

# IMPACTUL STRESSULUI OXIDATIV ASUPRA ÎMBĂTRÂNIRII CREIERULUI

T. Papacocea<sup>1</sup>, Raluca Papacocea<sup>2</sup>, Anca Bădărău<sup>2</sup>, Magda Buraga<sup>2</sup>, Cătălina Ciornei<sup>2</sup>,  
A. Papacocea<sup>3</sup>, Irina Stoian<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clinica de Neurochirurgie, Spitalul de Urgență "Sf. Pantelimon", București

<sup>2</sup> Departamentul de Fiziologie, UMF "Carol Davila", București

<sup>3</sup> Clinica de Microneurochirurgie, Institutul de Boli Cerebrovasculare, București

<sup>4</sup> Catedra de Biochimie, UMF "Carol Davila", București

## Cuvinte cheie

creier, îmbătrânire, stress oxidativ, neurogeneză, radicali liberi

Îmbătrânirea creierului este un proces complex ce determină o serie de modificări anatomice, chimice și funcționale. La nivel structural au loc modificări neomogene, deoarece nu toate zonele creierului sunt afectate în egală măsură. Aceste modificări sunt rezultatul intervenției unor factori endogeni și exogeni.

Ca proces general, îmbătrânirea este influențată de o serie de gene, mai importante fiind cele care controlează sinteza hormonului de creștere, a proteinelor de histocompatibilitate și a apolipoproteinei E. Un rol important în procesul îmbătrânirii îi este atribuit ADN-ului mitocondrial ale cărui leziuni cresc proporțional cu vârsta în neuroni. Acumularea de mutații ale ADN-ului mitocondrial pare a fi un factor major în procesul de îmbătrânire. O parte dintre aceste mutații sunt induse de creșterea concentrației de radicali liberi de oxigen, fenomen accentuat cu vârsta. La nivel celular, radicalii liberi ai oxigenului modulează variate semnale intracelulare accelerând mitogeneza și senescența celulară prematură.

Stressul psihic reprezintă un trigger important al stressului oxidativ, fiind responsabil de remodelarea unor structuri cerebrale implicate în reglarea comportamentului emotional pe termen lung și de accelerare a procesului de îmbătrânire a creierului.

Ca urmare a dezechilibrului dintre factorii prooxidanți și aceia protectori, antioxidanți, apar injurii ale proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici cu formarea de compuși carbonil, de 4-hidroxinonenal care atacă legăturile covalente ale reziduurilor de cisteină, histidină și lizină, nitratarea reziduurilor de tirozină.

Interferența radicalilor liberi asupra sintezei, eliberării și acțiunii unor factori neurotrofici (BDNF- factorul neurotrofic derivat din creier, NGF- factorul de creștere al nervilor, neurotensinele NT-3 și NT-4, GDNF- factorul neurotrofic derivat din celulele gliale și CNTF- factorul neurotrofic ciliar etc.) se reflectă în modificarea supraviețuirii unor populații specifice de neuroni. La rândul lor acestea se traduc prin modificări histologice, anatomice, funcționale și comportamentale complexe.

Modul în care pot fi reduse modificările asociate cu îmbătrânirea creierului, a fost analizat și prin prisma fenomenului de neurogeneză. Neurogeneza este un proces prezent în creierul vârstnicului, dar atenuat ca urmare a unei serii întregi de factori. Stimularea acestui proces prin modularea factorilor care îl controlează reprezintă nu numai o posibilitate teoretică ci capătă valențe practice prin prisma rezultatelor studiilor noi.

**Keywords**

brain, aging, oxidative stress, neurogenesis, free radicals

**The oxidative stress impact on the brain aging**

The brain aging is a complex process with anatomical, chemical and functional impact. The structural changes are not homogenous and are related with endogenous and exogenous factors.

Brain aging is influenced by the oxidative stress, acting on a series of genes; the most important are related with growth hormone, histocompatibility proteins and apolipoprotein E control. Another important role in aging belongs to mitochondrial DNA, whose injuries generated by the free radicals action, increase with age in all body cells and in neurons. The mitochondrial DNA mutations accumulation seems to be a major factor in aging process. The mutations induced by the increasing of the free oxygen radicals concentration also increase with age.

The psychological stress represents an important trigger for the oxidative stress induction in brain, for the reshaping of the regulatory brain structures involved in the long term emotional behavior control and for the acceleration of the brain aging.

At cellular level, free oxygen radicals modulates a variety of intracellular signals, accelerating the mitosis and leading to early cellular senescence.

Due to the imbalance between prooxidant and protective, antioxidant factors, proteic, lipidic and nucleic acids injuries appear. The interference between the free oxygen radicals and synthesis, releasing and action of certain neurotrophic factors (BDNF- brain derived neurotrophic factor, NGF-nerve growth factor, neurotensins, FGF- fibroblast growth factor, GDNF-glial derived growth factor) is reflected by the survival changes of specific populations of neurons.

The impact on oxidative stress on neurogenesis was also analyzed. Neurogenesis is still present, but reduced in aging brain. The neurogenesis stimulation by factors which control it, represents not only a theoretical possibility but receives practical valences, as is reflected by the newest studies.

Prin creșterea speranței de viață, expunerea cronică într-un mediu aerob favorizează, cu vârsta, înclinarea balanței către excesul de radicali liberi (RL), ceea ce constituie la ora actuală una dintre teoriile îmbătrânirii, aplicată organismului în general și creierului în particular.

Stressul și hormonii de stress se impun ca factori extrem de nocivi, deoarece s-a demonstrat că stressul psihic intensifică agresiunea oxidativă, favorizând îmbătrânirea (Adachi S. et al.1993; Wang L et al, 2007).

Mai mult, expunerea precoce la stress, în copilărie, determină modificări adaptative și maladaptative semnificative cu efecte de lungă durată în cursul vieții. Stressul modifică modul de reacție și intensitatea răspunsului la factorii stressanți pe termen lung și accelerează rata îmbătrânirii organismului. Acest lucru se datorează unor remodelări structurale care au loc sub influența hormonilor de

stress și a radicalilor liberi ai oxigenului, care se produc în cortexul prefrontal, amigdală și hipocamp (McEwen BS, 2007).

Cu vârsta, în creier apar modificări care limitează mecanismele homeostatice, antioxidante locale; astfel, creșterea sintezei de RL, creșterea concentrației de lipofuscină, a unor enzime prooxidante, concomitent cu reducerea activității enzimelor antioxidante, contribuie la creșterea vulnerabilității creierului la injurii (McEwen BS, 2007).

Efectele induse de excesul de specii reactive de oxigen și azot se traduc prin reducerea funcțiilor cognitive și motorii, dar și prin apariția unor boli degenerative de tipul demenței Alzheimer, al bolii Parkinson etc., boli în care radicalii liberi nu reprezintă un factor unic, dar sunt implicați cu certitudine (Smith RG. et al. 2005)

Din punct de vedere chimic, este bine stabilit că îmbătrânirea biologică se corelează cu

acumularea de biomolecule oxidate în majoritatea țesuturilor. În studii privind concentrația acestor molecule în creier, au fost evidențiate inegalități între concentrația intracelulară și extracelulară a biomoleculelor oxidate. Concentrația markerilor oxidativi proteici a fost mai mare în spațiul extracelular față de cel intracelular. O explicație ar putea fi turnoverul diferit al proteinelor din cele două teritorii precum și mecanismele diferite care asigură acest turnover.

Prin dezechilibrul dintre factorii prooxidanți și aceia protectori, antioxidanți, se exprimă prin injurii ale proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici cu formarea de compuși carbonil și de 4-hidroxinonenal care atacă legăturile covalente ale reziduurilor de cisteină, histidină și lizină, inducând nitraterea reziduurilor de tirozină. Consecința este apariția unor variate alterări metabolice și funcționale. Se produc tulburări ale vascularizației cerebrale și disfuncție mitocondrială care supun neuronii unui deficit energetic.

Transformările biochimice caracteristice îmbătrânirii neuronale se reflectă și asupra turnoverului unor neurotransmițători (amine, aminoacizi, peptide și gaze -NO, CO<sub>2</sub>). Ceea ce caracterizează procesul de îmbătrânire nu este atât reducerea severă sau excesul unui anume neurotransmițător, ci dezechilibrul dintre neurotransmițătorii cerebrali (Smith RG. et al. 2005).

Experimental s-a arătat că, de exemplu, concentrația serotoninei rămâne nemodificată până la vârste înaintate în timp ce concentrația de noradrenalină și de dopamină se reduc progresiv de la vârste nu foarte avansate, iar modificarea raportului serotonină/catecolamine poate deveni clinic manifest (Esler M. et al., 2002).

Numeroase dovezi corelează factorii genetici cu durata vieții unui individ, cu intensitatea procesului de îmbătrânire și cu riscul de a dezvolta boli neurodegenerative.

Ca proces general, îmbătrânirea este influențată de o serie de gene, mai importante fiind cele care controlează sinteza hormonului de creștere, a proteinelor de histocompatibilitate și a apolipoproteinei E. Pentru ultima, sunt descrise trei alele ce codifică o apolipoproteină care diferă numai prin 2 aminoacizi plasați în anumite locusuri. Astfel, E2 conține câte un reziduu de cisteină în fiecare locus, E3 conține un reziduu de cisteină într-un singur locus iar E4 nu conține cisteină în niciuna dintre poziții. Indivizii cu alele E4 au o durată scurtă de viață, un nivel ridicat al stressului oxidativ și un risc

crescut de a dezvolta boală Alzheimer.

Mecanismul prin care E4 care accelerează îmbătrânirea creierului implică o capacitate antioxidantă și proprietăți neuroprotectoare reduse ale acestei izoforme, în timp de reziduurile cisteinice ale celorlalte două izoforme oferă protecție împotriva 4-hidroxi-nonenalului, rezultat al peroxidării lipidice (Smith JD et al, 2000).

Prezența unui singur factor de risc genetic poate cu siguranță explica modificări limitate din anumite teritorii cerebrale, dar nu explică toate modificările deoarece dezvoltarea și morfogeneza creierului, în special a neocortexului, sunt procese autonome controlate de multiple gene independente (Piao et al., 2004).

Studierea telomerazei a determinat și o nouă ipoteză asupra îmbătrânirii. Telomeraza este o revers transcriptază care adaugă o secvență de ADN de șase baze pe telomere, asigurând menținerea integrității cromozomiale pe parcursul unor diviziuni succesive. Expresia subunității catalitice a telomerazei (TERT) și activitatea acesteia este asociată cu imortalizarea celulară și cancer și este absentă din majoritatea celulelor somatice adulte.

Telomeraza este prezentă în celulele creierului pe parcursul dezvoltării, apreciindu-se că are un rol în menținerea stării proliferative a celulelor stem cerebrale și în asigurarea supraviețuirii acestora și progenitorilor lor. Enzima este prezentă și în celulele stem ale creierului adult, iar expresia ei este influențată de o serie de factori externi și de injuriile cerebrale. S-a arătat că TERT poate preveni apoptoza în culturi neuronale pe modele experimentale relevante pentru boala Alzheimer și accidente vasculare cerebrale (Zhu H et al, 2000).

La nivel mitocondrial, scurgerea electronilor din lanțul de transport al electronilor produce radicali liberi de oxigen care pot deteriora mai mult lanțul respirator dar și ADN-ul determinând concentrații și mai mari de radicali liberi. Construirea unui astfel de cerc vicios determină nu numai concentrații intracelulare agresive de radicali liberi dar și declinul progresiv al funcției mitocondriale.

Un rol important în procesul îmbătrânirii îi este atribuit ADN-ului mitocondrial ale cărui leziuni cresc proporțional cu vârsta în neuroni. S-a găsit o corelație directă între leziunile ADN-ului mitocondrial și procesul de îmbătrânire. La nivel celular, radicalii liberi ai oxigenului modulează variate semnale intracelulare accelerând mitogeneza și senescența celulară prematură. Acumularea de mutații ale ADN-ului mitocondrial pare a fi un

factor major în procesul de îmbătrânire (Ozawa T et al, 1997).

O serie întregă de familii de molecule de semnalizare – neurotrofine, neurotransmițători, citokine și steroizi - intervin în modularea îmbătrânirii creierului.

Factori neurotrofici ca neurotrofinele (BDNF, NGF, neurotensinele NT-3 și NT-4), FGF, GDNF și CNTF - factorul neurotrofic ciliar, susțin supraviețuirea unor populații specifice de neuroni în condiții experimentale sugestive pentru îmbătrânire și boli degenerative.

Neurotransmițători ca glutamatul, acetilcolina și dopamina au un important rol în formarea circuitelor neuronale în timpul dezvoltării și influențează evoluția tulburărilor funcției cerebrale asociate cu îmbătrânirea.

Receptorii NMDA sunt principalii receptori de neurotransmițători implicați în transmiterea rapidă a excitației sinaptice în sistemul nervos central. Activarea lor prin ligand stimulează NOS neuronală nNOS și crește sinteza de NO, proces accentuat cu vârsta. Evaluarea experimentală a receptorilor NMDA și a activității NOS la nivelul hipotalamusului la șobolani vârstnici a arătat o reducere de 66% a receptorilor NMDA și o creștere cu 67% a activității NOS comparativ cu animalele adulte. Secundar activării în exces a NOS, producția excesivă de NO și de metaboliților citotoxici provoacă apoptoză neuronală. Cu toate acestea, s-a arătat că nu izoenzima nNOS este implicată în acest proces, ci rolul esențial îi aparține iNOS, explicând aparenta contradicție între reducerea receptorilor NMDA cu vârsta și creșterea formării de NO în hipotalamus (Vernet D. et al., 1998). NO intervine și în reglarea transmiterii sinaptice ce induce eliberarea pulsătilă de GnRH, deci în modularea unor ritmuri biologice endogene.

Impactul clinic al creșterii NO constă în alterarea bioritmurilor, ca trăsătură a procesului de îmbătrânire. Aceste modificări sunt amplificate la pacienții cu boală Alzheimer, la care apar alterări importante ale ritmului nictemeral, corespunzătoare unor niveluri inadecvate de argininvasopresină. Scăderea calității somnului și prelungirea perioadelor de veghe, cu reducerea undelor lente de somn sunt câteva elemente caracteristice (Smith et al., 2005).

Îmbătrânirea fiziologică se asociază și cu modificări ale comportamentului alimentar constând în reducerea apetitului și a aportului energetic (anorexia vârstnicului). Aceasta apare de obicei după

vârsta de 70-75 de ani și se însoțește de reducerea masei musculare și malnutriție, fenomene care cresc morbiditatea, mortalitatea și numărul de zile de spitalizare.

Cauzele acestei anorexii a vârstnicului nu sunt complet elucidate deși pare a fi vorba de o etiologie multifactorială. Studiile au arătat că subiecții vârstnici sănătoși au o sensibilitate crescută la efectul de sațietate indus de colecistokinină (CCK) în timp ce vârstnicii cu malnutriție prezintă niveluri crescute de CCK plasmatică. Totodată la aceștia din urmă, concentrația de grelină, agonist al receptorilor GH este redusă, subliniind o modificare profundă a comportamentului alimentar (Liu YL et al., 2002).

La nivel structural au loc modificări neomogene, deoarece nu toate zonele creierului sunt afectate în egală măsură. Există teritorii unde procesul de îmbătrânire este mai accelerat în raport cu teritoriile oarecum ocrotite și această distribuție pare a fi corelată cu intensitatea activității neuronale. În general, teritoriile caracterizate printr-o activitate mai intensă sunt de obicei acelea care sunt mai afectate de procesul de îmbătrânire (Arendt et al., 2001).

Trăsăturile histologice ale îmbătrânirii creierului sunt reprezentate de reducerea numărului de neuroni și de creșterea numărului de celule gliale (glioza reactivă).

În anumite regiuni din creier există o reducere foarte mică sau chiar deloc a numărului de neuroni, în timp ce în altele, neuronii scad semnificativ. De exemplu, în locus coeruleus, structură catecolaminergică importantă, numărul neuronilor scade până la aproximativ 40% după vârsta de 60 de ani la indivizi normali.

Un alt teritoriu caracterizat prin reduceri ale numărului de neuroni este nucleul bazal, sediul principalelor aferențe colinergice pentru creier. Compensator, în teritoriile caracterizate prin reducerea numărului de neuroni apare o extensie a arborizației dendritice a neuronilor restanți și o intensificare compensatorie a sinaptogenezei.

Cu toate acestea, pe ansamblu, pe parcursul procesului de îmbătrânire, neuronii își pierd progresiv dendritele astfel încât neuronii apar microscopic "denudați" iar numărul total de sinapse se reduce progresiv. Au loc alterări ale componentelor sinaptice – vezicule, granule, axoni; ultimii suferă un proces de swelling, de modificări ale microfilamentelor și microtubulilor și demielinizării.

Sinapsele sunt elementele cele mai afectate de procesul de îmbătrânire deoarece la acest nivel au loc influxuri repetitive de calciu și deci o formare

intensă de radicali liberi de oxigen.

Chiar și durata vieții neuronale este extrem de variabilă, deoarece există neuroni care funcționează în creier toată viața în timp ce în alte regiuni are loc o înlocuire continuă dintr-un rezervor de celule stem (de ex. la nivelul bulbului olfactiv sau a girusului dentat din hipocamp). Această capacitate regenerativă din anumite teritorii cerebrale – neurogeneză- poate persista toată viața (Rao MS. et al., 2001).

Din punct de vedere macroscopic, îmbătrânirea creierului se acompaniază cu atrofie cerebrală, cu reducerea greutateii creierului cu procente variind între 6-11%. În pofida acestei reduceri, la unii vârstnici nu apar modificări mentale.

Analiza RMN a creierului evidențiază faptul că nici modificările longitudinale ale volumului creierului nu sunt uniforme; deși există o atrofie corticală generală, magnitudinea acesteia variază cu regiunea. Cel mai mare grad de atrofie medie a fost evidențiată la nivelul nucleului caudat și în cerebel, urmate îndeaproape de hipocamp și ariile corticale terțiare de asociație în timp ce reducerile minime au fost evidențiate în ariile corticale secundare de asociație. În al doilea rând s-a arătat că la adult există mari variații individuale ale diametrului longitudinal al creierului și că gradul de atrofie din anumite teritorii – hipocamp, substanța albă prefrontală - crește cu vârsta. Același studiu evidențiază că hipertensiunea arterială, chiar moderată, are o contribuție semnificativă la inducerea atrofiei cerebrale în timp ce sexul nu influențează gradul de atrofie cerebrală (Jun R. et al., 2007).

Ipoteza rezervei cerebrale, conform căreia cei care au un creier mai mare inițial ar fi întrucâtva favorizați împotriva atrofiei cerebrale, nu a fost confirmată. (Raz N. et al, 2005).

Modificările anatomice ale creierului în hipocamp și substanța albă prefrontală se însoțesc de un declin cognitiv semnificativ (Tisserand et al., 2004).

Din fericire, aceste modificări nu sunt ireversibile, deoarece experimental, la șoareci, s-a arătat că efortul fizic crește neurogeneza la nivelul hipocampului, proces care favorizează cogniția.

Activitatea fizică crește și plasticitatea sinaptică, neurotransmiterea și stimularea expresiei genelor GH. În schimb, reducerea neurogenezei este asociată cu deficite cognitive.

Studii efectuate la om au arătat că la persoanele vârstnice supuse unui antrenament de fitness aerob, au fost evidențiate creșteri ale volumului cerebral,

atât în substanța albă cât și în cea cenușie. Aceste creșteri nu au fost prezente la persoanele supuse unui antrenament de stretching sau tonificare.

Se creează astfel bazele unei legături biologice puternice între rolul antrenamentului aerob și menținerea și îmbunătățirea structurii și funcției cognitive a sistemului nervos central (Colcombe SJ. et al., 2006).

Modificările metabolice caracteristice îmbătrânirii creierului sunt reducerea conținutului de apă al creierului, scăderea localizată a conținutului de proteine și a intensității sintezei proteice, reducerea sintezei de lipide cu alterarea turnoverului fosfolipidelor membranare cu consecințe asupra fluidității și permeabilității membranare.

Reducerea progresivă cu vârsta a debitului sanguin cerebral determină o scădere corespunzătoare a aportului de oxigen, utilizării glucozei și metabolismului energetic. Ultimul proces este corelat cu pierderea proceselor dendritice - fenomenul "denudării" neuronale.

### **Neurogeneza, stressul oxidativ și îmbătrânirea**

După decenii de controverse, procesul de neurogeneză a fost demonstrat și s-a impus ca o realitate a creierului uman adult. Procesul de formare a neuronilor noi a fost identificat a avea loc deocamdată în două regiuni ale creierului: zona subventriculară și girusul dentat. (Kaplan MS and Bell DH, 1983)

În ambele structuri a fost identificată prezența de celule stem-like capabile de proliferare, migrare și diferențiere. Din punct de vedere al neuronilor rezultanți, acești sunt de tip granular și folosesc drept neurotransmițător GABA (neuronii migrați în bulbul olfactiv) și glutamat (neuronii din girusul dentat).

Studiile efectuate în ultimii ani asupra celulelor stem cerebrale au demonstrat că acestea intervin în procesele de regenerare din creierul uman adult și că ele se pot transforma fie în neuroni, fie în celule gliale în raport cu contextul biochimic (citokine, factori neurotropi). Pot avea loc procese de neurogeneză dar și de creștere neuritică sau de sinaptogeneză după variate injurii cerebrale (Gage FH. et al, 2000).

Un interes aparte îl suscită posibilitatea celulelor stem din alte organe cum ar fi măduva hematogenă de a genera neuroni și celule gliale (Mezey E et al., 2000).

Proporția de neuroni nou apărută pe zi diferă în

funcție de specie și este mai redusă la primat; în experimentele efectuate pe șobolani, s-a demonstrat că numărul neuronilor nou formați este de până la 30.000/zi în zona subventriculară.

Neurogeneza este un proces de o amploare și complexitate comparabile cu hematopoeza. În cazul neurogenezei însă, mecanismele complexe de control ce intervin în coordonarea proliferării și diferențierii sunt puțin cunoscute. Ele rezultă din interferența unor factori intrinseci, reprezentați de o serie de gene neurogenice, a căror activitate este modulată de calea sistemului de semnalizare Notch (Schweisguth F. et al., 2004) cu factori extrinseci, reprezentați de anumiți hormoni.

Studiile au arătat că stresul, tradus prin activarea secreției de corticosteroizi, reduce procesul de neurogeneză (McEwen BS, 2007), iar ablația bilaterală a suprarenalelor crește formarea de noi neuroni și celule gliale în girusul dentat (Cameron HA, Gould E., 1994).

În schimb, administrarea de steroizi sexuali gonadali, în special estrogenii administrați ca terapie de substituție, au redus deficitele cognitive asociate menopauzei.

Alte substanțe care modulează neurogeneza sunt oxidul nitric (NO), factori de creștere - BDNF (brain-derived neurotrophic factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), (Shetty AK, 2005), IGF-1 (insulin like growth factor) (Anderson et al., 2002) etc.

Oxidul nitric (NO) radical liber al azotului, este sintetizat din L-arginină sub acțiunea NO sintazei. În creier, NO acționează ca neurotransmițător dar stimulează totodată și procesele de proliferare și migrare a celulelor neuronale stem like. Studiile experimentale care au folosit donori de NO au evidențiat activarea neurogenezei în girusul dentat și zona subventriculară.

În experimente efectuate pe animale sănătoase, BDNF s-a evidențiat ca un stimulator puternic al neurogenezei (Schabitz WR. et al., 2007). De asemenea și VEGF a demonstrat efecte importante de stimulare a neurogenezei. (Galvan V. et al., 2006)

TGF-1 este un factor cheie al reglării răspunsului creierului după diferite injurii acute (ischemice) sau cronice: boala Alzheimer, demență vasculară, boala Parkinson (Buckwalter M. et al., 2004). Creșterea lui este asociată cu susținerea supraviețuirii neuronale.

Un studiu recent susține rolul trombinei în activarea neurogenezei la pacienții cu hemoragie intracerebrală (Yang S et al., 2008).

Un alt aspect al îmbătrânirii creierului este acumularea de lipofuscină, pigment lipoproteic rezultat din autofagie și peroxidare lipidică, atât în neuroni cât și în celulele gliale. Semnificația funcțională a lipofuscinei nu este complet elucidată, dar ea pare a reduce nivelul de antioxidanți din celulele nervoase prin alterarea căii ubiquitină/proteazomi (Gray et al., 2005).

S-a arătat că depozitele de lipofuscină constituie un index al suferinței celulare și că se corelează experimental cu afectarea mai severă a funcțiilor cognitive. Acumularea lipofuscinei în neuroni stimulează fagocitarea acestora de către microglijii dar nu au fost aduse dovezi referitoare la interferarea neurogenezei (Nakanishi H, et al., 2003)

În schimb, în injuriile neuronale produse de endotoxine, reducerea procesului de neurogeneză se datorează cel puțin în parte intervenției interleukinei 6 (IL6).

Odată cu vârsta, intensitatea procesului de neurogeneză se reduce, fără însă a dispărea. Studiile efectuate la animale (șobolan) au evidențiat existența neurogenezei în girusul dentat și mai puțin la nivelul zonei subventriculare. Cauzele acestei reduceri sunt atribuite la ora actuală secreției de hormoni corticoizi pe de o parte și efectului excitotoxic al glutamatului pe de alta; stresul oxidativ pare a fi implicat astfel în alterarea acestui proces (Rola R. et al., 2005). S-a demonstrat în plus că glutamatul inhibă neurogeneza în girusul dentat (Nacher, 2003).

Administrarea suplimentară de factori de creștere la animale de experiență bătrâne s-a asociat cu amplificarea procesului de neurogeneză, fără a atinge totuși nivelurile de la animalele tinere (Jin K et al., 2003).

Un studiu recent a demonstrat rolul leptinei în promovarea neurogenezei hipocampice in vitro și in vivo. Neurogeneza stimulată de leptină rezultă mai ales din creșterea proliferării și mai puțin din simularea diferențierii și duratei supraviețuirii celulare. Proliferarea celulară din girusul dentat a fost activată de administrarea pe termen lung, dar nu și pe termen scurt a leptinei. Datorită rolului acesteia în reglarea metabolismului energetic al organismului și al aportului alimentar, este posibil ca efectele leptinei să fie mediate de modificări ale homeostaziei energetice a organismului (Garza JC et al., 2008).

Recent s-a demonstrat că INF- $\gamma$  stimulează neurogeneza în girusul dentat la șoareci adulți, îmbunătățind performanțele legate de învățarea spațială

și de memorie. La animale vârstnice, efectul INF- $\gamma$  a fost mult mai pronunțat, atât pentru animalele sănătoase cât și pentru modelele experimentale de boală Alzheimer (Baron R. et al., 2008)

Asocierea INF- $\gamma$  cu neuroprotecția și neuroregenerarea reprezintă o alternativă promițătoare pentru stimularea proceselor de neurogeneză la vîrstnic, în special în îmbătrânirea care asociază și procese de neurodegenerare.

## Bibliografie

1. **Abrous DN. et al**, (2005) Adult neurogenesis: from precursors to network and Physiology *Physiol Rev*, 85: 523 - 569
2. **Adachi S. et al**, (1993) Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress *Cancer Res*. 53: 4153 - 4155
3. **Anderson ME. et al**, (2002) Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Dev Brain Res* 2002, 134:115–122
4. **Arendt, T. et al.**, (2001) Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain selforganization *Neuroscience*, 102, 723-765
5. **Buckwalter M. et al**, (2004) Modelling neuroinflammatory phenotypes in vivo. *J Neuroinflammation* 1:10-14
6. **Buckwalter MS**, (2006) Chronically increased transforming Growth Factor- $\alpha$  strongly inhibits hippocampal neurogenesis in aged mice *Am J Pathol* 169:154–164
7. **Baron R. et al**, (2008), IFN- $\gamma$  enhances neurogenesis in wild-type mice and in a mouse model of Alzheimer's disease, *FASEB J*, Apr 2008; 10.1096/fj.08-105866
8. **Cameron HA. et al**, (1994) Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 61: 203–209
9. **Colcombe SJ et al.**, (2006) Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*; 61: 1166 - 1170
10. **Esler M. et al.**, (2002) The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover, *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 282: 909
11. **Galvan V. et al**, (2006) The role of Vascular Endothelial Growth Factor in neurogenesis in adult brain *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, (6) 667-669
12. **Garza JC. et al**, (2008) Leptin promotes adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro, *J. Biol. Chem.*, Mar 2008; 10.1074/jbc.M800053200
13. **Jin K. et al**, (2003) Neurogenesis and aging: FGF-2 and HB-EGF restore neurogenesis in hippocampus and subventricular zone of aged mice. *Aging Cell* 2:175–183
14. **Jun R.** (2007) Influence of gender on oxidative stress, lipid peroxidation, protein damage and apoptosis in hearts and brains from spontaneously hypertensive rats
15. **Kaplan MS.**, (2001) Environment complexity stimulates visual cortex neurogenesis: death of a dogma and a research career. *Trends Neurosci* 24: 617–620
16. **Kaplan MS and Bell DH** (1983) Neuronal proliferation in the 9-monthold rodent-radioautographic study of granule cells in the hippocampus. *Exp Brain Res* 52: 1–5
17. **Liu YL et al.**, (2002) Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-I. *Mol Cell Endocrinol* 189:97–103
18. **McEwen BS** (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain, *Physiol Rev*, Jul 87: 873 - 904
19. **Mezey E et al**, (2003), Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains *PNAS* 100: 1364 - 1369
20. **Nacher J et al**, (2003) NMDA receptor antagonist treatment increases the production of new neurons in the aged rat hippocampus. *Neurobiol Aging* 24: 273–284
21. **Nakanishi H et al**, (2001) Involvement of nitric oxide released from microglia–macrophages in pathological changes of cathepsin D-deficient mice *The Journal of Neuroscience*, 21(19):7526–7533
22. **Ozawa T.** (1997) Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. *Physiol Rev* 77: 425–464
23. **Piao X, et al.**, (2004) G protein coupled receptor-dependent development of human frontal cortex. *Science* 303:2033-2036
24. **Rao MS. et al.**, (2000) Stem cells and aging: expanding the possibilities. *Mech Ageing Dev* 122: 713–734
25. **Raz N et al**, (2005), Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex* 15:1676-1689
26. **Rola R et al**, (2005) Persistent oxidative stress impairs hippocampal neurogenesis and increases sensitivity of neuronal precursor cells to radiation (PP255) *Cell and Tissue Signaling*, The Annual meeting of the Radiation research Society
27. **Schweisguth F.** (2004) Notch signaling activity. *Curr Biol* 14: R129–R138
28. **Schabitz WR. et al**, (2007) Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis, *Stroke* 38:2165-2172
29. **Smith JD. et al.**, (2000) Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann Med* 32: 118–127
30. **Smith RG. et al.** (2005) Aging central nervous system, *Endocrine Reviews*, 26(2):203–250
31. **Shetty AK. Et al**, (2005) Stem/progenitor cell proliferation factors FGF-2, IGF-1, and VEGF exhibit early decline during the course of aging in the hippocampus: role of astrocytes. *Glia* 51:173–186
32. **Sugiura S et al.** (2005) Adenovirus-mediated gene transfer of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor enhances neurogenesis and angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats stroke. 2005;36:859-864
33. **Tisserand DJ. et al.**, (2004) A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex* 14:966-973.
34. **Vernet Det al.**, (1998) Spontaneous expression of inducible nitric oxide synthase in the hypothalamus and other brain regions of aging rats. *Endocrinology* 139:3254–3261
35. **Wang L et al**, (2007) Psychological stress-induced oxidative stress as a model of sub-healthy condition and the effect of TCM, *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 4: 195 - 202

**36. Yang S et al,** (2008) Effects of thrombin on neurogenesis after intracerebral hemorrhage Stroke, Published online before print April 24, 2008, doi: 10.1161/STROKEAHA.107.508911

**37. Zhu H. et al.,** (2000) The catalytic subunit of telomerase protects neurons against amyloid beta-peptide-induced apop-

tosis J Neurochem 75: 117–124

**38. Wang L et al,(2007) Adachi S. Et al.,** (1993) Oxidative Damage of Nuclear DNA in Liver of Rats Exposed to Psychological Stress Cancer Res. 53: 4153 - 4155