

داروهای ضد پیری



دکتر آزاده مصری

مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی شهرکرد

■ مقدمه

داروهای ضد پیری - ترکیباتی که باعث کند شدن چرخ زمان شده و باعث می‌گردند که انسان‌ها فراتر از طول عمر طبیعی زندگی کنند - این ترکیبات سال‌ها است که ذهن دانشمندان را به خود مشغول کرده است. پیشرفت‌های پزشکی در قرون اخیر منجر به افزایش تدریجی متوسط طول عمر شده‌اند. پیشرفت‌ها در فنون جراحی، کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای قلبی عروقی، داروهای ضد سرطان و ... باعث کاهش مرگ‌های مهلکی شدند که مانع از عمر طبیعی افراد می‌شده است. هیچ‌گونه مثال تاریخی در مورد توسعه و کنترل

داروهایی که احتمالاً باعث افزایش طول عمر در انسان می‌شوند، وجود ندارد. براساس یافته‌های اخیر در حیوانات، توسعه یک گروه جدید از داروها مولکول‌ها و درمان‌هایی که باعث تأخیر در فرآیند طبیعی پیری می‌شوند برای نیل به این منظور منطقی است.

براساس نظریه‌های مختلف در مورد پیری، حدود ۲۰ ماده به‌عنوان مواد افزایش‌دهنده طول عمر پیشنهاد شدند. کلمه geroprotector به معنی جلوگیری از پیری برای این مواد معرفی شد. در مقایسه با داروهای geriatric که برای افراد مسن تجویز می‌شوند، درمان با geroprotector باید در سنین جوانی و بلوغ شروع شود.

■ داروهایی که انتظار می‌روند طول عمر را افزایش دهند

مطالعات بر روی حیوانات عواملی را برای افزایش طول عمر پیشنهاد می‌کنند که شامل (جدول ۱):

□ محدودیت کالری

محدودیت مصرف کالری در پاره‌ای از بی‌مهرگان و همچنین در جوندگان باعث افزایش طول عمر می‌شود. محدودیت کالری در پستانداران باعث تغییراتی در الگوی رفتاری و فیزیولوژیک شده که مرتبط هستند با زندگی طولانی و سالم‌تر:

■ افزایش فعالیت فیزیکی

■ کاهش وزن، چربی بدن، گلوکز، انسولین تری‌گلیسرید و کلسترول خون

■ افزایش حساسیت به انسولین و تحمل به گلوکز. رژیم غذایی کم کالری باعث افزایش بیان

Sir2/SIRT1 می‌شود این پروتئین یک عامل ترمیم‌کننده DNA را داستیله می‌کند و باعث کاهش اپوپتوز ناشی از استرس می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که محدودیت کالری ممکن است از طریق افزایش بقای سلولی اثر کلی روی بسیاری از بافت‌ها اعمال کند. رژیم‌های غذایی خاص یا داروهایی که نتایج مولکولی محدودیت کالری را تقلید کنند جهت مطالعات در مورد افزایش طول عمر در دسترس هستند.

□ آنتی‌اکسیدان‌ها

این ترکیبات مدت‌های مدیدی است که به‌عنوان افزایش دهنده طول عمر مطرح شده‌اند. متابولیسم هوازی طبیعی در بدن اکسیژن فعال ROS تولید می‌کند. ROS تحت شرایط استرس مثل ایسکمی که مسیرهای کاتابولیک طبیعی اشباع می‌شوند در

جدول ۱ - فاکتورهایی که برای افزایش طول عمر پیشنهاد می‌شوند:

	Mechanism	Therapeutic approaches
Caloric restriction	Related to SIRT1 and DNA repair	Behavioral manipulation Pharmacotherapy with appetite-controlling drugs Pharmacotherapy with drugs regulating SIRT1 pathways
Antioxidants	Deactivation of reactive oxidative species	Pharmacotherapy with natural or novel antioxidants
IGF1 antagonism	Inactivation of IGF-1 receptor signaling	Pharmacotherapy with IGF-1 receptor antagonists or inhibitors of downstream events
Telomere extension	Increase of replicative capacity	Gene therapy with telomerase genes Pharmacotherapy with modulators of telomere synthesis

بدن تجمع می‌یابد. نظریه دخالت رادیکال‌های آزاد در پیری پیشنهاد می‌کند که این گونه‌های فعال اکسیژن که از مسیرهای طبیعی کاتابولیکی خود فرار می‌کنند نقش مهمی در فرایند پیری دارند. این عقیده طرفداران زیادی دارد و خیلی از افراد مسن داوطلبانه آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی نظیر ویتامین E مصرف می‌کنند.

□ تغییر عملکرد عامل رشد مشابه انسولین (IGF)

جهش‌هایی که باعث اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی IGF-1 می‌گردند، باعث طولانی شدن طول عمر در بی‌مهرگان و چونندگان می‌شود. احتمالاً با شناخت این مسیرها که مربوط به فعال شدن گیرنده‌های IGF1 است، اهداف جدیدی برای داروهای مؤثر بر طول عمر مشخص می‌گردد.

□ بقاء تلومر

مطالعات اولیه پیشنهاد می‌کنند که طول تلومر هم یک تنظیم‌کننده طول عمر است. در انسان نشان داده شده که بین طول تلومر در سلول‌های خونی و مرگ و میر در افراد مسن رابطه وجود دارد. بنابراین مداخله‌هایی که بتوانند در سلول‌های بدن انسان طول تلومر را افزایش دهند، ممکن است باعث افزایش طول عمر شوند. ممکن است از طریق ژن درمانی بتوان ژن مناسب را به این منظور در بافت‌های هدف قرار داد.

■ فرآورده‌های طبیعی با اثر ضدپیری

تعدادی از ترکیبات طبیعی از طریق مکانیسم‌های مختلف اثر ضدپیری اعمال می‌کنند. خلاصه این ترکیبات شامل:

□ بتا کاروتن

پیش‌ساز ویتامین A است، اثرات آنتی‌اکسیدان دارد و به علت اثرات محافظت‌کننده‌ای در بسیاری از اختلال‌های وابسته به سن مطالعه شده است.

□ کوآنزیم Q10 (CoQ10)

ماده مشابه ویتامین محلول در چربی است، در میتوکندری یافت شده و در زنجیره انتقال الکترون و تنفس هوازی نقش دارد. به‌عنوان آنتی‌اکسیدان عمل کرده و باعث بهبود سرعت و کیفیت تولید انرژی در سلول می‌گردد.

□ گلوکوزامین (Glucosamine)

به‌عنوان یک مکمل غذایی با ارزشی در افراد مسن می‌باشد، از طریق تحریک تولید گلیکوز آمینو گلیکان‌ها، که بخش مهم غضروف است و برای مفاصل سالم ضروری است، عمل می‌کند.

□ راپامایسین (Rapamycin)

مهارکننده یک آنزیم کیناز است به نام هدف برای راپامایسین (TOR) قبلاً نشان داده بودند که TOR با فرایند پیری در بی‌مهرگان مرتبط است. راپامایسین ممکن است از طریق به تعویق انداختن مرگ ناشی از سرطان و کند کردن مکانیسم پیری و یا هر دو طول عمر را افزایش دهد.

□ لیکوپن (Lycopene)

با غلظت بالا در گوجه‌فرنگی موجود است و ادعا شده که باعث پیشگیری از خیلی بیماری‌ها گردیده از جمله بیماری‌های قلبی عروقی و بعضی انواع سرطان خصوصاً سرطان پروستات همچنین مستقیماً جلوی اشعه ماورای بنفش را می‌گیرند.

□ لیتریل (Litril) (ویتامین B7)

عمدتاً در زردآلو یافت شده، یک جمع‌آوری‌کننده

سریع و قوی هیدروکسیل رادیکال است و همین خاصیت می‌باشد که مصرفش را به‌عنوان ترکیب ضدپیری منطقی می‌سازد.

□ **لیپوئیک اسید (ALA) (Lipoic acid)**
یک آنتی‌اکسیدان قوی و یک ترکیب ضداتصالات متقابل است (anti cross-linking)، گفته شده که باعث کاهش سخت شدن شریان‌ها، چروک‌های پوستی و سخت شدن مفاصل می‌گردد.

□ **ملاتونین (Melatonin)**
نشان داده شده که دارای طیفی از اثرهای ضدپیری، شامل مهار بعضی انواع تومورها و اثرات بر عملکرد میتوکندری می‌باشد.

□ **رزوراترول (Resveratrol)**
در شماری از گیاهان وجود دارد. این پلی‌فنل در پوسته انگور قرمز به فراوانی وجود دارد و به نظر می‌رسد عمدتاً از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی اثر محافظتی در برابر تخریب‌های مرتبط با سن دارد.

■ داروی سنتتیک با اثرات ضدپیری

بسیاری از داروها با اثرهای درمانی دارای اثر ضدپیری هم می‌باشند:

□ **آسپیرین (Aspirin)**
یکی از دلایل عمده ناتوانی و مرگ تشکیل لخته خونی در عروق است. این لخته‌ها پس از کنده شدن از جدار عروق منجر به سکته قلبی یا مغزی می‌شوند. آسپیرین اثر سریع و طولانی بر پلاکت‌ها دارد و باعث مهار تجمع پلاکتی می‌شود که باعث مهار ساخت لخته می‌گردد.

همچنین گزارش شده که آسپیرین از طریق افزایش فعالیت سیستم نیتریک اکسید و گوانین

منوفسفات حلقوی (NO-cGMP) باعث تأخیر پیری عروق می‌شود. همچنین نشان داده‌اند که باعث مهار کاهش فعالیت تلومراز وابسته به سن می‌گردد (تلومراز آنزیم مرتبط با افزایش طول تلومر است).

□ **داکسی سایکلین (Doxycycline)**
یک مشتق تتراسیکلین است با اثرات ضدباکتریایی مشابه، نشان داده شده که داکسی‌سیکلین از طریق مهار متالوپروتئیناز ماتریکس اثر جوان‌کننده پوستی دارد. اولین بار نقش درمانی آن در بیماری‌های دهان و دندان شناخته شد، بدین صورت که اثرش بر بافت همبند باعث محکم شدن لثه می‌گردد. بر همین اساس به نظر می‌رسد با مصرف موضعی باعث بهبود چروک‌های پوستی شود، مطالعات در این زمینه در حال انجام است.

□ **مکلفنوکسات (Meclofenoxate)**
اثرهای مفید ضدپیری این ترکیب شامل محافظت در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد در مغز بهبود حافظه و یادگیری، کاهش و جلوگیری از تولید ضایعات پوستی وابسته به سن، افزایش انرژی مغزی، جلوگیری و درمان سکته و آسیب‌های مغزی می‌باشد. این دارو عمدتاً برای درمان اختلال‌های شناختی در افراد مسن تجویز می‌شود و اثراتش بر حافظه و یادگیری مشابه و ینوپستین است.

□ **اپی‌تالون (Epitalon)**
یک تتراپپتید صناعی، با الگوی ضدپیری مشابه هورمون‌های غده صنوبری نظیر ملاتونین است، بر طبق گزارش‌ها اپی‌تالون باعث القای فعالیت تلومراز و افزایش طول تلومر در سلول‌های سوماتیک انسان می‌گردد.

به صورت موضعی جهت درمان چین و چروک به کار می‌رود.

□ پروکایین (Procaine)

یک داروی بی‌حس‌کننده موضعی است که برای درمان التهاب مفاصل و سایر شرایط دردناک مورد استفاده قرار می‌گیرد. پروکایین از طریق ایجاد احساس جوانی و نشاط و انرژی بیشتر باعث کاهش افسردگی می‌شود. برای بهبود اثرات پروکایین، ترکیبی از پروکایین به همراه بنزوییک اسید به عنوان ماده نگهدارنده و پتاسیم متابی‌سولفت به عنوان آنتی‌اکسیدان فراهم شده که تحت نام Gerovital H3 (GH3) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ترکیب مشابه دیگر به نام Aslovital است که علاوه بر افزودنی‌های مذکور پیریدوکسین (ویتامین B6) مزواینوزیتول و گلوتامیک اسید هم دارد. گزارش شده که داروی دوم در مقایسه با GH3 اثرات مفید بر جسته‌تری بر حافظه، التهاب مفاصل و جلوگیری از اضمحلال دارد.

همچنین ادعا شده است که GH3 یک مهارکننده ضعیف و ایمنی منوآمینواکسیداز (MAO) می‌باشد و در زمره داروهای ضدپیری است. پروکایین به صورت GH3 یا Aslovital دارای چندین مکانیسم عمل شناخته شده می‌باشد. از جمله این مکانیسم‌ها شامل مهار MAO (آنزیمی است که با افزایش سن در مغز افزایش می‌یابد)، اثرات نوتروپیک و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. پروکایین در بدن به پارآمینوبنزوییک اسید (PABA) و دی‌اتیل آمینو اتانول (DEAE) می‌شکند، این دو ماده در حالت طبیعی در بدن

□ متفورمین (Metformin)

این داروی دیابت از طریق افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولین موجود بر سطح سلول‌های چربی و عضلات به انسولین و مهار گلوکونئوزنز در کبد عمل کند. کاهش سطح گلوکز خون با مهار گلیکوزیله شدن مولکول‌ها و سایر فرایندهای مرتبط با پیری همراه است. متفورمین همچنین از طریق فعال کردن مسیرهایی که می‌توانند مانع از آسیب‌های سلولی شوند باعث تعدیل پاسخ به استرس شده و در نتیجه از آسیب سلولی جلوگیری می‌کنند. این فرایند طی محدودیت کالری هم در بدن رخ می‌دهد همان‌گونه که رژیم کم کالری باعث فعال شدن مسیرهایی می‌شود که باعث افزایش ترمیم سلولی می‌شود. بنابراین متفورمین عملکردهای محدودیت کالری را تقلید می‌کند.

□ پیکامیلون (Picamilone)

این دارو پس از عبور از سد خونی مغز به GABA (گاما آمینو بوتیریک اسید) و نیاسین هیدرولیز می‌شود. GABA پس از آزاد شدن با اثر بر گیرنده‌های GABA باعث پاسخ‌های ضداضطراب می‌شود. از طرف دیگر، نیاسین آزاد شده به صورت یک وازودیلاتور قوی عمل می‌کند. بنابراین، طی فرایند پیری نورولوژیک از نورون‌ها در برابر کاهش اکسیژن موجود حمایت می‌کند و این مکانیسم ضدپیری آن‌ها را توجیه می‌کند.

□ آیدبنون (Idebenone)

یک بنزوکینون است با ساختار مشابه COQ10 که به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و حلالیت آن از COQ10 بیشتر است. این دارو

وجود دارند، هر دو این مواد از نظر بیولوژیک فعال بوده و اثرات مفید متعددی دارند.

□ دی‌متیل آمینو اتانول (DMAE)

یک آنالوگ DEAE می‌باشد. پیش‌ساز کولین است و به‌طور طبیعی در بعضی از ماهی‌ها مثل ساردین وجود دارد. این ماده باعث تحریک تولید کولین شده که به افزایش سطح استیل کولین در مغز منجر می‌گردد. استیل کولین میانجی عصبی اصلی در فرایند حافظه و یادگیری است، DMAE همچنین مانع تولید پیگمان‌های پیری (lipofuscin) می‌شود و آن‌ها را از بدن خارج می‌کند.

□ پارا آمینوبنزوئیک اسید (PABA)

ترکیبی که به علت اثرش در جلوگیری از اشعه‌های ماورای بنفش مضر، در همه ضدآفتاب‌های صنعتی وجود دارد. PABA به‌صورت خوراکی یا موضعی یک ترکیب ضدپیری می‌باشد. علاوه بر اثرات محافظت کننده در برابر نور خورشید، PABA اثرات مفیدی در برگرداندن رنگ طبیعی مو و بهبود رشد مجدد مو دارد. علاوه بر این، PABA دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضداتصالات متقابل است. بنابراین، از طریق کند کردن و حتی برگرداندن اتصالات متقابل در پروتئین‌های بافت همبند مثل کلاژن می‌تواند به افزایش انعطاف‌پذیری پوست منجر شود.

□ سلژیلین (Selegilin)

یک داروی ضدپارکینسون است که به‌طور برگشت ناپذیر MAO نوع B را مهار می‌کند. با مهار این آنزیم سطح دوپامین در سیستم عصبی مرکزی افزایش پیدا می‌کند. علاوه بر این، در درمان افسردگی و فراموشی هم کاربرد دارد.

سلژیلین باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی هم شده و مانع از تولید رادیکال‌های هیدروکسیل در اجسام سیاه می‌گردد.

■ هورمون درمانی

به نظر می‌رسد که ارتباط تنگاتنگی بین فرایند پیری و الگوی هورمون‌ها وجود دارد به‌خصوص در مورد هورمون‌هایی که طی دوران بلوغ به حداکثر غلظت خود می‌رسند و با افزایش سن رو به کاهش می‌نهند. این هورمون‌ها شامل هورمون‌های جنسی، هورمون رشد (HGH) و هورمون غده صنوبری ملاتونین می‌باشد. هورمونی که اخیراً به این فهرست اضافه شده دی‌هیدرواپی‌اندرسترون (DHEA) می‌باشد، استعمال جبرانی این هورمون باعث بهبود انرژی، قدرت بدنی توده عضلانی می‌شود و باعث افزایش تحرک و خواب با آرامش می‌گردد. همچنین باعث کاهش دردهای عضلانی و القای حس بهبودی می‌شود. بنابراین، DHEA به علت اثرات ضداسترس، بهبوددهنده سیستم ایمنی اثرات محافظت نوری و اثرات مفید قلبی عروقی در پروتکل‌های ضدپیری جایگاه ارزنده‌ای پیدا کرده است.

مصرف هورمون‌های جنسی نظیر استروژن و پروژسترون باعث احساس جوانی پس از یائسگی در خانم‌ها شده و با علایم افسردگی و پوکی استخوان مقابله می‌کنند. در مردان مصرف تستوسترون باعث بهبود توجه و حافظه شده، سطح پایین تستوسترون باعث اختلال‌های خلقی و خشونت می‌شود. البته در مصرف هورمون‌های جنسی اختلاف نظر وجود دارد.

نتیجه گیری

بیشرفت‌های دهه گذشته در درک فرایند پیری ژن‌های دخیل در تنظیم آن بسیار جالب توجه است. هر چند که پیری یک فرایند طبیعی می‌باشد، ولی می‌توان حداقل این فرایند را با مداخله‌های دارویی به تعویق انداخت. بعضی مواد شیمیایی موجود در رژیم‌های غذایی یا در افزودنی‌ها به مواد غذایی مثل ویتامین‌ها دارای اثرات ضدپیری هستند. خیلی از داروها نیز از طریق جلوگیری از ایجاد بیماری‌های کشنده یا از طریق کند کردن فرایند بیماری‌های مضمحل‌کننده باعث افزایش میانگین طول عمر می‌شوند.

بنابراین، عمدتاً این داروها با کاهش روند واکنش‌های آسیب‌رسان عمل می‌کنند و دارویی که بتواند مستقیماً طول عمر را افزایش دهد وجود ندارد.

منابع

1. Chen D. Guarente L. SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. *Trend Mol Med* 2006; 13: 64-71.
2. Finkel T. Deng CX. Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature* 2009; 460: 587-591.
3. Kapoor VK. Dureja J. Chadha R. Synthetic drugs with anti-ageing effects. *Drug Discovery today* 2009, in press.
4. Harisson DE. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392-395.
5. Balaban RS. Nemoto S. Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120, 483-495.
6. Hefti FF. Bales R. Regulatory issues in aging pharmacology. *Aging Cell* 2006; 5:3-8.
7. Cawthon RM. Smith KR. O'Brien E. Sivatchenko A. Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361: 393-395.

