

بی‌مرگی انسان

ترجمه و اقتباس: محمد کرام‌الدینی

اشاره

از زمانی که انسان پا به عرصه وجود گذاشته، با مرگ مبارزه کرده است. اگرچه اجداد ما هرگز ابزاری برای مقابله با مرگ نداشته‌اند، اما هیچ‌گاه نتوانسته‌اند وسوسه نامیرایی و جاودانگی را در خود سرکوب کنند. در بخش بیشتر تاریخ زندگی انسان، متوسط طول عمر بسیار کوتاه بوده است. اجداد شکارچی-گردآورنده ما به روش‌های مختلف سر به نیست می‌شدند. اگر هنگام زایمان نمی‌مردند، یا از عفونت‌ها و بیماری‌های بی‌شمار جان به در می‌بردند، ممکن بود سرانجام در نوعی حادثه یا درگیری کشته شوند یا طعمه جانوران گردند. به همین علت، میانگین طول عمر انسان‌های اولیه فقط در حدود ۱۸ سال بود. پس از آن، علی‌رغم همه پیشرفت‌ها، میانگین طول عمر رومیان باستان بیش از ۲۵ سال نبود. این میانگین تا سال ۱۹۰۰، در ایالات متحده که یکی از کشورهای پیشرفته جهان بود، فقط ۴۷ سال بود. در طول قرن بیستم، پیشرفت‌هایی که در بهداشت، سلامت، ایمنی محیط کار، بهداشت عمومی و تغذیه به دست آمد، به گونه‌ای بی‌سابقه میانگین طول عمر را افزایش دادند و در پی آن بر سرانه افراد سالخورده جمعیت افزودند. امروزه، میانگین طول عمر جهانی ۷۱.۴، در ایالات متحده ۷۹ و در ژاپن ۸۵ سال است؛ اما در بسیاری از کشورهای فقیر آفریقایی این رقم هنوز در حدود ۵۰ سال است. آیا به راستی طول عمر انسان همواره در حال افزایش است؟ حد و مرز این افزایش کجاست؟ انسان حداکثر تا چه سنی می‌تواند به زندگی ادامه دهد؟

کلیدواژه‌ها

پیری، رت برهنه، صدف دوکفه‌ای، کاهوگ ایسلندی، متفورمین، راپامایسین

پیری و مرگ

اولین گام برای بررسی رابطه پیری و مرگ آن است که بدانیم پیری چیست. پیری فرایندی به آسانی قابل درک، اما به دشواری تعریف‌کردنی است. دانشمندان هنوز نتوانسته‌اند در مورد تعریف پیری به توافق برسند؛ چون پیری ترکیبی از تغییراتی است که در دستگاه‌های مختلف بدن روی می‌دهد؛ دستگاه‌هایی که با سرعت‌های مختلف مستهلک می‌شوند. برخی دانشمندان پیری را مجموعه‌ای از تغییرات می‌دانند که فرد را به مرگ نزدیک‌تر می‌کنند. برخی دیگر، آن را کاهش پیش‌رونده توانایی انجام کارها می‌دانند، گروهی دیگر آن را افزایش سطح التهاب یا آسیب‌های اکسیداتیو در بدن تعریف می‌کنند و به نظر دسته‌ای دیگر پیری یعنی کاهش توانایی بدن در فعال کردن سلول‌های بنیادی مورد نیاز برای ترمیم سلول‌ها.

همان اندازه که محاسبه سن تقویمی ساده و اندازه‌گیری آن آسان است؛ تعیین سن زیستی دشوار است. از دهه ۱۹۸۰، محققان در تلاش بوده‌اند تا برای پیری زیستی معیارهایی مشخص کنند. اخیراً، فدراسیون آمریکا برای تحقیقات پیری^۱ (AFAR)، در نظر دارد یک نشانگر زیستی را که بتواند فرایند پیری عمومی را با دقت اندازه‌گیری و سرعت پیری را پیش‌بینی کند و به‌طور مکرر بدون آسیب رساندن به فرد، برای حیوانات آزمایشگاهی و انسان قابل آزمایش باشد، شناسایی کند. انجام این کار در حرف بسیار آسان‌تر از عمل است؛ چون فهرست نشانگرهای پیری گیج‌کننده است و این نشانگرها غالباً از لحاظ ژنتیک، متابولیک و دیگر عواملی که

اندازه‌گیری آن‌ها بسیار دشوار است، هم‌پوشانی دارند و حتی اگر اندازه‌گیری شوند، ارتباط دادن آن‌ها به‌طور خاص به پیری دشوار است.

اخیراً، محققان در این زمینه به پیشرفت‌هایی رسیده‌اند. طول کلاهک‌های انتهایی کروموزوم‌ها که تلومر نام دارند، سرعت پیاپی‌رویی، پیری قابل مشاهده در صورت، و بسیاری عوامل دیگر از نشانگرهای اولیه پیری هستند که می‌توان از آن‌ها در آینده برای حل معمای پیری زیستی استفاده کرد.

**خبر خوب برای آنان که به پیروزی
بر حد و مرزهای امروزی مرگ
می‌اندیشند، این است که به نظر
می‌رسد تکامل، محدودیتی برای طول
عمر انسان تعیین نکرده است**

زندگی نامحدود

خبر خوب برای آنان که به پیروزی بر حد و مرزهای امروزی مرگ می‌اندیشند، این است که به نظر می‌رسد تکامل، محدودیتی برای طول عمر انسان تعیین نکرده است؛ اما نکته این است که ما برای زندگی طولانی‌مدت انتخاب نشده‌ایم، بلکه براساس توانایی جان به در بردن و ادامه حیات در وضعیت‌های دشوار انتخاب شده‌ایم. در طول میلیاردها سال تکامل، بارها اجداد ما در آستانه گرسنگی و قحطی قرار گرفته‌اند.



محدودیت کالری باعث افزایش طول عمر می‌شود

ده‌ها سال است که پژوهش‌ها نشان می‌دهند محدودیت کالری باعث افزایش طول عمر مخمر، مگس، کرم، موش، رت و جانداران دیگر می‌شود. پژوهش درباره‌ی اثرهای محدودیت کالری بر پستاندارانی که عمر درازتر دارند، مانند انسان دشوارتر است؛ چون دیرپایی زادآوری انسان باعث می‌شود پژوهش‌ها بیش از حد طولانی شوند و نتوان با وجود رفتار دمدمی انسان از او خواست که در سراسر طول زندگی از خوردن هله‌هوله و کیک شکلاتی پرهیز کند. دانشمندان از دهه‌ی ۱۹۸۰ دو پژوهش برای سنجش تأثیر محدودیت کالری بر میمون‌های ماکاک (معروف به میمون رزوس) را که ۹۳٪ از DNA آن‌ها با ما مشترک است، شروع کرده‌اند. در هر دو پژوهش، میمون‌هایی که دچار محدودیت کالری بوده‌اند، به‌طور متوسط سه سال بیشتر عمر کردند و سالم‌تر از همسالان خود که در همان شرایط زندگی می‌کردند، اما کالری بیشتری مصرف می‌کردند، بودند. در یکی از پژوهش‌ها حداقل چهار میمون رکوردهای قبلی را در مورد ماکاک‌هایی که در اسارت هستند، شکستند.

پیرترین انسان

برای اینکه بدانیم پتانسیل درازای عمر انسان چقدر است، باید به سراغ پیرترین و نزدیک‌ترین فرد «انسان خردمند» برویم که در نزدیکی ما زندگی کرده است. پیرترین شخص ثبت شده، یک زن معروف فرانسوی به نام «ژان کالمن»^۱ بوده است. «ژان» در سال ۱۸۷۵ در شهر «آرل» فرانسه متولد شد. او روزی حدود یک کیلوگرم شکلات می‌خورد، تا ۱۰۰ سالگی در اطراف شهر دوچرخه‌سواری می‌کرد، تا ۱۱۰ سالگی بسیار فعال باقی ماند؛ اما پس از ۱۱۵ سالگی از فعالیت او کاسته شد و تازه در آن زمان بود که مشهور شد و شهرتش همراه با سن او افزایش یافت؛ ولی در سال ۱۹۹۷ در سن ۱۲۲ سالگی درگذشت. درباره‌ی چرایی طول عمر «ژان» چند کتاب نوشته شده است. او به خونسردی معروف بود و علت طول عمر خود را به آرامش، فشارهای روانی اندک و نگرش مثبت به زندگی نسبت می‌داد؛ اما ژنتیک نیز در این میان نقشی اساسی داشت. «ژان کالمن» به ما گفت که با توجه به گزینه‌های زیست‌شناختی و مداخلات امروزی، حد نهایی طول عمر چقدر است. برای منظم‌تر

همان اندازه که محاسبه سن تقویمی ساده و اندازه‌گیری آن آسان است، تعیین سن زیستی دشوار است

بودن، می‌توانیم گروه‌های بزرگی از افراد فوق‌پیر را که مانند «ژان» عمر فوق‌العاده دراز دارند، شناسایی کنیم تا ببینیم چه چیزی سبب می‌شود تا طولانی زندگی کنند. این دقیقاً همان کاری است که «تیر بارزایلی»^۲ انجام می‌دهد. «تیر» مدیر «مؤسسه تحقیقات پیری دانشکده پزشکی آلبرت اینشتین» و یکی از متخصصان بزرگ جهان در زمینه پیری است. او سال‌هاست که تعداد زیادی از افراد صدساله را در منطقه بزرگی از نیویورک استخدام و روی آن‌ها تحقیق می‌کند. این افراد فقط طولانی‌تر زندگی نمی‌کنند، بلکه زندگی سالم‌تر هم دارند. بسیاری از آن‌ها بیشتر استعداد و توانایی خود را تا پایان زندگی حفظ می‌کنند و فقط پس از دوره‌ای نسبتاً کوتاه و فشرده بیماری، مرگ را می‌پذیرند. یکی از پژوهش‌های «مؤسسه پژوهشی اسکریپس»^۳ در مورد ژنوم‌های توالی‌یابی‌شده بیش از چهارده هزار نفر از این «پیرهای تندرست» بالای هشتاد سال نیز تأیید می‌کند که به نظر می‌رسد نوع ژنتیک این افراد به حفظ سلامت شناختی آن‌ها و محافظت از آن‌ها در برابر بیماری‌های مهم مزمن منجر می‌شود. «تیر» و همکاران دریافته‌اند در حالی که انتظار می‌رود بسیاری از صدساله‌ها براساس سن خود با درصد بالاتری از بیماری‌هایی مانند پارکینسون، آلزایمر و بیماری‌های قلبی و عروقی دچار شوند، اما چنین نیست. تیم او روی ژن ADIPOQ که در بیشتر افراد وجود دارد اما در بسیاری از افراد فوق‌پیر وجود ندارد، متمرکزند. محققان دیگر ده‌ها ژن را شناسایی کرده‌اند که به نظر می‌رسد بیان آن‌ها از اختلالات مغزی و کاهش سطح کلسترول محافظت، به علاوه، از آلزایمر جلوگیری می‌کنند و به‌طور کلی طول عمر را افزایش می‌دهند. ژن‌های دیگری در رابطه با طول عمر در حال شناسایی‌اند. آن‌ها می‌گویند اگر دوست دارید نود و یک سال زندگی کنید، خوب غذا بخورید، استراحت کنید، بخوابید و ورزش کنید. اگر می‌خواهید صدساله شوید، والدین خود را عاقلانه انتخاب کنید. شناسایی بیشتر ژن‌هایی که عمر را طولانی‌تر و سالم‌تر می‌کنند، به ما امکان می‌دهد تا برخی از این ژن‌ها را از طریق ژن‌درمانی وارد بدن افراد کنیم یا به احتمال زیاد بفهمیم که ژن‌ها چه کارهایی انجام می‌دهند تا راهی برای تقلید از آن‌ها پیدا کنیم. همه ما می‌دانیم که مهم نیست زمینه ژنتیکی ما چه باشد. اگر سبک زندگی هوشمندانه انتخاب کنیم، می‌توانیم زندگی طولانی‌تر و سالم‌تری داشته باشیم. اگر چه انتخاب شیوه زندگی معمولاً جدا از ژنتیک در نظر گرفته می‌شود، اما این‌گونه نیست. انتخاب سبک

صدف دو کفه‌ای
کاهوگ ایسلندی



شناسایی ژن‌هایی که عمر را طولانی‌تر و سالم‌تر می‌کنند، به ما امکان می‌دهد تا برخی از این ژن‌ها را از طریق ژن‌درمانی وارد بدن افراد کنیم

عبارت‌اند از: صدف دو کفه‌ای سخت و صدف دو کفه‌ای کاهوگ ایسلندی^۱. صدف سخت می‌تواند حدود چهل سال زندگی کند؛ اما پسرعموی آن، یعنی کاهوگ ایسلندی بیش از پانصد سال زندگی می‌کند. کار محققان ایسلندی که در سال ۲۰۰۶ یک کاهوگ ۵۰۷ ساله را کشف کردند (آن‌ها با محاسبه حلقه‌های رشد روی پوسته آن، سن آن را تخمین زدند)، به این علت متوقف شد که هنگامی که آن را از کف اقیانوس بالا آورده و باز کرده بودند تا سن آن را بسنجند، به‌طور اتفاقی آن را کشتند.

در یک پژوهش بزرگ، از مجموعه‌ای آزمایش برای مقایسه صدف کاهوگ با صدف‌های سخت کوتاه‌عمر خویشاوند و یافتن مقاومت کاهوگ ایسلندی به استرس‌های اکسیدکننده، استفاده شد. احتمالاً یکی از عوامل عمر دراز آن‌ها همین اکسیدکننده‌ها هستند. وقتی سلول‌ها را در معرض مولکول‌های رادیکال آزاد ناپایدار که به مرور زمان در همه سلول‌ها به وجود می‌آیند قرار دهیم، به سلول‌ها آسیب می‌رسد. پژوهشگران دریافتند که کاهوگ ایسلندی مقاومت قابل ملاحظه‌ای در برابر استرس اکسیداتیو دارد. این یافته‌ها به پژوهشگران این موضوع را فهماند که استرس‌های اکسیداتیو را به‌عنوان عناصر سیستمی بالقوه در فرایند پیری جانوران دیگر، از جمله انسان در نظر گیرند.

جانور نامیرا

مثال مورد علاقه من از جانورانی که نشان می‌دهند دانش ما از پیری چقدر اندک است، عروس دریایی نامیرا^۲ است. این عروس دریایی مانند همه عروس‌های دریایی دیگر، زندگی را از یک تخم بارور شده شروع می‌کند. یک نوزاد از این تخم پدید می‌آید که به کف اقیانوس می‌رود و در آنجا یک کلنی «پولیپ» می‌سازد. پولیپ تعدادی عروس دریایی را که از نظر ژنی همانندند، تولید می‌کند؛ اما وقتی این جانور با مشکل جسمی یا کمبود مواد غذایی روبه‌رو می‌شود، برخلاف سایر عروس‌های دریایی دوباره از شکل عروس دریایی بالغ خارج می‌شود و به حالت پولیپ درمی‌آید؛ درست مانند

زندگی به‌طور قابل توجهی بر دستورالعمل‌های اپی‌ژنتیکی که عملکرد ژن‌های ما را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، مؤثر است. بنابراین، فهمیدن اینکه کدام شیوه زندگی بیان بهینه ژن‌های ما را تسهیل می‌کند، نه تنها آنچه را که ممکن است برای زندگی سالم‌تر انجام دهیم آشکار می‌کند، بلکه حداقل می‌گوید که چگونه می‌توان ژن‌ها و زیست‌شناسی خود را فریب داد. اعتبار ما به انتخاب‌های هوشمندانه‌ای است که انجام داده‌ایم.



رت برهنه

پژوهش‌ها نشان می‌دهند محدودیت کالری باعث افزایش طول عمر جانداران می‌شود

رت برهنه پیر تندرست

موش معمولی می‌تواند تا حدود سه سال در طبیعت و چهار سال در اسارت زندگی کند؛ اما رت برهنه که خویشاوند نزدیک آن است، می‌تواند تا سی و یک سال زندگی کند. این پستاندار زیرزمینی بومی ایتالیایی، کنیا و سومالی، بسیار اجتماعی، تقریباً بدون مو است و بسیار طولانی‌تر از آنچه براساس اندازه آن‌ها تخمین زده می‌شود، زندگی می‌کند. رت برهنه نسبت به بسیاری از حیوانات قابل مقایسه دیگر، بیشتر عمر خود را در وضعیت سلامت خوبی سپری می‌کند، آسیب‌های ژنتیک خود را با پایداری بیشتر ترمیم می‌کند، ظاهراً درد کمتری احساس می‌کند و در برابر سرطان ایمن است. به همین علت‌ها، دانشمندان به‌طور فزاینده‌ای در حال تعیین توالی ژنوم، تجزیه و تحلیل کلان‌داده‌ها و کاربرد دیگر ابزارهای پیشرفته برای درک راز موفقیت رت‌های برهنه هستند.

یک فرضیه می‌گوید که ژنتیک رت برهنه باعث می‌شود سلول‌های آن مقدار زیادی پروتئین به نام HSP25 تولید کنند. این پروتئین تقریباً مشابه تصحیح‌کننده املاي واژه‌ها عمل می‌کند و دیگر پروتئین‌های معیوب سلول‌ها را پیش از آنکه مشکل ایجاد کنند، از بین می‌برد. یافته دیگر در مورد این جانور آن است که RNA ریپوزومی آن‌ها به جای اینکه مانند دیگر جانداران پرسولولی مثل انسان، سه قطعه‌ای باشد، چهار قطعه‌ای است (RNA ریپوزومی ساختارهای کوچکی در سلول هستند که کدهای DNA را به دستورالعمل‌های سلولی برای تولید پروتئین تبدیل می‌کنند). دانشمندان به درستی نمی‌دانند که آیا ساختارهای RNA چهارقسمتی رت برهنه خطاهای ترجمه بسیار کمتری نسبت به ساختارهای سه‌قسمتی سایر پستانداران دارند، یا نه.

جانور پانصدساله

نمونه‌های حیوانات خویشاوند که طول عمر بسیار متفاوت دارند،

اینکه انسان بالغی به جنین تبدیل شود.

مقایسه زیست‌شناسی عروس دریایی نامیرا با زیست‌شناسی دیگر زیرگونه‌های عروس‌های دریایی (شکل صفحه ۳ جلد) به دانشمندان کمک کرده است که بدانند چگونه سلول‌های بنیادی پرتوان القاشده را که ممکن است رازهای فرایندهای ترمیم سلولی و دوباره جوان شدن را بگشایند، در پژوهش‌های نسل بعدی خود بگنجانند و آن‌ها را به زندگی انسان بکشانند.

شناخت بیشتر آنچه رت برهنه را قادر به زندگی طولانی و عاری از سرطان می‌کند، آنچه باعث می‌شود متابولیسم صدف کاهوگ کند شود و از سلول‌های خود در برابر اکسیداسیون محافظت کند و آنچه سبب می‌شود عروس دریایی نامیرا پیوسته خود را بازسازی کند، همگی سرنخ‌هایی درباره چگونگی پیری و چگونگی روند دستکاری انسان به دست می‌دهند.

داروی شگفت متفورمین

ما برخلاف رت‌های برهنه نمی‌توانیم DNAهای آسیب‌دیده خود را که در گذر عمر افزایش می‌یابند، ترمیم کنیم. یکی از علت‌ها این است که میزان مولکولی با نام «نیکوتینامید دی‌نوکلئوتید»^۱ (NAD⁺) در سلول‌های موجوداتی مانند ما، در گذر عمر کاهش می‌یابد. مولکول‌های NAD⁺ فعالیت یک گروه از هفت ژن ویژه به نام «سیرتوین»^۲ را تقویت و به آن‌ها کمک می‌کنند تا بتوانند DNAهای آسیب‌دیده را بهتر ترمیم کنند. هرچه مقدار NAD⁺ در سلول‌ها بیشتر باشد، این نوع مشکلات بهتر رفع می‌شوند.

ممکن است تصور کنیم که یکی از روش‌های مؤثر برای رفع این مشکل، وارد کردن مولکول‌های NAD⁺ به سلول است؛ اما مولکول NAD⁺ بسیار درشت است و نمی‌تواند از غشای سلول عبور کند و وارد شود. دانشمندان راهی برای وارد کردن مولکول‌های پیش‌ساز و کوچک‌تری به نام «نیکوتینامید مونوکلئوتید»^۱ یا (NMN) و «نیکوتینامید ریبوزید»^۲ (NR) که به اندازه کافی ریز هستند و از غشا گذر می‌کنند، یافته‌اند. NMN و NR پس از ورود به سلول با مولکولی ترکیب می‌شوند و NAD⁺ ایجاد می‌کنند.

هنگامی که «دیوید سینکلر»^۳ و همکاران از هاروارد، با کمک مهندسی ژنتیک موش‌های مسن‌تری تولید کردند که میزان بیشتری «سیرتوین» می‌سازند و یا وقتی که برای افزایش سطح NAD⁺ از NMN استفاده کردند، دریافتند که عملکرد اندام‌های این موش‌ها پایدارتر است، در برابر بیماری‌ها مقاوم‌ترند و جریان خون و طول عمر آن‌ها نسبت به دیگر موش‌های هم‌سن، بهتر است. افزایش سطح NAD⁺ از بسیاری جهات، سلول‌های موش را فریب می‌دهد تا از حالت رشد به حالت ترمیم تغییر وضعیت بدهند. آزمایش روی انسان به تازگی آغاز شده است. هم‌اکنون بازار قرص‌های NMN و NR که در ایالات متحده به‌عنوان مکمل آزاد فروخته می‌شوند، در حال انفجار است.

داروی دیگری که تعادل فعالیت سلول را از حالت رشد به حالت ترمیم تغییر می‌دهد، داروی شگفت «متفورمین» است.

پزشکان «متفورمین»^۴ را از دهه ۱۹۵۰ تجویز می‌کنند؛ اما تاریخچه استفاده از ماده اصلی آن، در واقع، پیشینه درازتر دارد. گیاه‌شناسان قرون وسطی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله تکرر ادرار که امروزه از نشانه‌های دیابت به‌شمار می‌رود، از گیاه «شیرین بیان سا»^۱ استفاده می‌کردند. در سال ۱۹۹۴، سازمان غذا و داروی ایالات متحده «متفورمین» را برای درمان بیماران دیابتی و تنظیم‌کننده قند خون تأیید کرد. از آنجا که مدت‌زمان زیادی است که این دارو مصرف می‌شود و معلوم شده است که نسبتاً بی‌خطر است، از حق ثبت اختراع برخوردار نیست. امروزه، هر ساله حدود ۸۰ میلیون نسخه «متفورمین» در آمریکا تجویز می‌شود.

پزشکان سراسر جهان با توجه به تعداد زیاد افرادی که این دارو را مصرف می‌کنند، ابتدا شروع به مشاهده کردند و سپس به بررسی برخی از اثرهای شگفت و مثبت «متفورمین» که فراتر از کنترل دیابت است، پرداختند. یک پژوهش که در سال ۲۰۰۵ انجام شد، نشان داد که «متفورمین» خطر ابتلا به سرطان را در افراد دیابتی کاهش می‌دهد. در سال ۲۰۱۴ پژوهشی برای مقایسه «متفورمین» با دیگر داروهای دیابت انجام شد. این پژوهش نشان داد که افراد دیابتی که «متفورمین» مصرف می‌کنند، نسبت به افراد دیابتی که داروهای دیگر مصرف می‌کنند، نه فقط عمر درازتر دارند، بلکه حتی نسبت به بیماران گروه شاهد که دیابت ندارند، بیشتر عمر می‌کنند. در همان سال، یک پژوهش دیگر در سنگاپور نشان داد که «متفورمین» خطر اختلالات شناختی را در افراد دیابتی مسن به نصف کاهش می‌دهد. پژوهش روی موش هم به همین نتایج معجزه‌آسا منجر شد. موش‌های نری که این دارو را مصرف می‌کردند، به طور متوسط ۶ درصد بیشتر از موش‌هایی که این دارو را مصرف نمی‌کردند، عمر کردند و همه موش‌هایی که «متفورمین» مصرف می‌کردند، کمتر از گروه شاهد به سرطان و التهاب‌های مزمن دچار شدند.

ترکیبی از این یافته‌ها دانشمندان را به سوی این فرضیه اجتناب‌ناپذیر سوق داد که «متفورمین» فقط بر برخی بیماری‌ها تأثیر نمی‌گذارد؛ بلکه اثری سیستمی بر همه بدن دارد. در واقع، باعث می‌شود مردم عادی بیشتر مشابه افراد صدساله‌ای که استعداد ژنتیک برای عمر درازتر و سالم‌تر دارند، بشوند. این فرض منطقی است. «انسولین» به سلول‌های ما می‌گوید که زمان رشد است. هنگامی که مقدار آن بیش از حد باشد، سلول‌های ما از ترمیم می‌کاهند و بیشتر برای رشد هزینه می‌کنند. وقتی میزان جذب «انسولین» را از طریق رژیم غذایی، ورزش، محدودیت کالری یا «متفورمین» تعدیل می‌کنیم، سلول‌های ما به حالت ترمیم باز می‌گردند. این به ما کمک می‌کند تا مانند صدف «کاهوگ» استرس اکسیداتیو را کاهش دهیم، بهتر با بیماری‌ها مبارزه کنیم و مانند رت برهنه طولانی‌تر و سالم‌تر زندگی کنیم.

«تیر بارزیلابی» و همکاران برای پاسخ به این سؤال که آیا «متفورمین» ممکن است دارویی سیستمی باشد که به افزایش طول عمر سالم در بین افراد غیردیابتی کمک می‌کند، اکنون در

حال بررسی این مسئله هستند که چگونه ممکن است «متفورمین» باعث تأخیر در بروز بیماری‌های وابسته به سن و کاهش سلول‌های بنیادی در بدن افراد مسن، وضوح شناختی و کیفیت زندگی شود. برای اولین بار، اثبات اینکه یک داروی منفرد مانند «متفورمین» می‌تواند چندین بیماری ناشی از پیری را به‌طور هم‌زمان هدف قرار دهد، زمینه پژوهش‌های پیری را متحول خواهد کرد.

راپامایسین متابولیسم سلول‌ها را تنظیم می‌کند

تقویت‌کننده‌های NAD^+ و «متفورمین» ممکن است جزء اولین داروهای ضد پیری باشند؛ اما مطمئناً آخرین آن‌ها نیستند. داروی معجزه‌آسای دیگری که عمر همه حیوانات آزمایشگاهی سراسر جهان را افزایش می‌دهد، «راپامایسین»^{۱۵} نام دارد.

در سال ۱۹۶۵، دانشمندان شرکت «داروسازی وایت»^{۱۶} به دنبال باکتری‌های خاک که خاصیت ضدقارچی داشته باشند، در جزیره کوچک «ایستر»^{۱۷} در اقیانوس آرام تحقیق می‌کردند. آنان در بین هزاران نمونه از باکتری‌های جمع‌آوری شده، یک باکتری منحصر به فرد یافتند که با ترشح ماده‌ای باعث می‌شود باکتری‌ها تا حد امکان بسیاری از مواد مغذی خاک را جذب و در نتیجه از رشد قارچ‌های رقیب جلوگیری کنند. دانشمندان برای نامیدن این ترکیب از نام محلی جزیره، که «راپا نوی»^{۱۸} بود، استفاده کردند و آن را «راپامایسین» نام نهادند.

توانایی طبیعی «راپامایسین» در کاهش سرعت تکثیر و رشد سلول‌های هدف، آن را به سامانه سرکوب‌کننده دستگاه ایمنی بدن تبدیل کرده که برای جلوگیری فعالیت دستگاه ایمنی بدن در برابر پس‌زدن اندام‌های پیوندی مناسب است؛ اما پس از آن، پزشکان متوجه شدند که حیوانات و برخی از بیماران پیوندی انسانی که «راپامایسین» مصرف می‌کنند، نسبت به حیوانات مشابه و افرادی که داروهای دیگری مصرف می‌کنند، سالم‌ترند. آن‌ها به زودی فهمیدند که «راپامایسین» متابولیسم سلول‌ها را تنظیم می‌کند و همان نوع سیگنالینگ مربوط به تغییر حالت به ترمیم را که هنگام کمبود کالری اتفاق می‌افتد و در مورد «متفورمین» نیز دیدیم، ایجاد می‌کند. آن‌ها پروتئینی را که در این فرایند مورد هدف قرار می‌گیرد، «هدف راپامایسین در پستانداران»^{۱۹} یا mTOR نام‌گذاری کردند.

تقریباً با هر پژوهش، فهرست ظرفیت‌های جادویی «راپامایسین» افزایش می‌یابد. «راپامایسین» با تنظیم رشد سلولی، در درمان بیماری‌های خاصی که به علت‌های خارج شدن متابولیسم سلولی از کنترل یا رشد سلولی از جمله سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی و کلیوی، اختلالات عصبی و ژنتیکی و چاقی به‌وجود آمده‌اند، بسیار مفید بوده است.

«کاهوگ» می‌تواند بیش از پانصد سال زندگی کند؛ چون سوخت‌وساز بدن آن کند است و مصرف انرژی سلول‌ها، از حالت رشد به حالت ترمیم تغییر یافته است. بنابراین، به نظر می‌رسد

که «راپامایسین» با ایجاد همان تغییر حالت، داروی مؤثر بر طول عمر باشد. در پژوهش‌های انجام‌شده روی برخی گونه‌ها مانند مخمر، مگس، کرم، موش و رت نشان داده شده است که مصرف «راپامایسین» منجر به افزایش حدود ۲۵ درصدی طول عمر می‌شود؛ شاهکاری حیرت‌انگیز. «مت کیبرلن»^{۲۰} متخصص این کار هم‌اکنون در تلاش چندساله برای بررسی رابطه طول عمر سالم با «راپامایسین» روی سگ‌ها به‌عنوان گامی در جهت شناخت بهتر نحوه کارکرد این دارو روی انسان‌هاست.

علی‌رغم همه این وعده‌ها، یک دلیل خوب وجود دارد که چرا دانشمندان بلافاصله «راپامایسین» را به‌عنوان چشمه جوانی در انسان معرفی نکردند. سرکوب دستگاه ایمنی بدن هنگام پیوند عضو، وضعیت بدن را بسیار بد می‌کند. ما از اندام پیوندی بهره‌مند می‌شویم؛ اما با خاموش کردن دستگاه ایمنی بدن، در برابر ویروس‌های خطرناک و باکتری‌هایی که در حالت عادی می‌توانیم از پس آن‌ها برآییم، آسیب‌پذیرتر می‌شویم. «راپامایسین» ممکن است عوارض جانبی خطرناکی دیگری برای افرادی که دستگاه ایمنی بدنشان ضعیف شده است، داشته باشد؛ از جمله کم‌خونی، هیپرگلیسمی، آب‌مرورید و تخریب بیضه. هنوز مشخص نیست که افراد سالم‌تری که «راپامایسین» مصرف می‌کنند، این خطرات را تجربه کنند.

محققان اکنون به سختی در تلاش‌اند تا راهی برای ارائه «راپامایسین» یا مشتقات آن پیدا کنند که مزایای آن حداکثر؛ اما اثرهای جانبی آن حداقل باشد. غول‌های صنعت داروسازی مانند «نووارتیس»^{۲۱} و استارت‌آپ‌هایی مانند «رستوربیو»^{۲۲} در بوستون و «پیپورتک‌هلت»^{۲۳} در مسابقه‌ای برای ارائه داروهایی هستند که بر پایه «راپامایسین» قرار دارند و سلول‌های ما را به حالت ترمیم تغییر وضعیت می‌دهند تا سلامت و طول عمر ما را افزایش دهند.

قبل از پایان کار آزمایش‌های انسانی، خوب نیست که افراد در تلاش برای افزایش طول عمر یا سلامت خود، شروع به مصرف خودسرانه NMN، NR، «متفورمین» یا «راپامایسین» کنند. نمی‌دانم چه تعداد از محققان NMN و NR، خود NMN و NR مصرف می‌کنند، چه تعداد از محققان «متفورمین» از این ماده مصرف می‌کنند و حتی چه تعداد از محققان «راپامایسین» اعتراف کرده‌اند که با مصرف «راپامایسین» روی خودشان مخفیانه آزمایش می‌کنند و فکر می‌کنم به احتمال زیاد بسیاری در سراسر جهان در دهه گذشته انواعی از داروهای ضدپیری را با استفاده از همه یا برخی از این مواد یا مشتقات آن‌ها و همچنین دیگر ترکیباتی که هنوز مشخص نشده‌اند، مصرف کرده‌اند. این ماده براساس جنسیت، سن، مشخصات ژنتیک، وضعیت متابولیک، تنوع میکروبی و دیگر عوامل برای افراد مختلف شخصی و متفاوت خواهد بود؛ اما این تنها گزینه نخواهد بود.

سلول‌های پیر زامبی

وقتی جوان و نسبتاً سالم هستیم، سلول‌های ما به‌طور منظم تقسیم می‌شوند تا سلول‌های جوان را جانشین سلول‌های پیر

کنند؛ اما وقتی که سن بالا می‌رود، یا استرس به ما دست می‌دهد، برخی از سلول‌های ما تقسیم را متوقف می‌کنند. این سلول‌های پیر زامبی‌مانند به جای اینکه بمیرند، از محل رانده و از بدن خارج شوند، مولکول‌هایی ترشح می‌کنند که باعث افزایش سطح التهاب و آسیب بافت‌ها می‌شوند. هر چه پیرتر می‌شویم، تعداد این سلول‌های پیر بیشتر می‌شود. البته، این فرایند خوبی‌هایی هم دارد. سلول‌های پیر از رشد سلول‌های سرطانی و تومورها که با افزایش سن، خطر آن‌ها بیشتر می‌شود، جلوگیری می‌کنند.

بنابراین، به احتمال زیاد نمی‌خواهیم از شر همه سلول‌های پیر خود خلاص شویم و خود را از فواید آن‌ها محروم کنیم؛ اما ظاهراً هرس کردن سلول‌های پیر بدن ممکن است به ما کمک کند تا اندکی مانند وقتی که جوان‌تر و سالم‌تر بودیم، عملکردی بیشتر داشته باشیم. بعد از اینکه دانشمندان با فناوری‌های مهندسی ژنتیک ژن تراریخت «خودکشی» را برای هرس کردن سلول‌های پیر در بدن موش‌ها فعال کردند، موش‌ها نه تنها ۲۵ درصد بیشتر زندگی کردند؛ بلکه موهای از دست رفته خود را نیز ترمیم کردند، عضلات آن‌ها قوی‌تر، عملکرد اندام‌های آن‌ها بهتر شد، حساسیت به «انسولین» افزایش یافت و میزان بیماری‌های قلبی و پوکی استخوان کمتر شد.

افزایش طول عمر آسان نخواهد بود

اگر جامعه جهانی سرمایه‌گذاری بیشتر و هوشمندانه‌تری برای شناخت پیری و مقابله با اثرهای زیان‌آور آن انجام دهد، همه کارهایی که برای گسترش دامنه سلامت انسان انجام می‌شود، سرعت خواهند گرفت.

افزایش طول عمر آسان نخواهد بود. در این راه با موانعی روبه‌رو خواهیم شد که امروز نمی‌توانیم پیش‌بینی کنیم. مثلاً، طول عمر پیرترین فردی که تاکنون زندگی کرده است، ۱۲۲ سال بوده است. نمی‌دانیم که آیا نوعی بیماری کشنده در افراد ۱۲۳ ساله پدید خواهد آمد یا نه؛ چون تاکنون کسی به این سن نرسیده است. اما با زیست‌شناسی همواره منعطف‌تر، حداقل چشم‌انداز ادامه گسترش سریع سلامت و افزایش طول عمر که در قرن گذشته دیدیم، بسیار واقعی‌تر به نظر می‌رسد. دستیابی به پرش ۴۰ ساله دیگری در میانگین طول عمر جهانی، از حدود سی سال در سال ۱۹۰۰ به حدود هفتاد در سال ۲۰۰۰ دشوار خواهد بود؛ اما غیرممکن نخواهد بود.

اما اگر روش‌های جدید را با ماشین‌ها ادغام کنیم، ممکن است اثرهای عوامل محدودکننده بر بدن ما کاهش یابد. چندان دور از ذهن نیست که تصور کنیم روزی قادر خواهیم بود عملکرد مغز خود را دیجیتالی کنیم و از قید تن برهانیم. اگر انسان را به شکل کد ببینیم، شاید بتوانیم به کدها شکل‌های جدید بدهیم؛ شاید به جسمی روباتیک یا به شکل جدید و نیمه‌هوشیاری فارغ از تن، تبدیل شویم که اگر چه ممکن است خود ما باشیم یا نباشیم، اما حداقل می‌تواند مقداری از جاودانگی محدود را تحمل کند. این

جاودانگی ممکن است برای بعضی‌ها ناخوشایند باشد، اما برای بسیاری جذاب‌تر از خورده شدن از سوی کرم‌ها یا پاشیده شدن از فراز هیمالیا خواهد بود.

جاودانگی در شکل زیستی فعلی ما، به احتمال بسیار زیاد غیرممکن خواهد بود؛ اما همان‌طور که «گیلگمش» سرانجام در پایان تلاش حماسی خود برای همیشه زنده ماند، شاید جاودانگی ما به‌عنوان عضوی از یک جامعه آن باشد که هر چه در توان داریم به نفع جامعه به خدمت بگیریم. شاید بهترین سرمایه‌گذاری برای جاودانگی، داشتن فرزند، نوشتن کتاب، کمک به صرفه‌جویی‌های محیط زیستی یا کمک به جوامع و فرهنگ‌های بشری باشد. چرا برای به دست آوردن هر چه بیشتر این جاودانگی همه تلاش خود را به خرج ندهیم تا زندگی سالم خود را به همان اندازه که زیست‌شناسی و فناوری‌ها به ما اجازه می‌دهند، گسترش دهیم؟

همان‌طور که تصور خود را از زیست‌شناسی ثابت، سرنوشت‌ساز و اجتناب‌ناپذیر به فناوری اطلاعاتی منعطف، قابل خواندن، قابل نوشتن و هک شدن تغییر می‌دهیم، باید در برابر طلسم و جادو بایستیم، مرگ را عقلانی کنیم تا به زندگی معنا دهیم.

ژنتیک، زیست‌فناوری و انقلاب طول عمر مفاهیم امروزی ما را درباره معنای انسان به چالش خواهند کشید و ما انسان‌ها با همه ضعف‌ها و خرافاتمان، با مغزهای نخستینمان، با غرایز غارتگری‌مان، با سامانه‌های اجتماعی‌مان که در طی میلیون‌ها سال شکل گرفته‌اند و با ظرفیت‌های محدود زیستی‌مان با عملکردهای فناوری‌های بی‌حد و حصر همراه و در آن‌ها ادغام خواهیم شد؛ اما باید بدانیم که چگونه چالش‌های اخلاقی ترسناک آینده را مدیریت و هدایت کنیم.

پی‌نوشت‌ها

1. American Federation for Aging Research
2. Jean Calment
3. Nir Barzilai
4. Scripps Research Institute
5. Mercenaria mercenaria
6. Arctica islandica
7. Turritopsis dohrni
8. nicotinamide adenine dinucleotide
9. sirtuins
10. nicotinamide mononucleotide
11. nicotinamide riboside
12. David Sinclair
13. metformin
14. French lilac, or goat's rue (Galega officinalis)
15. rapamycin
16. Wyeth Pharmaceutical
17. Easter Island
18. Rapa Nui
19. mammalian target of rapamycin
20. Matt Kaerberlein
21. Novartis
22. resTORbio
23. PureTechHealth

منبع

Metzl, J.; (2019); Hacking Darwin: Genetic Engineering and the Future of Humanity, Sourcebooks.

جاودانگی در شکل زیستی فعلی ما، به احتمال بسیار زیاد غیرممکن خواهد بود