει στον άνθρωπο την ευθύνη της επιβίωσης και της προσαρμογής. Η λειτουργία του συμβάλλει σ' όλες τις υπόλοιπες δραστηριότητες του σώματος ώστε να θεωρείται ο εγκέφαλος ο βηματοδότης των σωματικών λειτουργιών. Απο την άλλη μεριά ο βηματοδότης της καλής λειτουργίας



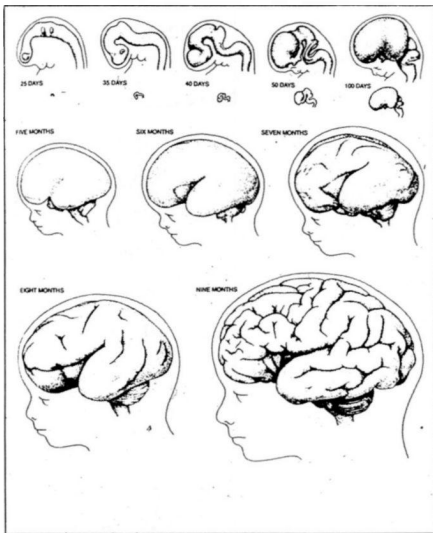
Εικόνα 4: Ποσοστό μείωσης ζωτικών μακρομορίων και άλλων συστατικών του νευρικού κυττάρου και του αίματος μεταξύ της ηλικίας των 25 και 80 ετών.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

του εγκεφάλου είναι το αγγειακό σύστημα. Επομένως η βασική μονάδα της λειτουργίας του εγκεφάλου αποτελείται από το νευρικό κύτταρο, τα νευρογλοιακά τροφικά κύτταρα και τα τριχοειδή του αγγειακού συστήματος που το περιβάλλουν.

Για την κατανόηση του τι είναι γήρας - που είναι το τρίτο στάδιο της ζωής του ατόμου - και τι είναι νόσος του Alzheimer - που είναι μια απ' τις άνοιες που εμφανίζονται σ' αυτό το στάδιο - θα περιγράψουμε τις δομές του εγκεφάλου που αλλοιώνονται διαφορετικά στις δύο περιπτώσεις.

Στην εικόνα 4 βλέπουμε το ποσοστιαίο εύρος μειώσεων ή αλλαγών ορισμένων βιοχημικών μεταβλητών που συμβαίνουν στον άνθρωπο από ηλικίας 25 μέχρι 85 ετών. Παρατηρούμε ότι τα μεγαλύτερα ελλείματα αφορούν τον εγκέφαλο, με μέγιστη μείωση των πρωτεϊνών, των νουκλεϊνικών οξέων και των λιπιδίων. Αντιθέτως παρατηρούμε τεράστιο ποσοστό αύξησης του λίπους του σώματος. Απο το δεδομέ-



Εικόνα 5: Ανάπτυξη του φλοιού από τη γονιμοποίηση έως τη γέννηση.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

νο αυτό ξεκίνησε και μια τρέχουσα άποψη ότι ο περιορισμός των θερμίδων βοηθάει στη μακροζωία. Δηλαδή όσο λιγότερο τρώει κανείς τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να ζήσει περισσότερο. Αυτό είναι δίκαιο μαχαίρι γιατί ο οργανισμός χρειάζεται όλες τις βασικές τροφές για να διατηρηθεί σε ισορροπία.

Η πορεία από το απλό στο σύμπλοκο - που είναι το διαφοροποιημένο νευρικό σύστημα - μπορεί να πάρει τον αντίστροφο δρόμο και να φτάσει στο σημείο που το άτομο να χάνει σταδιακά τις ικανότητες που του δημιούργησε η ανάπτυξη με τη σταδιακή αποδιαφοροποίηση του νευρικού του συστήματος και κυρίως του φλοιού, του πιο πολύπλοκου τμήματος του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αυτή η αντίστροφη πορεία κάνει το άτομο να συμπεριφέρεται τελικά όπως ένα νεογέννητο. Η κοινή έκφραση “ξαναμωράθηκε” περιγράφει ακριβώς αυτήν την κατάσταση που αποτελεί και το τεράστιο πρόβλημα της νόσου του Alzheimer.

Θα σας παραθέσω μια σειρά από εικόνες για να σας δείξω πώς δομείται ο φλοιός και ποιά είναι τα σημεία από τα οποία θα αποδομηθεί για να καταλήξουμε στην άνοια.

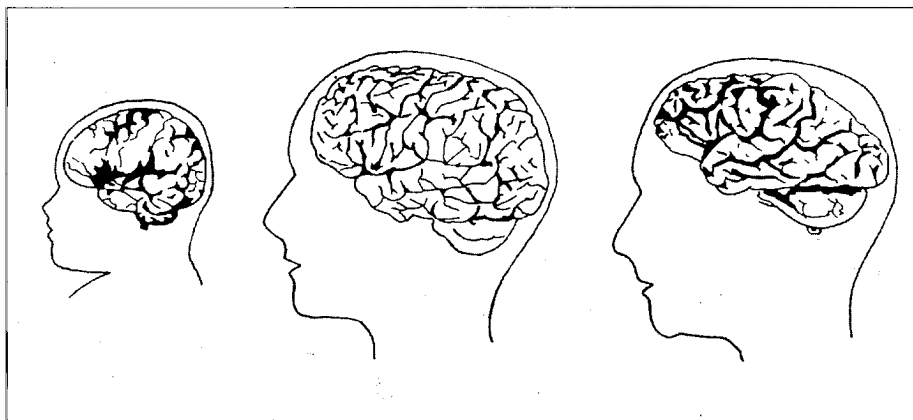
Κάτι που συμβαίνει στον άνθρωπο και που δε συμβαίνει σε κανένα άλλο είδος ακόμα και στους πολύ συγγενικούς ανθρωποειδείς πιθήκους, όπως ο χιμπατζής, είναι η διαφορετική τεράστια επέκταση του φλοιού σε σχέση με τα υπόλοιπα τμήματα του εγκεφάλου. Η εικόνα 5 δείχνει από τη γονιμοποίηση μέχρι τη γέννηση πώς αυτό το πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου αρχίζει να μεγαλώνει, να εκτείνεται και να ξεπερνάει σε ανάπτυξη όλα τ' άλλα τμήματα. Το γεγονός αυτό αναγκάζει το φλοιό ν' αναδιπλωθεί σε έλικες και αύλακες για να χωρέσει στο κρανίο.

Στη γέννηση όμως δεν είναι ώριμος ο εγκέφαλος του ανθρώπου ενώ στους ανθρωποειδείς πιθήκους το νεογνό έχει έναν αρκετά ώριμο εγκέφαλο κατάλληλο ώστε να μπορεί αυτό το μικρό ζώο να επιβιώσει μόνο του.

Πώς συνέβη ο εγκέφαλος του ανθρώπου στη γέννηση να είναι αδιαμόρφωτος κι ανώριμος; Ανέκυψε στην εξέλιξη σαν αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής: Διότι αυτή η εξελικτικά απότομη αύξηση του φλοιού που έκανε τον εγκέφαλο του ανθρώπου να γίνει τελικά πολύ μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του χιμπατζή, εάν ολοκληρωνόταν κατά την κύηση θα είχε σαν αποτέλεσμα ένα μεγάλο κρανίο που θα ήταν αδύνατο να περάσει από τη λεκάνη της μητέρας.

Επομένως στη φυσική επιλογή δεν υπήρχαν παρά δυο λύσεις, ή η γέννηση ενός νεογνού με τόσο μεγάλο κρανίο να έχει εξελικτικά και την παράλληλη εμφάνιση μεγάλης λεκάνης στη μητέρα, ή να σταματήσει η κύηση προτού ολοκληρωθεί η ανάπτυξη του εγκεφάλου, ώστε να γεννηθεί το νεογνό με μικρό κρανίο. Η πρώτη λύση ήταν ασυμβίβαστη με την όρθια βάδιση κι έτσι επικράτησε στη φυσική επιλογή η δεύτερη λύση.

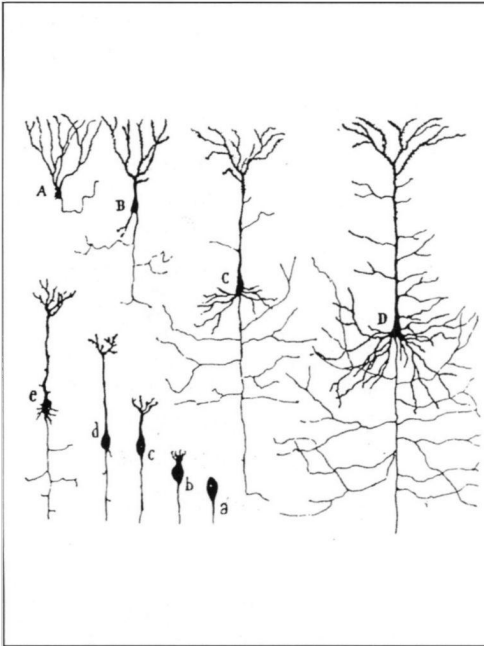
Το γεγονός αυτό ήταν καθοριστικό για τη ραγδαία εξέλιξη του ανθρωπίνου είδους. Ο ανώριμος φλοιός του νεογέννητου αναπτύσσεται κι ωριμάζει παίρνοντας ερεθίσματα από το περιβάλλον και καταγράφοντας εμπειρίες που έχουν σχέση μ' αυτό το συγκεκριμένο περιβάλλον. Δημιουργείται μια αποθήκη πληροφοριών, εμπειριών και μαθησέων που είναι εξατομικευμένη και διαφοροποιεί το κάθε άτομο απ' όλα τ' άλλα που αναπτύσσονται σ' άλλα περιβάλλοντα. Επίσης η αναγκαστικά πλήρης εξάρτηση του νεογέννητου από τη μητέρα ή την τροφό δίνει τη δυνατότητα ν' αναπτυχθούν συναισθηματικοί δεσμοί, που είναι η βάση της πυρηνικής οικογένειας, ακόμα και στις πρωτόγονες κοινωνίες.



Εικόνα 6: Συγκριτικό μέγεθος εγκεφάλων (από αριστερά προς τα δεξιά) παιδιού, ενήλικα και γέροντα.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Όλες οι εμπειρίες κι όλα τα ερεθίσματα που προέρχονται από τον εξωτερικό κόσμο κι ως γνωστόν επάγουν την ανατομική ανάπτυξη του φλοιού, δημιουργούν ένα πολύπλοκο οικοδόμημα πληροφοριών, που μπορεί να διακινούνται και μέσα στον εγκέφαλο και προς το σώμα. Στη μεγάλη ανάπτυξη του



Εικόνα 7

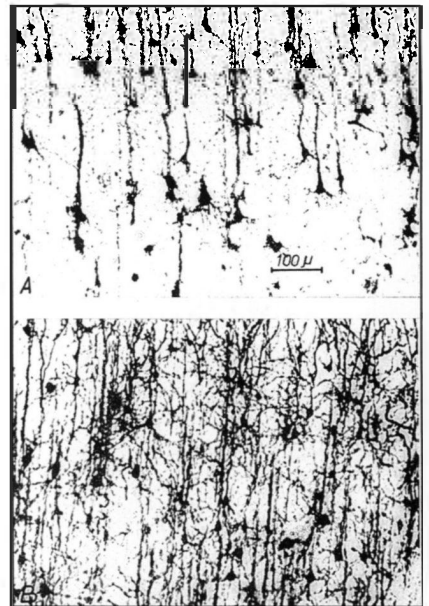
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Όλες οι καθαρά επιβιωτικές λειτουργίες, αυτοσυντηρητικές κι αναπαραγωγής, μπορεί να εκτελούνται από τις υποφλοιώδεις περιοχές. Όμως ο φλοιός δίνει αυτή την τεράστια ικανότητα του λόγου και του διαλογισμού που έχει ο άνθρωπος και που δεν έχουν ακόμα και οι ανθρωποειδείς πίθηκοι. Είναι ενδιαφέρον ότι η νόσος του Alzheimer εκτός από το είδος άνθρωπος δεν εμφανίζεται σε άλλα είδη, άρα είναι στενά συνδεδεμένη με τις φλοιικές λειτουργίες.

Τα σημαντικότερα νευρικά κύτταρα του φλοιού είναι οι πυραμιδικοί νευρώνες που η μορφολογία τους στον άνθρωπο και στα κατώτερα ζώα φαίνεται στην εικόνα 7. Είναι τοποθετημένοι κάθετα προς την επιφάνεια του κρανίου και είναι αυτοί ακριβώς που δέχονται τις πληροφορίες από το περιβάλλον, που κάνουν τις κατάλληλες καταγραφές κι επικοινωνούν με τα υπόλοιπα τμήματα του εγκεφάλου. Στη λειτουργία αυτών των νευρώνων οφείλεται το πλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ). Η διαφορετική δραστηριότητα των κλάδων που βλέπουμε στην εικόνα 7, δηλαδή των δενδριτών, έχει σαν αποτέλεσμα διαφορετικές διακυμάνσεις στο ΗΕΓ από τις οποίες μπορούμε να διαγνώσουμε την κατάσταση υγείας και το επίπεδο λειτουργίας του φλοιού.

φλοιού στον άνθρωπο, οφείλεται και η ικανότητα σκέψης και συλλογισμού, που είναι επεξεργασία και διακίνηση πληροφοριών μεταξύ φλοιικών περιοχών.

Στην εικόνα 6 βλέπουμε συγκριτικά τα μεγέθη αναπτυσσόμενου παιδικού εγκεφάλου αριστερά, διαφοροποιημένου ωρίμου εγκεφάλου στη μέση και δεξιά ατροφικού εγκεφάλου στο γήρας. Στο τρίτο στάδιο της ζωής αυτό που δείχνει σαν ατροφία, είτε στις απεικονιστικές μεθόδους είτε στο σχεδιάγραμμα της εικόνας 6 σημαίνει μικρότερο μέγεθος. Αυτό δεν είναι αναγκαστικά παθολογικό εάν παράλληλα δεν υπάρχουν ιστικές βλάβες στον εγκεφαλικό φλοιό. Τέτοιες βλάβες διαπιστώνονται στις άνοιες και κυρίως στη νόσο του Alzheimer. Από τα παραπάνω θέλω να τονίσω ότι δεν πρέπει να συγχέουμε το γήρας με τις άνοιες.

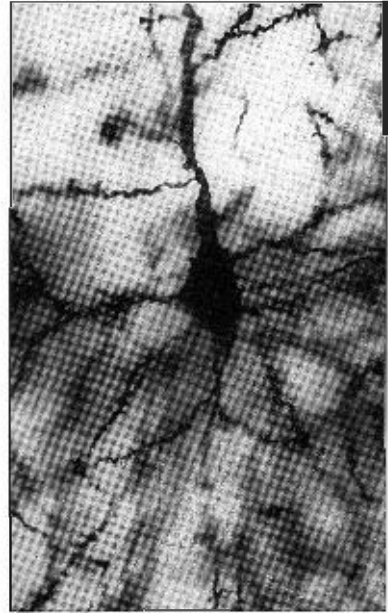


Εικόνα 8: Φλοιός νεογέννητου (άνω) και φλοιός βρέφους 6 μηνών (κάτω)

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



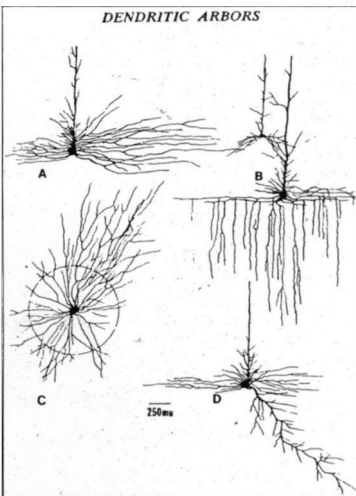
Εικόνα 9 : Πυραμιδικά κύτταρα σε φλοιό νεογέννητου.
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



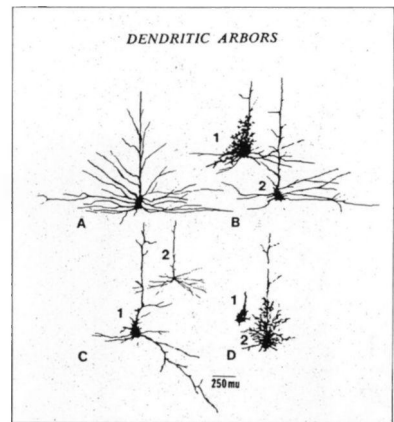
Εικόνα 10: Πυραμιδικό κύτταρο σε φλοιό βρέφους 10 ημερών.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Στις εικόνες 8,9 και 10 βλέπουμε τη μορφή των πυραμιδικών νευρώνων τη στιγμή της γέννησης και μετά από 6 μήνες. Στην αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των δενδριτών ανά κύτταρο (Εικ. 8, 10), κατά την ανάπτυξη, οφείλονται οι μεταξύ νευρώνων διασυνδέσεις, άρα και η επικοινωνία και ο σχηματισμός των νευρωνικών δικτύων που διατρέχουν τον εγκέφαλο από τη μία άκρη στην άλλη.

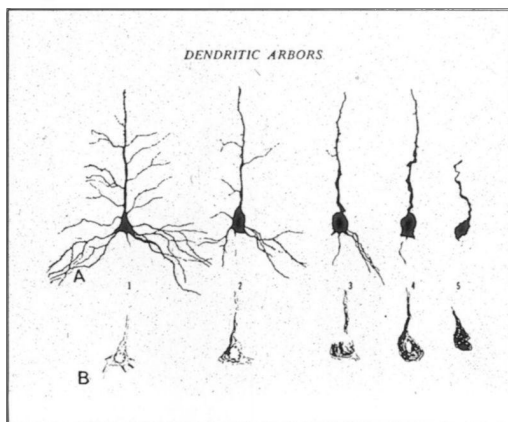


Εικόνα 11: Δενδρίτες αντιπροσωπευτικών νευρώνων φλοιού ώριμου φυσιολογικού εγκεφάλου.
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



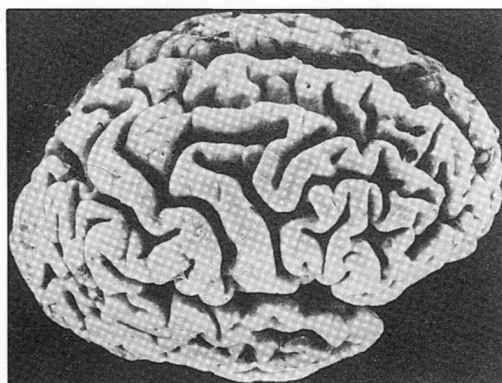
Εικόνα 12: Δενδρίτες αντιπροσωπευτικών νευρώνων φλοιού γηρασμένου φυσιολογικού εγκεφάλου.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

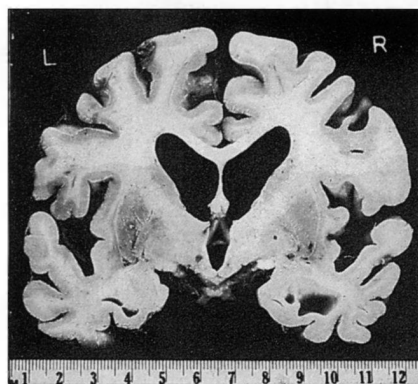


Εικόνα 13
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

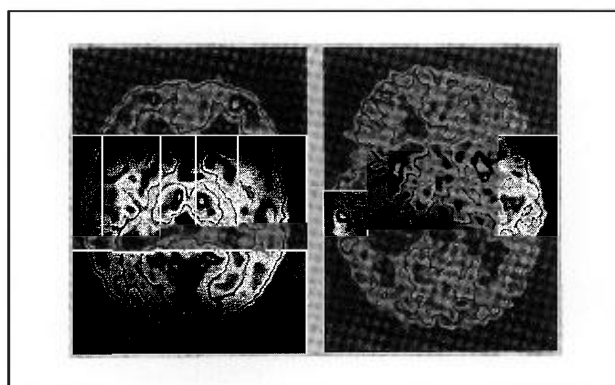
Τα σημεία επαφής πάνω στους δενδρίτες ονομάζονται συνάψεις και αριθμούν περίπου 50.000 ανά κύτταρο. Αν σκεφτούμε ότι στο φλοιό εντοπίζονται περίπου 44 δισεκατομμύρια τέτοια κύτταρα διαπιστώνουμε την απέραντη πολυπλοκότητα αυτού του οργάνου. Η εικόνα 11 παρουσιάζει αντιπροσωπευτικά κύτταρα του φλοιού σε φυσιολογικό εγκέφαλο. Στο μεν γήρας (Εικ. 12) παρατηρείται μία μείωση του μήκους των δενδριτών στα διάφορα κύτταρα του φλοιού, συγκρινόμενα με αυτά της ώριμης ηλικίας (Εικ. 11). Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη μείωση του ενεργειακού μεταβολισμού, δηλαδή της παραγωγής ATP που είναι αναγκαία για τη



Εικόνα 14
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



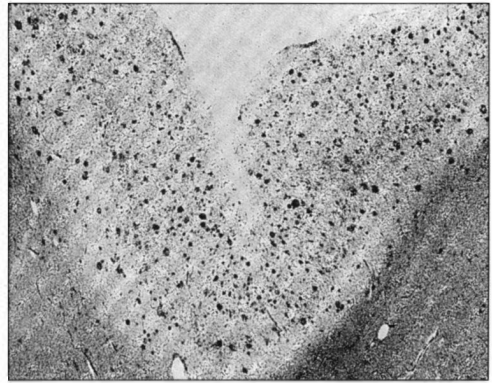
Εικόνα 15
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



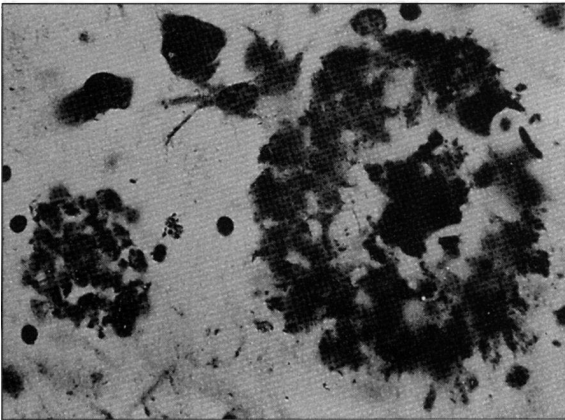
Εικόνα 16
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

διατήρηση αυτών των μεγάλων αποφυσάδων. Η μείωση του νευρωνικού μεταβολισμού τονίζεται από την αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των νευρογλοιακών-τροφικών κυττάρων που περιβάλλουν τα πυραμδικά (Εικ. 12). Έτσι αυτά διατηρούνται στη ζωή έστω και σε κάποια μειονεκτική ατροφική κατάσταση. Εφόσον οι διασυνδέσεις μεταξύ τους δεν έχουν χαθεί, οι λειτουργίες του φλοιού συνεχίζονται κανονικά.

Στη νόσο του Alzheimer (Εικ. 13, άνω σειρά) παρατηρείται όχι μόνο μείωση του μήκους αλλά και σταδιακή ελάττωση του αριθμού των δενδριτών μέχρι τελικής εξαφάνισης. Έτσι χάνεται η επαφή μεταξύ κυττάρων. Παράλληλα, παραγωγή παθολογικών ουσιών στο εσωτερικό των νευρώνων (Εικ. 13, κάτω σειρά) εμποδίζουν το κύτταρο να συντηρηθεί και τελικά εκφυλίζεται. Άρα η πορεία προς το γήρας είναι τελείως διαφορετική από την πορεία προς τη νόσο του Alzheimer όπου οι φλοιικές λειτουργίες σταδιακά εξαφανίζονται.



Εικόνα 17
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

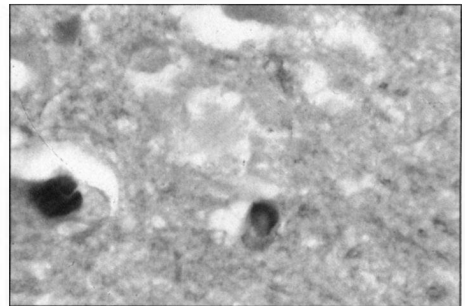


Εικόνα 18
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

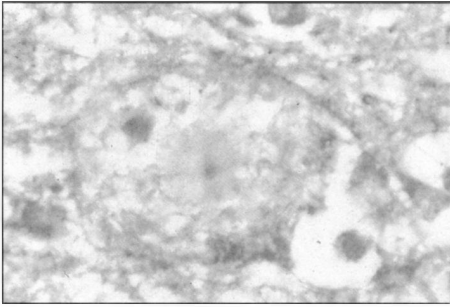
περιοχές μειωμένης λειτουργικότητας στο μετωπιαίο φλοιό εμφανίζονται με μπλέ χρώμα στην εικόνα του ασθενούς,



Εικόνα 19: Γεροντική πλάκα. Χρώση thioflavine S.
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

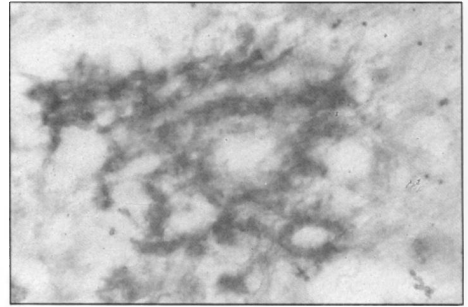


Εικόνα 20: Γένεση γεροντικής πλάκας: συσσώρευση αμυλοειδούς σε μικρό κυκλικό χώρο. Κυανούν της ανιλίνης σε χρώση Mallory.
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).



Εικόνα 21: Ωριμη γεροντική πλάκα: πυρήνας αμυλοειδούς στο κέντρο μεγάλου κύκλου με νευρίτες. Χρώση Mallory.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

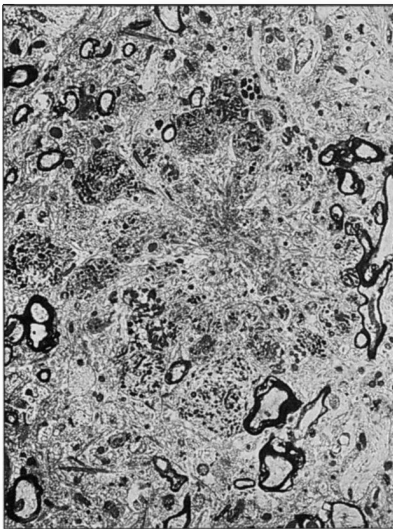


Εικόνα 22: Κατανομή αντισώματος της ουμπικουΐνης σε ώριμη γεροντική πλάκα.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Στην εικόνα 17 βλέπουμε τομή ενός τμήματος του φλοιού που αντιπροσωπεύει μία αύλακα και δύο έλικες. Ολο το πάχος του φλοιού καταλαμβάνεται, σ' αυτή την μεγέθυνση, από μικρές μαύρες κουκίδες, που όπως θα δούμε σε μεγαλύτερη μεγέθυνση, αντιπροσωπεύουν τις αργυρόφιλες γεροντικές πλάκες

(Εικ. 18). Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση αυτών των σχηματισμών μας έχει βοηθήσει να κατανοήσουμε την αιτιοπαθγένεια της νόσου. Η γεροντική πλάκα παρουσιάζεται σαν μία ρόδα με ένα πυκνό κέντρο (Εικ. 18), που με τη φθορίζουσα χρωστική Thioflavine S (Εικ. 19) αποδεικνύεται ότι αποτελείται από αμυλοειδές. Το αμυλοειδές είναι μία ειδική πρωτεΐνη που συσσωρεύεται στη νόσο του Alzheimer και θεωρείται η αιτία της νόσου. Με αυτή τη χρωστική μπορούμε να χαρτογραφίσουμε το φλοιό και να υπολογίσουμε την πυκνότητα των γεροντικών πλακών άρα και το βαθμό παθολογικής αλλοίωσης του εγκεφάλου.

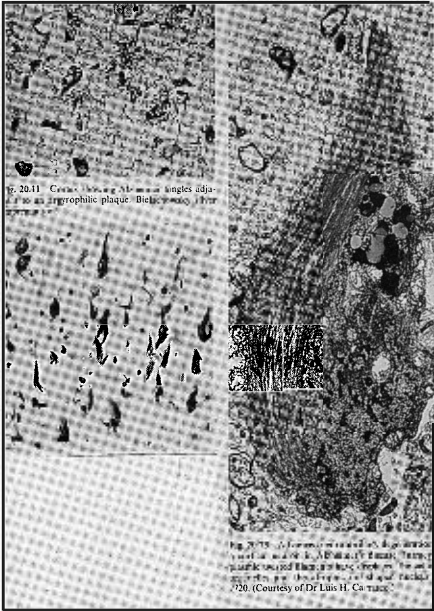


Εικόνα 23

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Η γένεση της γεροντικής πλάκας ξεκινάει από μικρή συσσώρευση αμυλοειδούς σε εξωκυττάρια περιοχή του φλοιού. Το αμυλοειδές εντοπίζεται με τη χρωστική κυανούνης της ανιλίνης (Εικ. 20), η οποία έχει αποκλειστική συνάφεια με αυτή την πρωτεΐνη και με κανένα άλλο συστατικό της αναπτυσσόμενης γεροντικής πλάκας (Εικ. 21).

Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν προσδιορίσει, εκτός του αμυλοειδούς, και άλλα συστατικά της γεροντικής πλάκας όπως χρωμογρανίνη Α, που φυσιολογικά ανευρίσκεται σε νοραδρενεργικούς νευρώνες και ουμπικουΐνη, που ανήκει στην ομάδα των πρωτεϊνών του stress (HSP) (Εικ. 22). Πράγματι, γενετικές μελέτες έχουν προσδιορίσει ανωμαλίες : α) στο χρωματόσωμα 21 όπου εδράζεται το γονίδιο που έχει σχέση με το αμυλοειδές και β) στο χρωματόσωμα 14 όπου εδράζεται οικογένεια γονιδίων που έχει σχέση με τις πρωτεΐνες του stress. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την άποψη ότι η νόσος του



Εικόνα 24

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Alzheimer είναι γενετικά προσδιορισμένη.

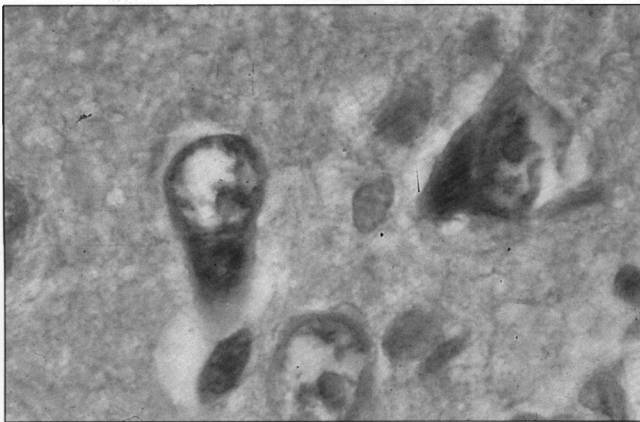
Μελέτες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ήδη από τη δεκαετία του 1970, έχουν αποκάλυψει τη λεπτή δομή των γεροντικών πλακών (Εικ.23). Το κέντρο της πλάκας καταλαμβάνεται από ινίδια αμυλοειδούς, που αντιστοιχούν στη θετική χρώση με το κυανού της ανιλίνης (Εικ. 20 και 21) στο οπτικό μικροσκόπιο. Η εξωτερική περιφέρεια της πλάκας καθορίζεται από τη παρουσία εμμύλων αξόνων (Εικ. 23, τόξα) που διασχίζουν το νευροπίλημα. Το εσωτερικό της πλάκας αποτελείται από αλλοιωμένες κυτταρικές αποφυάδες (νευρίτες) που περιέχουν πολλά έγκλειστα.



Εικόνα 25: Ιππόκαμπος ατόμου με νόσο Alzheimer. Εντόπιση νευροϊνιδιακών πλεγμάτων με χρώση thioflavine S.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

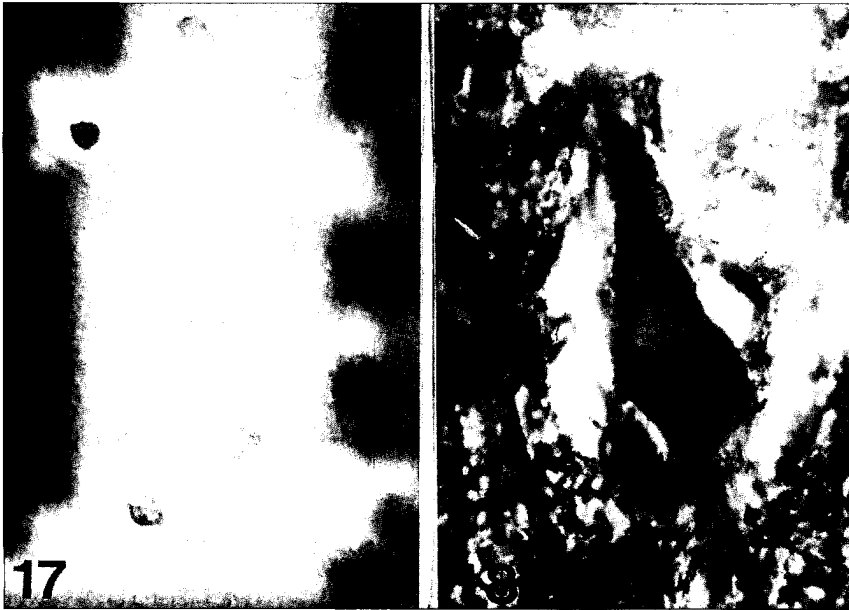
Η ταυτότητα αυτών των αποφυάδων έχει πρόσφατα προσδιοριστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων: είναι δενδρίτες, ίνες νευρογλοίας, καθώς και τμήματα αμύλων αξόνων που προέρχονται μεταξύ των άλλων και από νοραδρενεργικά και άλλα αμινικά κύτταρα. Από αυτά τα ευρήματα είναι



Εικόνα 26 : Ιππόκαμπος ατόμου με νόσο Alzheimer. Εντόπιση νευροϊνιδιακών πλεγμάτων στα πυραμιδικά κύτταρα με αντίσωμα ουμικουτίνης.

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

εμφανές ότι σ' αυτές τις περιοχές έχει αλλοιωθεί η συναπτική λειτουργία και έχει διακοπεί η φυσιολογική διακίνηση πληροφοριών στο φλοιό. Οι άξονες που εμπλέκονται δεν είναι μόνο τοπικής προελεύσεως αλλά προέρχονται και από σημαντικές υποφλοιώδεις περιοχές και προβάλλουν σε μεγάλες εκτάσεις του φλοιού. Αρα, κάθε γεροντική πλάκα δημιουργεί δυσλειτουργίες και πέραν του σημείου όπου ευρίσκεται.



Εικόνα 27 : Πυραμιδικοί νευρώνες μετωπιαίου φλοιού ατόμου με νόσο Alzheimer (αριστερά) και φυσιολογικού ατόμου (δεξιά). Χρώση LFB-cresyl violet.

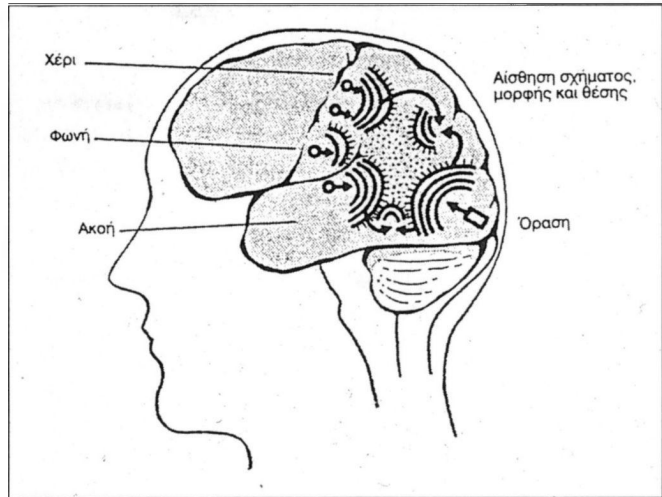
(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Εκτός των γεροντικών πλακών χαρακτηριστικό της παθολογίας της νόσου του Alzheimer είναι και η παρουσία των λεγομένων νευροϊνιδιακών πλεγμάτων που συσσωρεύονται στα πυραμιδικά κύτταρα κυρίως του μετωπιαίου φλοιού, του κροταφικού φλοιού και του ιπποκάμπου. Οπως και οι γεροντικές πλάκες, έτσι και τα νευροϊνιδιακά πλέγματα είναι αργυρόφιλα και εύκολα εντοιίζονται στο οπτικό μικροσκόπιο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζονται σαν δέσμες ινιδίων με μία μοναδική ελικοειδή λεπτή δομή που είναι διαγνωστική για τη νόσο (Εικ. 24). Τα νευροϊνιδιακά πλέγματα περιέχουν αμυλοειδές (Εικ. 25) καθώς και ουμπικουΐτινη (Εικ. 26).

Πρόσφατες μελέτες στον τομέα της Γενετικής και της Μοριακής Βιολογίας εμπλέκουν ανωμαλία μιας πρωτεΐνης του ορού, της απολιποπρωτεΐνης E, στην αιτιοπαθογένεια της νόσου του Alzheimer. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης αυτής ευρίσκεται στο χρωματόσωμα 19. Ο ρόλος της απολιποπρωτεΐνης E είναι η δέσμευση της χοληστερίνης και η μεταφορά της στον εγκεφαλικό ιστό. Έτσι συμβάλλει στη συντήρηση, στην ανανέωση και στη λειτουργικότητα των κυτταρικών μεμβρανών, στα λιποπρωτεϊνικά σύμπλοκα, των οποίων ενσωματώνεται φυσιολογικά η χοληστερίνη.

Στη νόσο του Alzheimer μετάλλαξη του γονιδίου στο χρωματόσωμα 19 θεωρείται υπεύθυνη για τη μειωμένη ικανότητα της απολιποπρωτεΐνης E να δεσμεύει τη χοληστερίνη. Κάτι τέτοιο θα είχε σαν αποτέλεσμα μία τάση ρευστοποίησης των κυτταρικών μεμβρανών. Η ρευστοποίηση των μεμβρανών από έλλειψη χοληστερίνης έχει επιπτώσεις στην δομή των συνάψεων, στους υποδοχείς των νευρομεταβιβαστών και στη λειτουργία των μεμβρανικών ενζύμων, άρα και στην πρόσληψη και στη μεταβίβαση πληροφοριών. Στο νεκροτομικό υλικό φλοιών από άτομα με νόσο του Alzheimer, που έχουμε μελετήσει

στο εργαστήριό μας, διαπιστώσαμε με ιστοχημικές μεθόδους, τα αποτελέσματα της αποδιοργάνωσης των λιποπρωτεϊνών, λόγω έλλειψης χοληστερίνης, δηλαδή την απελευθέρωση φωσφολιπιδίων μέσα σε νευρώνες και σε αποφυάδες. Αυτό αναδεικνύεται στην εικόνα 27, όπου αριστερά φαίνεται το παθολογικό κύτταρο και δεξιά το φυσιολογικό. Αυτό μας το εύρημα στο κυτταρικό επίπεδο υποστηρίζει επίσης την εμπλοκή της απολιποπρωτεΐνης E στη νόσο του Alzheimer.



Εικόνα 28

(Βλέπε και παράρτημα έγχρωμων φωτογραφιών).

Το κύριο συμπέρασμα για τη νόσο του Alzheimer είναι ότι ο κοινός παρονομαστής των αλλοιώσεων, σε όλα τα επίπεδα που περιγράψαμε, είναι η μονόδρομη και μη αναστρέψιμη έκπτωση των μηχανισμών πρόσληψης και μεταβίβασης πληροφοριών. Πόσο η έκπτωση αυτή μπορεί να επηρεάσει την κανονική λειτουργία ολόκληρου του εγκεφάλου και να αποδιοργανώσει την προσωπικότητα και τις επιβιωτικές λειτουργίες του ατόμου υποδεικνύεται διαγραμματικά στην εικόνα 28.

Κλείνοντας, θα ήθελα να καταλήξω σε μερικά συμπεράσματα για το γήρας, που το ξεχωρίζουν από τη νόσο του Alzheimer :

1) Στο γήρας υπάρχουν αλλαγές στους διαφόρους πληθυσμούς των κυττάρων, στον εγκέφαλο και ειδικά στο φλοιό. Μειώνεται το μέγεθος των πυραμδικών νευρώνων και αυξάνονται σε μέγεθος και αριθμό τα βοηθητικά αστροκύτταρα που περιέχουν τροφικούς παράγοντες. Έτσι δίνεται η δυνατότητα εναλλακτικών βιοχημικών λύσεων για τη διατήρηση των νευρώνων και των κυκλωμάτων του φλοιού με ικανότητα διακίνησης πληροφοριών.

2) Η μακροζωία έχει ορισμένους βιοχημικούς κινδύνους. Όσο πιά πολύ ζει το άτομο τόσο μειώνεται η ικανότητα παραγωγής ενεργειακών μορίων (ATP) και τόσο αυξάνονται έκτροπες οξειδώσεις που αδρανοποιούν τα ζωτικά συστατικά του νευρικού κυττάρου. Τελευταίες εργασίες αναφέρουν ένα αντίδοτο στις οξειδώσεις που ονομάζεται Butyl FenyI Nitron. Η χορήγησή του σε πειραματόζωα επιφέρει μία παροδική αναστολή της διαδικασίας της γήρανσης που συνεχίζεται κανονικά μόλις διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου.

3) Καμία από τις αλλοιώσεις που έχουμε περιγράψει στο γήρας δεν δείχνει να επηρεάζει τη διανοητική λειτουργία. Παρ' όλο που το 30% των κυττάρων σε διάφορες περιοχές λείπει, ακόμα και η έκπτωση αυτή δεν έχει λειτουργικές παρενέργειες. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) δείχνει ότι ο εγκέφαλος υγιών ατόμων ηλικίας 80 ετών είναι σχεδόν τόσο δραστήριος όσο και ο εγκέφαλος των 20

ετών. Αυτό δείχνει ότι ο εγκέφαλος έχει μεγάλες παρακαταθήκες και έτσι ανέχεται απώλειες σε νευρωνική δραστηριότητα χωρίς επιπτώσεις στη λειτουργία του.

4) Επιδημιολογικές και ψυχολογικές μελέτες παρουσιάζουν μία όμοια εικόνα. Στατιστικές εκτιμήσεις για την παρουσία άνοιας υποδεικνύουν ότι σχεδόν το 90% όλων των ατόμων μεταξύ 65 - 85 ετών δεν παρουσιάζουν άνοια, ενώ άνω των 85 ετών το ποσοστό μειώνεται στο 40%.

5) Όσα άτομα στα 70 και 80 τους χρόνια παρέμειναν σε καλή γενική υγεία παρουσίασαν μόνο ανεπαίσθητες εκπτώσεις στην εκτέλεση δοκιμασιών μνήμης, αντίληψης και λόγου. Η μόνη απόκλιση που σταθερά παρουσιάζεται σ' αυτές τις προχωρημένες ηλικίες είναι η ελάττωση της ταχύτητας ανάκλησης πληροφοριών.

Φάρμακο δεν υπάρχει για να προστατεύσει από τις επιπτώσεις της μακροζωίας, όμως υπάρχει “γιατροσόφι” : να διατηρείται κανείς σε καλή φυσική κατάσταση υγείας και έτσι να διατηρεί τη γνωσιακή του ακμή.

Αυτά ήθελα να σας πω και σας ευχαριστώ για την προσοχή σας.

Βιβλιογραφία

1. Cowan WM (1979) The development of the brain. Scientific American, September 1979, pp 57-67.
2. Goldman J. and Coté L. (1991) Aging of the Brain: Dementia of the Alzheimer's type In: Principles of Neural Science, (3rd Edition) Kandel E.R., Schwartz J. H., Jessell T.M. (Eds). Elsevier Science Publishing, New York, pp 974-983.
3. Issidorides MR and Chrysanthou-Piterou M (1990) Impairments in cognitive function and sustained motor effort in depression reflected by neuronal acidophilia and RNA aberrations in frontal and motor cortex. European Neuroscience Association, 13th Annual Meeting, Stockholm, 8-12 September.
4. Ordy J. M. and Brizzee K. R. (Eds) (1975). Neurobiology of Aging: Plenum Press, New York, pp 1-22.
5. Progress in Brain Research (1964) Vol. 4, p.p. 150-157 and p.p. 226-236, Elsevier, New York.
6. Russell W. R. and Dewar A. J. (1992) Εξηγώντας τον εγκέφαλο. Μετάφραση Β. Κουσουλάκου, Εκδόσεις Τροχάλια, Αθήνα, σελ. 44.
7. Scheibel, A. B. (1978) Structural Aspects of the Aging Brain. Aging 7 : 353-373.
8. Selkoe D. J. (1992) Aging brain, aging mind. Scientific American, September 1992, pp 97-103.
9. Tomlinson B. E. and Corsellis J. A. N. (1984) Aging and the dementias. In: Greenfield's Neuropathology, Blackwood W., McMenemey W. H., Meyer A., Norman R. M., Russell D. S. (Eds). Edward Arnold Ltd., London, pp 951-979.

Παράρτημα

Προέλευση εικόνων κειμένου:

- Οι εικόνες 1, 2, 4, 6 από βιβλιογραφική αναφορά 4.
- Η εικόνα 3 από βιβλιογραφική αναφορά 2.
- Η εικόνα 5 από βιβλιογραφική αναφορά 1.
- Η εικόνα 7 από βιβλιογραφική αναφορά.
- Οι εικόνες 8, 9, 10 από βιβλιογραφική αναφορά 5
- Οι εικόνες 11, 12, 13 από βιβλιογραφική αναφορά 7
- Οι εικόνες 14, 15, 17, 18, 23, 24 από βιβλιογραφική αναφορά 7.
- Η εικόνα 16 από βιβλιογραφική αναφορά 6.
- Οι εικόνες 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27 προέρχονται από ερευνητικές εργασίες των Μ. Ισιδώριδου, Μ. Χρυσάνθου - Πιπερού, V. Κρίηο, G. D. Pappas (από Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Dept of Anatomy & Cell Biology, Medical College, University of Illinois, Chicago).

“Ένζυμα και Ζωή”

Ομιλητής: Θ. Γ. ΣΩΤΗΡΟΥΔΗΣ

*Ερευνητής στο Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας
του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών*

Ζυμώσεις - Ιστορικό

Η καθαρά εμπειρική αξιοποίηση των φαινομένων των ζυμώσεων, όπως π.χ. στις περιπτώσεις της αλκοολικής ζύμωσης και της παρασκευής του άρτου, ανάγεται στους αρχαιότερους χρόνους. Η αλκοολική ζύμωση που προκαλείται από τη ζύμη (τους ζυμομύκητες), ο σχηματισμός δηλαδή οίνοπνεύματος και διοξειδίου του άνθρακα κατά τη διάσπαση των σακχάρων, είναι η πλέον γνωστή και αξιοποιημένη μορφή ζύμωσης. Χρησιμοποιήθηκε πρώτα για την παρασκευή αλκοολούχων ποτών και κυρίως της μπίρας και οι ιστορικά παλαιότερες ενδείξεις για το γεγονός αυτό ανάγονται σε ζωγραφικές απεικονίσεις των αρχαίων Βαβυλωνίων. Παράλληλα είναι γνωστό ότι οι αρχαίοι Αιγύπιοι θεωρούσαν το θεό Όσιρι ως ιδρυτή της ζυθοποιίας και οι Έλληνες τιμούσαν το θεό Βάκχο ως εφευρέτη της παρασκευής του οίνου. Εντούτοις μόνο κατά τα τελευταία εκατό περίπου χρόνια έγινε δυνατόν να εξηγηθούν οι βασικοί μηχανισμοί των ζυμώσεων και να καταλάβουμε ότι πίσω από τα φαινόμενα αυτά κρύβονται τα ένζυμα, δηλαδή εκείνα τα βιολογικά μακρομόρια, που σε μεγάλο βαθμό είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση και τη διατήρηση της ζωής στον πλανήτη μας.

Η πρώτη σαφής αναγνώριση ενός ενζύμου είχε ήδη γίνει γνωστή από τους Payen και Persoz στα 1833 όταν ανακάλυψαν ότι εκχυλίσματα βύνης περιείχαν μία θερμοευαίσθητη ουσία που μετέτρεπε το άμυλο σε σάκχαρο, ένα ένζυμο που σήμερα το ονομαζούμε αμυλάση. Κατά το δεύτερο ήμισυ του 19ου αιώνα δημιουργήθηκε μεγάλη διαμάχη μεταξύ του Liebig, που πίστευε ότι η ζύμωση οφείλεται στη δράση χημικών ενώσεων και του Pasteur, που θεωρούσε τη ζύμωση αναπόσπαστη ιδιότητα των ζωντανών κυττάρων. Στη διαμάχη αυτή παρεμβάλλεται το 1878 ο W.Kuhne και προτείνει το όνομα ένζυμο (εν ζύμη) με πρόθεση να δηλώσει ότι η δράση της ζύμωσης οφείλεται σε κάτι που βρίσκεται μέσα στη ζύμη και όχι στη ζύμη την ίδια. Η διαμάχη Pasteur-Liebig έφθασε στο τέλος της το 1897 όταν ο Buchner κατάφερε να αισομονώσει από εκχυλίσματα κυττάρων ζύμης (μετά από σύνθλιψη των κυττάρων υπό πίεση) το ενζυμικό σύστημα που προκαλεί τη ζύμωση, διευκρινίζοντας οριστικά ότι η ζύμωση μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς τη συμμετοχή ζώντων κυττάρων. Παρ' όλον όμως ότι η ύπαρξη ενζυμικών μορίων είχε ήδη γίνει γνωστή, οι πρώτες σοβαρές προσπάθειες για τον καθαρισμό τους άρχισαν μετά το 1920 με τον Willstatter και τους συνεργάτες του να επιτυγχάνουν τις πρώτες απομονώσεις ενζύμων μεταξύ 1922 και 1928, και τον Sumner το 1926 να κρυσταλλώνει το πρώτο ένζυμο, την ουρεάση. Κατά τα πρώτα χρόνια της ενζυμολογίας το βασικό ενδιαφέρον των ερευνητών είχε επικεντρωθεί σε ένζυμα που σχετίζονται με την πέψη και τις ζυμώσεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς, χωρίς να δοθεί μεγάλη σημασία στα ενδοκυτταρικά ένζυμα, η σοβαρή μελέτη των οποίων θα αρχίσει πολύ αργότερα, γύρω στο 1937, παρ' όλον ότι σχετικά μικρός αριθμός ενζύμων απαντά φυσιολογικά έξω από τα ζώντα κύτταρα.

Χαρακτηριστικά της ζώσης ύλης

Οι ζωντανοί οργανισμοί απαρτίζονται από μόρια “χωρίς ζωή”. Τα μόρια αυτά όταν απομονωθούν και εξετασθούν ένα- ένα ξεχωριστά υπακούουν σε όλους τους φυσικούς και χημικούς νόμους οι οποίοι καθορίζουν τη συμπεριφορά της “μή- ζώσης” ύλης. Παρ’ όλα αυτά οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν εκπληκτικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα τα οποία η συνάθροιση “μη ζώσης” ύλης δεν μπορεί να παρουσιάσει. Αυτό γιατί τα μόρια που απαρτίζουν τους ζωντανούς οργανισμούς αλληλεπιδρούν μεν σύμφωνα με τις γνωστές φυσικοχημικές αρχές που διέπουν τη συμπεριφορά της “μη ζώσης” ύλης αλλά επιπλέον και σύμφωνα με ένα άλλο σύνολο αρχών το οποίο χαρακτηρίζεται ως η Μοριακή Λογική της Ζωντανής Κατάστασης. Αυτές τις αρχές, οι οποίες δεν περιλαμβάνουν αναγκαστικά νέους φυσικούς νόμους ή δυνάμεις, πρέπει να τις δούμε σαν ένα μοναδικό σύνολο βασικών κανόνων οι οποίοι κυβερνούν τη φύση, τη λειτουργία και τις αλληλεπιδράσεις των ειδικών τύπων μορίων που απαντώνται στους ζωντανούς οργανισμούς και τους προικίζουν με την ικανότητα αυτοοργάνωσης και αυτοαντιγραφής. Τα βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ζώσης ύλης είναι:

1. Η συγκρότηση της ζώσης ύλης από “ζωντανές μονάδες” τα κύτταρα.
2. Ο μεγάλος και πολύπλοκος βαθμός οργάνωσης κυττάρων και οργανισμών με περίπλοκες εσωτερικές δομές και μεγάλη ποικιλία πολύπλοκων μορίων. Εκπληκτική ποικιλία διαφορετικών ειδών.
3. Ο συγκεκριμένος σκοπός ή λειτουργία κάθε τμήματος ενός κυττάρου ή ζωντανού οργανισμού.
4. Η ικανότητα των κυττάρων και των ζωντανών οργανισμών να αντλούν και να μετατρέπουν ενέργεια από το περιβάλλον τους την οποία χρησιμοποιούν για να δημιουργήσουν και να διατηρήσουν τις δομές τους. Παράλληλα μπορούν να εκτελέσουν άλλες μορφες χρήσιμου έργου (μηχανικό, κινητικό). Το κύτταρο επιβιώνει βραχυπρόθεσμα ανακατανέμοντας τα άτομα μορίων τα οποία παραλαμβάνει από το περιβάλλον του σχηματίζοντας έτσι νέα μόρια απαραίτητα για τη διατήρησή του. Οι χημικοί αυτοί μετασχηματισμοί αποτελούν τις χημικές αντιδράσεις του μεταβολισμού.
5. Η επιβίωση των κυττάρων μακροπρόθεσμα με την ικανότητα τους για αναπαραγωγή η οποία και αποτελεί την πεμπουσία της ζωντανής κατάστασης. Η αναπαραγωγή στηρίζεται και αυτή σ’ ένα σύνολο χημικών αντιδράσεων που έχει σαν αποτέλεσμα την αυτοαντιγραφή και τη δημιουργία απογόνων με παρόμοια βιοχημικά χαρακτηριστικά.

Τα βιομόρια τα οποία αποτελούν τα μοριακά συστατικά των κυττάρων δημιουργούνται από την αλληλεπίδραση μόνο 22 από τα 100 χημικά στοιχεία τα οποία βρίσκονται στη λιθόσφαιρα και την ατμόσφαιρα της γής. Τα τέσσερα πιο διαδεδομένα στοιχεία στους ζωντανούς οργανισμούς είναι το υδρογόνο (H), το οξυγόνο (O), ο άνθρακας (C) και το άζωτο (N), και αποτελούν περίπου το 99% της μάζας των περισσότερων κυττάρων. Τα βιομόρια των ζωντανών οργανισμών είναι διατεταγμένα σε μία ιεραρχία αυξανόμενης μοριακής πολυπλοκότητας. Όλα τα οργανικά βιομόρια προέρχονται τελικά από πολύ απλές, μικρού Μοριακού Βάρους (MB) πρόδρομες ενώσεις του περιβάλλοντος όπως το CO₂, CO, H₂O και το ατμοσφαιρικό N₂. Οι πρόδρομες αυτές ενώσεις μετατρέπονται από τη ζώσα ύλη μέσω

διαφόρων μεταβολικών ενδιάμεσων ενώσεων αυξανόμενου ΜΒ στα δομικά βιομόρια. Αυτά στη συνέχεια ενώνονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν τα μακρομόρια του κυττάρου (πρωτεΐνες, νουκλεϊνικά οξέα, πολυσακχαρίτες). Στο επόμενο επίπεδο οργάνωσης, μακρομόρια διαφορετικού είδους συνδέονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν υπερμοριακά σύμπλοκα. Στο μεγαλύτερο επίπεδο οργάνωσης στην ιεραρχία των κυτταρικών δομών διάφορα υπερμοριακά σύμπλοκα ενώνονται για να σχηματίσουν κυτταρικά οργάνidia.

Ένα ζωικό κύτταρο περιλαμβάνει διάφορα διαμερίσματα ανάλογα με λειτουργικούς τομείς μιας πόλης. Το δημαρχείο είναι ο πυρήνας όπου φυλάσσονται τα γονίδια, η τράπεζα πληροφοριών για κάθε λειτουργία του κυττάρου. Οι σταθμοί παραγωγής ενέργειας του κυττάρου είναι τα μιτοχόνδρια, τα εργοστάσια παραγωγής πρωτεϊνών αποτελούν το ενδοπλασματικό δίκτυο και τα ριβοσώματα, ενώ οι “χωματερές” των κυττάρων για την απόρριψη των απορριμάτων είναι τα λυσοσώματα. Τα εξωτερικά τείχη της “πόλης” του κυττάρου είναι η κυτταρική μεμβράνη που αποτελείται από μία διπλή στοιβάδα λιπιδικών μορίων στην οποία είναι ενσωματωμένα πρωτεΐνες και άλλα μόρια της κυτταρικής μηχανής. Η κυτταρική μεμβράνη όμως δεν είναι ένα απλό παθητικό προστατευτικό φράγμα αλλά αποτελεί τη σκηνή στην οποία λαμβάνουν χώρα διεργασίες μεγάλης σπουδαιότητας για την κυτταρική ζωή. Μέσα στο κύτταρο, πρωτεϊνικά “καλώδια” το διασχίζουν από τη μία άκρη μέχρι την άλλη, σχηματίζοντας ένα σκελετό ο οποίος αφ’ ενός μεν χρησιμεύει για τη διατήρηση του συνολικού σχήματος του κυττάρου, αφ’ ετέρου δε παρέχει δρόμους για τη μοριακή επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων περιοχών του κυττάρου.

Οι πρωτεΐνες αποτελούν τα βιομόρια εκείνα του κυττάρου με την πλέον πολύμορφη συνεισφορά στη δομή και λειτουργία της “πόλης” του κυττάρου. Ως απλές πρωτεΐνες παρέχουν την απαραίτητη δομική σταθερότητα στο κύτταρο, ή αποτελούν τα μόρια “εργάτες” επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαπερατότητας των μεμβρανών, την αναγνώριση άλλων βιομορίων και την εκτέλεση πολλών άλλων εξειδικευμένων μη καταλυτικών διεργασιών. Ως καταλύτες όμως όλων σχεδόν των χημικών αντιδράσεων που επιτελούνται στο κύτταρο, τα ένζυμα, αποτελούν τα ηγετικά “νοήμονα” μόρια που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση του κυττάρου στη ζωή.

Πρωτεΐνες - Ένζυμα

Οι πρωτεΐνες είναι ευθύγραμμη πολυμερή που δημιουργούνται από 20 αμινοξέα τα οποία συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς. Η συγκεκριμένη αλληλουχία των αμινοξέων που απαρτίζουν μία πρωτεϊνική αλυσίδα αποτελεί την πρωτοταγή δομή της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Όλα τα αμινοξέα είναι δομημένα σύμφωνα με μία βασική συγκρότηση των ατόμων τους. Ένα κεντρικό άτομο άνθρακα συνδέεται με ένα όξινο συγκρότημα ατόμων που λέγεται καρβοξυλική ομάδα (COOH), με μία βασική ομάδα, την αμινομάδα (NH_2) (ή ιμινομάδα, $-\text{NH}-$), με ένα άτομο υδρογόνου και με μία μεταβλητή ομάδα που λέγεται πλευρική αλυσίδα του αμινοξέος, ή ομάδα R. Οι πλευρικές αλυσίδες αποτελούν το χαρακτηριστικό γνώρισμα κάθε αμινοξέος. Τα αμινοξέα μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το ηλεκτρικό τους φορτίο και σύμφωνα με τη συγγένεια των πλευρικών αλυσίδων τους για τα μόρια του νερού. Έτσι έχουμε θετικά ή αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα καθώς επίσης υδρόφιλα (ιολικά) και υδρόφοβα

(μη πολικά) αμινοξέα. Ανάλογα με το μέγεθος και τη σύνθεση τους οι πρωτεΐνες αναδιπλώνονται στο χώρο σε διαφορετικές διαμορφώσεις. Μερικές είναι συμπαγείς με μία ή περισσότερες σφαιρικές περιοχές, ενώ άλλες είναι ινώδεις. Πολλές πρωτεΐνες περιέχουν μία ή περισσότερες περιοχές όπου η πολυπεπτιδική αλυσίδα παίρνει τη δομή έλικας ή πτυχωτής επιφάνειας. Χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών πρωτεϊνών είναι επίσης το ότι αποτελούνται από περισσότερες της μιας πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Οι δυνάμεις που συγκρατούν μια πρωτεΐνη στη φυσική της κατάσταση πολλές φορές “οπάνε” (αν πχ θερμάνουμε μία πρωτεΐνη ή προσθέσουμε ένα οργανικό διαλύτη). Στις περιπτώσεις αυτές η πρωτεΐνη χάνει τη φυσική της δομή στο χώρο και μετουσιώνεται. Συχνά είναι δυνατόν να επαναφέρουμε μία μετουσιωμένη πρωτεΐνη στην αρχική φυσική της δομή. Γενικά είναι παραδεκτό ότι όλη η πληροφορία η οποία χρειάζεται για να αναδιπλωθεί μία πρωτεΐνη στη φυσική της τρισδιάστατη δομή στο χώρο περιέχεται στην πρωτοταγή δομή της. Οι πρωτεΐνες δηλαδή είναι αυτοοργανούμενα μόρια τα οποία δε χρειάζονται επιπλέον παράγοντες για να αποκτήσουν τη βιολογικά δραστική διαμόρφωση τους. Τελευταία όμως πειραματικά αποτελέσματα αμφισβητούν τη γενική εφαρμογή του δόγματος αυτού με την ανακάλυψη ορισμένων πρωτεϊνών που ονομάζονται συνοδές πρωτεΐνες (chaperone proteins) και οι οποίες φαίνεται ότι βοηθούν κυτταρικές πρωτεϊνικές αλυσίδες να αναδιπλωθούν γρήγορα και με μεγάλη πιστότητα.

Η μελέτη της δομής μιας πρωτεΐνης, απαραίτητη προϋπόθεση για την κατανόηση της λειτουργίας της, περιλαμβάνει πρώτα τον καθορισμό της αλληλουχίας των αμινοξέων που συγκροτούν την πρωτοταγή δομή της πρωτεϊνικής αλυσίδας. Σε δεύτερο στάδιο γίνεται προσπάθεια να κρυσταλλωθεί η υπό εξέταση πρωτεΐνη και στη συνέχεια αναλύεται η τρισδιάστατη δομή της με τη βοήθεια της τεχνικής της κρυσταλλογραφίας ακτίνων-X.

Τα ένζυμα είναι πρωτεΐνες (με εξαίρεση, όπως θα δούμε παρακάτω, την εμφάνιση καταλυτικής συμπεριφοράς σε ορισμένες περιπτώσεις μορίων RNA) οι οποίες έχουν την ειδική λειτουργία να καταλύουν χημικές αντιδράσεις. Τα ένζυμα δηλαδή αυξάνουν την ταχύτητα με την οποία συγκεκριμένα είδη μορίων (αντιδρώντα) συγκρούονται και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με αποτέλεσμα την αναδιάταξη των ατόμων τους και την παραγωγή νέων μορίων (προϊόντα). Τα ένζυμα παίρνουν μέρος στη χημική αντίδραση αλληλεπιδρώντας με τα μόρια που πρόκειται να μετασχηματισθούν, αλλά μετά το τέλος της αντίδρασης και την απελευθέρωση των προϊόντων τα μόρια του ενζύμου βρίσκονται ξανά στην αρχική τους κατάσταση. Στους βιολογικούς οργανισμούς η καταλυτική δράση των ενζύμων είναι απαραίτητη γιατί στις θερμοκρασίες και το pH (βαθμός οξύτητας) λειτουργίας των κυττάρων οι απαραίτητες χημικές αντιδράσεις δε θα μπορούσαν να γίνουν με ταχύτητα τέτοια ώστε να στηριχθεί η εκδήλωση του φαινομένου της ζωής. Πολλά ένζυμα απαιτούν για την εκδήλωση της καταλυτικής τους δράσης την παρουσία μικρών οργανικών ή ανόργανων μορίων τα οποία συνδέονται στενά με την πρωτεΐνη του ενζύμου και ονομάζονται συμπράγοντες, προσθετικές ομάδες ή συνένζυμα. Τα μόρια με τα οποία το ένζυμο αλληλεπιδρά για να τα μετασχηματίσει σε προϊόντα ονομάζονται υποστρώματα. Η πλέον χαρακτηριστική ιδιότητα των ενζύμων είναι η εξαιρετικά μεγάλη εξειδίκευση τους για τα υποστρώματα. Η εξειδίκευση αυτή οφείλεται στην ύπαρξη μίας ειδικής περιοχής στην επιφάνεια του ενζύμου που ονομάζεται κέντρο σύνδεσης υποστρώματος. Το υποστρώμα εφαρμόζει στο κέντρο αυτό σύνδεσης όπως ένα κλειδί ταιριάζει ακριβώς με την κλειδαριά του. Παράλληλα, δίπλα ή μέσα στο κέντρο σύνδεσης

υποστρώματος, βρίσκεται μια άλλη περιοχή του ενζύμου το καταλυτικό κέντρο, που είναι υπεύθυνη για την κατάλυση της αντίδρασης από τη στιγμή που τα υποστρώματα συνδεθούν με το ειδικό κέντρο σύνδεσης. Οι δύο αυτές περιοχές, δηλαδή το κέντρο σύνδεσης υποστρώματος και το καταλυτικό κέντρο μαζί, ονομάζονται ενεργό κέντρο του ενζύμου. Πολλές αντιδράσεις στα κύτταρα δεν λαμβάνουν χώρα με σταθερή ταχύτητα και αυτό γιατί η καταλυτική δράση των ενζύμων που συμμετέχουν ρυθμίζεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε η ποσότητα των προϊόντων της αντίδρασης να εκπληρώνει τις ανάγκες του κυττάρου. Η ρύθμιση μπορεί να είναι αναστολή ή αύξηση (ενεργοποίηση) της συγκεκριμένης ενζυμικής δράσης και επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση του ενζύμου με συγκεκριμένα οργανικά (μικρά ή μεγαλομόρια) ή ανόργανα μόρια τα οποία ονομάζονται αντίστοιχα αναστολείς και ενεργοποιητές. Πολλοί αναστολείς ενζύμων έχουν παρόμοια χημική δομή με αυτή του υποστρώματος και συναγωνίζονται με το υπόστρωμα ποιο θα δεθεί στο ενεργό κέντρο. Σε ορισμένα ένζυμα υπάρχει μία άλλη περιοχή στο πρωτεϊνικό μόριο του ενζύμου, η οποία δεν είναι ούτε το κέντρο σύνδεσης του υποστρώματος ούτε το καταλυτικό κέντρο αλλά βρίσκεται κάπου αλλού επάνω στο μόριο του ενζύμου. Το κέντρο αυτό ονομάζεται αλλοστερικό κέντρο και σ' αυτό συνδέονται ορισμένα μόρια, οι αλλοστερικοί τροποποιητές. Αποτέλεσμα της σύνδεσης των αλλοστερικών τροποποιητών στα αλλοστερικά κέντρα του ενζύμου είναι η αλλαγή στη διαμόρφωση περιοχών του ενεργού κέντρου με αποτέλεσμα την αλλοστερική αναστολή ή την αλλοστερική ενεργοποίηση του ενζύμου.

Η τεράστια αύξηση του αριθμού των γνωστών ενζύμων δημιούργησε αναπόφευκτα πολλές δυσκολίες στην ονοματολογία τους. Το 1955, μία διεθνής επιτροπή αποφάσισε να καθορίσει τους κανόνες για την ταξινόμηση και την ονοματολογία των ενζύμων. Σύμφωνα με τους κανόνες αυτούς, τα ένζυμα ταξινομούνται σύμφωνα με τον τύπο της αντίδρασης την οποία καταλύουν και όχι σύμφωνα με τις ιδιότητές τους (μέγεθος, δομή, προέλευση ή απάτηση ενός συνενζύμου). Στην ονομασία ενός ενζύμου πρώτα αναφέρεται το υπόστρωμά του, ακολουθεί ο τύπος της αντίδρασης που καταλύεται και στη συνέχεια προστίθεται η κατάληξη -αση.

Η προέλευση των ενζύμων

Όπως είναι φυσικό, ερωτήματα σχετικά με την προέλευση της ζωής είναι άμεσα συνδεδεμένα με το ερώτημα της προέλευσης των κυτταρικών βιομορίων. Έτσι αντί να ρωτάμε γενικά πώς άρχισε η ζωή στον πλανήτη μας θεωρούμε πιο γόνιμα ερωτήματα όπως:

- Πώς προέκυψαν καθορισμένες αλληλουχίες αμινοξέων σε πολυπεπτιδικά μόρια όταν δεν υπήρχαν άλλα μακρομόρια για να κατευθύνουν τη σύνθεσή τους;
- Πώς προέκυψαν τα πρώτα ένζυμα όταν δεν υπήρχαν ένζυμα για να καταλύσουν τη σύνθεσή τους;
- Πώς προέκυψαν τα πρώτα κύτταρα όταν δεν υπήρχαν κύτταρα για να τα δημιουργήσουν;

Ο αναλυτικός αυτός τρόπος σκέψης οδήγησε τους ερευνητές τα τελευταία είκοσι χρόνια στην εκτέλεση συγκεκριμένων πειραμάτων κάτω από αβιοτικές συνθήκες με στόχο την ανάπτυξη θεωρίας για την ερμηνεία της προέλευσης του “πρωτοοργανισμού”. Τα σημαντικότερα αποτελέσματα των ερευνών αυτών είναι τα ακόλουθα:

1. Εδραιώνεται η αρχή της αυτο-οργάνωσης των αμινοξέων. Το γεγονός αυτό δίνει λύση σ’ ένα δίλημμα το οποίο είχε να κάνει με μία άποψη που επικρατούσε ευρύτατα, ότι δηλαδή το DNA υπήρξε το πρώτο πληροφοριακό μακρομόριο που δημιουργήθηκε στη γη. Τα σχετικά πειράματα έδειξαν ότι ήταν πολύ εύκολο να δημιουργηθούν συμπολυμερή αμινοξέων και μάλιστα σε θερμοκρασίες πολύ μικρότερες από 100°C, και ότι τα συμπολυμερή αυτά είχαν την πληροφορία ενζυμικών δραστηριοτήτων, πολλά από αυτά δηλαδή ήταν ένζυμα.
2. Αποδεικνύεται η αυτο-οργάνωση των θερμικών πρωτεϊνών (η πρωτεΐνοειδών όπως αλλιώς λέγονται ,πρωτεϊνών δηλαδή που προέρχονται από το συμπολυμερισμό διαφόρων αμινοξέων με θέρμανση) σε δομικούς σχηματισμούς που μοιάζουν με κύτταρα ,τις πρωτεΐνοειδείς μικροσφαίρες, κατά την επαφή τους με το νερό.
3. Αποδεικνύεται ότι οι πρωτεΐνοειδείς μικροσφαίρες έχουν πολλές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές των σύγχρονων κυττάρων. Σ’ αυτές περιλαμβάνονται: η ύπαρξη περιβλήματος διπλής στοιβάδας, η εκλεκτική διάχυση διαμέσου της διπλής στοιβάδας, η οσμωτική συμπεριφορά, η διαμερισματοποίηση, η ανάπτυξη, η επικοινωνία και κυρίως η ικανότητα αναπαραγωγής.

Συμπερασματικά, τα θερμικά πρωτεΐνοειδή με ικανότητα ενζυμικής κατάλυσης μπορούν να θεωρηθούν σαν τα πρώτα πληροφοριακά μακρομόρια, ο “ελλείπων κρίκος” μεταξύ μοριακής εξέλιξης και οργανισμικής εξέλιξης στη γη. Το γεγονός ότι τα πρωτεΐνοειδή μόρια δε μπορούν να αναπαραχθούν αποτελεί βέβαια ένα βασικό εμπόδιο στην αποδοχή ενός τέτοιου σχήματος εξέλιξης. Η δυσκολία αυτή μπορεί όμως να ξεπεραστεί αν δεχτούμε ότι η παρουσία των πληροφοριακών μακρομορίων χαρακτηρίζει ένα χαμηλότερο επίπεδο εξέλιξης απ’ αυτό της αναπαραγωγής, δηλαδή του πρωτοκυτταρικού σταδίου. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι στο στάδιο αυτό τα πληροφοριακά μακρομόρια των πρωτεΐνοειδών θα μπορούσαν να μεταφέρουν πληροφορία στα νουκλεϊνικά οξέα, στα οποία προφανώς γινόταν η αποθήκευση της πληροφορίας

Το RNA ως ένζυμο

Μέχρι πρόσφατα ήταν γενικά παραδεκτό ότι κάθε κυτταρική αντίδραση καταλύεται από βιοκαταλύτες των οποίων η χημική σύσταση ήταν πρωτεϊνική, αυτά που ονομάσαμε δηλαδή ένζυμα, ενώ η πληροφορία που ήταν απαραίτητη για το μεταβολισμό και την αναπαραγωγή του κυττάρου ήταν αποθηκευμένη στο DNA και το RNA. Τα τελευταία όμως χρόνια το καθαρό αυτό σχήμα ανατράπηκε με την ανακάλυψη ότι το RNA (ένα βιοπολυμερές του οποίου οι δομικές μονάδες δεν είναι τα αμινοξέα αλλά τα νουκλεοτίδια) μπορεί να δράσει ως ένζυμο. Αρχικά έγινε αντιληπτό ότι ένα μόριο RNA ήταν δυνατό να καταλύσει τη διάσπαση και επανασύνδεση τόσο του εαυτού του όσο και άλλων μορίων RNA, ενώ παράλληλα είχε την ικανότητα να συνθέσει ένα πολυμερές από νουκλεοτίδια. Ενδείξεις δηλαδή ότι το RNA θα μπορούσε κατ’ αρχήν να καταλύσει την αντιγραφή του εαυτού του. Η έκπληξη

όμως ήταν ακόμα μεγαλύτερη όταν τελευταία παρουσιάστηκαν πολύ πειστικές ενδείξεις ότι ένα βασικό στάδιο στη δημιουργία μιας πρωτεΐνης στο κύτταρο (ο σχηματισμός ενός πεπτιδικού δεσμού που συνδέει ένα αμινοξύ με το επόμενο) μπορεί να καταλυθεί αποκλειστικά από RNA στα κυτταρικά εργοστάσια παραγωγής πρωτεϊνών, τα ριβοσώματα. Παράλληλα δημοσιεύτηκε από άλλο εργαστήριο η ικανότητα του RNA να φτιάχνει και να σπάει τους δεσμούς που συνδέουν τα αμινοξέα με το μεταφορικό RNA, δηλαδή το μόριο που μεταφέρει τα αμινοξέα στα ριβοσώματα για να γίνει η πρωτεϊνική σύνθεση. Τα εκπληκτικά αυτά αποτελέσματα, των οποίων οι επιπτώσεις στη βιοχημεία φαίνεται ότι θα είναι σημαντικές, μας κάνουν να πιστεύουμε ότι το RNA είναι το μακρομόριο εκείνο το οποίο κάνει την περισσότερη καταλυτική δουλειά, στο ριβόσωμα και ότι οι πρωτεΐνες αποτελούν απλά το σκελετικό υπόβαθρο, η ακριβώς αντίθετη δηλαδή εικόνα απ' αυτή που είχαμε σχηματίσει αρχικά. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν εμφανώς την υπόθεση του "κόσμου του RNA" ως λύση στο κλασικό παράδοξο "η κότα ή τ' αυγό": Ποιό δημιουργήθηκε δηλαδή πρώτα, το DNA ή οι πρωτεΐνες; Στα σημερινά κύτταρα, οι πρωτεΐνες δε μπορούν να υπάρξουν χωρίς το DNA, γιατί το DNA είναι το μόριο που κωδικοποιεί την πληροφορία για τη σύνθεση τους. Ούτε όμως το DNA μπορεί να υπάρξει χωρίς πρωτεΐνες γιατί οι πρωτεΐνες-ένζυμα είναι απαραίτητες για την αντιγραφή του, την επιδιόρθωση του και ένα μεγάλο αριθμό άλλων λειτουργιών. Η απάντηση των υποστηρικτών της υπόθεσης του κόσμου του RNA στο παράδοξο αυτό είναι απλή: Και οι πρωτεΐνες και το DNA προέρχονται από το RNA.

Είναι προφανές ότι κανένα από τα παραπάνω πειραματικά αποτελέσματα δε μπορεί να αποτελέσει απόδειξη για το αν οι πρωτεΐνες-ένζυμα ή τα RNA-ένζυμα υπήρξαν τα πρωταρχικά μακρομόρια στην εξέλιξη της δημιουργίας των πρωτοκυττάρων. Είναι εξ' ίσου πιθανή η υπόθεση του Calvin (και πολλά πειραματικά αποτελέσματα συμφωνούν μ' αυτή) για μία ταυτόχρονη προέλευση πρωτεϊνών και νουκλεϊνικών οξέων, η οποία πιθανόν νά έχει οδηγήσει στη δημιουργία νουκλεοπρωτεϊνικών σωματιδίων από πρωτεϊνοειδή και πολυνουκλεοτίδια, πρόδρομες μορφές των πρωτοκυττάρων.

Ένζυμα, κυτταρική λειτουργία και ρύθμιση

Το σύνολο των λειτουργιών του κυττάρου επιτελείται από χιλιάδες διαφορετικών ενζύμων καθένα από τα οποία είναι καταλύτης μιας ιδιαίτερης χημικής αντίδρασης. Η πολυπλοκότητα της δομής και της ρύθμισης κάθε ενζύμου είναι συνήθως ανάλογη με τη σημασία της χημικής αντίδρασης που καταλύεται, για τη ζωή του κυττάρου, και την πολυπλοκότητα των υποστρωμάτων του ενζύμου. Έτσι, ένζυμα "κλειδιά" που έχουν τον έλεγχο στις διασταυρώσεις κρίσιμων μεταβολικών οδών είναι ένζυμα που αποτελούνται από πολλές πολυπεπτιδικές αλυσίδες και έχουν πολύπλοκη αλλοστερική ρύθμιση. Ομοίως πολύπλοκη δομή και ρύθμιση έχουν ένζυμα που επιβλέπουν χημικές διεργασίες στις μεμβράνες του κυττάρου ή έχουν για υποστρώματα πληροφοριακά μακρομόρια όπως το DNA και το RNA.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της κυτταρικής λειτουργίας των ενζύμων είναι η σχεδόν καθολική σύνδεση τους με τις κυτταρικές επιφάνειες και τις μεμβράνες των κυτταρικών οργανιδίων καθώς επίσης και με τον κυτταροσκελετό. Με άλλα λόγια έχει γίνει πλέον σαφές ότι το κύτταρο δε θα μπορούσε να λειτουργήσει αν αποτελούσε απλά μία μικρή σακούλα γεμάτη με ένα διάλυμα ενζύμων. Η σύγχρονη αντίληψη για τους ζωντανούς οργανισμούς είναι ότι αποτελούν πολυειπίπεδα ιεραρχικά

συστήματα όπου σε κάθε σύστημα ανώτερης τάξης περιλαμβάνονται όλα τα κατώτερα επίπεδα πολυπλοκότητας. Κάθε επίπεδο είναι ένα βιολογικό σύστημα που αποτελείται από καθορισμένα στοιχεία του κατώτερου επιπέδου. Στην οργανωμένη ιεραρχία των μακροβιολογικών συστημάτων υπάρχουν επίπεδα που είναι τοποθετημένα μεταξύ του βιολογικού μακρομορίου και του κυττάρου και που αντιστοιχούν σε υπερμοριακά σύμπλοκα και υποκυτταρικές δομές. Σύμφωνα με την αντίληψη αυτή, τα πολυενζυμικά συστήματα, τα οποία αποτελούν μία μορφή υπερμοριακών συμπλόκων, απεικονίζουν τα προτερήματα της δομικής ιεραρχίας. Υπάρχουν δηλαδή πειραματικές ενδείξεις ότι σύνολα ενζύμων τα οποία συνδέονται με συγκεκριμένες μεταβολικές οδούς συγκροτούν υπερμοριακές δομές οι οποίες προσφέρουν τη δυνατότητα καναλοποίησης των ενδιάμεσων προϊόντων της μεταβολικής οδού, χωρίς να απομακρύνονται από τα μικροδιαμερίσματα του πολυενζυμικού συμπλόκου.

Μπορεί τα ένζυμα γενικώς να έχουν τον πλήρη σχεδόν έλεγχο όλων των λειτουργικών διαδικασιών του κυττάρου, υπάρχει όμως μεταξύ αυτών μία κατηγορία ενζύμων της οποίας τα μέλη δρύνε ως υπερ-ρυθμιστές της δράσης άλλων πρωτεϊνών και ενζύμων. Τα ένζυμα αυτά είναι οι κινάσες των πρωτεϊνών και καταλύουν τη μεταφορά της τελικής φωσφορικής ομάδας του μορίου ATP (το νουκλεοτίδιο που αποτελεί το ενεργειακό "νόμισμα" του κυττάρου) σε πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων των πρωτεϊνών-υποστρωμάτων. Η χημική αυτή αντίδραση η οποία ονομάζεται και φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δομής της πρωτεΐνης στο χώρο και την ενεργοποίηση ή την αναστολή της βιολογικής της δράσης. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει φανερό ότι το σύνολο σχεδόν των κυτταρικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της κυτταρικής ανάπτυξης, της διαφοροποίησης, του μεταβολισμού και της κινητικότητας, ελέγχονται με εξωκυτταρικά σήματα (στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μικρομόρια, π.χ. όπως ορμόνες, αναπτυξιακοί παράγοντες, νευροδιαβιβαστές) τα οποία αλληλεπιδρούν με ειδικές πρωτεΐνες της μεμβράνης του κυττάρου (που ονομάζονται υποδοχείς). Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής είναι να παραχθούν στο εσωτερικό του κυττάρου μόρια τα οποία δρύνε ως αγγελιοφόροι-μεταφορείς της πληροφορίας των εξωτερικών σημάτων. Τα μόρια αγγελιοφόροι συνδέονται με ειδικές κινάσες των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα, μέσω της μεταβολής της καταλυτικής δράσης των κινασών να προκαλούν στη συνέχεια ενεργοποίηση ή αναστολή κάποιας κυτταρικής διεργασίας. Ως σημαντικά παραδείγματα κινασών των πρωτεϊνών με καθοριστική επίδραση στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας και κατ'επέκταση στη σωστή ή μη λειτουργία ενός οργανισμού (όπως, π.χ. ο άνθρωπος) θα πρέπει να αναφέρουμε τον υποδοχέα της ινσουλίνης, τους υποδοχείς αναπτυξιακών παραγόντων και τα προϊόντα ογκογονιδίων. Είναι επίσης εντυπωσιακό το γεγονός ότι ο μηχανισμός μνημονικών διεργασιών του εγκεφάλου, όπως αποδεικνύεται από μεγάλο αριθμό επιστημονικών εργασιών, αντικατοπτρίζεται στις μοριακές ιδιότητες κάποιας συγκεκριμένων κινασών των πρωτεϊνών του νευρικού ιστού, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ένα ειδικό μνημονικό χαρακτήρα.

Κλινικές εφαρμογές των ενζύμων

Διαγνωστικές Μέθοδοι

Οι πλέον πρακτικές εφαρμογές των αρχών της ενζυμολογίας στο κλινικό εργαστήριο περιλαμβάνουν τις μετρήσεις ενζυμικών δραστηριοτήτων και συγκεντρώσεις υποστρωμάτων στο πλάσμα του αίματος ή σε ιστούς ασθενών ατόμων. Η λογική του προσδιορισμού ενζυμικών δραστηριοτήτων στο πλάσμα

βασίζεται στο ότι μεταβολές στις δραστηκότητες αντανακλούν μεταβολές οι οποίες έχουν συμβεί σε ένα ειδικό ιστό ή όργανο. Τα ένζυμα του πλάσματος είναι δύο κατηγοριών: Η πρώτη περιλαμβάνει ένζυμα τα οποία είναι ειδικά για το πλάσμα και έχουν λειτουργικό χαρακτήρα. Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται ένζυμα τα οποία βρίσκονται συνήθως σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις και δεν έχουν κανένα λειτουργικό ρόλο στο πλάσμα. Σε ασθένειες ιστών και οργάνων τα ένζυμα της δεύτερης κατηγορίας έχουν μεγαλύτερη σημασία στην κλινική διάγνωση. Συνήθως, τα επίπεδα των ενζύμων αυτών στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά, μέχρι ασήμαντα. Με την επίδραση όμως ορισμένων διαδικασιών κάποιας ασθένειας είναι δυνατόν να προκληθούν μεταβολές στη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών ή αυξημένος κυτταρικός θάνατος με αποτέλεσμα απελευθέρωση ενδοκυτταρικών ενζύμων στο πλάσμα. Εάν στη διάγνωση θα πρέπει να εξετασθεί η βλάβη ενός ειδικού οργάνου, είναι ιδανικό να βρεθούν ένζυμα τα οποία απαντώνται αποκλειστικά στο συγκεκριμένο αυτό όργανο, αν και αυτό δεν είναι πολύ πιθανό μια και ο μεταβολισμός των διαφόρων οργάνων είναι παρόμοιος. Η αφυδρογονάση της αλκοόλης του ήπατος και η όξινη φωσφατάση του προστάτη είναι χρήσιμοι ενζυμικοί δείκτες για την ταυτοποίηση ασθενειών στα όργανα αυτά. Εντούτοις ο λόγος των δραστηκότητων διαφόρων ενζύμων ποικίλει αιό ιστό σε ιστό. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη μελέτη της κινητικής της εμφάνισης ή της εξαφάνισης συγκεκριμένων ενζύμων στο πλάσμα επιτρέπει τη διάγνωση της ασθένειας σε ένα ειδικό όργανο. Κλασικό παράδειγμα της περίπτωσης αυτής αποτελεί η μελέτη της κινητικής της απελευθέρωσης καρδιακών ενζύμων στον ορό του αίματος (φωσφοκινάση της κρεατίνης και γαλακτική αφυδρογονάση) για την ταυτοποίηση ενός καρδιακού εμφράγματος. Είναι δυνατόν τέλος να χρησιμοποιήσουμε την παρουσία κάποιας ενζυμικής δραστηκότητας σε έναν όγκο ως μεταστατικό δείκτη. Ετσι λοιπόν εάν αφαιρεθεί χειρουργικά ένας όγκος του μαστού και διαπιστώσουμε ο' αυτόν υψηλά επίπεδα του ενζύμου καθεψίνη D (ένα ένζυμο που διασπάει τις πρωτεΐνες) υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ο όγκος να έχει κάνει ήδη μεταστάσεις.

Τελευταία έχει διαδοθεί πολύ η χρήση ενζύμων σαν χημικά αντιδραστήρια, ιδιαίτερα σε επιτραπέζια κλινικά αναλυτικά μηχανήματα, για τον ταχύτατο προσδιορισμό συστατικών του αίματος με μεγάλη διαγνωστική σημασία όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Στις περιπτώσεις αυτές οι προσδιορισμοί ολοκληρώνονται σε λίγα λεπτά χρησιμοποιώντας ελάχιστες ποσότητες πλάσματος (10 μL). Η τεχνολογία των αναλύσεων αυτών έγινε δυνατή κυρίως λόγω του γεγονότος ότι τα ένζυμα που χρησιμοποιούνται στους προσδιορισμούς είναι "ακίνητοποιημένα", είναι δηλαδή συνδεδεμένα με ένα στερεό υλικό (οργανικά πολυμερή, γυαλί κλπ.), με αποτέλεσμα να σταθεροποιούνται και να αποκτούν την ικανότητα να φυλάσσονται σε άνυδρη κατάσταση ή παρουσία σταθεροποιητικών διαλυτών όπως η γλυκερόλη

Η σύγχρονη κλινική χημεία ευνοήθηκε αφάνταστα από τη σύζευξη της ενζυμολογίας και της ανοσολογίας. Αντισώματα (πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται από τον οργανισμό σαν αντίδραση στην παρουσία ξένων μορίων-αντιγόνων-στο σώμα) ειδικά για μία πρωτεΐνη-αντιγόνο, συνδυάζονται με ένα ένζυμο-δείκτη, όπως π.χ. η υπερξειδάση από ραφανίδα, και δημιουργούν ένα πολύ ειδικό και ευαίσθητο σύστημα προσδιορισμού. Μετά τη σύνδεση του αντιγόνου με το αντίσωμα στο οποίο έχει προσδεθεί η υπερξειδάση, χρησιμοποιείται το ένζυμο αυτό για να δημιουργήσει με την κατάλληλη αντίδραση ένα έγχρωμο προϊόν, το οποίο είναι μετρήσιμο και του οποίου η συγκέντρωση είναι ανάλογη με την ποσότητα του αντιγόνου στο δείγμα. Ο τύπος αυτός κλινικού προσδιορισμού είναι γνωστός με την ακροστι-

χίδα ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay, Ενζυμική Ανοσοπροσροφητική Μέθοδος Προσδιορισμού).

Θεραπευτικές Χρήσεις

Σε αρκετές περιπτώσεις το ένζυμο μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα για τη θεραπεία ειδικών ιατρικών προβλημάτων. Η στρεπτοκινάση π.χ. είναι ένα μίγμα ενζύμων που παρασκευάζεται από ένα στρεπτόκοκκο και χρησιμοποιείται για τη διάσπαση θρόμβων του αίματος που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια καρδιακών εμφραγμάτων. Παρόμοια δράση έχει και ένα άλλο ένζυμο με πρωτεολυτική δράση (διασπάει πρωτεΐνες), ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου, το οποίο παρασκευάζεται εμπορικά με γενετική μηχανική.

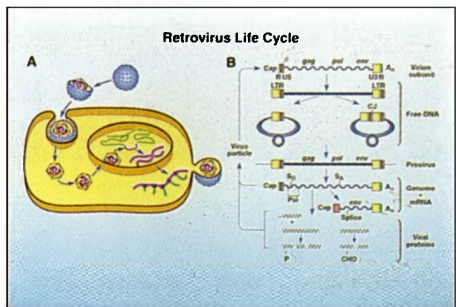
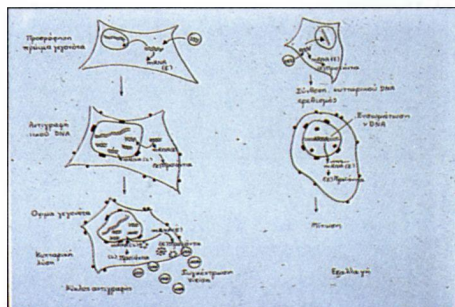
Η θεραπεία με ασπαραγινάση χρησιμοποιείται σε ορισμένους τύπους λευχαιμίας στους ενήλικες και βασίζεται στην εξής αρχή. Τα καρκινικά κύτταρα απαιτούν ασπαραγίνη (ένα αμινοξύ) στη διατροφή τους και ως εκ τούτου θα πρέπει να την πάρουν από το πλάσμα του αίματος του ασθενούς. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ασπαραγινάσης, τα επίπεδα ασπαραγίνης στο πλάσμα του ασθενούς ελαττώνονται σημαντικά με αποτέλεσμα την ελάττωση της βιωσιμότητας του όγκου. Τα περισσότερα ένζυμα όμως δε μπορούν να επιβιώσουν για πολύ χρόνο στο αίμα και συνεπώς απαιτούνται τεράστιες ποσότητες ενζύμου για να έχουμε θεραπευτικά αποτελέσματα. Γίνεται προσπάθεια να αυξηθεί η ενζυμική σταθερότητα συνδέοντας τα ένζυμα με στερεά υλικά τα οποία στη συνέχεια θα εμφυτεύονται σε περιοχές που εκχέονται καλά.

Μηχανική Ενζύμων και Σχεδιασμός Φαρμάκων

Μηχανική των ενζύμων και γενικότερα των πρωτεϊνών είναι ο σχεδιασμός νέων πρωτεϊνικών μορίων με κατάλληλο χειρισμό των γονιδίων τους. Η τεχνική που χρησιμοποιείται ευρύτατα σήμερα για το σκοπό αυτό, και ονομάζεται κατευθυνόμενη μεταλλαξογένεση, μπορεί να δημιουργήσει μία ή περισσότερες σημειακές μεταλλάξεις σε μία πρωτεΐνη, ή ακόμα και μεγαλύτερης κλίμακας μεταλλαξογένεση, με την προσθήκη, υποκατάσταση ή εξάλειψη ολόκληρων πολυπεπτιδικών τμημάτων. Έτσι με τον τρόπο αυτό έγινε δυνατόν να συνδεθούν ορισμένα ένζυμα με ειδικά αντισώματα, ώστε να σχηματισθούν νέα καταλυτικά μόρια που μπορούν να “στοχεύσουν” θρόμβους αίματος ή όγκους.

Με τη χρησιμοποίηση των ηλεκτρονικών υπολογιστών αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια προγράμματα τα οποία μπορούν να διερευνήσουν τράπεζες δεδομένων που έχουν πληροφορίες για την τριδιάστατη δομή μικρο- και μακρομορίων. Ιδιαίτερα στη φαρμακευτική βιομηχανία, η έρευνα αυτή χρησιμοποιείται για να βρεθούν γνωστά, ή να σχεδιασθούν νέα μόρια, τα οποία να έχουν την επιθυμητή βιολογική δράση που περιλαμβάνει τον έλεγχο ενζύμων και πρωτεϊνικών υποδοχών.

Παράρτημα Έγχρωμων Φωτογραφιών

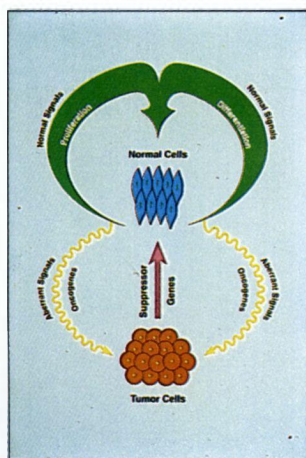


Εικόνα 1

Η αναπαραγωγή ενός DNA ιού στο κύτταρο και η ενσωμάτωσή τους στο γενετικό υλικό του κυττάρου γίνεται απ' ευθείας και χωρίς τη μεσολάβηση ειδικού ενζύμου όπως συμβαίνει και με τους RNA ιούς.

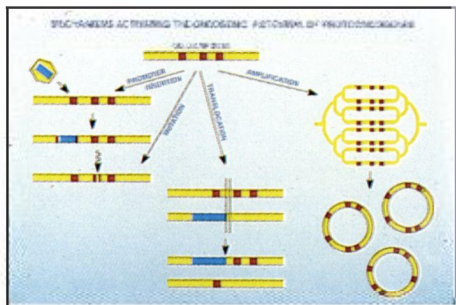
Εικόνα 2

Σχηματική παράσταση αναπαραγωγής ενός ρετροϊού στο κύτταρο. Η ανακάλυψη ότι οι ρετροϊοί φέρουν ένα ένζυμο (ανάστροφη τρανσκριπτάση) το οποίο τους βοηθά να μετατρέψουν το RNA σε DNA και έτσι να τους δίδεται η ευκαιρία να ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό του κυττάρου, υπήρξε ένας σημαντικός σταθμός στην πορεία της εξέλιξης της μοριακής ογκολογίας.



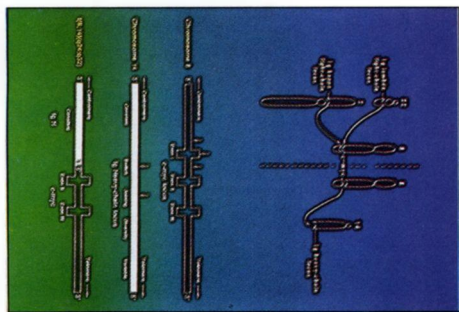
Εικόνα 3

Τα φυσιολογικά κύτταρα, ανταποκρίνονται στα φυσιολογικά μηνύματα ανάπτυξης και έτσι είτε πολλαπλασιάζονται, είτε διαφοροποιούνται. Ανταπόκριση όμως σε λανθασμένα μηνύματα οδηγεί σε κακοήθη εξαλλαγή.



Εικόνα 4

Μηχανισμοί ενεργοποίησης των ογκογονιδίων. Υπάρχουν συγκεκριμένοι τρόποι οι οποίοι μπορεί να ενεργοποιήσουν ένα ογκογονίδιο. Αυτοί είναι: Γονιδιακός πολλαπλασιασμός, μετατόπιση, μετάλλαξη και η παρεμβολή ενός γονιδιακού προαγωγέα.



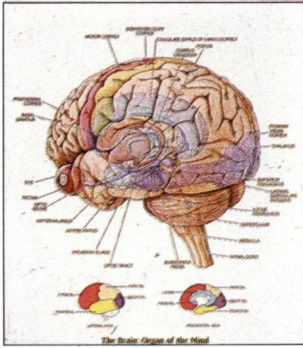
Εικόνα 5

Η αναδιάταξη, που παρατηρείται στις περιπτώσεις λεμφώματος Burkitt, μεταξύ χρωμοσώματος 8 και 14 είναι ο μηχανισμός κλειδί στην ανάπτυξη αυτής της νόσου όπου ο ιός Epstein-Barr φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο.

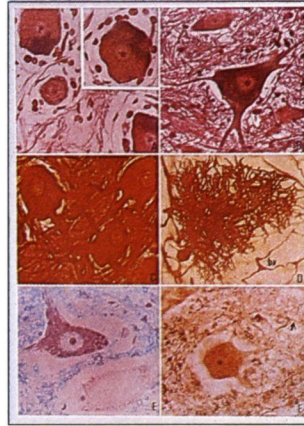
ΛΕΜΦΩΜΑ BURKITT		
Σενάριο 1	Σενάριο 2	Σενάριο 3
• Μείωση με 80% των B	• Παρουσία πρωμυελοκυττάρων B	• Ο 20% των B που είναι επιβιωτικοί
• Αύξηση των T	• Αύξηση των χρωμοσώματων	• Αύξηση των T
• Αύξηση των T	• Αύξηση των T	• Αύξηση των T
• Αύξηση των αριθμών των ερυθροκυττάρων	• Αύξηση με 100% των B	• Αύξηση των αριθμών των ερυθροκυττάρων

Εικόνα 6

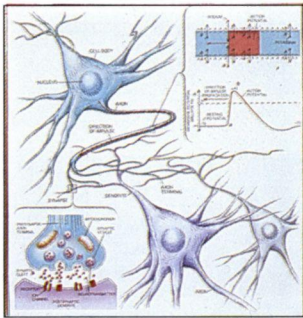
Υπάρχουν διάφορα σενάρια σχετικά με την ανάπτυξη λεμφώματος Burkitt και την εμπλοκή του ιού Epstein-Barr.



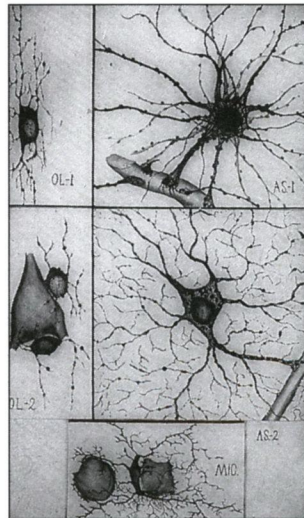
Εικόνα 1



Εικόνα 2



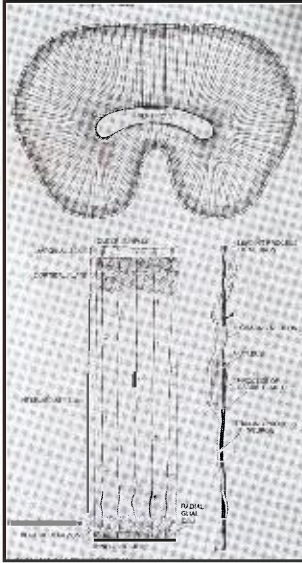
Εικόνα 3



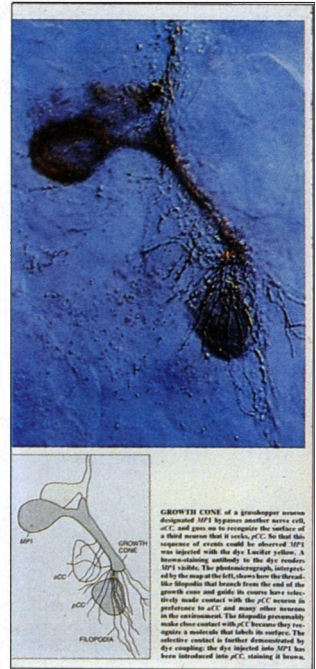
Εικόνα 4



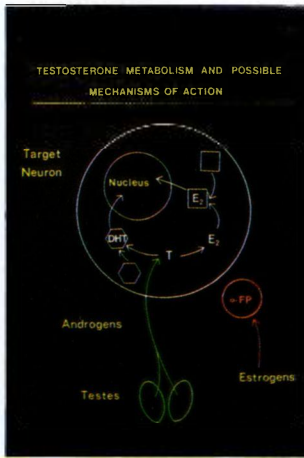
Εικόνα 5



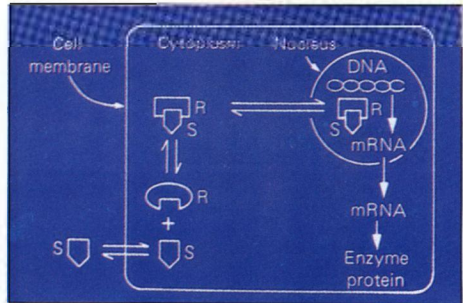
Εικόνα 6



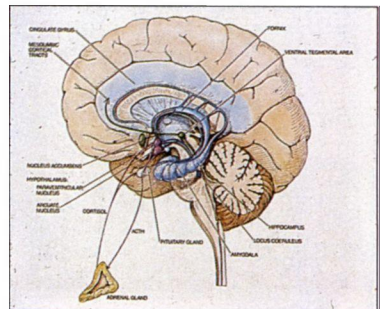
Εικόνα 7



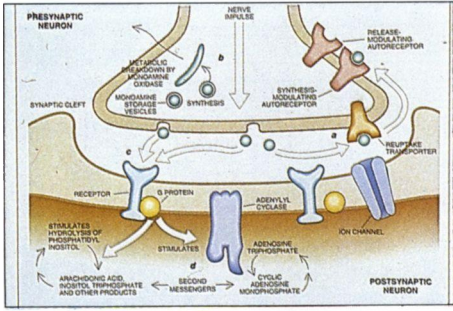
Εικόνα 8



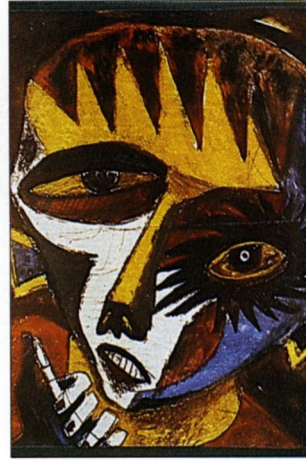
Εικόνα 9



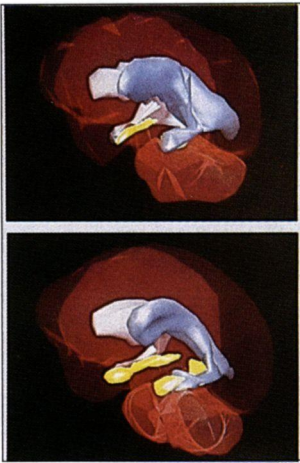
Εικόνα 10



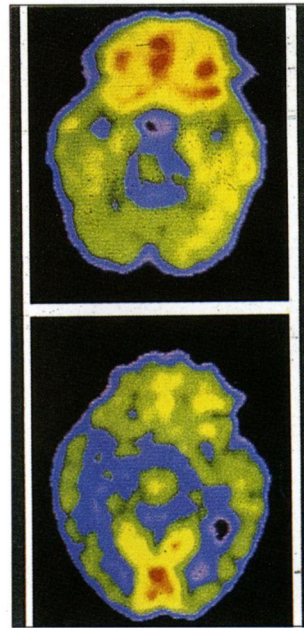
Εικόνα 11



Εικόνα 12



Εικόνα 13



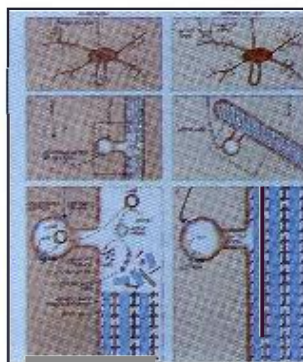
Εικόνα 14



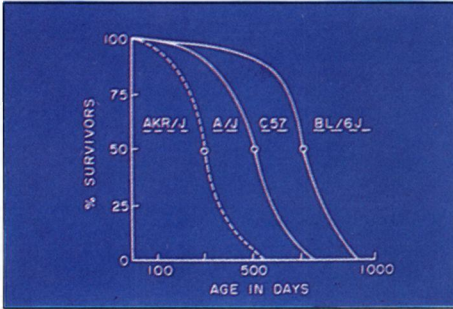
Εικόνα 15



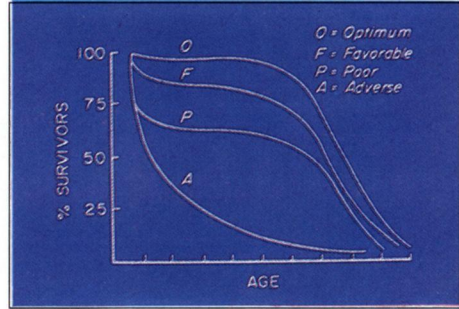
Εικόνα 16



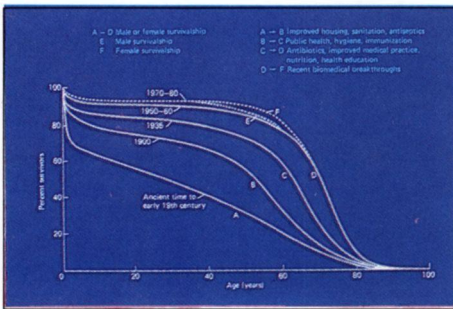
Εικόνα 17



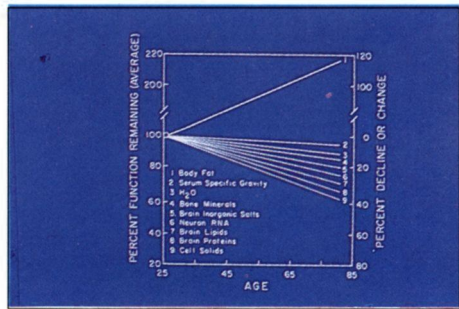
Εικόνα 1
Γενετικά προσδιορισμένο μέγιστο όριο ζωής σε τρεις ποικιλίες επιμύων του ίδιου είδους.



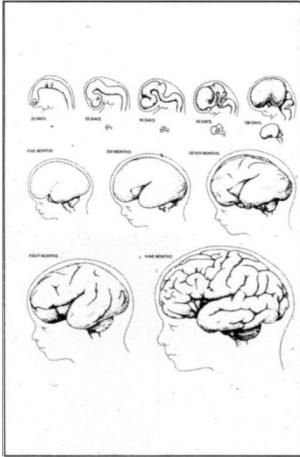
Εικόνα 2
Μέσος όρος διάρκειας ζωής ως συνάρτηση συνθηκών του περιβάλλοντος.



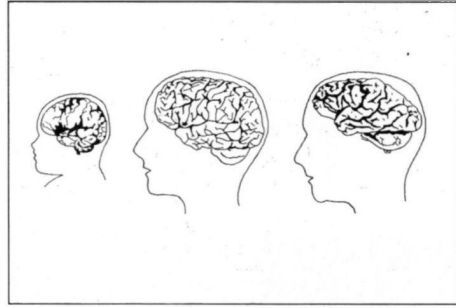
Εικόνα 3
Επίδραση βελτιώσεων στις συνθήκες διαβίωσης και υγιεινής καθώς και των ανακαλύψεων φαρμακευτικών ουσιών, στην αύξηση του μέσου όρου διάρκειας ζωής από την αρχή του αιώνα.



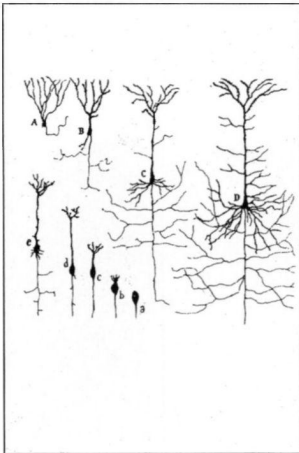
Εικόνα 4
Ποσοστό μείωσης ζωτικών μακρομορίων και άλλων ουσιατικών του νευρικού κυττάρου και του αίματος μεταξύ της ηλικίας των 25 και 80 ετών.



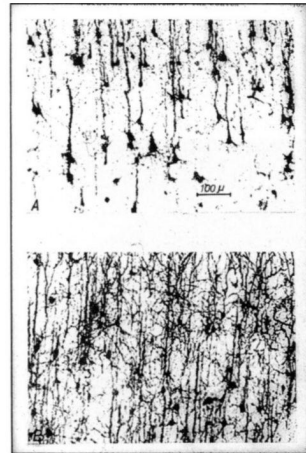
Εικόνα 5
Ανάπτυξη του φλοιού από τη
γονιμοποίηση έως τη γέννηση.



Εικόνα 6
Συγκριτικό μέγεθος εγκεφάλων (από αριστερά προς
τα δεξιά) παιδιού, ενήλικα και γέροντα.



Εικόνα 7



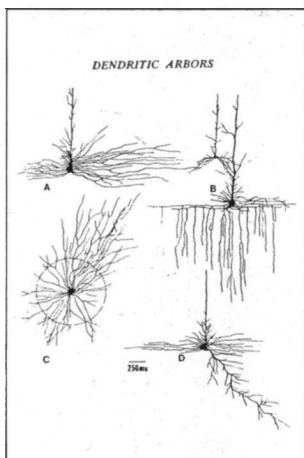
Εικόνα 8
Φλοιός νεογέννητου (άνω) και
φλοιός βρέφους 6 μηνών (κάτω)



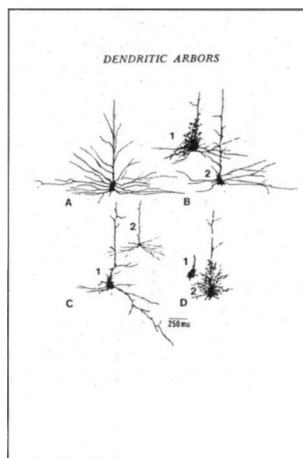
Εικόνα 9
Πυραμιδικά κύτταρα σε φλοιό
νεογέννητου.



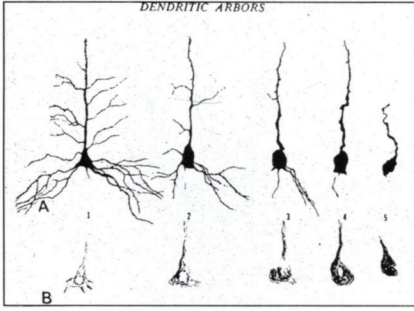
Εικόνα 10
Πυραμιδικό κύτταρο σε φλοιό
βρέφους 10 ημερών.



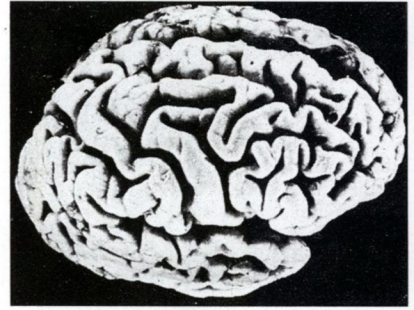
Εικόνα 11
Δενδρίτες αντιπροσωπευτικών νευρώνων φλοιού ωρίμου φυσιολογικού εγκεφάλου.



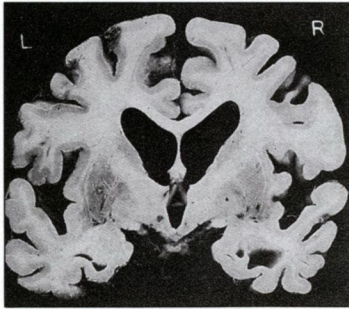
Εικόνα 12
Δενδρίτες αντιπροσωπευτικών νευρώνων φλοιού γηρασμένου φυσιολογικού εγκεφάλου.



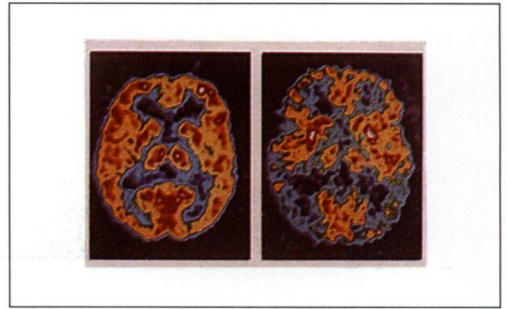
Εικόνα 13



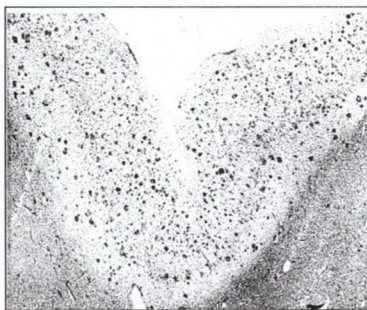
Εικόνα 14



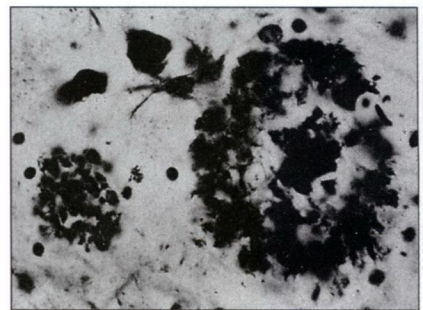
Εικόνα 15



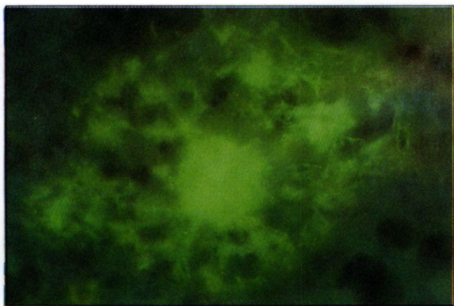
Εικόνα 16



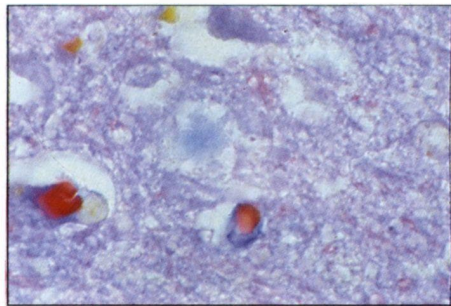
Εικόνα 17



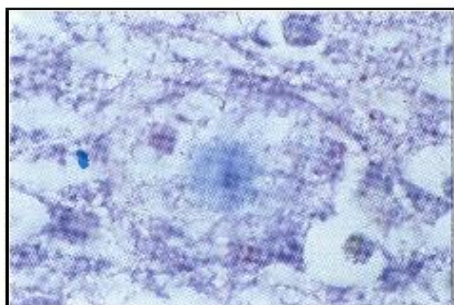
Εικόνα 18



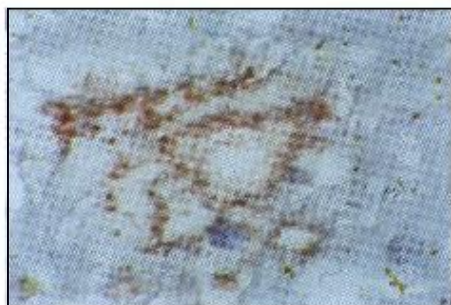
Εικόνα 19
Γεροντική πλάκα. Χρώση thioflavine S.



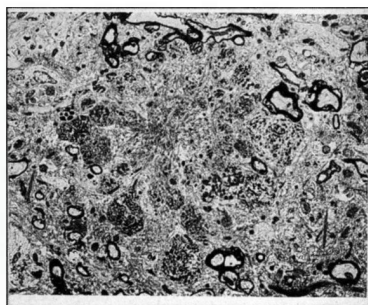
Εικόνα 20
Γένεση γεροντικής πλάκας; συσώρευση αμιλοειδούς σε μικρό κυκλικό χώρο. Κυανούν της ανιλίνης σε χρώση Mallory.



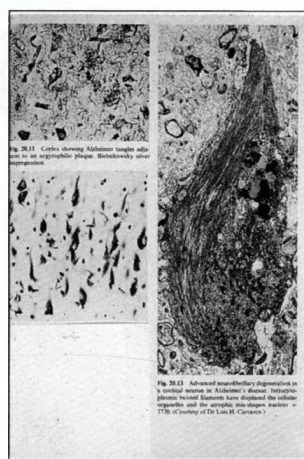
Εικόνα 21
Ωριμη γεροντική πλάκα: πυρήνας αμιλοειδούς στο κέντρο μεγάλου κύκλου με νευρίτες. Χρώση Mallory.



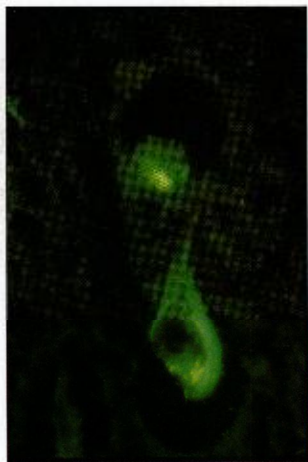
Εικόνα 22
Κατανομή αντισώματος της ουμπικουΐνης σε ώριμη γεροντική πλάκα.



Εικόνα 23



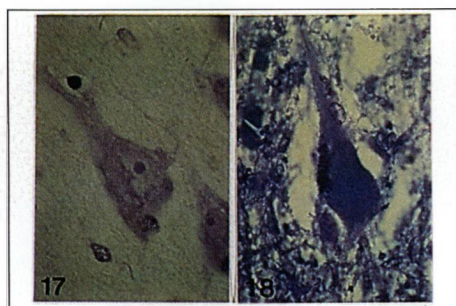
Εικόνα 24



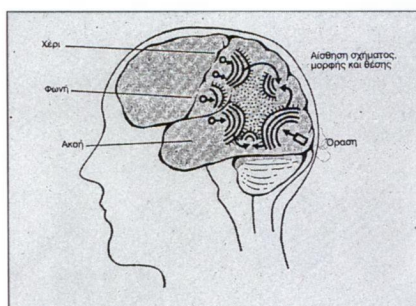
Εικόνα 25
 Ιππόκαμπος ατόμου με νόσο Alzheimer. Εντόπιση νευροϊνδιακών πλεγμάτων με χρώση thioflavine S.



Εικόνα 26
 Ιππόκαμπος ατόμου με νόσο Alzheimer. Εντόπιση νευροϊνδιακών πλεγμάτων στα πυραμιδικά κύτταρα με αντίσωμα ουμπικουΐνης,



Εικόνα 27
 Πυραμιδικοί νευρώνες μετωπιαίου φλοιού ατόμου με νόσο Alzheimer (αριστερά) και φυσιολογικού ατόμου (δεξιά). Χρώση LFB-cresyl violet.



Εικόνα 28

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ

Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα, Τηλ.: 7246618 - 7229811, Fax: 7246618

ISBN: 960 - 7094 - 35 - 2
