

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΓΗΡΑΝΣΗ;

1.1 Τα βιολογικά ρολόγια της γήρανσης

Κολιάκος Γεώργιος, Καλλιντέρη Παρασκευή, Τσατσάκης Αριστείδης

Η γήρανση είναι η προοδευτική επιδείνωση όλων των λειτουργιών ενός ζωντανού οργανισμού, που οδηγεί στον θάνατο με την πάροδο του χρόνου και θεωρείται φυσική συνέπεια. Ωστόσο, σήμερα, σύμφωνα με έναν αυξανόμενο αριθμό ιατρών και επιστημόνων, η γήρανση μπορεί επίσης να θεωρηθεί κληρονομική ασθένεια που οδηγεί στον θάνατο. Η διαφορά μεταξύ των άλλων γενετικών ασθενειών και της γήρανσης είναι ότι η γήρανση επηρεάζει τους πάντες και δεν μπορεί να αποδοθεί σε ένα καθορισμένο γονίδιο.

Φανταστείτε αν τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος έχαναν «φυσιολογικά» τη λειτουργία τους σε ηλικία περίπου 30 ετών για όλους τους ανθρώπους, και όλοι πέθαιναν «φυσιολογικά» ως διαβητικοί. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι «φυσιολογική γήρανση», και κανείς δεν θα έψαχνε ποτέ για να ανακαλύψει την ινσουλίνη.

Το σύνδρομο Werner και η προγηρία Hutchinson-Gilford είναι δύο κληρονομικές ασθένειες που σχετίζονται με την πρόωρη γήρανση. Σε αυτές τις ασθένειες, τα γηρατειά έρχονται πρόωρα και σκοτώνουν αυτά τα άτομα σε νεαρή ηλικία. Από την άλλη πλευρά, η «πρόωρη» γήρανση, σε σύγκριση με μια ανθρώπινη διάρκεια ζωής, είναι επίσης εμφανής στα αγαπημένα μας κατοικίδια ζώα, σκύλους και γάτες, που επίσης πεθαί-

νουν πριν από τα 20. Μερικοί άνθρωποι ζουν πάνω από 100 χρόνια, και ορισμένα ζώα, όπως η χελώνα, ζουν πάνω από 200 χρόνια. Υπάρχουν επίσης αθάνατοι οργανισμοί στον πλανήτη μας. Αυτό σημαίνει ότι οι οργανισμοί αυτοί δε βιώνουν τη γήρανση όπως οι περισσότεροι οργανισμοί, και θεωρητικά, μπορούν να ζήσουν επ' αόριστον κάτω από τις σωστές συνθήκες. Παραδείγματα είναι η *Turritopsis dohrnii*, η αθάνατη μέδουσα, η οποία μπορεί να επανέλθει στο στάδιο του νεαρού πολύποδα μετά την ενηλικίωση, ξεκινώντας αποτελεσματικά εκ νέου τον κύκλο ζωής της. Η Υδρα η οποία αναγεννά συνεχώς τα κύτταρά της, εμποδίζοντας έτσι τη διαδικασία γήρανσης. Οι πλατυέλμινθες αντικαθιστούν τους παλαιωμένους ή κατεστραμμένους ιστούς επ' αόριστον και οι αστακοί μπορούν να αναπτύσσονται συνεχώς, ανανεώνοντας τα τελομερή τους, βιώνοντας έτσι ένα διαφορετικό είδος γήρανσης. Άλλοι οργανισμοί, όπως ο σολομός, το αρσενικό μαρσιποφόρο αντέχινο και το θηλυκό χταπόδι γερνούν δραματικά γρήγορα και πεθαίνουν αμέσως μετά την αναπαραγωγή.

Δεν είναι ακόμη γνωστό ποια γονίδια προκαθορίζουν τη διάρκεια ζωής μας και πώς ξεκινά η έναρξη της γήρανσης. Πρόσφατα μάθαμε από την κλωνοποίηση ζώων και τη δημιουργία επαγόμενων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων (iPSC) ότι η θεωρία του Weissman, η οποία αναφέρει ότι υπάρχουν δύο είδη κυττάρων στο σώμα μας, τα αθάνατα γεννητικά κύτταρα που διαιωνίζουν το είδος και τα θνητά σωματικά κύτταρα, είναι λανθασμένη. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι η βιολογική ηλικία του πυρήνα των κυττάρων μπορεί να αντιστραφεί με τρεις τρόπους: ο ένας είναι να τεθεί ο παλαιωμένος πυρήνας μέσα σε ένα ωάριο. Ο δεύτερος τρόπος είναι να επιδράσουμε στον πυρήνα του κυττάρου με τέσσερις μεταγραφικούς παράγοντες: τους παράγοντες του Yamanaka, Sox 2, Oct 4, Klf 4, και myc, και ο τρίτος είναι να επιδράσουμε στο κύτταρο με συγκεκριμένους χημικούς παράγοντες.

Στο πλαίσιο της μέγιστης διάρκειας ζωής των ειδών που φαίνεται να είναι προκαθορισμένη γενετικά, διάφορα «ρολόγια» δηλαδή συστήματα ή λειτουργίες που μεταβάλλονται με το πέρασμα του χρόνου φαίνεται να καθορίζουν τη βιολογική ηλικία στο σώμα μας.

Αυτά τα ρολόγια αλληλοσυνδέονται και επηρεάζουν το ένα το άλλο σαν γρανάζια σε έναν ακριβή μηχανισμό.

Αυτά τα ρολόγια είναι:

- **Το Ενδοκρινικό Ρολόι:** Αυτό το ρολόι σχετίζεται με τις ορμονικές αλλαγές σε σχέση με την ηλικία. Η γήρανση του ενδοκρινικού συστήματος επηρεάζει τον μεταβολισμό, τη διάθεση και τη φυσική ανάπτυξη. Οι διάφοροι αδένες «γερνούν» σε διαφορετικούς χρόνους. Για παράδειγμα, η γήρανση της επίφυσης ξεκινά στην ηλικία περίπου των 30 ετών με κύρια χαρακτηριστικά την ασβεστοποίηση (απόθεση ασβεστίου) και τη μείωση παραγωγής μελατονίνης, η οποία είναι μεγαλύτερη από την ηλικία των 60 ετών με επίπτωση στην ποιότητα του ύπνου. Η γήρανση της υπόφυσης ξεκινά κυρίως από την ηλικία των 50 ετών με κύριο αποτέλεσμα την απώλεια των μυών, μειωμένη καρδιακή λειτουργία και μείωση της παραγωγής των ορμονών σχετικών με την αναπαραγωγή. Η λειτουργία του υποθαλάμου φθίνει κατά τη διάρκεια ζωής του ανθρώπου με επιπτώσεις στον κιρκάδιο ρυθμό κι άρα την ποιότητα και ποσότητα του ύπνου καθώς και τον μεταβολισμό. Τα επινεφρίδια παράγουν ορμόνες που ρυθμίζουν, μεταξύ άλλων, την απόκριση στο στρες, την πίεση του αίματος και τον μεταβολισμό. Η φθίνουσα λειτουργία των επινεφριδίων λόγω της γήρανσης μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, απώλεια οστικής μάζας και αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- **Το Ανοσοποιητικό Ρολόι:** Ο εκφυλισμός του θύμου αδένου και η γήρανση του μυελού των οστών, καθώς και η υποθαλαμική γήρανση επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας σε προοδευτικά μειούμενη ικανότητα καταπολέμησης των λοιμώξεων και σε προοδευτικά αυξημένη κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, γνωστής ως «ανοσογήρανση» και «φλεγμονογήρανση». Η τελευταία παρατηρείται λόγω της παραγωγής κυτοκινών που προκαλούν φλεγμονή, οι οποίες παράγονται, εκτός των άλλων, από γηρασμένα Β και Τ λευκοκύτταρα. Τα λευκοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την αναγνώριση και εξουδετέρωση ιών και γενικά ξένων προς τον οργανισμό σωματιδίων.
- **Το Ρολόι του Οξειδωτικού Στρες:** Οξειδωτικό στρες προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ των ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών στο σώμα. Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται είτε ενδογενώς (διεργασίες που συμβαίνουν μέσα στο κύτταρο) είτε από εξωγενείς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, την ατμοσφαιρική ρύπανση, την

ακτινοβολία ή και τη διατροφή. Με την πάροδο του χρόνου, η παραγωγή των ελεύθερων ριζών αυξάνεται με επιταχυνόμενο ρυθμό, λόγω της υπερδιέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος, της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και των αλληλεπιδράσεων προϊόντων προχωρημένης γλυκοσυλίσωσης με τους υποδοχείς τους (AGE-RAGE). Η αυξημένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο αυξημένης βλάβης και επισκευής του DNA. Από την άλλη πλευρά, οι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας.

- **Το Εξωκυττάριο Ρολόι:** Αυτό περιλαμβάνει αλλαγές στην εξωκυττάρια μήτρα, στο δίκτυο των πρωτεϊνών και άλλων μορίων που υποστηρίζουν και δίνουν δομή στους ιστούς. Η οξειδωση και η γλυκοσυλίσωση των εξωκυτταρικών πρωτεϊνών με τη δημιουργία προϊόντων προχωρημένης γλυκοσυλίσωσης (AGEs) μεταβάλλουν προοδευτικά τη λειτουργία της εξωκυττάριας μήτρας και τις αλληλεπιδράσεις της με τα κύτταρα. Με την ηλικία, η εξωκυττάρια μήτρα χάνει την ακεραιότητά της, επηρεάζοντας την ελαστικότητα των αγγείων και του δέρματος, τη λειτουργία των αρθρώσεων και την υγεία εν γένει όλων των οργάνων του σώματος.
- **Το Μιτοχονδριακό Ρολόι:** Τα μιτοχόνδρια, τα «εργοστάσια ενέργειας» των κυττάρων, παρουσιάζουν μειούμενη λειτουργία με την ηλικία. Αυτό συμβαίνει λόγω της συσσώρευσης μεταλλάξεων του μιτοχονδριακού DNA και της αυξημένης παραγωγής αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) που προκαλούν οξειδωτική βλάβη σε διάφορα κυτταρικά μακρομόρια (π.χ. πρωτεΐνες), οδηγώντας έτσι σε μειωμένη παραγωγή ενέργειας και αυξημένο οξειδωτικό στρες. Τα μιτοχόνδρια αναγεννούνται και ανακυκλώνονται στο κύτταρο με τις διαδικασίες της μιτοχονδριακής σχάσης, της σύντηξης και της μιτοφαγίας. Οι λειτουργίες αυτές είναι σημαντικές για τη ρύθμιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, του μεταβολισμού και του ποιοτικού ελέγχου. Η αλλοιωμένη μιτοχονδριακή δυναμική μεταξύ αυτών των λειτουργιών με την ηλικία μπορεί να αναστείλει τη μιτοφαγία, οδηγώντας σε συσσώρευση κατεστραμμένων ή δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων στα κύτταρα. Επιπλέον, η μείωση της μιτοφαγίας με την αύξηση της ηλικίας εμποδίζει την κάθαρση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων,

οδηγώντας σε περαιτέρω συσσώρευση μιτοχονδριακών βλαβών και επιδείνωση της κυτταρικής λειτουργίας. Οι γενετικές μεταλλάξεις ή οι λειτουργικές μειώσεις στη μιτοχονδριακή δυναμική και τον ποιοτικό έλεγχο συνδέονται έτσι με την παθογένεση πολυάριθμων διαταραχών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, οι νευροεκφυλιστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς και ο καρκίνος.

- **Το Ρολόι των Τελομερών:** Τα τελομερή είναι προστατευτικά τμήματα στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Κάθε φορά που ένα κύτταρο διαιρείται, τα τελομερή βραχύνονται, οδηγώντας τελικά σε κυτταρική γήρανση και θάνατο. Η τελομεράση είναι ένα ένζυμο που ανανεώνει τα τελομερή. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να μειώσει τη λειτουργία της τελομεράσης. Από την άλλη πλευρά, η τελομεράση όταν υπερεκφράζεται αυξάνει την αντιοξειδωτική άμυνα των κυττάρων.
- **Το Γενετικό Ρολόι:** Αυτό το ρολόι αναφέρεται σε γενετικές προδιαθέσεις για ταχύτερη γήρανση και για το πώς τα γονίδια επηρεάζουν τον ρυθμό και τον τρόπο με τον οποίο γερνάμε. Η συσσώρευση μη επιδιορθούμενης βλάβης στο DNA κατά τη διάρκεια της γήρανσης οδηγεί σε αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης λόγω γήρανσης. Τα γηρασμένα κύτταρα εκκρίνουν παράγοντες που οδηγούν σε σχετιζόμενο με τη γήρανση εκκριτικό φαινότυπο (SASP) που συμβάλλει και στην αύξηση του οξειδωτικού στρες.
- **Το Επιγενετικό Ρολόι:** Η Επιγενετική περιλαμβάνει αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση που δεν αλλοιώνουν την αλληλουχία του DNA. Ορισμένοι επιγενετικοί δείκτες συνδέονται με την ηλικία και μπορούν να προβλέψουν τη βιολογική ηλικία. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε ότι το επιγενετικό ρολόι μπορεί να αντιστραφεί όχι μόνο στα κύτταρα αλλά και σε ολόκληρους οργανισμούς υπό την επίδραση τριών παραγόντων Yamanaka Sox 2, Oct 4, Klf 4.
- **Το Ρολόι της Κλωθούς/ασβεστίου:** Η Κλωθώ, ο συνυποδοχέας του FGF23 είναι μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει την ομοιοστασία του ασβεστίου και της βιταμίνης D που έχουν συνδεθεί με τη γήρανση. Η πρωτεΐνη FGF23 μειώνει την απορρόφηση φωσφορικών από το έντερο προκαλώντας αρνητικό ισοζύγιο φωσφορικών καθώς και μειώνει την απορρόφηση της βιταμίνης D από τους νεφρούς. Η Κλωθώ αναστέλ-