

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα, με τη συνδρομή της προηγμένης τεχνολογίας, έχει πραγματοποιήσει γιγάντια βήματα, ενώ ταυτόχρονα ένα καινούργιο ιατρικό λεξιλόγιο έχει αρχίσει να διαμορφώνεται. Οι νέες τεχνολογίες θα μας επιτρέψουν όχι τόσο να προβλέψουμε το μέλλον, όσο να το καταστήσουμε εφικτό. Σημαντικό ωστόσο είναι να μην λησμονήσουμε την ιδιαίτερη σημασία που έχει από κάθε άποψη η συνάντηση του γιατρού με τον ασθενή, όσο και το να εξακολουθήσουμε να βλέπουμε τα πράγματα μέσα από τα μάτια του ασθενή.

Σε τούτο το βιβλίο ο αναγνώστης θα βρει, αν όχι το σύνολο, τουλάχιστον το μεγαλύτερο μέρος από αυτές τις νέες γνώσεις και το καινούργιο λεξιλόγιο της ιατρικής: συστημική βιολογία, συστημική ιατρική, ιατρική των δικτύων και της πολυπλοκότητας. Εκείνο που αναδεικνύεται με ολοένα και μεγαλύτερη σαφήνεια μέσα από την έρευνα είναι ότι ως άτομα είμαστε μέρος ενός οικοσυστήματος το οποίο αποικίζεται από έναν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό βακτηρίων που μας καθοδηγούν και μας κατευθύνουν, και τα οποία πρέπει να μάθουμε να αναγνωρίζουμε και να σεβόμαστε.

Σε αρκετά σημεία των κεφαλαίων που ακολουθούν γίνεται λόγος για τη διατροφή. Πολλά νοσήματα προκύπτουν —με την παρουσία κάποιας γενετικής προδιάθεσης— από τον συνδυασμό ενός συγκεκριμένου προτύπου διατροφής με έναν συγκεκριμένο τύπο εντερικού μικροβιώματος, ενός «πρόσθετου οργάνου» που συχνά παραβλέπουμε και το οποίο αποτελείται από βακτήρια παρόντα στο έντερό μας: από αυτόν και μόνο τον συνδυασμό μπορούν να σχηματιστούν μεταβολίτες που μεταφέρονται σε ολόκληρο τον οργανισμό, ελέγχοντας και εξουσιάζοντας

όλα τα όργανά μας, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Το θετικό μήνυμα είναι ότι, αλλάζοντας τη διαίτά μας ή και τροποποιώντας το εντερικό μικροβίωμα (με πρεβιοτικά, προβιοτικά, συμβιοτικά και, στο μέλλον, με τη μεταμόσχευση κοπράνων), μπορούμε να παρέμβουμε (ή να το προσπαθήσουμε) με συγκεκριμένο τρόπο.

Μπορούμε όμως και να προλάβουμε πολλά νοσήματα της ενήλικης ζωής με τη σωστή διατροφή της εγκύου, δημιουργώντας για το έμβρυο τις καλύτερες συνθήκες ανάπτυξης: ο διαβήτης, η παχυσαρκία και ο αυτισμός είναι μερικά παραδείγματα νοσημάτων που θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με μια τέτοια προσέγγιση. Επιπλέον, η κατάλληλη μητρική διαίτα συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας των πρόωρων τοκετών.

Υπάρχει μια εκπληκτική διατομική μεταβλητότητα (από την ευπάθεια ως την ανθεκτικότητα και την αντοχή), για την οποία πρέπει όλοι να αποκτήσουμε περισσότερες γνώσεις: όχι μόνον οι επαγγελματίες υγείας, αλλά και οι ασθενείς, τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, και εντέλει ολόκληρη η κοινωνία.

Η τεχνολογική πρόοδος και οι εφαρμογές της δεν υποβαθμίζουν τη σημασία του γιατρού· αντιθέτως, συγκροτούν ένα εξαιρετικό εργαλείο που του επιτρέπει να διευρύνει κατά πολύ τη διαγνωστική δυναμική του και να καταστήσει εφικτή την «ιατρική των δέκα σημείων» (10 P medicine): εξατομικευμένη (personalized), προοπτική (perspective), προγνωστική (predictive), προληπτική (preventive), ακριβής (precise), συμμετοχική (participatory), ασθενοκεντρική (patient-centric), ψυχογνωσιακή (psycho-cognitive), μεταγονιδιωματική (post-genomic), δημόσια (public). Απώτερος στόχος είναι να βελτιωθεί η ευεξία του κάθε ασθενή και όχι απλώς να αντιμετωπιστεί η νόσος.

Όλα αυτά τα καινούργια επιστημονικά επιτεύγματα και τα νέα όρια της γνώσης ενδέχεται να προκαλέσουν ανησυχίες, τουλάχιστον στην αρχή. Αν όμως διαβάσει κανείς με νηφαλιότητα το βιβλίο θα του φανούν μάλλον πιο «φυσιολογικά» απ' ό,τι φαντάστηκε. Σε κάθε περίπτωση, το μέλλον οδεύει προς αυτήν

την κατεύθυνση. Η μεταβολωματική και η μικροβιωματική θα επηρεάσουν σημαντικά την ιατρική στο άμεσο μέλλον.

Με τη μεταβολωματική ασχολούμαι με πάθος εδώ και εφτά χρόνια, μαζί με τους συνεργάτες μου· χωρίς τον ενθουσιασμό και την αφοσίωσή τους, οι έρευνές μας δεν θα είχαν υλοποιηθεί, γι' αυτό και τους ευχαριστώ όλους ήδη από την αρχή.

Η ιδέα της συγγραφής αυτού του βιβλίου γυρόφερνε στο μυαλό μου εδώ και τριάντα χρόνια, το έγραψα μέσα σε τρεις μήνες και μπορεί κανείς να το διαβάσει σε τρεις μέρες. Το πάθος μετατρέπει κάθε τι συνηθισμένο σε εντυπωσιακό, ενώ ταυτόχρονα γίνεται μεταδοτικό: υπ' αυτήν την έννοια, ελπίζω να... κολλήσετε κι εσείς το δικό μου πάθος.

1

Ιατρική επικεντρωμένη στο άτομο

ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Υπάρχει μεγάλη διαφορά ανάμεσα στην ιατρική που επικεντρώνεται στο άτομο και σε εκείνη που εστιάζει στο νόσημα. Τα τελευταία χρόνια έχουμε γίνει μάρτυρες ριζικών αλλαγών στον κόσμο της ιατρικής και, αν θα θέλαμε να συνοψίσουμε όσα έχουν συμβεί, θα λέγαμε ότι το να παρατηρούμε τα πράγματα μέσα από τα μάτια του ασθενή φαντάζει σήμερα ως ο μόνος δυνατός τρόπος αντιμετώπισης των προκλήσεων της ιατρικής. Πιο συγκεκριμένα, περάσαμε από τον πατερναλισμό στη θεραπευτική συνεργασία: από τη θεραπεία του ασθενή στη φροντίδα του· από την έννοια της αρρώστιας (*sickness*), που συνδέεται με ένα νόσημα (*disease*) του οργανισμού, σε εκείνη της ασθένειας (*illness*), που λαμβάνει υπόψη τη συνολική κατάσταση του ασθενή, ως ατόμου που διαθέτει σώμα και νου· από τη συμμόρφωση (*compliance*), όπου ο ασθενής «ανέχεται» τις προτάσεις των γιατρών, στην προσαρμογή (*adherence*), όπου ο ασθενής αποδέχεται τις προτάσεις των γιατρών. Αυτή η διαδρομή σηματοδότησε τη μετάβαση από ένα ιατροκεντρικό σε ένα ασθενοκεντρικό σύστημα, το οποίο αποδίδει στον ασθενή έναν ολοένα και πιο ενεργό ρόλο στη βελτίωση της υγείας του. Επιπλέον, ακόμη μεγαλύτερη σημασία στη συνάντηση γιατρού-ασθενή αποκτά η επικοινωνία: είναι εξαιρετικά σημαντικό να «επικοινωνούμε» με τον ασθενή, παρά να περιοριζόμαστε στο να «ανακοινώνουμε» στον ασθενή. Η καλή επικοινωνία αποτελεί τη βάση πάνω στην οποία χτίζεται η συναίνεση του ασθενή στις υποδείξεις του γιατρού, ενώ μερικές φορές είναι απαραίτητο να εδραιωθεί καλή σχέση και με την οικογένεια

του ασθενή. Για τον παιδίατρο, επί παραδείγματι, η επαφή με τον ασθενή διαμεσολαβείται από τους γονείς, αλλά και στην περίπτωση θεραπείας απευθυνόμενης σε ενήλικα άτομα η οικογένεια μπορεί να προσφέρει αποτελεσματική στήριξη. Σε κάθε περίπτωση, στη σχέση γιατρού-ασθενή είναι όλο και λιγότερο ανεκτή η στάση της αυθεντίας. Αντίθετα, η διαθεσιμότητα του γιατρού να εξηγήει στον ασθενή τι συμβαίνει, καθώς και τους λόγους που υπαγορεύουν τις θεραπευτικές επιλογές, χρησιμοποιώντας λεξιλόγιο που μπορεί να γίνει κατανοητό ακόμα και από αυτούς που δεν είναι γιατροί, μπορεί να οδηγήσει στη διαμόρφωση ενός κοινού σχεδίου δράσης. Για να χτίσει κανείς μια σχέση αυτού του είδους με τον ασθενή είναι απαραίτητο, πάνω απ' όλα, να ξέρει να τον ακούει.

Στον Πίνακα 1.1 παρουσιάζονται οι νέες τάσεις που σήμερα μεταβάλλουν την εικόνα της φροντίδας υγείας. Στο άμεσο μέλλον, βέβαια, θα πραγματοποιηθούν και άλλες βαθιές αλλαγές, καθώς σημαντικές εξελίξεις στη βασική βιολογική έρευνα, σε συνδυασμό με τις συνέπειες της τεχνολογικής προόδου και με τη δυνατότητα ανάλυσης τεράστιου όγκου δεδομένων, θα επιφέρουν έντονες μεταβολές στην ιατρική, με άμεσα και θετικά επακόλουθα στην υγεία και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1. Η σχέση γιατρού-ασθενή: ένα σενάριο σε βαθύ μετασχηματισμό

<i>Σχέση γιατρού-ασθενή στο παρελθόν</i>	<i>Σχέση γιατρού-ασθενή στο μέλλον</i>
Πατερναλισμός	Θεραπευτική συνεργασία
Θεραπεία	Φροντίδα
Νόσημα	Ασθένεια
Συμμόρφωση	Προσαρμογή
Παθητικός ασθενής	Ενεργός ασθενής
Ιατρική επικεντρωμένη στον γιατρό	Ιατρική επικεντρωμένη στον ασθενή και στην οικογένειά του
Ανακοίνωση προς...	Επικοινωνία με...

ΜΙΑ ΣΥΝΑΡΠΑΣΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗ

Μια άνευ προηγουμένου εξέλιξη στο πεδίο της ιατρικής, που θα υπερβεί κατά πολύ τα όρια της φαντασίας μας, θα προέλθει από την ανάπτυξη και την αλληλεπίδραση τεσσάρων τεχνολογιών: α) των νανοτεχνολογιών (δηλαδή της περιοχής της τεχνολογίας «όπου οι διαστάσεις και τα όρια ανοχής ανάμεσα στο 0,1 και στα 100 nm παίζουν κρίσιμο ρόλο», σύμφωνα με τον ορισμό του Άλμπερτ Φρανκς)· β) των βιοτεχνολογιών· γ) των τεχνολογιών πληροφορικής και επικοινωνιών· και δ) των γνωστικών επιστημών. Αν και ακόμη δεν το έχουμε αντιληφθεί πλήρως, το ανθρώπινο είδος πρόκειται να εισέλθει σε μια νέα εξελικτική φάση, μια κανονική επανάσταση που ξεκινά από τη σημερινή μας πραγματικότητα, η οποία τελεί υπό διαρκή μεταμόρφωση.

Θα πρέπει, όμως, να προσέξουμε —και δεν το επισημαίνουμε τυχαία εξ αρχής— ώστε να μην λησμονηθεί η εντελώς ιδιαίτερη σημασία της συνάντησης μεταξύ γιατρού και ασθενή. Πράγματι, ο κίνδυνος που διατρέχει η ιατρική του μέλλοντος είναι να παρουσιαστεί ως θαυματουργή και αλάθητη, εφόσον θα βασίζεται σε επιστημονικές ενδείξεις και θα υποστηρίζεται από εξελιγμένη τεχνολογία· ωστόσο, αν αποσυνδεθεί από τον ασθενή και τις ανάγκες του, η ιατρική θα κινδυνεύσει να απολέσει την επίγνωση των ορίων της, τα οποία αντικειμενικά θα συνεχίσουν να υφίστανται, δεδομένης της εξαιρετικής πολυπλοκότητας του ανθρώπου. Και τούτο διότι δεν υπάρχει σχέδιο, κατασκευή, διεργασία ή προϊόν, υλικό ή πνευματικό, που να μπορεί να συγκριθεί με την πολυπλοκότητα του ανθρώπινου όντος και της ζωής του, κάτι που θα πρέπει να γίνει απολύτως σαφές.

2

Οι πέντε κεντρικές έννοιες της βιολογίας και της ιατρικής

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΖΩΗ;

Η ερώτηση «Τι είναι η ζωή;» ακούγεται απλούστατη, η απάντησή της όμως είναι αδύνατη. Ο βραβευμένος με Νομπέλ Έρβιν Σρέντινγκερ παρέδωσε το 1943 έναν περιβόητο κύκλο μαθημάτων με αυτόν ακριβώς τον τίτλο (*What is life?*), τα οποία στη συνέχεια δημοσιεύτηκαν σ' έναν μικρό τόμο που προκάλεσε έντονες επιστημονικές συζητήσεις.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί τεράστια βήματα σε σύγκριση με το παρελθόν: όπως ισχυρίζεται χαρακτηριστικά ο Κραιγκ Βέντερ, είμαστε πια βουτηγμένοι στην ψηφιακή εποχή της βιολογίας. Η ζωή όμως είναι εξαιρετικά σύνθετη και απέχουμε ακόμη πολύ από το να απαντήσουμε στην αρχική ερώτηση: «Τι είναι η ζωή;»

Στην ιστορία της ιατρικής επιστήμης έχουν καταγραφεί αναρίθμητες θεωρίες, υποθέσεις και γνώμες. Παρ' όλα αυτά, αν ήμασταν πάνω σ' ένα αερόστατο και φέραμε μαζί μας όλα όσα έχουν γραφτεί στην πορεία των χρόνων, για να μην πέσουμε θα χρειαζόταν να πετάξουμε το μεγαλύτερο μέρος αυτών των προτεινόμενων απαντήσεων. Θα κρατούσαμε ως το τέλος τα πιο σημαντικά, που σύμφωνα με τον νομπελίστα Πωλ Νερς είναι οι πέντε κεντρικές έννοιες της βιολογίας και της ιατρικής: γονιδίωμα, κύτταρο, βιοχημεία, εξέλιξη και συστημική βιολογία (*systems biology*) (βλ. Πίνακα 2.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1.

Οι πέντε κεντρικές έννοιες της βιολογίας και της ιατρικής

• Γονιδίωμα
• Κύτταρο
• Βιοχημεία
• Εξέλιξη
• Συστημική βιολογία

ΤΙ ΕΝΝΟΟΥΜΕ ΟΤΑΝ ΜΙΛΑΜΕ ΓΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ;

Τι είναι η γενετική και τι το γονιδίωμα; Όταν μιλάμε για γενετική εννοούμε τη μελέτη των μεμονωμένων γονιδίων, ενώ η γονιδιωματική αφορά ολόκληρο το DNA ενός ατόμου: το γονιδίωμα είναι το σύνολο των κληρονομικών χαρακτηριστικών που έχουμε πάρει από τους γονείς μας και μπορούμε να μεταβιβάσουμε στους απογόνους μας. Στις 26 Ιουνίου του 2000, ο Μπιλ Κλίντον ανακοίνωσε παγκοσμίως ότι το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project, HGP) είχε ολοκληρώσει την καταγραφή της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η ανακοίνωση έγινε παρουσία πλήθους επιστημόνων, συμπεριλαμβανομένου του βραβευμένου με Νομπέλ Τζέιμς Ντ. Ουάτσον, ο οποίος το 1953 είχε ανακαλύψει, μαζί με τους Φράνσις Κρικ και Μώρις Ουίλκινς, τη διπλή έλικα του DNA, τη γενετική κληρονομιά μας.

Το γονιδίωμά μας μπορεί να συγκριθεί με ένα κείμενο αποτελούμενο από τρία δισεκατομμύρια γράμματα, τα οποία θα μπορούσαν να καταλαμβάνουν περίπου ένα εκατομμύριο σελίδες: ένα γιγάντιο κείμενο με «οδηγίες χρήσης», που διαβάζεται και ερμηνεύεται συνεχώς από το κύτταρο στο οποίο εμπεριέχεται. Το DNA είναι ένα είδος διπλού σπάγκου ή, για να είμαστε πιο ακριβείς, μια διπλή έλικα σχηματιζόμενη από την αλληλουχία τεσσάρων χημικών ενώσεων, οι οποίες αποκαλούνται νουκλεοτιδικές βάσεις: την αδενίνη (A), τη θυμίνη (T), τη γουανίνη (G) και την κυτοσίνη (C), το τετραγράμματο αλφάβητο της ζωής μας.

Η σειρά με την οποία είναι τοποθετημένα τα γράμματα είναι εξαιρετικά σημαντική, όπως ακριβώς συμβαίνει και στη γραφή, όπου με τα ίδια γράμματα μπορούν να σχηματιστούν διαφορετικές λέξεις, π.χ.: «χάρη», «ράχη», «αρχή», «χήρα». Τα πάντα εξαρτώνται από την ακολουθία των γραμμάτων. Οι οδηγίες που δίνονται από το DNA είναι απαραίτητες για να ζήσουμε όλα τα στάδια του βίου μας: από την πρώτη σπίθα της ζωής ως τα γηρατειά.

Τα γονίδια είναι τα ξεχωριστά κεφάλαια του γονιδιώματος. Κάποια κύτταρα εκφράζουν συγκεκριμένα γονίδια, κάποια άλλα κύτταρα εκφράζουν διαφορετικά γονίδια, σε μια πολύ καλά προγραμματισμένη και καθορισμένη χρονοχρονική ακολουθία. Για παράδειγμα, στα νεφρικά κύτταρα ενεργοποιούνται μόνο όσα γονίδια είναι προκαθορισμένα για τη λειτουργία του νεφρού, ενώ στο πάγκρεας είναι ενεργά μόνο όσα προορίζονται για αυτό. Το γονιδίωμα αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό μέρος της ζωής μας, και θα ήταν λάθος και παράλογο να μην το αναγνωρίζουμε. Τα γονίδια, βέβαια, παρότι είναι βασικοί πρωταγωνιστές, δεν μπορούν να δράσουν μόνο τους ούτε εξηγούν τα πάντα. Οι ερευνητές σε όλο τον κόσμο δυσκολεύτηκαν ιδιαίτερα να ταυτοποιήσουν το γονιδίωμα, «τον κώδικα της ζωής». Τώρα όμως που το γνωρίζουμε (ακόμη κι αν κατανοούμε μόνο ένα εξαιρετικά μικρό μέρος της σημασίας του), ξέρουμε ότι δεν μας αντιπροσωπεύει πλήρως. Πετυχαίνοντας να προσδιορίσει το γονιδίωμα, ο άνθρωπος έφερε σε πέρας μια «επικίνδυνη αποστολή», σαν να βρήκε το Άγιο Δισκοπότηρο. Ωστόσο, δεν είμαστε τα γονίδια μας, όπως πιστευόταν πριν από περίπου δεκαπέντε χρόνια· ή, καλύτερα, δεν είμαστε μόνο τα γονίδια μας. Λόγου χάρη, τα γονίδια από μόνα τους δεν εξηγούν γιατί ο εγκέφαλος εξελίχθηκε σε αυτό που είναι. Ο εγκέφαλος είναι το πιο σημαντικό όργανο του οργανισμού μας, σε σημείο που θα μπορούσαμε να πούμε: «Είμαστε ο εγκέφαλός μας». Στην πραγματικότητα, η ωρίμαση του εγκεφάλου πραγματοποιείται μέσω της στενής αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικής και περιβάλλοντος. Το γονιδίωμά μας βρίσκεται συνεχώς αντιμέτωπο και σε άμεση σχέση με το περιβάλλον, και μ' αυτόν τον τρόπο σχηματίζονται οι συνάψεις του

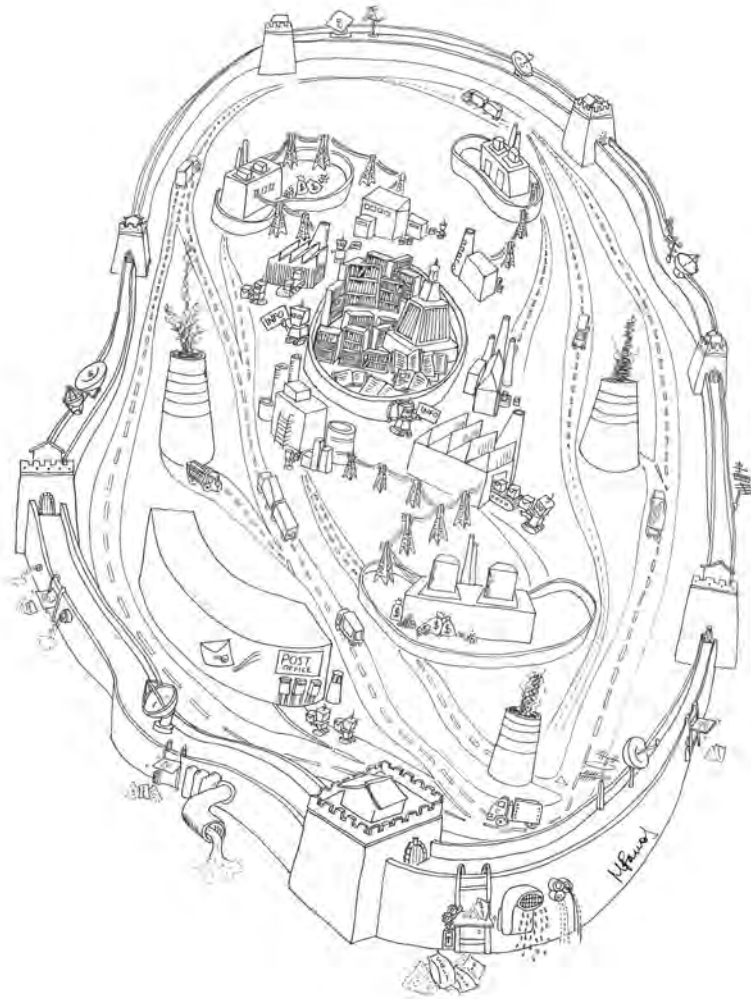
εγκεφάλου μας ή, καλύτερα, το λειτουργικό σύνολο των νευρικών μας συνάψεων (*connectome*).

Τα «εγωιστικά γονίδια», από τα οποία πήρε τον τίτλο του το περιβόητο και αμφιλεγόμενο δοκίμιο του Ρίτσαρντ Ντώκινς, η πρώτη έκδοση του οποίου κυκλοφόρησε το 1976, ανήκουν πλέον σε ένα επίπεδο γνώσεων που θεωρείται παρωχημένο ή, τουλάχιστον, χρειάζεται αναθεώρηση. Σύμφωνα με την εξελικτική αντίληψη του Ντώκινς, τα γονίδια, και όχι το άτομο ή το είδος, ήταν ο στόχος της φυσικής επιλογής. Τα γονίδια είναι «εγωιστικά» διότι εξ αυτών μεταβιβάζονται μόνο εκείνα με τις μεγαλύτερες πιθανότητες να συνεχίσουν να αντιγράφονται. Σήμερα όμως η έννοια του γονιδίου ως ανεξάρτητης μονάδας έχει αφομοιωθεί από την έννοια του γονιδιώματος και, όπως γνωρίζουμε καλά, το γονιδίωμα βρίσκεται σε διαρκή ισορροπία με το περιβάλλον.

Κατά μία γενική άποψη, περνάμε από μια «DNA-κεντρική» σε μια πολύ πιο σύνθετη αντίληψη, που μόνο για λόγους απλούστευσης αποκαλείται «πρωτεϊνο-κεντρική» και η οποία εστιάζει το ενδιαφέρον της στο κύτταρο.

ΚΥΤΤΑΡΟ, Η ΠΟΛΗ ΤΗΣ ΖΩΗΣ

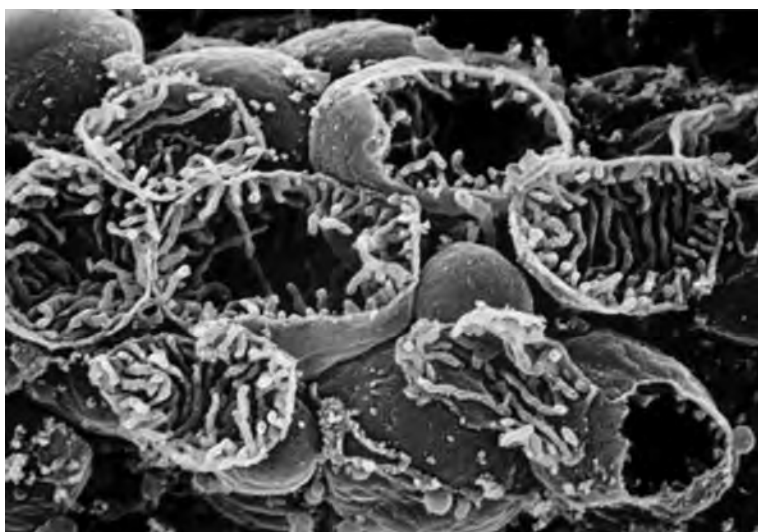
Το κύτταρο είναι το βιολογικό θεμέλιο της ζωής και αντιπροσωπεύει τη βασική και αναντικατάστατη μονάδα όλων των έμβιων οργανισμών. Κάθε κύτταρο εμπεριέχει τη γενετική κληρονομιά του ατόμου. Για να ορίσουμε τι είναι το κύτταρο, τα πλέον κατάλληλα λόγια είναι αυτά του Ρίτσαρντ Φάννμαν, ο οποίος το 1965 τιμήθηκε με το βραβείο Νομπέλ Φυσικής: «Τα κύτταρα είναι ως επί το πλείστον μικροσκοπικά, αλλά εξαιρετικά δραστήρια· παράγουν διάφορες ουσίες, κινούνται, στριφογυρίζουν, κάνουν θαυμαστά πράγματα, και όλα αυτά σε πολύ μικρή κλίμακα». Ιδιαίτερα ταιριαστή είναι και η μεταφορά που χρησιμοποίησε ο φυσικός Πέτερ Μ. Χόφφμαν στο βιβλίο του *Τα γρανάζια του Θεού*, για να εξηγήσει πώς είναι δομημένο ένα κύτταρο. Αυτήν, λοιπόν, υιοθέτησα κι εγώ, και αφού την επέκτεινα την παραθέτω πιο κάτω, ελαφρώς παραλλαγμένη. Θα τη δείτε επίσης στην Εικόνα 2.1, όπου αποδίδεται σχηματικά.



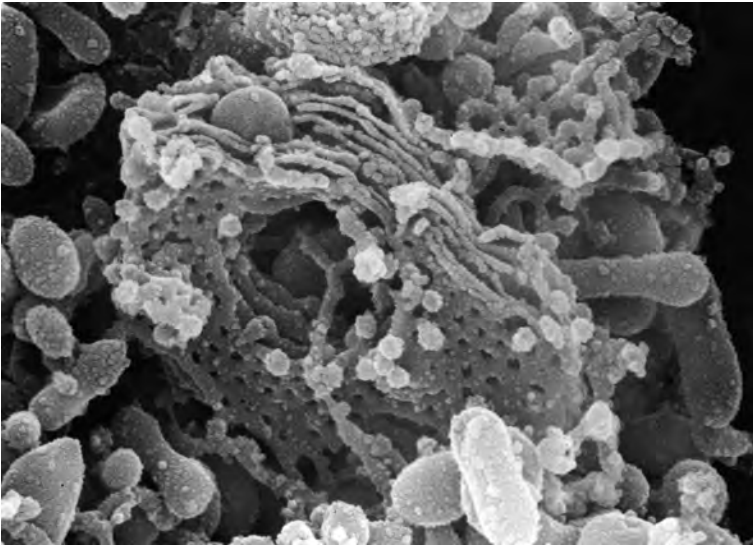
ΕΙΚΟΝΑ 2.1. Σχηματική αναπαράσταση του κυττάρου (Σχεδίαση: Margherita Fanos)

Ένα κύτταρο είναι όπως μια πόλη: έχει τείχη (την κυτταρική μεμβράνη), μια βιβλιοθήκη με βιβλία (τον πυρήνα, που περιέχει τη γενετική πληροφορία), εργοστάσια (τα ριβοσώματα) και πολύ αποδοτικούς σταθμούς παραγωγής ηλεκτρικής ενέργειας

(τα μιτοχόνδρια· βλ. Εικόνα 2.2), που είναι σταθμοί κυτταρικής επαναφόρτισης· αυτά τα εργοστάσια (τα μιτοχόνδρια) χρησιμοποιούν την ενέργεια που προέρχεται από την τροφή για να επαναφορτίσουν το «ενεργειακό νόμισμα» (την τριφωσφορική αδενοσίνη, ATP), που είναι το συνάλλαγμα της ενεργειακής δαπάνης του κυττάρου, χωρίς το οποίο δεν θα ήμασταν σε θέση να σκεφτόμαστε, να αναπνέουμε και να κινούμαστε. Το κύτταρο διαθέτει κανονικούς αυτοκινητοδρόμους (τους μικροσωληνίσκους και τα ινίδια ακτίνης), φορητά (τις κινεσίνες, που μεταφέρουν υλικό στο εσωτερικό των κυττάρων), αποτεφρωτήρες (τα λυσοσώματα), ταχυδρομικές υπηρεσίες (τη συσκευή Golgi· βλ. Εικόνα 2.3) και πολλές άλλες δομές που επιτελούν ζωτικές λειτουργίες, όπως τα συστήματα σωληνώσεων και αντλιών (πόροι και αγωγοί), χάρη στα οποία μπεινοβγαίνουν στο κύτταρο νερό και άλατα, ή όπως οι κεραίες (οι υποδοχείς), που επικοινωνούν με τα κοντινά κύτταρα και συνδέουν το κύτταρο με το εξωτερικό περιβάλλον. Όταν ο αποτεφρωτήρας χαλάει, είναι σαν να πατάμε



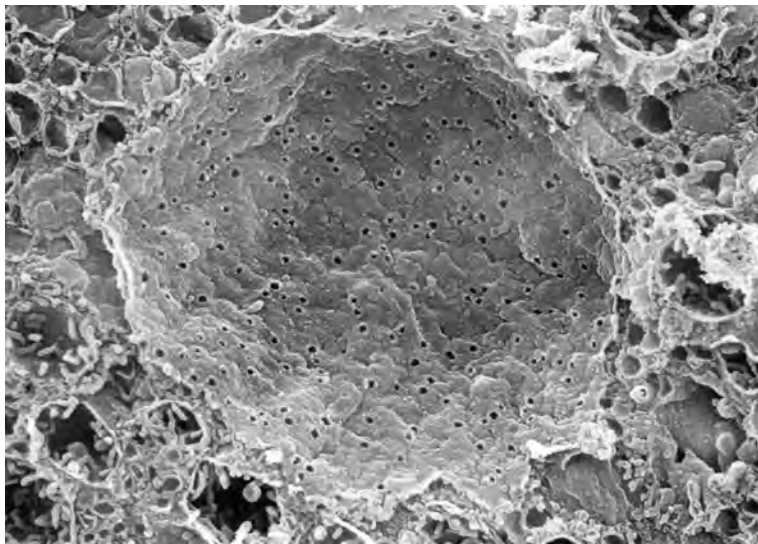
ΕΙΚΟΝΑ 2.2. Το εσωτερικό των μιτοχονδρίων (στο ήπαρ), όπου διακρίνονται οι αναδιπλώσεις τους (13.000x). Πηγή: Mocci κ.ά., 2014.



ΕΙΚΟΝΑ 2.3. Η συσκευή Golgi (στο ήπαρ) εμφανίζεται σαν σπογγώδες σώμα, περιτριγυρισμένο από κυστίδια τα οποία περιέχουν τις πρωτεΐνες που προορίζονται για εξαγωγή (15.000x). Πηγή: Μοσσί κ.ά., 2014.

το κουμπί της κυτταρικής αυτοκαταστροφής: υπερβαίνουμε τη γραμμή απ' όπου δεν υπάρχει γυρισμός και το κύτταρο πεθαίνει.

Στην Εικόνα 2.1 τα τείχη που περικλείουν τη βιβλιοθήκη αντιπροσωπεύουν την πυρηνική μεμβράνη, η οποία περιβάλλει τον πυρήνα του κυττάρου (βλ. Εικόνα 2.4). Η πυρηνική μεμβράνη είναι εφοδιασμένη με πόρους, που απεικονίζονται στην Εικόνα 2.1 ως πύλες απ' όπου βγαίνουν μικρά ρομπότ, τα οποία μεταφέρουν τις πληροφορίες στα εργοστάσια για να παραχθούν πρωτεΐνες με την ενέργεια που παράγεται από τους ηλεκτρικούς σταθμούς: κατόπιν, χρησιμοποιώντας τους αυτοκινητοδρόμους, τις πηγαίνουν εκεί όπου είναι απαραίτητες. Μερικά μικρά ρομπότ αρμόδια για τη μεταφορά είναι υπερ-εξειδικευμένα και μεταφέρουν μόνο έναν τύπο φορτίου· για παράδειγμα, την αιμοσφαιρίνη. Το ριβόσωμα είναι ο πραγματικός χορογράφος της παραγωγής πρωτεϊνών.



ΕΙΚΟΝΑ 2.4. Εσωτερικό τμήμα της πυρηνικής μεμβράνης (στο ήπαρ), όπου διακρίνονται πολύ καθαρά οι πυρηνικοί πόροι (10.000x). Πηγή: Mocci κ.ά., 2014.

Όλες αυτές οι δραστηριότητες επιτελούνται από μοριακά μηχανήματα που κατά κανόνα καταναλώνουν ΑΤΡ. Η ΑΤΡ δημιουργείται από την ΑΤΡ-συνθετάση, ένα πολύ μικρό ένζυμο (περίπου 200.000 φορές μικρότερο από το κεφάλι μιας καρφίτσας) που σχηματίζεται από 31 αμινοξέα και πραγματοποιεί περίπου 60 περιστροφές το δευτερόλεπτο.

Σημειώστε την επόμενη ερώτηση, γιατί θα μας φανεί χρήσιμη στη συνέχεια: Δεν είναι εκπληκτικό που οι πόλεις μας είναι στην ουσία οργανωμένες όπως τα κύτταρα του οργανισμού μας;

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ: ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΟΔΟΣΗ, ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΔΑΠΑΝΗ

Όλα όσα συμβαίνουν σε κάθε έμβιο οργανισμό έχουν λειτουργική αξία για την παραγωγή, τη συντήρηση και την αύξηση της ενέργειας μέσα από τις βιοχημικές διεργασίες. Μπορούμε

να πούμε ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο οργανισμός ακολουθεί το μόττο: «Μέγιστη απόδοση, ελάχιστη δαπάνη». Αυτή η κατάσταση αλλάζει σε περίπτωση νόσου, όπως συμβαίνει σε μια λιγότερο αποδοτική μηχανή που έχει υποστεί τη φθορά του χρόνου, όπου αυξάνεται η απώλεια θερμότητας και μειώνεται η μετατροπή του καυσίμου σε μηχανική ενέργεια. Σε πάρα πολλές νόσους παρατηρείται έντονη συμμετοχή των μιτοχονδρίων, η οποία είναι εμφανής κατά την ανάπτυξη των συγγενών δυσπλασιών και των νοσημάτων της ενήλικης ζωής, που αρχίζουν, όπως θα δούμε ακολούθως, ήδη από την ενδομήτρια ζωή. Επιπλέον, μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες και διαταραχές του οξειδωτικού μεταβολισμού χαρακτηρίζουν πολλά χρόνια νοσήματα, που συνήθως δεν ταξινομούνται ως μιτοχονδριακά νοσήματα. Αυτό ισχύει επίσης για τα νευρο-ανοσολογικά νοσήματα και για τις συχνές και σοβαρές νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως ο αυτισμός, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, η μείζων κατάθλιψη, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Πάρκινσον και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης.

ΕΞΕΛΙΞΗ: ΑΛΛΑΖΩ, ΑΡΑ ΕΠΙΒΙΩΝΩ

Ο Δαρβίνος ήταν ένας συνεσταλμένος και συντηρητικός άνθρωπος, που όμως έθετε ανατρεπτικά ερωτήματα. Οι ενδείξεις ότι η δαρβινική θεωρία δεν είναι απλώς μια θεωρία είναι συντριπτικές. Επιπλέον, η εξέλιξη ανέκαθεν αποτελούσε μια συναρπαστική έννοια, αλλά σε σχέση με το παρελθόν έχει σήμερα ακόμα πιο καθοριστική σημασία για την ανθρώπινη ευεξία, για την ιατρική επιστήμη και για την κατανόηση του κόσμου που μας περιβάλλει. Η υγεία εξαρτάται από την ικανότητά μας να υπομένουμε το σωματικό, ψυχικό και κοινωνικό στρες: ευπαθής είναι όποιος δεν υπομένει ή υπομένει με δυσκολία το στρες· ανθεκτικός είναι αυτός που υπομένει το στρες ενώ αντοχή —σύμφωνα με τον πρόσφατο ορισμό του Ν. Ν. Τάλεμπ— επιδεικνύει όποιος υπομένει το στρες και συνάμα αλλάζει, υπό την έννοια ότι βελτιώνεται. Σε ένα άρθρο της *Corriere della Sera*, η φιλοσοφία του

Τάλεμπ χαρακτηρίστηκε ως «ο δαρβινισμός του 21ου αιώνα». Ο Δαρβίνος μάς δίδαξε με τρόπο διορατικό ότι δεν επιβιώνουν τα πιο δυνατά είδη, ούτε καν τα πιο έξυπνα, αλλά αυτά που είναι προδιατεθειμένα και έτοιμα για την αλλαγή.

ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ: ΤΟ ΟΛΟΝ ΔΕΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΙ ΣΤΟ ΑΘΡΟΙΣΜΑ ΤΩΝ ΜΕΡΩΝ ΤΟΥ

Η πέμπτη κεντρική έννοια της βιολογίας και της ιατρικής είναι η συστημική βιολογία (τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος, πιο ειδικά, για συστημική ιατρική), μια θεωρία που εκλαμβάνεται ως «πολύπλοκη». Πράγματι, η πολυπλοκότητα κάθε έμβιου οργανισμού είναι η βασική αντίληψη που βρίσκεται πίσω απ' αυτήν την έννοια και η οποία, όσον αφορά τον άνθρωπο, αυξάνεται απίστευτα.

Από πρακτική άποψη, μερικά πολύπλοκα προβλήματα της φύσης δεν μπορούν να λυθούν με τα επιστημονικά εργαλεία που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας, εφόσον, όπως επισημάνθηκε από τον γενετιστή Εντοάρντο Μποντσινέλλι, τα πολύπλοκα συστήματα διακρίνονται από έναν πολύ υψηλό αριθμό μεταβλητών και από ασταθή και απρόβλεπτη συμπεριφορά.

Ήδη ο Αριστοτέλης είχε αντιληφθεί ότι το όλον δεν αντιστοιχεί στο άθροισμα των μερών του. Στο δικό μας πλαίσιο, αυτό σημαίνει ότι η συμπεριφορά ενός οργανισμού δεν μπορεί να προβλεφθεί από τις ιδιότητες των μεμονωμένων συστατικών του. Το να κατανοήσουμε τα μεμονωμένα μέρη έχει κομβική και στρατηγική σημασία, όμως τα μέρη δεν επαρκούν πάντα για να κατανοήσουμε το όλον. Θα ήταν σαν να λέμε ότι είναι σημαντικό να αποσυναρμολογήσουμε έναν κινητήρα για να καταλάβουμε σε τι χρησιμεύει και πώς λειτουργεί κάθε μεμονωμένο κομμάτι του, αλλά δεν είναι δεδομένο ότι, έχοντας τα μεμονωμένα κομμάτια, είμαστε σε θέση να τον ξαναφτιάξουμε και να τον κάνουμε λειτουργικό. Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις, παρότι προκαλούνται από πιο απλά υποκείμενα μέρη, αποδεικνύονται σε κάθε περίπτωση ανεξάρτητες.

Η μελέτη του «όλου» είναι αυτό που αποκαλούμε «ολισμός», ενώ «αναγωγισμός» ονομάζεται η μελέτη των μεμονωμένων μερών. Στον σύγχρονο επιστημονικό κόσμο βρίσκεται σε εξέλιξη μια μεγάλη συζήτηση ανάμεσα στους υποστηρικτές της ολιστικής προσέγγισης και τους ακολούθους της αναγωγικής προσέγγισης. Στην πραγματικότητα, όπως «η δομή και η λειτουργία», έτσι και «ο ολισμός και ο αναγωγισμός» είναι σαν τον διπρόσωπο Ιανό: οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος.

Ανάμεσα στις ολιστικές επιστήμες υπάρχουν οι λεγόμενες «ωμικές», που ονομάζονται έτσι από το πρόσφυμα «-ωμα», το οποίο, σύμφωνα με μια ολοένα και πιο διαδεδομένη σύμβαση, δηλώνει την ολότητα όσων κατονομάζονται στο πρώτο σκέλος της λέξης. Οι «ωμικές» επιστήμες, όπως η γονιδιωματική, η μεταγραφωματική, η πρωτεϊνωματική, η μεταβολωματική, αποτυπώνοντας την πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων, προσφέρονται όλο και περισσότερο να υποκαταστήσουν τις παραδοσιακές μεθόδους του εργαστηρίου, που είναι λιγότερο ευαίσθητες και λιγότερο ειδικές για τη διάγνωση των νοσημάτων. Οι «ωμικές» είναι σε θέση να ταυτίσουν το μεμονωμένο υποκείμενο, τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις όσο και σε κατάσταση νόσου, με την ταυτόχρονη και συχνά μη επεμβατική ανάλυση τεράστιων ποσοτήτων δεδομένων. Αυτή η αναλυτική ικανότητα αποκαλείται ολοένα και πιο συχνά «νοημοσύνη καθοδηγούμενη από τα δεδομένα». Για να την κατακτήσουμε, είναι απαραίτητη η διεπιστημονικότητα — και τούτο διότι η επιστημονική γνώση είναι πλέον τόσο πλατιά, που ενδέχεται να διαφεύγουν από τους ερευνητές κάποιες σημαντικές συνδέσεις, όχι γιατί είναι ανεπαίσθητες ή δυσνόητες, αλλά επειδή κανείς δεν κατανοεί σε τόσο βάθος την επιστήμη ώστε να προσέξει αυτές τις συνδέσεις: σε έναν γιγάντιο αχυρώνα μπορεί να είναι δύσκολο να βρεθεί μια βελόνα, ακόμα κι αν έχει μήκος δέκα μέτρα. Χρειάζεται η διεπιστημονική προσέγγιση, ώστε να επιλυθούν τα μεγάλα προβλήματα των ανθρώπινων όντων.

3

Η ιατρική του μέλλοντος

Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ: ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΦΑΝΤΑΣΙΑ

Η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων αναδεικνύεται εμφατικά μέσα από την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία. Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζεται αυτό που προσωπικά πιστεύω πως είναι το σενάριο για τη σημερινή και τη μελλοντική ιατρική.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1. Διαφορές ανάμεσα στην ιατρική του παρόντος και την ιατρική του μέλλοντος

<i>Ιατρική του παρόντος</i>	<i>Ιατρική του μέλλοντος</i>
Επιδημιολογική	Εξατομικευμένη
Περιγραφική	Προγνωστική
Αναγωγική	Ολιστική
Αντιδραστική	Προοπτική
Βασισόμενη στη γενετική	Βασισόμενη στην επιγενετική

Πηγή: Τροποποιημένος από: Fanos, 2012.

Από την επιδημιολογική στην εξατομικευμένη ιατρική

Η σημερινή ιατρική είναι επιδημιολογική. Ο ασθενής επισκέπτεται τον γιατρό του και τον ακούει να του λέει, για παράδειγμα, ότι έχει 25% πιθανότητες (ή μία στις τέσσερις, σε περίπτωση που ο γιατρός είναι πιο επικοινωνιακός) να έχει, ή να μην έχει, κάποιο πρόβλημα ή κάποια αρρώστια. Ο ασθενής όμως απαντά ότι δεν ενδιαφέρεται για τη στατιστική, τους αριθμούς και τα ποσοστά· απεναντίας, θέλει να μάθει τι θα του συμβεί πραγματικά.

Η μητέρα και ο πατέρας θα πουν στον γιατρό ότι αυτοί ενδιαφέρονται για τα παιδιά τους, τον Κώστα και τη Μαρία, και όχι για τα παιδιά των άλλων.

Οι ασθενείς ελάχιστα χρειάζονται μια ιατρική που ξέρει πώς να θεραπεύσει κατά μέσο όρο μια ομάδα ατόμων με μια δεδομένη νόσο, αλλά δεν γνωρίζει την καλύτερη θεραπεία για το συγκεκριμένο άτομο που πρέπει να θεραπευτεί: η νόσος είναι μια εξαιρετικά ατομική κατάσταση και ως τέτοια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται. Η διαχείριση των μεμονωμένων ατόμων απαιτεί εξατομίκευση και προσωποποίηση της θεραπείας.

Από την περιγραφική στην προγνωστική ιατρική

Η σημερινή ιατρική είναι περιγραφική. Στην πραγματικότητα, όλα αυτά τα είχε ήδη παρατηρήσει ο Ιπποκράτης πριν από δύο χιλιάδες και πλέον χρόνια. Επί παραδείγματι, σε σχέση με τους νεφρούς, είχε ουσιαστικά περιγράψει παθολογικές καταστάσεις, όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, λίθους και όγκους. Η ιατρική του μέλλοντος θα είναι σε θέση να προβλέψει τι θα συμβεί στον Κώστα και τη Μαρία, και όχι απλώς να το περιγράψει. Σε λίγα χρόνια, από τα φάρμακα που χορηγούνται σε ένα νοσοκομείο, τα συστήματα υγείας αναμένεται να καλύπτουν μόνο όσα θα είναι αποτελεσματικά και χωρίς παρενέργειες. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να εξοπλιστούμε με πιο σύγχρονες τεχνολογίες (όπως τη φαρμακογονιδιωματική και, πολύ σύντομα, τη φαρμακομεταβολωματική), για τις οποίες θα μιλήσουμε στη συνέχεια.

Από την αναγωγική στην ολιστική ιατρική

Στις μέρες μας, στον τομέα της υγείας ακολουθούμε μια αναγωγική προσέγγιση. Είμαστε σε θέση να κάνουμε ορισμένες βασικές εργαστηριακές αναλύσεις, οι οποίες, αν και μας φαίνονται πολλές, στην πραγματικότητα είναι λίγες. Ωστόσο, η ιατρική κινείται προς την κατεύθυνση μιας ολιστικής επιστήμης: έτσι, θα φτάσουμε να μετράμε συγχρόνως εκατοντάδες, αν όχι χιλιάδες,

βιοδείκτες σε διαφορετικά υγρά του οργανισμού. Σήμερα ο αριθμός των εργαστηριακών δοκιμασιών που γίνονται συνήθως στα εργαστήρια των νοσοκομείων μας είναι σταγόνα στον ωκεανό: μετριούνται λιγότεροι από 100 δείκτες, ελάχιστοι σε σύγκριση με τους 150.000 που έχουν μελετηθεί έως τώρα. Ένας ωκεανός από βιοδείκτες σε μια σταγόνα ούρων ή αίματος θα είναι αυτά που θα μπορούμε να ελέγχουμε χάρη σε μια ολιστική προσέγγιση: θα διαθέτουμε ένα «όλα σε ένα» εργαλείο, ένα διαγνωστικό εργαλείο που θα περιλαμβάνει τα πάντα.

Από την αντιδραστική στην προοπτική ιατρική

Η σημερινή ιατρική είναι αντιδραστική, ενώ η ιατρική του μέλλοντος θα είναι προοπτική. Σήμερα οι εργαστηριακές αναλύσεις διαπιστώνουν τη νόσο όταν έχει ήδη εκδηλωθεί και, όπως τα συστήματα συναγερμού, δεν ανταποκρίνονται ιδιαίτερα στις προσδοκίες. Στις μέρες μας, η διάγνωση του καρκίνου γίνεται με καθυστέρηση, δηλαδή μόνο αφού έχει αναπτυχθεί ο όγκος. Ένα ακόμη παράδειγμα: αν διαπιστώσουμε στο αίμα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, που είναι δείκτης νεφρικής βλάβης, αυτό μας δείχνει ότι υπάρχει πρόβλημα στους νεφρούς. Αλλά όταν η αύξηση της κρεατινίνης καθίσταται μετρήσιμη, τότε είναι πλέον αργά: έχει ήδη χαθεί ένα πολύ σημαντικό μέρος των νεφρώνων, των «εργατών» που δουλεύουν ακαταπόνητα επί είκοσι τέσσερις ώρες το εικοσιτετράωρο για να διασφαλίσουν τη λειτουργία των νεφρών. Μας ενδιαφέρει, άραγε, ως ασθενείς, ως γονείς ασθενών, ως επαγγελματίες υγείας, να διατηρηθεί αυτή η κατάσταση; Αυτό που θα μας ενδιαφέρει ολοένα και περισσότερο στο μέλλον θα είναι μια απάντηση στα ακόλουθα ερωτήματα: Τι σημασία έχει να μιλάμε για την κατάσταση της υγείας και για την ευεξία; Πώς μπορούμε να εντρυφήσουμε στην ευεξία μας, να τη βελτιώσουμε, να την αυξήσουμε και να την προστατέψουμε, προλαμβάνοντας την εμφάνιση ενός όγκου ή μιας οποιασδήποτε άλλης νόσου;

Από τη βασιζόμενη στη γενετική στη βασιζόμενη στην επιγενετική ιατρική

Το DNA είναι ένας κώδικας που αποτελεί το βασικό χαρακτηριστικό κάθε έμβιου οργανισμού. Βάσει της εκπληκτικής ποσότητας πληροφοριών που περιέχονται στο γονιδίωμά μας, τα μόρια «ξέρουν» από μόνα τους πώς να οργανωθούν και πού να πάνε. Ωστόσο, το γονιδίωμα δεν αρκεί για να προβλέπονται και να σχεδιάζονται τα πάντα λεπτομερώς, όπως πιστεύεται γενικά. Αν το μεγαλύτερο μέρος των χαρακτηριστικών μας καθορίζεται από τη γενετική, τότε γιατί άτομα με το ίδιο γονιδίωμα διαφέρουν τόσο πολύ μεταξύ τους; Η απάντηση βρίσκεται στην επιγενετική, όρος που συντίθεται από τη λέξη «γενετική» και το πρόθημα *επι-*. Αν το γονιδίωμα είναι σαν ένα μεγάλο βιβλίο με συνταγές, οι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι οι σελιδοδείκτες που μας δείχνουν ποιες σελίδες να διαβάσουμε και ποιες όχι. Πρόκειται για πολύπλοκους μηχανισμούς που παρεμβαίνουν με βιοχημικές διεργασίες μεθυλίωσης (κατασταλτικός μηχανισμός) και ακετυλίωσης (διεγερτικός μηχανισμός), και λειτουργούν σαν θάλαμος ελέγχου του γονιδιώματος. Επιπλέον, οι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι αναστρέψιμοι και μπορούν να μεταβληθούν με την πάροδο του χρόνου. Ιδιαίτερα παραστατική είναι η εικόνα ενός συστήματος με «διακόπτες» που ανάβουν και σβήνουν τα γονίδια ανταποκρινόμενοι σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως, για παράδειγμα, το στρες ή η διατροφή. Κάθε γονίδιο παραμένει πάντα το ίδιο, αλλά μπορεί να βρεθεί σε πολλές και διάφορες επιγενετικές καταστάσεις (ανοιχτός ή σβηστός διακόπτης), σε διαφορετικές στιγμές.

Αυτή η κατάσταση εισάγει ένα περαιτέρω στοιχείο μεγάλης μεταβλητότητας και πολυπλοκότητας, και δημιουργεί άπειρες δυνητικές ατομικές διαφορές. Απόδειξη για όλα αυτά είναι οι μονοωογενείς δίδυμοι, για τους οποίους θα μιλήσουμε λεπτομερέστερα παρακάτω: έχουν ταυτόσημο DNA, αλλά διαθέτουν διαφορετικά επιγενετικά προφίλ. Η ατελής ομοιότητα των μονοωογενών διδύμων αναφορικά με την υγεία υποδηλώνει ότι το γονιδίωμα δεν μπορεί να προβλέπει τις ατομικές εκβάσεις. Είναι

σημαντικό για όλους τους γιατρούς και τους επαγγελματίες υγείας πρώτα, αλλά και για όλους τους ασθενείς στη συνέχεια, να συνειδητοποιήσουμε ότι είμαστε τόσο εξελιγμένοι ως ανθρώπινο είδος, ώστε υπάρχει μια εκπληκτική διατομική μεταβλητότητα ανάμεσα στο ένα και το άλλο άτομο. Αυτή η έννοια θα μας απασχολήσει ξανά στις επόμενες σελίδες.

Έτσι λοιπόν αναδεικνύεται ο αποφασιστικός ρόλος της επιγενετικής. Στον ακαδημαϊκό κόσμο κυκλοφορεί το εξής αστείο: «Αν σε ένα επιστημονικό συνέδριο ιατρικής σου κάνουν μια ερώτηση στην οποία δεν ξέρεις να απαντήσεις, πες χωρίς δισταγμό ότι είναι θέμα... επιγενετικής!» Ασφαλώς, η επιγενετική δεν είναι η απάντηση της μόδας για όλα όσα δεν γνωρίζει κανείς, και η αντίληψη περί μιας αυτόνομης επιγενετικής είναι τόσο εσφαλμένη όσο ήταν και η έμφαση που δόθηκε στο DNA: η γενετική και η επιγενετική είναι στενά συνυφασμένες μεταξύ τους. Δομικά, το γονιδίωμα μπορεί να παρομοιαστεί με το hardware ενός υπολογιστή και στην πράξη καθορίζει τα όρια του εφικτού, ενώ το επιγονιδίωμα δρα σαν λειτουργικό σύστημα, χωρίς το οποίο το γονιδίωμα δεν λαμβάνει τις οδηγίες για να λειτουργήσει.

Στη διάρκεια των διαλέξεων που έχω δώσει σχετικά, παρατήρησα ότι ορισμένα παραδείγματα μπορούν να συμβάλουν στην κατανόηση των διαδραστικών μηχανισμών μεταξύ γενετικής και επιγενετικής. Σας προτείνω μερικά παρακάτω:

- ❖ Η γενετική είναι γραμμένη με στίλο και δεν μπορεί να σβηστεί, ενώ η επιγενετική είναι γραμμένη με μολύβι και μπορεί να τροποποιηθεί.
- ❖ Η γενετική υποδεικνύει, αλλά η επιγενετική διευθετεί.
- ❖ Η γενετική είναι σαν ένα πολύ μεγάλο κλαβιέ πιάνου με περίπου 25.000 ίδια πλήκτρα (τα γονιδιά μας). Η επιγενετική, αντίθετα, συνεπάγεται την επιλογή και την ακολουθία των πλήκτρων: ποια πλήκτρα πατάω και με ποια σειρά. Μπορεί να προκύψει η *40ή Συμφωνία* του Μότσαρτ ή το *Πουλί της φωτιάς* του Στραβίνσκι, με πολύ διαφορετικό αντίκτυπο για όποιον ακούει.

Δεν μπορούμε φυσικά να αλλάξουμε το παρελθόν μας (τα γονίδια που κληρονομήσαμε από τους γονείς μας), αλλά μπορούμε να προσπαθήσουμε να επηρεάσουμε ή να αλλάξουμε το μέλλον μας, τροποποιώντας τους επιγενετικούς παράγοντες: για παράδειγμα, ακολουθώντας σωστή διατροφή, προστατεύοντας τους εαυτούς μας από την περιβαλλοντική ρύπανση, αποφεύγοντας, περιορίζοντας και προσωποποιώντας τη χρήση των φαρμάκων, αλλάζοντας τον τρόπο ζωής μας.

Αναφορικά με τους επιγενετικούς παράγοντες, ο πιο σημαντικός είναι η διατροφή. Μέσα από αλλαγές στη διαίτα και τον τρόπο ζωής μας μπορούν να υλοποιηθούν διάφορες στρατηγικές πρόληψης. Ο Τόμας Έντισον, ο άνθρωπος που εφηύρε τον ηλεκτρικό λαμπτήρα και πάνω από χίλιες άλλες πατέντες (για να σχηματίσετε μια ιδέα: μία πατέντα την εβδομάδα επί είκοσι χρόνια), είχε ήδη προβλέψει πολλά χρόνια πριν ότι οι γιατροί του μέλλοντος θα θεραπευαν και θα προλάμβαναν τις ασθένειες μέσω της διατροφής.

Στο παιδιατρικό και το νεογνολογικό πλαίσιο, αυτές οι παρατηρήσεις είναι ακόμα πιο σημαντικές, επειδή το παιδί είναι ένας δυναμικός οργανισμός που αναπτύσσεται διαρκώς. Σκεφτείτε, λόγου χάρη, την ανάπτυξη του βάρους και του ύψους κατά τον πρώτο χρόνο ζωής ή τη μορφο-λειτουργική ανάπτυξη και ωρίμαση του εγκεφάλου κατά τα τρία πρώτα χρόνια: σε καμία άλλη ηλικία δεν πραγματοποιούνται τόσο σημαντικές αλλαγές σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Επιπλέον, μια ολοένα και πιο σημαντική ποσότητα πειραματικών, κλινικών και επιδημιολογικών δεδομένων υπογραμμίζουν τη σημασία του περιγεννητικού προγραμματισμού στον καθορισμό της κατάστασης της υγείας στην ενήλικη ζωή. Τα πάντα, ή σχεδόν τα πάντα, αποφασίζονται κατά την πρώτη περίοδο της ζωής ή, ακόμα-ακόμα, μέσα στη μήτρα. Η ευαισθησία σε πολλά νοσήματα αρχίζει σε αυτήν ακριβώς την περίοδο και η πρόληψή τους ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ΤΟ DNA ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΠΑΝΤΑ: ΑΚΟΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΜΟΝΟΩΟΓΕΝΕΙΣ ΔΙΔΥΜΟΙ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΑΝΟΜΟΙΟΤΥΠΟΙ

Αξίζει να το επαναλάβουμε: οι μονοωογενείς δίδυμοι δεν είναι πανομοιότυποι. Η σύγκριση ανάμεσα σε μονοωογενείς δίδυμους είναι διαφωτιστική, γιατί αντιπροσωπεύουν το «τέλειο πείραμα της φύσης», έχοντας το ίδιο DNA και μια εμφάνιση που δύσκολα ξεχωρίζει. Γνώριζα δύο δίδυμους αδερφούς, τους οποίους για λόγους απλούστευσης θα ονομάσω Μ. και Γ. Στα νιάτα τους έμοιαζαν τόσο πολύ σαν δυο σταγόνες νερό, ώστε έφθαναν στο σημείο να ανταλλάσσουν τις κοπέλες τους. Η κοπέλα του Μ. έλεγε: «Πήγαινε με εκεί που ήμασταν χθες βράδυ». Καθώς όμως εκείνη τη στιγμή βρισκόταν με τον Γ., αυτός της απαντούσε: «Καλύτερα να πάμε κάπου αλλού!», επειδή οι δίδυμοι είχαν ξεχάσει να ανταλλάξουν τη συγκεκριμένη πληροφορία και εκείνη την εποχή δεν υπήρχαν κινητά τηλέφωνα.

Ας κάνουμε ένα βήμα προς τα πίσω. Υπάρχουν δύο τύποι διδύμων: οι μονοωογενείς ή μονοζυγωτικοί (γεννημένοι από ένα μόνο γονιμοποιημένο ωάριο, με κοινό το 100% των γονιδίων τους) και οι διωογενείς ή διζυγωτικοί (γεννημένοι από δύο ωάρια, μοιάζοντας από αυτήν την άποψη όσο οποιαδήποτε αδέρφια). Εδώ θα ασχοληθούμε με τους μονοζυγωτικούς δίδυμους, οι οποίοι θα έπρεπε να είναι πανομοιότυποι και που απεναντίας αποδεικνύεται πως δεν είναι. Ας φέρουμε μερικά παραδείγματα.

Ο Τ., ένα δεκατετράχρονο αγόρι, τα πηγαίνει πολύ καλά στο σχολείο, ντύνεται με σακάκι και γραβάτα, έχει κοντά μαλλιά, έχει σχέση με μια κοπέλα εδώ και σχεδόν έναν χρόνο, θα την παντρευτεί, θα κάνουν τέσσερα παιδιά και θα ζήσουν χαρούμενοι κι ευτυχισμένοι. Αντίθετα, ο μονοωογενής δίδυμός του, ο Σ., δεν προσέχει το ντύσιμό του, δεν τα πηγαίνει καλά στο σχολείο και εκδηλώνει αντικοινωνική και βίαιη συμπεριφορά.

Ο Φ., ένας ενήλικας σαράντα οχτώ ετών, είναι λαμπρός καθηγητής ιατρικής σε ένα έγκριτο πανεπιστήμιο, που τον καλούν για να δώσει διαλέξεις σε ολόκληρο τον κόσμο και έχει κατοχυρώσει αρκετές ευρεσιτεχνίες. Ο μονοωογενής δίδυμός του, ο

Π., συλλαμβάνεται διαρκώς για οδήγηση υπό την επήρεια μέθης και θεωρείται αποτυχημένος· η γυναίκα του τον έχει εγκαταλείψει και τα παιδιά του ντρέπονται γι' αυτόν.

Η Λ., μια κυρία εξήντα δύο ετών, πάσχει από πρόωρο Πάρκινσον, ενώ η Μ., η μονοωογενής δίδυμή της, δεν παρουσιάζει κανένα σύμπτωμα της νόσου, αλλά φροντίζει και παραστέκεται στην αδερφή της.

Πώς είναι δυνατόν μονοωογενείς δίδυμοι να μην μοιάζουν καθόλου; Οι μονοωογενείς δίδυμοι, γεννημένοι με το ίδιο DNA, αν και μεγαλώνουν στο ίδιο οικογενειακό περιβάλλον, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να διαφέρουν εκπληκτικά. Τα πιο ηλικιωμένα ζεύγη παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στο σύνολο και στην κατανομή των επιγενετικών χαρακτηριστικών, με εντελώς μοναδικά σχήματα γονιδιακής έκφρασης. Αυτή είναι η επιγενετική! Οι διαφορές είναι πιο σημαντικές από τις ομοιότητες, και προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ DNA και περιβάλλοντος, που μόνο εν μέρει κληρονομείται.

Συνεπώς, πρέπει να συμπεράνουμε ότι οι περιβαλλοντικές εμπειρίες (ενίοτε ακόμη και τυχαίες) μεταβάλλουν την έκφραση του DNA μας, εισάγοντας καινούργια σημάδια στο γονιδίωμα για καινούργιες μεταγραφές: δεν αλλάζουν το DNA, αλλά μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να αποσιωπήσουν (ή, αν προτιμάτε, να «φιμώσουν») τα γονίδια σε διαφορετικό βαθμό. Οι πράξεις μας γίνονται καινούργιες μεταγραφές: σκεφτείτε, για παράδειγμα, τη διατροφή ή το μητρικό στρες κατά την εγκυμοσύνη, ή το στρες στη ζωή του παιδιού ή και του ενήλικα.

Οι μεγαλύτερες επιγενετικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί σε ζεύγη διδύμων που έχουν περάσει μικρότερο μέρος της ζωής τους μαζί ή που είχαν διαφορετικό ιατρικό ιστορικό. Κατά συνέπεια, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως το κάπνισμα, η ρύπανση, η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα) μπορούν να επηρεάσουν τα επιγενετικά προφίλ και ενδεχομένως να επηρεάσουν ή να καθυστερήσουν την εμφάνιση νοσημάτων στους μονοωογενείς διδύμους. Η γενετική κληρονομιά μας μπορεί να έχει σχετικά διαφορετικά αποτελέσματα, ανάλογα με τον τύπο

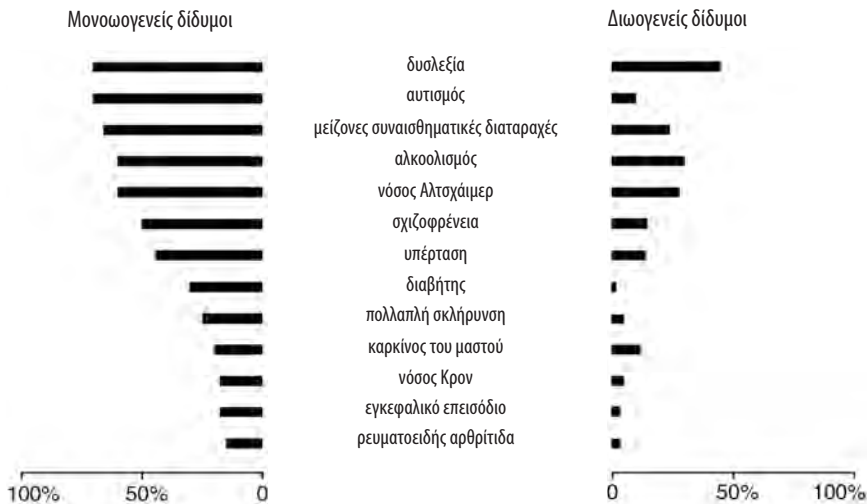
επιγενετικής ρύθμισης που επισυμβαίνει ως συνέπεια περιβαλλοντικών και εσωτερικών ερεθισμάτων. Το αν τρεφόμαστε με κάποιον συγκεκριμένο τρόπο, αν κάνουμε ή δεν κάνουμε μια σωματική δραστηριότητα, αν μας αγαπούσαν ή όχι όταν βρισκόμαστε στη μήτρα και ενώ ήμασταν μωρά, αν ζούμε σε ένα περιβάλλον λιγότερο ή περισσότερο μολυσμένο, αν έχουμε ή όχι μια χρόνια νόσο — κοντολογίς, η πραγματική ζωή— μεταφράζεται σε επιγενετική ρύθμιση του γονιδιώματός μας.

Πιο σωστά και συνοπτικά, μπορούμε να πούμε το εξής: οι μονοωγενείς δίδυμοι έχουν το ίδιο γονιδίωμα αλλά διαφορετικό επιγονιδίωμα, διαφορετικό φαίνωμα (ο ένας έχει μια νόσο — ο άλλος όχι), διαφορετικό νόσωμα (*diseasome*) ή κατάσταση υγείας (ο ένας δίδυμος πάσχει από μια ελαφριά μορφή κάποιας νόσου — ο άλλος παρουσιάζει μια σοβαρή μορφή της ίδιας νόσου).

Οι επιγενετικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα ήδη κατά την ενδομήτρια περίοδο και συσσωρεύονται στη διάρκεια της ζωής. Έτσι, οι δυνητικές διαφορές μεταξύ δύο ατόμων, τα οποία κατά τη σύλληψη ήταν πανομοιότυπα, αυξάνονται καθώς αυτά μεγαλώνουν. Ας κάνουμε άλλο ένα βήμα προς τα μπρος: ήδη από τη γέννησή τους, δύο μονοωγενείς δίδυμοι μπορεί να διαφέρουν αισθητά ως προς το βάρος, εξαιτίας ενδομήτριων γεγονότων, με αποτέλεσμα μια ασύμμετρη παροχή αίματος, τροφής και οξυγόνου. Αυτή είναι η ενδομήτρια επιγενετική.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάλυση της Εικόνας 3.1: Οι μονοωγενείς δίδυμοι έχουν κοινά κάποια νοσήματα, γεγονός που υποδηλώνει την έντονη επίδραση του αόρατου χεριού της κληρονομικότητας. Αν ένα άτομο έχει μια διαταραχή αυτιστικού τύπου, ο μονοωγενής δίδυμός του έχει περίπου 70% πιθανότητες να την εκδηλώσει με τη σειρά του, έναντι μόλις 5% ενός διωγενούς διδύμου. Πρόκειται όμως για πιθανότητες, τις οποίες οι επιγενετικοί παράγοντες μπορούν να μεταβάλουν, ή ακόμα και να εκμηδενίσουν ή να ανατρέψουν.

Μπορούμε να καταλήξουμε παραθέτοντας τον τίτλο του πολύ καλού βιβλίου του Τιμ Σπέκτορ για τους διδύμους: *Ίδιοι, μα διαφορετικοί*. Ο Τιμ Σπέκτορ, καθηγητής γενετικής επιδημιολογίας



ΕΙΚΟΝΑ 3.1. Η μέση πιθανότητα κοινής εμφάνισης μερικών νοσημάτων ανάμεσα σε μονογονεϊκούς (μονοζυγωτικούς) και διγονεϊκούς (διζυγωτικούς) δίδυμους, η οποία υποδηλώνει την έντονη επίδραση της κληρονομικότητας.

ΠΗΓΗ: Τροποποιημένη από: Miller, στο *National Geographic*, 2012.

στο King's College του Λονδίνου, περιγράφει τον εαυτό του ως έναν από τους πολλούς επιστήμονες που θεωρούσαν δεδομένη τη γονιδοκεντρική οπτική του Σύμπαντος (δηλαδή με τα γονίδια στο κέντρο όλων), έως ότου ανακάλυψε, ακριβώς μέσω της εντατικής και μακροχρόνιας μελέτης των διδύμων, αυτό που δεν ελέγχουν τα γονίδιά μας: είμαστε τόσο πολύπλοκοι ως άτομα, ώστε η διαφορετικότητά μας δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από τα γονίδιά μας. Εξάλλου, ο αριθμός των γονιδίων που νομίζαμε ότι διαθέτουμε (100.000 ή λίγο περισσότερα) έχει επαναπροσδιοριστεί σε περίπου 25.000, περίπου όσα διαθέτει ένα κοινό σκουληκάκι.

ΣΤΟ ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΟ ΜΑΣ ΑΓΡΟΚΤΗΜΑ... ΕΧΟΥΜΕ ΠΡΟΒΑΤΑ, ΓΑΤΕΣ, ΠΟΝΤΙΚΑΚΙΑ

Η σπουδαιότητα του να μελετάμε και να λαμβάνουμε υπόψη την αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον αποδείχθηκε και από την κλωνοποίηση ζώων.

Το πασίγνωστο πρόβατο Ντόλλυ ήταν το πρώτο θηλαστικό που κλωνοποιήθηκε με επιτυχία, επαναπρογραμματίζοντας προς τα πίσω ένα ενήλικο κύτταρο, ώσπου να γίνει γενικό κύτταρο. Επρόκειτο για μεγάλο επίτευγμα, απότοκο μιας τεράστιας προσπάθειας: ένας στόχος που έγινε πραγματικότητα ύστερα από 277 απόπειρες, απίστευτο κόστος, πρόωρη γήρανση και θάνατο των κλώνων που σχηματίζονταν, αλλά και θεόρατα σαν το Έβερρεστ ηθικά προβλήματα. Το DNA της Ντόλλυ ήταν ολόιδιο με αυτό της μητέρας της.

Λιγότερο γνωστές στο «καινούργιο μας αγρόκτημα» ήταν η γάτα ονόματι Ουράνιο Τόξο και το κλωνοποιημένο αντίγραφο της, που ονομάστηκε CC (λέγεται επίσης Carbon Copy — Ακριβές Αντίγραφο). Παρότι γενετικά όμοιες, οι δύο γάτες αφενός δεν μοιάζουν και αφετέρου συμπεριφέρονται με διαφορετικό τρόπο. Η πιο εμφανής διαφορά εντοπίζεται στο χρώμα του τριχώματος, που είναι γκριζο-πορτοκαλί στο Ουράνιο Τόξο και σκέτο γκριζο στη CC. Οι αποκλίσεις στη συμπεριφορά είναι ακόμα πιο έντονες, και η προσωπικότητα είναι η περιοχή όπου παρατηρούνται κραυγαλέες διαφορές, από τη στιγμή που αναρίθμητοι παράγοντες επηρεάζουν και παρεμβαίνουν. Οι επιδράσεις, θετικές ή αρνητικές, αρχίζουν από την ενδομήτρια ζωή, όπου η μητρική διατροφή έχει αποφασιστική σημασία: έχει αποδειχθεί ότι ο υποσιτισμός της μητέρας συνδέεται με έκδηλες εγκεφαλικές ανωμαλίες του παιδιού και με αυξημένη επιθετικότητα κατά τη μετέπειτα ζωή. Ακόμη και όταν η μέλλουσα μητέρα είναι η ίδια, το ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί να υφίσταται αλλαγές. Επί παραδείγματι, μια γατούλα στριμωγμένη στη μήτρα ανάμεσα σε δύο αρσενικά γατάκια είναι βυθισμένη σε ένα «λουτρό τεστοστερόνης», που οδηγεί σε αρρενοποίηση του εγκεφάλου της. Συνεπώς, ένας κλώνος

δεν είναι ποτέ πραγματικά ίδιος με τον άλλο, επειδή υπεισέρχονται πολυάριθμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Αν έχετε κρυσταλλωμένα κύτταρα, με μόλις 6.000 δολάρια μπορείτε να κλωνοποιήσετε τον σκύλο σας τον Πίπη ή τη γατούλα σας τη Λούσυ, όμως οι κλώνοι θα εμφανίσουν έτσι κι αλλιώς άπειρες διαφορές σε σχέση με το πρωτότυπο που είχατε στον κήπο ή στο σπίτι σας.

Όλα αυτά είχαν προβλεφθεί στην ταινία *Ο πολλαπλός εαυτός μου* (πρωτότυπος τίτλος: *Multiplicity*) του 1996. Ο Νταγκ, ο πρωταγωνιστής που βιώνει μια μόνιμη κατάσταση άγχους εξαιτίας εργασιακών και οικογενειακών προβλημάτων, δέχεται να τον κλωνοποιήσουν. Στην αρχή όλα μοιάζουν να πηγαίνουν τέλεια: ο κλώνος δουλεύει γι' αυτόν, επιτρέποντάς του να αφοσιωθεί στα ενδιαφέροντά του· σύντομα όμως ο πρωταγωνιστής αντιλαμβάνεται ότι ένα μόνο αντίγραφο δεν του αρκεί κι έτσι κλωνοποιείται ξανά. Αλλά και ο πρώτος κλώνος, εξουθενωμένος από τη δουλειά, αποφασίζει με τη σειρά του να κλωνοποιηθεί, παράγοντας τον κλώνο του κλώνου. Όλοι αυτοί οι κλώνοι όμως δεν είναι εντελώς πανομοιότυποι μεταξύ τους, πολύ δε περισσότερο με το πρωτότυπο. Κάθε αντίγραφο είναι ελαφρώς διαφορετικό από το άλλο και παρουσιάζει το δικό του ψυχολογικό αποτύπωμα. Αυτές οι διαφορές προκαλούν περαιτέρω προβλήματα, αντί να εξαφανίσουν τα ήδη υπάρχοντα: ο πρωταγωνιστής δεν αντέχει πια τους κλώνους του, αρχίζει μάλιστα να τους ζηλεύει και να τους απομακρύνει από τον εαυτό του και τη ζωή του.

Κλείνοντας, παραθέτουμε ένα κλασικό παράδειγμα επιγενετικής: τα ποντικάκια *Agouti*. Αυτά τα ποντικάκια έχουν μια μετάλλαξη (*A^{vy}*, *Agouti viable yellow*) που αφορά το γονίδιο *Agouti*, από το οποίο εξαρτάται το χρώμα του τριχώματος: γεννιούνται κίτρινα (αντί για ποντικάκια με σκούρο τρίχωμα), μονίμως πεινασμένα και άρα προορισμένα να γίνουν παχύσαρκα και διαβητικά. Ωστόσο, δεν έχουν όλα τα ποντικάκια που παρουσιάζουν την ίδια μετάλλαξη κίτρινο τρίχωμα, ούτε είναι όλα παχύσαρκα — ορισμένα έχουν πιο σκούρο χρώμα και είναι πιο λεπτά. Γνωρίζουμε ότι η εισαγωγή συμπληρωμάτων πλούσιων σε μεθυλικές ομάδες (όπως το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12) στη διαίτα των

κίτρινων ποντικών Agouti (με μεταλλαγμένο γονίδιο) κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει το χρώμα του τριχώματος του μικρού ζώου ανάλογα με το πώς μεθυλιώνεται το γονίδιό τους Agouti κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Επιπλέον, τα ποντικάκια Agouti αποτελούν μία από τις (ώς τώρα) ελάχιστες αποδείξεις για το πώς η φαινοτυπική μεταβλητότητα που καθορίζεται από την επιγενετική μεταβλητότητα μπορεί να εκδηλωθεί στις επόμενες γενιές.