

Η κυτταρική φωλεά των γεννητικών κυττάρων
(germ cells niche)
στην αναπαραγωγική λειτουργία

Ρωξάνη Αγγελοπούλου
Ομότιμος Καθηγήτρια
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η αναπαραγωγική γήρανση σε σχέση με τη μακροζωία ανδρών και γυναικών.

Τα αποτελέσματα εφαρμογής μεθοδολογιών έρευνας στα γεννητικά κύτταρα και το μικροπεριβάλλον τους - δηλαδή την κυτταρική φωλεά (germ cells niche) παρουσίασαν στοιχεία για το ρόλο διαφόρων βιοδεικτών και τη διαταραχή διεργασιών όπως η απόπτωση, η αυτοφαγία, το οξειδωτικό στρες, τα αντιοξειδωτικά, η οξειδοαναγωγική σηματοδότηση (redox signaling) και η γήρανση που εμποδίζουν την αναπαραγωγική ικανότητα, τη χωροχρονική ρύθμιση της σειράς των προγονικών μορφών των βλαστικών γεννητικών κυττάρων και την ακεραιότητα της κυτταρική φωλεάς.

- Πρόκειται για διεξοδική ανάλυση του φαινομένου της αναπαραγωγικής γήρανσης, επαληθευμένη και επικυρωμένη, από την αρχή μέχρι τις μέρες μας, συμπληρωμένη με πρόσφατα δεδομένα της Γηριατρικής, συνοδευόμενα από την ραγδαία άνοδο νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τον μετριασμό της αναπαραγωγικής έκπτωσης στις γυναίκες και στους άνδρες.

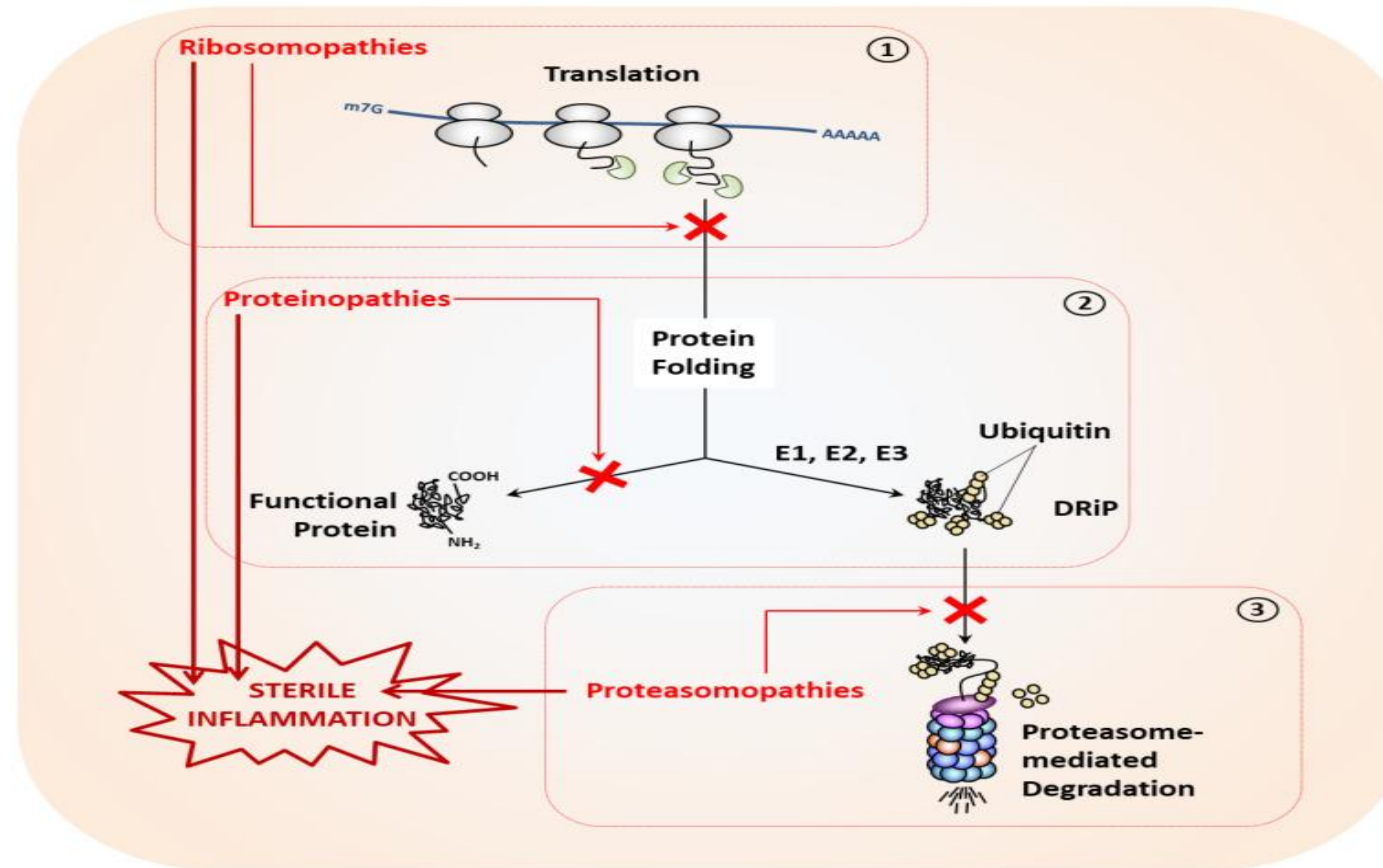
- Η αναπαραγωγική γήρανση είναι μια κρίσιμη εξελικτική φάση που επηρεάζει την επιβίωση των ειδών και την ατομική υγεία. Η λειτουργικότητα των γεννητικών κυττάρων, δηλαδή των σπερματοζωαρίων και των ωοκυττάρων, ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου, οδηγώντας σε προβλήματα γονιμότητας και στα δύο φύλα. Αυτή η ύφεση επηρεάζεται από τη γηράσκουσα κυτταρική φωλεά, το μεταβαλλόμενο περιβάλλον των σωματικών κυττάρων γύρω από τα γεννητικά κύτταρα, το οποίο επηρεάζει την ποιότητα και τη λειτουργία τους.
- Στις γυναίκες, η γήρανση κορυφώνεται στην εμμηνόπαυση, η οποία χαρακτηρίζεται από την παύση της ωοθηκικής λειτουργίας, ενώ
- οι άνδρες βιώνουν μια πιο σταδιακή ελάττωση της ποιότητας και της ποσότητας του σπέρματος.

Οι μοριακοί μηχανισμοί εντός των γεννητικών κυττάρων επηρεάζονται επίσης από τη γήρανση και διεργασίες όπως η μετάφραση του mRNA και η πρωτεόσταση*, οι οποίες συντελούν στην υπογονιμότητα διαταράσσονται.

- * Η πρωτεόσταση (πρωτεϊνική ομοιόσταση) είναι το κυτταρικό σύστημα που διατηρεί ένα σταθερό, λειτουργικό σύνολο πρωτεϊνών ελέγχοντας την πρωτεϊνική σύνθεση, την σωστή αναδίπλωση, τη συναρμολόγηση, την τροποποίηση, τη μεταφορά και την αποδόμηση, εξασφαλίζοντας μια υγιή ισορροπία (Πρωτέωμα) απαραίτητη για την επιβίωση και τη λειτουργία των κυττάρων.
- Αυτή η λεπτοσυντονισμένη διαδικασία, που διαχειρίζεται το Δίκτυο Πρωτεόστασης, αποτρέπει τη συσσώρευση λανθασμένα αναδιπλωμένων ή συσσωματωμένων πρωτεϊνών, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν πολυάριθμες ασθένειες όπως νευροεκφυλιστικές διαταραχές και καρκίνο, και είναι κρίσιμη για την φυσιολογική ανάπτυξη και την απόκριση στο στρες.

- Ανάλογα με τη μοριακή τους αιτιολογία, τέτοιες ασθένειες μπορούν να ταξινομηθούν σε ριβοσωμοπάθειες, πρωτεϊνοπάθειες και πρωτεασοπάθειες. Οι περισσότερες -αν όχι όλες- από αυτές εμφανίζουν αυτοφλεγμονώδη συνιστώσα, υποδηλώνοντας μια άμεση σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ της διαταραχής της πρωτεόστασης και της έναρξης έμφυτων ανοσολογικών αποκρίσεων. Εστιάζουμε στην έννοια του πώς τα κύτταρα αντιλαμβάνονται και ενσωματώνουν τις διαταραχές της πρωτεόστασης ως σήματα κινδύνου στο πλαίσιο των αυτοφλεγμονωδών ασθενειών, για να παρέχουμε πληροφορίες σχετικά με τις πολύπλοκες και πολλαπλές πτυχές της άσηπτης φλεγμονής.

Τρόποι που τα κύτταρα αντιλαμβάνονται και ενσωματώνουν τις διαταραχές της πρωτεόστασης ως σήματα κινδύνου στο πλαίσιο αυτοφλεγμονωδών ασθενειών. Στο 1 κατά τη μετάφραση (translation 1), την αναδίπλωση της πρωτεΐνης (protein folding 2) και την αποδόμηση των ελαττωματικών ριβοσωματικών προϊόντων (defective ribosomal products DRiPs) με τη δράση της ουβικουιτίνης και των ενζύμων E1, E2, E3 (3).



Η γήρανση επηρεάζει τα γεννητικά κύτταρα και την περιβάλλουσα φωλεά τους, οδηγώντας σε αναπαραγωγική παρακμή.

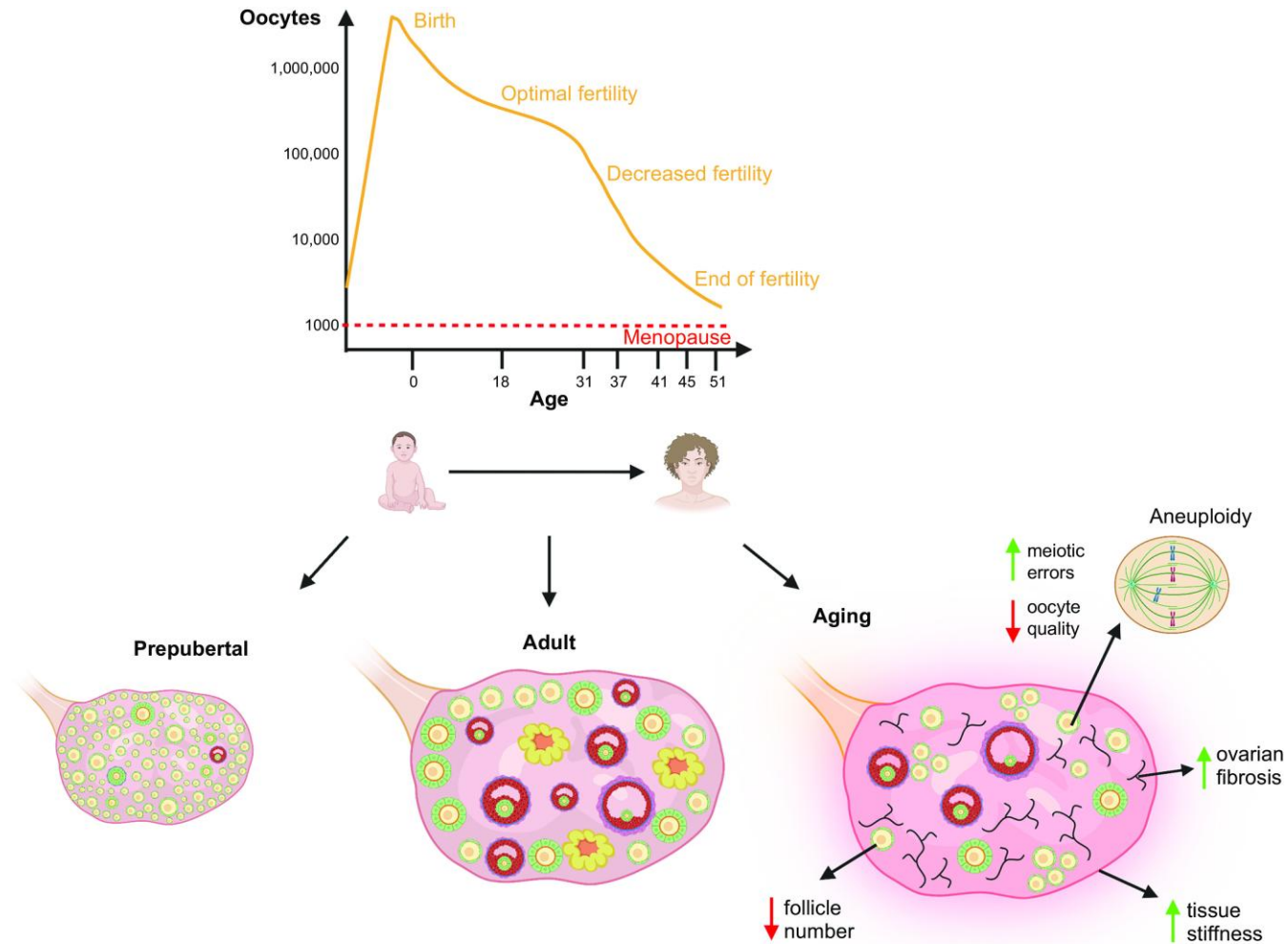
- Τα γεννητικά κύτταρα υφίστανται βλάβη στο DNA, ιδιαίτερα στο μιτοχονδριακό DNA, επιταχύνοντας τους ρυθμούς μετάλλαξης που επηρεάζουν τη λειτουργία τους. Οι επιγενετικές αλλαγές μεταβάλλουν περαιτέρω την έκφραση γονιδίων, ενώ οι μεταβολικές μετατοπίσεις μειώνουν την ενέργεια και αυξάνουν το οξειδωτικό στρες. Ταυτόχρονα, η φωλεά υφίσταται μετασχηματισμούς, με ίνωση και χρόνια φλεγμονή που προκύπτουν από τη συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων στις ωοθήκες. Αυτό το φλεγμονώδες περιβάλλον, που καθοδηγείται από τον εκκριτικό φαινότυπο που σχετίζεται με τη γήρανση (senescence-associated secretory phenotype SASP) και η διαταραγμένη κυτταρική επικοινωνία επηρεάζουν δυσμενώς τις αναπαραγωγικές διαδικασίες, εμποδίζοντας τη λειτουργία των ωοθυλακίων και τη γονιμότητα.

Οι κύριες μεταβολές στην ωοθήκη με την ηλικία.

Τα περισσότερα ωοθυλάκια υπάρχουν ήδη στην ωοθήκη πριν από την ήβη και αναπτύσσονται μέχρι το αρχικό στάδιο του άντρου. Μετά την ήβη η διεργασία αύξησης ολοκληρώνεται και αναγνωρίζονται προωορρηκτικά ωοθυλάκια και ωχρά σωματίδια.

Περί το τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας ελαττώνεται το περιεχόμενο της δεξαμενής των πρωτογενών και των αυξανόμενων ωοθυλακίων, αλλά η ωορρηξία συνεχίζεται μέχρι την εμμηνόπαυση. Παρατηρείται, επίσης, μια ανισομερής κατανομή πρωτογενών ωοθυλακίων και δημιουργία συσσωματώσεων και αυξημένη ίνωση του στρώματος που επηρεάζει τις μηχανικές του ιδιότητες (δυσκαμψία).

Μεταβολή του Πληθυσμού των Γεννητικών Κυττάρων με την ηλικία



Βασικές αλλαγές στην ωοθήκη με την ηλικία

Προεφηβικά, η ωοθήκη έχει το μέγιστο αριθμό ωοθυλακίων, αναπτυγμένων έως τα πρώιμα στάδια του άντρου.

Μετά την εφηβεία, παρατηρούνται όλα τα στάδια ανάπτυξης των ωοθυλακίων, η ωορρηξία και ο σχηματισμός του ωχρού σωματίου.

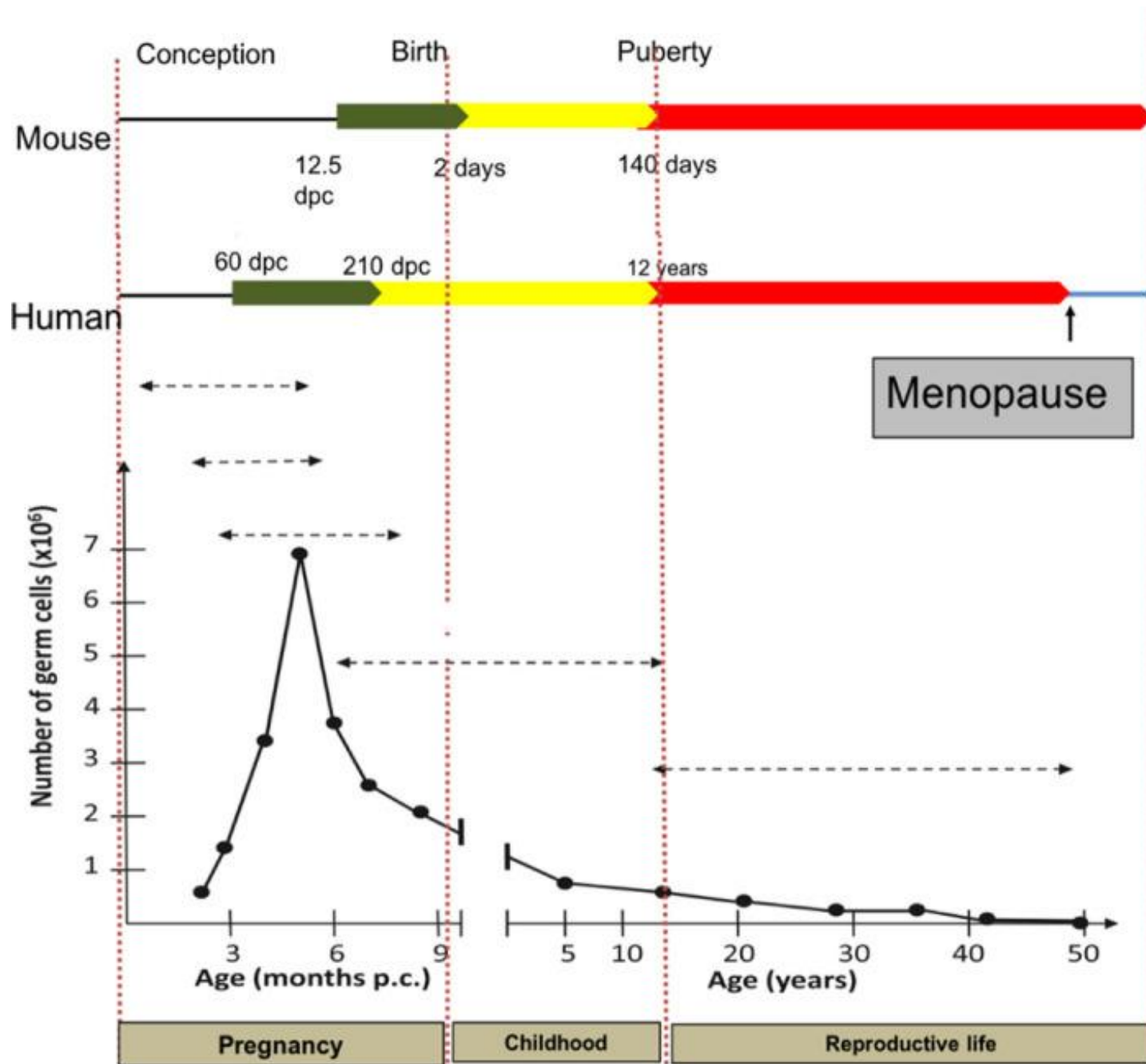
Με τη λήξη της αναπαραγωγικής ζωής, εξαντλείται η δεξαμενή των ωοθυλακίων, αλλά η ωορρηξία συνεχίζεται μέχρι την εμμηνόπαυση.

Από τις πιο εντυπωσιακές αλλαγές στην αναπαραγωγική βιολογία που σχετίζονται με την ηλικία είναι η ελάττωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων.

Στις γυναίκες, η αναπαραγωγική γήρανση οφείλεται κυρίως στην εξάντληση των ωοκυττάρων, που ξεκινά προγεννητικά και επιταχύνεται στα τέλη της αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο αριθμός των ωοκυττάρων ελαττώνεται δραστικά από εκατομμύρια κατά τη γέννηση σε περίπου 1.000 κατά την εμμηνόπαυση. Εκτός από την ελάττωση της ποσότητας συνυπάρχει και ελάττωση της ποιότητας των ωοκυττάρων, συμβάλλοντας στην υπογονιμότητα και στον υψηλότερο κίνδυνο αποβολών και γενετικών ανωμαλιών στους απογόνους.

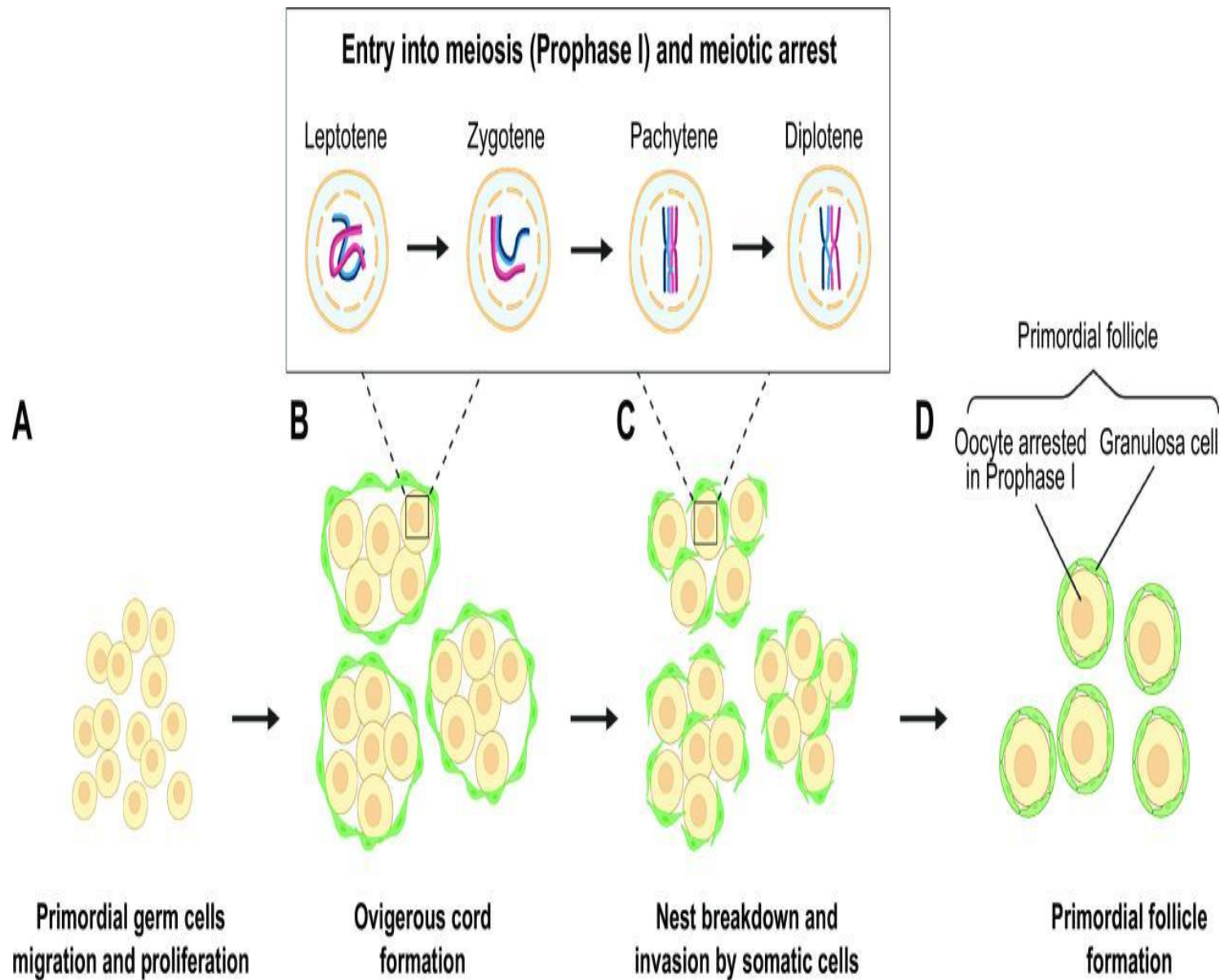
Οι ορμονικές αλλαγές, ιδιαίτερα η πτώση των οιστρογόνων, επηρεάζουν περαιτέρω τη λειτουργία των ωοθηκών και της μήτρας, οδηγώντας στην εμμηνόπαυση με τα σχετικά συμπτώματα.

Η γονιμότητα ελαττώνεται ραγδαία μετά την ηλικία των 35 ετών λόγω αυτών των παραγόντων



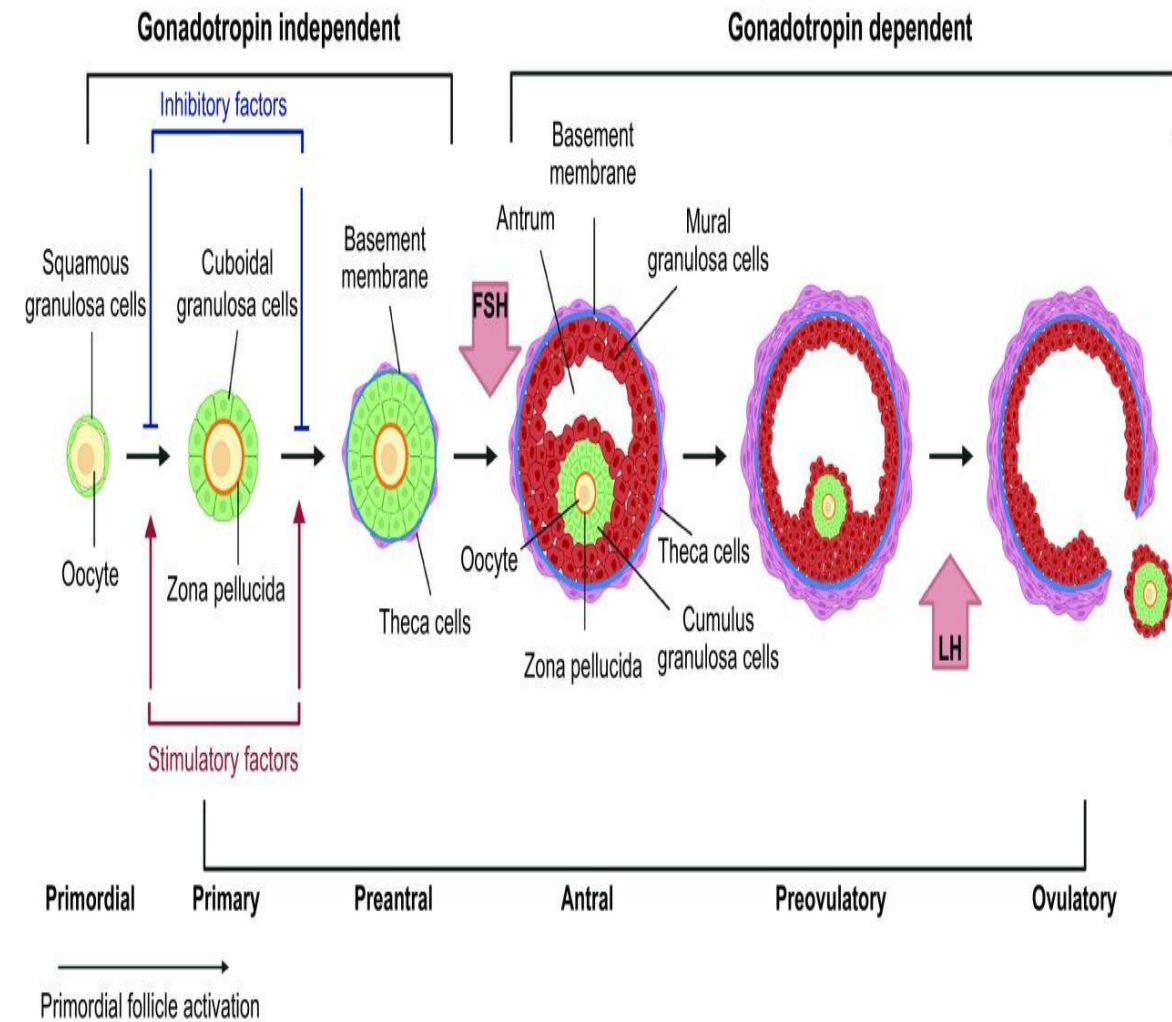
Περίοδοι (dpc, ημέρες μετά τη σύλληψη) σχηματισμού ωοθυλακίων σε ποντίκια και ανθρώπους (πράσινο) με γράφημα που απεικονίζει τον αριθμό των γεννητικών κυττάρων και τον ρυθμό απώλειας πριν από την εφηβεία (κίτρινο) και μέχρι την εμμηνόπαυση (κόκκινο).

Μόνο το 0,1% των ωοθυλακίων θα φτάσει στο στάδιο της ωορρηξίας, ενώ τα υπόλοιπα θα εκφυλιστούν σε διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης τους.



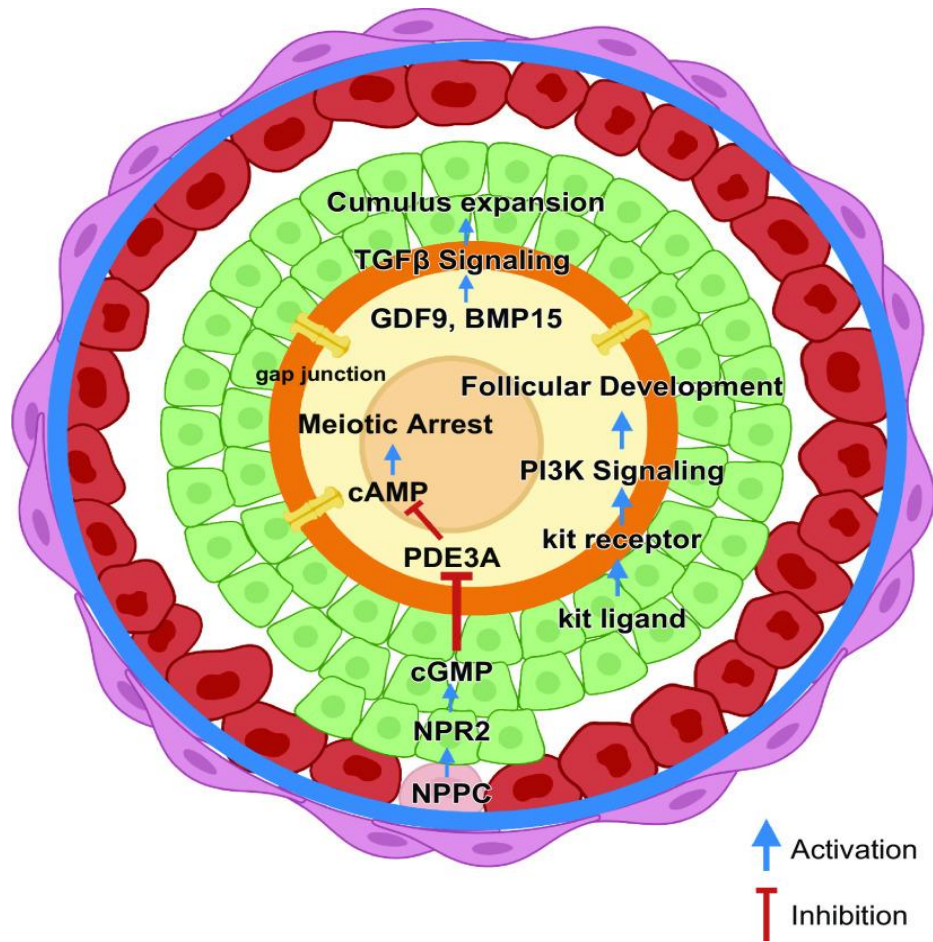
Σχηματισμός αρχέγονων ωοθυλακίων

Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (PGCs) μεταναστεύουν στην γοναδική ακρολοφία (A) και σχηματίζουν φωλιές ωογονίων που περιβάλλονται από σωματικά κύτταρα (B) εντός της μελοντικής ωοθήκης. Τα ωογόνια υφίστανται μια καθορισμένη περίοδο πολλαπλασιασμού πριν εισέλθουν στη μείωση και σχηματίσουν ωοκύτταρα (C). Η μείωση προχωρά στο στάδιο διπλοτενίας της πρόφασης I και σταματά σε αυτό το στάδιο στις 16 εβδομάδες κύησης στην ανθρώπινη εμβρυϊκή ωοθήκη. Αυτά τα ωοκύτταρα δημιουργούν συνδέσεις με τα σωματικά κύτταρα (κοκκιώδη κύτταρα) για να σχηματίσουν αρχέγονα ωοθυλάκια (D)



Στάδια ανάπτυξης ωοθυλακίων (αρχέγονα έως προωορρηκτικά).

Τα αρχέγονα ωοθυλάκια ενεργοποιούνται και φτάνουν στο πρωτογενές στάδιο, με το ωκύτταρο που περιβάλλεται από ένα πλήρες στρώμα κυβοειδών κοκκιωδών κυττάρων. Με τη δράση παρακρινών παραγόντων, τα κοκκιώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν πολυστρωματικές δομές, με διαφοροποιημένα θηκικά κύτταρα οργανωμένα προς τη βασική μεμβράνη. Τα ωοθυλάκια στη συνέχεια σχηματίζουν μια κοιλότητα γεμάτη με υγρό (**άντρο**) με τοιχωματικά κοκκιώδη κύτταρα που καλύπτουν το τοίχωμα του ωοθυλακίου και κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν το ωκύτταρο. Περαιτέρω ανάπτυξη οδηγεί στο προωορρηκτικό στάδιο, με το σύμπλεγμα ωοκυττάρου-κοκκιωδών κυττάρων να απελευθερώνεται κατά την ωορρηξία από την ωοθήκη, ως απόκριση στη δράση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Τα πρώιμα στάδια αναπτύσσονται ανεξάρτητα από την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), αλλά τα πολυστρωματικά στάδια εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την FSH για περαιτέρω ανάπτυξη.



Αμφίδρομη επικοινωνία εντός του ωοθυλακίου

Η επικοινωνία μεταξύ όλων των κυτταρικών τύπων (ωοκύτταρα, τοιχωματικά και θηκικά κοκκιώδη κύτταρα) του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου διευκολύνεται μέσω των ενωτικών συμπλεγμάτων - gap junctions, των διαζωνικών προβολών (transzonal projections -TZPs) και των παρακρινών παραγόντων. Αυτό το δίκτυο επικοινωνίας είναι το κλειδί για να διατηρείται η διακοπή της μείωσης στο ωοκύτταρο μέσω αυξημένων επιπέδων cAMP, διευκολύνοντας την κίνηση των παρακρινών παραγόντων από τα κοκκιώδη κύτταρα στο ωοκύτταρο (π.χ., συνδέτης κιτ - kit ligand) και των παραγόντων που εκκρίνονται από τα ωοθυλάκια (π.χ. GDF-9, BMP-15) και επηρεάζουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων.

Γεννητικά Κύτταρα και η Γήρανση της Φωλεάς

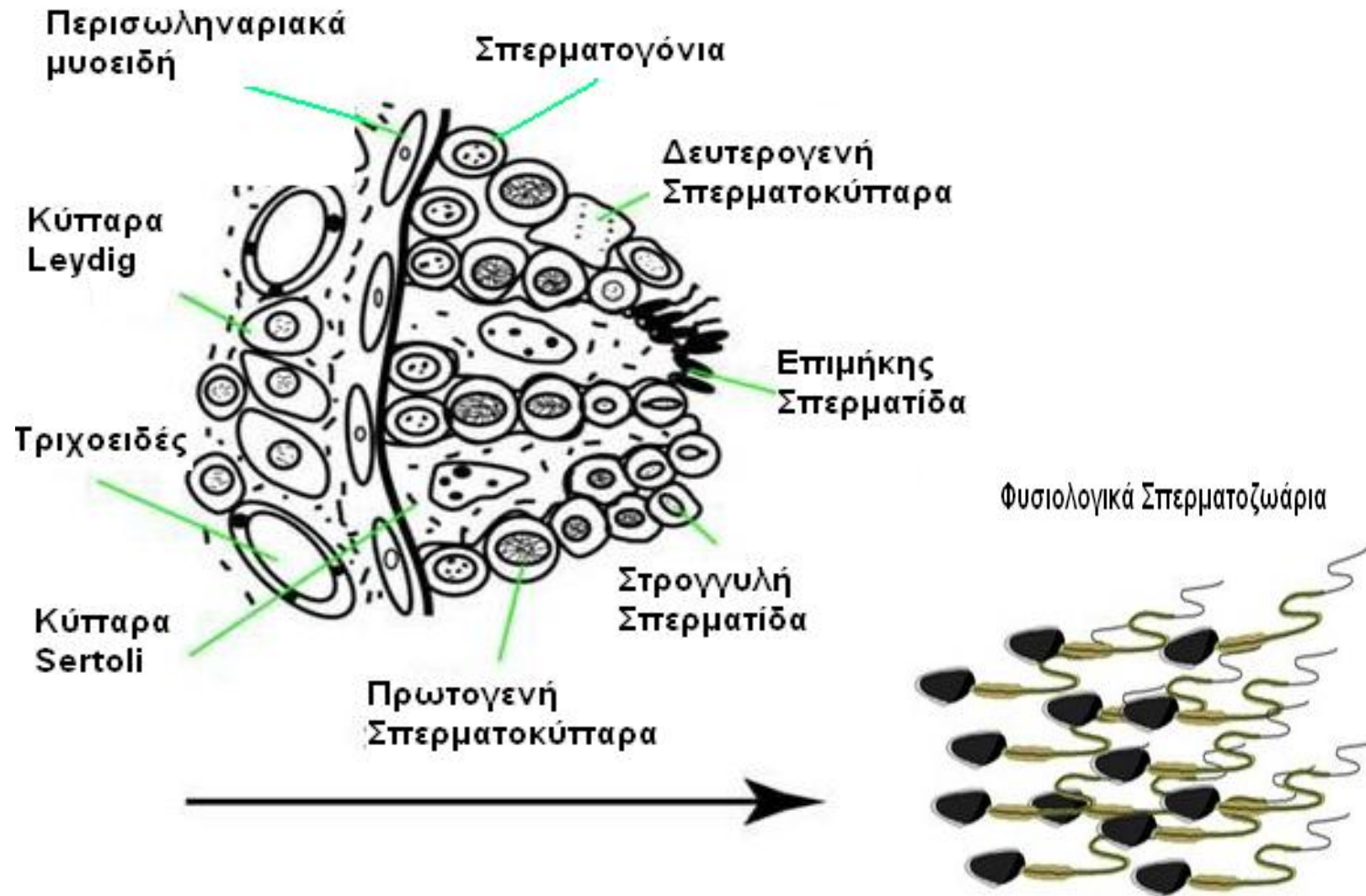
Η φωλεά των σωματικών κυττάρων είναι ένα κρίσιμο μικροπεριβάλλον που υποστηρίζει τη λειτουργία και τη μακροζωία των γεννητικών κυττάρων, απαραίτητη για την αναπαραγωγή. Αποτελείται από σωματικά κύτταρα και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (Extracellular matrix - ECM). Τα σωματικά κοκκιώδη κύτταρα στα θηλυκά όπως και τα κύτταρα Sertoli και Leydig στα αρσενικά, παρέχουν κρίσιμες λειτουργίες θρέψης για την ανάπτυξη ωοκυττάρων και σπερματοζωαρίων, αντίστοιχα. Η ECM προσφέρει δομική υποστήριξη και λειτουργεί ως δεξαμενή για σηματοδοτικά μόρια ζωτικής σημασίας για τη συντήρηση και τη λειτουργία των γεννητικών κυττάρων.

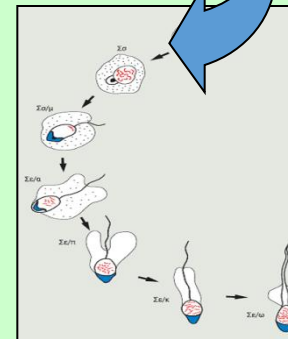
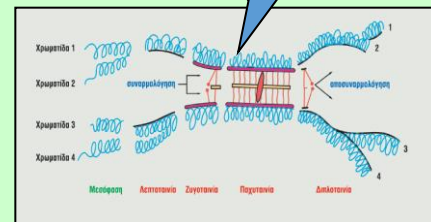
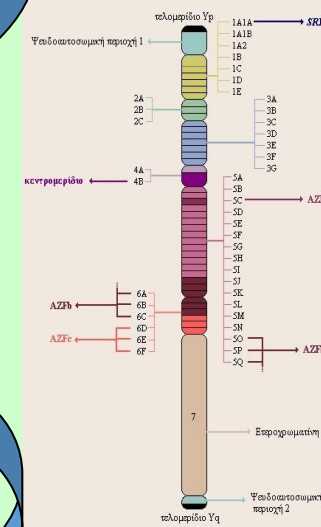
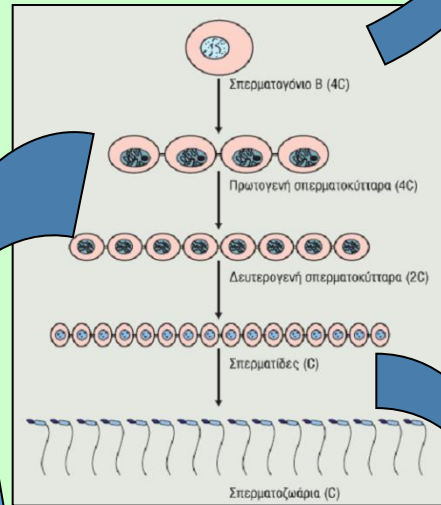
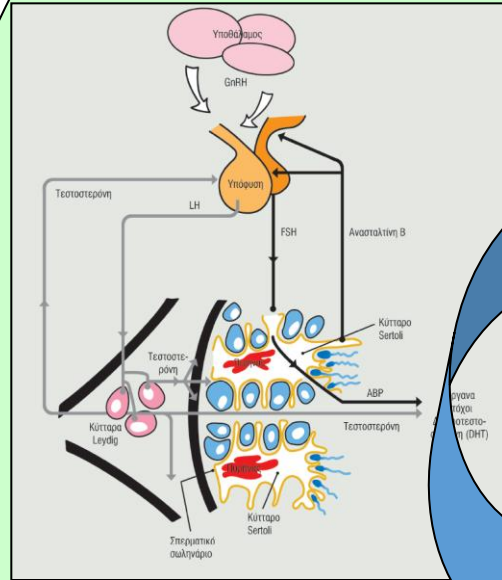
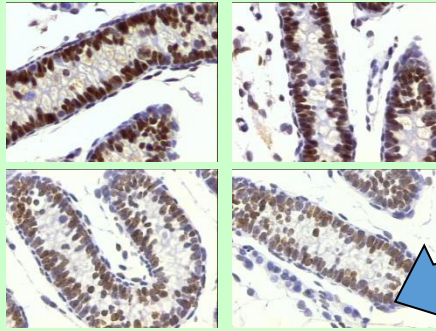
Μεταβολές στα σωματικά κύτταρα της φωλεάς με την ηλικία

Στις γυναίκες, τα κοκκιώδη κύτταρα καθίστανται δυσλειτουργικά με την ηλικία, επηρεάζοντας την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και μειώνοντας την ποιότητα των ωοκυττάρων. Επιπλέον, το θυλακικό υγρό, το οποίο θρέφει τα ωοθυλάκια, αλλοιώνεται, δημιουργώντας ένα λιγότερο υποστηρικτικό περιβάλλον για την ωρίμανση. Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ECM) που περιβάλλει τα ωοθυλάκια υφίσταται επίσης δομικές αλλαγές, διαταράσσοντας την κυτταρική επικοινωνία και θέτοντας σε κίνδυνο τη συνολική ακεραιότητα της ωοθηκικής φωλεάς. Αυτές οι σωρευτικές αλλαγές στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα οδηγούν σε δυσμενείς καταστάσεις όπως υπογονιμότητα, αποβολές και γενετικές ανωμαλίες στους απογόνους. Ακόμη, τα χαμηλά επίπεδα των οιστρογόνων, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας των ωοθυλακίων, έχουν επιπτώσεις στις καρδιαγγειακές και ανοσολογικές λειτουργίες.

Στους άνδρες, το περιβάλλον των όρχεων επηρεάζεται επίσης από αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία. Τα κύτταρα Sertoli, απαραίτητα για τη σπερματογένεση, υπολειτουργούν, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στην παραγωγή και την ποιότητα του σπέρματος. Το ίδιο συμβαίνει και στα κύτταρα Leydig, υπεύθυνα για την παραγωγή τεστοστερόνης, επηρεάζοντας την ορμονική ισορροπία και την αναπαραγωγική λειτουργία. Όπως και στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, η εξωκυττάρια ουσία (ECM) εντός των σπερματικών σωληναρίων υφίσταται αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων τροποποιήσεων στα περισωληναριακά κύτταρα, εμποδίζοντας τη σπερματογένεση. Η υποβάθμιση της φωλεάς των όρχεων επηρεάζει άμεσα τη μοίρα των γεννητικών κυττάρων, συμβάλλοντας στη μειωμένη γονιμότητα και το αναπαραγωγικό δυναμικό στους άνδρες. Συνοπτικά, η γήρανση προκαλεί εκτεταμένες αλλαγές στις φωλεές των γεννητικών κυττάρων τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών, με αποτέλεσμα την υποβάθμιση της αναπαραγωγικής υγείας και λειτουργίας.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ





Όταν αρχίζει η σπερματογένεση,
τα γεννητικά κύτταρα
συγκρατούνται μεταξύ
προσκεείμενων κυττάρων Sertoli.
Κάθε κύτταρο Sertoli
υποστηρίζει την ανάπτυξη
συγκεκριμένου αριθμού
σπερματογονίων και, συνεπώς, ο
αριθμός των κυττάρων Sertoli
ανά όρχι, καθορίζει το μέγιστο
αριθμό των παραγόμενων
σπερματοζωαρίων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2. Κύρια εκκριτικά προϊόντα των κυττάρων Sertoli.

Εκκριτικό προϊόν	Ιδιότητες/ Λειτουργία
Πρωτεΐνες σύνδεσης και μεταφοράς Πρωτεΐνη που συνδέεται με τα ανδρογόνα (Androgen binding Protein - ABP) Τρανσφερίνη Σερουλοπλασμίνη Θειωμένη γλυκοπρωτεΐνη-1 Αντιγόνο M2A	Μεταφορά/ Εντόπιση ανδρογόνων στη γεννητική οδό του άρρενος. Μεταφορά σιδήρου Μεταφορά χαλκού Σύνδεση με σφιγγολιπίδια
Πρωτεάσες/ Αναστολείς Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου Κυκλική πρωτεΐνη -2 α ₂ -Μακροσφαιρίνη p27 ^{kip1}	Ενεργοποίηση του πλασμινογόνου Δράση καθεψίνης Αναστολή πρωτεάσης Αναστολή κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης
Μόρια εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας + προσδέτες Λαμινίνη Κολλαγόνα IV και I Πρωτεογλυκάνες Κυτταροκερατίνη 18 Βιμεντίνη	Σχηματισμός της βασικής μεμβράνης του σπερματικού σωληναρίου
Αυξητικοί παράγοντες TGFα (Transforming Growth Factor)α TGFβ (Transforming Growth Factor)β IGF-I (Insulin-like Growth Factor) IL-1 (Interleukin-1-like factor) WT-1 (Wilm's tumor 1) GATA-1	Προαγωγή αύξησης Αναστολή αύξησης Συντήρηση αύξησης/διαφοροποίησης Ρύθμιση αύξησης
Ρυθμιστικές πρωτεΐνες Ανασταλτίνη B Αντιμυλλέρια ορμόνη (AMH) Θειωμένη γλυκοπρωτεΐνη-2 SRY AR (υποδοχέας των ανδρογόνων)	Ενδοκρινική/Παρακρινική δράση Αναστολή ανάπτυξης των πόρων του Müller στο αρσενικό Μεμβρανικό στοιχείο των σπερματοζωαρίων - Ανοσοκατασταλτικό Άρρενοποίηση της αδιαφοροποίητης γονάδας
Μεταβολίτες Γαλακτικό/Πυροσταφυλικό Οιστρογόνα	

Η διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι εντυπωσιακή.

Οι γυναίκες βιώνουν μια απότομη αλλαγή που χαρακτηρίζεται από την εμμηνόπαυση, ενώ οι άνδρες αντιμετωπίζουν μια πιο σταδιακή εξάντληση του αναπαραγωγικού δυναμικού, με σταδιακή ελάττωση της ποιότητας και της ποσότητας του σπέρματος, αν και η ικανότητα να παράγουν σπέρμα διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους.

Η μειωμένη τεστοστερόνη και τα αυξημένα επίπεδα SHBG (Sex Hormone Binding Globulin - Σφαιρίνη Δεσμεύουσα τις Φυλετικές Ορμόνες) συμβάλλουν σε αυτή την αλλαγή. Με την πάροδο της ηλικίας επηρεάζεται και η γενετική ακεραιότητα του σπέρματος με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των απογόνων.

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Γυναικείος Παράγοντας:



- Ανατομικά
- Ενδοκρινολογικά
- Παθολογικά
- Γενετικά
- Φάρμακα
- Τρόπος ζωής

Αντρικός Παράγοντας:



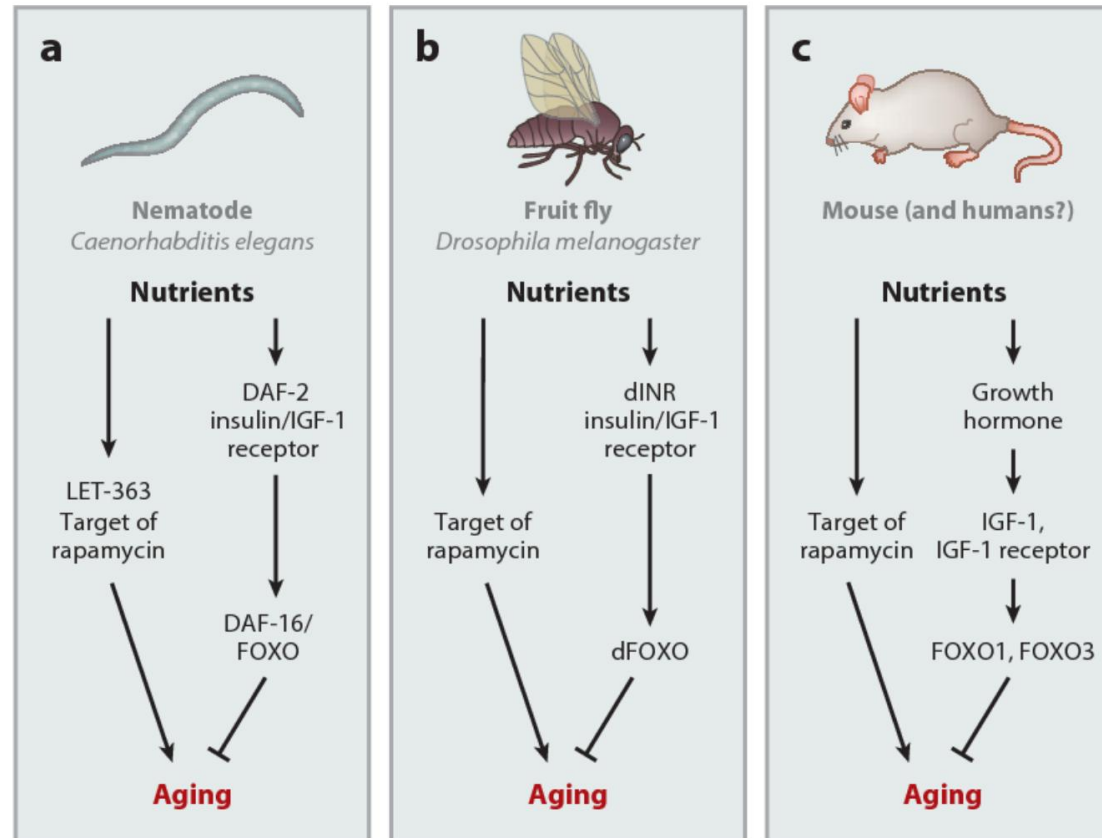
- Ανατομικά
- Ενδοκρινολογικά
- Παθολογικά
- Γενετικά
- Φάρμακα
- Τρόπος ζωής

Ανεξήγητη υπογονιμότητα 25-30% των περιπτώσεων

Δεδομένα από Διαφορετικά Μοντέλα Οργανισμών

Επειδή η αναπαραγωγική γήρανση του ανθρώπου είναι πολύπλοκο φαινόμενο, είναι απαραίτητη η χρήση μοντέλων οργανισμών όπως ποντίκια, μύγες των φρούτων (*Drosophila melanogaster*) και στρογγυλά σκουλήκια (*Caenorhabditis elegans*) για να εντοπιστούν διατηρημένες οδοί που σχετίζονται με τον άνθρωπο. Αυτά τα μοντέλα προσφέρουν γνώσεις λόγω της ποικίλης διάρκειας ζωής και των αναπαραγωγικών στρατηγικών τους. Για παράδειγμα, μελέτες στο *C. elegans* έχουν επισημάνει την ιδέα ότι η αναπαραγωγική αυτοκαταστροφή μπορεί να περιορίσει τη διάρκεια ζωής, αλλά αυτό το φαινόμενο μπορεί να μην σχετίζεται άμεσα με τη γήρανση του ανθρώπου. Αντίθετα, η έρευνα στα πρωτεύοντα θηλαστικά τονίζει τη σημασία της κατανόησης των γνωστικών και κοινωνικών πτυχών της γήρανσης, οι οποίες δεν αποτυπώνονται στα παραδοσιακά μοντέλα.

Ένα διατηρημένο δίκτυο σηματοδότησης ευαίσθητο σε θρεπτικά συστατικά που ρυθμίζει τη γήρανση σε όλα τα είδη



Το δίκτυο σηματοδότησης ευαίσθητο στα θρεπτικά συστατικά (the nutrient-sensitive signaling network)

Αποτελείται κυρίως από την οδό σηματοδότησης ινσουλίνης/IGF-1 (IIS) και την οδό σηματοδότησης μηχανιστικού στόχου ραπαμυκίνης (mechanistic target of rapamycin - mTOR), αποτελεί κρίσιμο ρυθμιστή της γήρανσης σε ποικίλα είδη. Αυτές οι οδοί είναι ιδιαίτερα συντηρημένες, παίζοντας σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της διάρκειας ζωής σε νηματώδη, έντομα και θηλαστικά. Η οδός IIS είναι ιδιαίτερα καλά μελετημένη, με στοιχεία από *C. elegans* και *Drosophila melanogaster* να δείχνουν ότι η μειωμένη δραστηριότητα της IIS, που συχνά επιτυγχάνεται μέσω μεταλλάξεων, οδηγεί σε αυξημένη μακροζωία

Αυτή η σχέση επεκτείνεται και στα θηλαστικά, όπου οι γενετικές αλλοιώσεις που επηρεάζουν τον άξονα αυξητικής ορμόνης/IGF έχουν επίσης δείξει παράταση της διάρκειας ζωής, που κυμαίνεται από 20-70% ανάλογα με παράγοντες όπως το φύλο και η διατροφή. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τον θεμελιώδη ρόλο της IIS στη ρύθμιση της διαδικασίας γήρανσης.

Η οδός mTOR, που λειτουργεί ως κεντρικός ρυθμιστής του κυτταρικού μεταβολισμού και της ανάπτυξης σε απόκριση στη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών, επηρεάζει επίσης σημαντικά τη γήρανση.

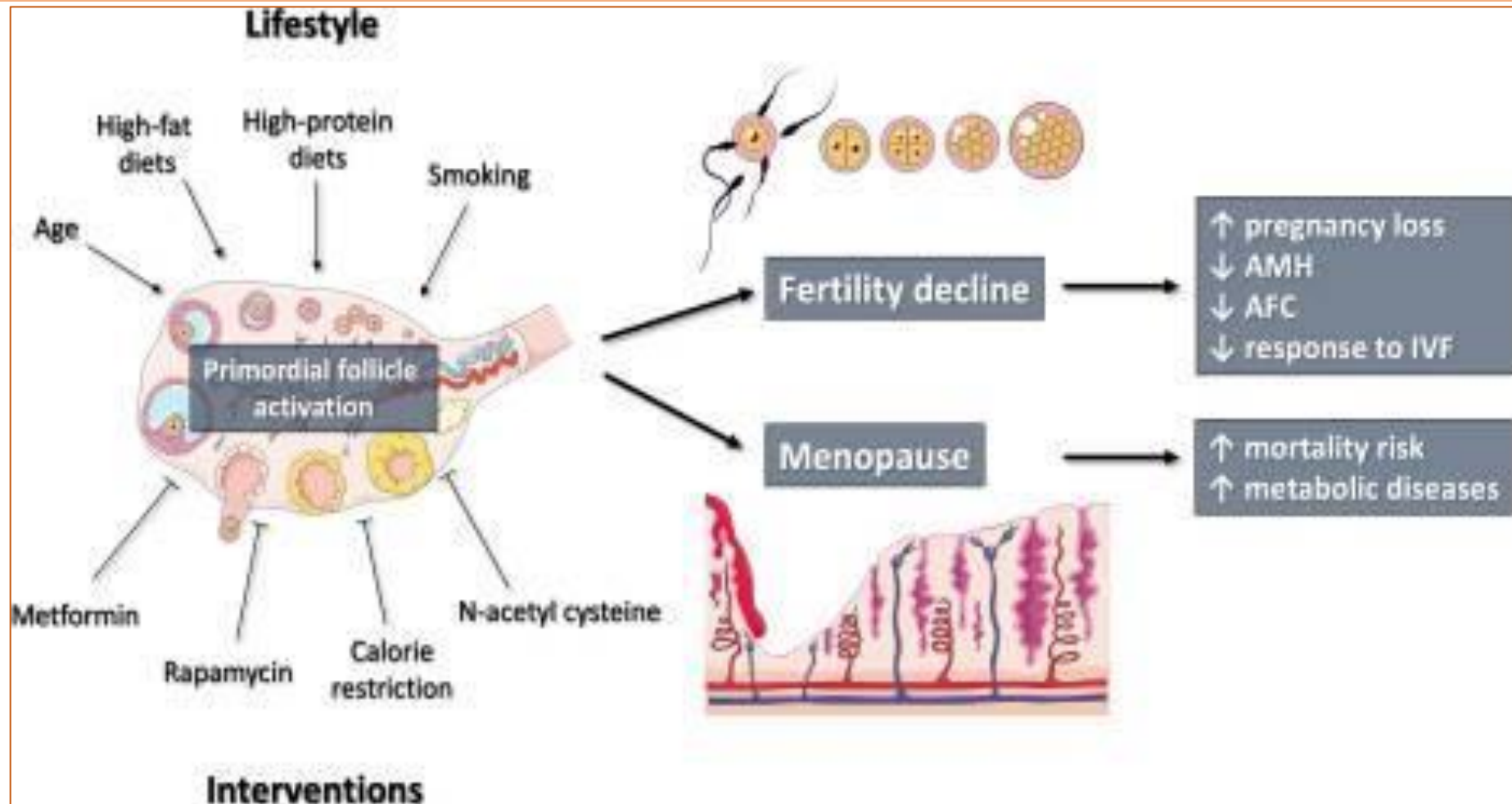
Συμμετέχει σε βασικές κυτταρικές διεργασίες όπως η αυτοφαγία και οι αντιδράσεις στο στρες, επηρεάζοντας τον ρυθμό με τον οποίο γερνάει ένας οργανισμός. Οι διατροφικοί περιορισμοί, οι οποίοι είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σηματοδότηση mTOR, έχουν δείξει ότι προάγουν τους μηχανισμούς κυτταρικής συντήρησης και παρατείνουν τη διάρκεια ζωής σε διάφορα είδη. Αυτό υποδηλώνει ότι ο χειρισμός της δραστηριότητας του mTOR μέσω διατροφικών παρεμβάσεων θα μπορούσε να αποτελέσει μια πιθανή στρατηγική για την επίδραση στη διαδικασία γήρανσης.

Πρόσφατη έρευνα σε θεραπευτικές εφαρμογές, δείχνει ότι οι παρεμβάσεις που στοχεύουν σε αυτές τις σηματοδοτικές οδούς θα μπορούσαν να είναι πολύ χρήσιμες στην επιβράδυνση της γήρανσης. Για παράδειγμα, ο χειρισμός της δραστηριότητας των μεταγραφικών παραγόντων FOXO, οι οποίοι είναι συστατικά της οδού IIS, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη μακροζωία σε οργανισμούς-μοντέλα και ενδεχομένως σε ανθρώπους.

Στρατηγική για τη βελτίωση και τη διάρκεια της αναπαραγωγικής λειτουργίας

Η επίτευξη μεγαλύτερης διάρκειας αναπαραγωγικής λειτουργίας αφορά σε προσεγγίσεις ειδικές για τα γεννητικά κύτταρα και για τη φωλεά των σωματικών κυττάρων. Ειδικά για τα γεννητικά κύτταρα στοχεύουν στην άμεση βελτίωση της υγείας και της λειτουργίας των ωοκυττάρων. Στις φαρμακολογικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβάνονται οι ενεργοποιητές σιρτουίνης - sirtuin activators, οι οποίοι βελτιώνουν την κυτταρική υγεία και παρατείνουν τη διάρκεια ζωής μέσω ενισχυμένου μεταβολισμού και ελαττωμένης γήρανσης. Η μετφορμίνη και η ραπαμυκίνη, επίσης, καθυστερούν την εξάντληση των ωοθυλακίων ενισχύοντας τη μιτοχονδριακή λειτουργία, κρίσιμη για την ποιότητα των ωοκυττάρων. Επιπλέον, οι αντιοξειδωτικές θεραπείες, όπως η BGP-15, μπορούν να μετριάσουν την ίνωση των ωοθηκών και να αποκαταστήσουν τη βιοενεργειακή δράση των μιτοχονδρίων.

Θεραπευτικές Στρατηγικές για την επίτευξη αναπαραγωγικής μακροζωίας



Θεραπευτικές Στρατηγικές για την επίτευξη αναπαραγωγικής μακροζωίας

Η γήρανση των ωοθηκών, που απεικονίζεται στο σχήμα, οφείλεται στην ενεργοποίηση των αρχέγονων ωοθυλακίων, ώστε τελικά να μικραίνει το ωοθηκικό απόθεμα. Αυτή η ελάττωση συμβάλλει στην πτώση της γονιμότητας και στην έναρξη της εμμηνόπαυσης στις γυναίκες προχωρημένης ηλικίας. Ενώ οι παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να επιταχύνουν αυτή τη διαδικασία, η έρευνα υποδηλώνει ότι ορισμένες στρατηγικές μπορεί να βοηθήσουν στον μετριασμό της φθοράς του ωοθηκικού αποθέματος. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών και των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου τους είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη παρεμβάσεων που στοχεύουν στην παράταση της αναπαραγωγικής διάρκειας ζωής και στην καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης.