

Foundation for Research & Technology – Hellas
Institute of Molecular Biology & Biotechnology

30/10/2002

Press Release

IMBB researchers reveal mechanisms underlying neurodegeneration

Research carried out at the Institute of Molecular Biology and Biotechnology (IMBB; Foundation for Research and Technology, Crete, Greece), part of which is published in the international scientific journal *Nature* today, revealed one of the central biochemical mechanisms responsible for degeneration of nerve cells.

Neurodegenerative disorders such as amyotrophic lateral sclerosis, the diseases Alzheimer's, Batten, Huntington's, Parkinson's and many more, rank among the most debilitating and ultimately fatal human pathological conditions. A common denominator among various neurodegenerative conditions is the progressive or massive loss of nerve cells, which precipitates dramatic reduction of physical and mental capabilities, and frequently leads to inexorable death. Similar phenomena are also observed during stroke following ischemic episodes, in epilepsy, and in severe cases of drug abuse and intoxication.

In all above instances neurons undergo a process termed necrosis or necrotic cell death. Despite the involvement of this type of cell death in numerous devastating pathological conditions, there is a large gap in our understanding of the basic cellular and molecular mechanisms that transpire during necrosis. This lack of basic knowledge is in part responsible for the relatively disappointing progress towards the development of truly effective methodologies to battle neurodegenerative disorders and related conditions. Therefore, deciphering the biochemistry of necrosis is of critical importance, and a significant step in our efforts to achieve the goal of countering neurodegeneration.

By using the simple nematode worm *Caenorhabditis elegans*, two IMBB researchers, Dr. Nektarios Tavernarakis and Dr. Popi Syntichaki have identified two classes of genes that are required for the execution of necrotic cell death. Each of the two groups of genes encodes specific

proteolytic enzymes. Under normal conditions, such proteases participate in the regulated degradation of specific cellular proteins, thus mediating their recycling, and also acting as important modulators of cellular and biochemical processes. Based on their results Tavernarakis and Syntichaki propose that these, otherwise benign enzymes, turn rogue under certain pathological conditions and wreck havoc inside the cell by frenziedly and indiscriminately degrading essential cellular proteins, inducing acute cell death.

The characterization of the mechanism underlying necrosis described above is of great significance since specific enzymatic activities are directly implicated in neurodegenerative cell death. By providing novel insight into the biochemical events that transpire during neurodegeneration, these findings should facilitate innovative intervention strategies, aimed at ameliorating or even blocking cell death. For example, it is conceivable that protease inhibitors are likely to have neuroprotective effects. In fact, the IMBB researchers have shown that this is indeed the case for *Caenorhabditis elegans* neurons, *in vivo*.

It should be noted that the award of this year's Nobel prize in Physiology or Medicine to three researchers (Sydney Brenner, Robert Horvitz και John Sulston), who pioneered studies in *Caenorhabditis elegans*, underlines the prowess of this animal model in exploring mechanisms of development and cell death.

For more information please contact:

Dr. Nektarios Tavernarakis, Principal Investigator (tavernarakis@imbb.forth.gr)

Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας
Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας

30/10/2002

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Ερευνητές του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας του ΙΤΕ ανακαλύπτουν νέους μηχανισμούς υπεύθυνους για την νέκρωση νευρικών κυττάρων

Πρόσφατη έρευνα της ερευνητικής ομάδας του Νεκτάριου Ταβερναράκη, στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας του ΙΤΕ, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύονται στη σημερινή έκδοση του *Nature*, ενός από τα πιο έγκυρα διεθνή επιστημονικά περιοδικά, οδήγησε στην αποκάλυψη ενός από τους κεντρικούς μηχανισμούς εκφυλισμού και καταστροφής των νευρικών κυττάρων.

Οι εκφυλιστικές ασθένειες του νευρικού συστήματος όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθένειες Alzheimer's, Batten, Huntington's, Parkinson's και πολλές άλλες, είναι από τις πιο δραματικές παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο, οι οποίες έχουν συχνά μοιραία κατάληξη. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των νευροεκφυλιστικών ασθενειών είναι η προοδευτική αλλά και η μαζική απώλεια κυττάρων του νευρικού συστήματος τα οποία όπως είναι γνωστό, σε αντίθεση με άλλα είδη κυττάρων, είναι δύσκολο ως αδύνατο να αναπληρωθούν. Η εκτεταμένη αυτή απώλεια οδηγεί σε θεαματική μείωση των σωματικών και νοητικών λειτουργιών του ατόμου και τελικά στο θάνατο. Παρόμοια φαινόμενα καταστροφής των νευρικών κυττάρων με ανάλογες οδυνηρές συνέπειες παρατηρούνται επίσης σε περιπτώσεις ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, επιληψίας καθώς και κατάχρησης τοξικών ή ναρκωτικών ουσιών.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις τα νευρικά κύτταρα καταστρέφονται με μια διαδικασία που ονομάζεται νέκρωση ή νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος. Παρόλο που αυτός ο τύπος κυτταρικού θανάτου εμπλέκεται σε σοβαρότατα προβλήματα υγείας που δεν περιορίζονται μονάχα στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ελάχιστα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με τους βασικούς μοριακούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι γι' αυτόν. Η ελλιπής κατανόηση των κυτταρικών/μοριακών διαδικασιών που οδηγούν στη νέκρωση δεν έχει επιτρέψει μέχρι σήμερα την αποτελεσματική αντιμετώπιση καμιάς νευροεκφυλιστικής παθολογικής κατάστασης, παρά την αδιαμφισβήτητη σοβαρότητά τους. Επομένως, η αποκάλυψη και η μελέτη των μηχανισμών του

νεκρωτικού κυτταρικού θανάτου είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης και θεραπείας τόσο των νευροεκφυλιστικών ασθενειών όσο και άλλων παθολογικών καταστάσεων που έχουν σαν αποτέλεσμα την προοδευτική νέκρωση νευρικών κυττάρων.

Οι ερευνητές Νεκτάριος Ταβερναράκης και Πόπη Συντυχάκη χρησιμοποιώντας ως πειραματικό σύστημα τον οργανισμό *Caenorhabditis elegans* κατάφεραν να απομονώσουν και να χαρακτηρίσουν δύο ομάδες γονιδίων τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στο νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο. Τα γονίδια της καθεμιάς από τις δύο αυτές ομάδες είναι υπεύθυνα για την παραγωγή εξειδικευμένων ενζύμων, τα οποία είναι γνωστά ως πρωτεάσες. Οι πρωτεάσες αυτές, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αποικοδομούν 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 όχι μόνο ακίνδυνα αλλά και απαραίτητα μόρια, τα οποία όμως κάτω από παθολογικές συνθήκες δρουν ανεξέλεγκτα, αποικοδομώντας βασικές πρωτεΐνες του κυττάρου, γεγονός που τελικά οδηγεί στην αναπόφευκτη νέκρωσή του.

Η αποκάλυψη του μηχανισμού αυτού είναι εξαιρετικά σημαντική, αφού για πρώτη φορά ενοχοποιούνται συγκεκριμένα γονίδια για το νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο. Κάτι τέτοιο επιτρέπει πλέον την άμεση ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών μεθόδων με σκοπό την αντιμετώπιση των παραπάνω νευροεκφυλιστικών ασθενειών και επεισοδίων. Για παράδειγμα, αναστολείς της δράσης των συγκεκριμένων πρωτεασών αναμένεται να έχουν προστατευτική δράση σε περιπτώσεις ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και κληρονομικών νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Οι ερευνητές του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας έχουν ήδη δείξει ότι τέτοιες στρατηγικές είναι όντως αποτελεσματικές σε απλούστερους οργανισμούς.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας, για πρώτη φορά στην Ελλάδα, το νηματώδες σκουλήκι *Caenorhabditis elegans* ως πειραματικό υλικό. Ενδεικτικό στοιχείο των μοναδικών δυνατοτήτων του οργανισμού αυτού για τη μελέτη βιολογικών φαινομένων είναι ότι το φετινό βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής απονεμήθηκε πριν από μερικές εβδομάδες σε τρεις ερευνητές (Sydney Brenner, Robert Horvitz και John Sulston), για τις πρωτοποριακές μελέτες τους χρησιμοποιώντας αποκλειστικά τον οργανισμό αυτό, σχετικά με τους μηχανισμούς ανάπτυξης και κυτταρικού θανάτου.

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον:

Νεκτάριο Ταβερναράκη, Υπεύθυνο Ερευνητή: 0810-391066 ή 0810-391065