ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ»

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Δ. ΜΑΝΕΚΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, Επιβλέπουσα

ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, Μέλος

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, Μέλος

ΛΑΡΙΣΑ 2020

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

FACULTY OF MEDICINE

POSTGRADUATE MASTER PROGRAM

“HUMAN GENETICS – GENETIC COUNSELING”

MASTER’S THESIS

«INFLAMMATION AND AGING-INFLAMMAGEING»

NIKOLAOS D. MANEKAS

LARISA 2020

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όσους συνέβαλαν στην συγγραφή και ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας: «Φλεγμονή και Γήρανση» στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της τριμελούς επιτροπής που συνέβαλλαν για την περάτωση της διπλωματικής εργασίας και για την επιστημονική καθοδήγησή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια κα. Τραχανά, για την άψογη συνεργασία, την ανελλιπή υποστήριξη και επιστημονική καθοδήγηση που μου πρόσφερε τόσο καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας μου έως και την οριστική περάτωσή της, όσο και κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους οικείους μου και ιδιαίτερα την οικογένεια μου για την αμέριστη υποστήριξη, υπομονή και συμπαράσταση τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γήρανση αποτελεί μια διαδικασία που εξαρτάται από το χρόνο και οφείλεται στην συσσώρευση επιβλαβών αλλαγών τόσο σε μοριακό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο, γεγονός που τελικά οδηγεί σε μια λειτουργική πτώση στο επίπεδο των κυττάρων, ιστών και οργάνων. Στη διαδικασία της γήρανσης διάφορα ορόσημα θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και συμβάλλουν στη διαδικασία της γήρανσης και παράλληλα μαζί καθορίζουν το φαινότυπό της. Θα αναφέρουμε τα ορόσημα που σχετίζονται με τη διαδικασία της γήρανσης και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο της γήρανσης καθώς και των ιδιαίτερων μηχανισμών δράσης τους.

Τα τελευταία χρόνια βάση μελετών έχει επικρατήσει η διαπίστωση ότι η φλεγμονή συνδέεται με τη διαδικασία της γήρανσης, καθώς η γήρανση χαρακτηρίζεται από χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή που είναι γνωστή ως "Inflammaging". Η παρουσία χρόνιας φλεγμονής μπορεί να καθορίσει τόσο τη διαδικασία της γήρανσης όσο και τη διάρκεια ζωής και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την παθογένεση ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Θα προσπαθήσουμε να περιγράψουμε τους διάφορους μηχανισμούς που προκαλούν την περίπλοκη διαδικασία που αναφέραμε με τον σύνθετο όρο "Inflammaging" κατά τη διάρκεια της γήρανσης, επηρεάζοντας πολλούς κυτταρικούς, ανοσολογικούς, ακόμη και γενετικούς μηχανισμούς.

Λέξεις-Κλειδιά: Γήρανση, Φλεγμονή, Διάρκεια ζωής, Μακροζωία, Ηλικιοεξαρτώμενες Ασθένειες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ABSTRACT

Aging is a time-dependent process due to the accumulation of harmful changes at both the molecular and cellular levels, which ultimately leads to a functional decline at the level of cells, tissues and organs. In the aging process various hallmarks are considered to play an important role and contribute to the aging process and at the same time together determine its phenotype. We will mention the hallmarks related to the aging process and play an important role in the phenomenon of aging as well as their special mechanisms of action.

In recent years, based on studies, it has been found that inflammation is associated with the aging process, as aging is characterized by chronic low-grade systemic inflammation known as "Inflammaging". The presence of chronic inflammation can determine both the aging process and lifespan and is largely associated with the pathogenesis of age-related diseases. We will try to describe the various mechanisms that cause the complex process referred to by the compound term "Inflammaging" during aging, affecting many cellular, immune, and even genetic mechanisms.

Key words: Aging, Inflammation, Inflammaging, Lifespan**,** Longevity, Age-related diseases.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 1

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 1

2. ΓΗΡΑΝΣΗ 2

2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 2

2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 5

3. ΟΡΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 9

3.1 ΓΕΝΩΜΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ 10

3.2 ΦΘΟΡΑ ΤΕΛΟΜΕΡΩΝ 11

3.3 ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ 13

3.3.1 ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ DNA 13

3.3.2 ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΩΜΑΤΙΝΗΣ 14

3.3.3 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΙΣΤΟΝΩΝ 14

3.4 ΑΠΩΛΕΙΑ ΠΡΩΤΕΟΣΤΑΣΗΣ 15

3.5 ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ 16

3.6 ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ 17

3.7 ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ 18

3.8 ΕΞΑΝΤΛΗΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ 19

3.9 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ 20

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 21

4. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ 21

4.1 ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ 22

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

4.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 29
4.2.1 ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ 31
4.2.2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....41
4.2.3 ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ.....46
4.2.4 ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ.....51
4.2.5 ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ DNA.....54
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 61

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το φαινόμενο της γήρανσης απασχολεί διαχρονικά την ανθρωπότητα προσπαθώντας να εξηγήσει όλες αυτές τις περίπλοκες και αλληλεξαρτώμενες διαδικασίες που οδηγούν ένα οργανισμό στο θάνατο. Από την ελληνική μυθολογία οι τρείς μοίρες αποτελούσαν τις δυνάμεις που ήταν παρούσες από τη γέννηση έως το θάνατο, η Κλωθώ, η Λάχεσις και η Άτροπος καθόριζαν το νήμα της ζωής, μια θεωρία που αποτελεί από τις αρχικές προσπάθειες του ανθρώπου να ερμηνεύσει την πολύπλοκη διαδικασία της γήρανσης και υποδηλώνει την ασταμάτητη ανησυχία για την εξερεύνηση της διαδικασίας της γήρανσης του ανθρώπινου οργανισμού που ξεκινάει από τη γέννηση και καταλήγει στο θάνατο.

Στην προσπάθεια των ανθρώπων να εξηγήσουν το φαινόμενο της γήρανσης δημιούργησαν διάφορες θεωρίες, παρόλα αυτά τις τελευταίες δεκαετίες έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην έρευνα και στην περαιτέρω κατανόηση και ερμηνεία των πολύπλοκων διαδικασιών που εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της γήρανσης του ανθρώπου αλλά και των διάφορων οργανισμών. Παράλληλα καθώς η κοινωνία γερνά αυξάνονται παράλληλα οι οικονομικές και κοινωνικές απαιτήσεις για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του φαινομένου της γήρανσης.

Η γήρανση δεν αποτελεί κάποια ασθένεια, ακόμα και σήμερα φαντάζει δύσκολο να ορίσουμε επακριβώς το μηχανισμό με τον οποίο συμβαίνει ή για ποιο λόγο οι οργανισμοί γερνούν ή πως θα μπορούσαμε να επιμηκύνουμε και να αποφύγουμε τη διαδικασία της γήρανσης. Σίγουρα, όμως θα μπορούσαμε να διακρίνουμε ότι αποτελεί αναπόφευκτα αποτέλεσμα της πορείας της ζωής του ανθρώπου που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική πτώση της λειτουργίας των διάφορων ιστών και οργάνων αυξάνοντας τον κίνδυνο της θνησιμότητας.

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται η συνεχής αυξανόμενη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού που οφείλεται στην πρόοδο της δημόσιας υγείας, την ιατρική, την οικονομική και κοινωνική ανάπτυξη μέσω της συμβολής αυτών στον έλεγχο των

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ασθενειών και της μείωσης του πρόωρου θανάτου. Η επιμήκυνση του προσδόκιμου της ζωής συντελεί στη συνολική αύξηση των ηλικιωμένων δημιουργώντας συνέχεια νέα δεδομένα και μεγαλύτερη προσδοκία για την ερμηνεία της διαδικασίας και την εν βάθη διερεύνηση των χαρακτηριστικών που συντελούν στη γήρανση.

Η έρευνα πάνω στο φαινόμενο της γήρανσης έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών μελετητών έχοντας καταγραφεί σημαντική πρόοδος την τελευταία δεκαετία. Θα προσπαθήσουμε να αποτυπώσουμε ορισμένα χαρακτηριστικά «ορόσημα» της γήρανσης και θα αναλύσουμε την επίδραση της φλεγμονής ως μηχανισμό δράσης στα χαρακτηριστικά της γήρανσης αλλά και ως καθοριστικός αιτιολογικός παράγοντας σε διάφορες ασθένειες που σχετίζονται και συνοδεύουν τη γήρανση.

2. ΓΗΡΑΝΣΗ

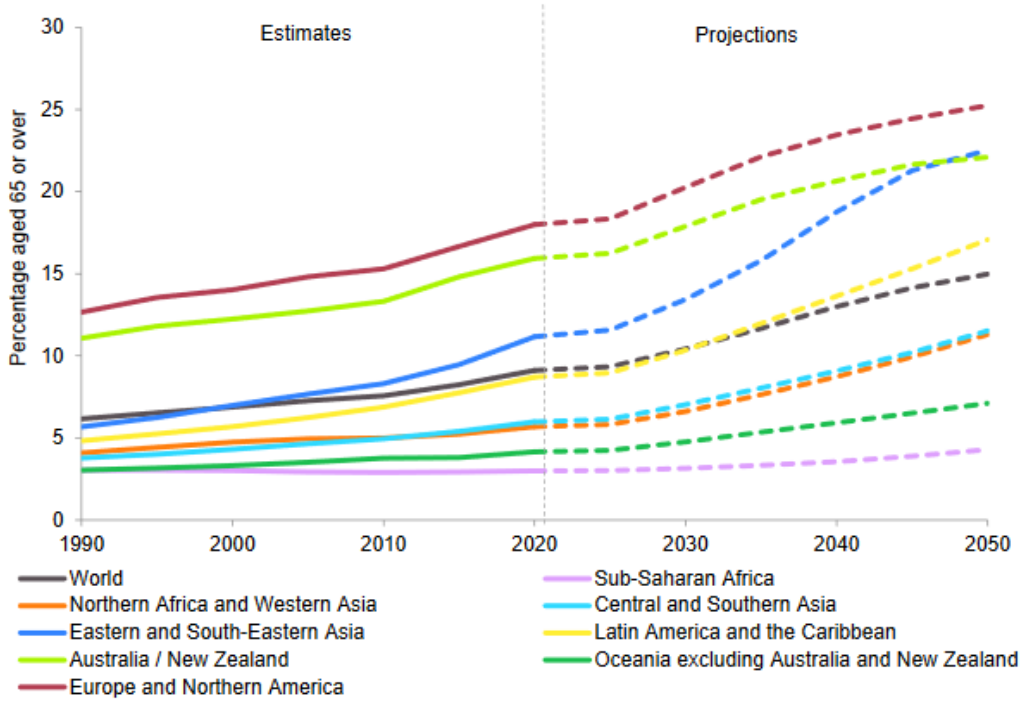
Σε μία προσπάθεια να προσεγγίσουμε το φαινόμενο της γήρανσης με μια σύγχρονη θεώρηση βάση των τελευταίων ερευνών και ανακαλύψεων θα μπορούσαμε να ορίσουμε ότι η γήρανση αποτελεί μια εξαρτώμενη από το χρόνο διαδικασία που οφείλεται σε συσσώρευση επιβλαβών αλλαγών τόσο σε μοριακό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο, γεγονός που τελικά οδηγεί σε μια λειτουργική πτώση στο επίπεδο των κυττάρων, ιστών και οργάνων(Leonardi et al., 2018)(Zhang et al., 2016). Η συσσώρευση επιβλαβών αλλαγών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω της εμφάνισης σημαντικών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία όπως οι καρδιαγγειακές νόσοι, οι νευροεκφυλιστικές νόσοι, οι μυοσκελετικές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος(Franceschi et al., 2007)(Zhang et al., 2016)(Ferrucci and Fabbri, 2018).

2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Σε παγκόσμιο επίπεδο, το 2019, καταγράφηκαν 703 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ κατά τις επόμενες τρεις δεκαετίες, ο αριθμός των ηλικιωμένων ανθρώπων παγκοσμίως αναμένεται να υπερδιπλασιαστεί, φθάνοντας σε περισσότερα από 1,5 δισεκατομμύρια άτομα το έτος 2050(United Nations, 2019).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Σημαντικό γνώρισμα της αύξησης του συνολικού αριθμού των ηλικιωμένων σε παγκόσμιο επίπεδο αποτελεί η παράλληλη αύξηση του μεριδίου των ηλικιωμένων στο συνολικό πληθυσμό(Lee and Zhou, 2017). Συγκεκριμένα το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω παγκοσμίως αυξήθηκε από 6% το 1990 σε 9% το 2019 και προβλέπεται η περαιτέρω αύξηση στο 16% το 2050(Εικόνα 1)(United Nations, 2019).

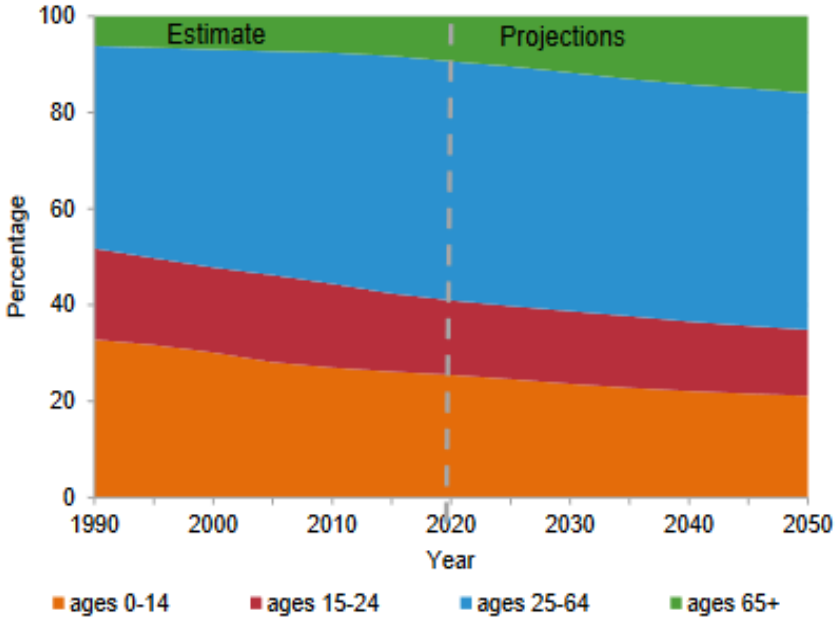


Εικόνα 1 Καταγραφή και εκτίμηση του συνολικού ποσοστού του πληθυσμού ηλικίας 65 ετών και άνω, ανά περιοχή, για το χρονικό διάστημα 1990-2050 (Πηγή United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019)

Χαρακτηριστικό αποτελεί ότι το παγκόσμιο προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση αυξήθηκε κατά 7,7 έτη (12%) μεταξύ 1990-1995 και 2015-2020 και αναμένεται να αυξηθεί κατά επιπλέον 4,5 έτη (6%) μεταξύ 2015-2020 και 2045-2050(United Nations, 2019). Παράλληλα παρατηρείτε το φαινόμενο της μείωσης των επιπέδων γονιμότητας αλλά και της βελτίωσης των συνθηκών επιβίωσης σε μεγαλύτερες ηλικίες που έχουν δημιουργηθεί, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν σημαντικά στη συνολική γήρανση του πληθυσμού(Patrick, 2018). Αποτέλεσμα της τάσης που δημιουργείται αποτελεί η μείωση του ποσοστού των παιδιών από 33% σε 21% βάση των εκτιμήσεων το 2050 σε σχέση με το 1990, όπως επίσης μείωση προβλέπεται να καταγραφεί στους νέους 15 έως 24 ετών, από 19% σε 14% κατά την ίδια περίοδο, ενώ αύξηση προβλέπεται στους

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ενήλικες ηλικίας 25 έως 64 ετών, από 42% 1990 σε 49% το 2050, όσο και στον ηλικιωμένο πληθυσμό ηλικίας 65 ετών και άνω, που αποτελούσε μόνο το 6% του συνολικού πληθυσμού το 1990, αλλά το μερίδιό του προβλέπεται να αυξηθεί σε 16% το 2050(Εικόνα 2)(United Nations, 2019) .



Εικόνα 2 Καταγραφή και εκτίμηση της Παγκόσμιας κατανομής του πληθυσμού ανά ηλικιακή ομάδα κατά τα έτη 1990-2050.(πηγή United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019)

Επίσης εμφανίζεται διαφορά ανάλογα με το φύλο, πιο συγκεκριμένα οι γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε σχέση με τους άνδρες σε κάθε ηλικία αλλά και μεγαλύτερο ποσοστό υπερήλικων γυναικών(Austad and Bartke, 2015)(Luy and Gast, 2014)(Austad, 2006)(Newman and Murabito, 2013). Πιθανές υποθέσεις για το φαινόμενο αυτό μπορεί να σχετίζεται με την απουσία ενός δεύτερου χρωμοσώματος X στους άνδρες, που πιστεύεται ότι επιτρέπει την έκφραση επιβλαβών γενετικών παραλλαγών που θα ήταν υπολειπόμενες στις γυναίκες(Klein and Flanagan, 2016)(Invernizzi et al., 2009). Θα μπορούσαν επίσης να είναι σημαντικές οι διαφορές στις οδούς σηματοδότησης της αυξητικής ορμόνης και της ινσουλίνης ή στο οξειδωτικό στρες(Moulton, 2018). Επίσης μπορεί να οφείλετε στην διαφορετική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, που παρατηρείτε μεταξύ των γυναικών και των ανδρών.(Austad and Bartke, 2015)(Luy and Gast, 2014)(Austad,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

2006)(Nussinovitch and Shoenfeld, 2012)(Moulton, 2018). Ωστόσο μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ισχυρή υποστήριξη για κανένα μηχανισμό.

Τα παραπάνω δεδομένα μας υπενθυμίζουν τη συνεχή τάση αύξησης του προσδόκιμου ορίου ζωής του παγκόσμιου πληθυσμού, γεγονός που αυξάνει τις απαιτήσεις σε επιστήμες όπως η ιατρική, η βιολογία και η γενετική με σκοπό την διερεύνηση των χαρακτηριστικών και μηχανισμών της γήρανσης αλλά και των σχετιζόμενων με τη γήρανση ασθενειών.

2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Το φαινόμενο της μακροζωίας και της υγιούς γήρανσης του ανθρώπου συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο σύνθετων φαινοτύπων και αποτελούν μία από τις κύριες προκλήσεις της βιολογίας και της ιατρικής. Η μελέτη της γενετικής βάσης της μακροζωίας και της υγιούς γήρανσης παρέχει σημαντικές βιολογικές γνώσεις ενώ παράλληλα η κατανόηση του τρόπου ζωής αλλά και των περιβαλλοντικών παραγόντων που μπορούν να συμβάλλουν και να καθορίσουν το επίπεδο της μακροζωίας και της υγιούς γήρανσης και μέσω της μελέτης της επιγενετικής, θα μεγιστοποιήσει την ικανότητά μας να αποτρέψουμε τις ασθένειες και να βελτιώσουμε την υγεία στο γενικό πληθυσμό(Sen et al., 2016)(Brooks-Wilson, 2013). Η γενετική επίδραση στη διαδικασία της γήρανσης και επίτευξης μακροζωίας εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία, ωστόσο βάση μελετών που έχουν διενεργηθεί μπορεί να εκτιμηθεί περίπου στο 25%, ενώ η επίδραση της επιγενετικής μέσω των επιγενετικών μηχανισμών εκτιμάται ότι διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στην εξέλιξη των διαδικασιών της γήρανσης σε σχέση με τη γενετική επίδραση(Brunet and Berger, 2014)(Sen et al., 2016)(Brooks-Wilson, 2013).

Πιο συγκεκριμένα η συμβολή της γενετικής στην επίτευξη μακροζωίας έχει μελετηθεί τόσο σε μελέτες δειγμάτων μεταξύ διδύμων όσο σε μελέτες μεταξύ του γενικού πληθυσμού. Το σύνολο των μελετών που πραγματοποιήθηκαν κατέδειξαν ότι η κληρονομικότητα μεταξύ των διδύμων εκτιμήθηκε μεταξύ 20% και 30% ενώ σε αντίστοιχες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα μεταξύ του γενικού πληθυσμού εκτιμήθηκε σε χαμηλότερα ποσοστά μεταξύ 15% έως 25%,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

υποδηλώνοντας μια σημαντική αλλά μέτρια γενετική συμβολή στη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής(Murabito et al., 2012)(Brooks-Wilson, 2013).

Για την έρευνα της γενετικής της γήρανσης θεωρείται σημαντική η απομόνωση των πρώτων μακρόβιων στελεχών στο νηματώδη σκώληκα Caenorhabditis elegans το 1983 από τον Michael Klass, όπου απομονώθηκαν οκτώ μεταλλαγμένα στελέχη το καθένα με αυξημένη διάρκεια ζωής(Klass, 1983). Επίσης αξιοσημείωτη πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών γήρανσης έχει επιτευχθεί μέσω της πειραματικής μελέτης μοντέλων οργανισμών όπως ο ζυμομύκητας Saccharomyces cerevisiae, η μύγα Drosophila melanogaster, ο κοινός οικιακός ποντικός Mus musculus, καθώς χαρακτηρίζονται από τη διαθεσιμότητα διαφόρων γενετικών μεταλλαγών που χρησιμοποιούνται ευρέως στη γενετική(Kenyon, 2010a). Ορισμένα σηματοδοτικά μονοπάτια της γήρανσης όπως το μονοπάτι ινσουλίνης/ ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) που προέκυψε μέσα από μελέτες στο νηματώδη σκώληκα C. elegans, το μονοπάτι της κινάσης ραπαμυκίνης (mTOR) που προέκυψε αρχικά από μελέτες στη ζύμη αλλά και από μετέπειτα μελέτες στο C. elegans και στη Drosophila, αλλά και της κινάσης (AMPK) και των ενζύμων σιρτουΐνες που έχουν αναγνωριστεί ως ρυθμιστές της γήρανσης σε διάφορα μοντέλα οργανισμών, όπου έχουν συμβάλλει στην κατανόηση του ρυθμού γήρανσης και της συσχέτισης ορισμένων γονιδίων που εμπλέκονται στη διαδικασία της γήρανσης στον άνθρωπο(Hwangbo et al., 2004)(Haigis and Guarente, 2006)(Johnson et al., 2013)(Sinclair and Guarente, 2014)(Suh et al., 2008).

ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ/IGF-1

Το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης/ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) ύστερα από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στο C. elegans, που διατηρείται σε πολλούς οργανισμούς ανάμεσα στους οποίους και ο άνθρωπος, αποκάλυψε τη σημαντική συσχέτισή του με τη διαδικασία της γήρανσης(Campisi et al., 2019)(Lee et al., 2015). Συγκεκριμένα οι πρώτες ανακαλύψεις των μεταλλάξεων στο γονίδιο daf-2 κωδικοποιούν τον υποδοχέα DAF-2 και στο γονίδιο age-1 κωδικοποιούν τον υποδοχέα ινσουλίνης / IGF-1, απέδειξαν ότι έχουν σαν αποτέλεσμα το διπλασιασμό της διάρκειας ζωής του οργανισμού(Kenyon et al., 1993). Κατόπιν, οι παραπάνω ανακαλύψεις προκάλεσαν επακόλουθες μελέτες για να προσδιορίσουν το σημαντικό ρόλο που

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

παίζουν στη ρύθμιση της γήρανσης και τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζουν της διάρκειας της ζωής(Kenyon, 2010b)(Campisi et al., 2019)(Lee et al., 2015).

ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ TOR

Η αρχική ένδειξη ότι το mTOR ρυθμίζει τη γήρανση προήλθε ύστερα από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη ζύμη S. cerevisiae, στις οποίες διαπιστώθηκε ότι η διαγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί την κινάση SCH9, το οποίο είναι το ομόλογο στην ζύμη της κινάσης S6K, εμφάνισε ως αποτέλεσμα να παρουσιαστεί διπλασιασμός στην διάρκεια ζωής της ζύμης, όπου μπορεί να οριστεί ως η διάρκεια του χρόνου που τα κύτταρα σε σταθερή φάση μπορούν να παραμένουν βιώσιμα(Fabrizio et al., 2001)(Johnson et al., 2013). Η πρωτεΐνη mTOR δρα τουλάχιστον σε δύο σύμπλοκα, το σύμπλοκο mTOR1 (mTORC1) και το σύμπλοκο mTOR2 (mTORC2). Βάση μεταγενέστερων ερευνών, αποδείχθηκε ότι το mTORC1 επηρεάζει τη μακροζωία καθώς ανακαλύφθηκε πως η μετάλλαξη ή η παρεμβολή RNA (RNAi) του mTOR (let-363) ή του mTORC1 (*daf-15*) θα μπορούσε να παρατείνει τη διάρκεια ζωής στο νηματώδη *C. elegans*(Vellai et al., 2003)(Johnson et al., 2013). Κατόπιν ακολούθησαν μελέτες στη μύγα *Drosophila melanogaster* όπου απέδειξαν ότι οι μεταλλάξεις στο mTOR και πολλά διάφορα συστατικά του μονοπατιού mTORC1 αυξάνουν επίσης τη διάρκεια ζωής σε αυτά τα συστήματα(Kapahi et al., 2004)(Johnson et al., 2013)(Bjedov, 2010). Επιπλέον, μια σειρά μελετών που διενεργήθηκαν έδειξε ότι η ραπαμυκίνη επέκτεινε τη διάρκεια ζωής σε διάφορους οργανισμούς μοντέλα μεταξύ τον οποίον η ζύμη, τα νηματώδη, η μύγα φρούτων και του ποντικού, αποτέλεσμα των μελετών ήταν να καθιερωθεί σταθερά το mTORC1 ως ένα κεντρικό, εξελικτικά διατηρημένο ρυθμιστή της μακροζωίας σε διάφορους οργανισμούς(Bjedov, 2010)(Harrison, 2009)(Miller, 2011)(Anisimov, 2011)(Johnson et al., 2013)(Robida-Stubbs, 2012)(Medvedik et al., 2007).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ AMPK

Η AMPK είναι μια πρωτεΐνη κινάση σερίνης/θρεονίνης, και αποτελείται από μια καταλυτική α υπομονάδα και δύο ρυθμιστικές β και γ υπομονάδες., η οποία ελέγχει την ενεργειακή ομοιόσταση και ενεργοποιείται μέσω της αύξησης της αναλογίας AMP/ATP(Bitto et al., 2015)(Ulgherait et al., 2014)(Garcia and Shaw, 2017). Το AMPK επηρεάζει πολλούς ενδοκυτταρικούς παράγοντες ενεργοποιώντας μερικούς

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

από αυτούς και αναστέλλοντας κάποιους άλλους. Οι κύριοι στόχοι του ενζύμου αποτελεί η ρύθμιση κατανάλωσης ενέργειας, που απαιτεί επιβράδυνση των διαδικασιών σύνθεσης και έναρξη των διαδικασιών αποδόμησης, ενώ η κινάση με την σειρά της ενεργοποιεί διάφορα μονοπάτια όπου αυξάνει την κατανάλωση γλυκόζης, την αποδόμηση λιπαρών οξέων, την αυτοφαγία, βελτιώνει την αντοχή στο κυτταρικό στρες και καταστέλλει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις(Salminen and Kaarniranta, 2012)(Salminen et al., 2011)(Bitto et al., 2015)(Garcia and Shaw, 2017).

Διάφορες μελέτες σε μοντέλα οργανισμών κατέδειξαν ότι η κινάση AMP παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της διαδικασίας γήρανσης όπου σχετίζεται με αυξημένη μακροζωία(Ulgherait et al., 2014)(Bitto et al., 2015). Πιο συγκεκριμένα η υπερέκφραση του AMPK και η ενεργοποίησή του από μετφορμίνη επεκτείνει τη διάρκεια ζωής σε ορισμένα είδη όπως στο *C. elegans*, *Drosophila* και στους ποντικούς(Martin-Montalvo et al., 2013)(Sinnett and Brenman, 2016)(Glossmann and Lutz, 2019). Επίσης όπως έχει αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές η μετφορμίνη εμφανίζει αποτελεσματικότητα για την πρόληψη του διαβήτη και την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς, αυξάνοντας το προσδόκιμο ζωής(Glossmann and Lutz, 2019).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΟΥΡΤΟΥΙΝΩΝ

Οι σιρτουίνες συγκροτούνε μια οικογένεια ενζύμων, που απαντάτε σε διάφορους οργανισμούς, η βασική λειτουργία των οποίων εξαρτάτε από την παρουσία του NAD+, όπου καταλύουν την μετα-μεταφραστική τροποποίηση πρωτεϊνών, κυρίως την αποακετυλίωση, αλλά και την ριβοζυλίωση μέσω της μεταφοράς της ADP-ριβόζης(Bitto et al., 2015)(Wa˛troba and Szukiewicz, 2016). Ο όρος «sirtuin» που έχει επικρατήσει ως ονοματολογία προέρχεται από την πρωτεΐνη Sir2 της ζύμης στην οποία μελέτες έδειξαν ότι αναστέλλει την έκφραση ορισμένων γονιδίων, με αποτέλεσμα την επέκταση της αντιγραφικής διάρκειας ζωής της ζύμης, προάγοντας με αυτό τον τρόπο τη μακροζωία(Fritze et al., 1997)(Klar et al., 1979)(Smith and Boeke, 1997). Μετέπειτα, ακολούθησαν μελέτες τόσο στο *C. elegans όσο* και στο *D. Melanogaster* όπου ανέφεραν παρόμοια επέκταση διάρκειας ζωής λόγω της υπερέκφρασης των ορθόλογων Sir2 γονιδίων σε αυτούς τους οργανισμούς, sir-2.1 και dSir2, αντίστοιχα(Tissenbaum and Guarente, 2001)(Rogina and Helfand, 2004). Στον άνθρωπο και στα ποντίκια η οικογένεια των ενζύμων αποτελείται από επτά σιρτουίνες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

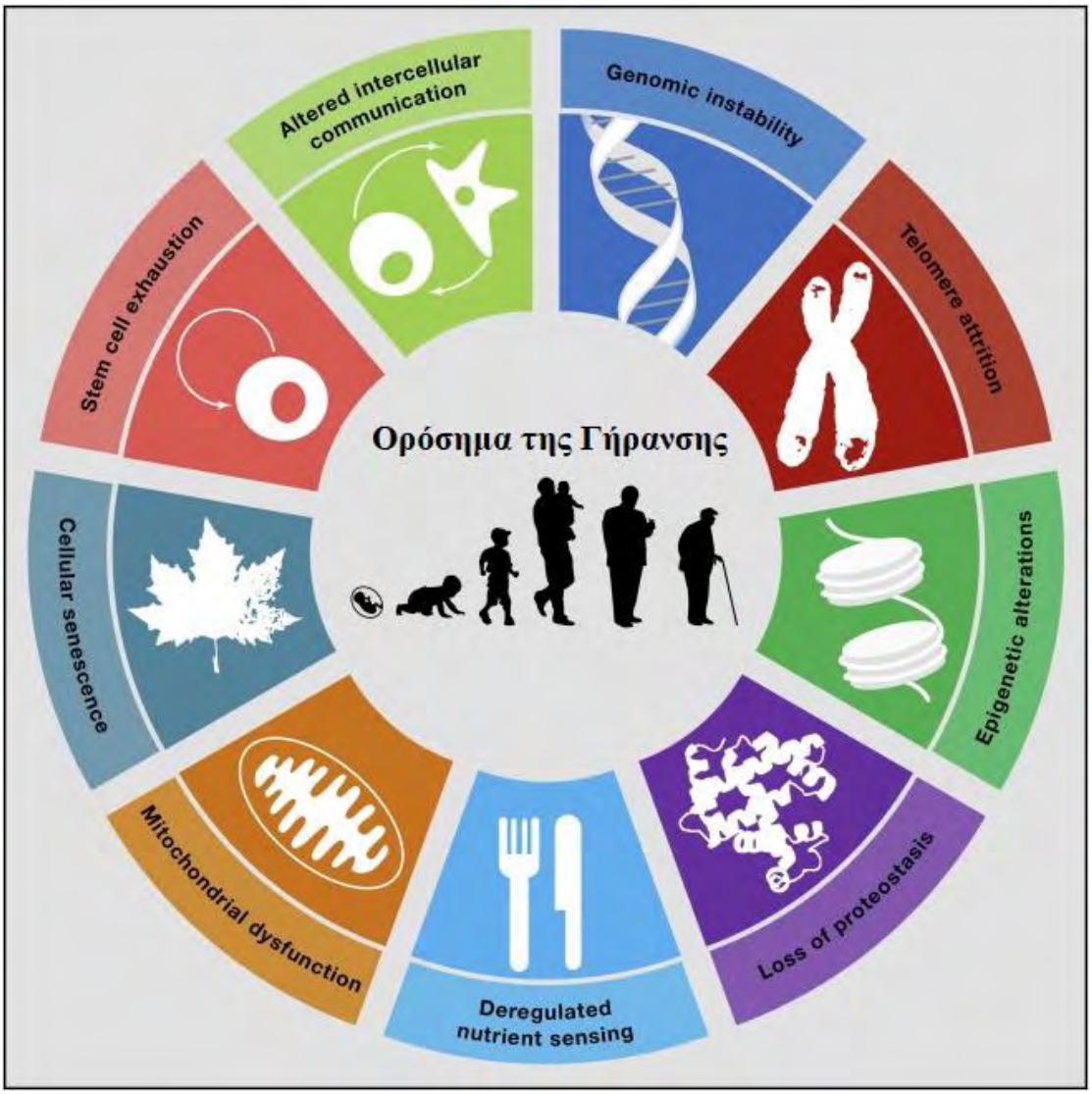
(SIRT1-7) ενώ στη ζύμη και στη μύγα αποτελείται από πέντε πρωτεΐνες σιρτουίνης, η *C. elegans* αποτελείται από τέσσερις σιρτουίνες(Giblin et al., 2014).

Η δράση των σιρτουινών τόσο ως προστατευτικός όσο και ως παράγοντας κινδύνου περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που σχετίζονται με την ηλικία, όπου συμπεριλαμβάνει διάφορες μορφές καρκίνου, την καρδιακή ανεπάρκεια και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες και το μεταβολικό σύνδρομο(Donmez and Outeiro, 2013)(Herskovits and Guarente, 2014)(Li. X, 2013)(Yuan et al., 2013)(Teixeira et al., 2019)(Luo et al., 2014)(Kitada et al., 2016).

3. ΟΡΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Στην προσπάθεια να προσδιοριστούν τα μοριακά και κυτταρικά χαρακτηριστικά της διαδικασίας της γήρανσης έχουν προταθεί εννέα ορόσημα που θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και συμβάλλουν στη διαδικασία της γήρανσης και παράλληλα μαζί καθορίζουν το φαινότυπο της γήρανσης(Εικόνα 3). Ο κάθε παράγοντας για να χαρακτηριστεί ως ορόσημο της γήρανσης θα πρέπει κατά προτίμηση να πληροί τα ακόλουθα τρία κριτήρια: i) η εκδήλωσή τους να λαμβάνει μέρος κατά τη φυσιολογική γήρανση, ii) η πειραματική του επιδείνωση θα πρέπει να επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης και iii) η πειραματική του βελτίωση θα πρέπει να επιβραδύνει τη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης και, ως εκ τούτου, να παρατηρείται αύξηση της υγιούς διάρκειας ζωής(López-Otín et al., 2013). Θα ακολουθήσει παρακάτω η ανάλυση των ορόσημων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο της γήρανσης καθώς και των ιδιαίτερων μηχανισμών δράσης που σχετίζονται με αυτή, ένας εκ των οποίων αποτελεί η παρουσία φλεγμονής.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239



Εικόνα 3. Τα ορόσημα της γήρανσης. Στην εικόνα παρουσιάζονται τα εννέα ευρέως αποδεκτά ορόσημα της γήρανσης. (τροποποίηση από (López-Otín et al., 2013)*)*

3.1 ΓΕΝΩΜΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ

Οι γενετικές βλάβες που προκαλούνται με το πέρας της ηλικίας παρουσιάζουν εκπληκτική συχνότητα εμφανίζοντας αυξημένη συσχέτιση με το φαινόμενο της γήρανσης(Moskalev et al., 2013)(Vijg and Suh, 2013). Η διατήρηση της ακεραιότητας και σταθερότητας του DNA διαταράσσεται τόσο από ενδογενείς όσο και από εξωγενείς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA. Αποτέλεσμα αυτών είναι η πρόκληση μεταθέσεων, σημειακών μεταλλάξεων, προσθήκες μέρους ή ολόκληρων χρωμοσωμάτων, απώλεια μέρους ή ολόκληρων χρωμοσωμάτων, διαταραχή γονιδίων λόγο ιών ή μεταθετών στοιχείων και βράχυνση τελομερών. Για να ελαχιστοποιήσουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

αυτές τις βλάβες, οι οργανισμοί έχουν αναπτύξει ένα πολύπλοκο δίκτυο μηχανισμών επιδιόρθωσης DNA που είναι συλλογικά ικανοί να αντιμετωπίσουν τις περισσότερες από τις ζημίες που προκαλούνται στο πυρηνικό DNA. Τα συστήματα γονιδιωματικής σταθερότητας περιλαμβάνουν επίσης ειδικούς μηχανισμούς για τη διατήρηση του κατάλληλου μήκους και της λειτουργικότητας των τελομερών όπως και για τη διασφάλιση της ακεραιότητας του μιτοχονδριακού DNA(Tiwari and Wilson, 2019)(Burkhalter et al., 2015). Ωστόσο, η συσσώρευση βλάβης του DNA με την πάροδο ετών, έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της κυτταρικής λειτουργικότητας και τελικά τον εκφυλισμό των κυττάρων και των ιστών. Επίσης, η λανθασμένη επιδιόρθωση της βλάβης μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές εκτροπές, αποτέλεσμα των οποίων είναι όταν επηρεάζουν ογκοκατασταλτικά γονίδια, να οδηγούν σε καρκινογένεση(Cha and Yim, 2013)(Tiwari and Wilson, 2019). Εναλλακτικά, οι ανεπανόρθωτες βλάβες του DNA μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία ή γήρανση των κυττάρων και τελικά στο κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, πολλές ασθένειες πρόωρης γήρανσης, όπως το σύνδρομο Werner και το σύνδρομο Bloom, αποτελούν συνέπεια της αυξημένης συσσώρευσης βλάβης του DNA(Burtner and Kennedy, 2010)(Madabhushi et al., 2014).

3.2 ΦΘΟΡΑ ΤΕΛΟΜΕΡΩΝ

Τα τελομερή αποτελούν ειδικές δομές στα άκρα των χρωμοσωμάτων αποτελούμενες από επαναλαμβανόμενες νουκλεοτιδικές αλληλουχίες βάσεων GT, που στο ποντίκι και στον άνθρωπο αποτελούνται από TTAGGG, και από ένα συνδεδεμένο σύμπλοκο πρωτεΐνης, που ονομάζεται σερλετίνη. Τα τελομερή εμφανίζονται υπεύθυνα για την διατήρηση της ακεραιότητας του DNA(Turner et al., 2019).

Με την πάροδο του χρόνου σε κάθε κύκλο αντιγραφής του DNA, το μήκος των τελομερών μειώνεται έως ότου το τελομερές γίνει πολύ μικρό για να διαιρεθεί το κύτταρο όπου αναφέρεται ως ανώτερο όριο των κυτταρικών διαιρέσεων (Hayflick limit), με αποτέλεσμα την κυτταρική γήρανση. Με βάση αυτή τη λειτουργία των τελομερών θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι η βράχυνση των τελομερών αποτελεί ένα τύπο μοριακού ρολογιού που μετράει τις κυτταρικές διαιρέσεις. Επομένως το μήκος των τελομερών μπορεί να αποτελέσει ένα πιθανό κυτταρικό δείκτη για τον

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

καθορισμό της βιολογικής γήρανσης, όπως αποδεικνύεται από μια επικρατούσα αντίστροφη σχέση μεταξύ της ηλικίας και του μήκους τελομερών(Turner et al., 2019)(Shay, 2018).

Μια σημαντική υπόθεση γήρανσης είναι ότι η φθορά των τελομερών αυξάνεται κατά την έναρξη της νόσου. Σύμφωνα, με ένα μεγάλο πλήθος μελετών που έχουν διενεργηθεί, καταδεικνύουν ότι το μήκος των τελομερών σχετίζεται με ένα σημαντικό αριθμό χρόνιων παθήσεων όπως με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, κίρρωσης του ήπατος, υπέρτασης αλλά και διάφορων τύπων καρκίνου συμβάλλοντας παράλληλα στη συνολική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας από καρκίνο(Willeit et al., 2010a)(Willeit et al., 2010b)(Zhang et al., 2013b)(Perez-Rivera et al., 2012)(Houben et al., 2011)(Müezzinler et al., 2013)(Haycock et al., 2014).

Καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία των τελομερών διαδραματίζει η τελομεράση, μια ριβονουκλεοπρωτεΐνη που αποτελείται από πολλαπλές υπομονάδες με πιο χαρακτηριστικές την υπομονάδα TERT και υπομονάδα TERC, που προσθέτει νέο DNA στα τελομερή που βρίσκονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων(Wu et al., 2015). Η δραστηριότητα της τελομεράσης ρυθμίζεται αυστηρά και παρατηρείται κυρίως σε βλαστικά κύτταρα, αντίθετα στα σωματικά κύτταρα δεν εμφανίζεται ανιχνεύσιμη δραστηριότητα τελομεράσης. Ωστόσο, η τελομεράση ανιχνεύεται περίπου στο 90% όλων των κακοηθών όγκων, όπου η έκφρασή της συσχετίζεται με την ικανότητα απεριόριστου κυτταρικού πολλαπλασιασμού(Heidenreich et al., 2014)(Low and Tergaonkar, 2013)(Wright et al., 1996).

Η θεμελιώδης σημασία του TERT και της τελομεράσης στον άνθρωπο αποδεικνύεται από τις παθολογικές μεταβολές σε ασθενείς που μεταφέρουν μεταλλάξεις απώλειας της λειτουργίας των γονιδίων τελομεράσης. Τα μεταλλαγμένα γονίδια τελομεράσης και τελομερών προκαλούν βράχυνση του μήκους των τελομερών που εκδηλώνεται σε διάφορους φαινοτύπους που σχετίζονται με την ηλικία. Τα γονίδια TERT, TR, DKC1, TINF2, NOP10, NHP2, TCAB1, CTC1 εμπλέκονται σε ποικίλες μονογονικές διαταραχές τελομερών(Armanios and Blackburn, 2012)(Opresko and Shay, 2017). Οι πιο διαδεδομένες αποτελούν οι ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις στα γονίδια TERT και TR, οι οποίες προκαλούν αυτοσωμική κυρίαρχη νόσο, όπου περιλαμβάνουν τουλάχιστον

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

το 90% των περιπτώσεων των κληρονομικών διαταραχών των τελομερών(Armanios and Blackburn, 2012)(Armanios, 2013).

3.3 ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Κατά τη διάρκεια ζωής ενός οργανισμού εξελίσσονται διάφορες διακριτές επιγενετικές τροποποιήσεις που επηρεάζουν τόσο τα κύτταρα όσο και τους ιστούς(Booth and Brunet, 2016)(Sen et al., 2016)(Kane and Sinclair, 2019). Μελέτες σε διάφορα είδη και τύπους κυττάρων έχουν επισημάνει τις επιγενετικές τροποποιήσεις που περιλαμβάνουν τις αλλαγές στο πρότυπο μεθυλίωσης του DNA, την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και την μετα-μεταφραστική τροποποίηση των ιστονών(Tsurumi and Li, 2012)(Han and Brunet, 2012)(Zampieri et al., 2015)(Kane and Sinclair, 2019)(Benayoun et al., 2015).

3.3.1 ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ DNA

Το πρότυπο μεθυλίωσης του DNA σε όλο το γονιδίωμα υπόκεινται αλλαγές κατά τη γήρανση και αυτές οι αλλαγές θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο στην πρόοδο της γήρανσης(Benayoun et al., 2015)(Zampieri et al., 2015)(Hannum et al., 2013). Ενδιαφέρον παρουσιάζεται το γεγονός ότι τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μπορούν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτης για την ανθρώπινη χρονολογική ηλικία, και ίσως ακόμη και για τη βιολογική ηλικία(Horvath, 2013)(Hannum et al., 2013). Ορισμένες CpG νησίδες και περιοχές πλούσιες σε γονίδια καθίστανται υπερμεθυλιωμένες με την ηλικία. Οι θέσεις που εμφανίζουν εξαρτώμενη από την ηλικία DNA υπερμεθυλίωση είναι κατά προτίμηση κοντά σε ειδικά για ιστούς γονίδια, γονίδια που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και ανάπτυξη, γονίδια που κωδικοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες και θέσεις δέσμευσης παραγόντων μεταγραφής(Zampieri et al., 2015). Για τη μελέτη του ρόλου της μεθυλίωσης του DNA έχει χρησιμοποιηθεί η *Drosophila melanogaster*, στην οποία η υπερέκφραση του γονιδίου της DNA μεθυλοτρανσφεράση *dDnmt2* αυξάνει τη μακροζωία, δεδομένο το οποίο ωστόσο είναι υπό διερεύνηση(Lin et al., 2005)(Capuano et al., 2014). Παρόλα αυτά η σταδιακή συσσώρευση μεθυλίωσης του DNA με την πάροδο της ηλικίας θεωρείται ότι δρα σαν ένα «επιγενετικό ρολόι»(Horvath, 2013)(Bocklandt et al., 2011)(Hannum et al., 2013).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

3.3.2 ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΩΜΑΤΙΝΗΣ

Ο ακριβής ρόλος της χρωματίνης στη διάρκεια ζωής είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, ωστόσο η χρωματίνη μεταβάλλεται κατά τη διαδικασία γήρανσης και η παρέμβαση στα ρυθμιστικά σύμπλοκα χρωματίνης επηρεάζει τη διάρκεια ζωής. Η απώλεια ετεροχρωματίνης έχει συσχετιστεί ως μία από τις αιτίες γήρανσης σε ανθρώπους και ζώα(Tsurumi and Li, 2012)(Benayoun et al., 2015). Στον άνθρωπο αλλαγές στην οργάνωση της ετεροχρωματίνης παρατηρούνται σε μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από ένα μοντέλο εμβρυϊκού βλαστικού κυττάρου (ESC) στο συνδρόμο Werner και στο σύνδρομο Hutchinson-Gilford, ασθένειες που μιμούνται την πρόωρη γήρανση(Shumaker et al., 2006)(Arancio et al., 2014)(Goldman et al., 2004)(Zhang et al., 2015)(Liu et al., 2011). Σε έρευνες που διενεργήθηκαν σε οργανισμούς όπως στη μύγα *Drosophila* παρατηρήθηκε ότι ο σχηματισμός ετεροχρωματίνης προάγει τη μακροζωία, επιβεβαιώνοντας ότι τόσο σε ζώα όσο στον άνθρωπο μειωμένα επίπεδα ετεροχρωματίνης παρουσιάζουν δραματική μείωση της διάρκειας ζωής, ενώ η αύξηση της ετεροχρωματίνης παρατείνει τη διάρκεια ζωής(Larson et al., 2012).

3.3.3 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΙΣΤΟΝΩΝ

Οι βασικές πρωτεΐνες ιστόνης υπόκεινται σε ένα πλήθος μετα-μεταφραστικών ομοιοπολικών τροποποιήσεων όπως μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση ουβικιτινίωση και ριβοζυλίωση. Οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, διευκολύνουν την επισκευή του DNA, την αντιγραφή του DNA και τη συμπύκνωση της χρωματίνης(Pal and Tyler, 2016)(Lauberth et al., 2013)(Kane and Sinclair, 2019). Τα μεταβαλλόμενα πρότυπα τροποποίησης ιστόνης με την ηλικία μπορούν να συμβάλλουν στη διαδικασία γήρανσης και τη μακροζωία. Οι μεταβολές στη δραστικότητα ή την αφθονία των τροποποιητικών πρωτεϊνών της ιστόνης, συμπεριλαμβανομένων των μεθυλοτρανσφερασών, των διμεθυλασών, των ακετυλασών, έχουν σημαντικές επιδράσεις στη διάρκεια ζωής στα μοντέλα γήρανσης σε οργανισμούς όπως η ζύμη, το σκουλήκι και η μύγα(Kane and Sinclair, 2019)(Cheung et al., 2018)(Siebold et al., 2010)(Li et al., 2008). Αποτελέσματα έρευνας κατέδειξαν ότι ένα σύμπλοκο H3K4

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

τριμεθυλίωσης ρυθμίζει τη διάρκεια ζωής στο *C. elegans*(Greer et al., 2010). Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι μεταλλάξεις στο H4K16 και H3K56 έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της διάρκειας ζωής στη ζύμη *Saccharomyces cerevisiae*(Dang et al., 2009). Στα θηλαστικά αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι τουλάχιστον τρία μέλη της οικογένειας sirtuin, SIRT1, SIRT3 και SIRT6, μπορούν να επηρεάσουν διάφορες παραμέτρους της γήρανσης και να συμβάλλουν στην υγιή γήρανση(Herranz et al., 2010)(Kawahara et al., 2009)(Tasselli et al., 2017)(Zeng et al., 2014)(Brown et al., 2013).

3.4 ΑΠΩΛΕΙΑ ΠΡΩΤΕΟΣΤΑΣΗΣ

Τα κύτταρα βασίζονται στη δράση περίπλοκων μηχανισμών που ρυθμίζουν την ομοιόσταση των πρωτεϊνών, προκειμένου να επιτύχουν τη διατήρηση ενός σταθερού και λειτουργικού πρωτεώματος(Koga et al., 2011)(Kaushik and Cuervo, 2015)(Korovila et al., 2017)(Jung et al., 2009). Για την επίτευξη του κυτταρικού ποιοτικού ελέγχου οι μηχανισμοί δρουν σε δύο επίπεδα: πρώτον ένα πολύπλοκο δίκτυο μοριακών συνοδών, που αποτελείται κυρίως από πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Chaperones-HSP), καθίσταται υπεύθυνο για να διασφαλίσει ότι οι πρωτεΐνες αποκτούν μια σταθερή διπλωμένη κατάσταση διαμόρφωσης και δεύτερον, μέσω ενός δικτύου πρωτεολυτικών συστημάτων που αναγνωρίζει και αποικοδομεί τις κατεστραμμένες και δυσλειτουργικές πρωτεΐνες, αποτρέποντας έτσι εν μέρει τη συσσώρευση κατεστραμμένων πρωτεϊνών(Koga et al., 2011)(Hartl et al., 2011)(Klaips et al., 2018)(Korovila et al., 2017)(Jung et al., 2009)(Cuervo and Wong, 2014). Τα δύο κύρια πρωτεολυτικά συστήματα που εξελίχθηκαν για την εκπλήρωση αυτού του έργου είναι το «σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος» και το «αυτοφαγικό-λυσοσωμικό σύστημα»(García-Prat et al., 2016)(Varshavsky, 2012)(Klaips et al., 2018)(Korovila et al., 2017)(Jung et al., 2009). Η ικανότητα διατήρησης μιας λειτουργικής και αποτελεσματικής πρωτεόστασης, φαίνεται να μειώνεται και να διαταράσσεται κατά τη διαδικασία της γήρανσης, συνδέοντας την αποτυχία στην ομοιόσταση πρωτεϊνών τόσο με την ίδια τη γήρανση όσο και με διάφορες ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η νόσος του Huntington, η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson, καρκίνο, ανοσολογικές και μεταβολικές ασθένειες(Morimoto and Cuervo, 2014)(Labbadia and Morimoto, 2015)(Vilchez et al., 2014). Αρκετές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

αναφορές αποδεικνύουν ότι η υπερέκφραση ή η έλλειψη των μοριακών συνοδών μπορεί να επεκτείνει ή να μειώσει αντίστοιχα τη διάρκεια ζωής σε διάφορους οργανισμούς μοντέλα. Επιπλέον, η γενετική ή φαρμακολογική ενίσχυση του δικτύου πρωτεόστασης έχει αποδειχθεί ότι επεκτείνει τη διάρκεια ζωής και καταστέλλει την ασθένεια που σχετίζεται με την ηλικία(Pérez et al., 2009)(Chondrogianni et al., 2015)(Madeo et al., 2015)(Morimoto and Cuervo, 2014)(Tawo et al., 2017)(Ronnebaum et al., 2013).

3.5 ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ

Η αυξητική ορμόνη (GH), που ονομάζεται επίσης ως σωματοτρόπος, παράγεται και εκκρίνεται από εξειδικευμένα κύτταρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Αποτελεί βασικό καθοριστικό παράγοντα της ανάπτυξης και παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού και της σύνθεσης του σώματος(Bartke et al., 2016)(Bartke et al., 2013). Οι υποδοχείς GH υπάρχουν σε πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους και επηρεάζει την έκκριση του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) από το ήπαρ. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του IGF-1 είναι γνωστό ως «ινσουλίνη/ IGF-1» (IIS) και αποτελεί το πιο συντηρημένο εξελικτικά μονοπάτι σηματοδότησης που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχος της γήρανσης(Bartke et al., 2013)(Barzilai et al., 2012). Γενετικοί πολυμορφισμοί ή μεταλλάξεις που μειώνουν τις λειτουργίες των GH, του IGF-1 υποδοχέα, του υποδοχέα ινσουλίνης, AKT, των σύμπλοκων mTOR και της οικογένειας FOXO, βάση διάφορων ερευνών έχουν συνδεθεί με τη μακροζωία, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε αρκετά μοντέλα οργανισμών(Fushan et al., 2015)(Bartke et al., 2013)(Milman et al., 2014)(Anisimov and Bartke, 2013)(Berryman et al., 2008)(Bartke, 2011)(Brown-Borg, 2009).

Ο διατροφικός περιορισμός (DR) και οι μεταλλάξεις στα διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης θρεπτικών ουσιών μπορούν να επεκτείνουν τη διάρκεια ζωής και έχουν συνδεθεί με τη μακροζωία σε διάφορους οργανισμούς(Fontana and Partridge, 2015). Ο DR περιλαμβάνει περιορισμό θερμίδων (CR), στο οποίο μειώνεται η συνολική πρόσληψη θερμίδων, καθώς και διατροφικές παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν τον περιορισμό συγκεκριμένων διατροφικών συστατικών (πρωτεΐνες, λιπίδια ή υδατάνθρακες). Η εφαρμογή DR επεκτείνει τη διάρκεια ζωής στα μοντέλα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

οργανισμών όπως στο *Saccharomyces cerevisiae*, στο *C. elegans* και στη *Drosophila melanogaste*(Longo et al., 2012)(Lan et al., 2015)(Fontana et al., 2010)(Kapahi et al., 2017). Σε μετα-ανάλυση εργαστηριακών πειραμάτων που διενεργήθηκαν σε αρουραίους η εφαρμογή DR αύξησε τη μέση διάρκεια ζωής του αρουραίου κατά 30,4% κατά μέσο όρο, με μέση αύξηση στη μέγιστη διάρκεια ζωής κατά 32,3%(Swindell, 2012). Η εφαρμογή DR σε νεαρούς ενήλικους πιθήκους rhesus βελτίωσε σημαντικά το μεταβολισμό, απότρεψε την εμφάνιση παχυσαρκίας, καθυστέρησε την εμφάνιση σαρκοπενίας και εγκεφαλικής ατροφίας και μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2, καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων(Colman et al., 2014)(Mattison et al., 2012). Στους ανθρώπους θεωρείται δύσκολο να απαντηθεί οριστικά εάν η CR παρατείνει την ανθρώπινη ζωή, ωστόσο με βάση μελέτες που έχουν καταγράψει σημαντικές αλλαγές σε πολλούς διαφορετικούς βιοδείκτες αποδεικνύουν ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, την εμφάνιση παχυσαρκίας, του διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης, φλεγμονής και μείωση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου(Fontana and Partridge, 2015)(Trepanowski et al., 2011).

3.6 ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τη γήρανση, τις ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία και τον καρκίνο(Roy et al., 2015)(DeBalsi et al., 2017)(Sun et al., 2016). Με την προχωρημένη ηλικία, ο όγκος του μιτοχονδριακού DNA, η ακεραιότητα και η λειτουργικότητα μειώνονται λόγω της συσσώρευσης μεταλλάξεων και της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται από δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Σε ηλικιωμένα άτομα, τα μιτοχόνδρια χαρακτηρίζονται από μειωμένη λειτουργία όπως μειωμένη οξειδωτική ικανότητα, μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, μειωμένη παραγωγή ATP, σημαντική αύξηση στην παραγωγή ROS και μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα(Chistiakov et al., 2014)(Roy et al., 2015)(Sun et al., 2016).

Η συσσώρευση μεταλλάξεων που προκαλούνται στο mtDNA μπορεί να φθάσει σε ένα κρίσιμο κατώφλι και να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις, ιδίως στα μιτοχόνδρια στα οποία πρέπει να αντικατασταθούν εσφαλμένα λειτουργικά ή κατεστραμμένα συστατικά της αναπνευστικής αλυσίδας. Μεταλλάξεις στο mtDNA που μεταβάλλουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

την έκφραση των συμπλεγμάτων οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (OxPhos) μπορεί να οδηγήσουν στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και επιταχυνόμενη παραγωγή ROS ακολουθούμενη από δημιουργία πρόσθετων μεταλλάξεων mtDNA, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός «φαύλου» κύκλου βλάβης που η τελική έκβαση μπορεί να αποτελεί η απόπτωση(Chistiakov et al., 2014)(Wallace, 2010)(DeBalsi et al., 2017).

Πολλές υποσχόμενες μελέτες έχουν επικεντρωθεί για την ανάπτυξη ενός ευρέος φάσματος αποτελεσματικών στοχευμένων μιτοχονδριακών θεραπειών που έχουν την ικανότητα να επιβραδύνουν τη γήρανση και να καταστούν πιθανή θεραπεία για έναν αριθμό παθολογικών καταστάσεων(Suliman and Piantadosi, 2016)(Bingol et al., 2014)(Gomes et al., 2013)(Hasson et al., 2015).

3.7 ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η κυτταρική γήρανση ορίζεται ως η μόνιμη διακοπή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επάγεται από τη μείωση ή τη δυσλειτουργία των τελομερών αλλά και από διάφορους στρεσογόνους παράγοντες όπως μέσω της παρεκκλίνουσας ενεργοποίησης ογκογονιδίου, την προκαλούμενη από οξειδωτικό στρες, την ιονίζουσα ακτινοβολία ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία(Herranz and Gil, 2018)(Kritsilis et al., 2018). Η κυτταρική γήρανση αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό που αποσκοπεί στην αποτροπή του πολλαπλασιασμού των κατεστραμμένων κυττάρων και του νεοπλαστικού μετασχηματισμού. Ωστόσο, εκτός της καταστολής της ογκογένεσης, η κυτταρική γήρανση μπορεί επίσης να προάγει τη δημιουργία όγκου, την επιδιόρθωση των ιστών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης όσο και στις παθολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τη γήρανση(Rodier and Campisi, 2011)(Van Deursen, 2014).

Τα γηρασμένα κύτταρα παρουσιάζουν μόνιμη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, η οποία πιστεύεται ότι ρυθμίζεται από τα, p53, p21, $p16^{INK4A}$ και το ρετινοβλάστωμα (Rb). Η αυξημένη έκφραση του ενεργοποιημένο p53 επάγει το (εξαρτώμενο από κυκλίνη αναστολέας κινάσης) p21, το οποίο προκαλεί μια προσωρινή διακοπή του κυτταρικού κύκλου αναστέλλοντας την κυκλίνη E-Cdk2. Το $p16^{INK4A}$ μεσολαβεί στη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

μόνιμη διακοπή του κυτταρικού κύκλου αναστέλλοντας τα CDK4 και CDK6, γεγονός που οδηγεί αποτροπή της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb) και εμποδίζει την είσοδο στη φάση S του κυτταρικού κύκλου(Van Deursen, 2014)(McHugh and Gil, 2018)(Rodier and Campisi, 2011).

Σε ορισμένα κύτταρα η πρωτεΐνη $p16^{INK4A}$ μέσω της ενεργοποίησης της Rb μπορεί να προκαλέσει την δημιουργία των υποπυρηνικών δομών ετεροχρωματίνης (SAHF), τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικές δομές των γερασμένων κυττάρων, που μπορούν να προκαλέσουν την απενεργοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων(Rodier and Campisi, 2011)(Swanson et al., 2013)(Van Deursen, 2014).

Ακόμα ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της κυτταρικής γήρανσης αποτελεί η απόκτηση του σχετιζόμενου με την γήρανση εκκριτικού φαινότυπου (SASP), στον οποίο τα γερασμένα κύτταρα μπορούν να εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιντερλευκίνες, χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και πρωτεάσες, συμβάλλοντας στην ενίσχυση της διαδικασίας γήρανσης(Tchkonia et al., 2013)(Van Deursen, 2014)(Kirkland and Tchkonia, 2017).

Η εξάλειψη του $p16^{INK4a}$ που εκφράζεται σε γηρασμένα κύτταρα ποντικιών μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την έναρξη των φαινοτύπων που σχετίζονται με την ηλικία και μπορεί να ενισχύσει και να επεκτείνει τη διάρκεια της ζωής(Baker et al., 2011)(Baker et al., 2016).

3.8 ΕΞΑΝΤΛΗΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η μείωση του δυναμικού αναγέννησης των ιστών αποτελεί ένα από τα πιο εμφανή χαρακτηριστικά της γήρανσης. Η απώλεια του αριθμού των βλαστικών κυττάρων ή και της δραστηριότητας τους με την πάροδο του χρόνου μπορεί να προκαλέσει αυτή τη μείωση που παραιτείται στην αναγέννηση των ιστών. Βάση αυτού του φαινομένου έχουν περιγραφεί διάφοροι φαινότυποι γήρανσης για βλαστικά κύτταρα πολλαπλών ιστών, συμπεριλαμβανομένων αυτών του αιμοποιητικού συστήματος, του εντέρου, των μυών, του εγκεφάλου, του δέρματος και της βλαστικής σειράς(Pinho and Frenette,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

2019)(Doles et al., 2012)(Narbonne, 2018)(Schultz and Sinclair, 2016)(Beerman et al., 2014)(Lavasani et al., 2012).

Η μείωση των τελομερών αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της γήρανσης στην οποία ακόμη και τα βλαστικά κύτταρα υπόκεινται σε αυτή την διαδικασία. Επίσης, η συσσώρευση βλάβης και μεταλλάξεων στο DNA εμπλέκεται στη γήρανση των βλαστικών κυττάρων. Ακόμα ένα χαρακτηριστικό αποτελεί η παρουσία γηρασμένων κυττάρων που μπορεί να επηρεάσουν γειτονικά βλαστικά κύτταρα εκκρίνοντας μιτογόνα που προάγουν τον όγκο και προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των βλαστικών κυττάρων. Παράδειγμα αποτελεί η συσσώρευση ανασταλτικών πρωτεϊνών $p16^{INK4a}$ η καταστολή της οποίας βελτιώνει τη λειτουργία των γηρασμένων βλαστικών κυττάρων(Molofsky et al., 2006)(Cosgrove et al., 2014)(Cheung and Rando, 2013)(Beerman et al., 2014)(Lavasani et al., 2012).

Ωστόσο πρόσφατες μελέτες που έχουν διενεργηθεί δείχνουν ότι ο φαινότυπος γήρανσης που εμφανίζεται σε επίπεδο οργανισμού μπορεί να αντιστραφεί μέσω επαναπρογραμματισμού και επίτευξης αναγέννησης των βλαστικών κυττάρων, προσδίδοντας μια πολλά υποσχόμενη εφαρμογή για την αντιμετώπιση της γήρανσης των ιστών και των οργανισμών(Cosgrove et al., 2014)(Roy et al., 2020)(Goya et al., 2018)(Lapasset et al., 2011)(López-León et al., 2017)(Wahlestedt et al., 2017)(Mistriotis et al., 2017)(Ocampo et al., 2016)(Conboy et al., 2015).

3.9 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Παράλληλα με τις διάφορες παρατηρούμενες αυτόνομες κυτταρικές μεταβολές, η γήρανση συμπεριλαμβάνει επίσης πλήθος αλλαγών στο επίπεδο της διακυτταρικής επικοινωνίας, είτε πρόκειται σε ενδοκρινικό, νευροενδοκρινικό ή νευρωνικό επίπεδο, αποδεικνύοντας ότι η γήρανση δεν είναι αποκλειστικά ένα κυτταρικό βιολογικό φαινόμενο(Broughton and Partridge, 2009)(Russell and Kahn, 2007)(Tang and Cai, 2013)(Zhang et al., 2013a)(Laplante and Sabatini, 2012). Αποτέλεσμα της τροποποίησης διακυτταρικής επικοινωνίας αποτελούν οι διάφορες παρατηρούμενες νευροορμονικές αλλαγές που τείνουν να απορρυθμίζονται στη γήρανση, καθώς οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις παρουσιάζουν αύξηση με την ηλικία, ενώ μειώνεται η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ανοσοεπιτήρηση έναντι παθογόνων και προκαρκινικών κυττάρων, έχοντας ως αποτέλεσμα την πρόκληση ευκαιριακών λοιμώξεων και ανάπτυξη κακοηθών κυττάρων(Salminen et al., 2012a)(Salminen et al., 2012b)(Deeks, 2011)(Davoli and de Lange, 2011)(López-Otín et al., 2013).

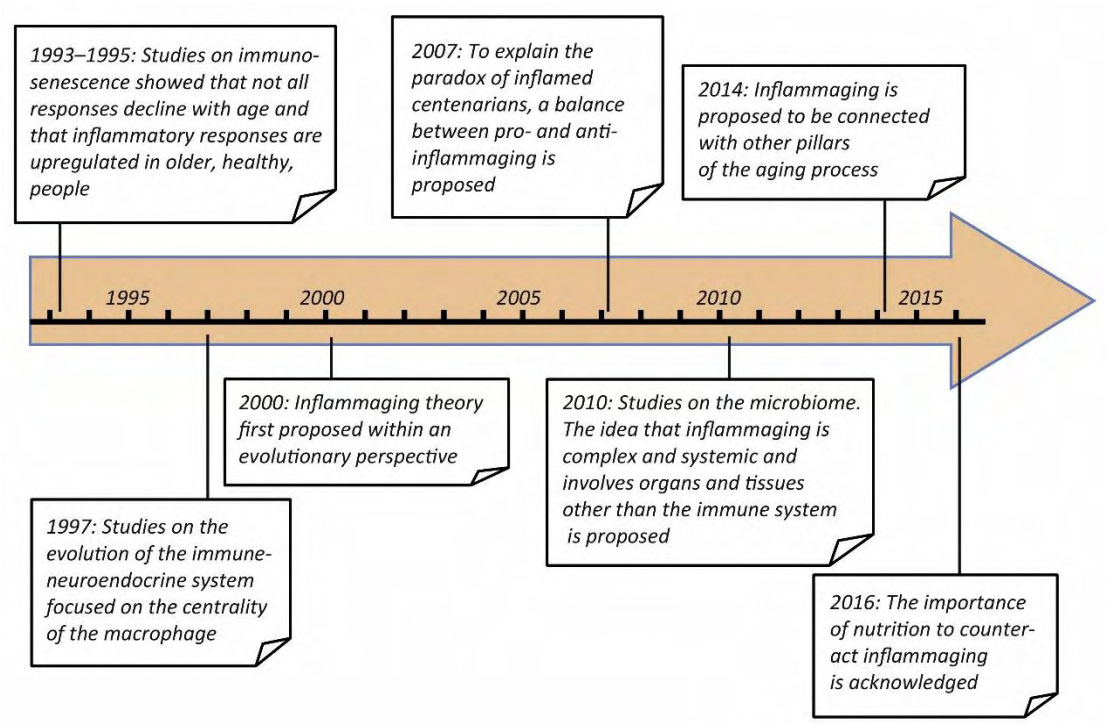
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η φλεγμονή αποτελεί μια ωφέλιμη διαδικασία που ενεργοποιείται ως οξεία παροδική ανοσοαπόκριση σε επιβλαβείς συνθήκες, που μπορεί να προκαλούνται από διάφορους τύπους τραύματος ή παθογόνο λοίμωξη, με σκοπό να βοηθήσει την καταστροφή, τη μείωση ή την απομόνωση τόσο του επιβλαβή παράγοντα που την προκάλεσε όσο και του τραυματισμένου ιστού(Xia et al., 2016)(Candore et al., 2010).

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξανόμενος αριθμός μελετών που έχουν καταλήξει στη διαπίστωση ότι η φλεγμονή συνδέεται με τη διαδικασία της γήρανσης καθώς η γήρανση χαρακτηρίζεται από χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή(Franceschi and Campisi, 2014)(Franceschi et al., 2017)(Franceschi et al., 2007). Ο σύνθετος όρος "Inflammaging" που περιλαμβάνει τη φλεγμονή και τη γήρανση αναφέρθηκε για πρώτη φορά το από τους Franceschi και άλλους το 2000 και χρησιμοποιείται ευρέως για να αποτυπώσει τη σύνδεση της φλεγμονής με τη γήρανση, όπου παρουσιάζεται μια χρόνια, προοδευτική προφλεγμονώδη κατάσταση(Franceschi et al., 2000). Στην εικόνα παρουσιάζεται το χρονοδιάγραμμα σημαντικών ερευνητικών οροσήμων για την εξέλιξη της θεωρίας που αποτυπώνεται με τον όρο "Inflammaging"(Εικόνα 4)(Franceschi et al., 2017).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239



Εικόνα 4. Χρονοδιάγραμμα των σημαντικών ορόσημων στην εξέλιξη της έρευνας για την θεωρία της φλεγμονής της γήρανσης. (πηγή (Franceschi et al., 2017)*)*

4.1 ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η παρουσία χρόνιας φλεγμονής αποτελεί σημαντικό υποκείμενο παράγοντα που καθορίζει τόσο τη διαδικασία της γήρανσης όσο τη διάρκεια ζωής και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία όπως οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές που περιλαμβάνουν τη νόσο Alzheimer και Parkison, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η αθηροσκλήρυνση, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, η πολλαπλή σκλήρυνση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης τύπου 2, η οστεοπόρωση και ο καρκίνος(Εικόνα 5)(Holmes et al., 2009)(Mundy, 2008)(Frasca and Blomberg, 2016)(Ferrucci and Fabbri, 2018)(Vasto et al., 2007)(Esser et al., 2014)(Pawelec et al., 2014)(Hirsch et al., 2012)(Rezuș et al., 2019). Αποτέλεσμα της παρουσίας φλεγμονής και σύνδεσής της με ηλικιοεξαρτώμενα νοσήματα αποτελεί η αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, βλάπτοντας σημαντικά την υγεία των ασθενών ενώ παράλληλα προκαλεί σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών που σχετίζονται με την ηλικία ανιχνεύονται στην πλειονότητα των

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ηλικιωμένων ατόμων, ακόμη και τόσο στην απουσία παραγόντων κινδύνου όσο και σε κλινικά ενεργών ασθενειών(Gerli et al., 2001).

Εικόνα 5. Η παρουσία της φλεγμονής κατά τη διάρκεια της γήρανσης σχετίζεται με πλήθος ηλικιο-εξαρτόμενων νοσημάτων. (πηγή(Xia et al., 2016)*)*

Νευροεκφυλιστικές διαταραχές

Την τελευταία δεκαετία πλήθος μελετών κατέγραψαν την παρουσία παρατεταμένης φλεγμονώδους απόκρισης μεταξύ των κορυφαίων νευροεκφυλιστικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της νόσου Alzheimer και Parkison, συμβάλλοντας τόσο στην περαιτέρω κατανόηση αυτού του μηχανισμού όσο και μεταξύ των βασικών αλληλένδετων μηχανισμών που ευθύνονται για την εκδήλωση του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

νευροεκφυλισμού(Kinney et al., 2018)(Chen et al., 2016)(Ferreira et al., 2014)(Hirsch et al., 2012).

Η προκαλούμενη διαταραχή στην ισορροπία της αντιφλεγμονώδους και προ-φλεγμονώδους σηματοδότησης, μέσω του καταρράκτη απελευθέρωσης μεγάλου αριθμού προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α ,όπου συναντάται κατά την εκδήλωση των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, οδηγεί στην έναρξη και τον σχηματισμό χρόνιας φλεγμονής αποκαλούμενης και ως νευροφλεγμονής, συμβάλλοντας στην νευρωνική δυσλειτουργία και θάνατο (Chen et al., 2016)(Amor et al., 2014).

Αναγνωρίζοντας όλο και περισσότερο τον καθοριστικό ρόλο της εκδήλωσης νευροφλεγμονής, κρίνονται αναγκαίες οι διάφορες προσεγγίσεις για την αναστολή αυτής της διαδικασίας, όπου μπορεί να αποτελέσει το κλειδί για την επιτυχή θεραπεία πολλών χρόνιων νευρολογικών διαταραχών(Chen et al., 2016)(Amor et al., 2014).

Σε πρόσφατες έρευνες για τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές, που περιλάμβαναν την νόσο Alzheimer και Parkison, διενεργήθηκε μετα-ανάλυση μελέτης συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS), κατέδειξαν έναν αριθμό βασικών γονιδίων, που σχετίζονται με την ανοσία, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA), που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα έξι και αποτελούν υπεύθυνα για τη ρύθμιση της ανοσοποιητικής και φλεγμονώδους απόκρισης(Chang et al., 2017)(Lambert et al., 2013)(Rea et al., 2018).

Μέσω της εφαρμογής της GWAS για την νόσο Parkison ταυτοποιήθηκε ένας γενετικός τόπος που περιείχε το γονίδιο IL-1R2 και αναγνωρίστηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου αφήνοντας υποσχέσεις για περαιτέρω έρευνα. Βάση ορισμένων ενδείξεων έχει καταγραφεί ότι η μεταφορά ορισμένων αλληλόμορφων γονιδίων προ φλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο νόσου του Alzheimer(Rea et al., 2018)(Chang et al., 2017). Επιπλέον, μελέτες μετα-ανάλυσης έχουν αναφέρει ότι φορείς του πολυμορφισμού TNF-alpha G308A συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο νόσου του Alzheimer, επίσης φορείς του πολυμορφισμού στην περιοχή του υποκινητή της ιντερλευκίνης 6 (IL-6)-174 G/C μπορεί να προκαλέσει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

αυξημένο κίνδυνο ωστόσο απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα(Wang, 2015)(Dai et al., 2012).

Καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου και ασθένειας στις ανεπτυγμένες χώρες, με την αθηροσκλήρυνση να συγκαταλέγετε ως κύριος παράγοντας της καρδιαγγειακής νόσου, όπου αποτελεί μια προοδευτική, πολυπαραγοντική διαδικασία που επηρεάζει εστιακά τις μεγάλες αρτηρίες και χαρακτηρίζεται από την τοπική συσσώρευση λιποπρωτεϊνών πλάσματος και ινωδών στοιχείων στα εσωτερικά τοιχώματα(Herrington et al., 2016). Το φαινόμενο της φλεγμονής αποδεικνύεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο σε όλες τις φάσεις της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, τόσο κατά τα αρχικά στάδια της προσκόλλησης λευκοκυττάρων όσο και κατά την ενδεχόμενη ρήξη ή εξέλκωση της πλάκας(Wolf and Ley, 2019)(Ait-Oufella et al., 2011)(Ferrucci and Fabbri, 2018)(Paneni et al., 2017).

Η δράση των κυτοκινών αποτελεί βασικό παράγοντα στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νόσων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ιντερφερόνη IFN-γ η οποία αυξάνει την έκφραση του προφλεγμονώδους φαινοτύπου (M1) των μακροφάγων, οδηγώντας σε αυξημένο σχηματισμό αρτηριακής πλάκας και επιπλέον σε κυτταρική απόπτωση σε κύτταρα προκαλώντας αποβολή λιπιδίων σε γειτονικές περιοχές πλάκας. Επίσης η δράση της ιντερλευκίνης IL-1β μπορεί να προκαλέσει τον φαινότυπο M1 των μακροφάγων με αυτοφλεγμονώδη τρόπο ή μπορεί να δράσει ως ενεργοποιητής σε άλλα προφλεγμονώδη γονίδια(Ramji and Davies, 2015)(Ait-Oufella et al., 2011)(Ferrucci and Fabbri, 2018).

Επιπλέον, η γήρανση των κυττάρων και του ανοσοποιητικού μπορεί να συμβάλλει στη φλεγμονή. Υποστηρίχθηκε ότι τα γηρασμένα λευκοκύτταρα ίσως σχετίζονται με το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών(Olivieri et al., 2013)(Paneni et al., 2017). Επίσης, διάφορα microRNAs, όπως το miR-181a, το miR-34a και το miR-146a ότι εμπλέκονται στη δημιουργία φλεγμονής. Αυτή η ιδιότητα των microRNAs αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εκδήλωση και ανάπτυξη φλεγμονής, καθώς ρυθμίζουν τη μιτοχονδριακή δραστηριότητα, όπως ο πολλαπλασιασμός των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων. Τελικό αποτέλεσμα αυτής της ρύθμισης είναι ότι τα κατεστραμμένα ή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια προάγουν την ανάπτυξη φλεγμονής σε ένα μεγάλο πλήθος ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία μεταξύ των οποίων και οι καρδιαγγειακές παθήσεις(Rippo et al., 2014)(Picca et al., 2017).

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, θέτοντας τους ασθενείς σε κίνδυνο κατάγματος, οι οποίες αποτελούν ουσιαστικά σημαντικές αιτίες νοσηρότητας σε ηλικιωμένους. Η οστεοπόρωση αποδίδεται επί του παρόντος σε διάφορους ενδοκρινικούς, μεταβολικούς και μηχανικούς παράγοντες. Ωστόσο, διάφορες κλινικές και μοριακές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή ασκεί επίσης σημαντική επιρροή στον κύκλο των οστών, προκαλώντας οστεοπόρωση(Lencel and Magne, 2011)(Mundy, 2008)(Fulop et al., 2018a).

Οι κλινικές παρατηρήσεις τείνουν στην αποκάλυψη σύμπτωσης τόσο της συστημικής οστεοπόρωσης με περίοδο της συστηματικής φλεγμονής καθώς και τον εντοπισμό της τοπικής οστεοπόρωσης με περιοχές της περιφερειακής φλεγμονής. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή σε ηλικιωμένους ενήλικες συσχετίζεται με την απώλεια οστού και τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Χαρακτηριστικό αποτελεί ότι υψηλότερα επίπεδα TNF-α, IL-6 και CRP σχετίζονται με αυξημένη οστική απώλεια και υψηλότερη συχνότητα μη τραυματικών καταγμάτων(Mundy, 2008)(Fulop et al., 2018a)(Ginaldi et al., 2005)(Rachner et al., 2011).

Παράλληλα η προκαλούμενη από κυτοκίνες απώλεια οστού μπορεί σε μεγάλο βαθμό να οφείλεται σε διέγερση της απορρόφησης των οστών. Υπεύθυνα κύτταρα για την απορρόφηση των οστών αποτελούν οι οστεοκλάστες. Εκτός από τις διεγερτικές επιδράσεις τους στην απορρόφηση των οστών, TNF-α, IL-6 και IL-1 πιστεύεται ότι μπορούν να οδηγήσουν τόσο σε μαζική αύξηση των οστεοκλαστών όσο και σε αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και το σχηματισμό των οστών(Ginaldi et al., 2005)(Mundy, 2008)(Rachner et al., 2011).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που επηρεάζεται τόσο από το γονότυπο όσο και από πολλές αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος που μπορούν να ενεργοποιήσουν την παθογένεση προκαλώντας επιγενετικές τροποποιήσεις. Η χρόνια φλεγμονή που εκδηλώνεται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών με την επιδείνωση του χόνδρου και των οστών, είτε μέσω ενεργοποίησης Τ κυττάρων είτε μέσω της οδού NF-κΒ, που αποτελούν υπεύθυνα για την προώθηση της φλεγμονής και της αυτοάνοσης απόκρισης(Li et al., 2018)(Weyand et al., 2014)(Liu et al., 2017).

Κύτταρα που ελήφθησαν από ασθενείς με RA έχουν επίσης παρατηρηθεί ότι δεν εισέρχονται στην κυτταρική γήρανση αλλά αντίθετα, παραμένουν εξαιρετικά δραστικά εκκρίνοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως TNF-α και IFN-γ. Το φαινόμενο αυτό βοηθά στην προώθηση της φλεγμονής και οδηγεί σε αυτοάνοση διαταραχή. Η φλεγμονή στην RA προκαλείται από πλήθος μηχανισμών που απομακρύνονται από την ομοιόσταση που οδηγεί σε ανεξέλεγκτη χρόνια φλεγμονή(Li et al., 2018)(Weyand et al., 2014).

Διαβήτης Τύπου 2

Μελέτες καταδεικνύουν ότι ήπιας μορφής φλεγμονή προηγείται διαφόρων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2(Prattichizzo et al., 2016)(Franceschi and Campisi, 2014). Η γήρανση συνοδεύεται από μια προοδευτική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που επηρεάζει τόσο τους ασθενείς με διαβήτη όσο και τα υγιή άτομα. Σύμφωνα με μια πρόσφατη υπόθεση, η συσσώρευση κυττάρων που εκφράζουν το SASP μπορεί να προάγει την ανάπτυξη τόσο του διαβήτη όσο και των αγγειακών επιπλοκών του(Tchkonia et al., 2013)(Childs et al., 2015)(Prattichizzo et al., 2016)(Palmer et al., 2015).

Τα γονίδια SASP (IL-1*α*, IL-1*β*, IL-6 και TNF-*α*) ενεργοποιούνται χρονικά σε κύτταρα και ιστούς από ασθενείς με διαβήτη, υποδηλώνοντας ότι το SASP έχει αιτιώδη ρόλο στη διατήρηση της χρόνιας συστημικής φλεγμονής που σχετίζεται με το διαβήτη(Palmer et al., 2015). Παράλληλα, επιγενετικές τροποποιήσεις που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή έχουν περιγραφεί σε ΕC και σε ανοσοκύτταρα ασθενών με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

διαβήτη(Cooper and El-Osta, 2010)(Prattichizzo et al., 2015). Ωστόσο, αποτελούν αντικείμενο έντονης ερευνητικής εργασίας ο ρόλος της γήρανσης στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 και των σχετικών αγγειακών επιπλοκών και αν προηγείται ή ακολουθεί την έναρξη ήπιας μορφής φλεγμονής και αγγειακών επιπλοκών.

Η παρουσία φλεγμονής αποτελεί ικανή να επηρεάσει την ανάπτυξη του διαβήτη ακόμα και σε ένα υγιές άτομο. Μελέτη έδειξε ότι η μεταγωγή σήματος ινσουλίνης μπορεί να διαταραχθεί από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη όπου τελικά μπορούν να προωθήσουν την έναρξη του διαβήτη τύπου 2(Hotamisligil et al., 1996)(Hotamisligil et al., 1994). Επιπλέον, η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει τη διάσπαση των β-κυττάρων. Η παραγωγή IL-1β, IL-6 και IL-8 αυξάνεται στα παγκρεατικά νησίδια στον διαβήτη. Η παρουσία αυτών των προφλεγμονωδών μορίων μειώνει τη μεταγραφή του γονιδίου ινσουλίνης και αυξάνει την παρουσία μακροφάγων στο πάγκρεας, προκαλώντας τελικά απόπτωση β-κυττάρων(Prattichizzo et al., 2016).

Καρκίνος

Η γήρανση θεωρείται ο κύριος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο και μια από τις πιο σημαντικές αιτίες θνησιμότητας. Βάση επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών σε ανθρώπους και σε ζωικά μοντέλα έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της εξέλιξης του όγκου, συμπεριλαμβανομένης της έναρξης, της ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης και της μετάστασης(Solinas et al., 2010)(Hanahan and Weinberg, 2011)(Mantovani, 2010a)(Munn and Bronte, 2016)(Massagué and Obenauf, 2016)(Mantovani et al., 2008)(Landskron et al., 2014).

Η χρόνια φλεγμονή που σχετίζεται με λοιμώξεις ή αυτοάνοση νόσο προηγείται της ανάπτυξης του όγκου και μπορεί να συμβάλλει σε αυτήν μέσω της επαγωγής ογκογονικών μεταλλάξεων, της γονιδιωματικής αστάθειας, της πρώιμης προώθησης του όγκου και της ενισχυμένης αγγειογένεσης. Ωστόσο, ο τύπος φλεγμονής που ακολουθεί την ανάπτυξη όγκων παρουσιάζεται εντελώς διαφορετικός, όπου οι περισσότερες, αν όχι όλες, οι συμπαγείς κακοήθειες προκαλούν εγγενή φλεγμονώδη απόκριση. Επίσης, κατά τη θεραπεία του καρκίνου μπορεί να ξεκινήσει μια ισχυρή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

φλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με τον όγκο. Η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσουν το μαζικό νεκρωτικό θάνατο καρκινικών κυττάρων και των περιβαλλόντων ιστών, ο οποίος με τη σειρά του πυροδοτεί μια φλεγμονώδη αντίδραση ανάλογη με μια αντίδραση επούλωσης πληγών(Mantovani et al., 2008)(Hagerling et al., 2015)(Grivennikov et al., 2010)(Leonardi et al., 2018)(Broz and Monack, 2011).

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-*α*) αποτελεί ένα φλεγμονώδη μεσολαβητή που έχει εμπλακεί στην καρκινογένεση, λόγω της συμμετοχής του σε χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, όπου διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της αγγειογένεσης και της εισβολής, έναντι κατά την εξέλιξη της καρκινογένεσης(Mantovani, 2010b)(Landskron et al., 2014).

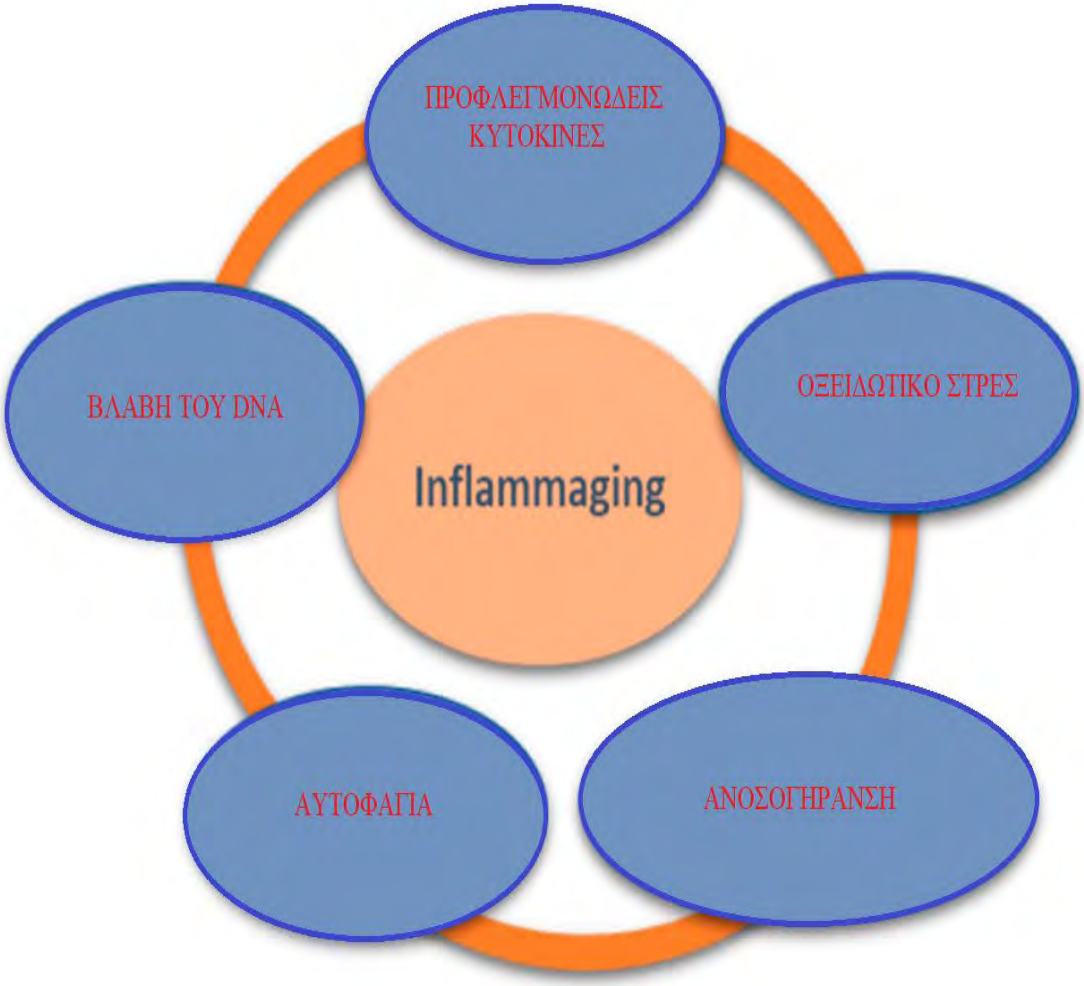
Οι IL-1β και IL-18 είναι ισχυρές φλεγμονώδεις κυτοκίνες που προκαλούν διάφορες οδούς σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των οδών NF-κB, MAPK και PI3K. Αποτελούν μέλη της οικογένειας κυτοκινών IL-1 που παράγονται από μακροφάγα και άλλα κύτταρα κατά τη διάρκεια μιας ανοσοαπόκρισης. Βάση προηγούμενων κλινικών μελετών έχει καταγραφεί ότι η αυξημένη IL-1β σε ιστούς όγκων σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Μεταλλάξεις στο γονίδιο ρ53 μπορεί να ενισχύσουν τη δραστικότητα NF-κB για να παρατείνουν και να εντείνουν τη χρόνια φλεγμονή και να προωθήσουν την ογκογένεση. Επίσης, μεταλλάξεις του πρωτοογκογονιδίου RAS προκαλούν φλεγμονώδη απόκριση. Το ενεργοποιημένο RAS επάγει την έκφραση διαφόρων φλεγμονωδών γονιδιακών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνης IL1, IL6 και IL11 και της χημειοκίνης IL8, οι οποίες με τη σειρά τους είναι σημαντικές για την ογκογονική λειτουργία του RAS(Shen and Tergaonkar, 2009)(Gudkov and Komarova, 2016)(Pal et al., 2014)(Mantovani, 2010b)(Mantovani et al., 2010)(Landskron et al., 2014).

4.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Οι μηχανισμοί που προκαλούν την περίπλοκη διαδικασία που περιγράψαμε με το σύνθετο όρο "Inflammaging" χαρακτηρίζονται από πολυπλοκότητα που συμβάλλει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

στην αδυναμία της επίτευξης πλήρους κατανόησης τους, επηρεάζοντας πολλούς κυτταρικούς, ανοσολογικούς, ακόμη και γενετικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, σε μια προσέγγιση της εκδήλωσης της διαδικασίας αποτυπώνεται η πολυπαραγοντική αιτιολογία του φαινομένου μέσω των μηχανισμών που συμπεριλαμβάνουν τον αυξημένο αριθμό προφλεγμονωδών κυτοκινών, την αύξηση του οξειδωτικού στρες, την ανοσογήρανση, την αυτοφαγία και τη βλάβη του DNA(Εικόνα 6)(Salminen et al., 2012a)(Salminen et al., 2012b)(Rezuș et al., 2019).



Εικόνα 6.Οι κύριοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την εκδήλωση φλεγμονής κατά τη διαδικασία της γήρανσης.(τροποποίηση από(Rezuș et al., 2019))

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

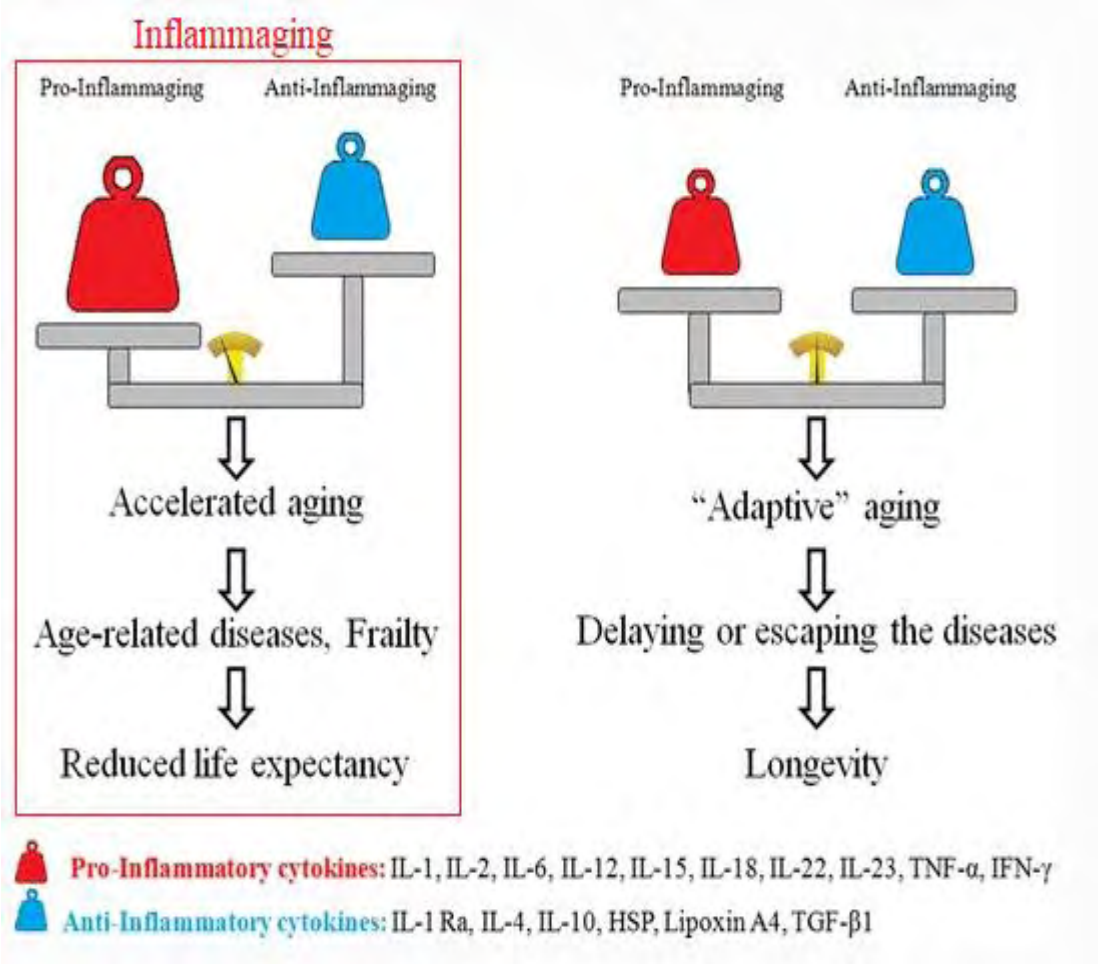
Η γήρανση αποτελεί μια δυναμική διαδικασία και χαρακτηρίζεται από συνεχή αναδιαμόρφωση. Για την επίτευξη παράτασης του προσδόκιμου της ζωής, θεωρείται απαραίτητο όλοι αυτοί οι μηχανισμοί να αλληλοεπιδρούν με αποτελεσματικό τρόπο. Θεωρείται σημαντική η καταγραφή και ανάλυση του κάθε πολύπλοκου μηχανισμού που συμβάλει στην εκδήλωση της φλεγμονής στη γήρανση.

4.2.1 ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Η παρουσία προφλεγμονωδών κυτοκινών που προκαλούνται κατά τη χρόνια φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης. Ορισμένες σημαντικές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που σχετίζονται με τη διαδικασία της φλεγμονής είναι οι IL ιντερλευκίνες (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNFα) και η ιντερφερόνη γ (IFNγ), όπου παρατηρείται σε «φυσιολογική» γήρανση η σημαντική αύξηση σε συγκεντρώσεις ορού σε σύγκριση με νεότερα άτομα. Παράλληλα εμφανίζεται σε ηλικιωμένα άτομα αυξημένη συγκέντρωση των αντιφλεγμονώδων κυτοκινών όπως ο ανταγωνιστής υποδοχέα ιντερλευκίνης-1-IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-37, μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα 1-TGF-β1 σε σχέση με ό,τι καταγράφεται στα νεαρά άτομα(Franceschi et al., 2007)(Minciullo et al., 2016).

Το δίκτυο κυτοκινών αποτελεί ένα πολύ περίπλοκο σύστημα ανοσολογικών μοριακών αγγελιοφόρων, με πολλαπλά επίπεδα ενεργοποίησης και ελέγχου που διαμεσολαβούνται μέσω διαλυτών υποδοχέων, ανταγωνιστών υποδοχέων, διαφορετικών μεσολαβητών ορού, καθώς και γονιδιακών πολυμορφισμών(Abe et al., 2013).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ προ και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών.. Στην περίπτωση της φλεγμονής της γήρανσης παρατηρείται διαταραχή της δυναμικής ισορροπίας λόγο της αύξησης των προφλεγμονωδών κυτοκινών με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της γήρανσης, την προώθηση των ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών και τη μείωση του προσδόκιμου ζωής.(τροποποίηση από (Minciullo et al., 2016))

Οι παραπάνω προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που αναφέρθηκαν παρουσιάζουν πολλαπλές πλειοτροπικές επιδράσεις διεγείροντας ανοσολογικές αντιδράσεις, οδηγώντας σε γήρανση του οργανισμού και την παράλληλη ανάπτυξη διάφορων παθολογικών συνθηκών που σχετίζονται με την ηλικία(Minciullo et al., 2016)(Rea et al., 2018). Ο ρόλος των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών παρουσιάζεται εξαιρετικά σημαντικός καθώς εξουδετερώνουν την προφλεγμονώδη δραστηριότητα των κυτοκινών όπου με αυτή τη διεργασία επιτυγχάνεται η μείωση της χρόνιας φλεγμονής με αποτέλεσμα να προστατεύουν ενεργά τους διάφορους ιστούς. Στην περίπτωση της χρόνιας χαμηλού βαθμού συστηματικής φλεγμονής παρατηρείται διαταραχή της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ προ και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Θεωρείται ότι εάν η φλεγμονή μέσω της δράσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι το κλειδί για την κατανόηση της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

γήρανσης, τότε η δράση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να αποτελεί ένα από τα μυστικά επίτευξης μακροζωίας στον άνθρωπο.

Οι κυτοκίνες παράγονται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων και συχνά εμφανίζουν αλληλεπικαλυπτόμενες δραστηριότητες που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό ή τη διαφοροποίηση, ανάλογα με τον τύπο και την αναπτυξιακή κατάσταση των εμπλεκόμενων κυττάρων-στόχων(Michaud et al., 2013). Θα προσπαθήσουμε να καταγράψουμε τις κυκλοφορούντες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που εμπλέκονται τόσο στη δημιουργία φλεγμονής τη διάρκεια της γήρανσης.

Οικογένεια IL-1

Η ιντερλευκίνη (IL)-1 αποτελεί μια ισχυρή προφλεγμονώδης κυτοκίνη που δρα ως ενδογενές πυρογόνο. Η οικογένεια της ιντερλευκίνης IL-1 περιλαμβάνει 11 μέλη στην οποία συγκαταλέγονται δύο κύριες πρωτεΐνες, η IL-1α και η IL-1β(Palomo et al., 2015)(Garlanda et al., 2013). Παράγεται κυρίως από μακροφάγα, μονοκύτταρα, ινοβλάστες και δενδριτικά κύτταρα (DCs), αλλά εκφράζεται επίσης από Β λεμφοκύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα (NK) και επιθηλιακά κύτταρα. Η IL-1 διαδραματίζει ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στη διαφοροποίηση και στη λειτουργία πολλών έμφυτων και ειδικών ανοσοκυττάρων. Μπορεί να μεσολαβήσει σε πολλές φλεγμονώδεις ασθένειες μέσω της έναρξης, ενίσχυσης και δράσης των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων(Minciullo et al., 2016)(Akdis et al., 2011)(Palomo et al., 2015)(Gabay et al., 2010)(Garlanda et al., 2013).

Σύμφωνα με μελέτες έχει καταγραφεί ότι αυξημένα υψηλά επίπεδα της IL-1, IL-6, παράγοντα νέκρωση όγκων (TNF) και ιντερφερόνης (IFN) -γ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ηλικιωμένα άτομα(Garlanda et al., 2013)(Franceschi and Campisi, 2014). Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες κοόρτης που διενεργήθηκαν καταγράφηκε ότι η IL-1 εμπλέκεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως, στη γνωστική μείωση και στην ανάπτυξη της νόσου του Alzheimer σε ηλικιωμένα άτομα(Michaud et al., 2013).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν το ρόλο της γενετικής μεταβλητότητας των γονιδίων IL-1 και μιας πιθανής συσχέτισης με τη μακροζωία. Αρχικά δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκρίνοντας διαφορετικούς απλότυπους συμπλέγματος γονιδίων IL-1, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει καμία ένδειξη συσχέτισης του πολυμορφισμού γονιδίου του συμπλόκου IL-1 με τη μακροζωία. Ωστόσο, σε μελέτη που διενεργήθηκε καταγράφηκε ότι οι άνδρες με υψηλή παραγωγή στο αλλήλιο IL-1β −511T παρουσίασαν μικρότερο χρόνο επιβίωσης σε σχέση με αυτούς χωρίς αυτό το αλληλόμορφο(Cederholm et al., 2007).

IL-2

Η ιντερλευκίνη IL-2 παράγεται κυρίως από τα $CD4^+$ και $CD8^+$ Τ κύτταρα και αποτελεί μία από τις πρώτες κυτοκίνες που έχει χαρακτηριστεί ότι διεγείρει την ανάπτυξη των Τ κυττάρων. Η IL-2 είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη και επέκταση ανοσοκυττάρων όπως Τ κύτταρα, NK κύτταρα, και Β κύτταρα. Η IL-2 μπορεί επίσης να διεγείρει τη διαφοροποίηση των $CD4^+$ κυττάρων και των $CD8^+$ Τ κυττάρων σε κύτταρα μνήμης και τελικώς διαφοροποιημένα λεμφοκύτταρα, διαδραματίζοντας κεντρικό ρόλο στις εξαρτώμενες από τα Τ κύτταρα ανοσοαποκρίσεις(Dhupkar and Gordon, 2017)(Akdis et al., 2011).

Σύμφωνα με μελέτες που αφορούν τον πολυμορφισμό T→G στο -330 νουκλεοτίδιο του IL-2 γονιδίου, παρατηρήθηκε ότι Τ λεμφοκύτταρα από ομόζυγα άτομα -330GG είναι ικανά να παράγουν, in vitro, υψηλότερες ποσότητες IL-2 από ό,τι -330TG ετεροζυγώτες ή -330TT ομοζυγώτες(Hoffmann et al., 2001). Επίσης, έρευνα διαπίστωσε ότι οι υπερήλικες εμφανίζουν σημαντική τάση για αυξημένη συχνότητα -330TT γονότυπου σε σχέση με τους μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι το γενετικό υπόβαθρο που ευνοεί την αυξημένη παραγωγή IL-2 καθίσταται σημαντικό καθώς μπορεί να είναι επιζήμιο για τη μακροζωία και ότι η μείωση της συχνότητας του αλληλόμορφου -330G μπορεί να είναι προστατευτική για την υγιή γήρανση, διότι μπορεί να περιορίσει την εκδήλωση φλεγμονής που προκαλείται από τα κύτταρα σε σχετιζόμενες με την ηλικία ασθένειες(Scola et al., 2005).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

IL-6

Η IL-6 αποτελεί μια πολυλειτουργική, πλειοτροπική κυτοκίνη που εμπλέκεται κυρίως τόσο στη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων, όσο και στην διαδικασία αιματοποίησης και στην δημιουργία φλεγμονής. Χαρακτηρίζεται από καθορισμένες προ και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες με διαφορετικές οδούς σηματοδότησης. Η IL-6 παράγεται κυρίως από ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μονοκύτταρα και μακροφάγα σε απόκριση σε διαφορετικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια εκδήλωσης συστημικής φλεγμονής(Scheller et al., 2011)(Wolf et al., 2014). Συνήθως, έκφραση της IL-6 παρουσιάζεται ιδιαίτερα χαμηλή καθώς μόνο μικρές ποσότητες μπορούν να ανιχνευθούν σε υγιείς ανθρώπους. καθώς επίπεδα του ορού δεν είναι ανιχνεύσιμα λόγω απουσίας φλεγμονής. Τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στον ορό αποτελούν ένα χαρακτηριστικό της γήρανσης, είναι μία από τις κύριες οδούς σηματοδότησης που διαμορφώνουν την περίπλοκη σχέση μεταξύ γήρανσης και χρόνιας νοσηρότητας(Uciechowski and Dempke, 2020). Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 προκαλούν επιζήμιες επιπτώσεις κατά τη διάρκεια της γήρανσης και έχει προταθεί ως αξιόπιστος δείκτης λειτουργικής παρακμής, ως προγνωστικός δείκτης νοσηρότητας και θνησιμότητας στη γήρανση. Τα επίπεδα IL-6 στον ορό συνδέονται στενά με την καρκινογένεση, τις νευρολογικές, τις πνευμονολογικές, τις καρδιολογικές και τις αγγειακές παθήσεις(Puzianowska-Kuźnicka et al., 2016)(Michaud et al., 2013).

Επιπλέον, μπορεί να αντικατοπτρίζει μια απώλεια, λόγω ηλικίας, στην κανονική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης για αυτό το μόριο. Διάφοροι πολυμορφισμοί κυτοκίνης IL-6 έχουν συνδεθεί με την επίτευξη μακροζωίας. Συγκεκριμένα αρκετά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η μεταβλητότητα του πολυμορφισμού (SNP) IL-6 −174 C/G και του IL-6-174 G/C μπορούν να επηρεάσουν τις αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ηλικιωμένους μέσω των διάφορων ηλικιοεξαρτώμενων παθήσεων, μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο το προσδόκιμο ζωής(Spoto et al., 2015)(Tonet et al., 2008)(Capurso et al., 2004)(Giacconi et al., 2004)(Almeida et al., 2019)(Di Bona et al., 2009)(Soerensen et al., 2013)(Puzianowska-Kuźnicka et al., 2016)(Dai et al., 2012)(Hua et al., 2013).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

IL-12

Η IL-12 αποτελεί κυτοκίνη ικανή να ενεργοποιήσει τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσία. Προκαλεί διαφοροποίηση των κυττάρων Th1 και κυτταροτοξικότητα και έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί έμμεσα την αντιμικροβιακή, αντιπαρασιτική και αντικαρκινική δράση των φαγοκυττάρων και προάγει την κυτταρολυτική δραστικότητα των κυττάρων φυσικοί φονείς (NK) και των λεμφοκινικών ενεργοποιημένων κυττάρων(Akdis et al., 2011). Σύμφωνα με μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-12 στον ορό σε υπερήλικες σε σύγκριση με νέους σε ηλικία μάρτυρες, ευρήματα που μπορεί να σχετίζονται με την αύξηση των κυττάρων NK που χαρακτηρίζουν τις διαδικασίες της γήρανσης(Rea et al., 2013)(Palmeri et al., 2012).

IL-15

Η IL-15 αποτελεί μια πολυλειτουργική κυτοκίνη που στοχεύει πολλούς τύπους κυττάρων του έμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος(Pagliari et al., 2013). Παρόμοιες βιολογικές δράσεις που αποδίδονται στην IL-2 μπορούν επίσης να προκληθούν από την IL-15, όπως η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, η διέγερση του πολλαπλασιασμού των NK κυττάρων και η κυτταρολυτική δραστηριότητα αλλά παίζει επίσης κυρίαρχο ρόλο στη δημιουργία και επανενεργοποίηση των Τ κυττάρων μνήμης(Kokaji et al., 2008). Αυξημένη έκφραση δραστηριότητας της IL-15 μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες και συσχετίζεται με πολλές ανθρώπινες παθήσεις, όπως ο καρκίνος, οι μολυσματικές ασθένειες και οι αυτοάνοσες φλεγμονώδεις διαταραχές. Η IL-15 μπορεί να αποτελέσει μια βασική κυτοκίνη για την ανοσοθεραπεία μέσω της στόχευσης οδού σηματοδότησης της καθώς θα μπορούσε να είναι επωφελής και θα αντιμετωπίζονταν πολλά κλινικά προβλήματα(Patidar et al., 2016)(Abadie and Jabri, 2014)(Rautela and Huntington, 2017). Σε μελέτη που διενεργήθηκε σε υπερήλικες (> 95 ετών) έδειξε ότι παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-15 στον ορό σε σχέση με μάρτυρες, ηλικιωμένα άτομα (60-89 ετών) και ενήλικες ηλικίας κάτω των 60 ετών. Τα ευρήματά αυτά μπορούν να εξηγήσουν, τουλάχιστον εν μέρει, την αύξηση των χαρακτηριστικών των κυττάρων μνήμης σε ηλικιωμένα άτομα, ιδιότητα που συμβάλλει στην ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος των υπερηλίκων να

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

αμύνεται από μολύνσεις μέσω αποτελεσματικών ανοσοφλεγμονωδών αντιδράσεων ζωτικής σημασίας για τη επίτευξη μακροζωίας(Gangemi et al., 2005).

IL-18

Η IL-18 αποτελεί μέλος της οικογένειας IL-1 και εκφράζεται από μια σειρά τύπων κυττάρων που συμπεριλαμβάνονται τα κύτταρα Kupffer, τα δενδριτικά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, τους οστεοβλάστες, τα μακροφάγα και τα αστροκύτταρα. Η IL-18 είναι μια ισχυρή προφλεγμονώδης κυτοκίνη καθώς αποτελεί ικανή να ενεργοποιήσει τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία και αποτελεί απαραίτητη για την άμυνα έναντι σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων(Minciullo et al., 2016)(Akdis et al., 2011).

Η IL-18 μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργία των κυττάρων NK και να προκαλέσει τις αποκρίσεις των Th1 και Th2 ανάλογα με τις συνθήκες. Επιπλέον, η IL-18 χαρακτηρίζεται ικανή να ενισχύσει την παραγωγή και την έκκριση της IFN-γ, η οποία παίζει βασικό ρόλο στη βακτηριακή άμυνα. Επίσης η IL-18 παίζει σημαντικό ρόλο σε αρκετές αυτοάνοσες διαταραχές, αλλά και ηλιοκιοεξαρτώμενες παθήσεις στις οποίες η έκφραση IL-18 συχνά αυξάνεται και συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου σε ανθρώπους καθώς και σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Παράδειγμα ασθενειών αποτελούν η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn, η ψωρίαση, ο σακχαρώδης διαβήτης, σκλήρυνση κατά πλάκας, ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Wei et al., 2001)(Ishikura et al., 2003)(Altinova et al., 2008)(Niu et al., 2019)(Sedimbi et al., 2013)(Akdis et al., 2011).

Συγκεκριμένα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης έδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ τριών γενετικών πολυμορφισμών IL-18 και υψηλού κινδύνου ανάπτυξης νόσου του Crohn, ειδικά για τους πολυμορφισμούς rs1946518 A> C, rs187238 G> C και rs360718 A> C, υπονοώντας ότι αυτοί οι πολυμορφισμοί έχουν αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου του Crohn(Gao et al., 2015). Επίσης, μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο πολυμορφισμός IL-18 −607 C>A σχετίζεται σημαντικά με το συνολικό κίνδυνο καρκίνου, ειδικά στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα και στον καρκίνο του γαστρεντερικού και ο πολυμορφισμός −137 G> C σχετίζεται με αυξημένο συνολικό κίνδυνο καρκίνου σε ασιατικούς πληθυσμούς και επίσης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ρινοφαρυγγικού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

καρκινώματος(Yang et al., 2013). Σε μια μελέτη GWAS που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους καυκάσιους εντόπισε πολλαπλά SNPs που σχετίζονται με την IL-18 συμπεριλαμβανομένης μιας νέας περιοχής στο χρωμόσωμα 2 που σχετίζεται με τα επίπεδα ορού IL-18. Σε πέντε γονίδια συμπεριλαμβανομένων των SRD5A2, DPY30, SPAST, SLC30A6 και NLRC4.καταγράφηκε συσχέτιση για χρόνια φλεγμονή σε ηλικιωμένους. Εκ των οποίων, το γονίδιο NLRC4 να εμφανίζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα ορού IL-18 και παρουσίας χρόνιας φλεγμονής. Ειδικά τα SNPs rs479333 και rs212713 που βρίσκονται εντός του ιντρονίου του γονιδίου NLRC4 έδειξε ότι σχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα της IL-18 στον ορό(Matteini et al., 2014).

IL-22

Η IL-22 αποτελεί μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που ανήκει στην οικογένεια IL-10, που παράγεται από τα Th22, Th17 και Th1 Τ κύτταρα(Wolk et al., 2010)(Dudakov et al., 2015). Η IL-22 αυξάνει την έμφυτη ανοσία των ιστών, προστατεύει τους ιστούς από βλάβες και ενισχύει την αναγέννησή τους και μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στην άμυνα κατά των συστημικών βακτηριακών λοιμώξεων. Υψηλά επίπεδα IL-22 καταγράφονται σε παθήσεις όπως ψωρίαση, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ρευματοειδή αρθρίτιδα, παράγοντας που υποδηλώνει ότι η IL-22 παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση αυτών των διαταραχών(Bai et al., 2018)(Zheng et al., 2008)(Andoh et al., 2005)(Shen et al., 2009)(Dudakov et al., 2015). Ωστόσο, σύμφωνα με μελέτη που διενεργήθηκε σε υγιείς υπερήλικες (ηλικίας 100-105 ετών) εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντος IL-22 στον ορό σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου, υποδηλώνοντας ότι αυτή η προφλεγμονώδης κατάσταση είναι πιθανώς προστατευτική έναντι της λοίμωξης, προάγοντας τη μακροζωία αυτών των ατόμων(Basile et al., 2012). Μπορούμε να υποθέσουμε εν μέρει ότι η δραστηριότητα αυτής της ιντερλευκίνης κατά της μόλυνσης μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με την επιβίωση από την πιθανή αρνητική επίδραση αυτής της κυτοκίνης στη φλεγμονή.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

IL-23

Η IL-23 προφλεγμονώδης κυτοκίνη αποτελείται από δύο υπομονάδες, την ρ19 και την ρ40. Η υπομονάδα p40 αποτελεί κοινή τόσο στην IL-23 όσο και στην IL-12. Ωστόσο, η IL-23 και η IL-12 έχουν διαφορετικούς υποδοχείς και διαφορετικά αποτελέσματα. Η IL-23 ενεργοποιεί τα NK κύτταρα, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των Τ-κυττάρων και ρυθμίζει την παραγωγή αντισωμάτων. Η IL-23 μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην εκδήλωση μιας πρώιμης φλεγμονώδους ανοσοαπόκρισης σε παθογόνα ή τραυματισμούς προκαλώντας την απευθείας παραγωγή IL-17 και την πρώιμη πρόσληψη ουδετερόφιλων(Duvallet et al., 2011)(Liu et al., 2018)(Aggeletopoulou et al., 2018).

Οι πολυμορφισμοί στην IL-23R αντιπροσωπεύουν έναν από τους ισχυρότερους συσχετισμούς με την νόσο Crohn και έχουν επίσης συνδεθεί με την παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας, της ψωρίασης, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου(Cargill et al., 2007)(Burton et al., 2007)(Duerr et al., 2006)(Zou et al., 2019)(Liu et al., 2018).

TNF

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) αποτελεί μια πλειοτροπική κυτοκίνη που εμπλέκεται στην παθογένεση ενός φάσματος φυσιολογικών διεργασιών που ελέγχουν τη φλεγμονή, τις αντικαρκινικές αποκρίσεις και την ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος(Kalliolias and Ivashkiv, 2016)(Mehta et al., 2018). Ο TNF είναι περισσότερο γνωστός για την προστατευτική του δράση έναντι παθογόνων, ως προϊόν τελεστών $CD4^+$ και $CD8^+$ Τ κυττάρων ή έμφυτων κυττάρων, που μπορεί να οδηγήσει σε θανάτωση μολυσμένων κυττάρων. Επίσης, μεσολαβεί σε φλεγμονώδη δραστηριότητα, τουλάχιστον εν μέρει μέσω επιδράσεων σε δομικά κύτταρα όπως ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα, όπου αυξημένα επίπεδα του TNF σχετίζονται με διάφορες παθήσεις όπως με την ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, τους φλεγμονώδους νόσους του εντέρου, για παράδειγμα, με τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, την νεανική ιδιοπαθή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

αρθρίτιδα, και με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Croft, 2009)(Kalliolias and Ivashkiv, 2016)(Mehta et al., 2018).

Αρκετές μελέτες κατέδειξαν ότι η παρουσία αυξημένων επιπέδων στον ορό σε ηλικιωμένους και υπερήλικες σχετίζεται με πολύ αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακό συμβάν και μπορεί να αποτελέσει πρόβλεψη της πρώιμης θνησιμότητας, όπως και με την αυξημένη θνησιμότητα, γεγονός που υποδηλώνει ότι καταγράφει συγκεκριμένες βιολογικές επιδράσεις στους ηλικιωμένους(Michaud et al., 2013)(Bruunsgaard et al., 2003)(Roubenoff et al., 2003). Σύμφωνα με μετα-ανάλυση σε ασιατικό πληθυσμό. τα αποτελέσματά μας έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού TNF-α −238G / A και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου(Niu et al., 2015). Επίσης, βάση μετα-ανάλυσης που διενεργήθηκε έδειξε ότι ο πολυμορφισμός TNF-α 308 G / A σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ψωρίασης, ενώ ο TNF-α 238 G / A σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψωρίασης(Zhuang et al., 2013). Επιπλέον, σύμφωνα με μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε έδειξε ότι ο πολυμορφισμός TNF-α-308 G / A σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη ευαισθησία ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος(Tavakolpour and Sali, 2016). Επίσης, τρείς μελέτες κατέδειξαν τη σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού TNF-α-308 G / A με τον αυξημένο κίνδυνο για συστηματικό ερυθηματώδη λύκο(Piotrowski et al., 2015)(Lee et al., 2006)(Zou et al., 2011).

IFN-γ

Η ιντερφερόνη γάμμα (IFN-γ) αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα στην ανοσολογική κυτταρική σηματοδότηση και συνιστά μια κρίσιμη ρυθμιστική πρωτεΐνη για τη συνολική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος(Burke and Young, 2019)(Fenimore and Young, 2016). Η IFN-γ έχει αποδειχθεί ότι εκκρίνεται κυρίως από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα όπως $CD4^+$ και $CD8^+$ Τ κύτταρα, γάμμα δέλτα Τ κύτταρα καθώς και από κύτταρα φυσικούς φονείς NK. Η IFN-γ παίζει καθοριστικό ρόλο στην άμυνα έναντι ιών και ενδοκυτταρικών παθογόνων και στην πρόκληση φλεγμονωδών αποκρίσεων που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό(Burke and Young, 2019)(Mah and Cooper, 2016). Επίσης, προωθεί την κυτταροτοξική δραστικότητα, καθώς ρυθμίζει την έκφραση των μορίων MHC τάξης I και II και την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

παρουσίαση αντιγόνου, αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων και με την απόπτωση ελέγχει την επέκταση της ανοσοαπόκρισης προκαλώντας τον επαγόμενο από ενεργοποίηση κυτταρικό θάνατο των $CD4^+$ Τ κυττάρων(Akdis et al., 2011)(Burke and Young, 2019)(Mah and Cooper, 2016).

Ο πολυμορφισμός (SNP) (+ 874T / A) στο γονίδιο IFN-γ έχει καταδείξει συσχετίσεις με την ευαισθησία σε μολυσματικές και χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, καθώς και με το αποτέλεσμα της ασθένειας. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε καταγράφηκε ότι ο πολυμορφισμός+ 874T / A (rs2430561) της IFN-γ σχετίζεται με τον κίνδυνο πολλών τύπων καρκίνου μεταξύ των οποίων και η λευχαιμία(Wu et al., 2016). Επίσης, με βάση τα στοιχεία μετα-ανάλυσης έδειξε ότι ο πολυμορφισμός + 874T / A της IFN-γ αυξάνει τον κίνδυνο ασθενειών που σχετίζονται με τον ιό της ηπατίτιδας, ειδικά σε ασιατικούς πληθυσμούς και ασθένειες που σχετίζονται με τον HBV(Sun et al., 2015).

4.2.2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Το οξειδωτικό στρες αντιπροσωπεύει τη δημιουργία ανισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), που παράγονται από διάφορες ενδογενείς και εξωγενείς διεργασίες, και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να εξουδετερώσει τα παραγόμενα αρνητικά τους αποτελέσματα με τις κατάλληλες αντιοξειδωτικές άμυνες. Ο μηχανισμός που προφυλάσσει τους ζώντες οργανισμούς από την επιβλαβή δραστικότητα του οξειδωτικού στρες μέσω της διατήρησης ισορροπίας ανάμεσα στις ευεργετικές και τις βλαβερές δράσεις των ROS ονομάζεται «οξειδοαναγωγική ρύθμιση»(Ray et al., 2012)(Trachootham et al., 2008)(Dasuri et al., 2013).

Οι ROS αποτελούν ιδιαίτερα αντιδραστικά μόρια, τα οποία περιλαμβάνουν ποικίλα χημικά είδη, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται κυρίως το ανιόν υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot -}$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και η ρίζα υδροξυλίου (OH). Αυτές οι ρίζες μπορούν να παραχθούν σε κύτταρα χάνοντας ή αποδέχονται ένα μόνο ηλεκτρόνιο, ως εκ τούτου, καταλήγουν να συμπεριφέρονται ως οξειδωτικά ή αναγωγικά(Dasuri et al., 2013)(Zuo et al., 2019).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

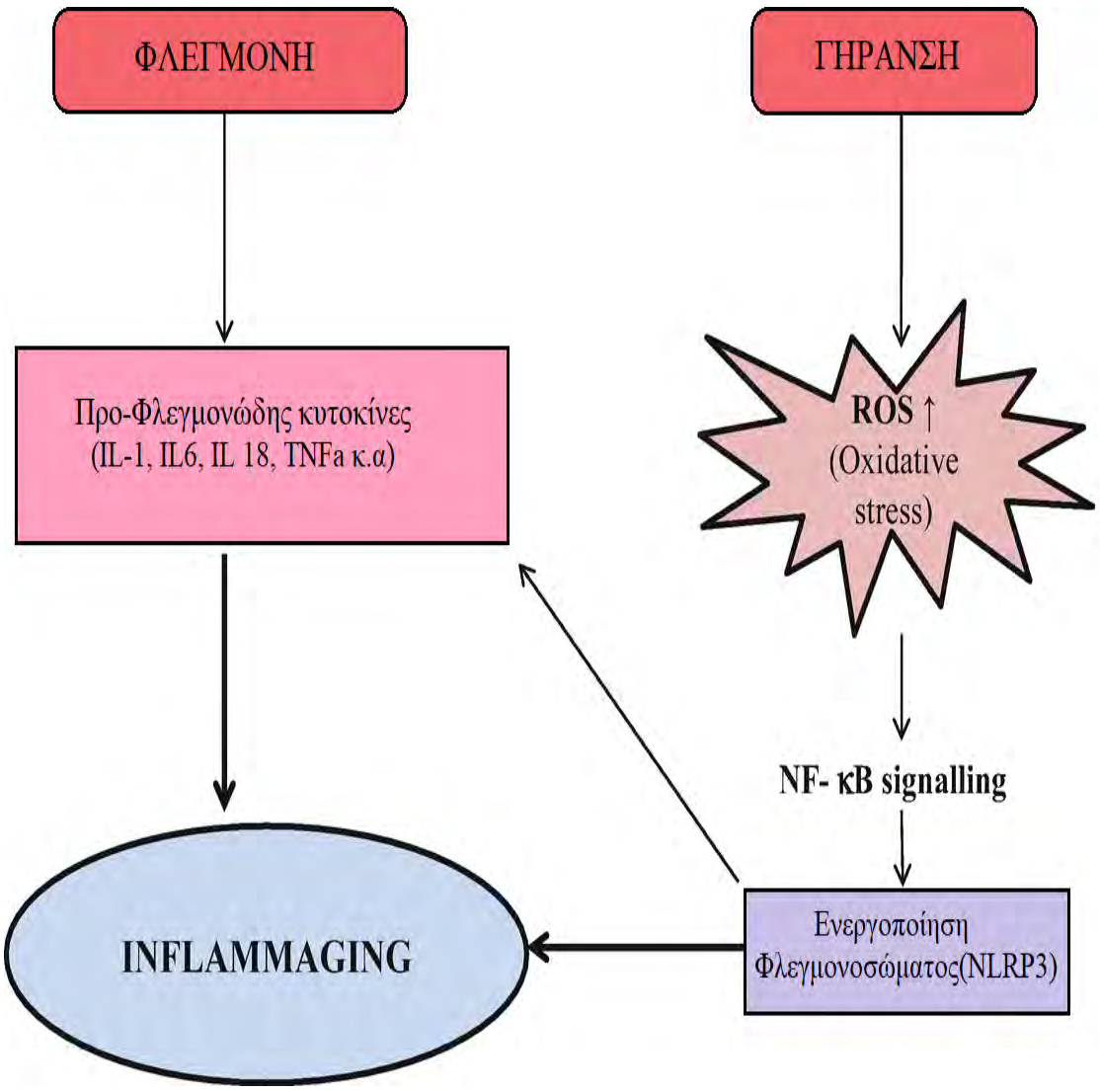
Υπάρχουν ενδογενείς και εξωγενείς πηγές ROS που αποτελούν τις κύριες πηγές σχηματισμού ελευθέρων ριζών. Μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού, τα μιτοχόνδρια αποτελούν την κύρια ενδοκυτταρική πηγή που οφείλεται για την παραγωγή ROS, με την πλειονότητα των παραγόμενων ROS να δημιουργούνται ως αποτέλεσμα της μερικής αναγωγής του μοριακού οξυγόνου, σχηματίζοντας υπεροξειδίου ανιόντος ($O_2^{\cdot-}$) , κατά τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Ως μέρος της έμφυτης ανοσολογικής τους λειτουργίας, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα μονοκύτταρα απελευθερώνουν ROS έναντι διαφορετικών παθογόνων. Χαρακτηριστικό αποτελεί ότι κατά την γήρανση, παρόλο που έχει παρατηρηθεί μείωση της ικανότητας των μακροφάγων να παράγουν ROS, συνολικά έχει αναφερθεί αύξηση του φαινομένου του οξειδωτικού στρες λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης παθολογιών που σχετίζονται με εκδήλωση χρόνιας φλεγμονής. Επίσης, κατά τη γήρανση παρατηρείται συσσώρευση με την πάροδο του χρόνου των ελεύθερων ριζών που παράγονται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που περιλαμβάνει το αλκοόλ, ο καπνός τσιγάρου, οι διατροφικοί παράγοντες, τα φάρμακα, η υπεριώδης και η ιονίζουσα ακτινοβολία(Phaniendra et al., 2015)(Zuo et al., 2019)(Cannizzo et al., 2011).

Σε σχετικά φυσιολογικές συγκεντρώσεις, τα ROS μπορούν να λειτουργήσουν ως σηματοδοτικά μόρια που διαδραματίζουν ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης των κυττάρων, στην προσκόλληση των κυττάρων προς άλλα κύτταρα, στη διαφοροποίηση, στην απόπτωση και στη γήρανση. Ωστόσο, η ανεξέλεγκτη παραγωγή ROS τελικά θα αλληλοεπιδράσει με διάφορες μοριακές δομές, όπως πρωτεΐνες, DNA, λιπίδια και υδατάνθρακες, οδηγώντας σε αλλοίωση και τροποποίηση της δραστηριότητας του μεταβολικού μονοπατιού. Αυτή η επίδραση θα προκαλέσει μοριακή βλάβη, η οποία τελικά θα οδηγήσει στην παθογένεση διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου, τις καρδιοαγγειακές παθήσεις, τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως Alzheimer, του διαβήτη, της φλεγμονής και της γήρανσης(Mittal et al., 2014)(Liguori et al., 2018)(Zuo et al., 2019)(Dasuri et al., 2013)(Cannizzo et al., 2011)(Paudel et al., 2019).

Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό και τη διατήρηση της χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής που παρατηρείται κατά τη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

διάρκεια της γήρανσης και των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Η παραγόμενη οξειδωτική βλάβη μέσω της δράσης των ελεύθερων ριζών προάγει φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω δύο κύριων οδών, τους Toll-like-υποδοχείς (TLRs) και το NLRP3 φλεγμονόσωμα(Εικόνα 8)(Abais et al., 2015)(Gill et al., 2010)(Kelley et al., 2019)(Sebastian-Valverde and Pasinetti, 2020).

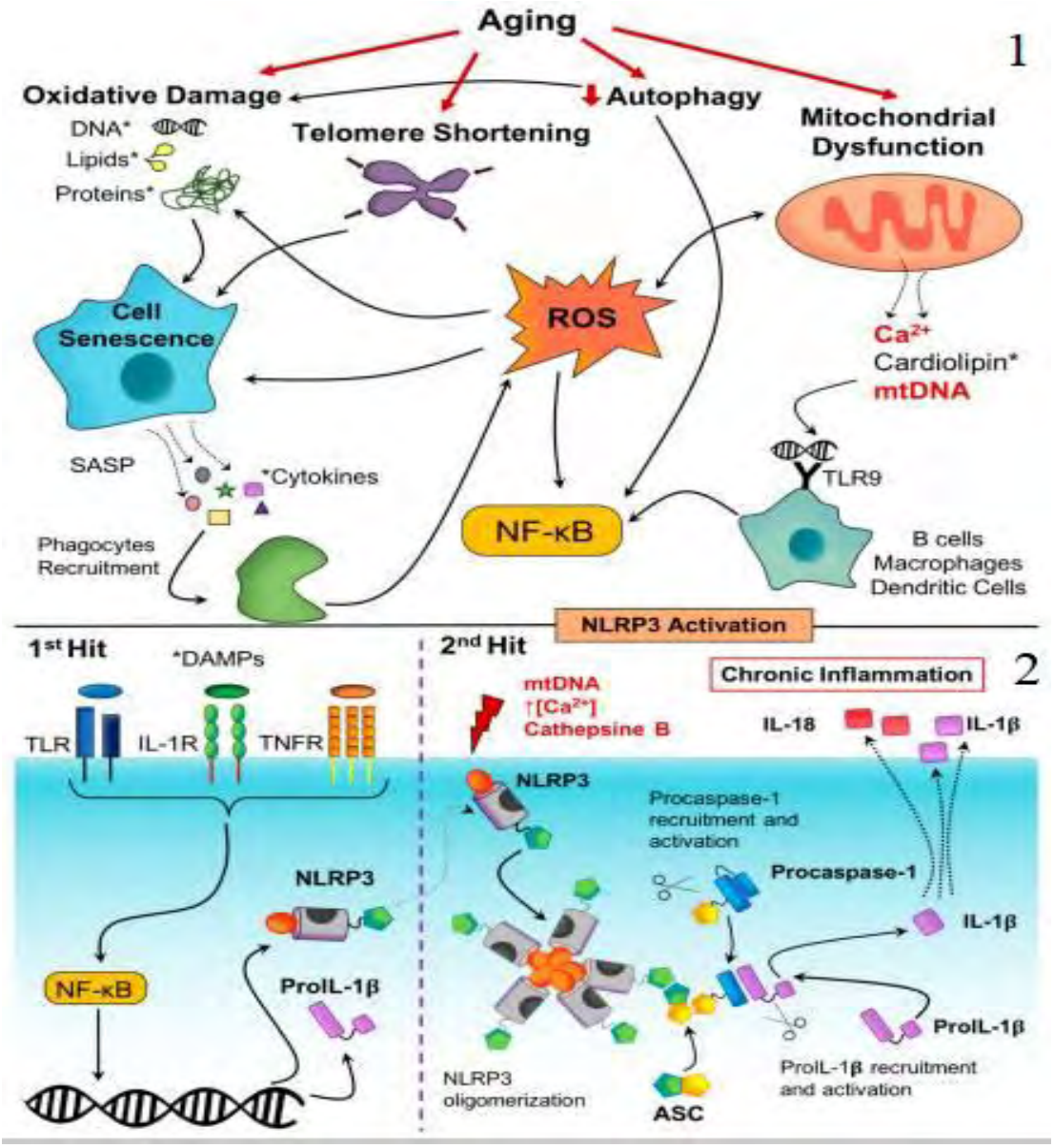


Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης του Οξειδωτικού Στρες(ROS), της Φλεγμονής και της Γήρανσης.(τροποποίηση από (Paudel et al., 2019))

Οι TLRs υποδοχείς αποτελούν μια οικογένεια από διαμεμβρανικές πρωτεΐνες ικανές να αναγνωρίζουν ένα πλήθος εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών παθογόνων. Η αυξημένη παραγωγή ROS και διάφορων τροποποιημένων μορίων. όπως οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες, ενεργοποιούν την οδό TLR8 και TLR2 αντίστοιχα.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Κατόπιν οι ενεργοποιημένοι TLR2 και TLR8, μέσω της πρωτεΐνης-προσαρμογέα MyD88, φωσφορυλιώνονται και στη συνέχεια ενεργοποιούν το NF-κB. Στον πυρήνα, το NP-κB προάγει τη μεταγραφή των NLRP3, proIL-1β και proIL-18, τα οποία, μετά τη μετάφραση, παραμένουν στο κυτόπλασμα σε ανενεργές μορφές(Εικόνα 9)(Kawai and Akira, 2010)(Gill et al., 2010)(Yu et al., 2010)(Sebastian-Valverde and Pasinetti, 2020).



Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη φλεγμονή. (1) Μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή. (2) Ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος μέσω δύο κύριων οδών. Όλοι οι μηχανισμοί αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, δημιουργώντας έναν φλεγμονώδη φαύλο κύκλο.(τροποποίηση από (Sebastian-Valverde and Pasinetti, 2020)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Με βάση την ικανότητα των TLRs να αναγνωρίζουν ένα ευρύ φάσμα ερεθισμάτων και την έκφρασή τους σε μεγάλο αριθμό κυτταρικών τύπων, πιστεύεται ότι τα TLRs μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη, την εξέλιξη και την επίλυση των περισσότερων φλεγμονωδών και ανοσολογικών ασθενειών(Yu et al., 2010)(Lin et al., 2011).

Ένας δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο τα προϊόντα οξειδωτικής βλάβης μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονώδη απόκριση είναι μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος(Εικόνα 9). Το φλεγμονόσωμα. NLRP3, μια ομάδα ενδοκυτταρικών πολυμερών συμπλεγμάτων πρωτεϊνών, αποτελεί ένα κρίσιμο συστατικό του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που μεσολαβεί στην ενεργοποίηση της κασπάσης-1 και στην έκκριση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β και IL-18 ως απόκριση σε μικροβιακή μόλυνση και κυτταρική βλάβη(Franchi et al., 2009)(Dinarello, 2009)(Kelley et al., 2019)(Paudel et al., 2019)(Sebastian-Valverde and Pasinetti, 2020).

Το NLRP3 ενεργοποιείται από διαφορετικά ερεθίσματα και πολλαπλά μοριακά και κυτταρικά γεγονότα, συμπεριλαμβανομένων της παραγωγής ROS, της ιοντικής ροής, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της λυσοσωμικής βλάβης. Από τα αρκετά υπάρχοντα σύμπλοκα φλεγμονοσώματος, το φλεγμονόσωμα NLRP3 έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιείται άμεσα από την παρουσία παρατεταμένων ποσοτήτων ROS, τα οποία ενεργοποιούν τον παράγοντα μεταγραφής NF-κB. Το NF-κB ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση του NLRP3 που υφίσταται μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις που επιτρέπουν την ενεργοποίησή του(Εικόνα 9). Επίσης, το NLRP3 χαρακτηρίζεται κρίσιμο για την ανοσολογική άμυνα του ξενιστή έναντι βακτηριακών, μυκητιακών και ιογενών λοιμώξεων. Ωστόσο, σε παρεκκλίνουσα ενεργοποίηση έχει συσχετιστεί με την παθογένεση αρκετών φλεγμονωδών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Alzheimer, του διαβήτη, της ουρικής αρθρίτιδας, των αυτοφλεγμονωδών παθήσεων και της αθηροσκλήρωσης(Sutterwala et al., 2014)(Kelley et al., 2019)(Guo et al., 2015)(Zuo et al., 2019)(Abais et al., 2015)(Bauernfeind et al., 2009)(Paudel et al., 2019)(Sebastian-Valverde and Pasinetti, 2020).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

4.2.3 ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί ένα αλληλεπιδραστικό κύριο ρυθμιστικό σύστημα που εξελίχθηκε με σκοπό την καταπολέμηση πολλών προκλήσεων είτε εσωτερικούς είτε εξωτερικούς. που επηρεάζουν την ακεραιότητα των κυττάρων ή των ιστών. Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα παρέχει γρήγορες και αποτελεσματικές ανοσολογικές αντιδράσεις, αλλά στερείται διακριτικής ισχύος και μακροχρόνιας μνήμης. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί με την ακριβή αναγνώριση του αντιγόνου, το σχηματισμό μνήμης και τον πολλαπλασιασμό αυτών των κυττάρων που παρέχουν ανοσία ειδική για το αντιγόνο(Fulop et al., 2016)(Weyand and Goronzy, 2016)(Pawelec, 2017).

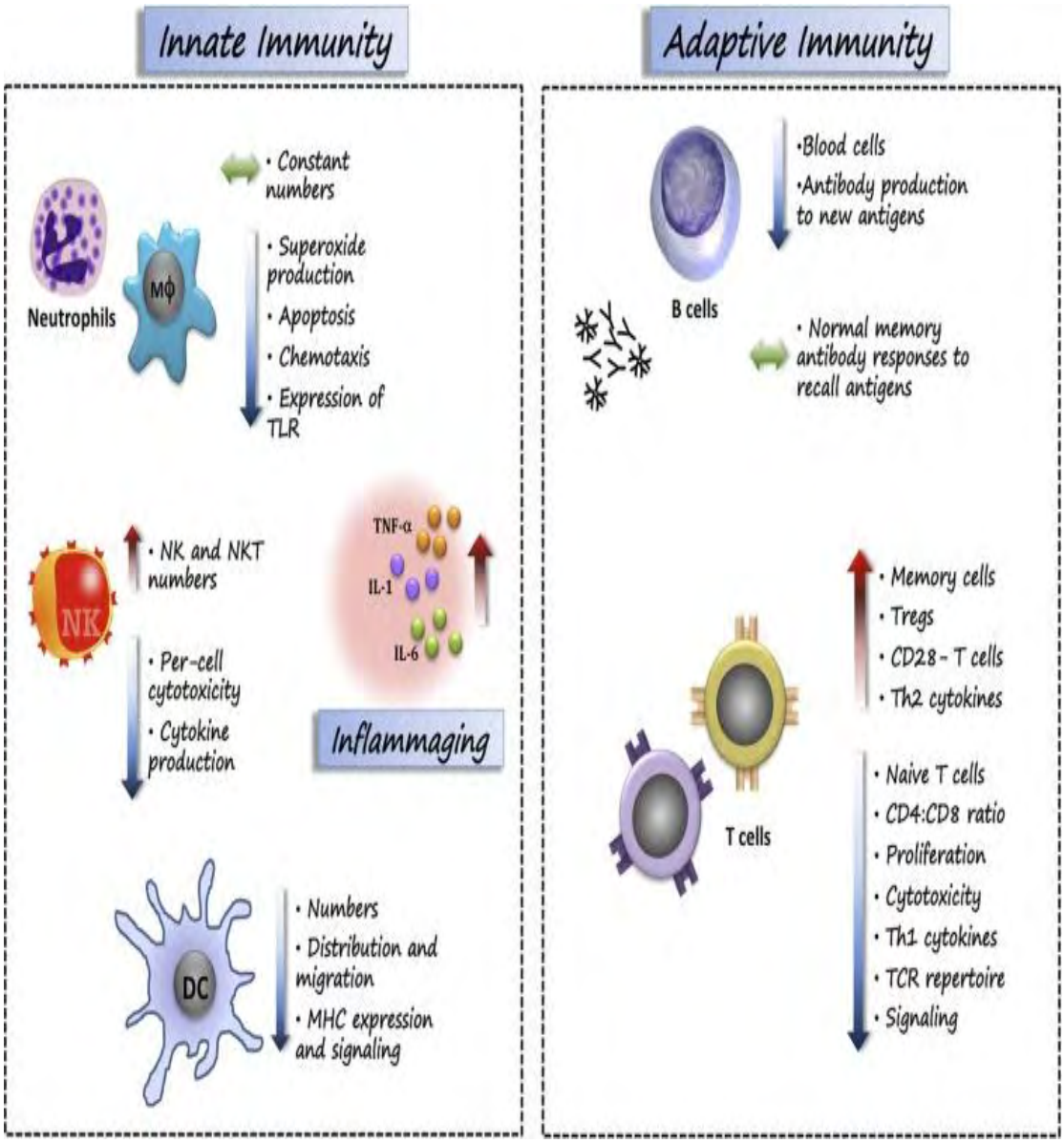
Η ανοσογήρανση συνεπάγεται με την αναδιαμόρφωση των αλλαγών στην οργάνωση και τη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζουν αρνητικά την υγεία των ηλικιωμένων ενηλίκων. Η ανοσογήρανση έχει συσχετιστεί με την αιτιολογία και την κλινική πορεία των περισσότερων (αν όχι όλων) ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη, της οστεοπόρωσης, του καρκίνου, των αυτοάνοσων διαταραχών, των μολυσματικών ασθενειών και με την μειωμένη απόκριση στα εμβόλια(Weyand and Goronzy, 2016)(Fulop et al., 2016).

Όπως καταδεικνύεται από διάφορες μελέτες σχετικά με τις αλλαγές που συμβαίνουν με τη γήρανση της έμφυτης ανοσίας, τα εμπλεκόμενα κύτταρα παρουσιάζουν μια βασική φλεγμονώδη δραστηριότητα που αποτελείται από αυξημένους υποδοχείς και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IL-1α / β, IL-6, IL-8 και TNFa, ενώ ταυτόχρονα αποκαλύπτεται μείωση στις λειτουργίες των τελεστών(Εικόνα 10)(Shaw et al., 2013)(Solana et al., 2012)(Baëhl et al., 2015)(Metcalf et al., 2015)(Müller et al., 2013).

Επιπλέον παρατηρείται η μείωση στις λειτουργίες των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων που περιλαμβάνουν τη μείωση στη χημειοταξία, στην ενδοκυτταρική θανάτωση βακτηριδίων, στη φαγοκυττάρωση, την τροποποίηση στην έκφραση TLR, που σχετίζεται με μεταβολές στην έκφραση πρωτεΐνης TLR στα μονοκύτταρα(Shaw et

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

al., 2013)(Solana et al., 2012)(Müller et al., 2013). Επίσης, πολλές μελέτες αναφέρουν την αύξηση των κυττάρων φυσικοί φονείς (NK) και NKT σε αντίθεση με τη μειωμένη κυτταροτοξική λειτουργία κατά τη γήρανση(Solana et al., 2012)(Müller et al., 2013)(Bauer and De la Fuente, 2016).



Εικόνα 10. Σχηματική απεικόνιση των διάφορων αλλαγών που διαδραματίζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσία κατά την ανοσογήρανση.(πηγή (Bauer and De la Fuente, 2016)

Σημαντικά για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος παρουσιάζονται τα δενδριτικά κύτταρα (DCs), καθώς σχηματίζουν μια απαραίτητη γέφυρα μεταξύ του έμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, που είναι υπεύθυνα για

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

την αναγνώριση μικροβιακών μορίων, τη λήψη και επεξεργασία παθογόνων αντιγόνων και την παρουσίασή τους σε Τ κύτταρα. Κατά την ανοσογήρανση παρατηρείται η μείωση των DCs και η έκπτωση της λειτουργίας του με σημαντικές επιπτώσεις τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσία(Solana et al., 2012)(Shaw et al., 2013)(Müller et al., 2013)(Agrawal et al., 2017)(Bauer and De la Fuente, 2016).

Όσον αφορά το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα οι αλλαγές θεωρούνται ιδιαίτερα στοχευμένες καθώς αναδιαμορφώνεται κατά τη διάρκεια της γήρανσης(Εικόνα 10). Στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα η εκδήλωση της ανοσογήρανσης χαρακτηρίζεται από την αύξηση των κύτταρων που θεωρούνται υπεύθυνα για τη διατήρηση της ανοσοποιητικής μνήμης σε σχέση με τα κύτταρα ικανά να αναλάβουν δράση. Οι καίριες σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές που συμβαίνουν στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, συμβάλλουν στη μειωμένη ανοσολογική προστασία έναντι λοιμώξεων και αποκρίσεων στον εμβολιασμό. Οι αλλαγές στα κύτταρα του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ικανότητα ανταπόκρισης στις διάφορες ανοσολογικές προκλήσεις(Müller et al., 2013)(Pawelec, 2018)(Bauer and De la Fuente, 2016).

Στο προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος παρουσιάζονται μεταβολές στην παραγωγή Β κυττάρων, στην ομοιόσταση και στην επιλογή που συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των Β κυττάρων που σχετίζονται με την ηλικία. Η παρατηρούμενη μειωμένη παραγωγή παρθένων Β κυττάρων από το μυελό των οστών στους ηλικιωμένους οδηγεί σε επέκταση των κυττάρων μνήμης από τον ομοιοστατικό πολλαπλασιασμό και τη συστολή της ποικιλομορφίας. Αποτέλεσμα αποτελεί η εμφάνιση συσσώρευσης των Β κυττάρων που σχετίζονται με την ηλικία και των αυτοαντιδραστικών αντισωμάτων(Dunn-Walters, 2016)(Siegrist and Aspinall, 2009)(Kogut et al., 2012)(Frasca et al., 2016).

Τα περιφερειακά Τ κύτταρα αναπτύσσουν βασικές φαινοτυπικές και λειτουργικές αλλαγές κατά τη γήρανση. Όσον αφορά τους υποπληθυσμούς των Τ-λεμφοκυττάρων, χαρακτηριστικό αποτελεί ότι η επίδραση της γήρανσης διαδραματίζει δύο κύριες αλλαγές: τη μείωση των παρθένων Τ κυττάρων που οδηγεί στη συρρίκνωση της ποικιλίας των TCR, και την αύξηση των Τ κυττάρων μνήμης που προκαλούνται από

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

διάφορες ανοσολογικές αποκρίσεις. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται λόγω μείωσης της δραστικότητας του θύμου αδένα όπου κατά την γήρανση παρουσιάζεται ατροφία και αντικατάσταση από λιπώδη ιστό και μείωση της ικανότητας αναγέννησης και δυναμικού διαφοροποίησης αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων λεμφοειδούς σειράς (HSC). Αυτό το φαινόμενο θεωρείται ως μία από τις πιο βασικές αλλαγές στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα με τη γήρανση(Yanes et al., 2017)(Müller et al., 2013)(Pawelec, 2018)(P. Chou and B. Effros, 2013)(Sprent and Surh, 2011)(Thomas et al., 2020).

Επιπλέον χαρακτηριστική μεταβολή στα Τ-κύτταρα αποτελεί ο αναστραμμένος λόγος $CD4^+/CD8^+$ Τ-κυττάρων. Ο ανεστραμμένος λόγος $CD4^+/CD8^+$ σε υγιείς ηλικιωμένους πληθυσμούς εξηγείται από τη μείωση του αριθμού των $CD4^+$ Τ κυττάρων, παράλληλα με τους αυξημένους αριθμούς $CD8^+$ Τ κυττάρων. Ωστόσο, άτομα με ανεστραμμένες αναλογίες Τ-κυττάρων $CD4^+/CD8^+$ (<1) έχουν παρουσιαστεί σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και σχετίζονται με μειωμένη ανοσία και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο λόγος $CD4^+/CD8^+$ σε υγιείς ενήλικες είναι περίπου 2:1 και η αντιστροφή αυτού του δείκτη έχει συσχετιστεί με χαρακτηριστικά πρόωρης ανοσογήρανσης σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, συμπεριλαμβανομένων παιδιών και ενηλίκων με HIV, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα, καθώς και μετά από εκδήλωση έντονου σωματικού και ψυχοκοινωνικού στρες(P. Chou and B. Effros, 2013)(Müller et al., 2013)(van der Geest et al., 2014).

Παράλληλα παρατηρείται αύξηση των CD28-Τ κυττάρων τόσο κατά τη γήρανση όσο και σε αρκετές αυτοάνοσες ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης, εμφανίζεται αύξηση των ρυθμιστικών Τ κυττάρων (Tregs), που χαρακτηρίζονται από έκφραση του CD25. Η ελαττωματική λειτουργία Tregs παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανοσογήρανση και σχετίζεται τόσο στην παθογένεση αυτοάνοσων νοσημάτων αλλά και με έναν αριθμό καρκίνων, καταστέλλοντας τις αποκρίσεις των Τ-κυττάρων. Δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αύξηση των Tregs με αυξημένη κατασταλτική λειτουργία μπορεί να αποτελέσει ένας σημαντικός παράγοντας στην έναρξη της ανοσογήρανσης κατά τη γήρανση(Ray and Yung, 2018)(Garg et al., 2014).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Επίσης κατά την ανοσογήρανση παρουσιάζεται μια μετατόπιση από τα προφίλ κυτοκίνης Th1 σε Th2 μετά την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, η οποία μπορεί να μετατοπίσει την ισορροπία μεταξύ των χημικών και των κυτταρικών ανοσοαποκρίσεων. Αυτό το αλλοιωμένο προφίλ κυτοκίνης είναι πιθανό λόγω αυξημένης αναλογίας Τ κυττάρων μνήμης προς παρθένα Τ κύτταρα(Müller et al., 2013)(van der Geest et al., 2014)(Sprent and Surh, 2011).

Ωστόσο, θα θεωρούνταν εσφαλμένο να επικρατήσει η άποψη ότι όλο το ανοσοποιητικό σύστημα γερνά και έτσι οι λειτουργίες, τα συστατικά του και οι αλληλεπιδράσεις τους μειώνονται στην έμφυτη και την προσαρμοστική ανοσία. Αντίθετα, θα πρέπει να θεωρείται ως αποτέλεσμα της συνεχούς προσαρμογής του σώματος στις επιδεινούμενες αλλαγές που συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, η ανοσογήρανση θα πρέπει να λαμβάνεται ως μια πολύ δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει τόσο απώλειες όσο και κέρδη στην ανοσολογική λειτουργία του οργανισμού(Fulop et al., 2018b)(Fulop et al., 2016).

Αποτέλεσμα των διαδικασιών που εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της γήρανσης, υποδηλώνει ότι η φλεγμονή της γήρανσης και η ανοσογήρανση εκδηλώνονται παράλληλα, σχηματίζοντας έναν φαύλο κύκλο αποτελώντας μία αμοιβαία διατηρούμενη κατάσταση όπου η ανοσογήρανση προκαλείται από φλεγμονή της γήρανσης και αντιστρόφως(Fulop et al., 2018b)(Fulop et al., 2016). Η παρατηρούμενη αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών που χαρακτηρίζει τη φλεγμονή της γήρανσης συμβάλλει στη μείωση της προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης και τελικά οδηγεί στην ανοσογήρανση. Επιπλέον, η μείωση της προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης ενισχύει τη διέγερση της έμφυτης ανοσοαπόκρισης (ως μέσο προστασίας του οργανισμού από λοιμώξεις στις περιπτώσεις κατά τις οποίες αποτυγχάνει η προσαρμοστική ανοσία), αποτέλεσμα που οδηγεί σε φλεγμονής της γήρανσης. Και οι δύο διαδικασίες είναι σημαντικές όχι μόνο ως αιτίες ανοσολογικών αλλαγών στους ηλικιωμένους αλλά και (ή ακόμη και κυρίως) λόγω των συνεπειών τους στον γηράσκοντα οργανισμό(Fulop et al., 2018b)(Fulop et al., 2016).

Επίσης, το γενετικό υπόβαθρο των γονιδίων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα συνδέονται με τη γήρανση και την μακροζωία. Τα γονίδια που σχετίζονται με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

τη γήρανση περιλαμβάνουν τα ίδια τα ανοσοποιητικά γονίδια όπως αυτά του αντιγόνου ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA)και άλλα που ρυθμίζουν την ανοσία όπως αυτά του υποδοχέα κυτταροκτόνου κυττάρου–ανασταλτικού κυττάρου (KIRs)(Ruan et al., 2014)(Naumova et al., 2011).

Λόγω του κεντρικού ρόλου των μορίων HLA στην ανάπτυξη ανοσίας και του εξαιρετικού βαθμού πολυμορφισμού των γονιδίων HLA, πολλές μελέτες συσχέτισης ανέδειξαν τον πιθανό αντίκτυπο αυτών των γονιδίων στην ανθρώπινη μακροζωία(Listì et al., 2010)(Ruan et al., 2014)(Naumova et al., 2011). Τα KIRs αποτελούν μια οικογένεια ρυθμιστικών μορίων που βρίσκονται σε κύτταρα NK. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας των κυττάρων NK μέσω των αλληλεπιδράσεων με τα μόρια HLA τάξης I. Πολυμορφισμοί των γονιδίων KIR έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την μακροζωία. Επίσης, μερικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό και παίζουν ρόλο στη γήρανση είναι ο CCR5Δ32 (rs333). Στο γονίδιο RANTES έχουν περιγραφεί δύο πολυμορφισμοί , ένας πολυμορφισμός (−403G / A, rs2107538), του οποίου το αλληλόμορφο αυξάνει τη μεταγραφική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα τα υψηλά επίπεδα RANTES στον ορό να ευνοούν μια προφλεγμονώδη κατάσταση, και τον πολυμορφισμό (Int1.1T/C , rs2280789) ο οποίος έχει συσχετιστεί με χαμηλή έκφραση RANTES και αντιφλεγμονώδη κατάσταση(Laplana and Fibla, 2012)(Naumova et al., 2011)(Listì et al., 2010).

4.2.4 ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ

Η αυτοφαγία είναι μια εξελικτικά συντηρημένη οδός όπου αποτελεί θεμελιώδης ενδοκυτταρική διαδικασία υπεύθυνη για τη λυσοσωμική αποδόμηση μικροοργανισμών μεταξύ των οποίων είναι οι ιοί, τα βακτήρια, οι μύκητες και τα πρωτόζωα, κατεστραμμένων οργανιδίων και κατεστραμμένων πρωτεϊνών που δεν μπορούν να αποικοδομηθούν από το πρωτεάσωμα. Η αυτοφαγία μπορεί επίσης να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στην έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, καθώς η αποτυχία απομάκρυνσης ενδοκυτταρικών τοξινών ή παθογόνων παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των κυττάρων και των ιστών, σε χρόνια φλεγμονή ή σε κυτταρικό θάνατο. Εκτός από τη λειτουργία της αποδόμησης, η αυτοφαγία μπορεί να ρυθμίσει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

την ισορροπία της κυτταρικής ενέργειας, καθώς όταν τα θρεπτικά συστατικά είναι λιγοστά επιτρέπει στα κύτταρα να επαναχρησιμοποιήσουν τα δικά τους συστατικά για ενέργεια.. Η αυτοφαγία μπορεί επίσης να εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων(Boya et al., 2013)(Singh and Cuervo, 2011)(Deretic et al., 2013)(Yin et al., 2018)(Feng et al., 2014)(Singh and Cuervo, 2011).

Ωστόσο, κατά την διαδικασία γήρανσης παρατηρείται μείωση της αυτοφαγικής ικανότητας που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση πρωτεϊνών και συσσώρευση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων που προκαλούν παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και οξειδωτικό στρες, συνεπάγοντας στην εκδήλωση έντονων προφλεγμονωδών αποκρίσεων και μιτοχονδριακών βλαβών(Yin et al., 2018)(Rubinsztein et al., 2011)(Feng et al., 2014).

Βάση πολλαπλών αναφορών ένα μεγάλο σύνολο πρωτεϊνών που απαιτούνται για την επαγωγή αυτοφαγίας όπως οι πρωτεΐνες ATG ή άλλες πρωτεΐνες, όπως η Sirtuin 1, κατέδειξαν ότι εμφανίζουν μειωμένη έκφραση σε ηλικιωμένους ιστούς και παρουσίασαν την ανάδειξη συσχέτισης της μείωσης λειτουργίας αυτοφαγίας κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Βάση των μελετών που διενεργήθηκαν σε διάφορα μοντέλα οργανισμών αποκάλυψε τη συσχέτιση με μειωμένη διάρκεια ζωής στο C. elegans. με μεταλλάξεις και απώλεια λειτουργίας των γονιδίων αυτοφαγίας Atg1, Atg7, Atg18 και Beclin-1. Επίσης, βάση ερευνών που διενεργήθηκαν στην Drosophila melanogaster αποκάλυψαν την σχέση μεταλλάξεων με μειωμένη έκφραση των γονιδίων Atg1 και Atg8 με τη μειωμένη διάρκεια ζωής(Simonsen et al., 2008)(Tóth et al., 2008).(Martinez-Lopez et al., 2015)(Hansen et al., 2018)(Levine and Kroemer, 2019)

Επίσης, σύμφωνα με μελέτες που διενεργήθηκαν ανέδειξαν ότι κατά τη γήρανση, η έκφραση των βασικών πρωτεϊνών σε ορισμένες οδούς σηματοδότησης είναι μειωμένη και η λειτουργία της αυτοφαγίας μειώνεται σημαντικά. Η παρατηρούμενη αυτή μείωση της λειτουργίας της αυτοφαγίας που σχετίζεται με την ηλικία πιθανότατα συμβάλλει τόσο στην ίδια τη διαδικασία γήρανσης όσο και στην ανάπτυξη ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως νευροεκφυλιστικές ασθένειες και καρκίνος αλλά και με την εκδήλωση φλεγμονωδών αντιδράσεων(Hansen et al., 2018)(Levine and Kroemer, 2019)(Salminen et al., 2012a).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Ο τρόπος με τον οποίο εκδηλώνεται η μειωμένη αυτοφαγική ικανότητα σε συνάρτηση με την ηλικία παραμένει ασαφής. Αν λάβουμε υπόψη την πολυπλοκότητα στην εκδήλωση του μηχανισμού της αυτοφαγίας, και τη πολυπαραγοντική φύση της διαδικασίας γήρανσης, είναι πιθανό οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αναστολή της λειτουργίας της αυτοφαγίας να είναι συνάμα πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί(Levine and Kroemer, 2019) (Yin et al., 2018).

Οι διαταραχές της αυτοφαγίας συνδέονται με πολλαπλές παθοφυσιολογικές διαδικασίες και σύνθετες ασθένειες στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, του καρκίνου, της φλεγμονής και των μεταβολικών και αναπτυξιακών διαταραχών. Πράγματι, η αυτοφαγία έχει βρεθεί ότι παίζει τέσσερις βασικούς ρόλους στις ανοσοαποκρίσεις στην ενδοκυτταρική απομάκρυνση παθογόνων, στην ανάπτυξη λεμφοκυττάρων, στην προφλεγμονώδη σηματοδότηση και εκκριτική οδό(Lim et al., 2014)(Liao et al., 2012)(Ueno and Komatsu, 2017)(Salminen et al., 2012a)(Singh and Cuervo, 2011)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει σαφώς ότι η διαταραχή της αυτοφαγικής λειτουργίας μπορεί να επάγει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Για παράδειγμα, η απώλεια πρωτεϊνών αυτοφαγίας, όπως η Atg16L1, ενισχύει την επαγόμενη από ενδοτοξίνη παραγωγή IL-1β. σε έρευνα που διενεργήθηκε σε μοντέλα οργανισμών όπως τα ποντίκια(Cadwell et al., 2008)(Saitoh et al., 2008). Επίσης, αποτελέσματα έρευνας καταδεικνύουν τον πιθανό ρόλο της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και του οξειδωτικού στρες στην παθολογία που σχετίζεται με την αυτοφαγία, καθώς η διαγραφή του γονιδίου Atg7 προκάλεσε μιτοχονδριακές διαταραχές, αυξημένη παραγωγή ROS και διάφορες αλλαγές στο μεταβολικό προφίλ, στο σκελετικό μυ ποντικού(Wu et al., 2009)(Levine and Kroemer, 2019). Επιπλέον, γενετικές μελέτες αποκάλυψαν ότι δύο γονίδια αυτοφαγίας, τα Atg16L1 και IRGM σχετίζονται με την παθογένεση της νόσου Crohn, μιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, και αυξημένης παραγωγής IL-1β και IL-18. Υπάρχουν αρκετοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να αυξήσουν την εμφάνιση φλεγμονώδους φαινοτύπου κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας της αυτοφαγίας που σχετίζεται με την ηλικία(Levine and Kroemer, 2019)(Nakahira et al., 2011). Χαρακτηριστική ιδιότητα αποτελεί ότι τα αυξημένα επίπεδα του ROS μπορούν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

να ενεργοποιήσουν τη σηματοδότηση NF-κΒ μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Η μείωση της αυτοφαγίκης λειτουργίας κατά τη γήρανση δημιουργεί προβλήματα στις κυτταρικές λειτουργίες που διεγείρουν τη σηματοδότηση NF-κΒ προκειμένου να προκαλέσουν άμεσα ή μέσω φλεγμονοσώματος φαινοτύπο σχετιζόμενο με την ηλικία(Levine and Kroemer, 2019)(Kroemer et al., 2010)

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονώδης σηματοδότηση μπορεί να καταστείλει την αυτοφαγία και συνεπώς να προκαλέσει αυτή την καταστροφική αλληλεπίδραση μεταξύ της αυτοφαγίας και των φλεγμονοσωμάτων. Για παράδειγμα, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α), μια φλεγμονώδης κυτοκίνη, μπορεί να προκαλέσει ή να καταστέλλει την αυτοφαγία με τρόπο που εξαρτάται από την ενεργοποίηση του Nf-κΒ. Παρουσία σηματοδότησης NF-κΒ, ο TNF-α ενεργοποιεί το mTOR, έναν κύριο αναστολέα αυτοφαγίας, ενώ σε κύτταρα που δεν έχουν ενεργοποίηση NF-κΒ, η θεραπεία με TNF-α διεγείρει την έκφραση του Beclin 1, ενός ενισχυτή της αυτοφαγίας(Levine and Kroemer, 2019)(Morgan and Liu, 2011)(Salminen et al., 2012a).

4.2.5 ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ DNA

Σε προηγούμενο κεφάλαιο έγινε αναφορά για τις γενετικές βλάβες που προκαλούνται κατά το πέρας της ηλικίας και το σημαντικό ρόλο που κατέχουν μεταξύ των ορόσημων της γήρανσης. Οι διάφορες βλάβες του προκαλούνται στο DNA οφείλονται τόσο σε ενδογενείς όσο και από εξωγενείς παράγοντες. Οι σημαντικότερες εκ των οποίων αποτελούν η πρόκληση μεταθέσεων, οι σημειακές μεταλλάξεις, η προσθήκη μέρους ή ολόκληρων χρωμοσωμάτων, η απώλεια μέρους ή ολόκληρων χρωμοσωμάτων, η διαταραχή γονιδίων λόγο ιών ή μεταθετών στοιχείων και η βράχυνση των τελομερών(Tsurumi and Li, 2012)(Ribezzo et al., 2016)(Tiwari and Wilson, 2019)(Nakad and Schumacher, 2016).

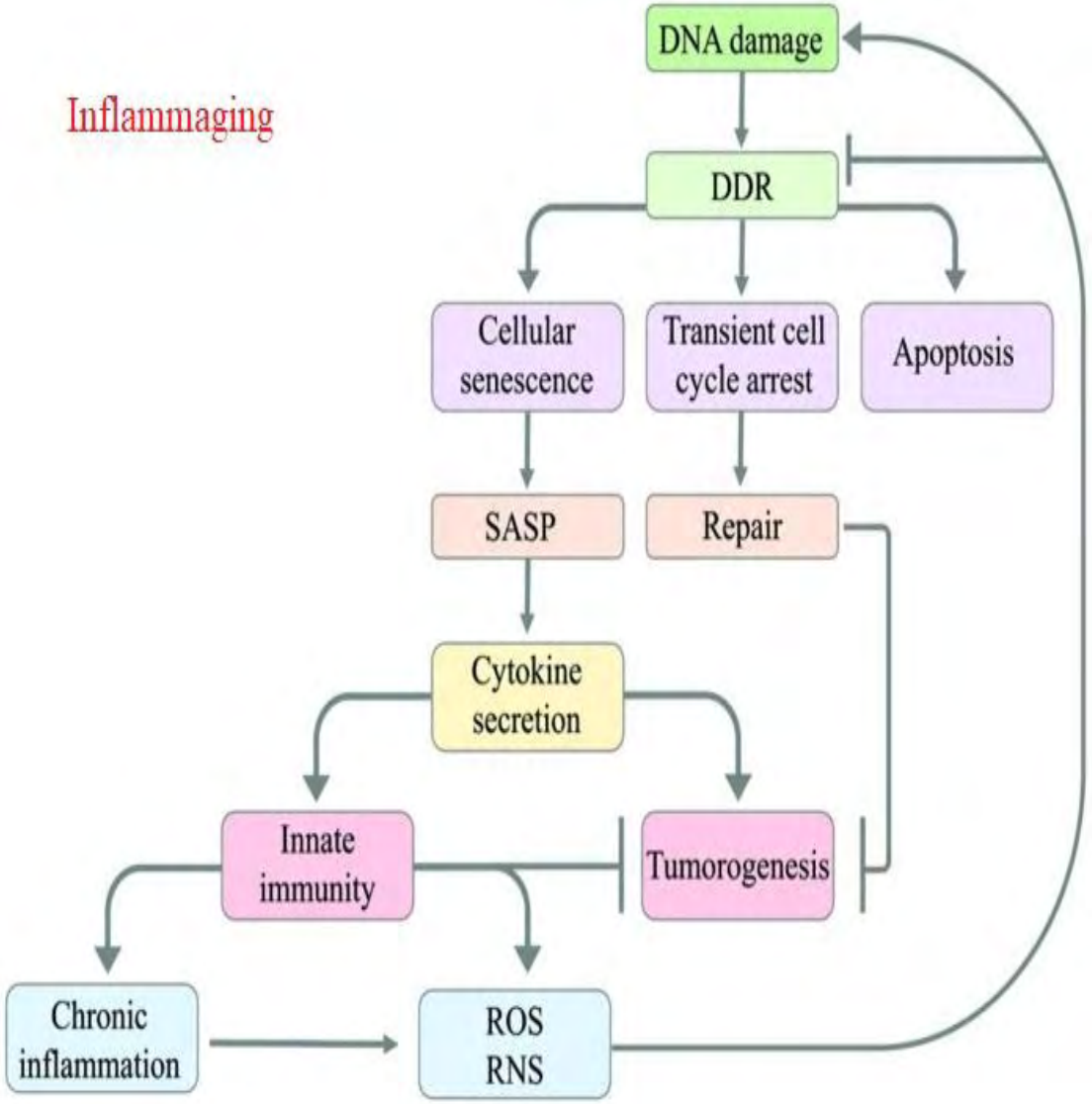
Με στόχο να ελαχιστοποιήσουν αυτές τις βλάβες, οι οργανισμοί έχουν αναπτύξει ένα πολύπλοκο δίκτυο μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA που καθίστανται συλλογικά ικανοί να αντιμετωπίσουν τις περισσότερες από τις βλάβες που προκαλούνται στο πυρηνικό DNA(Moskalev et al., 2013)(Ribezzo et al., 2016)(Vijg and Suh,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

2013)(Tiwari and Wilson, 2019). Επίσης, για την εξασφάλιση της γονιδιωματικής σταθερότητας σημαντικό ρόλο παίζουν ειδικοί μηχανισμοί απαραίτητοι για τη διατήρηση του κατάλληλου μήκους και της λειτουργικότητας των τελομερών όπως και για τη διασφάλιση της ακεραιότητας του μιτοχονδριακού DNA(Burkhalter et al., 2015)(Tiwari and Wilson, 2019).

Σημαντικός μηχανισμός για την επιδιόρθωση του DNA αποτελεί η απόκριση βλάβης του DNA (DNA damage response, DDR), καθώς είναι ένας εξελικτικά συντηρημένος καταρράκτης σηματοδότησης, που ενεργοποιείται από πρόκληση βλάβης του DNA, ο οποίος αποτρέπει τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό προστατεύοντας άμεσα τις πληροφορίες που περιέχονται στο γονιδίωμα και ο οποίος κατευθύνει το κύτταρο είτε προς την επιδιόρθωση του DNA, τη γήρανση ή την απόπτωση. Επίσης, θεωρείται ότι εκτός από αυτά τα καλά μελετημένα κυτταρικά αυτόνομα αποτελέσματα, επιπρόσθετα βάση μελετών υποστηρίζεται ότι ο καταρράκτης σηματοδότησης DDR μπορεί επίσης να λειτουργεί με παρακρινικό τρόπο, επηρεάζοντας έτσι τη βιολογία του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος(Εικόνα 11)(Malaquin et al., 2015)(Olivieri et al., 2015)(Malaquin et al., 2015).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239



Εικόνα 11. Η απόκριση βλάβης του DNA (DDR) οδηγεί σε απόπτωση, προσωρινή διακοπή του κυτταρικού κύκλου ή κυτταρική γήρανση. Αυξημένες αποκρίσεις DDR έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενός εκκριτικού φαινοτύπου που σχετίζεται με τη γήρανση (SASP) και την έκκριση κυτοκίνης που ενεργοποιεί το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα. Η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας συνεπάγεται με την παραγωγή ROS και μπορεί να προάγει τη χρόνια φλεγμονή.(τροποποίηση από (Nakad and Schumacher, 2016)

Παρά την μεγάλη επίτευξη αποτελεσματικότητας των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA, ορισμένες βλάβες στο DNA μπορεί να διαφύγουν της επισκευής οδηγώντας τελικά στη σταδιακή συσσώρευση βλαβών DNA στα κύτταρα. Επίσης, με τη σειρά του, η αργή αλλά σταθερή συσσώρευση κατεστραμμένων κυττάρων στους ιστούς αναμένεται να εντείνει τις αποκρίσεις DDR με την πάροδο του χρόνου. Παράλληλα, τα μεσολαβούμενα από DDR προφλεγμονώδη σήματα μπορεί να προκαλέσουν τη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

σηματοδότηση στα γειτονικά κύτταρα και ιστούς για την παρουσία κυττάρων με μειωμένη ακεραιότητα γονιδιώματος. Το τελευταίο ενεργοποιεί ένα φαύλο κύκλο επίμονων DDR και προφλεγμονωδών σημάτων που οδηγούν σε εκδήλωση χρόνιας φλεγμονής, δυσλειτουργίας ιστού και εκφυλισμού κατά την διάρκεια της γήρανσης, σε ασθενείς με ανεπάρκεια μηχανισμών επιδιόρθωσης DNA(Εικόνα 11). Το αποτέλεσμα της μόνιμης απόκρισης DDR ή συσσώρευσης βλάβης DNA λόγω της ανεπάρκειας των μηχανισμών επιδιόρθωσης είναι η ανάπτυξη διάφορων παθήσεων που εκδηλώνεται μέσω χρόνιας φλεγμονής, όπως σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις, σε σύνδρομα προγηρίας, σε φλεγμονώδης παθήσεις του εντέρου και στον καρκίνο(Ioannidou et al., 2016)(Cavanagh et al., 2012)(Rodier et al., 2009)(Malaquin et al., 2015)(Burtner and Kennedy, 2010)(Tiwari and Wilson, 2019)(Kawanishi et al., 2017)(Kubben and Misteli, 2017).

Οι αυξημένες αποκρίσεις DDR με την πάροδο του χρόνου έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μέσω της σηματοδότησης από εξωκυτταρικά σήματα επαγωγής ενός εκκριτικού φαινοτύπου που σχετίζεται με τη γήρανση (SASP). Η σηματοδότηση από DDR και σχετιζόμενων με SASP περιλαμβάνει μια ποικιλία βιολογικά ενεργών προφλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών, των χημειοκινών, των αυξητικών παραγόντων και των αντιδραστικού ειδών οξυγόνου (ROS)(Εικόνα 11). Ο ρόλος τους στη φλεγμονώδη απόκριση στη βλάβη των ιστών περιλαμβάνει διάφορους καίριους και ρυθμιστικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη δημιουργία του εκκριτικού φαινοτύπου, μεταξύ των οποίων είναι ο πυρηνικός παράγοντας προφλεγμονώδους μεταγραφής (NF) - kappa B (NF-kB) και το φλεγμονόσωμα. Το NF-kB προκαλεί μεταγραφικά μια ποικιλία διάφορων προφλεγμονωδών συστατικών SASP, όπως η ιντερλευκίνη IL -1, η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), οι οποίοι αποτελούν σημαντικοί αυτόνομοι κυτταρικοί ρυθμιστές γήρανσης και εκδήλωσης φλεγμονής. Τα συστατικά που εκκρίνονται κατά τον SASP, μέσω της λειτουργίας του φλεγμονοσώματος αποτελούν επίσης ικανά να διαδώσουν τη γήρανση παρακρινικά σε γειτονικά κύτταρα, τα οποία καθίστανται ικανά να αποκτήσουν το φαινότυπο SASP(Olivieri et al., 2015)(Rodier et al., 2009)(Malaquin et al., 2015)(Ioannidou et al., 2016).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Βάση των μελετών αναδεικνύεται ότι η γήρανση αποτελεί διαδικασία που παρουσιάζει εξαιρετική πολυπλοκότητα καθώς οφείλεται σε συσσώρευση επιβλαβών αλλαγών τόσο σε μοριακό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο. Επιπρόσθετα, η εκδήλωση της φλεγμονής της γήρανσης παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ανθρώπων και εμφανίζεται μεταβλητή μεταξύ διαφορετικών οργάνων και ιστών. Παράλληλα, η συνεχής συσσώρευση επιβλαβών αλλαγών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω της εμφάνισης σημαντικών ασθενειών που σχετίζονται με την εκδήλωση χρόνιας φλεγμονής κατά τη διάρκεια της γήρανσης.

Την τελευταία δεκαετία αυξάνεται συνεχόμενα η συσσώρευση δεδομένων μέσω της εφαρμογής νέων μεθόδων όπως η NGS (Next Generation Sequencing) και των μελετών GWAS (Genome- Wide Association Studies) για τη μελέτη της γενετικής βάσης της μακροζωίας και της υγιούς γήρανσης. Η εφαρμογή τους μας παρέχει σημαντικές βιολογικές και γενετικές γνώσεις για την ταυτοποίηση τόσο των μεταλλάξεων όσο και των περιοχών γονιδίων και πολυμορφισμών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση των χαρακτηριστικών τόσο της φλεγμονής όσο της γήρανσης. Παράλληλα, σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την εκδήλωση της φλεγμονής της γήρανσης αποτελεί η επίδραση των επιγενετικών μηχανισμών. Επομένως, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για κατανόηση του τρόπου ζωής και των περιβαλλοντικών παραγόντων που μπορούν να συμβάλλουν και να καθορίσουν το επίπεδο της μακροζωίας και της υγιούς γήρανσης.

Επιπρόσθετα, ο εντοπισμός των εκατοντάδων γονιδίων των οποίων η τροποποίηση είναι ικανή να παρατείνει τη διάρκεια ζωής σε μοντέλα οργανισμούς αποτελεί κοινή υπόθεση, ότι τα ίδια γονίδια θα διαδραματίσουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη γήρανση. Ωστόσο, μια τέτοια υπόθεση, αν και αποτελεί ενθαρρυντική, μπορεί να χαρακτηριστεί αρκετά απλοϊκή λόγω της πολυπλοκότητας και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του ανθρώπινου οργανισμού. Επομένως, παρόλο που οι μελέτες σε ζωικά μοντέλα αποτελούν γενικά αρκετά γόνιμο πεδίο, δεν μπορούν να υποκαταστήσουν τις μελέτες σε ανθρώπους και να προβλέψουν πλήρως την επίδραση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

των γονιδίων και των γονιδιακών παραλλαγών στην ανθρώπινη μακροζωία και μελέτη του φαινομένου της φλεγμονής της γήρανσης.

Σημαντική προσπάθεια για να προσδιοριστούν τα μοριακά και κυτταρικά χαρακτηριστικά της διαδικασίας της γήρανσης αποτελούν τα ορόσημα που έχουν καταγραφεί καθώς θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και συμβάλλουν στη διαδικασία της γήρανσης και παράλληλα μαζί καθορίζουν το φαινότυπο της γήρανσης. Επίσης, θεωρείται πιθανή η καταγραφή νέων σημαντικών ορόσημων της γήρανσης στο άμεσο μέλλον καθώς θα διερευνάται το φαινόμενο της γήρανσης μέσω νέων σύγχρονων προσεγγίσεων και μεθόδων.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξανόμενος αριθμός μελετών που έχουν καταλήξει στη διαπίστωση ότι η φλεγμονή συνδέεται με τη διαδικασία της γήρανσης καθώς η γήρανση χαρακτηρίζεται από χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή. Οι μηχανισμοί που προκαλούν την περίπλοκη διαδικασία που περιγράψαμε με τον σύνθετο όρο "Inflammaging" χαρακτηρίζονται από πολυπλοκότητα που συμβάλλει στην αδυναμία της επίτευξης πλήρους κατανόησής τους, επηρεάζοντας πολλούς κυτταρικούς, ανοσολογικούς, ακόμη και γενετικούς μηχανισμούς. Η πολυπαραγοντική αιτιολογία του φαινομένου αποτυπώνεται μέσω των μηχανισμών που αναλύσαμε όπως η αύξηση προφλεγμονωδών κυτοκινών, η αύξηση του οξειδωτικού στρες, η αυτοφαγία, η βλάβη του DNA, η ανοσογήρανση, και πιστεύεται ότι θα προστεθούν ακόμα περισσότεροι μηχανισμοί στο άμεσο μέλλον όσο το φαινόμενο μελετάται μέσω νέων μεθόδων και τεχνολογιών.

Επομένως, θα πρέπει η έρευνα να στραφεί στη βελτίωση της κατανόησης των διάφορων μηχανισμών που μπορούν να επιλύσουν ή να μετριάσουν το φαινόμενο της φλεγμονής στη γήρανση και των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Οι παρεμβάσεις που αυξάνουν τη μακροζωία σε ζωικά μοντέλα, παράλληλα μπορεί να προκαλέσουν μείωση των φλεγμονωδών δεικτών. Αφορούν τον περιορισμό θερμίδων όπου αποτελεί την πιο ισχυρή επέμβαση επέκτασης της διάρκειας ζωής στα περισσότερα ζωικά μοντέλα και σχετίζεται με μειωμένους φλεγμονώδεις βιοδείκτες(Xu et al., 2015). Επίσης, η φαρμακολογική αντιμετώπιση μπορεί να βασιστεί στη χρήση ραπαμυκίνης, που αποτελεί ειδικό αναστολέα του μηχανιστικού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

στόχου της ραπαμυκίνης (mTOR) σηματοδότησης με πολλά δραστικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας, όπου παράλληλα ρυθμίζει τη μακροζωία τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο και μπορεί βελτιώσει την επιβίωση και την υγεία σε ζωικά μοντέλα(Blagosklonny, 2017). Επιπλέον, η μετφορμίνη γνωστή για τις άμεσες αντιφλεγμονώδεις δράσεις της, πέρα από την κανονική της δραστικότητα στη μείωση της γλυκόζης, μεταξύ άλλων μπορεί να επιδράσει στη διάρκεια ζωής και την υγεία των ζώων(Barzilai, 2017)(Saisho, 2015)(Campbell et al., 2017)(Barzilai et al., 2016). Επίσης, η δράση της ασπιρίνης βελτιώνει τη διάρκεια ζωής στα ποντίκια. Επομένως, μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι οι διάφοροι μοριακοί οδοί αποτελούν ή έχουν τη δυνατότητα να αναπτυχθούν ως στόχοι φαρμάκων και να αποτελέσουν κλινικές παρεμβάσεις χρήσιμες για τη μείωση και τη ρύθμιση της φλεγμονής και μπορεί να έχουν ρόλο στην καθυστέρηση της έναρξης ή της θεραπείας ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Ωστόσο παραδόξως, οι υπερήλικες, παρά τα υψηλά επίπεδα των προφλεγμονωδών δεικτών, έχουν διαφύγει ή αναβάλλουν την έναρξη της νόσου, καθιστώντας δύσκολη την κατανόηση εάν η γήρανση της φλεγμονής αποτελεί ευεργετική ή επιζήμια. Σύμφωνα με μελέτες αυτό μπορεί να οφείλεται σε παράλληλη αύξηση αντιφλεγμονωδών επιπέδων(Salvioli et al., 2013). Οι περίπλοκες αυτές αλληλεπιδράσεις αποτυπώνουν την πολύπλευρη φύση της φλεγμονής της γήρανσης, καθιστώντας προς το παρόν δύσκολο να προσδιοριστεί πότε, πού και πόσο η φλεγμονή της γήρανσης εμφανίζει τα ευεργετικά ή αρνητικά αποτελέσματά της. Για αυτό το λόγο αποτελεί επιτακτική ανάγκη η πολυπαραγοντική προσέγγιση του φαινομένου μέσω νέων μεθόδων και προσεγγίσεων. Πρότασή μας θα ήταν οι παρεμβάσεις να επικεντρώνονταν στο αρχικό στάδιο της αύξησης των προφλεγμονωδών δεικτών. Η έρευνα για τη φλεγμονή της γήρανσης βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Επομένως, οι διάφοροι μηχανισμοί, οι βιοδείκτες, η μέθοδος αξιολόγησης, τα ερευνητικά μοντέλα και οι μέθοδοι παρέμβασης της φλεγμονής της γήρανσης δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Τέλος, η φλεγμονής της γήρανσης περιλαμβάνει κύτταρα, όργανα και ολόκληρο το σώμα και αυτό απαιτεί ένα ευρύ και ποικίλο εύρος ερευνητικών μελετών.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abadie, V., and Jabri, B. (2014). IL-15: A central regulator of celiac disease immunopathology. Immunol. Rev. *260*, 221–234.

Abais, J.M., Xia, M., Zhang, Y., Boini, K.M., and Li, P.L. (2015). Redox Regulation of NLRP3 Inflammasomes: ROS as Trigger or Effector? Antioxidants Redox Signal. *22*, 1111–1129.

Abe, K., Hashimoto, Y., Yatsushiro, S., Yamamura, S., Bando, M., Hiroshima, Y., Kido, J.I., Tanaka, M., Shinohara, Y., Ooie, T., et al. (2013). Simultaneous Immunoassay Analysis of Plasma IL-6 and TNF-α on a Microchip. PLoS One *8*.

Aggeletopoulou, I., Assimakopoulos, S.F., Konstantakis, C., and Triantos, C.C. (2018). Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. World J. Gastroenterol. *24*, 4093–4103.

Agrawal, A., Agrawal, S., and Gupta, S. (2017). Role of dendritic cells in inflammation and loss of tolerance in the elderly. Front. Immunol. *8*.

Ait-Oufella, H., Taleb, S., Mallat, Z., and Tedgui, A. (2011). Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. *31*, 969–979.

Akdis, M., Burgler, S., Crameri, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., et al. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: Receptors, functions, and roles in diseases. J. Allergy Clin. Immunol. *127*, 701-721.e70.

Almeida, N.C.C., Queiroz, M.A.F., Lima, S.S., Costa, I.B., Fossa, M.A.A., Vallinoto, A.C.R., De Oliveira Guimarães Ishak, M., and Ishak, R. (2019). Association of Chlamydia trachomatis, C. Pneumoniae, and IL-6 and IL-8 Gene Alterations with Heart Diseases. Front. Immunol. *10*.

Altinova, A.E., Yetkin, I., Akbay, E., Bukan, N., and Arslan, M. (2008). Serum IL-18 levels in patients with type 1 diabetes: Relations to metabolic control and microvascular complications. Cytokine *42*, 217–221.

Amor, S., Peferoen, L.A.N., Vogel, D.Y.S., Breur, M., van der Valk, P., Baker, D., and Van Noort, J.M. (2014). Inflammation in neurodegenerative diseases - an update. Immunology *142*, 151–166.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Andoh, A., Zhang, Z., Inatomi, O., Fujino, S., Deguchi, Y., Araki, Y., Tsujikawa, T., Kitoh, K., Kim-Mitsuyama, S., Takayanagi, A., et al. (2005). Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. Gastroenterology *129*, 969–984.

Anisimov, V. (2011). Rapamycin increases lifespan and inhibits spontaneous tumorigenesis in inbred female mice. Cell Cycle *10*, 4230–4236.

Anisimov, V.N., and Bartke, A. (2013). The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. *87*, 201–223.

Arancio, W., Pizzolanti, G., Genovese, S.I., Pitrone, M., and Giordano, C. (2014). Epigenetic involvement in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a mini-review. Gerontology *60*, 197–203.

Armanios, M. (2013). Telomeres and age-related disease: How telomere biology informs clinical paradigms. J. Clin. Invest. *123*, 996–1002.

Armanios, M., and Blackburn, E.H. (2012). The telomere syndromes. Nat. Rev. Genet. *13*, 693–704.

Austad, S.N. (2006). Why women live longer than men: Sex differences in longevity. Gend. Med. *3*, 79–92.

Austad, S.N., and Bartke, A. (2015). Sex Differences in Longevity and in Responses to Anti-Aging Interventions: A Mini-Review. Gerontology *62*, 40–46.

Baëhl, S., Garneau, H., Le Page, A., Lorrain, D., Viens, I., Svotelis, A., Lord, J.M., Phillips, A.C., Cabana, F., Larbi, A., et al. (2015). Altered neutrophil functions in elderly patients during a 6-month follow-up period after a hip fracture. Exp. Gerontol. *65*, 58–68.

Bai, L., Fang, H., Xia, S., Zhang, R., Li, L., Ochando, J., Xu, J., and Ding, Y. (2018). STAT1 activation represses IL-22 gene expression and psoriasis pathogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. *501*, 563–569.

Baker, D.J., Wijshake, T., Tchkonia, T., Lebrasseur, N.K., Childs, B.G., Van De Sluis, B., Kirkland, J.L., and Van Deursen, J.M. (2011). Clearance of p16 Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature *479*, 232–236.

Baker, D.J., Childs, B.G., Durik, M., Wijers, M.E., Sieben, C.J., Zhong, J., A. Saltness, R., Jeganathan, K.B., Verzosa, G.C., Pezeshki, A., et al. (2016). Naturally occurring p16 Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. Nature

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

530, 184–189.

Bartke, A. (2011). Single-gene mutations and healthy ageing in mammals. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. *366*, 28–34.

Bartke, A., Sun, L.Y., and Longo, V. (2013). Somatotropic signaling: Trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. Physiol. Rev. *93*, 571–598.

Bartke, A., List, E.O., and Kopchick, J.J. (2016). The somatotropic axis and aging: Benefits of endocrine defects. Growth Horm. IGF Res. *27*, 41–45.

Barzilai, N.R. (2017). Targeting aging with metformin (TAME). Innov. Aging *1*, 743–743.

Barzilai, N., Huffman, D.M., Muzumdar, R.H., and Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes *61*, 1315–1322.

Barzilai, N., Crandall, J.P., Kritchevsky, S.B., and Espeland, M.A. (2016). Metformin as a Tool to Target Aging. Cell Metab. *23*, 1060–1065.

Basile, G., Paffumi, I., D'Angelo, A.G., Figliomeni, P., Cucinotta, M.D., Pace, E., Ferraro, M., Saitta, S., Lasco, A., and Gangemi, S. (2012). Healthy centenarians show high levels of circulating interleukin-22 (IL-22). Arch. Gerontol. Geriatr. *54*, 459–461.

Bauer, M.E., and De la Fuente, M. (2016). The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. Mech. Ageing Dev. *158*, 27–37.

Bauernfeind, F.G., Horvath, G., Stutz, A., Alnemri, E.S., MacDonald, K., Speert, D., Fernandes-Alnemri, T., Wu, J., Monks, B.G., Fitzgerald, K.A., et al. (2009). Cutting Edge: NF-κB Activating Pattern Recognition and Cytokine Receptors License NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating NLRP3 Expression. J. Immunol. *183*, 787–791.

Beerman, I., Seita, J., Inlay, M.A., Weissman, I.L., and Rossi, D.J. (2014). Quiescent hematopoietic stem cells accumulate DNA damage during aging that is repaired upon entry into cell cycle. Cell Stem Cell *15*, 37–50.

Benayoun, B.A., Pollina, E.A., and Brunet, A. (2015). Epigenetic regulation of ageing: Linking environmental inputs to genomic stability. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. *16*, 593–610.

Berryman, D.E., Christiansen, J.S., Johannsson, G., Thorner, M.O., and

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Kopchick, J.J. (2008). Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: Lessons from animal models. Growth Horm. IGF Res. *18*, 455–471.

Bingol, B., Tea, J.S., Phu, L., Reichelt, M., Bakalarski, C.E., Song, Q., Foreman, O., Kirkpatrick, D.S., and Sheng, M. (2014). The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy. Nature *510*, 370–375.

Bitto, A., Wang, A.M., Bennett, C.F., and Kaeberlein, M. (2015). Biochemical genetic pathways that modulate aging in multiple species. Cold Spring Harb. Perspect. Med. *5*.

Bjedov, I. (2010). Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly Drosophila melanogaster. Cell Metab. *11*, 35–46.

Blagosklonny, M. V. (2017). From rapalogs to anti-aging formula. Oncotarget *8*, 35492–35507.

Bocklandt, S., Lin, W., Sehl, M.E., Sánchez, F.J., Sinsheimer, J.S., Horvath, S., and Vilain, E. (2011). Epigenetic predictor of age. PLoS One *6*.

Di Bona, D., Vasto, S., Capurso, C., Christiansen, L., Deiana, L., Franceschi, C., Hurme, M., Mocchegiani, E., Rea, M., Lio, D., et al. (2009). Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res. Rev. *8*, 36–42.

Booth, L.N., and Brunet, A. (2016). The Aging Epigenome. Mol. Cell *62*, 728–744.

Boya, P., Reggiori, F., and Codogno, P. (2013). Emerging regulation and functions of autophagy. Nat. Cell Biol. *15*, 713–720.

Brooks-Wilson, A.R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. Hum. Genet. *132*, 1323–1338.

Broughton, S., and Partridge, L. (2009). Insulin/IGF-like signalling, the central nervous system and aging. Biochem. J. *418*, 1–12.

Brown-Borg, H.M. (2009). Hormonal control of aging in rodents: The somatotropic axis. Mol. Cell. Endocrinol. *299*, 64–71.

Brown, K., Xie, S., Qiu, X., Mohrin, M., Shin, J., Liu, Y., Zhang, D., Scadden, D.T., and Chen, D. (2013). SIRT3 Reverses Aging-Associated Degeneration. Cell Rep. *3*, 319–327.

Broz, P., and Monack, D.M. (2011). Molecular mechanisms of inflammasome activation during microbial infections. Immunol. Rev. *243*, 174–190.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Brunet, A., and Berger, S.L. (2014). Epigenetics of aging and aging-related disease. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. *69*, 17–20.

Bruunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Hjelmborg, J.V.B., Pedersen, B.K., and Jeune, B. (2003). Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. Am. J. Med. *115*, 278–283.

Burke, J.D., and Young, H.A. (2019). IFN-Γ: A cytokine at the right time, is in the right place. Semin. Immunol. *43*, 101280.

Burkhalter, M.D., Rudolph, K.L., and Sperka, T. (2015). Genome instability of ageing stem cells-Induction and defence mechanisms. Ageing Res. Rev. *23*, 29–36.

Burtner, C.R., and Kennedy, B.K. (2010). Progeria syndromes and ageing: What is the connection? Nat. Rev. Mol. Cell Biol. *11*, 567–578.

Burton, P.R., Clayton, D.G., Cardon, L.R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., Kwiatkowski, D.P., McCarthy, M.I., Ouwehand, W.H., Samani, N.J., et al. (2007). Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Nat. Genet. *39*, 1329–1337.

Cadwell, K., Liu, J.Y., Brown, S.L., Miyoshi, H., Loh, J., Lennerz, J.K., Kishi, C., Kc, W., Carrero, J.A., Hunt, S., et al. (2008). A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. Nature *456*, 259–263.

Campbell, J.M., Bellman, S.M., Stephenson, M.D., and Lisy., K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res. Rev. *40*, 31–44.

Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G.J., Melov, S., Newman, J.C., and Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. Nature *571*, 183–192.

Candore, G., Caruso, C., and Colonna-Romano, G. (2010). Inflammation, genetic background and longevity. Biogerontology *11*, 565–573.

Cannizzo, E.S., Clement, C.C., Sahu, R., Follo, C., and Santambrogio, L. (2011). Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. J. Proteomics *74*, 2313–2323.

Capuano, F., Mülleder, M., Kok, R., Blom, H.J., and Ralser, M. (2014). Cytosine

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

DNA methylation is found in drosophila melanogaster but absent in saccharomyces cerevisiae, schizosaccharomyces pombe, and other yeast species. Anal. Chem. *86*, 3697–3702.

Capurso, C., Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, S.A., Capurso, A., and Panza, F. (2004). Interleukin 6-174 G/C promoter gene polymorphism and sporadic Alzheimer's disease: geographic allele and genotype variations in Europe. Exp. Gerontol. *39*, 1567–1573.

Cargill, M., Schrodi, S.J., Chang, M., Garcia, V.E., Brandon, R., Callis, K.P., Matsunami, N., Ardlie, K.G., Civello, D., Catanese, J.J., et al. (2007). A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am. J. Hum. Genet. *80*, 273–290.

Cavanagh, M.M., Weyand, C.M., and Goronzy, J.J. (2012). Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance. Curr. Opin. Immunol. *24*, 488–493.

Cederholm, T., Persson, M., Andersson, P., Stenvinkel, P., Nordfors, L., Madden, J., Vedin, I., Wretlind, B., Grimble, R.F., and Palmblad, J. (2007). Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients. J. Intern. Med. *262*, 215–223.

Cha, H.J., and Yim, H. (2013). The accumulation of DNA repair defects is the molecular origin of carcinogenesis. Tumor Biol. *34*, 3293–3302.

Chang, D., Nalls, M.A., Hallgrímsdóttir, I.B., Hunkapiller, J., Brug, M. van der, Cai, F., Kerchner, G.A., Ayalon, G., Bingol, B., Sheng, M., et al. (2017). A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. Nat. Genet. *49*, 1511–1516.

Chen, W.W., Zhang, X., and Huang, W.J. (2016). Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Mol. Med. Rep. *13*, 3391–3396.

Cheung, T.H., and Rando, T.A. (2013). Molecular regulation of stem cell quiescence. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. *14*, 329–340.

Cheung, P., Vallania, F., Warsinske, H.C., Donato, M., Schaffert, S., Chang, S.E., Dvorak, M., Dekker, C.L., Davis, M.M., Utz, P.J., et al. (2018). Single-Cell Chromatin Modification Profiling Reveals Increased Epigenetic Variations with Aging. Cell *173*, 1385-1397.e14.

Childs, B.G., Durik, M., Baker, D.J., and Van Deursen, J.M. (2015). Cellular

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. Nat. Med. *21*, 1424–1435.

Chistiakov, D.A., Sobenin, I.A., Revin, V. V., Orekhov, A.N., and Bobryshev, Y. V. (2014). Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. Biomed Res. Int. *2014*.

Chondrogianni, N., Georgila, K., Kourtis, N., Tavernarakis, N., and Gonos, E.S. (2015). 20S proteasome activation promotes life span extension and resistance to proteotoxicity in Caenorhabditis elegans. FASEB J. *29*, 611–622.

Colman, R.J., Beasley, T.M., Kemnitz, J.W., Johnson, S.C., Weindruch, R., and Anderson, R.M. (2014). Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. Nat. Commun. *5*.

Conboy, I.M., Conboy, M.J., and Rebo, J. (2015). Systemic problems: A perspective on stem cell aging and rejuvenation. Aging (Albany. NY). *7*, 754–765.

Cooper, M.E., and El-Osta, A. (2010). Epigenetics: Mechanisms and implications for diabetic complications. Circ. Res. *107*, 1403–1413.

Cosgrove, B.D., Gilbert, P.M., Porpiglia, E., Mourkioti, F., Lee, S.P., Corbel, S.Y., Llewellyn, M.E., Delp, S.L., and Blau, H.M. (2014). Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. Nat. Med. *20*, 255–264.

Croft, M. (2009). The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. Nat. Rev. Immunol. *9*, 271–285.

Cuervo, A.M., and Wong, E. (2014). Chaperone-mediated autophagy: Roles in disease and aging. Cell Res. *24*, 92–104.

Dai, L., Liu, D., Guo, H., Wang, Y., and Bai, Y. (2012). Association between polymorphism in the promoter region of Interleukin 6 (-174 G/C) and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. J. Neurol. *259*, 414–419.

Dang, W., Steffen, K.K., Perry, R., Dorsey, J.A., Johnson, F.B., Shilatifard, A., Kaeberlein, M., Kennedy, B.K., and Berger, S.L. (2009). Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. Nature *459*, 802–807.

Dasuri, K., Zhang, L., and Keller, J.N. (2013). Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. Free Radic. Biol. Med. *62*, 170–185.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Davoli, T., and de Lange, T. (2011). The Causes and Consequences of Polyploidy in Normal Development and Cancer. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. *27*, 585–610.

DeBalsi, K.L., Hoff, K.E., and Copeland, W.C. (2017). Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. Ageing Res. Rev. *33*, 89–104.

Deeks, S.G. (2011). HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. Annu. Rev. Med. *62*, 141–155.

Deretic, V., Saitoh, T., and Akira, S. (2013). Autophagy in infection, inflammation and immunity. Nat. Rev. Immunol. *13*, 722–737.

Van Deursen, J.M. (2014). The role of senescent cells in ageing. Nature *509*, 439–446.

Dhupkar, P., and Gordon, N. (2017). Interleukin-2: Old and new approaches to enhance immune-therapeutic efficacy. In Advances in Experimental Medicine and Biology, (Springer New York LLC), pp. 33–51.

Dinarello, C.A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu. Rev. Immunol. *27*, 519–550.

Doles, J., Storer, M., Cozzuto, L., Roma, G., and Keyes, W.M. (2012). Age-associated inflammation inhibits epidermal stem cell function. Genes Dev. *26*, 2144–2153.

Donmez, G., and Outeiro, T.F. (2013). SIRT1 and SIRT2: Emerging targets in neurodegeneration. EMBO Mol. Med. *5*, 344–352.

Dudakov, J.A., Hanash, A.M., and Van Den Brink, M.R.M. (2015). Interleukin-22: Immunobiology and pathology. Annu. Rev. Immunol. *33*, 747–785.

Duerr, R.H., Taylor, K.D., Brant, S.R., Rioux, J.D., Silverberg, M.S., Daly, M.J., Steinhart, A.H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., et al. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science (80-.). *314*, 1461–1463.

Dunn-Walters, D.K. (2016). The ageing human B cell repertoire: A failure of selection? Clin. Exp. Immunol. *183*, 50–56.

Duvallet, E., Semerano, L., Assier, E., Falgarone, G., and Boissier, M.C. (2011). Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. Ann. Med. *43*, 503–511.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A.J., and Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. *105*, 141–150.

Fabrizio, P., Pozza, F., Pletcher, S.D., Gendron, C.M., and Longo, V.D. (2001). Regulation of longevity and stress resistance by Sch9 in yeast. Science (80-.). *292*, 288–290.

Feng, Y., He, D., Yao, Z., and Klionsky, D.J. (2014). The machinery of macroautophagy. Cell Res. *24*, 24–41.

Fenimore, J., and Young, H.A. (2016). Regulation of IFN-γ expression. In Advances in Experimental Medicine and Biology, (Springer New York LLC), pp. 1–19.

Ferreira, S.T., Clarke, J.R., Bomfim, T.R., and De Felice, F.G. (2014). Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. *10*, S76-83.

Ferrucci, L., and Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat. Rev. Cardiol. *15*, 505–522.

Fontana, L., and Partridge, L. (2015). Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. Cell *161*, 106–118.

Fontana, L., Partridge, L., and Longo, V.D. (2010). Extending healthy life span-from yeast to humans. Science (80-.). *328*, 321–326.

Franceschi, C., and Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. *69*, S4–S9.

Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., and De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. Ann. N. Y. Acad. Sci. *908*, 244–254.

Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., Panourgia, M.P., Invidia, L., Celani, L., Scurti, M., et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech. Ageing Dev. *128*, 92–105.

Franceschi, C., Garagnani, P., Vitale, G., Capri, M., and Salvioli, S. (2017). Inflammaging and 'Garb-aging.' Trends Endocrinol. Metab. *28*, 199–212.

Franchi, L., Eigenbrod, T., Muñoz-Planillo, R., and Nuñez, G. (2009). The

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

inflammasome: A caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. Nat. Immunol. *10*, 241–247.

Frasca, D., and Blomberg, B.B. (2016). Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. Biogerontology *17*, 7–19.

Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., and Blomberg, B.B. (2016). The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. Vaccine *34*, 2834–2840.

Fritze, C.E., Verschueren, K., Strich, R., and Esposito, R.E. (1997). Direct evidence for SIR2 modulation of chromatin structure in yeast rDNA. EMBO J. *16*, 6495–6509.

Fulop, T., Dupuis, G., Baehl, S., Le Page, A., Bourgade, K., Frost, E., Witkowski, J.M., Pawelec, G., Larbi, A., and Cunnane, S. (2016). From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. Biogerontology *17*, 147–157.

Fulop, T., Witkowski, J.M., Olivieri, F., and Larbi, A. (2018a). The integration of inflammaging in age-related diseases. Semin. Immunol. *40*, 17–35.

Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Page, A. Le, Frost, E.H., Cohen, A.A., Witkowski, J.M., and Franceschi, C. (2018b). Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? Front. Immunol. *8*, 1.

Fushan, A.A., Turanov, A.A., Lee, S.G., Kim, E.B., Lobanov, A. V., Yim, S.H., Buffenstein, R., Lee, S.R., Chang, K.T., Rhee, H., et al. (2015). Gene expression defines natural changes in mammalian lifespan. Aging Cell *14*, 352–365.

Gabay, C., Lamacchia, C., and Palmer, G. (2010). IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat. Rev. Rheumatol. *6*, 232–241.

Gangemi, S., Basile, G., Monti, D., Merendino, R.A., Di Pasquale, G., Bisignano, U., Nicita-Mauro, V., and Franceschi, C. (2005). Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans. Mediators Inflamm. *2005*, 245–247.

Gao, S.J., Zhang, L., Lu, W., Wang, L., Chen, L., Zhu, Z., and Zhu, H.H. (2015). Interleukin-18 genetic polymorphisms contribute differentially to the susceptibility to Crohn's disease. World J. Gastroenterol. *21*, 8711–8722.

García-Prat, L., Martínez-Vicente, M., Perdiguero, E., Ortet, L., Rodríguez-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Ubreva, J., Rebollo, E., Ruiz-Bonilla, V., Gutarra, S., Ballestar, E., Serrano, A.L., et al. (2016). Autophagy maintains stemness by preventing senescence. Nature *529*, 37–42.

Garcia, D., and Shaw, R.J. (2017). AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. Mol. Cell *66*, 789–800.

Garg, S.K., Delaney, C., Toubai, T., Ghosh, A., Reddy, P., Banerjee, R., and Yung, R. (2014). Aging is associated with increased regulatory T-cell function. Aging Cell *13*, 441–448.

Garlanda, C., Dinarello, C.A., and Mantovani, A. (2013). The Interleukin-1 Family: Back to the Future. Immunity *39*, 1003–1018.

van der Geest, K.S.M., Abdulahad, W.H., Tete, S.M., Lorencetti, P.G., Horst, G., Bos, N.A., Kroesen, B.J., Brouwer, E., and Boots, A.M.H. (2014). Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4+ T cells. Exp. Gerontol. *60*, 190–196.

Gerli, R., Monti, D., Bistoni, O., M. Mazzone, A., Peri, G., Cossarizza, A., Di Gioacchino, M., E. F. Cesarotti, M., Doni, A., Mantovani, A., et al. (2001). Chemokines, sTNF-Rs and sCD30 serum levels in healthy aged people and centenarians. Mech. Ageing Dev. *121*, 37–46.

Giacconi, R., Cipriano, C., Albanese, F., Boccoli, G., Saba, V., Olivieri, F., Franceschi, C., and Mocchegiani, E. (2004). The - 174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. In Experimental Gerontology, (Exp Gerontol), pp. 621–628.

Giblin, W., Skinner, M.E., and Lombard, D.B. (2014). Sirtuins: Guardians of mammalian healthspan. Trends Genet. *30*, 271–286.

Gill, R., Tsung, A., and Billiar, T. (2010). Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. Free Radic. Biol. Med. *48*, 1121–1132.

Ginaldi, L., Di Benedetto, M.C., and De Martinis, M. (2005). Osteoporosis, inflammation and ageing. Immun. Ageing *2*, 14.

Glossmann, H.H., and Lutz, O.M.D. (2019). Metformin and Aging: A Review. Gerontology *65*, 581–590.

Goldman, R.D., Shumaker, D.K., Erdos, M.R., Eriksson, M., Goldman, A.E., Gordon, L.B., Gruenbaum, Y., Khuon, S., Mendez, M., Varga, R., et al. (2004). Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *101*, 8963–8968.

Gomes, A.P., Price, N.L., Ling, A.J.Y., Moslehi, J.J., Montgomery, M.K., Rajman, L., White, J.P., Teodoro, J.S., Wrann, C.D., Hubbard, B.P., et al. (2013). Declining NAD+ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. Cell *155*, 1624–1638.

Goya, R.G., Lehmann, M., Chiavellini, P., Canatelli-Mallat, M., Hereñú, C.B., and Brown, O.A. (2018). Rejuvenation by cell reprogramming: A new horizon in gerontology. Stem Cell Res. Ther. *9*.

Greer, E.L., Maures, T.J., Hauswirth, A.G., Green, E.M., Leeman, D.S., Maro, G.S., Han, S., Banko, M.R., Gozani, O., and Brunet, A. (2010). Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in C. elegans. Nature *466*, 383–387.

Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell *140*, 883–899.

Gudkov, A. V., and Komarova, E.A. (2016). p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation. Cold Spring Harb. Perspect. Med. *6*.

Guo, H., Callaway, J.B., and Ting, J.P.Y. (2015). Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat. Med. *21*, 677–687.

Hagerling, C., Casbon, A.J., and Werb, Z. (2015). Balancing the innate immune system in tumor development. Trends Cell Biol. *25*, 214–220.

Haigis, M.C., and Guarente, L.P. (2006). Mammalian sirtuins - Emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. Genes Dev. *20*, 2913–2921.

Han, S., and Brunet, A. (2012). Histone methylation makes its mark on longevity. Trends Cell Biol. *22*, 42–49.

Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell *144*, 646–674.

Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sadda, S.V., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J.B., Gao, Y., et al. (2013). Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. Mol. Cell *49*, 359–367.

Hansen, M., Rubinsztein, D.C., and Walker, D.W. (2018). Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

19, 579–593.

Harrison, D. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature *460*, 392–395.

Hartl, F.U., Bracher, A., and Hayer-Hartl, M. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. Nature *475*, 324–332.

Hasson, S.A., Fogel, A.I., Wang, C., MacArthur, R., Guha, R., Heman-Ackah, S., Martin, S., Youle, R.J., and Inglese, J. (2015). Chemogenomic Profiling of Endogenous PARK2 Expression Using a Genome-Edited Coincidence Reporter. ACS Chem. Biol. *10*, 1188–1197.

Haycock, P.C., Heydon, E.E., Kaptoge, S., Butterworth, A.S., Thompson, A., and Willeit, P. (2014). Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta- Analysis. BMJ *349*.

Heidenreich, B., Rachakonda, P.S., Hemminki, K., and Kumar, R. (2014). TERT promoter mutations in cancer development. Curr. Opin. Genet. Dev. *24*, 30–37.

Herranz, N., and Gil, J. (2018). Mechanisms and functions of cellular senescence. J. Clin. Invest. *128*, 1238–1246.

Herranz, D., Muñoz-Martin, M., Cañamero, M., Mulero, F., Martinez-Pastor, B., Fernandez-Capetillo, O., and Serrano, M. (2010). Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. Nat. Commun. *1*.

Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., and Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. Circ. Res. *118*, 535–546.

Herskovits, A.Z., and Guarente, L. (2014). SIRT1 in Neurodevelopment and Brain Senescence. Neuron *81*, 471–483.

Hirsch, E.C., Vyas, S., and Hunot, S. (2012). Neuroinflammation in Parkinson's disease. Park. Relat. Disord. *18*.

Hoffmann, S.C., Stanley, E.M., Darrin Cox, E., Craighead, N., DiMercurio, B.S., Koziol, D.E., Harlan, D.M., Kirk, A.D., and Blair, P.J. (2001). Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. Transplantation *72*, 1444–1450.

Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S.,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Culliford, D., and Perry, V.H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in alzheimer disease. Neurology *73*, 768–774.

Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. *14*.

Hotamisligil, G.S., Budavari, A., Murray, D., and Spiegelman, B.M. (1994). Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. J. Clin. Invest. *94*, 1543–1549.

Hotamisligil, G.S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M.F., and Spiegelman, B.M. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-α- and obesity-induced insulin resistance. Science (80-.). *271*, 665–668.

Houben, J.M.J., Giltay, E.J., Rius-Ottenheim, N., Hageman, G.J., and Kromhout, D. (2011). Telomere length and mortality in elderly men: The Zutphen Elderly Study. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. *66 A*, 38–44.

Hua, Y., Guo, X., Huang, Q., Kong, Y., and Lu, X. (2013). Association between interleukin-6 -174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. Int. J. Neurosci. *123*, 626–635.

Hwangbo, D.S., Garsham, B., Tu, M.P., Palmer, M., and Tatar, M. (2004). Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. Nature *429*, 562–566.

Invernizzi, P., Pasini, S., Selmi, C., Gershwin, M.E., and Podda, M. (2009). Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. J. Autoimmun. *33*, 12–16.

Ioannidou, A., Goulielmaki, E., and Garinis, G.A. (2016). DNA damage: From chronic inflammation to age-related deterioration. Front. Genet. *7*, 187.

Ishikura, T., Kanai, T., Uraushihara, K., Iiyama, R., Makita, S., Totsuka, T., Yamazaki, M., Sawada, T., Nakamura, T., Miyata, T., et al. (2003). Interleukin-18 overproduction exacerbates the development of colitis with markedly infiltrated macrophages in interleukin-18 transgenic mice. J. Gastroenterol. Hepatol. *18*, 960–969.

Johnson, S.C., Rabinovitch, P.S., and Kaeberlein, M. (2013). MTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nature *493*, 338–345.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Jung, T., Catalgol, B., and Grune, T. (2009). The proteasomal system. Mol. Aspects Med. *30*, 191–296.

Kalliolias, G.D., and Ivashkiv, L.B. (2016). TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. Nat. Rev. Rheumatol. *12*, 49–62.

Kane, A.E., and Sinclair, D.A. (2019). Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. *54*, 61–83.

Kapahi, P., Zid, B.M., Harper, T., Koslover, D., Sapin, V., and Benzer, S. (2004). Regulation of lifespan in Drosophila by modulation of genes in the TOR signaling pathway. Curr. Biol. *14*, 885–890.

Kapahi, P., Kaeberlein, M., and Hansen, M. (2017). Dietary restriction and lifespan: Lessons from invertebrate models. Ageing Res. Rev. *39*, 3–14.

Kaushik, S., and Cuervo, A.M. (2015). Proteostasis and aging. Nat. Med. *21*, 1406–1415.

Kawahara, T.L.A., Michishita, E., Adler, A.S., Damian, M., Berber, E., Lin, M., McCord, R.A., Ongaigui, K.C.L., Boxer, L.D., Chang, H.Y., et al. (2009). SIRT6 Links Histone H3 Lysine 9 Deacetylation to NF-κB-Dependent Gene Expression and Organismal Life Span. Cell *136*, 62–74.

Kawai, T., and Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on toll-like receptors. Nat. Immunol. *11*, 373–384.

Kawanishi, S., Ohnishi, S., Ma, N., Hiraku, Y., and Murata, M. (2017). Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis. Int. J. Mol. Sci. *18*.

Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., and He, Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. Int. J. Mol. Sci. *20*.

Kenyon, C.J. (2010a). The genetics of ageing. Nature *464*, 504–512.

Kenyon, C.J. (2010b). The genetics of ageing. Nature *464*, 504–512.

Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., and Tabtiang, R. (1993). A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. Nature *366*, 461–464.

Kinney, J.W., Bemiller, S.M., Murtishaw, A.S., Leisgang, A.M., Salazar, A.M., and Lamb, B.T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. Transl. Res. Clin. Interv. *4*, 575–590.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Kirkland, J.L., and Tchkonia, T. (2017). Cellular Senescence: A Translational Perspective. EBioMedicine *21*, 21–28.

Kitada, M., Ogura, Y., and Koya, D. (2016). The protective role of Sirt1 in vascular tissue: Its relationship to vascular aging and atherosclerosis. Aging (Albany. NY). *8*, 2290–2307.

Klaips, C.L., Jayaraj, G.G., and Hartl, F.U. (2018). Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. J. Cell Biol. *217*, 51–63.

Klar, A.J.S., Fogel, S., and Macleod, K. (1979). Mar1 - A regulator of the HMa and HMα loci in Saccharomyces cerevisiae. Genetics *93*, 37–50.

Klass, M.R. (1983). A method for the isolation of longevity mutants in the nematode Caenorhabditis elegans and initial results. Mech. Ageing Dev. *22*, 279–286.

Klein, S.L., and Flanagan, K.L. (2016). Sex differences in immune responses. Nat. Rev. Immunol. *16*, 626–638.

Koga, H., Kaushik, S., and Cuervo, A.M. (2011). Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. Ageing Res. Rev. *10*, 205–215.

Kogut, I., Scholz, J.L., Cancro, M.P., and Cambier, J.C. (2012). B cell maintenance and function in aging. Semin. Immunol. *24*, 342–349.

Kokaji, A.I., Hockley, D.L., and Kane, K.P. (2008). IL-15 Transpresentation Augments CD8 + T Cell Activation and Is Required for Optimal Recall Responses by Central Memory CD8 + T Cells . J. Immunol. *180*, 4391–4401.

Korovila, I., Hugo, M., Castro, J.P., Weber, D., Höhn, A., Grune, T., and Jung, T. (2017). Proteostasis, oxidative stress and aging. Redox Biol. *13*, 550–567.

Kritsilis, M., Rizou, S. V., Koutsoudaki, P.N., Evangelou, K., Gorgoulis, V.G., and Papadopoulos, D. (2018). Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. Int. J. Mol. Sci. *19*.

Kroemer, G., Mariño, G., and Levine, B. (2010). Autophagy and the Integrated Stress Response. Mol. Cell *40*, 280–293.

Kubben, N., and Misteli, T. (2017). Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. *18*, 595–609.

Labbadia, J., and Morimoto, R.I. (2015). The Biology of Proteostasis in Aging

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

and Disease. Annu. Rev. Biochem. *84*, 435–464.

Lambert, J.C., Ibrahim-Verbaas, C.A., Harold, D., Naj, A.C., Sims, R., Bellenguez, C., Jun, G., DeStefano, A.L., Bis, J.C., Beecham, G.W., et al. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat. Genet. *45*, 1452–1458.

Lan, J.F., Zhang, X., and Chen, D. (2015). Molecular mechanisms of dietary restriction in aging—insights from Caenorhabditis elegans research. Sci. China Life Sci. *58*, 352–358.

Landskron, G., Fuente, M.D. la, Thuwajit, P., Thuwajit, C., and Hermoso, M.A. (2014). Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. J. Immunol. Res. *2014*.

Lapasset, L., Milhavet, O., Prieur, A., Besnard, E., Babled, A., Ät-Hamou, N., Leschik, J., Pellestor, F., Ramirez, J.M., De Vos, J., et al. (2011). Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. Genes Dev. *25*, 2248–2253.

Laplana, M., and Fibla, J. (2012). Distribution of functional polymorphic variants of inflammation-related genes RANTES and CCR5 in long-lived individuals. Cytokine *58*, 10–13.

Laplante, M., and Sabatini, D.M. (2012). MTOR signaling in growth control and disease. Cell *149*, 274–293.

Larson, K., Yan, S.J., Tsurumi, A., Liu, J., Zhou, J., Gaur, K., Guo, D., Eickbush, T.H., and Li, W.X. (2012). Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. PLoS Genet. *8*.

Lauberth, S.M., Nakayama, T., Wu, X., Ferris, A.L., Tang, Z., Hughes, S.H., and Roeder, R.G. (2013). H3K4me3 interactions with TAF3 regulate preinitiation complex assembly and selective gene activation. Cell *152*, 1021–1036.

Lavasani, M., Robinson, A.R., Lu, A., Song, M., Feduska, J.M., Ahani, B., Tilstra, J.S., Feldman, C.H., Robbins, P.D., Niedernhofer, L.J., et al. (2012). Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. Nat. Commun. *3*, 608.

Lee, R., and Zhou, Y. (2017). Does Fertility or Mortality Drive Contemporary Population Aging? The Revisionist View Revisited. Popul. Dev. Rev. *43*, 285–

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

301.

Lee, Y., An, S.W.A., Artan, M., Seo, M., Hwang, A.B., Jeong, D.-E., Son, H.G., Hwang, W., Lee, D., Seo, K., et al. (2015). Genes and Pathways That Influence Longevity in Caenorhabditis elegans. In Aging Mechanisms, (Springer Japan), pp. 123–169.

Lee, Y.H., Harley, J.B., and Nath, S.K. (2006). Meta-analysis of TNF-α promoter - 308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. Eur. J. Hum. Genet. *14*, 364–371.

Lencel, P., and Magne, D. (2011). Inflammaging: The driving force in osteoporosis? Med. Hypotheses *76*, 317–321.

Leonardi, G.C., Accardi, G., Monastero, R., Nicoletti, F., and Libra, M. (2018). Ageing: From inflammation to cancer. Immun. Ageing *15*, 1–7.

Levine, B., and Kroemer, G. (2019). Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. Cell *176*, 11–42.

Li. X (2013). SIRT1 and Energy Metabolism. Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). *45*.

Li, J., Ebata, A., Dong, Y., Rizki, G., Iwata, T., and Siu, S.L. (2008). Caenorhabditis elegans HCF-1 functions in longevity maintenance as a DAF-16 regulator. PLoS Biol. *6*, 1870–1886.

Li, Y., Goronzy, J.J., and Weyand, C.M. (2018). DNA damage, metabolism and aging in pro-inflammatory T cells: Rheumatoid arthritis as a model system. Exp. Gerontol. *105*, 118–127.

Liao, X., Sluimer, J.C., Wang, Y., Subramanian, M., Brown, K., Pattison, J.S., Robbins, J., Martinez, J., and Tabas, I. (2012). Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis. Cell Metab. *15*, 545–553.

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., et al. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. Clin. Interv. Aging *13*, 757–772.

Lim, Y.M., Lim, H., Hur, K.Y., Quan, W., Lee, H.Y., Cheon, H., Ryu, D., Koo, S.H., Kim, H.L., Kim, J., et al. (2014). Systemic autophagy insufficiency compromises adaptation to metabolic stress and facilitates progression from obesity to diabetes. Nat. Commun. *5*.

Lin, M.J., Tang, L.Y., Reddy, M.N., and Shen, C.K.J. (2005). DNA

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

methyltransferase gene dDnmt2 and longevity of Drosophila. J. Biol. Chem. *280*, 861–864.

Lin, Q., Li, M., Fang, D., Fang, J., and Su, S.B. (2011). The essential roles of Toll-like receptor signaling pathways in sterile inflammatory diseases. Int. Immunopharmacol. *11*, 1422–1432.

Listì, F., Caruso, C., Colonna-Romano, G., Lio, D., Nuzzo, D., and Candore, G. (2010). HLA and KIR Frequencies in Sicilian Centenarians. Rejuvenation Res. *13*, 314–318.

Liu, G.H., Barkho, B.Z., Ruiz, S., Diep, D., Qu, J., Yang, S.L., Panopoulos, A.D., Suzuki, K., Kurian, L., Walsh, C., et al. (2011). Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Nature *472*, 221–227.

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., and Sun, S.C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct. Target. Ther. *2*, 17023.

Liu, W., Chang, C., Hu, H., and Yang, H. (2018). Interleukin-23: A new atherosclerosis target. J. Interf. Cytokine Res. *38*, 440–444.

Longo, V.D., Shadel, G.S., Kaeberlein, M., and Kennedy, B. (2012). Replicative and chronological aging in saccharomyces cerevisiae. Cell Metab. *16*, 18–31.

López-León, M., Outeiro, T.F., and Goya, R.G. (2017). Cell reprogramming: Therapeutic potential and the promise of rejuvenation for the aging brain. Ageing Res. Rev. *40*, 168–181.

López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging Longevity. Cell *153*, 1194–1217.

Low, K.C., and Tergaonkar, V. (2013). Telomerase: Central regulator of all of the hallmarks of cancer. Trends Biochem. Sci. *38*, 426–434.

Luo, X.Y., Qu, S.L., Tang, Z.H., Zhang, Y., Liu, M.H., Peng, J., Tang, H., Yu, K.L., Zhang, C., Ren, Z., et al. (2014). SIRT1 in cardiovascular aging. Clin. Chim. Acta *437*, 106–114.

Luy, M., and Gast, K. (2014). Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy. Gerontology *60*, 143–153.

Madabhushi, R., Pan, L., and Tsai, L.H. (2014). DNA damage and its links to neurodegeneration. Neuron *83*, 266–282.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Madeo, F., Zimmermann, A., Maiuri, M.C., and Kroemer, G. (2015). Essential role for autophagy in life span extension. J. Clin. Invest. *125*, 85–93.

Mah, A.Y., and Cooper, M.A. (2016). Metabolic regulation of natural killer cell IFN-γ production. Crit. Rev. Immunol. *36*, 131–147.

Malaquin, N., Carrier-Leclerc, A., Dessureault, M., and Rodier, F. (2015). DDR-mediated crosstalk between DNA-damaged cells and their microenvironment. Front. Genet. *5*, 12.

Mantovani, A. (2010a). Role of inflammatory cells and mediators in tumor invasion and metastasis. Cancer Metastasis Rev. *29*, 241.

Mantovani, A. (2010b). Molecular Pathways Linking Inflammation and Cancer. Curr. Mol. Med. *10*, 369–373.

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., and Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. Nature *454*, 436–444.

Mantovani, A., Garlanda, C., and Allavena, P. (2010). Molecular pathways and targets in cancer-related inflammation. Ann. Med. *42*, 161–170.

Martin-Montalvo, A., Mercken, E.M., Mitchell, S.J., Palacios, H.H., Mote, P.L., Scheibye-Knudsen, M., Gomes, A.P., Ward, T.M., Minor, R.K., Blouin, M.J., et al. (2013). Metformin improves healthspan and lifespan in mice. Nat. Commun. *4*.

Martinez-Lopez, N., Athonvarangkul, D., and Singh, R. (2015). Autophagy and aging. Adv. Exp. Med. Biol. *847*, 73–87.

Massagué, J., and Obenauf, A.C. (2016). Metastatic colonization by circulating tumour cells. Nature *529*, 298–306.

Matteini, A.M., Li, J., Lange, E.M., Tanaka, T., Lange, L.A., Tracy, R.P., Wang, Y., Biggs, M.L., Arking, D.E., Fallin, M.D., et al. (2014). Novel gene variants predict serum levels of the cytokines IL-18 and IL-1ra in older adults. Cytokine *65*, 10–16.

Mattison, J.A., Roth, G.S., Mark Beasley, T., Tilmont, E.M., Handy, A.M., Herbert, R.L., Longo, D.L., Allison, D.B., Young, J.E., Bryant, M., et al. (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. Nature *489*, 318–321.

McHugh, D., and Gil, J. (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J. Cell Biol. *217*, 65–77.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Medvedik, O., Lamming, D.W., Kim, K.D., and Sinclair, D.A. (2007). MSN2 and MSN4 link calorie restriction and TOR to sirtuin-mediated lifespan extension in Saccharomyces cerevisiae. PLoS Biol. *5*, 2330–2341.

Mehta, A.K., Gracias, D.T., and Croft, M. (2018). TNF activity and T cells. Cytokine *101*, 14–18.

Metcalf, T.U., Cubas, R.A., Ghneim, K., Cartwright, M.J., Grevenynghe, J. Van, Richner, J.M., Olagnier, D.P., Wilkinson, P.A., Cameron, M.J., Park, B.S., et al. (2015). Global analyses revealed age-related alterations in innate immune responses after stimulation of pathogen recognition receptors. Aging Cell *14*, 421–432.

Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., Gaudin, C., Peyrot, C., Vellas, B., Cesari, M., and Nourhashemi, F. (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J. Am. Med. Dir. Assoc. *14*, 877–882.

Miller, R. (2011). Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. *66*, 191–201.

Milman, S., Atzmon, G., Huffman, D.M., Wan, J., Crandall, J.P., Cohen, P., and Barzilai, N. (2014). Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. Aging Cell *13*, 769–771.

Minciullo, P.L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G., Morabito, N., Lasco, A., Gangemi, S., and Basile, G. (2016). Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). *64*, 111–126.

Mistriotis, P., Bajpai, V.K., Wang, X., Rong, N., Shahini, A., Asmani, M., Liang, M.S., Wang, J., Lei, P., Liu, S., et al. (2017). NANOG Reverses the Myogenic Differentiation Potential of Senescent Stem Cells by Restoring ACTIN Filamentous Organization and SRF-Dependent Gene Expression. Stem Cells *35*, 207–221.

Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P., and Malik, A.B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxidants Redox Signal. *20*, 1126–1167.

Molofsky, A. V., Slutsky, S.G., Joseph, N.M., He, S., Pardal, R., Krishnamurthy, J., Sharpless, N.E., and Morrison, S.J. (2006). Increasing p16INK4a expression

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. Nature *443*, 448–452.

Morgan, M.J., and Liu, Z.G. (2011). Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. Cell Res. *21*, 103–115.

Morimoto, R.I., and Cuervo, A.M. (2014). Proteostasis and the aging proteome in health and disease. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. *69*, S33–S38.

Moskalev, A.A., Shaposhnikov, M. V., Plyusnina, E.N., Zhavoronkov, A., Budovsky, A., Yanai, H., and Fraifeld, V.E. (2013). The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. Ageing Res. Rev. *12*, 661–684.

Moulton, V.R. (2018). Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. Front. Immunol. *9*, 2279.

Müezzinler, A., Zaineddin, A.K., and Brenner, H. (2013). A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. Ageing Res. Rev. *12*, 509–519.

Müller, L., Fülöp, T., and Pawelec, G. (2013). Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. Immun. Ageing *10*, 12.

Mundy, G.R. (2008). Osteoporosis and Inflammation. Nutr. Rev. *65*, S147–S151.

Munn, D.H., and Bronte, V. (2016). Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. Curr. Opin. Immunol. *39*, 1–6.

Murabito, J.M., Yuan, R., and Lunetta, K.L. (2012). The search for longevity and healthy aging genes: Insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. *67 A*, 470–479.

Nakad, R., and Schumacher, B. (2016). DNA damage response and immune defense: Links and mechanisms. Front. Genet. *7*, 147.

Nakahira, K., Haspel, J.A., Rathinam, V.A.K., Lee, S.J., Dolinay, T., Lam, H.C., Englert, J.A., Rabinovitch, M., Cernadas, M., Kim, H.P., et al. (2011). Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. Nat. Immunol. *12*, 222–230.

Narbonne, P. (2018). The effect of age on stem cell function and utility for

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

therapy. Cell Med. *10*, 215517901877375.
Naumova, E., Ivanova, M., and Pawelec, G. (2011). Immunogenetics of ageing. Int. J. Immunogenet. *38*, 373–381.
Newman, A.B., and Murabito, J.M. (2013). The epidemiology of longevity and exceptional survival. Epidemiol. Rev. *35*, 181–197.
Niu, X.L., Huang, Y., Gao, Y.L., Sun, Y.Z., Han, Y., Chen, H.D., Gao, X.H., and Qi, R.Q. (2019). Interleukin-18 exacerbates skin inflammation and affects microabscesses and scale formation in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis. Chin. Med. J. (Engl). *132*, 690–698.
Niu, Y.M., Weng, H., Zhang, C., Yuan, R.X., Yan, J.Z., Meng, X.Y., and Luo, J. (2015). Systematic Review by Multivariate Meta-analyses on the Possible Role of Tumor Necrosis Factor-α Gene Polymorphisms in Association with Ischemic Stroke. NeuroMolecular Med. *17*, 373–384.
Nussinovitch, U., and Shoenfeld, Y. (2012). The role of gender and organ specific autoimmunity. Autoimmun. Rev. *11*, A377–A385.
Ocampo, A., Reddy, P., Martinez-Redondo, P., Platero-Luengo, A., Hatanaka, F., Hishida, T., Li, M., Lam, D., Kurita, M., Beyret, E., et al. (2016). In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. Cell *167*, 1719-1733.e12.
Olivieri, F., Recchioni, R., Marcheselli, F., Marie Abbatecola, A., Santini, G., Borghetti, G., Antonicelli, R., and Domenico Procopio, A. (2013). Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: Potential Age-Related Mechanisms and Implications for Treatment. Curr. Pharm. Des. *19*, 1710–1719.
Olivieri, F., Albertini, M.C., Orciani, M., Ceka, A., Cricca, M., Procopio, A.D., and Bonafè, M. (2015). DNA damage response (DDR) and senescence: Shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging. Oncotarget *6*, 35509–35521.
Opresko, P.L., and Shay, J.W. (2017). Telomere-associated aging disorders. Ageing Res. Rev. *33*, 52–66.
P. Chou, J., and B. Effros, R. (2013). T Cell Replicative Senescence in Human Aging. Curr. Pharm. Des. *19*, 1680–1698.
Pagliari, D., Cianci, R., Frosali, S., Landolfi, R., Cammarota, G., Newton, E.E., and Pandolfi, F. (2013). The role of IL-15 in gastrointestinal diseases: A bridge

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

between innate and adaptive immune response. Cytokine Growth Factor Rev. *24*, 455–466.

Pal, S., and Tyler, J.K. (2016). Epigenetics and aging. Sci. Adv. *2*.

Pal, S., Bhattacharjee, A., Ali, A., Mandal, N.C., Mandal, S.C., and Pal, M. (2014). Chronic inflammation and cancer: Potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism. J. Inflamm. (United Kingdom) *11*, 23.

Palmer, A.K., Tchkonia, T., LeBrasseur, N.K., Chini, E.N., Xu, M., and Kirkland, J.L. (2015). Cellular senescence in type 2 diabetes: A therapeutic opportunity. Diabetes *64*, 2289–2298.

Palmeri, M., Misiano, G., Malaguarnera, M., Forte, G.I., Vaccarino, L., Milano, S., Scola, L., Caruso, C., Motta, M., Maugeri, D., et al. (2012). Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians. J. Immunoass. Immunochem. *33*, 82–90.

Palomo, J., Dietrich, D., Martin, P., Palmer, G., and Gabay, C. (2015). The interleukin (IL)-1 cytokine family - Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine *76*, 25–37.

Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T.F., and Camici, G.G. (2017). The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. J. Am. Coll. Cardiol. *69*, 1952–1967.

Patidar, M., Yadav, N., and Dalai, S.K. (2016). Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. Cytokine Growth Factor Rev. *31*, 49–59.

Patrick, U.P. (2018). Support Ratios and Demographic Dividends: Estimates for the World. Shap. Cult. Peace a Multilater. World 19–21.

Paudel, S., Sharma, P., and Puri, N. (2019). Immunosenescence, Inflammaging, and Their Implications for Cancer and Anemia. In Models, Molecules and Mechanisms in Biogerontology, (Springer Singapore), pp. 297–319.

Pawelec, G. (2017). Immunosenescence and cancer. Biogerontology *18*, 717–721.

Pawelec, G. (2018). Age and immunity: What is “immunosenescence”? Exp. Gerontol. *105*, 4–9.

Pawelec, G., Goldeck, D., and Derhovanessian, E. (2014). Inflammation,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

ageing and chronic disease. Curr. Opin. Immunol. *29*, 23–28.

Perez-Rivera, J.A., Pabon-Osuna, P., Cieza-Borrella, C., Martin-Herrero, F., Gonzalez-Porras, J.R., and Gonzalez-Sarmiento, R. (2012). Prognostic value of telomere length in acute coronary syndrome. Mech. Ageing Dev. *133*, 695–697.

Pérez, V.I., Buffenstein, R., Masamsetti, V., Leonard, S., Salmon, A.B., Mele, J., Andziak, B., Yang, T., Edrey, Y., Friguet, B., et al. (2009). Protein stability and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *106*, 3059–3064.

Phaniendra, A., Jestadi, D.B., and Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. Indian J. Clin. Biochem. *30*, 11–26.

Picca, A., Lezza, A.M.S., Leeuwenburgh, C., Pesce, V., Calvani, R., Landi, F., Bernabei, R., and Marzetti, E. (2017). Fueling inflamm-aging through mitochondrial dysfunction: Mechanisms and molecular targets. Int. J. Mol. Sci. *18*.

Pinho, S., and Frenette, P.S. (2019). Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. *20*, 303–320.

Piotrowski, P., Wudarski, M., Sowińska, A., Olesińska, M., and Jagodziński, P.P. (2015). TNF-308 G/A polymorphism and risk of systemic lupus erythematosus in the Polish population. Mod. Rheumatol. *25*, 719–723.

Prattichizzo, F., Giuliani, A., Ceka, A., Rippo, M.R., Bonfigli, A.R., Testa, R., Procopio, A.D., and Olivieri, F. (2015). Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Clin. Epigenetics *7*.

Prattichizzo, F., V, D.N., L, L.S., AD, P., F, O., and A, C. (2016). “Inflammaging” as a Druggable Target: A Senescence-Associated Secretory Phenotype-Centered View of Type 2 Diabetes. Oxid. Med. Cell. Longev. *2016*.

Puzianowska-Kuźnicka, M., Owczarz, M., Wieczorowska-Tobis, K., Nadrowski, P., Chudek, J., Slusarczyk, P., Skalska, A., Jonas, M., Franek, E., and Mossakowska, M. (2016). Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study. Immun. Ageing *13*.

Rachner, T.D., Khosla, S., and Hofbauer, L.C. (2011). Osteoporosis: Now and

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

the future. Lancet *377*, 1276–1287.

Ramji, D.P., and Davies, T.S. (2015). Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. Cytokine Growth Factor Rev. *26*, 673–685.

Rautela, J., and Huntington, N.D. (2017). IL-15 signaling in NK cell cancer immunotherapy. Curr. Opin. Immunol. *44*, 1–6.

Ray, D., and Yung, R. (2018). Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. Clin. Immunol. *196*, 59–63.

Ray, P.D., Huang, B.W., and Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Cell. Signal. *24*, 981–990.

Rea, I.M., Maxwell, L.D., McNerlan, S.E., Alexander, H.D., Curran, M.D., Middleton, D., and Ross, O.A. (2013). Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR) haplogroups A and B track with Natural Killer Cells and Cytokine Profile in Aged Subjects: Observations from Octo/Nonagenarians in the Belfast Elderly Longitudinal Free-living Aging STudy (BELFAST). Immun. Ageing *10*.

Rea, I.M., Gibson, D.S., McGilligan, V., McNerlan, S.E., Denis Alexander, H., and Ross, O.A. (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. Front. Immunol. *9*.

Rezuș, E., Cardoneanu, A., Burlui, A., Luca, A., Codreanu, C., Tamba, B.I., Stanciu, G.D., Dima, N., Bădescu, C., and Rezuș, C. (2019). The link between inflammaging and degenerative joint diseases. Int. J. Mol. Sci. *20*.

Ribezzo, F., Shiloh, Y., and Schumacher, B. (2016). Systemic DNA damage responses in aging and diseases. Semin. Cancer Biol. *37–38*, 26–35.

Rippo, M.R., Olivieri, F., Monsurrò, V., Prattichizzo, F., Albertini, M.C., and Procopio, A.D. (2014). MitomiRs in human inflamm-aging: A hypothesis involving miR-181a, miR-34a and miR-146a. Exp. Gerontol. *56*, 154–163.

Robida-Stubbs, S. (2012). TOR signaling and rapamycin influence longevity by regulating SKN-1/Nrf and DAF-16/FoxO. Cell Metab. *15*, 713–724.

Rodier, F., and Campisi, J. (2011). Four faces of cellular senescence. J. Cell Biol. *192*, 547–556.

Rodier, F., Coppé, J.P., Patil, C.K., Hoeijmakers, W.A.M., Muñoz, D.P., Raza, S.R., Freund, A., Campeau, E., Davalos, A.R., and Campisi, J. (2009).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. Nat. Cell Biol. *11*, 973–979.

Rogina, B., and Helfand, S.L. (2004). Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *101*, 15998–16003.

Ronnebaum, S.M., Wu, Y., McDonough, H., and Patterson, C. (2013). The Ubiquitin Ligase CHIP Prevents SirT6 Degradation through Noncanonical Ubiquitination. Mol. Cell. Biol. *33*, 4461–4472.

Roubenoff, R., Parise, H., Payette, H.A., Abad, L.W., D'Agostino, R., Jacques, P.F., Wilson, P.W.F., Dinarello, C.A., and Harris, T.B. (2003). Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study. Am. J. Med. *115*, 429–435.

Roy, B., Yuan, L., Lee, Y., Bharti, A., Mitra, A., and Shivashankar, G. V. (2020). Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *117*, 10131–10141.

Roy, M., Reddy, P.H., Iijima, M., and Sesaki, H. (2015). Mitochondrial division and fusion in metabolism. Curr. Opin. Cell Biol. *33*, 111–118.

Ruan, Q., Qian, F., and Yu, Z. (2014). Effects of polymorphisms in immunity-related genes on the immune system and successful aging. Curr. Opin. Immunol. *29*, 49–55.

Rubinsztein, D.C., Mariño, G., and Kroemer, G. (2011). Autophagy and aging. Cell *146*, 682–695.

Russell, S.J., and Kahn, C.R. (2007). Endocrine regulation of ageing. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. *8*, 681–691.

Saisho, Y. (2015). Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. Endocrine, Metab. Immune Disord. Targets *15*, 196–205.

Saitoh, T., Fujita, N., Jang, M.H., Uematsu, S., Yang, B.G., Satoh, T., Omori, H., Noda, T., Yamamoto, N., Komatsu, M., et al. (2008). Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1β production. Nature *456*, 264–268.

Salminen, A., and Kaarniranta, K. (2012). AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. Ageing

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Res. Rev. *11*, 230–241.

Salminen, A., Hyttinen, J.M.T., and Kaarniranta, K. (2011). AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: Impact on healthspan and lifespan. J. Mol. Med. *89*, 667–676.

Salminen, A., Kaarniranta, K., and Kauppinen, A. (2012a). Inflammaging: Disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. Aging (Albany. NY). *4*, 166–175.

Salminen, A., Ojala, J., Kaarniranta, K., and Kauppinen, A. (2012b). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress activate inflammasomes: impact on the aging process and age-related diseases. Cell. Mol. Life Sci. *69*, 2999–3013.

Salvioli, S., Monti, D., Lanzarini, C., Conte, M., Pirazzini, C., Giulia Bacalini, M., Garagnani, P., Giuliani, C., Fontanesi, E., Ostan, R., et al. (2013). Immune System, Cell Senescence, Aging and Longevity - Inflamm-Aging Reappraised. Curr. Pharm. Des. *19*, 1675–1679.

Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., and Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res. *1813*, 878–888.

Schultz, M.B., and Sinclair, D.A. (2016). When stem cells grow old: Phenotypes and mechanisms of stem cell aging. Dev. *143*, 3–14.

Scola, L., Candore, G., Colonna-Romano, G., Crivello, A., Forte, G.I., Paolisso, G., Franceschi, C., Lio, D., and Caruso, C. (2005). Study of the association with - 330T/G IL-2 in a population of centenarians from Centre and South Italy. Biogerontology *6*, 425–429.

Sebastian-Valverde, M., and Pasinetti, G.M. (2020). The NLRP3 Inflammasome as a Critical Actor in the Inflammaging Process. Cells *9*.

Sedimbi, S.K., Hägglöf, T., and Karlsson, M.C.I. (2013). IL-18 in inflammatory and autoimmune disease. Cell. Mol. Life Sci. *70*, 4795–4808.

Sen, P., Shah, P.P., Nativio, R., and Berger, S.L. (2016). Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. Cell *166*, 822–839.

Shaw, A.C., Goldstein, D.R., and Montgomery, R.R. (2013). Age-dependent dysregulation of innate immunity. Nat. Rev. Immunol. *13*, 875–887.

Shay, J.W. (2018). Telomeres and aging. Curr. Opin. Cell Biol. *52*, 1–7.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Shen, H.M., and Tergaonkar, V. (2009). NFκB signaling in carcinogenesis and as a potential molecular target for cancer therapy. Apoptosis *14*, 348–363.

Shen, H., Goodall, J.C., and Hill Gaston, J.S. (2009). Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. *60*, 1647–1656.

Shumaker, D.K., Dechat, T., Kohlmaier, A., Adam, S.A., Bozovsky, M.R., Erdos, M.R., Eriksson, M., Goldman, A.E., Khuon, S., Collins, F.S., et al. (2006). Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *103*, 8703–8708.

Siebold, A.P., Banerjee, R., Tie, F., Kiss, D.L., Moskowitz, J., and Harte, P.J. (2010). Polycomb Repressive Complex 2 and Trithorax modulate Drosophila longevity and stress resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *107*, 169–174.

Siegrist, C.A., and Aspinall, R. (2009). B-cell responses to vaccination at the extremes of age. Nat. Rev. Immunol. *9*, 185–194.

Simonsen, A., Cumming, R.C., Brech, A., Isakson, P., Schubert, D.R., and Finley, K.D. (2008). Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult Drosophila. Autophagy *4*, 176–184.

Sinclair, D.A., and Guarente, L. (2014). Small-Molecule Allosteric Activators of Sirtuins. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. *54*, 363–380.

Singh, R., and Cuervo, A.M. (2011). Autophagy in the cellular energetic balance. Cell Metab. *13*, 495–504.

Sinnett, S.E., and Brenman, J.E. (2016). The Role of AMPK in Drosophila melanogaster. EXS *107*, 389–401.

Smith, J.S., and Boeke, J.D. (1997). An unusual form of transcriptional silencing in yeast ribosomal DNA. Genes Dev. *11*, 241–254.

Soerensen, M., Dato, S., Tan, Q., Thinggaard, M., Kleindorp, R., Beekman, M., Suchiman, H.E.D., Jacobsen, R., McGue, M., Stevnsner, T., et al. (2013). Evidence from case-control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in APOE, CETP, and IL6 with human longevity. Age (Omaha). *35*, 487–500.

Solana, R., Tarazona, R., Gayoso, I., Lesur, O., Dupuis, G., and Fulop, T. (2012). Innate immunosenescence: Effect of aging on cells and receptors of the

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

innate immune system in humans. Semin. Immunol. *24*, 331–341.

Solinas, G., Marchesi, F., Garlanda, C., Mantovani, A., and Allavena, P. (2010). Inflammation-mediated promotion of invasion and metastasis. Cancer Metastasis Rev. *29*, 243–248.

Spoto, B., Mattace-Raso, F., Sijbrands, E., Leonardis, D., Testa, A., Pisano, A., Pizzini, P., Cutrupi, S., Parlongo, R.M., D'Arrigo, G., et al. (2015). Association of IL-6 and a functional polymorphism in the IL-6 gene with cardiovascular events in patients with CKD. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. *10*, 232–240.

Sprent, J., and Surh, C.D. (2011). Normal T cell homeostasis: The conversion of naive cells into memory-phenotype cells. Nat. Immunol. *12*, 478–484.

Suh, Y., Atzmon, G., Cho, M.O., Hwang, D., Liu, B., Leahy, D.J., Barzilai, N., and Cohen, P. (2008). Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *105*, 3438–3442.

Suliman, H.B., and Piantadosi, C.A. (2016). Mitochondrial quality control as a therapeutic target. Pharmacol. Rev. *68*, 20–48.

Sun, N., Youle, R.J., and Finkel, T. (2016). The Mitochondrial Basis of Aging. Mol. Cell *61*, 654–666.

Sun, Y., Lu, Y., Li, T., Xie, L., Deng, Y., Li, S., and Qin, X. (2015). Interferon gamma +874T/A polymorphism increases the risk of hepatitis virus-related diseases: Evidence from a meta-analysis. PLoS One *10*.

Sutterwala, F.S., Haasken, S., and Cassel, S.L. (2014). Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1319*, 82–95.

Swanson, E.C., Manning, B., Zhang, H., and Lawrence, J.B. (2013). Higher-order unfolding of satellite heterochromatin is a consistent and early event in cell senescence. J. Cell Biol. *203*, 929–942.

Swindell, W.R. (2012). Dietary restriction in rats and mice: A meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. Ageing Res. Rev. *11*, 254–270.

Tang, Y., and Cai, D. (2013). Hypothalamic inflammation and GnRH in aging development. Cell Cycle *12*, 2711–2712.

Tasselli, L., Zheng, W., and Chua, K.F. (2017). SIRT6: Novel Mechanisms and Links to Aging and Disease. Trends Endocrinol. Metab. *28*, 168–185.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Tavakolpour, S., and Sali, S. (2016). Tumor necrosis factor-α-308 G/A polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Hepat. Mon. *16*, 33537.

Tawo, R., Pokrzywa, W., Kevei, É., Akyuz, M.E., Balaji, V., Adrian, S., Höhfeld, J., and Hoppe, T. (2017). The Ubiquitin Ligase CHIP Integrates Proteostasis and Aging by Regulation of Insulin Receptor Turnover. Cell *169*, 470-482.e13.

Tchkonia, T., Zhu, Y., Van Deursen, J., Campisi, J., and Kirkland, J.L. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: Therapeutic opportunities. J. Clin. Invest. *123*, 966–972.

Teixeira, M. de C., Sanchez-Lopez, E., Espina, M., Garcia, M.L., Durazzo, A., Lucarini, M., Novellino, E., Souto, S.B., Santini, A., and Souto, E.B. (2019). Sirtuins and SIRT6 in carcinogenesis and in diet. Int. J. Mol. Sci. *20*.

Thomas, R., Wang, W., and Su, D.M. (2020). Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. Immun. Ageing *17*.

Tissenbaum, H.A., and Guarente, L. (2001). Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in Caenorhabditis elegans. Nature *410*, 227–230.

Tiwari, V., and Wilson, D.M. (2019). DNA Damage and Associated DNA Repair Defects in Disease and Premature Aging. Am. J. Hum. Genet. *105*, 237–257.

Tonet, A.C., Karnikowski, M., Moraes, C.F., Gomes, L., Karnikowski, M.G.O., Córdova, C., and Nóbrega, O.T. (2008). Association between the - 174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. Brazilian J. Med. Biol. Res. *41*, 47–53.

Tóth, M.L., Sigmond, T., Borsos, É., Barna, J., Erdélyi, P., Takács-Vellai, K., Orosz, L., Kovács, A.L., Csikós, G., Sass, M., et al. (2008). Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in Caenorhabditis elegans. Autophagy *4*, 330–338.

Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M.A., Valle, N.R. Del, and Huang, P. (2008). Redox regulation of cell survival. Antioxidants Redox Signal. *10*, 1343–1374.

Trepanowski, J.F., Canale, R.E., Marshall, K.E., Kabir, M.M., and Bloomer, R.J. (2011). Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: A summary of available findings. Nutr. J.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

10, 107.

Tsurumi, A., and Li, W.X. (2012). Global heterochromatin loss: A unifying theory of aging? Epigenetics *7*, 680–688.

Turner, K., Vasu, V., and Griffin, D. (2019). Telomere Biology and Human Phenotype. Cells *8*, 73.

Uciechowski, P., and Dempke, W.C.M. (2020). Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. Oncology *98*, 131–137.

Ueno, T., and Komatsu, M. (2017). Autophagy in the liver: Functions in health and disease. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. *14*, 170–184.

Ulgherait, M., Rana, A., Rera, M., Graniel, J., and Walker, D.W. (2014). AMPK modulates tissue and organismal aging in a non-cell-autonomous manner. Cell Rep. *8*, 1767–1780.

United Nations (2019). Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2019(ST/ESA/SER.A/444).

Varshavsky, A. (2012). The Ubiquitin System, an Immense Realm. Annu. Rev. Biochem. *81*, 167–176.

Vasto, S., Candore, G., Balistreri, C.R., Caruso, M., Colonna-Romano, G., Grimaldi, M.P., Listi, F., Nuzzo, D., Lio, D., and Caruso, C. (2007). Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. Mech. Ageing Dev. *128*, 83–91.

Vellai, T., Takacs-Vellai, K., Zhang, Y., Kovacs, A.L., Orosz, L., and Müller, F. (2003). Influence of TOR kinase on lifespan in C. elegans. Nature *426*, 620.

Vijg, J., and Suh, Y. (2013). Genome Instability and Aging. Annu. Rev. Physiol. *75*, 645–668.

Vilchez, D., Saez, I., and Dillin, A. (2014). The role of protein clearance mechanisms in organismal ageing and age-related diseases. Nat. Commun. *5*, 1–13.

Wa¸troba, M., and Szukiewicz, D. (2016). The role of sirtuins in aging and age-related diseases. Adv. Med. Sci. *61*, 52–62.

Wahlestedt, M., Erlandsson, E., Kristiansen, T., Lu, R., Brakebusch, C., Weissman, I.L., Yuan, J., Martin-Gonzalez, J., and Bryder, D. (2017). Clonal reversal of ageing-associated stem cell lineage bias via a pluripotent intermediate. Nat. Commun. *8*.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Wallace, D.C. (2010). Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. Environ. Mol. Mutagen. *51*, 440–450.

Wang, T. (2015). TNF-alpha G308A Polymorphism and the Susceptibility to Alzheimer's Disease: An Updated Meta-analysis. Arch. Med. Res. *46*, 24-30.e1.

Wei, X., Leung, B.P., Arthur, H.M.L., McInnes, I.B., and Liew, F.Y. (2001). Reduced Incidence and Severity of Collagen-Induced Arthritis in Mice Lacking IL-18. J. Immunol. *166*, 517–521.

Weyand, C.M., and Goronzy, J.J. (2016). Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets. In Annals of the American Thoracic Society, (American Thoracic Society), pp. S422–S428.

Weyand, C.M., Yang, Z., and Goronzy, J.J. (2014). T-cell aging in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. *26*, 93–100.

Willeit, P., Willeit, J., Brandstätter, A., Ehrlenbach, S., Mayr, A., Gasperi, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Reindl, M., Kronenberg, F., et al. (2010a). Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. *30*, 1649–1656.

Willeit, P., Willeit, J., Mayr, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Brandstätter, A., Kronenberg, F., and Kiechl, S. (2010b). Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. JAMA - J. Am. Med. Assoc. *304*, 69–75.

Wolf, D., and Ley, K. (2019). Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ. Res. *124*, 315–327.

Wolf, J., Rose-John, S., and Garbers, C. (2014). Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. Cytokine *70*, 11–20.

Wolk, K., Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., and Sabat, R. (2010). Biology of interleukin-22. Semin. Immunopathol. *32*, 17–31.

Wright, W.E., Piatyszek, M.A., Rainey, W.E., Byrd, W., and Shay, J.W. (1996). Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. Dev. Genet. *18*, 173–179.

Wu, J.J., Quijano, C., Chen, E., Liu, H., Cao, L., Fergusson, M.M., Rovira, I.I., Gutkind, S., Daniels, M.P., Komatsu, M., et al. (2009). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress mediate the physiological impairment induced

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

by the disruption of autophagy. Aging (Albany. NY). *1*, 425–437.

Wu, R.A., Dagdas, Y.S., Yilmaz, S.T., Yildiz, A., and Collins, K. (2015). Single-molecule imaging of telomerase reverse transcriptase in human telomerase holoenzyme and minimal RNP complexes. Elife *4*.

Wu, Z., Sun, Y., Zhu, S., Tang, S., Liu, C., and Qin, W. (2016). Association of interferon gamma +874T/A polymorphism and leukemia risk a meta-analysis. Med. (United States) *95*.

Xia, S., Zhang, X., Zheng, S., Khanabdali, R., Kalionis, B., Wu, J., Wan, W., and Tai, X. (2016). An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. J. Immunol. Res. *2016*, 8426874.

Xu, X.M., Ning, Y.C., Wang, W.J., Liu, J.Q., Bai, X.Y., Sun, X.F., Cai, G.Y., and Chen, X.M. (2015). Anti-inflamm-aging effects of long-term caloric restriction via overexpression of SIGIRR to inhibit NF-κB signaling pathway. Cell. Physiol. Biochem. *37*, 1257–1270.

Yanes, R.E., Gustafson, C.E., Weyand, C.M., and Goronzy, J.J. (2017). Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. Semin. Hematol. *54*, 33–38.

Yang, X., Qiu, M.T., Hu, J.W., Jiang, F., Li, M., Wang, J., Zhang, Q., Yin, R., and Xu, L. (2013). Association of Interleukin-18 Gene Promoter -607 C>A and -137G>C Polymorphisms with Cancer Risk: A Meta-Analysis of 26 Studies. PLoS One *8*.

Yin, H., Wu, H., Chen, Y., Zhang, J., Zheng, M., Chen, G., Li, L., and Lu, Q. (2018). The Therapeutic and Pathogenic Role of Autophagy in Autoimmune Diseases. Front. Immunol. *9*, 1512.

Yu, L., Wang, L., and Chen, S. (2010). Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. J. Cell. Mol. Med. *14*, 2592–2603.

Yuan, H., Su, L., and Chen, W.Y. (2013). The emerging and diverse roles of sirtuins in cancer: A clinical perspective. Onco. Targets. Ther. *6*, 1399–1416.

Zampieri, M., Ciccarone, F., Calabrese, R., Franceschi, C., Bürkle, A., and Caiafa, P. (2015). Reconfiguration of DNA methylation in aging. Mech. Ageing Dev. *151*, 60–70.

Zeng, L., Yang, Y., Hu, Y., Sun, Y., Du, Z., Xie, Z., Zhou, T., and Kong, W. (2014). Age-related decrease in the mitochondrial sirtuin deacetylase Sirt3

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

expression associated with ROS accumulation in the auditory cortex of the mimetic aging rat model. PLoS One *9*, e88019.

Zhang, G., Li, J., Purkayastha, S., Tang, Y., Zhang, H., Yin, Y., Li, B., Liu, G., and Cai, D. (2013a). Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-β, NF-κB and GnRH. Nature *497*, 211–216.

Zhang, J., Rane, G., Dai, X., Shanmugam, M.K., Arfuso, F., Samy, R.P., Lai, M.K.P., Kappei, D., Kumar, A.P., and Sethi, G. (2016). Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. Ageing Res. Rev. *25*, 55–69.

Zhang, W., Chen, Y., Wang, Y., Liu, P., Zhang, M., Zhang, C., Hu, F.B., and Hui, R. (2013b). Short telomere length in blood leucocytes contributes to the presence of atherothrombotic stroke and haemorrhagic stroke and risk of post-stroke death. Clin. Sci. *125*, 27–36.

Zhang, W., Li, J., Suzuki, K., Qu, J., Wang, P., Zhou, J., Liu, X., Ren, R., Xu, X., Ocampo, A., et al. (2015). A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. Science (80-.). *348*, 1160–1163.

Zheng, Y., Valdez, P.A., Danilenko, D.M., Hu, Y., Sa, S.M., Gong, Q., Abbas, A.R., Modrusan, Z., Ghilardi, N., De Sauvage, F.J., et al. (2008). Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. Nat. Med. *14*, 282–289.

Zhuang, L., Ma, W., Cai, D., Zhong, H., and Sun, Q. (2013). Associations between tumor necrosis factor-α polymorphisms and risk of psoriasis: A meta-analysis. PLoS One *8*.

Zou, Q., Zhao, Y., Wang, Y., Fang, Y., and Liu, Y. (2019). Associations between IL-23R gene polymorphisms and the susceptibility of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol. *47*, 951–956.

Zou, Y.F., Feng, X.L., Tao, J.H., Su, H., Pan, F.M., Liao, F.F., Fan, Y., and Ye, D.Q. (2011). Meta-analysis of TNF-α promoter -308A/G polymorphism and SLE susceptibility in Asian populations. Rheumatol. Int. *31*, 1055–1064.

Zuo, L., Prather, E.R., Stetskiv, M., Garrison, D.E., Meade, J.R., Peace, T.I., and Zhou, T. (2019). Inflammaging and oxidative stress in human diseases: From molecular mechanisms to novel treatments. Int. J. Mol. Sci. *20*.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
20/04/2024 19:17:24 EEST - 18.218.171.239