

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

درمان جدید فعال کننده عضلات می تواند از پیری سالم تر پشتیبانی کند

داروی خوراکی آتروگی، ورزش را برای حفظ عضلات، بهبود متابولیسم و مقابله با تحلیل عضلات مرتبط با GLP-1 تقلید می کند. این سوال که چگونه می توان از نظر دارویی در کاهش متابولیسم مرتبط با سن مداخله کرد، بدون اینکه به بافت هایی که نشاط را حفظ می کنند آسیبی وارد شود، به یک چالش کلیدی برای علم طول عمر تبدیل شده است. آگونیست های گیرنده GLP-1 ممکن است از دوران اوج خود لذت ببرند و تیتراهای خبری از ظرفیت آنها در کاهش وزن و بهبود کنترل گلیسمی خبر می دهند - اما نگرانی ها در مورد تمایل آنها به کاهش توده بدون چربی به طور فزاینده ای ابراز شده است، به ویژه توسط کسانی که به پیری سالم به جای صرفاً لاغر شدن علاقه مند هستند. اکنون، شرکت بیوتکنولوژی سوئدی Atrogi داده های پیش بالینی و بالینی اولیه ای را منتشر کرده است که می تواند مسیر جدیدی را نشان دهد. درمان خوراکی تحقیقاتی این شرکت، ATR-258، متابولیسم عضلات اسکلتی را به روشی جدید فعال می کند، و داده ها نشان می دهد که از کاهش چربی و کنترل گلیسمی پشتیبانی می کند و در عین حال عضله بدون چربی را حفظ می کند - در واقع، آن را افزایش می دهد [1]. این رویکرد مبتنی بر یک سوگیری سیگنالینگ بسیار انتخابی است که از اثرات قلبی عروقی مشکل ساز که مدت ها است با آگونیست های $\beta 2$ مرتبط هستند، جلوگیری می کند. طول عمر. فناوری: همچنان که حوزه طول عمر به دلیل مزایای قدرتمند GLP-1 در کاهش وزن و متابولیسم، همچنان از GLP-1

استقبال می‌کند، یک نگرانی آزاردهنده همچنان پابرجاست: از دست دادن توده عضلانی. برای کسانی که نه تنها به افزایش طول عمر، بلکه به افزایش طول عمر و سلامت نیز علاقه‌مند هستند، بده بستان بین کاهش چربی و حفظ توده عضلانی بدون چربی به طور فزاینده‌ای غیرقابل دفاع است. داروی پیشنهادی آتروگی، ATR-258، می‌تواند راه‌حلی ارائه دهد - بهره‌برداری از پتانسیل بکر عضلات اسکلتی نه تنها به عنوان یک موتور متابولیک، بلکه به عنوان یک هدف درمانی خط مقدم. ادعای مزایای ورزشی از یک قرص چیز کوچکی نیست، اما مفهوم حفظ عضلات از نظر دارویی در عین افزایش کاهش چربی دقیقاً همان نوع مداخله نسل بعدی است که این حوزه به آن نیاز دارد. در جامعه‌ای رو به پیری، که سارکوپنی به طور خاموش استقلال و کیفیت زندگی را تضعیف می‌کند، دارویی که بدون نیاز به تردمیل عضله می‌سازد، می‌تواند دگرگون‌کننده باشد. در اینجا یک تغییر ظریف اما عمیق در استراتژی وجود دارد: به جای اینکه صرفاً از طریق سرکوب اشتها به کاهش وزن بپردازیم، این رویکرد خود عضله را هدف قرار می‌دهد - افزایش متابولیسم، افزایش جذب گلوکز و از همه مهم‌تر، جلوگیری از عوارض قلبی عروقی داروهای قدیمی‌تر در این حوزه. این فقط داروشناسی ایمن‌تر نیست؛ بلکه تفکر هوشمندانه‌تر در مورد طول عمر است. اگر GLP-1ها قانون اول بودند، ATR-258 ممکن است قانون دوم باشد - حفظ عضله، جلوگیری از ضعف و ایجاد یک زندگی قوی‌تر و فعال‌تر در بزرگسالی. نوید واقعی در هم‌افزایی نهفته است: ترکیب درمان‌هایی که نه تنها ما را کوچک می‌کنند، بلکه ما را تقویت می‌کنند.

مسیری متفاوت از طریق عضله

در قلب پلتفرم Atrogi، دسته‌ای از مولکول‌ها وجود دارند که به طور انتخابی گیرنده‌های β_2 -آدرنرژیک را در عضله اسکلتی از طریق مکانیسم وابسته به گیرنده کیناز جفت‌شده با پروتئین G (GRK) فعال می‌کنند [1]. این نکته فنی - هرچند احتمالاً خبرساز نخواهد شد - مهم است. این امر امکان سیگنال‌دهی مفید در بافت عضله را بدون ایجاد افزایش مشکل‌ساز در AMP حلقوی که از نظر تاریخی مسئول اثرات نامطلوب قلبی آگونیست‌های β_2 بوده‌اند، فراهم می‌کند. پروفیسور تور بنگتسون، بنیانگذار و مدیر ارشد استراتژی Atrogi، که نویسنده ارشد این مطالعه نیز هست، به Longevity.Technology گفت که ATR-258 برای «فعال‌سازی انتخابی متابولیسم عضله اسکلتی از طریق یک مسیر سیگنال‌دهی جدید وابسته به GRK2» طراحی شده است. او افزود که این «اثرات مولکولی کلیدی ورزش، افزایش جذب گلوکز، سنتز پروتئین و عملکرد میتوکندری» را بدون ایجاد عوارض جانبی قلبی عروقی تقلید می‌کند. در مجله Cell نشان داده شده است که ترکیب کاندید ATR-258 جذب گلوکز را بهبود می‌بخشد و توده چربی را در مدل‌های پیش‌بالینی کاهش می‌دهد، در حالی که توده بدون چربی را افزایش می‌دهد و از آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند - به ویژه هنگامی که با لیراگلوتااید، یک آنالوگ GLP-1 که به طور نامطلوب بر عضلات تأثیر می‌گذارد، ترکیب می‌شود [1]. به گفته نویسندگان، این مکانیسم از مسیرهای سیگنالینگ سنتی انسولین عبور می‌کند و در عوض از طریق فعال‌سازی GRK2 و مسیرهای پایین‌دستی شامل mTORC2، انتقال GLUT4 و افزایش انعطاف‌پذیری متابولیک عمل می‌کند. بنگتسون گفت: "این یک گام اساسی در آزادسازی پتانسیل درمانی کامل آگونیست‌های β_2 هدفمند بر عضلات است. تحقیقات ما یک مسیر سیگنالینگ جدید را روشن می‌کند که از عوارض جانبی قلبی آگونیست‌های β_2 جلوگیری

می‌کند و اثبات قانع‌کننده‌ای ارائه می‌دهد که ATR-258 می‌تواند به طور فعال ترکیب بدن را تغییر دهد - کاهش چربی در حالی که توده عضلانی را حفظ می‌کند - همه بدون نیاز به محدودیت غذایی. این یک پروفایل درمانی بی‌سابقه است."

پتانسیل ترکیبی و آمادگی فاز ۲

داده‌های حاصل از مطالعات طولانی‌مدت حیوانی نشان داد که ATR-258 نه تنها پارامترهای متابولیک را در مدل‌های دیابتی و چاق بهبود می‌بخشد، بلکه در برابر اثرات تحلیل عضلانی مشاهده‌شده با مونوتراپی GLP-1 نیز محافظت می‌کند. مشخصات ایمنی مطلوب به نظر می‌رسد، و هیچ اثر قلبی قابل‌توجهی در مطالعات پیش‌بالینی گسترده در جوندگان و سگ‌ها و همچنین در اولین آزمایش انسانی شامل داوطلبان سالم و بیماران دیابت نوع ۲ مشاهده نشد.

بنگتسون ATR-258 را به عنوان یک "درمان دو منظوره" توصیف می‌کند که هم برای استفاده مستقل و هم در ترکیب مناسب است. او توضیح می‌دهد: "این می‌تواند به تنهایی به عنوان یک درمان پیشگیرانه یا اصلاح‌کننده بیماری بالقوه برای سارکوپنی و ضعف مرتبط با سن، به ویژه در جمعیت‌هایی که قادر به ورزش نیستند، عمل کند. در عین حال، با کاهش عیب شناخته‌شده آنها: از دست دادن توده عضلانی، مکمل درمان‌های مبتنی بر GLP-1 است." دانشیار مورتن هاستراپ از دانشگاه کپنهاگ، یکی از نویسندگان مقاله Cell، اظهار داشت: «این پیشرفت، گزینه درمانی منحصر به فردی را در اختیار بیماران قرار می‌دهد که نیازی به به خطر انداختن عضلات در مسیر کاهش وزن ندارد. کاربردهای بالقوه ATR-258 فراتر از چاقی و دیابت است و طیف وسیعی از بیماری‌های تحلیل عضلانی را در بر می‌گیرد. ATR-258 با حفظ توده عضلانی در عین پشتیبانی از تنظیم بهتر گلوکز، می‌تواند پیشرفت قابل توجهی در رویکردهای درمانی در

حوزه‌های بالینی متعدد ایجاد کند. این ترکیب اکنون در حال آماده شدن برای ورود به فاز ۲ کارآزمایی‌های بالینی است، جایی که توانایی آن در ارائه مزایای «شبيه ورزش» - یعنی کاهش چربی، تقویت عضلات و بهبود کنترل قند خون - هم در رژیم‌های تک‌درمانی و هم در رژیم‌های ترکیبی با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 آزمایش خواهد شد.

سارکوپنی، GLP-1ها و اقتصاد پیری

بنگتسون بر اهمیت فیزیولوژیکی گسترده‌تر عضله اسکلتی تأکید کرد: «عضله یکی از مهم‌ترین اندام‌های بدن است که در زیست‌شناسی پیری مورد توجه قرار نگرفته است.» او با تأکید بر اینکه فراتر از تحرک، عضله در تنظیم گلوکز، عملکرد ایمنی و انعطاف‌پذیری کلی سیستمیک نقش دارد، به ما گفت. «توده و قدرت عضلانی پایین، پیش‌بینی‌کننده‌های قوی مرگ و میر هستند. از دست دادن کیفیت عضلات مستقیماً به ضعف، زمین خوردن، کنترل متابولیک ضعیف و بهبودی طولانی‌تر پس از بیماری یا جراحی کمک می‌کند.» پیامدهای این امر فراتر از دیابت است. با افزایش سن جوامع و افزایش بار سارکوپنی، حفظ توده عضلانی نه تنها به یک هدف بهداشتی، بلکه به یک ضرورت اقتصادی و اجتماعی تبدیل می‌شود. درمانی که بتواند نتایج متابولیک را بدون تحلیل رفتن عضلات بهبود بخشد، ممکن است نه تنها به میانسالان دارای اضافه وزن، بلکه به سالمندانی که با ضعف و کاهش عملکرد دست و پنجه نرم می‌کنند نیز خدمت کند. برای بیوتکنولوژی طول عمر، این همگرایی سلامت متابولیک و عضلانی احتمالاً به یک ویژگی تعیین‌کننده در طراحی درمانی نسل بعدی تبدیل خواهد شد - طراحی که در آن توانایی راه رفتن بدون کمک ممکن است به اندازه کاهش A1C اهمیت داشته باشد.

از اعداد تا عملکرد

اگر فصل بعدی در پزشکی متابولیک نه تنها در کاهش اضافه وزن، بلکه در بازگرداندن تعادل باشد، هدف قرار دادن عضله - با دقت و تفکر - ممکن است یکی از هوشمندانه‌ترین استراتژی‌ها تاکنون باشد. بنگتسون گفت: "در نهایت، هدف فقط بهبود اعداد روی نمودار نیست، بلکه نشان دادن افزایش تاب‌آوری، تحرک و کیفیت زندگی است - نشانه‌های اصلی افزایش طول عمر." با پیشرفت شرکت به فاز 2، آتروگی در حال اولویت‌بندی نقاط پایانی عضله‌محور، از جمله تصویربرداری DXA و MRI، ارزیابی‌های عملکردی و نشانگرهای زیستی مولکولی فعالیت میتوکندری، سنتز پروتئین و التهاب است. او اظهار داشت: "اگر GLP-1ها عملکرد اول بودند، ATR-258 ممکن است عملکرد دوم باشد - حفظ عضله، جلوگیری از ضعف و ایجاد یک زندگی قوی‌تر و فعال‌تر در آینده."

[1] [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(25\)00630-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)00630-0)

<https://longevity-technology.cdn.ampproject.org/c/s/longevity.technology/news/new-muscle-activating-therapy-could-support-healthier-aging/amp>