

Υγιής γήρανση, ο ρόλος της: ή βιολογική διάσταση ενός σύνθετου φαινομένου.

Κωνσταντίνος Χ. Γκουβᾶς

Βιολόγος, Έπιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Έπιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Σχολή Έπιστημών Υγείας και Άγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Κ. Σούλης

Ίατρος, Έπιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Έπιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Σχολή Έπιστημών Υγείας και Άγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος

Καθηγητής, Τμήματος Έπιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Σχολή Έπιστημών Υγείας και Άγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Είσαγωγή

Η γήρανση είναι μία διαδικασία, πού μετατρέπει τὰ νεαρά άτομα ενός είδους σε γηρασμένα άτομα. Αρχικῶς, εἶχε ὑποθεθεῖ, ὅτι ἡ γήρανση εἶναι ἀπλᾶ τὸ ἄθροισμα πολλῶν, παράλληλα ἐξελισσομένων ἀσθενειῶν, οἱ ὁποῖες σχετίζονται μὲ τὴν ἡλικία. Ἐντούτοις, μελέτες θερμιδικοῦ ἐλλείμματος σὲ ποντίκια, πὸν αὔξησαν τὸ ὄριο ζωῆς τους, ἀλλὰ καὶ ἡ ἀνακάλυψη πολλῶν γονιδίων σὲ ὄργανισμοὺς μοντέλα (ἡ ἀδρανοποίηση τῶν ὁποίων ἐπέφερε αὔξηση στὸν χρόνο ἐπιβίωσης στὰ ἀντίστοιχα ζῶα), κατέστησαν σαφές, ὅτι ἡ γήρανση εἶναι μία ἀνεξάρτητη διαδικασία. Σὲ τί διαφέρουν ὅμως τὰ γηρασμένα άτομα ἀπὸ τὰ νεώτερα; Πέρα ἀπὸ τὸ κλασικὸ ἄσπρισμα τῶν μαλλιῶν, τίς ρυτίδες στὸ πρόσωπο καὶ τὸ «καμπούριασμα», ἀκόμα καὶ ἡ ἐπίδειξη συμπτωμάτων ὅπως ἡ ἀρχὴ καταρράκτη, ἡ μερικὴ ἀπώλεια ἀκοῆς, προβλήματα μνήμης, ἡπια ἀρθρίτιδα, φιλασθένεια, ἀδυναμία, ἀπώλεια μυϊκῆς καὶ ὀστικῆς μάζας, ἐκπτώση στὴν ἀερόβια ικανότητα (εὐκολότερη κούραση) καὶ εὐαισθησία σὲ μολύνσεις εἶναι μερικὰ ἀπὸ τὰ κλασικὰ στοιχεῖα ἑνὸς γερασμένου φαινοτύπου.¹ Στὴν παρούσα ἀνασκόπηση θὰ ἐπιχειρηθεῖ μιὰ βιολογικὴ περιγραφή τοῦ φαινομένου τῆς γήρανσης, ξεκινώντας ἀπὸ τὸ ἐπίπεδο τοῦ κυττάρου καὶ καταλήγοντας στὸ ἐπίπεδο τοῦ ὄργανισμοῦ. Κλείνοντας, θὰ παρατεθεῖ μιὰ ἐξελικτικὴ ἐρμηνεία τοῦ φαινομένου.

Κυτταρικὴ γήρανση

Ὁ ἄνθρωπος ὄργανισμὸς εἶναι πολυκύταρος. Τὰ ἀνθρώπινα κύτταρα καθόλην τὴν διάρκεια τῆς ζωῆς τους ἀντιμετωπίζουν σωρεῖα ἐξωγενῶν καὶ ἐνδογενῶν στρεσογόνων παραγόντων, ὅπως ἐλεύθερες ρίζες (ὀξειδωτικὸ στρές), ὑπεριώδη καὶ κοσμικὴ ἀκτινοβολία, μηχανικὲς πιέσεις, λάθη κατὰ τὴν διαδικασία τῆς ἀντιγραφῆς τοῦ DNA, μείωση τοῦ μήκους τῶν τελομερῶν, ἐπιγενετικὲς μεταβολές, διεγερση γιὰ πολυπλασιασμό, ἐνεργοποίηση ὄγκογονιδίων καὶ καταστολὴ ὄγκοκατασταλτικῶν γονιδίων, ἱκὲς μολύνσεις κ.ἄ. Ἀποτέλεσμα ὄλων αὐτῶν τῶν παραγόντων εἶναι τὰ κυτταρικὰ μακρομόρια, ὅπως τὸ DNA, οἱ πρωτεΐνες καὶ τὰ λιπίδια (μεμβράνες) νὰ συσσωρεύουν στὸ πέρασμα τῶν ἐτῶν πολλὲς βλάβες, στερούμενα ἔτσι τὴν εὐρυθμὸ λειτουργία τους.^{2,3} Ἀντίστοιχα, ἐπηρεάζονται καὶ τὰ κυτταρικὰ ὄργανίδια, τὰ ὁποῖα συσσωρεύοντας καὶ αὐτὰ βλάβες, μὲ τὸ πέρασμα τῶν ἐτῶν γίνονται τελικὰ δυσλειτουργικά. Γιὰ παράδειγμα, μποροῦν νὰ προκύψουν μιτοχόνδρια πὸν ὑπερπαραγούν ἐλεύθερες ρίζες, ἐντείνοντας ἔτσι τὸν ρυθμὸ πρόκλησης μοριακῶν βλαβῶν σὲ ὄλο τὸ κύτταρο.⁴ Τὰ κύτταρα αὐτὰ ὀρίζονται στὴν βιβλιογραφία ὡς γερασμένα (senescenct cells).^{1,2,3,5}

Τὰ κύτταρα ἐντούτοις δὲν εἶναι ἀπροσάτευτα ἀπέναντι σὲ αὐτὲς τίς βλάβες. Τουναντίον, εἶναι ἐφοδιασμένα μὲ ἕναν μηχανισμό, πὸν ἀνι-

χνεύει την έκτασή τους. Κλασικότερο παράδειγμα είναι η πρωτεΐνη p53, η οποία αναστέλλει την κυκλίνη Cdk και επακόλουθα αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο ως απάντηση σε βλάβες μεγάλης έκτασης. Βέβαια, αυτή η απόκριση είναι ανάλογη με την ποσότητα των βλαβών, όποτε και ο μηχανισμός αυτός μπορεί να επάγει δύο πιθανές αποκρίσεις από την πλευρά του κυττάρου. Η μία πιθανότητα είναι να επιχειρήσει να επιδιορθώσει τις βλάβες, κρατώντας παράλληλα το κύτταρο στην ζωή. Στην διαδικασία αυτή, κάποιες βλάβες τυγχάνουν να μείνουν αδιόρθωτες, λόγω τυχαίας παράλειψης. Απότοκος όλων αυτών είναι η μόνιμη αναστολή του κυτταρικού κύκλου και ένα όχι πλήρως επιδιορθωμένο κύτταρο. Η άλλη επιλογή, που έχει το κύτταρο, είναι να κρίνει ότι η έκταση των βλαβών είναι τόσο μεγάλη, ώστε η επιδιόρθωσή τους είναι μάταιη και ως εκ τούτου το κύτταρο πρέπει να οδηγηθεί σε απόπτωση, δηλαδή ελεγχόμενο κυτταρικό θάνατο.⁶ Το ποια επιλογή θα πάρει το κύτταρο οφείλεται κυρίως στον τύπο του κυττάρου. Αν πρόκειται για ένα πολυδύναμο βλαστικό κύτταρο με μεγάλη δυναμική αντιγραφής, όπως ένα πολυδύναμο στελεχιαίο κύτταρο του αίμοποιητικού, για παράδειγμα, ο οργανισμός θα επιλέξει να το οδηγήσει σε απόπτωση. Η λογική εξήγηση είναι ότι ένα πολυδύναμο κύτταρο, που συσσωρεύει πολλές μοριακές βλάβες, είναι πολύ πιθανό να μετατραπεί σε καρκινικό και να οδηγήσει στην δημιουργία όγκου, οδηγώντας έτσι τον οργανισμό στον θάνατο. Από την άλλη, αν πρόκειται για ένα κύτταρο με χαμηλή δυναμική αντιγραφής, όπως ένας ινοβλάστης που παράγει κολλαγόνο στην επιδερμίδα του δέρματος, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες να μετατραπεί σε καρκινικό κύτταρο. Ως εκ τούτου, ο οργανισμός επιλέγει να αναστείλει τον κυτταρικό του κύκλο και να το κρατήσει στην ζωή ακόμα και με κάποιες βλάβες. Όσο όμως ο οργανισμός μεγαλώνει ηλικιακά, οι βλάβες που συσσωρεύει αυτό το κύτταρο αρχίζουν να επηρεάζουν την λειτουργικότητά του, εμποδίζοντάς το να επιτελέσει τον ίδιο ρόλο, συγκριτικά με όταν ο οργανισμός ήταν νεότερος.¹

Σύμφωνα με το μοντέλο της σταδιακής συσσωρευσης βλαβών, η τύχη φαίνεται πως παίζει μεγάλο ρόλο στην εξέλιξη του γήρατος. Ο λόγος έγκειται στο γεγονός ότι το πλήθος των στρεσογόνων παραγόντων, που θα εκτεθούν τα κύτταρα

και οι βλάβες που θα συσσωρευθούν τελικά, εξαρτάται σε ένα μεγάλο ποσοστό από στοχαστικούς παράγοντες.⁷ Κατά συνέπεια, ακόμα και σε έναν οργανισμό που γερνάει, τα κύτταρά του στα διάφορα όργανα αναμένεται να γερνούν επίσης με διαφορετικούς ρυθμούς. Έτσι μπορεί να εξηγηθεί γιατί κάποια ηλικιωμένα άτομα είναι πιο δραστήρια και υγιή σε σχέση με άλλα, πού, παρότι έχουν την ίδια χρονολογική ηλικία με τα πρώτα, μοιάζουν περισσότερο ασθενικά και καταβεβλημένα. Επαγωγικά, δηλαδή, η στοχαστικότητα στην διαδικασία της κυτταρικής γήρανσης μπορεί να εξηγήσει, ως ένα βαθμό (δεν πρέπει να παραγνωρίζεται και η επίδραση ούτε των γονιδίων ούτε του περιβάλλοντος), και τον διαφορετικό ρυθμό γήρανσης μεταξύ διαφορετικών ατόμων.⁸

Ο φαινότυπος των γερασμένων κυττάρων

Τα γερασμένα κύτταρα, λοιπόν, μπορεί να επιβιώνουν χάρη στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης, αλλά με τα χρόνια οι βλάβες που συσσωρεύουν αυξάνονται. Μάλιστα, ο φαινότυπός τους εξακολουθεί να εξελίσσεται σταδιακά, όσο προχωράει η ηλικία. Για παράδειγμα, το αρχικό στάδιο της κυτταρικής γήρανσης, είναι η μόνιμη αναστολή του κυτταρικού κύκλου με την αναστολή της κυκλίνης Cdk από την p53. Τα επόμενα στάδια περιλαμβάνουν μειορύθμιση των πυρηνικών Λαμινών B1 (δομικά στοιχεία του σκελετού του πυρήνα) και ολική αναδιάταξη της χρωματίνης, η οποία περιλαμβάνει αύξηση της μη ενεργής ετεροχρωματίνης και ακόμα μία σωρεία επιγενετικών τροποποιήσεων στο DNA και στις Ίσθονες. Αποτέλεσμα αυτού είναι να αλλάξει το μεταγραφικό προφίλ των κυττάρων, τα οποία με την σειρά τους αρχίζουν να εκκρίνουν διάφορους προφλεγμονώδεις και αυξητικούς παράγοντες αλλά και αρκετές πρωτεάσες, με αποτέλεσμα να επηρεάζουν παρακρινικά τον ιστό στον οποίο ανήκουν, αλλοιώνοντας την δομή και την λειτουργία του. Μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν και τον ίδιο τους τον έαυτό, αυτοκρινικά.⁹ Οι παράγοντες που εκκρίνονται διαφέρουν ανάλογα τον κυτταρικό τύπο και, μεταξύ άλλων, μπορούν να προκαλέσουν κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αγγειογένεση, φλεγμονή, ιστική επιδιόρθωση, δημιουργία ουλώδη ιστού και ίνωση, μετάβαση κυττάρων από το επιθήλιο στο μεσέγχυμα (Epithelial to Mesenchymal Transition έφεξης EMT), γήρανση

σὲ παρακείμενα κύτταρα κ.ά. Αὐτὸς πλέον θεωρεῖται καὶ ὁ τελικὸς φαινότυπος τῶν γερασμένων κυττάρων καὶ καλεῖται Γηρειοσχετιζόμενος ἐκκριτικὸς φαινότυπος (Senescence-associated secretory phenotype, ἐφεξῆς SASP) καὶ διακρίνει τὰ γηρασμένα κύτταρα ἀπὸ ὄλους τοὺς ἄλλους τύπους μὴ διαιρούμενων κυττάρων (τελικῶς διαφοροποιημένα, ἐφησυχασμένα κ.ά.).¹⁰ Ἐχει δειχθεῖ μάλιστα, πὼς ἡ μεγάλη συγκέντρωση γερασμένων κυττάρων σὲ διάφορους ἰστούς ὀδηγεῖ ἐπακόλουθα καὶ στὴν γήρανση τῶν ἴδιων τῶν ἰστών.^{11,12} Στὸ παράδειγμα ποὺ ἀναφέρθηκε ἀνωτέρω, λόγου χάρη, ἕνας ἰνοβλάστης μπορεῖ μὲν νὰ κατορθῶναι, μέσῳ τῶν μηχανισμῶν συντήρησης καὶ ἐπιδιόρθωσης, νὰ ἐπιβιώνει γιὰ πολλὰς δεκαετίες, θὰ ἔχει συσσωρεύσει ὡστόσο τόσες βλάβες, ὥστε στὸ τέλος νὰ ἀλλάξει ὁ φαινότυπός του σὲ SASP καὶ νὰ ἀντιμετωπίζει προβλήματα καὶ σὲ ἄλλες λειτουργίες του, ὅπως ἡ παραγωγή τοῦ κολλαγόνου. Αὐτὸς, ὁ γερασμένος πλέον ἰνοβλάστης, μπορεῖ νὰ ἐπηρεάσει τὴν δομὴ τοῦ παρακείμενου ἰστοῦ μὲ τοὺς παράγοντες ποὺ ἐκκρίνει (ἐν προκειμένῳ τὸ δέρμα) καὶ στὸ τέλος νὰ προκαλέσει τὴν ἐμφάνιση ρυτίδων, συμβάλλοντας ἔτσι στὴν δημιουργία τῆς κλασικῆς εἰκόνας τοῦ γερασμένου δέρματος. Ἡ παραπάνω περιγραφή ἀποτελεῖ μία θεωρητικὴ προσέγγιση γιὰ τὸ πὼς, ἐκκινώντας ἀπὸ τὴν ἐμφάνιση τῆς γήρανσης στὸ ἐπίπεδο τοῦ κυττάρου, ἐμφανίζεται ὁ φαινότυπος τοῦ γήρατος στὸ ἐπίπεδο τοῦ ὄργανου, ἀλλὰ καὶ ἐπαγωγικὰ στὸ ἐπίπεδο ὁλόκληρου τοῦ ὄργανισμοῦ.

Γήρανση καὶ σχετιζόμενες μὲ τὸ γήρας ἀσθένειες

Ὅλοι οἱ μηχανισμοὶ ἐνδογενοῦς καὶ ἐξωγενοῦς στρές, ποὺ συμμετέχουν στὸ μοντέλο τῆς σταδιακῆς συσώρευσης βλαβῶν, μποροῦν νὰ προκαλέσουν μὲ τὴν πάροδο τῶν ἐτῶν τέτοια ποικιλία ἀπὸ μοριακὲς καὶ κυτταρικὲς βλάβες, ὥστε ἄλλα κύτταρα νὰ ἐμφανίζονται τὸν φαινότυπο τῶν γερασμένων κυττάρων, ἄλλα νὰ γίνονται καρκινικά καὶ ἄλλα νὰ ἐμφανίζονται ἕνα φαινότυπο ποὺ σχετίζεται μὲ τὶς διάφορες ἀσθένειες. Δηλαδή, τὸ γήρας, οἱ σχετιζόμενες μὲ τὸ γήρας ἀσθένειες καὶ ὁ καρκίνος εἶναι διαδικασίες παράλληλες, ποὺ προξενοῦνται ἀπὸ τοὺς ἴδιους μηχανισμούς.¹ Γιὰ παράδειγμα, τὸ ὀξειδωτικὸ στρές, ὡς στρεσογόνο παράγοντας, φαίνεται ὅτι παίζει ρόλο στὴν διαδικασία τῆς γήρανσης, στὸν καρκίνο, στὴν

ἀθηρογένεση (ὀξειδωση LDL, βλάβες στὰ κύτταρα τοῦ ἐνδοθηλίου), στὶς καρδιαγγειακὲς παθήσεις (βλάβες στὰ κύτταρα τοῦ μυοκαρδίου), στὴν συσσωμάτωση πρωτεϊνῶν στὶς νευροεκφυλιστικὲς παθήσεις (παραγωγή ROS ἀπὸ τὰ β-ἀμινολεϊδῆ πεπτίδια καὶ τὰ συσσωματώματα τῆς Ταυ στὸ Alzheimer),^{13,14} στὴν γήρανση τῶν κυττάρων Clara στὴν Χρόνια Ἀποφρακτικὴ Πνευμονοπάθεια,¹⁵ στὴν δυσλειτουργία τῶν λιποκυττάρων στὸν Διαβήτη τύπου II¹⁶ καί, τέλος, στὴν δυσλειτουργία τῶν ὀστεοβλαστῶν στὴν ὀστεοπόρωση.¹⁷ Ἐπιπλέον, ἡ κυτταρικὴ γήρανση μπορεῖ νὰ εἶναι καὶ ἡ ἴδια μία ἀπὸ τὶς κύριες αἰτίες πρόκλησης τῶν σχετιζόμενων μὲ τὸ γήρας ἀσθενειῶν.⁹ Στὸν παρακάτω Πίνακα παρουσιάζονται μερικὲς, μόνο, ἀπὸ τὶς ἀσθένειες αὐτὲς καὶ ὁ τύπος τῶν κυττάρων ποὺ ἐμπλέκονται.

Παράγοντες ποὺ ἐπηρεάζουν τὴν γήρανση

Ἐχουν ἀναγνωρισθεῖ μέχρι τώρα πέντε κύριοι τελεστὲς τοῦ φαινομένου τῆς γήρανσης, ποὺ ἀλληλεπιδροῦν μεταξὺ τους: 1) τύχη (βλ. σὲ ποῖα μακρομόρια καὶ ποῦ θὰ κατανεμηθοῦν στοχαστικὰ οἱ βλάβες, πόσες βλάβες θὰ συσσωρευτοῦν, μὲ τί γενετικὸς μηχανισμὸς ἐπιδιόρθωσης θὰ «προικισθεῖ» τὸ ἄτομο ἀπὸ τοὺς γονεῖς του, τὸ ἂν θὰ μεγαλώσει σὲ ἕνα περιβάλλον μὲ πληθῶρα στρεσογόνων παραγόντων ἢ ὄχι, σὲ ποιὸς στρεσογόνους παράγοντες θὰ ἐκτεθεῖ στὴν ζωὴ τοῦ κ.ά.), 2) γονίδια (βλ. μηχανισμοὶ συντήρησης καὶ ἐπιδιόρθωσης, ὀγκογονίδια, γονίδια σχετιζόμενα μὲ ἀσθένειες κ.ά.), 3) περιβάλλον (βλ. ἐλεύθερες ρίζες, βαρῆα μέταλλα, ἀκτινοβολία, περιβαλλοντικοὶ ρύποι ἀλλὰ καὶ οἰκονομικὴ κατάσταση, κοινωνικὸς περίγυρος κ.ά., ποὺ θὰ ἐκτεθεῖ τὸ ἄτομο), 4) διατροφή (βλ. συστατικὰ ποὺ καταπολεμοῦν τοὺς στρεσογόνους παράγοντες ὅπως ἀντιοξειδωτικά, φυτοχημικὰ καὶ θερμοϊδικὸ ἔλλειμμα, ἀλλὰ καὶ παράγοντες ποὺ τοὺς συνεικονοῦν, ὅπως τοξίνες, ὁρμόνες κ.ά.) καὶ 5) τρόπος ζωῆς (βλ. ἄσκηση, κάπνισμα, ψυχολογικὸ στρές κ.ά.).¹⁷ Ἀπὸ τοὺς πέντε αὐτοὺς παράγοντες, οἱ τρεῖς τελευταῖοι εἶναι οἱ πιὸ εὐπλαστοὶ καὶ ταυτόχρονα οἱ περισσότερο ὑποκειμένοι σὲ μεταβολὲς κατὰ τὴν διάρκεια τοῦ ἀνθρώπινου βίου. Γιὰ παράδειγμα, μπορεῖ νὰ ὑποτεθεῖ, ὅτι ἡ αὔξηση στὸ προσδόκιμο ζωῆς, ποὺ παρατηρεῖται στὶς ἀνεπτυγμένες χῶρες, ὀφείλεται στὴν εὐερ-

Πίνακας 1. Η συμβολή γερασμένων κυττάρων στην παθολογία διαφόρων σχετιζόμενων με το γήρας ασθενειών. Προσαρμογή από Childs et al, 2017.⁹		
Άσθένεια	Τύπος γερασμένου κυττάρου	Βιβλιογραφία
Alzheimer	Άστροκύτταρα	Bhat R et al, 2012 ¹⁸
Άθηροσκλήρωση	Άφρώδη κύτταρα	Childs BG et al, 2016 ¹⁹
Άνευρύσμα	Ένδοθηλιακά κύτταρα του αγγείου	Fukazawa R et al, 2007 ²⁰ και Duan C et al, 2011 ²¹
Γλαύκωμα	Κύτταρα του Έκκριτικού πόρου	Liton PB et al, 2005 ²²
Διαβήτης Τύπου II	Λιποκύτταρα	Markowski DN et al, 2013 ²³
Έκφυλισμός Μεσοσπονδύλιων Δίσκων	Κύτταρα του Πορφυρού πυρήνα	Roberts S et al, 2006 ²⁴
Έκφυλισμός Ώχρας Κηλίδος	Κύτταρα του Άμφιβληστροειδούς χιτών	Zhu D et al, 2009 ²⁵
Όστεοαρθρίτιδα	Χονδροκύτταρα	Martin A et al, 2004 ²⁶
Όστεοπόρωση	Όστεοβλάστες	Almeida M και O'Brien A, 2013 ¹³
Πνευμονική ίνωση	Έπιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα	Schafer MJ et al, 2017 ²⁷
Ύπέρταση	Ένδοθηλιακά κύτταρα του αγγείου	Morgan RG et al, 2011 ²⁸
Φλεγμονώδης νόσος του έντέρου	Κύτταρα των εντερικών κρυπτών	Sohn JJ et al, 2012 ²⁹
Χρόνια Άποφρακτική Πνευμονοπάθεια	Κύτταρα Clara	Bar-Shai A et al, 2014 ¹⁵

γετική επίδραση που έχουν οι βελτιωμένες συνθήκες ζωής στο περιβάλλον, στην διατροφή και στον τρόπο ζωής των ατόμων. Επιπλέον, επειδή αυτοί οι τρεις παράγοντες είναι άρκετα εύκολο να αλλάξουν με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, καλλιεργείται η ιδέα, ότι και ο μηχανισμός της γήρανσης είναι το ίδιο εύπλαστος και, επακόλουθα, είναι αντιστοίχως δυνατή μία παρέμβαση σε αυτόν τον μηχανισμό. Ο άπώτερος στόχος πλέον, είναι η μελλοντική επίτευξη όλο και μεγαλύτερης μακροζωίας. Από την άλλη, η σταδιακή αύξηση της παχυσαρκίας και των μεταβολικών νοσημάτων, που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στον Δυτικό κόσμο, μπορεί μελλοντικά να οδηγήσουν σε αναστροφή της αύξητικής πορείας του προσδόκιμου ζωής και τελικά στην μείωσή του.¹

Προγραμματισμένη γήρανση και εξελικτική προσέγγιση

Κλείνοντας, αξίζει να συζητηθεί η θεωρία που υποστηρίζει, ότι η γήρανση των οργανισμών είναι προγραμματισμένη βιολογικά, ότι δηλαδή οι οργανισμοί διαθέτουν έναν ένδογενή μηχανισμό, που επάγει ήθελημένα την διαδικασία της γήρανσης. Οι υποστηρικτές της θεωρίας αυτής

βασίζονται κυρίως στο γενετικά προκαθορισμένο μήκος των τελομερών και στο φαινόμενο της βράχυνσής τους, ένα από τα πολλά χαρακτηριστικά που εμφανίζουν τα γερασμένα κύτταρα. Να σημειωθεί, ωστόσο, ότι το φαινόμενο αυτό μπορεί μόνον να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αλλά δεν είναι ικανή συνθήκη για να τα οδηγήσει στον θάνατο. Από την σκοπιά των πολυκύτταρων οργανισμών, οι υποστηρικτές της ίδιας θεωρίας προσβέβουν, ότι το μεγαλύτερο μήκος των τελομερών συνδέεται με μεγαλύτερη μακροζωία του οργανισμού. Το κυριότερο αντίπεριστα αυτός της υπόθεσης είναι ότι ο άνθρωπος με μήκος τελομερών περίπου 10 κιλοβάσεων μπορεί να ζήσει για πολλές δεκαετίες, χωρίς να εμφανίσει σημάδια γήρανσης, σε αντίθεση με ένα ποντικό που, ενώ έχει μήκος τελομερών μεταξύ 50-70 κιλοβάσεων, εμφανίζει τα πρώτα σημάδια γήρανσης περίπου στα δύο χρόνια.^{1,30} Επιπλέον, αν υποθεθεί ότι πράγματι η διαδικασία της γήρανσης είναι προγραμματισμένη, τότε θα αναμενόταν το προσδόκιμο ζωής των ανθρώπων να φτάνει σε ένα γενετικά προκαθορισμένο πλατό. Η βιβλιογραφία γύρω από αυτό διχάζεται. Άφενός, έχει

παρατηρηθεί πώς τα τελευταία 200 έτη, το προσδόκιμο ζωής έχει διπλασιαστεί και σύμφωνα με τα τελευταία δημογραφικά δεδομένα συνεχίζει να αυξάνεται (ο λόγος φαίνεται να είναι η ταυτόχρονη μείωση της βρεφικής θνησιμότητας και της θνησιμότητας στις μεγάλες ηλικίες).¹ Αφετέρου, μια πρόσφατη δημοσίευση των Dong και των συνεργατών του το 2016, η οποία μελέτησε την μέγιστη καταγεγραμμένη ηλικία θανάτου (Maximum Reported Age at Death ή MRAD), υποστήριξε, βασιζόμενη σε στατιστικά μοντέλα, ότι η μέγιστη ηλικία θανάτου φτάνει όντως σε ένα πλατό γύρω από την ηλικία των 100 ετών και μετά η πιθανότητα επιβίωσης φαίνεται να μειώνεται. Παρόλα αυτά, οι έρευνήτες δεν παραδέχθηκαν πώς το πλατόν που ανακάλυψαν ήταν προγραμματισμένο γενετικά.³¹ Βέβαια η άποψή τους, ότι μπορεί να υπάρχει όροφή στο όριο ζωής, αμφισβητήθηκε άμέσως από άλλους έρευνήτες, οι οποίοι υποστηρίζουν, ότι αυτό μπορεί να συνεχίσει ακόμα να αυξάνεται, με τις κατάλληλες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, σε νεαρότερες ηλικίες και στην ακόμα μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας στις μεγαλύτερες.³² Έντούτοις, κανείς άνθρωπος δεν είναι άθανατος, οπότε μελλοντικά αναμένεται να ανακαλυφθεί ένα ηλικιακό πλατό είτε γενετικά προγραμματισμένο είτε όχι.

Υπό εξελικτικό πρίσμα, ο προγραμματισμός της γήρανσης και κατ' επέκταση του θανάτου, αν και όταν υιοθετήθηκε στην εξελικτική ιστορία των ειδών, θα έπρεπε να τους παρείχε ένα εξελικτικό πλεονέκτημα. Βασική προϋπόθεση είναι το πλεονέκτημα αυτό να ευνουσίσει την επιβίωση ή την αναπαραγωγή του είδους. Για παράδειγμα, σε ένα περιβάλλον με λίγους διαθέσιμους πόρους, η εξάλειψη των ατόμων που έχουν ήδη αναπαράχθει ευνουεί τα νεαρότερα άτομα του είδους, τα οποία έπωφελούνται από την περίσσεια των πόρων που προκύπτει, όταν εκλείψουν οι προηγούμενοι. Σύμφωνα τώρα με την θεωρία του αναλώσιμου σώματος (Disposable Soma theory), μία τέτοια στρατηγική ευνουεί το είδος εξελικτικά, αφού η προηγούμενη γενιά κατάφερε να περάσει τα γονίδια της στην επόμενη, και αυτά θα εξακολουθήσουν να υπάρχουν στον χρόνο δια μέσου των επόμενων γενεών, οπότε η προηγούμενη γενιά δεν χρειάζεται πλέον. Η θεωρία αυτή βασίζεται επί της ουσίας, στην αρχή της οικονομίας των πόρων.

Επειδή οι πόροι, που έχουν οι οργανισμοί στην διάθεσή τους, είναι περιορισμένοι, τους τελευταίους τους συμφέρει είτε να επενδύουν σε επιδιορθωτικούς μηχανισμούς, συντηρώντας έτσι την ύπαρξή τους άρα και τα γονίδιά τους στον χρόνο, είτε τους ενδιαφέρει να επενδύουν σε μηχανισμούς αναπαραγωγής, κληροδοτώντας έτσι την ύπαρξη και τα γονίδια τους στις επόμενες γενεές.^{5,33} Υπό αυτό το πρίσμα, η εξέλιξη δεν θα είχε συμβάλει στην επιλογή ενός ξεχωριστού μηχανισμού, που θα τεματίζει ήθελιμένα την ζωή (βλ. προγραμματισμένη γήρανση), αλλά μάλλον στην επιλογή της αποδοτικότητας και της διάρκειας ζωής των μηχανισμών, που ούτως ή άλλως την συντηρούν.⁷ Αυτή η θεωρία μπορεί να εξηγήσει γιατί σε πολλά είδη, η γήρανση εμφανίζεται μετά το πέρας της αναπαραγωγικής ηλικίας, εν τούτοις είναι δύσκολο να εντοπιστεί μία περίοδος στην εξέλιξη των συγκεκριμένων ειδών, που ευνουήθηκε ως προσαρμογή ο σταδιακός θάνατος των οργανισμών μέσω γήρανσης. Άλλες υποθέσεις για την γήρανση και τον θάνατο των οργανισμών σε μεγάλη ηλικία, υποστηρίζουν πως για οικολογικούς λόγους ή φυσική επιλογή προκρίνει κάποια γονίδια, που, ενώ προσφέρουν πλεονεκτήματα σε νεαρότερες ηλικίες, είναι θνησιγόνα σε μεγαλύτερες, είτε πως κάποια θνησιγόνα γονίδια ξεφεύγουν από την φυσική επιλογή, επειδή τυγχάνει να εκφράζουν τον ελαττωματικό φαινότυπό τους σε ηλικία μεγαλύτερη της αναπαραγωγικής. Έπακόλουθα, τα γονίδια αυτά και ο φαινότυπός τους δεν αποτελούν κριτήριο επιλογής συντρόφου και επακόλουθα περνούν στην επόμενη γενιά, διαιωνίζοντας έτσι το φαινόμενο της γήρανσης.^{5,34}

Οικονομική διάσταση της κατανόησης της βιολογίας της γήρανσης

Η ολοένα και μεγαλύτερη και εις βάθος κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών της διαδικασίας της γήρανσης έχει συνοδευτεί από την ανάπτυξη μιάς σημαντικής επιχειρηματικής δραστηριότητας στο χώρο της αντι-γήρανσης. Έχουν σχεδιαστεί πολλές και διαφορετικές παρεμβάσεις, που στοχεύουν συγκεκριμένες βιολογικές διαδικασίες, βασισμένες στις γνώσεις που έχουν προκύψει από παρεμβάσεις σε ζωικά μοντέλα, που αυξάνουν τη διάρκεια της ζωής. Υπάρχουν πάρα πολλές εταιρείες, που προσφέρουν

τις παραδοσιακές φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αντι-οξειδωτικά, γενετικούς χειρισμούς, φάρμακα που ελέγχουν την πρωτεϊνική όμοιοσταση και την αποκατάσταση της υγείας των μιτοχονδρίων. Άλλες προσφέρουν λύσεις βασισμένες στην τεχνητή νοημοσύνη και στην ανάλυση μεγάλων βάσεων δεδομένων, βρίσκοντας καινούργιες χρήσεις φαρμάκων, που κυκλοφορούν ήδη, ενώ άλλες παρέχουν λύσεις αναγεννητικής ιατρικής και χρήση στελεχιαίων πολυδύναμων κυττάρων, για να προκύψει μια οικονομική δραστηριότητα αξίας πολλών δισεκατομμυρίων δολαρίων το χρόνο.³⁵

Το Πρόγραμμα ATHLOS (Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies)

Στην παρούσα ανασκόπηση έγινε προσπάθεια να περιγραφεί το φαινόμενο της Γήρανσης από μία βιολογική/ντετερμινιστική σκοπιά. Η Γήρανση, έντούτες, είναι ένα πολύ σύνθετο φαινόμενο και η όλιστική της μελέτη είναι αρκετά δύσκολη. Το ATHLOS είναι ένα πρόγραμμα που χρηματοδοτείται από την Ε.Ε. και ο κύριος στόχος του είναι η καλύτερη κατανόηση του φαινομένου της γήρανσης. Για να επιτευχθεί αυτό, προσπαθεί να ανακαλύψει 1) τα πρότυπα των μεταβολών που επέρχονται με την γήρανση, 2) τους καθοριστικούς παράγοντες που επιδρούν σε αυτά τα πρότυπα, ιδιαιτέρως δε αυτούς που συμβάλουν στην υγιή γήρανση, όπως διάφοροι Προστατευτικοί παράγοντες ή Παράγοντες κινδύνου, 3) το κρίσιμο χρονικό σημείο της ζωής που αρχίζουν να παρατηρούνται οι αλλαγές σε αυτά και, τέλος, 4) να καταφέρει να προτείνει έγκαιρες προληπτικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο Δημόσιας Υγείας, που στόχο θα έχουν την βελτιστοποίηση της υγείας γήρανσης για ολόκληρο τον πληθυσμό. Θα προσφέρει, δηλαδή, μία βαθύτερη κατανόηση του φαινομένου της γήρανσης, πέραν της κλασικής ηλικιακής, συμβάλλοντας έτσι στην υιοθέτηση των κατάλληλων πολιτικών. Έχοντας αναφέρει τους βασικούς στόχους του προγράμματος αυτού, θα ακολουθήσει παρακάτω μία λιτή περιγραφή των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του, τόσο δομικών όσο και λειτουργικών, ώστε να γίνει αντιληπτή από τον αναγνώστη η τεράστια σημασία του. Το ATHLOS ξεκίνησε την 1η Μαΐου του 2015 και θα έχει διάρκεια πέντε έτη. Η χρηματοδότηση που

λαμβάνει προέρχεται από τα πλαίσια του Προγράμματος Έρευνας και Καινοτομίας Horizon 2020 της Ευρωπαϊκής Ένωσης, υπό τον αριθμό έγκρισης κονδυλίου 635316. Στην πραγματικότητα, βέβαια, το ATHLOS δεν διεξάγεται από έναν μοναδικό επιστημονικό φορέα, αλλά από μία Κοινοπραξία δεκατεσσάρων διαφορετικών φορέων από ένδεκα χώρες της Ευρώπης. Η βασική ιδέα πίσω από το πρόγραμμα έγκειται στην συγχώνευση ενός μεγάλου πλήθους μεταβλητών από μεγάλες βάσεις δεδομένων, που έχουν προκύψει από τουλάχιστον 20 Προοπτικές μελέτες, πανευρωπαϊκές και διεθνείς. Η Κοινοπραξία ύστερα θα ομογενοποιήσει τα δεδομένα αυτά, δημιουργώντας μία νέα βάση δεδομένων, η οποία θα αποτελείται από περισσότερους από 341.000 έθελοντες, αποκτώντας έτσι πρωτοφανείς δυνατότητες για την ανάλυση των δεδομένων της.³⁶

Συμπεράσματα

Η γήρανση είναι ένα πολύπλοκο βιολογικό φαινόμενο. Ένα πλήθος στρεσογόνων παραγόντων πυροδοτούν το φαινόμενο σε επίπεδο κυττάρου. Η συσσώρευση γερασμένων κυττάρων με τη σειρά της ευθύνεται για την γήρανση σε επίπεδο ιστού και οργάνου και αργότερα σε επίπεδο οργανισμού. Η κατανόηση όλων των μηχανισμών, που εμπλέκονται σε αυτή, θα ανοίξει νέους ορίζοντες στην προώθηση της δημόσιας υγείας, της επιστήμης και της οικονομίας.

Βιβλιογραφία

1. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti M, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, Sixth Edition (Principles of Geriatric Medicine & Gerontology), McGraw-Hill Education / Medical; 6th Edition, 2014:3-21.
2. Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW. DNA repair, genome stability, and aging. Cell, 2005;120: 497-512.3.
3. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 2013;153: 1194-1217.2.
4. Signer A, Morrison SJ. Mechanisms that regulate stem cell aging and life span. Cell Stem Cell, 2013;12: 152-165.
5. Kowald A, Kirkwood TB. Can aging be programmed? A critical literature review. Aging Cell. 2016 Aug 17. doi: 10.1111/accel.12510. [Epub ahead of print].
6. Sugrue MM, Shin DY, Lee SW, Aaronson A. Wild-type p53 triggers a rapid senescence program in human tumor cells lacking functional p53. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Sep 2;94(18):9648-53.
7. Kirkwood TB. Understanding ageing from an evolutionary perspective. Journal of Internal Medicine. Jan 2008.

- doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01901.x
8. Wheeler HE, Kim SK. Genetics and genomics of human ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jan 12;366(1561):43-50. doi: 10.1098/rstb.2010.0259. Review.
 9. Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, Laberge RM, Marquess D, Dananberg J, van Deursen JM. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Jul 21. doi: 10.1038/nrd.2017.116. [Epub ahead of print].
 10. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014 May 22;509(7501):439-46. doi:10.1038/nature13193.
 11. Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, Pitel KS, Niederländer NJ, Jeganathan K, Yamada S, Reyes S, Rowe L, Hiddinga HJ, Eberhardt NL, Terzic A, van Deursen JM. Opposing roles for p16Ink4a and p19Arf in senescence and ageing caused by BubR1 insufficiency. *Nat Cell Biol*. 2008 Jul;10(7):825-36. doi:10.1038/ncb1744. Epub 2008 May 30.
 12. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011 Nov 2;479(7372):232-6. doi:10.1038/nature10600.
 13. Olinski R, Siomek A., Rozalski R., Gackowski D., Foksinski M., Guz J., Dziaman T., Szpila A. and Tudek B., Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases *Acta Biochimica Polonica*. 2007. Vol. 54 No.1/2007, 11-26.
 14. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3565127. doi: 10.1155/2016/3565127. Epub 2016 May 10.
 15. Bar-Shai A., Sagiv, A., Alon, R. & Krizhanovsky, V. The role of Clara cell senescence in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. J.*44, 3245 (2014).
 16. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, Komuro I. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 2009 Sep;15(9):1082-7. doi: 10.1038/nm.2014. Epub 2009 Aug 30.
 17. Almeida M, O'Brien A. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Oct;68(10):1197-208. doi:10.1093/geron/glt079. Epub2013Jul3.Review.
 18. Bhat R, Crowe EP, Bitto A, Moh M, Katsetos CD, Garcia FU, Johnson FB, Trojanowski JQ, Sell C, Torres C. Astrocyte senescence as a component of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e45069. doi:10.1371/journal.pone.0045069. Epub 2012 Sep 12.
 19. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover A, Campisi J, van Deursen JM. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016 Oct 28;354(6311):472-477. Epub 2016 Oct 27.
 20. Fukazawa R, Ikegami E, Watanabe M, Hajikano M, Kamisago M, Katsube Y, Yamauchi H, Ochi M, Ogawa S. Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence. *Circ J*. 2007 May;71(5):709-15.
 21. Duan C, DU ZD, Wang Y, Jia LQ. Late endothelial function in children with coronary aneurysm due to Kawasaki disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011 May;13(5):373-6.
 22. Liton PB, Challa P, Stinnett S, Luna C, Epstein DL, Gonzalez P. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exp Gerontol*. 2005 Aug-Sep;40(8-9):745-8.
 23. Markowski DN, Thies HW, Gottlieb A, Wenk H, Wischnewsky M, Bullerdiek J. HMG2 expression in white adipose tissue linking cellular senescence with diabetes. *Genes & Nutrition*. 2013;8(5):449-456. doi:10.1007/s12263-013-0354-6.
 24. Roberts S, Evans EH, Kletsas D, Jaffray DC, Eisenstein SM. Senescence in human intervertebral discs. *Eur Spine J*. 2006 Aug;15 Suppl 3:S312-6. Epub 2006 Jun 14.
 25. Zhu D, Wu, J, Spee C, Ryan SJ and Hinton DR. BMP4 mediates oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell senescence and is overexpressed in age-related macular degeneration. *J. Biol. Chem*. 284, 9529-9539 (2009).
 26. Martin A, Brown TD, Heiner AD, Buckwalter A. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Oct;(427 Suppl):S96-103.
 27. Schafer MJ, White TA, Iijima K, Haak AJ, Ligresti G, Atkinson EJ, Oberg AL, Birch J, Salmonowicz H, Zhu Y, Mazula DL, Brooks RW, Fuhrmann-Stroissnigg H, Pirtskhalava T, Prakash YS, Tchkonja T, Robbins PD, Aubry MC, Passos JF, Kirkland JL, Tschumperlin DJ, Kita H, LeBrasseur NK. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun*. 2017 Feb 23;8:14532. doi: 10.1038/ncomms14532.
 28. Morgan RG, Ives SJ, Walker AE, et al. Role of arterial telomere dysfunction in hypertension: relative contributions of telomere shortening and telomere uncapping. *Journal of hypertension*. 2014;32(6):1293-1299. doi:10.1097/HJH.000000000000157.
 29. Sohn JJ, Schetter AJ, Yfantis HG, Ridnour A, Horikawa I, Khan MA, Robles AI, Hussain SP, Goto A, Bowman ED, Hofseth LJ, Bartkova J, Bartek J, Wogan GN, Wink A, Harris CC. Macrophages, nitric oxide and microRNAs are associated with DNA damage response pathway and senescence in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44156. doi: 10.1371/journal.pone.0044156. Epub 2012 Sep 6.
 30. Tumpel S, Rudolph KL. The role of telomere shortening in somatic stem cells and tissue aging: lessons from telomerase model systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Aug;1266:28-39. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06547.x.
 31. Dong, X., Milholland, B. & Vijg, J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature* 538, 257-259 (2016).
 32. Rosing MP, Kirkwood TBL, Westendorp RGJ. Is there evidence for a limit to human lifespan?, *Nature*. 2017 Jun 28;546(7660):E11-E12. doi:10.1038/nature 22788.
 33. Kirkwood TB, Holliday R. The evolution of ageing and longevity. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1979 Sep 21;205(1161):531-46.
 34. Libertini G. Non-programmed versus programmed aging paradigm. *Curr Aging Sci*. 2015;8(1):56-68.
 35. de Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. The Business of Anti-Aging Science. *Trends Biotechnol*. 2017 Nov;35(11):1062-1073. doi:10.1016/j.tibtech.2017.07.004. Epub 2017 Aug 1. Review.
 36. Athlos Project <http://athlosproject.eu/>