

# 7

## Γήρανση και εγκέφαλος

Μαρία Μαρκάκη, Νεκτάριος Ταβερναράκης

### Κύρια σημεία

- ▶ Η γήρανση συνοδεύεται από σημαντική έκπτωση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και από τάση προς νευροεκφύλιση.
- ▶ Η γήρανση του εγκεφάλου επηρεάζεται από γενετικούς και μη γενετικούς παράγοντες.
- ▶ Ίσως περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο κυτταρικό τύπο, τα νευρικά κύτταρα εξαρτώνται ως προς την επιβίωσή τους από την ομαλή λειτουργία των μιτοχονδρίων, βασικών οργανιδίων παραγωγής ενέργειας.
- ▶ Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες χαρακτηρίζονται από προοδευτική και μαζική απώλεια των νευρικών κυττάρων.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γήρανση είναι ένα θεμελιώδες βιολογικό φαινόμενο, το οποίο βιώνουν όλοι ανεξαιρέτως οι έμβιοι οργανισμοί. Πρόκειται για μια σύνθετη διαδικασία που εκδηλώνεται ως προοδευτική συσσώρευση βλαβών στα κύτταρα και τους ιστούς, και η οποία τελικά οδηγεί στη φυσική φθορά και τη σταδιακή εξασθένηση ζωτικών λειτουργιών σε ολόκληρο τον οργανισμό. Ως εκ τούτου, χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων ασθενειών, στις οποίες, μεταξύ άλλων, περιλαμβάνονται οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις, οι καρδιοπάθειες, η οστεοπόρωση και ο καρκίνος. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι —μαζί με τις συνοδές παθολογικές καταστάσεις— η γήρανση αποτελεί τον κύριο γενεσιουργό παράγοντα της ανθρώπινης αναπηρίας στις σύγχρονες κοινωνίες. Παρ' όλα αυτά, η κατανόηση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τη γήρανση των κυττάρων και κατ' επέκταση ολόκληρου του οργανισμού δεν έχει ακόμη επιτευχθεί πλήρως.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην έρευνα για τη γήρανση. Έχει πράγματι δειχθεί ότι ο ρυθμός της επηρεάζεται σημαντικά από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, οι οποίοι δρουν μέσω

πολυάριθμων γενετικών οδών, ρυθμίζοντας τις διεργασίες που τελικά επηρεάζουν τη διαδικασία της γήρανσης. Δεδομένα τα οποία έχουν προκύψει από μελέτες που διεξήχθησαν σε οργανισμούς όπως ο σακχαρομύκητας (*Saccharomyces cerevisiae*), ο νηματώδης (*Caenorhabditis elegans*), η φρουτόμυγα (*Drosophila melanogaster*) και ο ποντικός (*Mus musculus*) έδειξαν ότι η γήρανση —όπως πολλές άλλες βιολογικές διεργασίες— υπόκειται σε ρύθμιση. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι μηχανισμοί που τη ρυθμίζουν είναι «εξελικτικά συντηρημένοι», και απαντώνται κατά παρόμοιο τρόπο στα διάφορα είδη ζωικών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα επικεντρωθούμε αφενός σε μερικά βασικά παραδείγματα τέτοιων μηχανισμών, αναφερόμενοι στον ρόλο που διαδραματίζουν στη γήρανση του νευρικού συστήματος, και αφετέρου στην αιτιολογία νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος Αλτσχάιμερ (ΝΑ).

#### ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ/ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Το μονοπάτι της ινσουλίνης/του προσομοιάζοντος στην ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα (Insulin/insulin-like growth factor signalling, Insulin/IGF-1) είναι ένα από τα κυριότερα σηματοδοτικά μονοπάτια μέσω των οποίων οι οργανισμοί αντιλαμβάνονται τη διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών και αποκρίνονται ρυθμίζοντας ανάλογα τις βασικές λειτουργίες τους. Το συγκεκριμένο μονοπάτι ελέγχει τη διαδικασία της γήρανσης σε διάφορους οργανισμούς. Συγκεκριμένα, η μειωμένη δραστηριότητα της σηματοδοτικής οδού της Insulin/IGF-1 αυξάνει το προσδόκιμο ζωής σε οργανισμούς, όπως ο ζυμομύκητας, ο νηματώδης, η δροσόφιλα, ο ποντικός και ενδεχομένως ο άνθρωπος. Η κινάση «στόχος της ραπαμκίνης» αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα ο οποίος έχει αναδειχθεί σε κεντρικό ρυθμιστή της κυτταρικής αύξησης, του πολλαπλασιασμού, της ανάπτυξης, του μεταβολισμού και της γήρανσης. Η καταστολή σε ενήλικο στάδιο του μονοπατιού της κινάσης «στόχος της ραπαμκίνης» επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής οργανισμών τόσο διαφορετικών όσο οι ζυμομύκητες, οι νηματώδεις, οι δροσόφιλες και τα θηλαστικά. Επομένως, οι προαναφερθείσες σηματοδοτικές οδοί μπορεί να επηρεάζουν τη μακροβιότητα των οργανισμών.

Η δραστηριότητα των μιτοχονδρίων μπορεί επίσης να επισπεύσει τη γήρανση. Τα μιτοχόνδρια είναι οργανίδια των κυττάρων, που λειτουργούν ως εργοστάσια παραγωγής ενέργειας και είναι απολύτως απαραίτητα σε

πολλές βασικές κυτταρικές λειτουργίες. Μεταβολές στον αριθμό, τη μορφολογία και την εύρυθμη λειτουργία των μιτοχονδρίων επηρεάζουν τόσο την ομοιόσταση του κυττάρου όσο και τον μεταβολισμό, την υγεία και το προσδόκιμο ζωής ολόκληρου του οργανισμού. Κάθε ανθρώπινο κύτταρο περιέχει εκατοντάδες μιτοχόνδρια. Τυχόν δυσλειτουργίες σε αυτά τα οργανίδια επιταχύνουν τη διαδικασία της γήρανσης και συνδέονται με σοβαρές παθολογικές καταστάσεις: μεταξύ άλλων, καρδιομυοπάθειες, νευρομυϊκές ανωμαλίες, και νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η ΝΑ και η νόσος του Πάρκινσον. Συνεπώς, η διατήρηση της λειτουργικότητας τόσο των μιτοχονδρίων όσο και ολόκληρου του κυττάρου απαιτεί τον ακριβή συντονισμό απομάκρυνσης των κατεστραμμένων μιτοχονδρίων και δημιουργίας νέων. Για τον λόγο αυτό, όλα τα (ευκαρυωτικά) κύτταρα έχουν αναπτύξει ένα ευρύ φάσμα μοριακών μηχανισμών απαραίτητων για τη διατήρηση της ομοιόστασης των μιτοχονδρίων.

Η γενετική ανάλυση των σχετικών μηχανισμών στον νηματώδη *C. elegans* αποκάλυψε ότι μια πρωτεΐνη (η DCT-1/NIX) στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μιτοχονδριακή αυτοφαγία (αλλιώς: μιτοφαγία), δηλαδή στην κυτταρική διαδικασία επιλεκτικής απομάκρυνσης των κατεστραμμένων ή περιττών μιτοχονδρίων. Η συσσώρευση κατεστραμμένων μιτοχονδρίων προκαλεί οξειδωτικό στρες, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την κατάλληλη σηματοδότηση που ρυθμίζει τόσο τη μιτοχονδριακή βιογένεση, δηλαδή τη διαδικασία δημιουργίας νέων και υγιών μιτοχονδρίων, όσο και τη μιτοφαγία. Ο συντονισμός αυτών των δύο ανταγωνιστικών μεταξύ τους διαδικασιών διατηρεί εύρυθμη τη μιτοχονδριακή λειτουργία.

Αυτή η διαδικασία επιτρέπει στα κύτταρα να ρυθμίζουν τον πληθυσμό των μιτοχονδρίων τους προσαρμοζόμενα σε εσωτερικά ή/και σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Η μείωση των επιπέδων μιτοφαγίας κατά τη γήρανση οδηγεί σε προοδευτική συσσώρευση κυρίως μη λειτουργικών μιτοχονδρίων, ως αποτέλεσμα τόσο της μη απομάκρυνσης των κατεστραμμένων όσο και της μειωμένης δημιουργίας νέων οργανιδίων, με συνέπεια την ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Αντίθετα, η ενίσχυση της ανακύκλωσης των μιτοχονδρίων έχει ως αποτέλεσμα τη θωράκιση της ομοιόστασης των κυττάρων, την ανθεκτικότητα απέναντι σε παράγοντες στρες (π.χ. οξειδωτικό ή μεταβολικό στρες, έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες) και τη σημαντική επιμήκυνση της διάρκειας ζωής του οργανισμού.

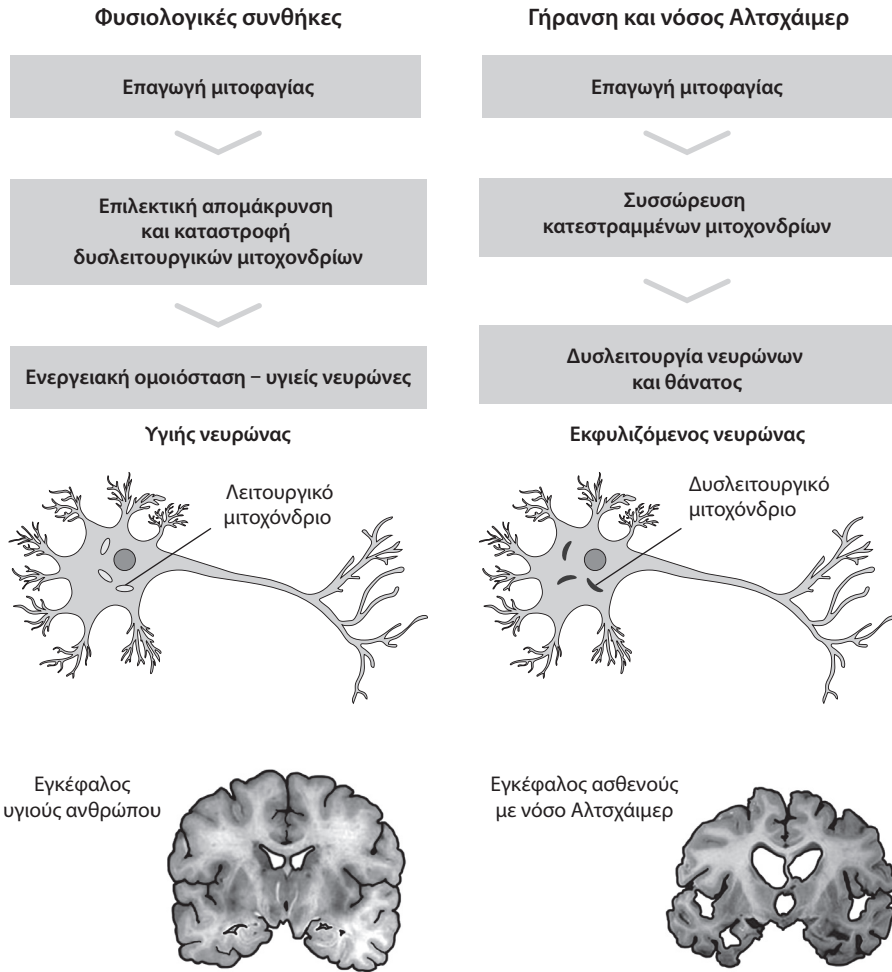
Ίσως περισσότερο από οποιονδήποτε άλλο κυτταρικό τύπο, τα νευρικά κύτταρα εξαρτώνται ως προς την επιβίωσή τους από την ομαλή λειτουργία

των μιτοχονδρίων. Για τον λόγο αυτό, η διατήρηση της ομοιόστασης των κυττάρων του νευρικού συστήματος απαιτεί συνεχή ποιοτικό έλεγχο των συγκεκριμένων οργανιδίων. Η βλάβη της μιτοχονδριακής λειτουργίας αναγνωρίζεται ως ένα θεμελιώδες φαινόμενο κατά τη ΝΑ, καθώς έχει ανιχνευτεί σε ανθρώπινα δείγματα τόσο σποραδικών όσο και οικογενών τύπων της νόσου (βλ. Κεφάλαιο XX), αλλά και σε ιστούς εγκεφάλου ποντικών-μοντέλων της ασθένειας. Επίσης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συσσώρευση κατεστραμμένων μιτοχονδρίων αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της γήρανσης και ποικίλων νευροεκφυλιστικών παθήσεων που σχετίζονται με την ηλικία. Η διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την εξασθένηση της μιτοχονδριακής ομοιόστασης κατά τη ΝΑ έδειξε ότι η μιτοφαγία είναι απορρυθμισμένη σε πειραματικά μοντέλα της ΝΑ του νηματώδη *C. elegans*, του ποντικού *M. Musculus*, καθώς και σε δείγματα ιππόκαμπου προερχόμενα από ασθενείς με ΝΑ. Η ελαττωματική μιτοφαγία έχει ως συνέπεια τη συσσώρευση κατεστραμμένων μιτοχονδρίων. Αντιστρόφως, η φαρμακολογική επαγωγή της μιτοφαγίας αναστρέφει τα παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των γνωστικών διαταραχών στους οργανισμούς-μοντέλα της ΝΑ. Τα ευρήματα της σχετικής μελέτης υποστηρίζουν τη συμβολή της ελαττωματικής μιτοφαγίας στην παθογένεια της ΝΑ και υποδεικνύουν τη μιτοφαγία ως έναν προστατευτικό μηχανισμό στο πλαίσιο της ανάπτυξης στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της νόσου (βλ. Εικόνα 7.1).

## Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η γήρανση επηρεάζει τη φυσιολογία και τη λειτουργία του εγκεφάλου και ως εκ τούτου αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εκφυλιστικών παθήσεων του νευρικού συστήματος. Πράγματι, η γήρανση συνοδεύεται από σημαντική έκπτωση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και από αυξημένη τάση προς νευροεκφύλιση εξαιτίας της προοδευτικής και μαζικής απώλειας των νευρικών κυττάρων τα οποία, σε αντίθεση με άλλα είδη κυττάρων, είναι δύσκολο έως αδύνατο να αναπληρωθούν. Η εκτεταμένη αυτή απώλεια οδηγεί σε θεαματική μείωση των σωματικών και νοητικών λειτουργιών του ατόμου και τελικά στον θάνατο.

Δύο κύριοι τρόποι κυτταρικού θανάτου έχουν περιγραφεί: η απόπτωση και η νέκρωση. Η απόπτωση (αλλιώς: αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος) είναι μια καλά προγραμματισμένη διεργασία, που σε γενικές γραμμές αποτε-



ΕΙΚΟΝΑ 7.1 Λεζάντα εικόνας 7.1 που λείπει.

λεί στάδιο της διαδικασίας εξάντλησης των κυττάρων και οφείλεται σε ένα ευρύ φάσμα ερεθισμάτων συνήθως ήπιων ως προς τη φύση τους. Η νέκρωση (αλλιώς: νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος) λαμβάνει χώρα ως αντίδραση σε ακραίες μεταβολές των φυσιολογικών συνθηκών ή ως αποτέλεσμα γενετικών ανωμαλιών.

Σε σοβαρές για τον άνθρωπο παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι οι νόσοι Αλτσχάιμερ, Χάντινγκτον και Πάρκινσον, η σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά και πολλές ακόμη περιπτώσεις με μοιραία συνήθως κατάληξη, τα νευρικά κύτταρα καταστρέφονται με νέκρωση. Παρόμοια φαινόμενα κατα-

στροφής των νευρικών κυττάρων, με ανάλογες οδυνηρές συνέπειες, παρατηρούνται επίσης σε περιπτώσεις ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και επιληψίας. Παρ' ότι ο εν λόγω τύπος κυτταρικού θανάτου εμπλέκεται σε σοβαρότατα προβλήματα υγείας που δεν εμφανίζονται μονάχα σε περιπτώσεις νευροεκφυλιστικών ασθενειών, εντούτοις ελάχιστα στοιχεία μάς είναι γνωστά σχετικά με τους υποκείμενους μοριακούς μηχανισμούς. Η ελλιπής κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών διαδικασιών που οδηγούν στη νέκρωση δεν έχει επιτρέψει μέχρι σήμερα την αποτελεσματική αντιμετώπιση καμίας νευροεκφυλιστικής παθολογικής κατάστασης, παρά την αδιамφισβήτητη σοβαρότητά τους. Επομένως, η ανακάλυψη και η μελέτη των μηχανισμών που οδηγούν σε νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο θα αποτελέσει επίτευγμα καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης και θεραπείας τόσο των νευροεκφυλιστικών ασθενειών όσο και άλλων παθολογικών καταστάσεων που οδηγούν σε προοδευτική νέκρωση των νευρικών κυττάρων.

Μελέτες με αντικείμενο τον νηματώδη *C. elegans* οδήγησαν στην απομόνωση και τον χαρακτηρισμό δύο ομάδων γονιδίων που παίζουν σημαντικό ρόλο στον νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο. Τα συγκεκριμένα γονίδια κωδικοποιούν εξειδικευμένα ένζυμα, τα οποία είναι γνωστά ως πρωτεάσες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι πρωτεάσες αποικοδομούν —δηλαδή διασπούν— με απόλυτα ελεγχόμενο τρόπο συγκεκριμένους τύπους πρωτεϊνών του κυττάρου, συντελώντας έτσι στην ανακύκλωσή τους αλλά και στην ομοιοστατική ρύθμιση πολλών κυτταρικών και βιοχημικών διεργασιών. Πρόκειται συνεπώς για ακίνδυνα αλλά και απαραίτητα μόρια, τα οποία όμως υπό παθολογικές συνθήκες δρουν ανεξέλεγκτα, καταστρέφοντας βασικές πρωτεΐνες του κυττάρου, γεγονός που τελικά οδηγεί στην αναπόφευκτη νέκρωσή του.

Πειραματικά μοντέλα θερμοπληξίας στον νηματώδη *C. elegans* συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση της κυτταρικής νέκρωσης και στην αποκάλυψη ενός ισχυρού προστατευτικού μηχανισμού ενάντια στην καταστροφή των νευρικών κυττάρων, που προκαλείται από διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις όπως η θερμοπληξία, το εγκεφαλικό επεισόδιο, ο νευροεκφυλισμός, καθώς και άλλοι παράγοντες κυτταρικού στρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σχετικής μελέτης, η προληπτική ενεργοποίηση ενός μονοπατιού απόκρισης στο θερμικό στρες παίζει ισχυρό προστατευτικό ρόλο έναντι της νέκρωσης. Υπό κανονικές συνθήκες, ο εν λόγω προστατευτικός μηχανισμός βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση και ενεργοποιείται από το στρες. Είναι δε εξελικτικά συντηρημένος, καθώς προστατεύει από νεκρωτικό θάνατο και νευρώνες θηλαστικών ύστερα από έκθεσή τους σε ακραίες θερμοκρασίες.

Αξίζει να αναφερθεί ότι πρόκειται για γενικό προστατευτικό μηχανισμό, ο οποίος αποδείχθηκε εξαιρετικά αποτελεσματικός απέναντι στη νέκρωση σε μοντέλα ανθρώπινων ασθενειών όπως η νόσος Πάρκινσον και ο νευροεκφυλισμός που εκδηλώνεται σε περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων ή υποξίας (χαμηλής οξυγόνωσης).

Μέχρι στιγμής έχουμε αναφερθεί σε διάφορα ευρήματα που υποδεικνύουν με ποιον τρόπο η γήρανση επηρεάζει τον εγκέφαλο. Ίσως είναι λιγότερο προφανές ότι αυτή η σχέση λειτουργεί και προς την αντίθετη κατεύθυνση: σήματα από τον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα μπορούν να διαμορφώσουν τον ρυθμό γήρανσης ολόκληρου του οργανισμού. Παρόλο που είναι γνωστό ότι το νευρικό σύστημα επηρεάζει τη μακροβιότητα σε διάφορα είδη του ζωικού βασιλείου (από τα ασπόνδυλα μέχρι και τα θηλαστικά, στα οποία ανήκει ο άνθρωπος), οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Πολύ πρόσφατα, η ανάλυση του πρότυπου γονιδιακής έκφρασης σε ιστούς εγκεφάλου προερχόμενους από ηλικιωμένα άτομα που δεν εμφάνισαν νοητικά ελλείμματα πριν τον θάνατό τους αποκάλυψε μια ενδιαφέρουσα συσχέτιση: γονίδια που εμπλέκονται στη διέγερση των νευρικών κυττάρων και στη λειτουργία των συναπτικών συνδέσεων ανάμεσα στους νευρώνες υποεκφράζονται σε μακρόβια άτομα. Τα νέα ευρήματα συνδέουν άμεσα τη μακροβιότητα στον άνθρωπο με τη μειωμένη νευρική διέγερση. Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ορισμένες πρωτεΐνες που διαμεσολαβούν προς επίτευξη αυτού του αποτελέσματος, το οποίο μάλιστα συνδέθηκε με έναν γνωστό ρυθμιστή της διάρκειας ζωής, τη σηματοδότηση από την ορμόνη ινσουλίνη ή IGF1. Δεδομένου ότι ολόένα και περισσότερες ενδείξεις συνδέουν τη νευρική υπερδιέγερση με τη ΝΑ, μόρια τα οποία εμπλέκονται στον έλεγχο της νευρικής διέγερσης θα μπορούσαν να είναι πιθανοί στόχοι για παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην καταπολέμηση της φυσικής φθοράς η οποία χαρακτηρίζει τη γήρανση και τις συνοδές της παθολογικές καταστάσεις.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έρευνα σχετικά με τη γήρανση έχει αποκαλύψει ότι διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια —μεταξύ άλλων και στα νευρικά κύτταρα—, τα οποία είναι ίδια στα διάφορα είδη, επηρεάζουν το προσδόκιμο ζωής και εμπλέκονται στην παθογένεια των περισσότερων —αν όχι όλων των— ασθενειών που εμφανίζονται σε προχωρημένη ηλικία. Έχει επίσης αναδείξει την πολυπλοκότητα του φαινομένου της γήρανσης, μέσα από τη διαπίστωση ότι συγκεκριμέ-

νες παρεμβάσεις είναι δυνατόν να έχουν έως και αντίθετα αποτελέσματα σε διαφορετικά άτομα, ανάλογα με ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι ο ελαττωματικός μεταβολισμός, οι γενετικές βλάβες που επηρεάζουν βασικές λειτουργίες των κυττάρων, ή η έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες και υπεριώδη ακτινοβολία. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε, λόγου χάρη, ότι συγκεκριμένες πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων παίζουν διπλό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των κυττάρων κατά τη γήρανση: ενώ υπό κανονικές συνθήκες η απώλειά τους μειώνει τη διάρκεια ζωής, υπό συνθήκες στρες οδηγεί σε μακροζωία. Το εν λόγω παράδοξο οφείλεται στη διαφορετική επίδραση που έχει η λειτουργία των συγκεκριμένων πρωτεϊνών στον κυτταρικό μεταβολισμό και την παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια κατά τη γήρανση, υπό διαφορετικές συνθήκες. Ως εκ τούτου, στη βάση των σχετικών ευρημάτων κρίνεται αναγκαία η αναθεώρηση προηγούμενων απλουστευμένων αντιλήψεων για το πώς η γήρανση επηρεάζεται από τα γονίδια και το περιβάλλον. Επίσης, το εύρημα ότι η νευρική διέγερση επηρεάζει καθοριστικά τη μακροζωία εγκαθιδρύει μια άμεση σύνδεση ανάμεσα στην ομοιόσταση του εγκεφάλου και τη γήρανση ολόκληρου του οργανισμού. Η σταδιακή εκφύλιση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος με την πάροδο της ηλικίας είναι ένα καθολικό φαινόμενο που επιδέχεται περαιτέρω διερεύνηση. Η ανακάλυψη των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τη νέκρωση των νευρικών κυττάρων κατά τη γήρανση θα επιτρέψει την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής στις μεγάλες ηλικίες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Artal-Sanz, M. & N. Tavernarakis, “Prohibitin couples diapause signalling to mitochondrial metabolism during ageing in *C. elegans*”, *Nature* (2009), 461: 793–797, doi:10.1038/nature08466
- Fang, E. F. κ.ά., “Mitophagy inhibits amyloid-beta and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer’s disease”, *Nature Neuroscience* (2019), 22: 401–412, doi:10.1038/s41593-018-0332-9
- Grady, C., “The cognitive neuroscience of ageing”, *Nature Reviews. Neuroscience* (2012), 13: 491–505, doi:10.1038/nrn3256
- Kenyon, C. J., “The genetics of ageing”, *Nature* (2010), 464: 504–512, doi:10.1038/nature08980
- Kourtis, N., V. Nikolettou & N. Tavernarakis, “Small heat-shock proteins protect from heat-stroke associated neurodegeneration”, *Nature* (2012), 490: 213–218, doi:10.1038/nature11417



- Liu, G. Y. & D. M. Sabatini, “mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease”, *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* (2020), doi:10.1038/s41580-019-0199-y
- Lopez-Otin, C., M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano G. & Kroemer, “The hallmarks of aging”, *Cell* (2013), 153: 1194–1217, doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
- Palikaras, K., E. Lionaki & N. Tavernarakis, “Coordination of mitophagy and mitochondrial biogenesis during ageing in *C. elegans*”, *Nature* (2015), 521: 525–528, doi:10.1038/nature14300
- Schwarz, T. L., “Mitochondrial trafficking in neurons”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (2013), 5: doi:10.1101/cshperspect.a011304
- Siskova, Z. κ.ά., «Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer’s disease», *Neuron* (2014), 84: 1023–1033, doi:10.1016/j.neuron.2014.10.024
- Syntichaki, P., K. Xu, M. Driscoll & N. Tavernarakis, “Specific aspartyl and calpain proteases are required for neurodegeneration in *C. elegans*”, *Nature* (2002), 419: 939–944, doi:10.1038/nature01108
- Tavernarakis, N., “Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act?”, *Trends in Cell Biology* (2008), 18: 228–235, doi:10.1016/j.tcb.2008.02.004
- Zullo, J. M. κ.ά., «Regulation of lifespan by neural excitation and REST», *Nature* (2019), 574: 359–364, doi:10.1038/s41586-019-1647-8

