

Bizitza luzatzeko errezeta?

Agirre Ruiz de Arkate, Aitziber

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa



ALZHEIMERRAREN AEBTAKO ERAKUNDEA

Aubrey de Grey zientzialariak behin baino gehiagotan adierazi du gizakion bizitza 1.000 urte arte luzatzeko errezeta lortu duela: entzima bakteriano batzuk, zorrotada bat zelula ama, hezur-muineko transplante bat, koilarakada bat txerto... Koktel osatua eta mirarigilea, haren ustean. Cambridgeko Unibertsitatetik etorria denez, batzuek sinesgarritasuna eman diote haren proposamenari; beste batzuek, berriz, probokatzailerik hutsa dela diote. Zientzia-fikzioa egiten ote duen eztabaidari bizkar emanez, berretsi du bizitza luzatzeko oinarritzko 7 osagaiak identifikatu dituela.

BIZIA TOXIKOA DA, AUBREY DE GREY-REN USTEZ. Bizia ematen diguten erreakzio metabolikoek albo-ondorioak dituztela dio: oxigenoaren erradikal askeak sortzen dira; zelula gaixoez beren buruaz beste egiten dute; proteinek ohiko egitura galtzen dute, garunean pilatzen dira eta neuronon gainbehera eragiten dute... Denboraren poderioz, geneetan mutazioak pilatuz joaten dira gainera,

organo askok funtzionalitatea galtzeraino edo, kasurik okerrenetan, min-bizia sortzeraino.

Horrek agerian uzten du bizidunok energia eta baliabide asko gastatzen ditugula ugaltzeko, baina ez horrenbeste gorputza mantentzeko. Baditugu bizitzan zehar sortutako kalte horiek konpontzeko mekanismoak, baina ez

dira ugalketara bideratutako estrategiak bezain landuak.

Espezie batzuetan muturrera eramaten da ugalketa: arrak duen egiteko barkarra hazia sortzea da. Emearen azalean itsatsita bizi da bizkarroi gisa, ez baita bere kabuz elikatzeko gai ere. Horrek erakusten du ugaltzea dela bizidunon azken helburua: horren ostean, amaitu da gure egitekoa. Eta gorputza mantentzeko mekanismo definiturik gabe, bizitzearen ondorioz kalte txikiak pilatuz doaz. Baina, hala ere, ez dira esanguratsuak eboluzioaren ikuspegitik, animaliak naturan akats horien eraginez baino askoz ere lehenago hiltzen baitira goseak jota edo harrapari batek akabatuta.

Gizakiaren gaur egungo bizimoduan, ordea, gero eta gutxiago eragiten dute

goseteek, gaixotasunek eta etsaien erasoek, eta orain, bizi-kalitatearen mugarrak bihurtu dira akats txiki horiek.

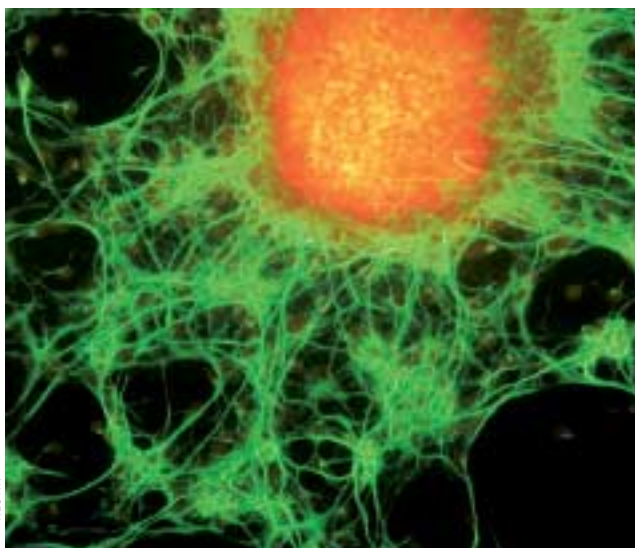
Aubrey de Grey britainiarrek gorputzaren hutsegite horietan oinarritu du bere teoria. Informatikaria da berez, baina urte asko daramatza Cambridgeko Unibertsitatean biozientzien inguruan ikertzen. Duela hilabete batzuk, harri eta zur utzi zuen zientzia-komunitatea gizakion zahartzea 'sendatzeko' planarekin. Ez du proposatu hilezko egingo gaituen soluzio magikorik, baina zik eta hainbat urtez behin berri beharko dugun gorputzaren mantentze-lan sakona. Nahikoa omen da hori bizitza ehunka urtez luzatzeko.

Adineko pertsonak izaten dituzten 7 'itogin' nagusiak identifikatu ditu de Greyk, eta haien konponbide izango diren 7 osagai proposatu ditu bere koktel pertsonalerako.

1: zelula amak

Zelula zaharrei erreparatu die lehen-dabizi. Zahartu ahala organoetan zelulak hiltzen joaten direla dio, eta ez dagoela haien tokia beteko duen ordeko zelula berririk. Bihotzean, inguruko zelulak handituz betetzen da hutsunea zenbaitetan, baina beste organo batzuetan hutsunea ez da bete ere egiten. Muskuluek, esaterako, uzkuertzeko ahalmena galtzen dute horren ondorioz.

Nekez sinets daitezke 10 urteren buruan zelula amak bidez gorputzeko zelula-mota guztiak ordezkatzeko moduan egongo garenik.



NESTIN

Errezetaren 7 osagaiak

1. Zahartu ahala hiltzen doazen zelulen ordekoak lortu, zelula amak erabiliz.
2. Organoetan pilatzen diren gantz-zelulak eta zelula zaharkituak toxiko bihurtzen direnez, beren buruaz beste egitera bultzatuko dituen botika hartu.
3. 10 urtez behin, telomerasaren genea inhibituta duten zelula amez birpopulatu gorputza.
4. Mitokondrioetako 13 geneen kopia egin eta kromosometan txertatu.
5. Lurreko onddo eta bakterioetatik proteinek degradatzeko gai diren entzimak identifikatu, gene horiek laborategian odoleko zelula amei txertatu, eta haiekin hezur-muineko transplantea egin.
6. Garunean amiloiderik ez pilatzeko, immunitate-sistema estimulatuko duen txertoa hartu, Alzheimerren gaixotasuna gara ez dadin.
7. Arteriei elastikotasuna itzultzeko, zelulaz kanpoko matrizeko proteinek sortzen dituzten aldaera eta agregatu arraroak hausteko botikak hartu.



POPPY BERRY

Aubrey de Grey.

“hainbat urtez behin berri beharko dugun gorputzaren mantentze-lan sakona proposatu du”

Zelulen bikoizketa era naturalean susper daitezke: kirolak muskuluak handitu egiten ditu, zelulak ugaritzea eragiten baitu, baina beste ehun batzuk ez dira apenas berreskuratzen. Artifizialki ere

eragin daitezke, hazkuntza-faktoreak erabiliz. Immunitate-sistemaren organoetako batean, timoan, ondo dabilela ikusi dute, baina, oro har, estimulu horiek muga bat dute, eta de Greyk adierazi du zelula amak erabiltzea izango dela estrategiarik eragin-korrena.

Hemendik 10 urtera lortu nahi du giza-kiaren bizitza luzatzea, baina ez ote da gazteegia oraindik zelula amak ikerketa? Etorkizunean aukera handiak emango dituen arren, sinestezina dirudi horren epe laburrean gorputzeko zelula-mota guztiak ordezkatzeko moduan egongo garenik.

2: zelulen suizidioa

Adineko pertsonen beste arazoetako bat da zelula zaharkituak, hil beharrean, behar ez duten tokian pilatzen direla. Artikulazioetako kartilagoan, esaterako. Adinaren ondorioz muskulu-masa galtzen hasten denean ere, gantz-zelulak muskulua ordezkatzeko joaten dira. Are arriskutsuagoa da erraietako gantza sortzea —barrunbe abdominaletan pilatzen dena—, urdailetik datozen elikagaien aurrean behar bezala erantzuteko gaitasuna galtzea eragiten baitu. Intsulinarekiko erresistentzia garatzen da, eta, ondorioz, diabetesa. ➔

Zientzialari askok erantzun diote de Greyri esanez zahartze-prozesua bera ez dagoela oraindik behar bezala definituta. Hipotesi asko dago, baina horietatik bakar batek ere ez du aurkitu zahartze-prozesua maila molekularrean, zelularrean eta fisiologikoan azaltzeko balio duen mekanismo orokorra.



O. CARTON

Immunitate-sistemako zelulak ere, zahartu ahala, disfuntzional bihurtzen dira. Zelula zaharkitu horiek guztiak deuseztatuko dituen mirarizko produktaren bila dabil de Grey: zelulei bere buruaz beste egitea eragingo dien botika diseinatu nahi du. Ez da gutxi!

3: telomeroak kontrolatu

De Greyren errezetak are zientzia-fikzio kutsu nabarmenagoa hartzen du mutazioen arriskuaz ari denean. Urteak joan, urteak etorri, geneetan mutazioak pilatuz doaz. Organo batean mutazio asko pilatuz gero, ondo funtzionatzeari utziko dio agian, baina minbizia eragin dezaketan mutazioak gertatzen direnean pizten da benetako alarma.

Minbizi-zelulek mugarik eta kontrolik gabe zatitzeko ahalmena eskuratzen dute, eta arriskutsu bihurtzen dira. Adituek diote litekeena dela telomeroak egotea horren atzean. Izan ere, kromosomen muturra degradaziotik babesten dute egitura horiek, baina laburtu egiten dira zelula zatitzen den bakoitzean, eta, hainbat zatiketaren ondoren, telomeroaren desgasteak babesik gabe uzten du kromosoma. Ondorioz, akatsak sortzen dira kromosoma horien bikoizketan, eta zelula hil egiten da. Zelulek bizitza mugatua dute horregatik.

Minbizi-zeluletan, ordea, telomeroak berriz luzatzen dituzten entzimak –telomerasa– ikusi dituzte adituek, eta

entzima horiek mugarik gabe zatitzeko aukera ematen diete zelulei. Horregatik, badaezpada ere, de Greyk proposatzen du telomeroak luzatzea eragiten duten geneak kentzea gorputzeko

“errezetak zientzia-fikzio kutsu nabarmenagoa hartzen du mutazioen arriskuaz ari denean”

zelula guztiei. Hala, baten bat minbizi-zelula bihurtuko balitz, zatiketa-kopurua mugatu eta minbizia bera geldiaraztea lortuko litzateke. De Greyren esanean, haur jaioberrien zelula amek berez badute 10 urtez normal zatitu

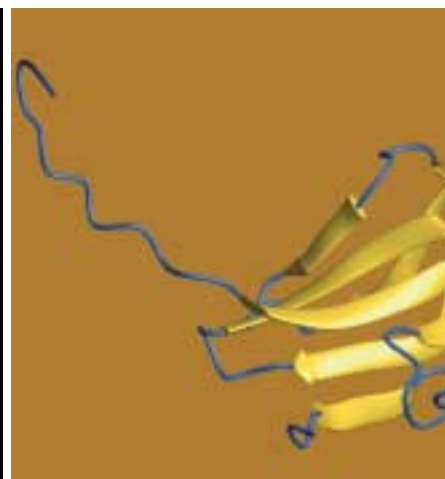
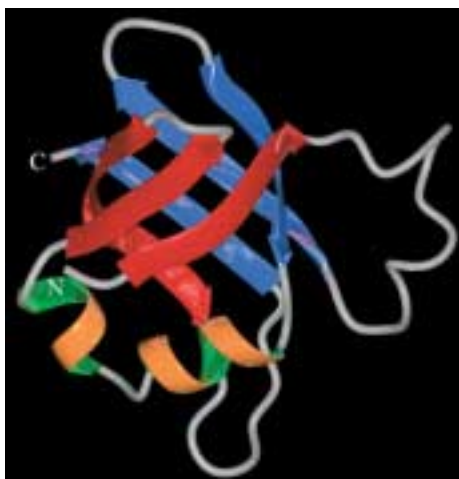
eta bizirauteko adinako telomero-erre-serba. Hortaz, proposatu du 10 urtez behin gorputza birpopulatzea telomerasa inhibituta duten zelula amez.

Hainbat arazo ditu argudio horrek. Hasteko, badirudi telomeroak luzatzeko erabiltzen den sistema horrek oinarriko beste funtzio batzuk dituela zelula ametan. Ondorioz, arriskutsua gerta liteke de Greyk dioen bezala haiek inhibitzea. Gainera, minbizien % 10ek bakarrik dituzte aktibo telomeroak luzatzeko sistema horiek. Inhibituta ere, zer gertatuko litzateke gainerako % 90arekin?

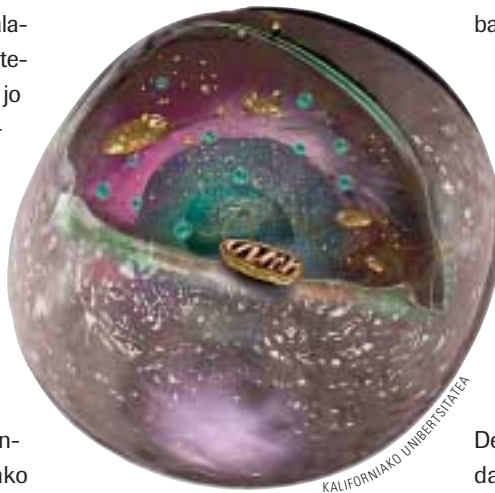
Bestetik, minbizia eragiten ez duten mutazioak alde batera uztea ez da gehiegi? Gure bizitzan zehar pilatuz joan diren milaka eta milaka mutazio horiek ez al diete kalte egingo gure organoen funtzionamendurako oinarri-oinarrikoak diren eginkizunei? Zer da zahartzea, hori ez bada?

4: mitokondrioetako geneak kopiatu

Mutazio asko nola bazterten dituen ikusita, harrigarria da ikustea nola erreparatzen dien de Greyk espresuki mitokondrioetan gertatzen diren mutazioei. Izan ere, zelulako gene guztiak nukleoan gordetzen dira, mitokondrioetakoak salbu. Horiek dira gene propioak dituzten organulu bakarrak, eta horko mutazioak derrigor eragotzi behar direla dio de Greyk, organulu horiek duten funtzio garrantzitsuagatik.



Imajinatu zelulak hiri handi bat bezalakoak direla: metroa eta kotxeak bate-tik bestera, argiak nonahi, lantegiak jo eta su lanean... eta, hiriaren kanpoaldean, mugimendu hori guztia sostengatuko duten zentral energetikoak. Horixe dira mitokondrioak, gure zeluletako zentral energetikoak, eta zelularen metabolismo guztia sostengatzen dute. Funtzionamendua etenez gero, beraz, akabo zelula, de Greyren ustez. Horregatik, bereziki garrantzitsua ikusten du mitokondrioetako geneak zaintzea, mutazioek haien funtzionamendua geldiaraz ez dezaten.



Mitokondrioetan 13 gene besterik ez dagoenez, 13 gene horien kopiak egitea proposatzen du de Greyk, eta kopia horiek nukleoko kromosometan txertatzea, zelulako gainerako geneen segidan. Horrela, mitokondrioko geneen bat mutatu eta erabilgaitz geratzen bada, nukleoko kopia erabil dezake zelulak.

“mitokondrioetako geneen kopiak nukleoko kromosometan txertatzea proposatzen du, zelularen gainerako geneen segidan”

‘Konponketa’ horren arazoa da oraindik ez dela frogatu mitokondrioetako genomaren osotasunak benetan zelularen bizitza baldintzatzen duenik. Hor-taz, de Greyk proposatzen duena egingarria balitz ere, horrek ez luke ziurtatuko zahartze-prozesua geldiaraztea.

5: entzima bakterianoak

Denbora pasatu ahala zahartu egiten diren molekuletan ere eragin beharra ikusten du de Greyk. Zelulak baditu

funtzional izateari utzi dioten molekula suntsitzeko sistema bereziak: lisosomak. Molekulak lisosometan sartu, digeritu eta kanporatu egiten ditu zelulak. Baina, batzuetan, molekulek aldaera kimiko arraroak izaten dituzte, eta lisosomak ezin izaten dituzte digeritu. Ondorioz, lisosomen barruan betiko pilatuz joaten dira.

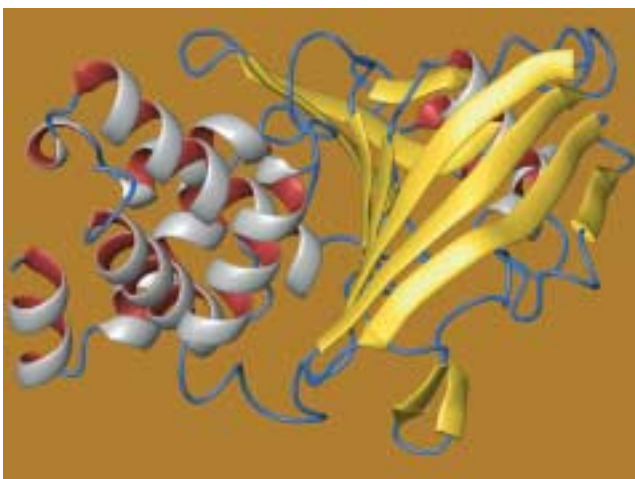
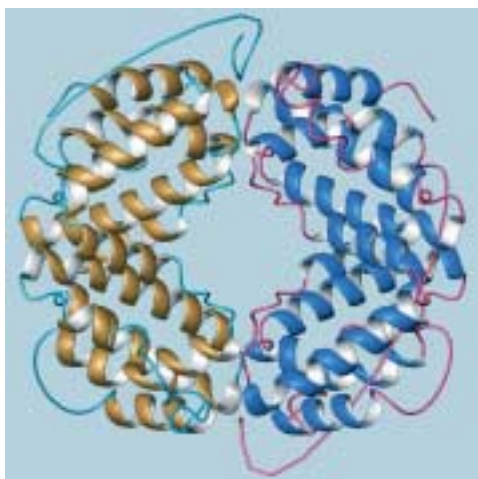
Zelulak zatitzen jarraitzen badu, ez dago arazorik, bi zelulakumeen artean

banatuta, ‘txatarra’ hori ‘diluitu’ egiten baita; baina zatitzen ez diren zeluletan arazo larriak izaten dira. Adibidez, bihotzeko zeluletan, begiko atzealdeko zeluletan eta neurona motorretan. Halakoetan, zelulek funtzionatzeari uzten diote, eta hainbat gaitz sortzen dituzte; besteak beste, arteriosklerosia, itsutasuna ala neurodegenerazioa, hurrenez hurren.

De Greyren ustez, irtenbidea da degradazioan lagunduko duten entzimak ugaritzea, eta haren esanean, lur-rean bizi diren bakterio eta onddoek horretarako entzima interesgarriak dituzte. Haien geneak identifikatu eta pertsonetan txertatu beharko lirateke.

De Greyren arabera, gene horiek txertatzeko ez da beharko gene-terapiaren laguntzarik. Izan ere, proteina ez-funtzional horien pilaketa-kasurik larrienak immunitate-sistemako makrofagoetan gertatzen dira, eta, hori eragozteko, nahikoa izango da laborategian odoleko zelula amei geneak *in vitro* txertatu eta jendeari hezur-muineko transplantea egitea.

Harrigarria da, ordea, de Greyk ez kon-tuan hartzea zaila izango dela entzima horien aktibitatea erregulatzea. Eta suntsitze-ahalmen ikaragarri hori duten entzimak kontrolik gabe gure zelulen barruan askatzeak gaixotasuna eta, zergatik ez, heriotza bera ere eragin ditzake. ➔



Proteina bakoitzak bere zereginak betetzeko ahalmena ematen dion egitura tridimentsionala izaten du. Egitura hori galdu ahala, disfuntzional edo, kasu okerrenean, toxiko bihurtzen da.

PROTEIN DATA BASE

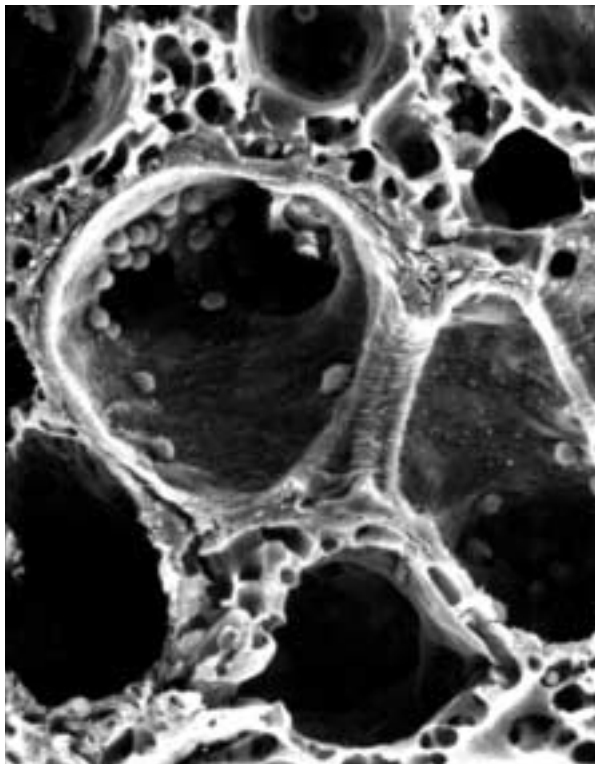
6: zabor-biltzaileak

Zelulen barruan pilatzen den antzeko 'txatarra' pilatzen da zeluletatik kanpo ere. β -amiloide itxurako proteinak, esaterako, degradatu ezin, eta plakak sortzen dituzte Alzheimerren gaixotasuna duten pertsonen garunean. Badirudi β -amiloideak direla alzheimerra sortzen dutenak, eta de Greyk dio horiek kentzeko ahalegina egin beharko litzatekeela. Enpresa farmazeutiko batek dagoeneko garatu du immunitate-sistema estimulatzen duen txertoa, material agregatu hori desegingo duena.

7: harreman arriskutsuak saihestu

β -amiloideen pilaketa toxikoa izateak ez du esan nahi arraroa denik zelulatik kanpo proteinak egotea. Alderantziz, zelulaz kanpoko matrizea proteinaz beteta dago, eta hor ikusten du de Greyk azken puntu polemikoa.

Elkarri lotuta, proteina horiek ehun bakoitzari dagokion ezaugarria ematen diote: elastikotasuna arterien paretei, gardentasuna begiko lenteari edo erresistentzia hezurretako lotailuei. Arazoak hasten dira proteina horiek behar ez duten proteinekin erreakzionatzen dutenean: arteriako paretak zurrun bihurtzen dira eta tentsio arteriala handitzen da.



Zelulaz kanpoko matrizeko proteinekin behar ez duten proteinekin erreakzionatzen dutenean hasten dira arazoak: arteriako paretak zurrun bihurtzen dira eta tentsio arteriala handitzen da.

AEBTAKO ZIENTZIA FUNDATZIOA

“zahartzarora atzeratu nahi bada ezohiko lotura kimiko horiek hautsi beharra dagoela uste du de Greyk”

De Greyk uste du zahartzarora atzeratu nahi bada ezohiko lotura kimiko horiek hautsi beharra dagoela. Agregatuek forma kimiko oso bereziak dituztenez, identifikatzeko errazak direla dio. Badirudi enpresa farmazeutiko batek dagoeneko lortu duela tentsio arteriala jaitea horrelako tratamendu baten bidez.

Hilezkor?

Errezeta horrekin betiko biziko garenik ez du ziurtatzen de Greyk. Kalea alboetara begiratu gabe zeharkatzen duenak kotxe batek harrapatuta hiltzeko arriskua izango du beti. Edo gripearen aldaera arriskutsuren batek jota hil gaitzke, infekzioak ez baititu galarazten de Greyren errezetak.

Baina horietatik libratzen dena mila urte ingurura erraz hurbildu ahal izango dela adierazi du de Greyk. Izan ere, haren iritziz, auzo aberats eta seguruetan bizi diren gazteak datorren urtean hiltzeko probabilitatea milatik batekoa baino ez da. Baldintza horiek betiko mantenduz gero, beraz, mila urtez bizitzeko aukera % 50ekoa izango da, bioinformatikariaren iritziz. ■



ARTY/BOOKA

20.000 dolarren truke

Ez dirudi zientzia-komunitateak kasu handirik egin dionik Aubrey de Greyk esandakoari. Zientzia-fikzioaren itxura hartu diote gehienek, eta adierazi dute bere burua nabarmentzeko estrategia besterik ez dela, fantasiako terapiak proposatzen baititu, haien esanean.

Kritika horiei heldu die Estatu Batuetako MIT ikerketa-zentro ospetsuak, eta de Greyren teoriari puntu puntu aurka egitea proposatu die munduko zientzialari guztiei, *Technology Review* aldizkariaren bitartez. 20.000 dolar eskaini ditu lortzen dituenarentzat. Ironikoa da inork ez duela lortu espero zuten zorrotasunaz kritikatzeara, eta saria zientzialaritalde baten eta de Greyren artean erdi bana egitea erabaki dute.