

## ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

## Επιπτώσεις των εφαρμογών της επιστήμης και της τεχνολογίας στη φύση και το περιβάλλον: Γονίδια, Εγκέφαλος, Stress και Εξέλιξη<sup>1</sup>

Γ. Π. Χρούσος

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ζωή υπάρχει μέσω της τήρησης μιας σύνθετης δυναμικής ισορροπίας, ή αλλιώς μέσω της ομοιόστασης, η οποία δοκιμάζεται διαρκώς από ενδογενείς ή εξωγενείς διαταρακτικές δυνάμεις, ή στρεσογόνα ερεθίσματα. Η κατάλληλη ανταπόκριση του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα αποτελεί προϋπόθεση για την αίσθηση ευεξίας, την επαρκή άσκηση των καθηκόντων, τις θετικές κοινωνικές αλληλεπιδράσεις των ατόμων και συνεπώς για την επιβίωση του οργανισμού και των ειδών. Αντίθετα, η ακατάλληλη ανταπόκριση του οργανισμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και ευθύνεται για πολλές διαταραχές της συμπεριφοράς ή και για ενδοκρινικές, μεταβολικές και αυτοάνοσες διαταραχές που μαστίζουν τη σύγχρονη ανθρωπότητα. Η ανάπτυξη και η σοβαρότητα αυτών των καταστάσεων εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από τη γενετική ευπάθεια του ατόμου, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες και τη χρονική στιγμή του στρεσογόνου ερεθίσματος. Η προγεννητική ζωή, η βρεφική και παιδική ηλικία και η εφηβεία είναι κρίσιμοι περίοδοι που χαρακτηρίζονται από μεγάλη πλαστικότητα και από αυξημένη ευπάθεια σε στρεσογόνα ερεθίσματα, στα οποία οι μεσολαβητές της ομοιόστασης ασκούν σημαντική οργανωτική επιγενετική επίδραση. Οι γενετικές ευπάθειες, που οδηγούν σε σύγχρονες χρόνιες ασθένειες, προέκυψαν από επιλεκτικές πιέσεις των εξελικτικών στρεσογόνων ερεθισμάτων στο γονιδίωμα κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης φυλογένεσης. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(4):555-558*)

**Λέξεις ευρητηριασμού:** ομοιόσταση, στρεσογόνα ερεθίσματα.

Γ. Π. Χρούσος  
Καθηγητής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

**Effects of science and technology on nature and environment: Genes, Brain, Stress and Evolution**  
**GP Chrousos**  
(*Ann Clin Paediatr 2009, 56(4):555-558*)

Υποβλήθηκε: 03/09/2007

Life exists through maintenance of a complex dynamic equilibrium, or homeostasis, that is constantly challenged by intrinsic or extrinsic adverse

forces, or stressors. Appropriate responsiveness of the human stress system to stressors is a crucial prerequisite for a sense of wellbeing, adequate performance of tasks, and positive social interactions, and hence for the survival of the self and the species. By contrast, inappropriate, over or under - responsiveness of the stress system may impair growth and development, and may account for the many chronic behavioral, endocrine, metabolic, and autoimmune disorders that plague contemporary humanity. The development and severity of these conditions primarily depend on the genetic vulnerability of the individual, the exposure to adverse environmental - including social factors and the timing of the stressful event(s). Prenatal life, infancy, childhood and adolescence are critical periods characterized by great plasticity and increased vulnerability to stressors, in which homeostatic mediators exert major organizational epigenetic effects. The genetic vulnerabilities leading to contemporary chronic diseases resulted from selective pressures of evolutionary stressors upon the genome during human phylogeny.

**Key words:** *homeostasis, stressors.*

Από την εποχή του Πυθαγόρα και του Αλκμέωνα, η ψυχική και σωματική υγεία θεωρούνταν αποτέλεσμα αρμονικής ισορροπίας των στοιχείων που συνθέτουν τον οργανισμό. Αντίθετα, νόσος θεωρείτο η έλλειψη αυτής της αρμονίας, σαν απόρροια απειλητικών ή βλαπτικών δυνάμεων και αδυναμίας των προσαρμοστικών δυνατοτήτων του οργανισμού να επαναφέρουν την ισορροπία. Η Ιπποκρατική ιατρική βάσισε σε αυτές τις απόλυτα σωστές θεωρητικές έννοιες όλο το οικοδόμημά της. Δυόμισι χιλιάδες χρόνια αργότερα, οι Claude Bernard, Walter Cannon και Hans Selye επανέφεραν και αναβάπτισαν αυτές τις έννοιες. Σήμερα χρησιμοποιούμε τους μοντέρνους όρους ομοιόσταση για την αρμονία της ζωής, στρεσογόνα ερεθίσματα για τα απειλητικά, διαταρακτικά ή βλαπτικά ερεθίσματα, τα οποία μπορεί να είναι φυσικά ή ψυχικά, και στρες ή stress για την κατάσταση της απειλούμενης ή διαταραγμένης ομοιόστασης.

Με τις σύγχρονες γνώσεις της ψυχολογίας και βιολογίας του στρες, θα πρέπει να επεκτείνουμε τις έννοιες του στρες, όπως πολύ σοφά είχε εισηγηθεί ο Hans Selye, ανάλογα με το εάν η κατάσταση στρες ενός οργανισμού δεν έχει ή έχει βλαπτική επίδραση στον οργανισμό. Για τη δεύτερη κατάσταση, ο Selye είχε προτείνει τον όρο distress. Σήμερα γνωρίζουμε ότι όταν το στρες είναι περιορισμένο ποσοτικά

και χρονικά, δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις για τον οργανισμό και, εάν μη τι άλλο, αντίθετα πιθανόν να έχει θετικές επιδράσεις (στην περίπτωση αυτή ο Selye πρότεινε τη λέξη eustress). Όταν όμως το στρες υπερβεί ποσοτικά ή χρονικά ένα ορισμένο όριο, που είναι διαφορετικό για κάθε άνθρωπο, τότε αρχίζει να επηρεάζει τον οργανισμό αρνητικά, προκαλώντας νοσηρή κατάσταση που ποικίλει σε κάθε άνθρωπο, ανάλογα με την γενετική και επιγενετική του προδιάθεση και το περιβάλλον του. Το βλαπτικό στρεσογόνο ερέθισμα έχει κληθεί αλλοστατικό φορτίο και η κατάσταση distress αλλόσταση. Οι δύο τελευταίοι όροι είναι αδόκιμοι στα Ελληνικά, δεδομένου ότι "άλλο" σημαίνει διαφορετικό και όχι κακό. Οι σωστοί όροι είναι αντίστοιχα κακοστατικό φορτίο και κακόσταση.

Στον οργανισμό μας υπάρχουν τμήματα στον εγκέφαλο και την περιφέρεια, καθώς και ουσίες, οι μεσολαβητές του στρες, που τον βοηθούν να ανταποκριθεί στα στρεσογόνα ερεθίσματα και να επαναφέρει την υγιή ομοιόσταση ή εύταση. Το σύστημα του stress στον εγκέφαλο συντονίζει τις αποκρίσεις προσαρμογής του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα με κάποιο βαθμό διαφοροποίησης, ανάλογα προς το ερέθισμα. Το σύστημα του stress παίζει τεράστιο ρόλο στην επιβίωση του ατόμου. Το ίδιο σύστημα εξ' άλλου έχει παίξει και ανάλογο ρόλο στην επιβίωση του ανθρώπου σαν είδος ανά τους αιώνες, επιτρέποντας του να αλλάζει γενετικά και να προσαρμόζεται κάτω από στρεσογόνες επιλεκτικές πιέσεις κατά την εξέλιξη. Οι πιέσεις αυτές ήταν κυρίως η παρατεταμένη έλλειψη τροφής, η αφυδάτωση, οι λοιμώξεις και οι τραυματισμοί, καθώς και η πρόβλεψη των κινήσεων και η αποφευκτική ή επιθετική αντιμετώπιση των εχθρών. Κατά την εξέλιξη του είδους επιβίωσαν τα άτομα με τις επιτυχεστέρες προσαρμοστικές αντιδράσεις σε αυτές τις πιέσεις και εμείς, οι σημερινοί άνθρωποι, φέρουμε το γονιδίωμα αυτών των προγόνων που επέζησαν και μπόρεσαν να αναπαράγουν. Αυτές όμως οι πιέσεις δεν υπάρχουν πια. Δυο σημαντικά συστατικά του πολιτισμού, η επιστήμη και η τεχνολογία, έχουν αλλάξει άρδην τις συνθήκες που μας περιτριγυρίζουν. Υπάρχει άφθονη τροφή, η πείνα, η αφυδάτωση και οι λοιμώξεις έχουν εν πολλοίς ελεγχθεί, η βία και οι τραυματισμοί έχουν ελαττωθεί, ενώ τα θηρία και οι βάνουσοι εχθροί δεν υπάρχουν στην καθημερινή ζωή. Η σωματική άσκηση δεν είναι πια αναγκαίο κομμάτι της καθημερινότητας. Το σύγχρονο στρες του δυτικού ανεπτυγμένου κόσμου είναι περισσότερο ψυχοκοινωνικής και λιγότερο σωματικής φύσης. Όμως, η τελευταία τεράστια αλλαγή των συνθηκών

της ζωής του ανθρώπου σαφέστατα προς το καλύτερο έλαβε χώρα μέσα σε πολύ λίγο χρόνο, με αποτέλεσμα η μη ανάλογα προσαρμοσμένη γενετική μας κατασκευή να είναι εν μέρει ακατάλληλη για τη διαβίωση στο σύγχρονο περιβάλλον. Ας μη ξεχνούμε ότι η διαφορά του γονιδιώματός μας από αυτό του χιμπατζή είναι λιγότερο από 2% και αφορά κυρίως λειτουργίες του εγκεφάλου. Αυτή η έντονη δυσαρμονία μεταξύ της «πρωτόγονης» γενετικής μας και του μοντέρνου περιβάλλοντος οδηγεί στη συχνότατη σημερινή κακοστατική νοσηρότητα των προηγμένων κοινωνιών. Για την κατανόηση των μηχανισμών αυτής της νοσηρότητας απαιτείται στοιχειώδης γνώση της λειτουργίας του συστήματος του στρες.

Το σύστημα του στρες αποτελείται κεντρικά από τον υποθαλαμικό πυρήνα που παράγει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και τον υπομέλανα τόπο – πυρήνες νοραδρεναλίνης (LC/NE) του στελέχους του εγκεφάλου, και περιφερικά από τον άξονα υπόφυσης – επινεφριδίων (HPA) και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του συστήματος του stress προκαλεί περιφερικές μεταβολές, όπως την αύξηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και του μεταβολισμού και αλλαγές στη συμπεριφορά, οι οποίες βελτιώνουν την προσαρμογή της ομοιόστασης και αυξάνουν τις πιθανότητες για επιβίωση. Η CRH και το σύστημα LC/NE διεγείρουν την εγρήγορση και την προσοχή, ερεθίζουν το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής του μεσοφλοιώδους και μεσοδρεπανοειδούς συστήματος και ευοδώνουν το αναλγητικό σύστημα της β-ενδορφίνης του υποθάλαμου. Αμοιβαίες παλίνδρομες αναδράσεις υφίστανται μεταξύ του συστήματος stress και των αμυγδαλών του εγκεφάλου που ρυθμίζουν το αίσθημα του φόβου και ευθύνονται για το άγχος.

Κατά τη διάρκεια του stress, η CRH καταστέλλει την όρεξη και ενεργοποιεί τη θερμογένεση, μέσω του νοραδρενεργικού συστήματος. Επίσης, η CRH παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), ενώ μέσω της σωματοστατίνης, αναστέλλει επίσης, την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και της εκλυτικής ορμόνης της θυρεοειδοτροπίνης καταστέλλοντας, με αυτόν τον τρόπο, τις λειτουργίες της αναπαραγωγής και της αύξησης, καθώς και τις καύσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι το γονίδιο της CRH δέχεται θετική ρύθμιση από τα οιστρογόνα, που κατ' αυτό τον τρόπο συμβάλλουν στο φυλετικό διμορφισμό της απόκρισης του stress, δηλαδή στη μεγαλύτερη δραστικότητα του συστήματος CRH/LC-NE, που έχουν οι γυναίκες έναντι των ανδρών.

Οι τελική ορμόνη του άξονα υποθάλαμου – υπό-

φυσης – επινεφριδίων, η κορτιζόλη, από την άλλη μεριά, επηρεάζει 20% του γονιδιώματός μας και έχει πολλαπλούς ρόλους. Αναστέλλει ταυτόχρονα τη CRH, το σύστημα LC/NE και το σύστημα της β-ενδορφίνης, βάζοντας τέλος στη διέγερση του συστήματος stress, ενώ διεγείρει το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής και τον κεντρικό πυρήνα των αμυγδαλών του εγκεφάλου που και αυτός παράγει CRH. Επιπλέον, αναστέλλει άμεσα την έκκριση της υποφυσιακής γοναδοτροπίνης, της αυξητικής ορμόνης και της θυρεοτροπίνης, ενώ καθιστά τους ιστούς-στόχους των στεροειδών του φύλου και των αυξητικών παραγόντων, ανθεκτικούς στις ορμόνες αυτές. Ταυτόχρονα, καταστέλλει την 5'-δεϊωδινάση, η οποία μετατρέπει τη σχετικώς αδρανή τετραϊωδοθυρονίνη σε δραστική τριϊωδοθυρονίνη. Και έτσι συνεισφέρει στην καταστολή της αναπαραγωγής, της αύξησης και των καύσεων. Ακόμη, έχει άμεση (αλλά και μέσω ινσουλίνης) τροφική επίδραση στο λιπώδη ιστό, τελικά προάγοντας τη σπλαχνική εναπόθεση λίπους, την ιστική αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση (μεταβολικό σύνδρομο X), καθώς και το διαβήτη τύπου 2, σε γενετικά και επιγενετικά ευάλωτα άτομα. Επιπλέον, καταστέλλει τη φλεγμονή και την κυτταρική ανοσία και έχει άμεση επίδραση στα οστά, προκαλώντας οστεοπόρωση. Η CRH μέσω της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών, αναστέλλει κεντρικά τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ εκκρινόμενη άμεσα από τα περιφερικά νεύρα, διεγείρει την φλεγμονή.

Στο σημερινό περιβάλλον, η ικανότητα αντιμετώπισης της έλλειψης τροφής, της αφυδάτωσης, των λοιμώξεων, των τραυματισμών, καθώς και της πρόβλεψης των κινήσεων και της αποφευκτικής ή επιθετικής αντιμετώπισης των εχθρών, έχουν μετατραπεί στις συχνότερες σύγχρονες παθήσεις αντίστοιχα της παχυσαρκίας/μεταβολικού συνδρόμου, αρτηριακής υπέρτασης, αλλεργικών και αυτοάνοσων φλεγμονωδών παθήσεων, χρονίων συνδρόμων πόνου και κόπωσης, καθώς και σε καταστάσεις άγχους και κατάθλιψης. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις, που κυριολεκτικά ενδημούν στην σύγχρονη κοινωνία, το σύστημα του στρες παίζει κεντρικό παθογενετικό ρόλο.

Πράγματι, σήμερα υπάρχουν κακοστατικές παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η χρόνια αγχωτική νεύρωση/μελαγχολική κατάθλιψη, που συνδέονται με χρόνια υπερδραστηριότητα του συστήματος του stress, σε συνδυασμό με τις αναμενόμενες μεταβολές της συμπεριφοράς, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, του μεταβολισμού και της ανοσίας. Αντίστροφα, υπάρχουν κακοστατικές παθολογικές καταστάσεις,

όπως είναι η άτυπη κατάθλιψη, η κατάθλιψη που παρουσιάζεται μετά τον τοκετό ή κατά την εμμηνόπαυση και τα σύνδρομα ινομυαλγίας/χρόνιας κόπωσης, που συνδέονται με χρόνια υποδραστικότητα του συστήματος του stress, πάλι σε συνδυασμό με τις αναμενόμενες μεταβολές της συμπεριφοράς, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, του μεταβολισμού και της ανοσίας. Και στις δύο καταστάσεις, σωματικές βλάβες όπως το μεταβολικό σύνδρομο δημιουργούνται στον οργανισμό, αυξάνοντας την νοσηρότητα και την θνησιμότητα αυτών των πληθυσμών.

Η χρόνια κακόσταση είναι πολύ συχνή, ευθύνεται για πάνω από 50% της σημερινής νοσηρότητας, και επηρεάζει και την ποιότητα και τη διάρκεια της ζωής

του ατόμου. Προσπάθειες πρέπει να γίνονται σε δύο κατευθύνσεις, ώστε και το νοσογόνο περιβάλλον να αλλάξει προς το καλύτερο, αλλά και το άτομο να εκπαιδεύεται σε χειρισμό του στρες με τρόπο που να οδηγεί σε ανάπτυξη αντίστασης του οργανισμού στα νοσογόνα ερεθίσματα. Το αριστοτελικό απόφθεγμα ότι τα συστατικά του ανθρώπου είναι «φύσις, έθος και λόγος», δηλαδή γενετική, περιβάλλον και λογική, επαληθεύεται καθημερινά. Το τελευταίο είναι και το πιο καθοριστικό.

<sup>1</sup>Περίληψη της διάλεξης του κ. Χρούσου στις 25 Απριλίου του 2007 στη Σειρά 2006-2007 Megaron Plus του Ιδρύματος Μποδοσάκη.