

Ανοσομεταβολική ρύθμιση των μονοκυττάρων στη γήρανση και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με τη γήρανση. Τα γηρασμένα κύτταρα εκκρίνουν φλεγμονώδεις ουσίες, οδηγώντας σε χρόνια φλεγμονή (inflammaging), ακόμη και σε άτομα που δείχνουν φαινομενικά υγιή. Η μη φυσιολογική αιμοποίηση του μυελού των οστών είναι ένα σημάδι γήρανσης που ενδέχεται να οδηγήσει σε μυελοειδείς κακοήθειες, όπως το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο. Το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ) είναι μια ετερογενής ομάδα ασθενειών που επηρεάζουν κυρίως άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών και οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από κυτταροπενία και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Εστιάζοντας στη λειτουργία και απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, τα μονοκύτταρα αποτελούν κύριο δρων πληθυσμό στις παραπάνω καταστάσεις. Οι επιπτώσεις της γήρανσης στα υποσύνολα των μονοκυττάρων παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστες, παρόλο που η εμφάνιση δυσλειτουργικών και γερασμένων μονοκυττάρων συνδέεται με φλεγμονώδεις παθήσεις που σχετίζονται με την ηλικία. Το μιτοχόνδριο αποτελεί σημαντικό κυτταρικό οργανίδιο και φέρει ουσιώδη λειτουργία για το ανοσοποιητικό σύστημα. Η γήρανση προκαλεί μειωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία με συσσώρευση μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να συμβάλλει στον φαινότυπο του ΜΔΣ. Παρότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με τη γήρανση και το ΜΔΣ, ο ρόλος της στα μονοκύτταρα παραμένει ανεπαρκώς μελετημένος, συνεπώς η έρευνα στοχεύει να βελτιώσει την κατανόησή μας για τις ενεργειακές διαταραχές σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και να εντοπίσει θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή τους σε υγιείς ηλικιωμένους και σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Για τον σκοπό αυτό, συλλέχθηκαν τα κλινικά δεδομένα από 5 υγιείς νέους, 5 υγιείς ηλικιωμένους και από 5 ασθενείς με χαμηλού ρίσκου ΜΔΣ. Αρχικά, απομονώθηκαν οι στιβάδες των κυτταρικών πληθυσμών, προκειμένου να διαχωριστούν τα μονοκύτταρα από τα υπόλοιπα κύτταρα και να μπορέσουν να

μελετηθούν. Έπειτα, με ειδικό φθορίζον δείκτη πραγματοποιήθηκε το σχετικό πρωτόκολλο για τη μέτρηση των μεταβολών του δυναμικού μιτοχονδριακής μεμβράνης. Τέλος, η παρατήρηση των δειγμάτων έγινε με τη χρήση κυτταρόμετρου, ενώ για τη κυτταρική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε λογισμικό κυτταρομετρίας ροής (FlowJo).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της έρευνας, αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ νέων και ηλικιωμένων υγιών συμμετεχόντων, προκειμένου να μελετηθεί η έκβαση της γήρανσης. Υψηλότερο $\Delta\Psi$ στα μιτοχόνδρια συνήθως σημαίνει υψηλή ενεργειακή κατάσταση, η οποία είναι συνήθως πιο τυπική στα νεότερα ή υγιή κύτταρα και δεν σχετίζεται τόσο με τη γήρανση. Μέσω των πειραμάτων παρατηρήθηκε πως δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του δυναμικού μεμβράνης μιτοχονδρίων μεταξύ νέων και ηλικιωμένων υγιών ατόμων, ωστόσο παρατηρήθηκε αυξημένη τάση στους νέους. Έπειτα, έγινε διερεύνηση της συνάφειας ανάμεσα σε υγιείς ηλικιωμένους και ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου, με σκοπό την κατανόηση της νόσου. Στα αποτελέσματα έντασης του δυναμικού μεμβράνης ($\Delta\Psi_m$) στα μονοκύτταρα μεταξύ των υγιών ηλικιωμένων και των ασθενών δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο υπάρχει ισχυρή αύξηση στην ομάδα των ηλικιωμένων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του Necrosis Detection Reagent στα μονοκύτταρα των υγιών ηλικιωμένων παρά στους ασθενείς, υποδηλώνοντας ενισχυμένη ενεργοποίηση προχωρημένων αποπτωτικών και νεκρωτικών μηχανισμών, εύρημα συμβατό με το inflammaging.

Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπόψη, προτείνεται αυξημένο $\Delta\Psi_m$ στους νέους συγκριτικά με τους ηλικιωμένους, γεγονός που ενδέχεται να αντανακλά διαφοροποιήσεις στη μιτοχονδριακή λειτουργικότητα με την πάροδο των χρόνων. Επιπροσθέτως, προτείνεται η υψηλή έκφραση του παράγοντα νέκρωσης στα μονοκύτταρα των ηλικιωμένων σε σύγκριση με τους ασθενείς ΜΔΣ αλλά και τους νέους υγιείς, κατάσταση που υποδεικνύει την ύπαρξη περισσότερων νεκρωτικών κυττάρων και απόπτωσης στη γήρανση. Στόχος αποτελεί η προσθήκη μεγαλύτερου αριθμού

συμμετεχόντων για την ισχυροποίηση των αποτελεσμάτων και την έκβαση σε ένα έγκυρο αποτέλεσμα.