

ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΤΙΕΙΑΣ ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

Πρακτικά
Διημερίδας Λογοθεραπεύσεων
με θέμα:

«Ο ρόλος του λογοθεραπευτή
στη σύγχρονη
λογοθεραπευτική αγωγή»

30 και 31 Μαΐου 2003



ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ



ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΤΙΕΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ,
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΤΙΕΙΑΣ, 4ο Χλμ. ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ - ΑΘΗΝΩΝ,
ΤΚ 45500, Ιωάννινα, Τηλ.: 26510-47531, FAX.: 26510-45453,
www.slt.ioa.teiep.gr

Από τη Μοριακή Βιολογία, στις Επιστήμες της Συμπεριφοράς. Γονίδια, Γονιδίωμα και Ψυχιατρική. Προκλήσεις και Προοπτικές

Μωρόγιαννης Φώτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτό το κείμενο, περιγράφονται οι νεώτερες ανακαλύψεις της γενετικής, με αφορμή την 50η επέτειο από την ανακάλυψη της διπλής έλικας του DNA και την πρόσφατη ολοκλήρωση της αποκρυπτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Πιστεύουμε ότι οι ανακαλύψεις αυτές, θα επηρεάσουν και ίσως θα αλλάξουν ριζικά, την κλινική πράξη της ψυχιατρικής στο μέλλον. Ισως κάποιοι να δυσπιστούν λέγοντας ότι πρόκειται για μια ακραία φάση ενός βιολογικού αναγωγισμού που χαρακτηρίζει την εποχή μας. Παρότι είναι βέβαιο ότι οι νεώτερες έρευνες θα επηρεάσουν την ψυχιατρική και τις νευροεπιστήμες, κανείς όμως σήμερα δεν γνωρίζει, πότε θα γίνει αυτό. Η εποχή της γονιδιακής επανάστασης θα έχει επιπτώσεις σε όλους μας, ανεξάρτητα από τη θεωρητική ή φιλοσοφική προσέγγιση που έχουμε για την αιτιοπαθογένεια των ψυχικών διαταραχών και των διαταραχών συμπεριφοράς.

Είναι πολύ πιθανό ότι το Απρίλιο του 1953, πολύ λίγοι ψυχίατροι έλαβαν υπόψη τους το δημοσίευμα της 1^η σελίδας του περιοδικού "Nature", διαβάζοντας το άρθρο των James Watson και Francis Crick. Κανείς τότε δεν μπορούσε να αντιληφθεί την τεράστια επίπτωση που θα είχε η ανακάλυψη αυτή. Σε αυτό το κείμενο η αναφορά μας στην ανακάλυψη της διπλής έλικας του DNA, έχει διπλό χαρακτήρα: Αφ' ενός να τιμήσει την 50η επέτειο της ιστορικής ανακάλυψης και αφ' ετέρου να προετοιμάσει –μέσω των νεώτερων δεδομένων –τους νευροεπιστήμονες και αυτούς που ασχολούνται με την ψυχοπαθολογία, για την μετάβαση που επιτελείται στην επιστημονική έρευνα του εγκεφάλου.

Δέξεις κλειδιά: DNA, Γονίδια, Γονιδίωμα, Γενετική, Γονιδιωματική, Ψυχιατρική και Νευροεπιστήμες, Μοριακή Βιολογία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό εδώ και 100 χρόνια, ότι υπάρχει μια γενετική συμμετοχή στην εκδήλωση των ψυχικών διαταραχών. Σήμερα, η έρευνα αυτή επεκτείνεται και στη μελέτη της γενετικής συνεισφοράς, στην εκδήλωση χαρακτηριστικών της προσωπικότητας όπως π.χ. η ντροπή, η βία, η επιθετικότητα, η αποφευκτικότητα, η τελειοθηρία κ.λ.π. Είναι βέβαιο ότι χρειάζεται πολύς καιρός και πολλή δουλειά, για να αντιληφθούμε επαρκώς τη διαδικασία μετάβασης, από τις μοριακές λειτουργίες στις ψυχικές και νοητικές λειτουργίες του ανθρώπου. Πώς δηλαδή τα γονίδια συμμετέχουν σε κάποια χαρακτηριστικά μας και κατά πόσο, αλλά και πώς και γιατί, κάποιοι από τους ανθρώπους μετακινούνται από το υγιές φάσμα της συμπεριφοράς, στο παθολογικό.

Ως ψυχίατρος που αγωνίζεται και αγωνιά για την αντιμετώπιση των σοβαρών ψυχιατρικών διαταραχών για 15 χρόνια τουλάχιστον, νιώθω μάλλον ανακούφιση από την αναμονή της έλευσης ελπιδοφόρων ανακαλύψεων. Θέλω να πιστεύω ότι η συμβολή της σημερινής εποχής του γονιδιώματος ("the genomic era") θα είναι σπουδαιότερη, από τη συμβολή της ανακάλυψης των γονιδίων.

Αυτή η επιστημονική φάση έχει σα σκοπό να μελετήσει το φαινόμενο της υπερίσχυσης ή μη, ενός γονιδίου. Έχει σαν σκοπό να διερευνήσει τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και μη γονιδιακών παραγόντων που επηρεάζουν τη λειτουργία τους. Πιστεύω πως αυτό, θα έχει σημαντικές επιπτώσεις, τόσο στην επιστημονική κατανόηση σκοτεινών –μέχρι τώρα φαινομένων, όσο και στην κλινική πράξη:

Τόσο η διαγνωστική διαδικασία, όσο και η θεραπεία, αλλά και κυρίως η πρόγνωση, θα επηρεασθούν θετικά.

Ο ίδιος ο James Watson, ο ένας εκ των ερευνητών της ιστορικής ανακάλυψης της 25^η Απριλίου 1953, γράφει για τις επιπτώσεις της στην Ψυχιατρική: "Είμαι πεπεισμένος ότι κατά τη διάρκεια των προσεχών ετών η κληρονομιά της ανακάλυψης της διπλής έλικας του DNA θα βοηθήσει τους ψυχιάτρους, τους νευροεπιστήμονες και τους μελετητές της ανθρώπινης συμπεριφοράς, να ξεκλειδώσουν τα κλειδωμένα μυστικά της λειτουργίας του μυαλού, της ψυχής και του εγκεφάλου. Η πρόκληση είναι[®] μεγάλη, δεδομένου ότι υπάρχει γενετική πολυπλοκότητα στο πεδίο των ψυχικών νόσων. Οι ψυχικές διαταραχές όμως αποτελούν μια τεράστια και ιδιαίτερη πρόκληση για τη μοριακή έρευνα, ακριβώς για αυτή την πολυπλοκότητα της γενετικής συνεισφοράς"(1).

Ο Marshall Nirenberg (κάτοχος βραβείου Nobel το 1968, ερευνητής του RNA και εισιγγητής για τον ρόλο του στην Κυτταρική Πρωτεΐνοσύνθεση), επισημαίνει ότι: "είναι βέβαιο ότι κάποια γονίδια εμπλέκονται την εκδήλωση ψυχικών και νευρολογικών νόσων. Ήδη, έχουν ανακαλυφθεί 38 γονίδια του εντόμου *Drosophila*, που έχουν κάποιες ομοιότητες με αυτά τα γονίδια που εμπλέκονται σε νευρολογικές παθήσεις (όπως γονίδια υπεύθυνα για την παραγωγή Παρκίνης, Β-αμυλοειδούς προδρόμου πρωτεΐνης, πρεσενιλίνης και tau -που συμμετέχουν στην εκδήλωση μετωποκροταφικής άννοιας με παρκινσονισμό, καθώς και γονιδίων υπεύθυνων για την παραγωγή νευροσερπίνης που εμπλέκεται στην οικογενή εγκεφαλοπάθεια). Ο ίδιος ερευνητής τονίζει ότι: "η έρευνα είναι χρονοβόρα και ιδιαίτερα δαπανηρή"(2).

Επίσης επισημαίνει ότι η ανακάλυψη του γονιδιώματος, καθώς και η μελέτη της ιδιαίτερης δομής και λειτουργίας των γονιδίων, θα προσφέρει θεμελιώδεις γνώσεις που θα αποκαλύψουν πολλά μυστικά, τόσο της φυσιολογικής, όσο και της παθολογικής διαδικασίας που υπόκειται της ψυχιατρικής και της νευροβιολογίας. Ωστόσο, αναφέρει ότι: "υπάρχει μια αξεπέραστη δυσκολία για την μεταφορά γνώσης και μοντέλων έρευνας από τα ζώα στους ανθρώπους, καθόστον μόνο στον άνθρωπο μπορεί και οφείλει να διερευνηθεί τόσο η ψυχολογική, όσο και κοινωνική παράμετρος που αμφότερες επηρεάζουν την συμπεριφορά".(2)

2. Όροι και διευκρινίσεις:

Σε τι όμως διαφέρει η γενετική επιστήμη, από την νεότερη επιστήμη της γονιδιωματικής; Και οι δυο επιστημονικοί τομείς μελετούν την μεταβίβαση των χαρακτηριστικών ενός είδους, από τη μια γενιά στην επόμενη, ή στις επόμενες. Είναι γνωστό ότι η γενετική του ανθρώπου αποτελούσε κεντρικό και ιδιαίτερο ενδιαφέρον κορυφαίων ερευνητών, όπως ο Δαρβίνος, ο Φρόντ, όπως φυσικά και ο Μέντελ.

Η Γενετική μελετά τις δομές και τις δράσεις μεμονωμένων γονιδίων. Η Γονιδιωματική είναι πλέον φιλόδοξη ερευνητική περιοχή. Διερευνά τη δομή και λειτουργία όλων των γονιδίων του γονιδιώματος κάθε είδους, καθώς και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Επιπλέον, διερευνά τον ρόλο των γονιδίων σε πολλές παθήσεις που είναι γνωστό, ότι δεν οφείλονται σε δράση ενός μεμονωμένου γονιδίου. Έχουν ήδη ολοκληρωθεί οι χάρτες του ανθρώπινου γονιδιώματος. Ο αριθμός των γονιδίων που περιλαμβάνει το ανθρώπινο γονιδιώμα είναι περίπου 30,000 και εκτείνονται ανομοιόμορφα στα 2,9 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων(τα τέσσερα βιοχημικά γράμματα του DNA A, T, C, G)που αποτελούν το ανθρώπινο γονιδιώμα.

Τα τέσσερα αυτά βιοχημικά γράμματα, τα οποία καλούνται νονκλεοτίδια και επαναλαμβάνονται δισεκατομμύρια φορές με συγκεκριμένη αλληλουχία, συνιστούν το γενετικό υλικό και περιέχουν την πληροφορία για το χτίσιμο και τη λειτουργία ενός οργανισμού. Το γενετικό υλικό περιέχει την πληροφορία που διαφοροποιεί τον άνθρωπο από το ζυμομύκητα και τη μύγα. Οι βιοχημικοί αυτοί χαρακτήρες οργανώνονται σε "φράσεις" που βγάζουν κάποιο "νόημα". Αυτές οι δομές αποτελούν τους φορείς της πληροφορίας για τη δημιουργία ενός οργανισμού και ονομάζονται γονίδια. Υπολογίστηκε ότι στο DNA ενός ανθρώπου περιέχονται 30.000 γονίδια. Τα γονίδια περιέχουν την πληροφορία για τη δημιουργία των πρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν τα λειτουργικά προϊόντα των γονιδίων. Οι πρωτεΐνες επιτελούν τις περισσότερες λειτουργίες που είναι συνδεδεμένες με τη ζωή, ενώ αποτελούν και τα βασικότερα συστατικά της δομής του κυττάρου.

Μεταβολές στο γενετικό υλικό που αντανακλώνται στη δομή και λειτουργία ενός ή περισσοτέρων πρωτεΐνων, αποτελούν τη βάση των γενετικών ασθενειών.

Η ανάγνωση του ανθρώπινου γονιδιώματος, αποκαλύπτει την αλληλουχία των περίπου 3 δισεκατομμυρίων ζευγών βιοχημικών γραμμάτων που το απαρτίζουν. Στην εποχή που ακολουθεί την ανάγνωση του ανθρώπινου γονιδιώματος, οι ερευνητές αναμένεται να αναλύσουν αυτήν την αλληλουχία και να έχαγουν πληροφορίες για τα ανθρώπινα γονίδια και τις αντίστοιχες πρωτεΐνες, ενώ καθίσταται ευκολότερη και η ταυτοποίηση της λειτουργίας αυτών, στον υγιή και νοσούντα οργανισμό. Η ανάγνωση του ανθρώπινου γονιδιώματος, δίνει εν δυνάμει τη δυνατότητα κατανόησης της λειτουργίας του οργανισμού στο μοριακό επίπεδο, και κατ' επέκταση του προσδιορισμού της μοριακής βάσης των ασθενών και της εύρεσης αποτελεσματικότερης θεραπείας.(3)

Το γονιδίωμα κάθε ανθρώπου συνιστά το σημείο αναφοράς των ομοιοτήτων αλλά και της διαφορετικότητας μεταξύ των ανθρώπων. Στο γενετικό μας υλικό εντοπίζονται και οι αλλαγές που είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση διαφόρων ασθενειών. Πολλές νόσοι έχουν καθαρά γενετική βάση, όπως για παράδειγμα η χορεία Huntington, οι αιμοσφαιρινοπάθειες κ.α. Ο μεγαλύτερος όμως αριθμός των ασθενειών, όπως η πλειονότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των περιπτώσεων καρκίνου και των ψυχικών διαταραχών, θεωρείται αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του γενετικού μας υλικού με το περιβάλλον. Επιπλέον, το γενετικό υπόβαθρο καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την ανταπόκριση του κάθε ατόμου στη θεραπευτική αγωγή.

Μια από τις εκφάνσεις αυτής της διαφορετικότητας –ποικιλομορφίας αποτελούν οι γενετικοί δείκτες, οι καλούμενοι SNPs (single nucleotide polymorphisms). Αντιπροσωπεύουν διαφοροποιήσεις, ανά άτομο, της αλληλουχίας ενός τμήματος DNA, σε επίπεδο βιοχημικού γράμματος. Οι αλλαγές αυτές στην γονιδιωματική πληροφορία καθιστούν τα άτομα γενετικώς μοναδικά και αναμένεται να χρησιμοποιηθούν ως ένα είδος γενετικής ταυτότητας σε θέματα υγείας και επιλογής θεραπείας. Έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από ένα εκατομμύριο SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ενώ υπολογίζονται συνολικά σε δέκα εκατομμύρια. Διαφορές στους συνδυασμούς SNPs αναμένεται να αποτελέσουν ενδεικτικό στοιχείο για την ταυτοποίηση προδιάθεσης σε μια ασθένεια ή κριτήριο επιλογής της καταλληλότερης φαρμακευτικής αγωγής.

Καθώς παρατηρούμε μια ανξανόμενη τάση για αναφορά σε αυτήν την περίοδο ως “μεταγονιδιακή εποχή”, θέλουμε να τονίσουμε ότι από την πλευρά της ουσίας, μόλις τώρα μπαίνουμε στην genomic era, στη γονιδιωματική περιοχή της έρευνας(genomic area).. Βέβαια υπάρχουν ακόμη πολλά μυστικά που πρέπει να εξηγηθούν. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι ποσοστό λιγότερο από το 2% του DNA στο γονιδίωμα, αποκωδικοποιείται σε μορφή πρωτεΐνων. Το υπόλοιπο 98% που απομένει, αποτελείται κυρίως από τεράστιες επαναλαμβανόμενες ράβδους DNA και άλλες ακολουθίες που μπορεί, είτε να έχουν ρυθμιστικές επιδράσεις ή μπορεί να είναι κατάλοιπα εξέλιξης που δεν επιτελούν λειτουργίες. Καθώς αυτό το 98% του γονιδιώματος θεωρείται συχνά ως “DNA-Νάρθηκας(-junk-)”, σίγουρα έχει κάποιες σημαντικές λειτουργίες που πρέπει να εξερευνηθούν. Ως αποδεικτικό στοιχείο μπορούμε να θεωρήσουμε μια πρόσφατη σύγκριση που έγινε ανάμεσα στα γονιδιώματα του ανθρώπου και του ποντικιού που αποκάλυψε ότι οι περιοχές του DNA που είναι υπεύθυνες για να “μεταγράφονται” σε πρωτεΐνες, υπολογίζονται σε λιγότερο από το μισό του DNA και αυτό έχει διατηρηθεί για διάστημα άνω των 70 εκατομμυρίων χρόνων , από τότε δηλαδή που ο άνθρωπος και τα τρωκτικά διαφοροποιήθηκαν. Η διατήρηση των εκατομμυρίων ζευγαριών βάσεων του DNA που δεν “μεταγράφονται” σε πρωτεΐνες, έχει σαν συνέπεια να θεωρηθεί πως αυτές οι περιοχές πρέπει να είναι λειτουργικές. Είναι σίγουρο πως κάποια από τα διατηρηθέντα τμήματα του DNA, θεωρείται πως εμπλέκονται στην ρύθμιση-τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης, καθώς λειτουργούν ως περιοχές –στόχοι για τους πρωτεϊνικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την μεταγραφή-μετάφραση του DNA. Άλλα τμήματα επιπλέον, δρουν παράγοντας μικρά τμήματα RNA που εμπλέκονται

στην γονιδιακή έκφραση ή μπορεί και να παρεμβαίνουν σε άλλες βιολογικές λειτουργίες που δεν είναι ακόμη κατανοητές.

Η διευθέτηση των γονιδίων έναντι του γονιδιώματος είναι εντυπωσιακά ανομοιόμορφη. Μερικά χρωματοσώματα (17, 19 και 22) είναι γονίδια πυκνά, ενώ μερικά (13, 18, και 21) είναι τόσο "φτωχά", ώστε η τρισωμία (έχουν ένα τρίτο αντίγραφο) να μην είναι θανατηφόρα. Δεν μπορούμε να καταλάβουμε τη σπουδαιότητα, αν υπάρχει, αυτής της ποικιλίας στην πυκνότητα των γονιδίων εντός των χρωματοσωμάτων. Ο αριθμός των γονιδίων είναι από μόνο του ένα μυστήριο. Οι άνθρωποι έχουν τον ίδιο αριθμό με τα ποντίκια (27000-30000). Λιγότερο από το υποδιπλάσιο αριθμό έχει το νηματόζωο *C.elegans* (περίπου 19700) και ελαφρώς περισσότερο από το διπλάσιο, είναι ο αριθμός των γονιδίων της μύγας *Drosophila* (περίπου 13,600). Ο σχετικά μικρός αριθμός των γονιδίων μπορεί να είναι παραπλανητικός, από τη στιγμή που το αρχικό δόγμα που λεει ότι κάθε γονίδιο καθορίζει μόνο μια πρωτεΐνη, έχει τώρα αντικατασταθεί από την παρατήρηση ότι τα μεμονωμένα γονίδια συνήθως δημιουργούν πολλαπλές πρωτεΐνες μέσω του μηχανισμού της εναλλακτικής ένωσης. Με την εναλλακτική διευθέτηση του RNA που ακολουθεί την μεταγραφή του DNA, 30.000 γονίδια μπορούν να κωδικοποιηθούν σε 100.000 πρωτεΐνες. Με την προσθήκη κάποιων αλλαγών στη δημιουργία της πρωτεΐνης (π.χ αλλαγές στην πρωτεΐνη μετά την μεταγραφή από το RNA), όπως η πρωτεΐνολυση, φωσφορυλίωση, γλυκοσυλίωση μπορούν τελικά να παραχθούν έως και 1.000.000 διαφορετικές ανθρώπινες πρωτεΐνες.(4)

3. Διαταραχές που οφείλονται στα μεμονωμένα γονίδια.

Σχεδόν για 100 χρόνια, οι κληρονομικοί παράγοντες είχαν αναγνωρισθεί σε κάποιες οικογένειες, βάση του μοντέλου κληρονομικότητας του Mendel. Αυτές οι γενετικές ασθένειες, διαιρούνταν, με βάση τα επικρατούντα, υπολειπόμενα ή φυλοσύνδετα (με τα φυλετικά χρωματοσώματα), μοντέλα κληρονομικότητας, αλλά όλα μοιράζονταν την μεταβίβαση μέσω ενός μεμονωμένου γονιδίου. Ο αποκρυπτογραφημένος κώδικας του Mendel που αφορά την κληρονομικότητα στον άνδρα, πρόσφατα απαριθμεί μεταλλάξεις σε πάνω από 1200 γονίδια που προκαλούν διαταραχές που οφείλονται σε μεμονωμένα γονίδια. Οι περισσότερες από τις ασθένειες αυτές δεν είναι συνηθισμένες και πολλές δεν έχουν σοβαρές ψυχιατρικές εκδηλώσεις, αλλά αθροιστικά μας έχουν δώσει 3 παραδείγματα που αποτελούν σημαντική γνώση για τον ρόλο της γονιδιωματικής στην Ψυχιατρική. Πρώτον, υπάρχει γενετική ετερογένεια: το ίδιο σύνδρομο μπορεί να προκύψει από αρκετές μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο ή ακόμη και σε διαφορετικά γονίδια. Έχουν αναφερθεί περί τις 180 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της vasopressin, ενώ η οικογενής πρώιμη εμφάνιση της νόσου Alzheimer μπορεί να προκύψει από μεταλλάξεις του προδρόμου της πρωτεΐνης β-amyloid, προσενιλίνη - 1, ή προσενιλίνη - 2. Δεύτερον, ότι υπάρχει μια μεταβλητή διεισδυτικότητα: η ίδια μετάλλαξη στο ίδιο γονίδιο μπορεί να συμβάλλει σε υψηλό ποσοστό μεταβλητών φαινοτυπικών αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, η μετάλλαξη του γονιδίου που συμβάλλει στη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (ασθένεια του von Recklinghausen) μπορεί να παρουσιασθεί είτε ως νευροϊνωμα, ως κακοήθης όγκος του ελύτρου των περιφερικών νεύρων, είτε ως οστικές αλλοιώσεις, αλλά η ίδια μετάλλαξη στα αντίστοιχα γονίδια των αιμοσφαιρίων μπορεί να παρουσιασθεί ως ένας υποκλινικός φαινότυπος με ελάχιστες μασχαλιαίες φακίδες ή με café au lait κηλίδες στο δέρμα.

Και τρίτον, ότι η έκταση της παθολογίας του γονιδίου, ο τόπος της και η ηλικία έναρξης μπορούν να επηρεασθούν από μεταβλητά γονίδια, από παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον ή από ανεπαρκή κατανόηση των σημαντικών επιδράσεων που συμβάλλουν στις μεταλλάξεις. Τέλος, αποκαλύφθηκε μια περισσότερο πρακτική παρατήρηση: η ανακάλυψη των γονιδίων για πολλές από αυτές τις διαταραχές, όπως η κυστική ίνωση ή η χορεία Huntington, παρ' ότι έχουν αποδείξει ως τώρα, σημαντική γνώση για την εξερεύνηση της βιολογίας αυτών των ασθενειών, ακόμη δεν έχουν διαφοροποιήσει τη θεραπεία με κάποιο εντυπωσιακό τρόπο. Αυτό

είναι ένα σημαντικό θεωρητικό, όσο και πρακτικό σημείο. Οι ασθένειες που οφείλονται σε μεμονωμένα γονίδια είναι "απλές", όσον αφορά τη θέση της γενετικής αλλοίωσης, αλλά σπάνια έχουν "απλές" ή "μοναδιαίες" "συνέπειες. Για παράδειγμα, η μετάλλαξη, μπορεί όχι μόνο να μειώσει τη λειτουργία, αλλά μπορεί να προκαλέσει και μια αύξηση στη λειτουργία της παραγωγής πρωτεΐνης (όπως στη νόσο του Huntington, όπου παράγεται μια μη φυσιολογική και φαινομενικά τοξική πρωτεΐνη). Επιπλέον, οι διαφοροποιήσεις στη λειτουργία του μεμονωμένου γονιδίου σχεδόν πάντα ασκούν τις επιδράσεις τους σε ένα διαδοχικό σύμπλεγμα ενδοκυτταρικών αντιδράσεων (η πρωτεΐνη που παράγεται από τη μετάλλαξη του γονιδίου και υπάρχει στην νευροϊνομάτωση τύπου 1, για παράδειγμα, είναι αρνητικός ρυθμιστής του Ras, ενός ενδοκυτταρικού αγγελιοφόρου σημαντικού για πολλά είδη σήμανσης). Οι επιτυχείς θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορεί επομένως να στοχεύουν τελικά σε ένα κεντρομόλο μεσολαβητή (που μπορεί να είναι αυτό το πιο αποδεκτό σχήμα για τη θεραπεία με φάρμακα) και όχι στην ανώμαλη πρωτεΐνη που παράγεται από το γονίδιο, κατά τη μετάλλαξη. Επομένως το ζήτημα είναι ότι η ανακάλυψη της μετάλλαξης παρέχει ένα σημαντικό εναρκτήριο βήμα για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ασθένειας. Η ανάπτυξη της θεραπείας απαιτεί εντατική μελέτη των μοριακών δρόμων στα κύτταρα του ανθρώπου αλλά και όλων των ζώων, έτσι ώστε να αναγνωρίσουμε τον καλύτερο στόχο για την πρόληψη της παθολογικής διαδικασίας. (5)

4. Γονιδιακή και Ψυχιατρική

Υποθέτουμε ότι περισσότερο από το 99% από αυτό που έχει γραφεί για τα γονίδια και τον εγκέφαλο, έχει επικεντρωθεί σε ποσοστό λιγότερο του 1%, του γονιδιώματος περίπου 300(γονίδια). Με βάση έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στον εγκέφαλο των ποντικών, τουλάχιστον το 55% των γονιδίων (περίπου 16, 500 γονίδια) εκδηλώνονται στον εγκέφαλο.. Επομένως, έχουμε ένα σημαντικό ποσοστό καινούργιων γονιδίων για να μελετήσουμε, περιλαμβανομένων πολλών που μπορεί να αποδειχθούν περισσότερο σημαντικά από τους ελάχιστους νευροδιαβιβαστές και τα ενδοκυτταρικά μόρια επικοινωνίας, που έχουν μελετηθεί τόσο εντατικά αυτά τα 50 χρόνια.

Μολονότι τα νέα αυτά γονίδια θα μας διδάξουν πάρα πολλά σχετικά με την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου, δεν είναι πιθανό να ανακαλύψουμε στην ψυχιατρική πολλές ασθένειες που συνδέονται με τα μεμονωμένα γονίδια, σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Ακόμη και στην περίπτωση του αυτισμού, που παρουσιάζει την υψηλότερη κληρονομικότητα από όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές, καθώς έχουν προταθεί 10 γονίδια που εμπλέκονται στη διαμόρφωση του μοντέλου της κληρονομικότητας. Στις ψυχικές διαταραχές, αναζητούμε τους πολλαπλούς παράγοντες που αθροιστικά καθιστούν ένα άτομο επιτρεπές ή ευάλωτο. Επιπλέον, εν αντιθέσει με άλλες σύνθετες γενετικές διαταραχές, όπως η υπέρταση, ή ο διαβήτης, οι ψυχικές διαταραχές έχουν ένα σύνθετο φαινότυπο, για τον οποίο αξιόπιστες ποσοτικές μετρήσεις, όπως η πίεση του αίματος ή η γλυκόζη του αίματος, είναι πολύ δύσκολο να προσδιορισθούν και ελεγχθούν με αξιοπιστία. Αυτό το έλλειμμα μπορεί εν μέρει να ξεπερασθεί με την αναγνώριση των ενδοφαινότυπων, όπως το eye tracking, το sensory motor gating, ή με τις μετρήσεις της working memory στη σχιζοφρένεια.

Η ανακάλυψη των γενετικών παραγόντων στις ψυχικές ασθένειες, ασχέτως του τρόπου που γίνεται (μελέτες σύνδεσης ή μελέτες σύγκρισης), έχει αποδειχθεί δαπανηρή και έως πρόσφατα απογοητευτική. Σε παλιότερες εποχές, είχαν εμφανισθεί πολλά πιθανά υποψήφια γονίδια, ευπαθή για την εμφάνιση της σχιζοφρένειας, όπως : νευρογουλίνη-1, κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση δυσμπινδίνη και G72. Υπάρχουν ωστόσο και κάποια γονίδια που πιθανόν εμπλέκονται στον αυτισμό, στην κατάθλιψη, στη διπολική διαταραχή, όπως επίσης στη διαταραχή πανικού. Ο καθένας που παρακολουθεί την ψυχιατρική γενετική έχει μάθει να είναι πολύ προσεκτικός για τις νέες αναφορές σχετικά με τα γονίδια που αφορούν τις ψυχικές διαταραχές,

από τη στιγμή που το ιστορικό αυτού του πεδίου έχει βαλτώσει, εξαιτίας των μη επαληθεύσεων, αλλά και εξαιτίας πολλών απογοητεύσεων. Παθιαζόμαστε με υγιή σκεπτικισμό, αλλά είμαστε συνετοί απέναντι στον μη υγιή κυνισμό. Με βάση τις ενδείξεις της κληρονομικότητας σε όλες αυτές τις ασθένειες, δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι τα ευπαθή γονίδια για τις διαταραχές αυτές σε τελική ανάλυση κάποτε θα ανακαλυφθούν. Στην πραγματικότητα, με αφορμή την πρόσφατη έναρξη ενός διεθνούς προγράμματος που θα καθορίσει έναν χάρτη όλων των γονιδιωμάτων του ανθρώπου (ο οποίος χάρτης θα απεικονίζει σε μεγάλες διαστάσεις τμήματα του DNA), η εποχή της μελέτης του γονιδιώματος τελικά, θα είναι μόνο μερικά χρόνια μακριά. Τέτοιου είδους μελέτες αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη ισχύ σε σχέση με κάποιες άλλες που βασίζονται στη μελέτη των οικογενειών και που έως πρόσφατα αποτελούσαν την κυρίαρχη προσέγγιση για την ανακάλυψη γενετικών παραγόντων στις ψυχιατρικές διαταραχές.

Όπως με τις διαταραχές στις οποίες αναφέρθηκε και ο Mendel, η ελπίδα είναι ότι αυτά τα γονίδια εναλογικά σημεία για τον προσδιορισμό της βιολογίας αυτών των διαταραχών. Αυτό έχει παρατηρηθεί για την υπέρταση. Η ανακάλυψη της σύνδεσης σε ένα νέο γονίδιο, έχει οδηγήσει στην επεξεργασία μιας ολόκληρης παθολογικής διαδικασίας που σχετίζεται με την υπέρταση, με μια νέα κατανόηση για το πώς η αλλαγή της σήμανσης στο νεφρό συμβάλλει σε αυτό το σύνδρομο. Επομένως, χρειαζόμαστε ένα σταθερό σημείο για να επιβεβαιώσουμε τη μοριακή εξερεύνηση αυτών των ασθενειών. Βέβαια στο χώρο της Ψυχιατρικής, η διαβεβαίωση από την νεώτερη έρευνα είναι ελπιδοφόρα, καθώς η μελέτη της γενετικής και της γονιδιωματικής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ορίσει εκ νέου αυτές τις διαταραχές, αντικαθιστώντας το πρόσφατο διαγνωστικό σύστημα που δεν έχει πλέον καμμία εμφανή βιολογική βάση, αλλά αποτελεί περιγραφικό σύστημα, βάση της φαινομενολογίας των διαταραχών. Λαμβάνοντας υπ' όψιν αυτό, αξίζει να σημειώσουμε ότι το σύνδρομο που προσδιορίζεται από κάποιο γονότυπο, μπορεί να έχει σε μεγάλο βαθμό διαφορετικές μορφές από αυτά που έχουμε προσπαθήσει να συμπεριλάβουμε βάση πρακτικών, με κλινικά κριτήρια, διαγνώσεων, βασισμένων στα κλινικά συμπτώματα. Είναι επίσης πολύ πιθανό ότι κάποιοι γονότυποι θα οδηγήσουν σε ένα ευρύτερο φαινότυπο από αυτό που έχουμε προσδιορίσει διαγνωστικά. Για παράδειγμα, το ευπαθές γονίδιο για όλους τους συνηθισμένους τύπους εγκεφαλικού επεισοδίου, έχει αναφερθεί στο 5q12 και από αυτό συνάγεται, ότι οι διάφορες μορφές καρδιοαγγειακών παθήσεων, μπορεί παραδόξως να έχουν μια κοινή γενετική βάση. Παρόμοια, μπορούμε να ανακαλύψουμε ότι κάποια από αυτά τα γονίδια που ευθύνονται για την εναλογική προσθήτη που αποφεύγουν τον κίνδυνο, ενώ παράλληλα εμπεριέχει την εναλογική προσθήτη για πολλά ψυχιατρικά σύνδρομα.

Μολονότι το κάθε γονίδιο μπορεί να έχει αδύναμες επιδράσεις, συνδυάζοντας αρκετά αλληλόμορφα γονίδια εναλογικά, μπορεί να αυξηθεί η δυνατότητα πρόβλεψης. Ας σημειωθεί όμως πως μιλάμε για την πρόβλεψη της ευπάθειας σε κάποιες ψυχικές διαταραχές. Ακόμη περισσότερο από ότι σε πολλές άλλες ασθένειες, περιμένουμε ότι το περιβάλλον θα έχει ασκήσει μια πολύ ισχυρή επίδραση στην ανάπτυξη των ψυχικών διαταραχών. Ένα συγκεκριμένο διδακτικό παράδειγμα αυτής της αλληλεπίδρασης περιγράφηκε πρόσφατα για το γονίδιο της μονοαμίνης οξειδάσης (MAO -)A. Τα παιδιά που έχουν κακοποιηθεί βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν βίαιη αντικοινωνική συμπεριφορά. Παραδείγματος χάριν, βρέθηκε ότι μια γενετική διαφοροποίηση του γονιδίου της MAO-A που αυξάνει τη δραστηριότητα του ενζύμου MAO -A συνδέεται με μειωμένη βίαιη αντικοινωνική συμπεριφορά στους άνδρες που είχαν κακοποιηθεί, αλλά δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στον υπόλοιπο υγιή πληθυσμό. Ο ρόλος των γονιδίων λοιπόν που είναι υπεύθυνα για την εναλογική προσθήτη στις ψυχιατρικές διαταραχές, όπως και των γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο των πνευμόνων ή τον αλκοολισμό, ίσως να είναι για

να επηρεάσουν την αντίδραση του οργανισμού απέναντι στους παράγοντες του περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένων και των προγεννητικών γεγονότων. Αντιστρόφως, που είναι και το πιο ελπιδοφόρο, μπορεί να βρούμε γονίδια που να προαγάγουν την ανθεκτικότητα ή την αντίδραση και που να έχουν μεγαλύτερη επίδραση από αυτά που είναι υπεύθυνα για την ευπάθεια σε κάποιες ασθένειες.(6)

5. Συμπεράσματα

Τελικά η γονιδιακή θα αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο θεραπεύουμε τους ψυχικά ασθενείς; Μάλλον . Όμως είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ακόμη και ένα γονίδιο με ασθενή επίδραση μπορεί να μας δώσει μια διέξοδο: καινούριες θεραπείες για την σχιζοφρένεια, ή τον αυτισμό ακόμη και αν οι πραγματικοί στόχοι της θεραπευτικής παρέμβασης απομακρύνονται από το αρχικό γονίδιο που θεωρήθηκε υπεύθυνο. Αυτό θα απαιτήσει μια εντατική και χρονοβόρα έρευνα χρησιμοποιώντας μια σειρά από πειράματα σε κύτταρα και μοντέλα σε ζώα για τα διάφορα πειράματα. Το ίδιο σημαντική στο πολύ κοντινό μέλλον θα είναι και η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιακής , με γενετικά τεστ που θα προβλέπουν την αντίδραση στη φαρμακολογική θεραπεία ή την ευπάθεια σε κάποιες παρενέργειες. Τέτοιου είδους εξετάσεις μπορούν να διαφοροποιήσουν την ψυχοφαρμακολογία και να καταστήσουν την επιλογή των φαρμάκων περισσότερο εκλεκτική και ασφαλή. Πράγματι, μια από τις πιο σημαντικές συνέπειες της γονιδιωματικής είναι και η εξατομίκευση της θεραπείας, που επιτρέπει σε ένα κλινικό γιατρό να εφαρμόσει τη θεραπεία , με βάση το μοναδικό γονότυπο για κάθε ασθενή, παρά να λάβει υπόψη του τις κύριες αντιδράσεις ομάδων ασχετων ασθενών, από στατιστική ανάλυση.

Τελικά είναι πολύ σημαντικό να θυμόμαστε ότι η γονιδιωματική είναι ένα πεδίο που βρίσκεται ακόμη στην αρχή. Η γνώση της ακολουθίας του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα, αλλά είναι ακόμη αρκετά νωρίς. Κατά κάποιον τρόπο μοιάζει με το να έχεις τις λευκές σελίδες του τηλεφωνικού καταλόγου με όλα τα τηλέφωνα και τις διευθύνσεις. Οι λευκές σελίδες είναι πολύ χρήσιμες, εάν ξέρεις για ποιον ψάχνεις, αλλά άχρηστες αν κάτι δεν πάει καλά και δεν ξέρεις ποιον να καλέσεις. Η γονιδιωματική ιατρική χρειάζεται το χρυσό οδηγό, δηλαδή τις κίτρινες σελίδες με τη λίστα όλων των ειδικοτήτων, των μηχανικών, των υδραυλικών και των ηλεκτρολόγων που μπορούμε να τους καλέσουμε για να "επισκευάσουν " τον μετωπιαίο εγκεφαλικό φλοιό ή έναν ιππόκαμπο που έχει "πρόβλημα". Η γραφή των κίτρινων σελίδων απαιτεί την κατανόηση της λειτουργίας και της αλληλεπίδρασης όλων των γονιδίων του γονιδιώματος, που μπορεί και να απαιτούν 50 χρόνια επιπλέον έρευνας. Η πρόκληση είναι τεράστια -για την ψυχιατρική , αλλά και για την υπόλοιπη ιατρική(7). Οι Watson και Crick τελείωσαν την εργασία τους με την προφητική, αλλά και κατανοητή παρατήρηση:" Δεν έχει ξεφύγει της προσοχής μας ότι ο συγκεκριμένος συνδυασμός που έχουμε υποθέσει, αμέσως προτείνει μια πιθανή αντιμετώπιση των μηχανισμών που διέπουν το γενετικό υλικό". Δεν θα πρέπει όμως να ξεφύγει της προσοχής μας τώρα, 50 χρόνια αργότερα, ότι έχουμε μια ευκαιρία να ανατρέψουμε τη διάγνωση και τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της γονιδιωματικής εποχής. Οι φοιτητές της ιστορίας της ψυχιατρικής το 2053 κοιτώντας πίσω στην εποχή των Watson και Crick, θα αναρωτιούνται για ποιο λόγο στο 2003, ενδιαφερόμαστε τόσο πολύ για τη σεροτονίνη και τη ντοπαμίνη,ενώ ακόμη υπάρχουν πολλοί παράγοντες που πρέπει να εντοπισθούν.

Έγραφαν λοιπόν πριν 50 χρόνια, οι J Watson & F.Crick τόσο απλά:

" We wish to suggest a structure for the salt of DNA. This structure has novel features which are of considerable biological interest."(8)

Το άρθρο ήταν μόνο μία σελίδα. Μόνο 6 βιβλιογραφικές παραπομπές!! Οι επιπτώσεις του όμως ασύλληπτες, οι προοπτικές τεράστιες, οι προκλήσεις για έρευνα δελεαστικές. Ας μη ξεχνάμε όμως, ότι στην παθογένεια των ψυχιατρικών διαταραχών και των διαταραχών της συμπεριφοράς, συμμετέχουν ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες.Οι νεώτεροι μελετητές των

νευροεπιστημών του εγκεφάλου οφείλουν να σεβαστούν την "ασημένια" λεωφόρο της βιολογικής έρευνας, να ξεπεράσουν τον βιολογισμό και τον αναγωγισμό και να οργανώσουν ένα ολιστικό μοντέλο για την κατανόηση και τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών και των διαταραχών συμπεριφοράς.

*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Watson J.(2003):The double Helix 50 years later:Implications for Psychiatry. American Journal of Psychiatry, Vol 160, N.4, p.614.
- 2.Nirenberg M.(2003):The genetic Revolution:The importance of Flies and Worms. American Journal of Psychiatry, Vol 160, N.4, p.615.
- 3.The human genome(2001):Editorial. Nature, 409, 745-964.
- 4.Relling MV and Ginsburg GS(2002):The path to personalized Medicine. Current Opinion in Chemical Biology, 6, 434-438.
- 5.Tanzi RE, Bertram L(2001):New frontiers in Alzheimer's disease genetics. Neuron, 32, 181-184.
- 6.Cowan WM,Kopnisky KL, Hyman SE(2002):The human genome project and its impact on psychiatry. Ann. Rev. Neurosciences, 25, 1-50.
- 7.Insel T, Collins F (2003):Psychiatry in the Genomics era. American Journal of Psychiatry, Vol 160, N.4, pp.616-619.
- 8.Watson JD, Crick FHC(1953):Molecular structure of nucleic acids:a structure for DNA. Nature, 171, 737-738.