

Ενα από τα πρώτα πειράματα που μαθαίνει στο εργαστήριο ένας φοιτητής Βιολογίας είναι να α-πομονώνει το γενετικό υλικό από κάποιο είδος φυτικών ή ζωικών κυττάρων. Όλοι, ανεξαιρέτως, ενθουσιάζονται με αυτή την τεχνική, που καταλήγει πάντα με το ινώδες λευκό κουβαράκι του DNA να «κολυμπάει» σε αραιω-μένο οινόπνευμα. Κανένας, όμως, από τους φοιτητές μου δεν φαίνεται να συνειδητοποιεί ότι εκείνη τη στιγμή αυτό το γενετικό υλικό δεν είναι πλέον κινητήρας ζωής: το έχουμε μετατρέψει από έμβιο σε άβιο, στερώντας του την ικανότητα να αυτοοργανώνεται, καθώς και το μόνο χώρο στον οποίο μπορεί να λειτουργεί, δηλαδή το ίδιο το κύτταρό του.

Το DNA μέσα στον πυρήνα ενός ανθρώπινου κυτ-τάρου φτάνει σε συνολικό μήκος τα δύο περίπου μέτρα. Το γεγονός δημιουργεί δέος για το πώς ένα τέτοιο μέγε-θος γενετικού υλικού όχι μόνο δεν συνωστίζεται σαν ά-τακτο μακαρόνι μέσα στο μικροσκοπικό και αόρατο στο μάτι κυτταρικό πυρήνα, αλλά επιπλέον καταφέρνει να λειτουργεί, δηλαδή να αντιγράφεται, να μεταγράφεται και να επιδιορθώνεται. Το γενετικό υλικό λειτουργεί χά-ρη στο σπουδαίο τρόπο με τον οποίο συσκευάζεται μέσα στον πυρήνα. Το υλικό αυτής της συσκευασίας είναι κά-ποιες ειδικές πρωτεΐνες που ονομάζονται «ιστόνες». Το σύμπλεγμα του DNA και των ιστονών ονομάζεται «χρω-ματίνη» και αποτελεί ένα συνεχές υλικό, το οποίο «επεν-δύει» εσωτερικά τον κυτταρικό πυρήνα και ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο παρουσιάζει διαφορές κατά τόπους.

Τόσο οι ιστόνες (οι οποίες δεν είναι απλά ένα μέ-σο συσκευασίας του γονιδιώματός), όσο και το ίδιο το DNA επιδέχονται διαφορετικά είδη παραλλαγών-τροποποιήσεων. Οι τροποποιήσεις αυτές χρησιμοποιού-νται ως σιγιάλα μέσα στον κυτταρικό πυρήνα και συμ-βάλλουν καθοριστικά στη σωστή έκφραση συγκεκριμέ-νων γονιδίων στον χώρο και το χρόνο. Ο καλύτερος τρό-πος, για να φανταστούμε πώς λειτουργούν αυτά τα σι-γιάλα, είναι να σκεφτούμε το εσωτερικό του πυρήνα σαν μία πόλη-εργοτάξιο, τα σιγιάλα σαν πινακίδες στο εργο-τάξιο και τα γονίδια σαν συγκεκριμένες διευθύνσεις, ή αλλιώς γονιδιακούς τόπους.

Οι πινακίδες γίνονται αντιληπτές από τις πρωτεΐνι-κές «μοριακές μηχανές». Μία τέτοια μηχανή είναι, για πα-ράδειγμα, η πολυμεράση II που μεταγράφει το DNA σε RNA. Σε ένα κύτταρο του ανθρώπινου συκωτιού, η μηχανή αυτή αντιλαμβάνομενη τη σήμανση, μπορεί να επιλέ-ξει αν θα προσεγγίσει ένα γονιδιακό τόπο, για να μετα-γράψει ένα γονίδιο. Αυτό το ίδιο γονίδιο, όμως, μπορεί να μην μεταγράφεται σε έναν ανθρώπινο νευρώνα, διό-τι ο συγκεκριμένος γονιδιακός του τόπος σε αυτό το κύτ-ταρο δεν διαθέτει την κατάλληλη σήμανση, για να προ-σελκύσει τη μοριακή μηχανή. Πριν από λίγα χρόνια έγινε κατανοητό ότι οι πινακίδες εμπεριέχουν σήματα τα οποία τα αντιλαμβάνονται οι μοριακές μηχανές και με βάση αυ-τά επιδρούν γύρω τους και αλλάζουν το τοπίο στον πυ-ρήνα του κυττάρου. Η αποκωδικοποίηση αυτών των ση-μάτων αποτέλεσε τη βάση της υπόθεσης του «ιστονι-κού κώδικα», σύμφωνα με την οποία οι μοριακές μηχανή-



Περί επιγενετικής

Της Θεοδώρας Αγαλιώτη*

νές αντιλαμβάνονται τα σήματα των πινακίδων, τα συν-δυάζουν με τη γενικότερη «αρχιτεκτονική» του γονιδια-κού τόπου στον οποίο αυτά βρίσκονται και εν συνεχεία δρουν κατάλληλα.

Αν, λοιπόν, το DNA ενός κυττάρου ονομάζεται γο-νιδίωμα και περιέχει το σύνολο της γενετικής του πλη-ροφορίας, τότε το σύνολο της σήμανσης της χρωματί-νης αποτελεί το «επιγονιδίωμα», το οποίο χαρακτηρίζει τον κάθε κυτταρικό τύπο μέσα σε ένα οργανισμό ως ένα «μοριακό αποτύπωμα», ανάλογο του δακτυλικού απο-τυπώματος που χαρακτηρίζει τον κάθε άνθρωπο. Ο κά-θε άνθρωπος αρχίζει τη δική του ζωή από ένα μοναδικό κύτταρο, το «ζυγωτό». Όλοι οι κυτταρικοί τύποι που α-παρτίζουν τον ενήλικο άνθρωπο έχουν το ίδιο γονιδίω-μα, διότι κληρονόμησαν τα αντίγραφα του DNA τους από αυτό το πρώτο κύτταρο της ύπαρξης. Εντούτοις, ο κάθε άνθρωπος κυτταρικός τύπος έχει τακτοποιήσει το γο-νιδίωμά του σε ένα δικό του -διαφορετικό από αυτά των άλλων κυτταρικών τύπων- εργοτάξιο. Ο κάθε κυτταρι-κός τύπος έχει το δικό του διαφορετικό επιγονιδίωμα. Ε-πιπλέον, είναι πια ξεκάθαρο ότι και τα καρκινικά κύττα-ρα διαφέρουν στο επιγονιδίωμά τους από τα αντίστοιχα φυσιολογικά κύτταρα του ιστού από τον οποίο προέρχο-νται. Τα καρκινικά κύτταρα, με κάποιο τρόπο, έχουν αλ-λάξει δραματικά τη σήμανση στον πυρήνα τους.

Είναι σημαντικό να τονίσω εδώ ότι αυτές οι αλλαγές, στις οποίες αναφέρομαι, δεν είναι κατά κανένα τρόπο μόνιμες. Στην ουσία, οι αλλαγές αυτές αποτελούν τροπο-ποιήσεις στη σήμανση του κυτταρικού πυρήνα, οι οποίες >

*Η κ. Θεοδώρα Αγαλιώτη είναι ερευνήτρια στο Ινστιτούτο Μορι-ακής Βιολογίας και Γενετικής του Ερευνητικού Κέντρου Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ».



> μπορούν είτε να αντιστραφούν ή και πλήρως να αρθούν. Υπάρχουν φαρμακολογικοί παράγοντες που, αν επιδράσουν στο κύτταρο, αλλάζουν γενικά τη σήμανση σε όλο τον πυρήνα. Πολλά είναι τα αντικαρκινικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα σε θεραπευτικά πρωτόκολλα και έχουν αυτή την ικανότητα. Η χρήση τους σήμερα είναι μάλλον τυφλή και σίγουρα υπάρχει η ανάγκη για την ανάπτυξη τεχνικών που θα κατευθύνουν ειδικά τη δράση αυτών των φαρμάκων σε συγκεκριμένους γονιδιακούς τόπους καρκινικών κυττάρων και όχι στο σύνολο των επιγονιδιωμάτων όλων των κυττάρων -φυσιολογικών και καρκινικών- μαζί.

Η επιστήμη της Επιγενετικής, συνεπικουρούμενη από τη σύγχρονη τεχνολογία, εστιάζεται σήμερα στη λεπτομερή χαρτογράφηση του επιγονιδιώματος κάθε σημαντικού ανθρώπινου κυτταρικού τύπου, αναζητώντας παράλληλα και τους μηχανισμούς με τους οποίους το επιγονιδίωμα δημιουργείται κατά την ιστορική πορεία του κυττάρου στο πλαίσιο της ανάπτυξης του οργανισμού. Πιο απλά, η επιστήμη της Επιγενετικής προσπαθεί να χαρτογραφήσει τη σήμανση στον πυρήνα ενός κυτταρικού τύπου, το πώς την αντιλαμβάνονται οι μοριακές μηχανές του κυττάρου, αλλά και το πώς η σήμανση βρέθηκε εκεί που είναι. Η λεπτομερής χαρτογράφηση του επιγονιδιώματος τόσο σε φυσιολογικά, όσο και σε καρκινικά κύτταρα, βρίσκεται στην αιχμή της σύγχρονης ερευνητικής δραστηριότητας, διότι η συγκριτική τους μελέτη θα δώσει απαντήσεις σε δύο καίρια ερωτήματα. Πρώτον, πώς δημιουργείται το επιγονιδίωμα ενός κυττάρου κατά την ανάπτυξη του οργανισμού και δεύτερον, ποιες αλλαγές χαρακτηρίζουν το επιγονιδίωμα των καρκινικών κυττάρων.

Η επιγενετική βρίσκεται στην αιχμή της παγκόσμιας ερευνητικής προσπάθειας. Είναι από όλους κατανοητό ότι το επιγονιδίωμα είναι το νέο σύνορο της γνώσης που πρέπει να κατακτηθεί. Σε αυτή την πορεία, υπάρχει πολύς χώρος για άκρως κερδοφόρες και παραγω-

γικές διαδικασίες κατευθυνόμενες σε τρεις κυρίως άξονες. Ο πρώτος άξονας είναι η νέα γνώση που αποκτάται καθημερινά και αφορά στους μοριακούς μηχανισμούς που διέπουν την ανάπτυξη, τη λειτουργία, αλλά και την παθολογία των ανώτερων οργανισμών. Ο δεύτερος άξονας είναι η εφαρμογή των αποτελεσμάτων για καλύτερες θεραπευτικές τεχνικές και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ανθρώπινων παθήσεων. Ο τρίτος άξονας συνίσταται στην υψηλής ποιότητας εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού που θα στελεχώσει μελλοντικά τον παγκόσμιο ερευνητικό χώρο.

Στην Ελλάδα υπάρχουν πολλοί και καλοί επιστήμονες που δραστηριοποιούνται στο χώρο της επιγενετικής. Εκτός, όμως, από το μυαλό, την καλή θέληση και τη διάθεση για δουλειά, η επιγενετική στον ελληνικό χώρο της Ερευνας και της Τεχνολογίας χρειάζεται επιπλέον κεντρικό σχεδιασμό, μέριμνα και υλικοτεχνική στήριξη, για να αποδώσει όλα όσα υπόσχονται οι ικανότητες του ανθρώπινου δυναμικού που την στελεχώνουν.

Κατ' αντιστοιχία, με το πρώτο πείραμα που κάνει ένας φοιτητής στο εργαστήριο, το ιστορικό γεγονός της ανάγνωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος πριν από μία δεκαετία προκάλεσε παγκόσμιο ενθουσιασμό και δημιούργησε μεγάλες προσδοκίες ότι η πανάκεια για την αντιμετώπιση των ανθρώπινων ασθενειών ήταν σίγουρα προ των πυλών. Δεν ήταν, όμως, λίγοι εκείνοι που σημείωσαν -και σημειώνουν ακόμη- ότι αυτό το επίτευγμα από μόνο του δεν αποτελεί κανενός είδους φάρμακο και δεν μπορεί να δώσει απάντηση στο αιώνιο ερώτημα του τι τελικά είναι ο άνθρωπος. Είναι φανερό ότι το διάβασμα του γονιδιώματος μάς προσέφερε μεν τα «αρχιτεκτονικά» σχέδια με βάση τα οποία δημιουργούμαστε, αλλά τελικά όχι και τις οδηγίες χρήσης. Αυτές φιλοδοξούμε κάποια μελλοντική στιγμή να τις ανασυστήσουμε μέσα από τα κοινά έργα και τις ημέρες της επιγενετικής επιστήμης. ■