

„A îmbătrâni în mod frumos și demn este, în același timp, o știință și o artă.”

Acad. Prof. Dr. Ana Aslan

(1897 – 1988)

Cuprins

| | |
|--|-----------|
| Prefață | 15 |
| Cuvânt înainte..... | 19 |
| Considerații preliminare – tinerețe, bătrânețe și Gerovital H3 | 23 |
| Partea I | 31 |
| 1. Îmbătrânire și senescență..... | 31 |
| 1.1. Definiții, cauze și teorii | 33 |
| 1.1.1. Introducere..... | 33 |
| 1.1.2. Stresul oxidativ | 39 |
| 1.1.3. Proteostazie și proteazom | 42 |
| 1.1.4. Teorii genetice | 45 |
| 1.1.5. Telomeri și telomerază..... | 46 |
| 1.1.6. Disfuncția mitocondriei | 50 |
| 1.2. Genom și mediu înconjurător | 52 |
| 1.3. „Ceasul” epigenetic și „oglindea” îmbătrânirii | 54 |
| 1.4. Îmbătrânirea – un set de caracteristici | 55 |
| 1.5. Mecanisme neuroendocrine | 57 |
| 1.5.1. Introducere..... | 57 |
| 1.5.2. Hormonii de stres..... | 62 |
| 1.5.3. Hormonii sexuali | 64 |
| 1.5.4. Hormonul de creștere..... | 66 |
| 1.5.5. Hormonii tiroidieni | 68 |
| 1.6. Biomarkerii îmbătrânirii și „formula” vârstei biologice..... | 69 |
| Partea a-II-a | 73 |
| 2. Medicină „anti-aging” <i>versus</i> gerontoprofilaxie | 73 |
| 2.1. „Anti-aging” și „geroscience” | 75 |
| 2.2. Antioxidanții – îngeri și demoni..... | 78 |
| 2.3. Folosirea cronică a antioxidantilor | 90 |
| 2.4. Căi de semnalizare celulară modulate de antioxidanți și medicamente geroprotectoare..... | 91 |
| 2.5. Inducerea farmacologică a autofagiei..... | 95 |
| 2.6. Inducerea celulelor stem pluripotente..... | 97 |
| 2.7. Medicamente anti-AGEs | 98 |
| 2.8. Terapii hormonale..... | 100 |
| 2.8.1. Substituția hormonală cu DHEA | 101 |
| 2.8.2. Substituția hormonală cu hormon de creștere..... | 103 |

| | |
|--|------------|
| 2.9.Strategii non-farmacologice | 105 |
| 2.10.Conceptul de geronto-profilaxie „Aslan” | 109 |
| Partea a-III-a..... | 113 |
| 3.Procaină <i>versus</i> cocaină..... | 113 |
| 3.1.Acțiuni anestezice..... | 115 |
| 3.2.Metabolizarea procainei | 116 |
| 3.3.Toxicologie și farmacologie | 118 |
| 3.4.Acțiunea asupra sistemului nervos | 119 |
| 3.5.Procaina în durerea neuropată | 122 |
| Partea a-IV-a..... | 123 |
| 4.Procaină și Gerovital H3..... | 123 |
| 4.1.Ana Aslan și școala românească de gerontologie și geriatrie.. | 125 |
| 4.2.Farmacocinetică și farmacodinamie | 127 |
| 4.3.Efectul asupra membranei celulare..... | 130 |
| 4.4.Acțiunea antioxidantă | 132 |
| 4.5.Acțiunea antiaterogenă | 136 |
| 4.6.Metabolism energetic..... | 138 |
| 4.7.Efecte la nivel celular | 139 |
| 4.8.Acțiunea la nivel ultrastructural | 141 |
| 4.9.Acțiunea IMAO | 147 |
| 4.10.Răspunsul imun celular | 150 |
| 4.11.Prelungirea duratei de viață | 151 |
| Partea a-V-a..... | 155 |
| 5.Radioprotector și antioxidant..... | 155 |
| 5.1.Introducere..... | 157 |
| 5.2.Îmbătrânirea, radiațiile ionizante și stresul oxidativ..... | 157 |
| 5.3.Metodologie experimentală | 160 |
| 5.4.Lezarea și repararea ADN | 162 |
| 5.4.1.Efectul tratamentului cu procaină sau GH3 asupra lezării ADN indusă de radiații X | 162 |
| 5.4.2.Efectul tratamentului cu procaină sau GH3 asupra lezării endogene a ADN | 163 |
| 5.5.Mecanisme ale acțiunii antioxidante | 164 |
| 5.6.Radioprotectori, antioxidanți și geroprotectori..... | 166 |
| Partea a-VI-a..... | 171 |
| 6.Geroprotectorul „candidat” <i>versus</i> „demodat” | 171 |
| 6.1.Noi efecte la nivel celular | 173 |
| 6.2.Noi efecte antioxidante..... | 175 |
| 6.3.Modulator al funcției mitocondriale | 177 |
| 6.4.Modulator al metabolismului lipidic la nivel endotelial..... | 178 |
| 6.5.Agent antiviral | 180 |

| | |
|---|------------|
| 6.6.Modulator al expresiei micro-ARN în celulele stem adipocitare | 181 |
| 6.7.Mecanisme epigenetice și de terapie anti-canceroasă | 182 |
| 6.8.În patologia cerebrală asociată îmbătrânirii – pro și contra..... | 186 |
| 6.9.Rezultate negative prezentate în studii clinice și experimentale | 189 |
| 7.Considerații suplimentare – îmbătrânire, întinerire și procaină | 194 |
| Repere fototemporale și imagini | 197 |
| Link-urile corespunzătoare codurilor QR, în ordinea apariției în text..... | 221 |
| Repere bibliografice..... | 227 |

1.6. Biomarkerii îmbătrânirii și „formula” vârstei biologice

Cercetările pe modele biologice *in vitro* – culturi de celule sau animale de experiență – sunt fascinante, dar interesul este ca atât în cercetarea medicamentului, cât și în cercetarea îmbătrânirii să ne „apropiem” de om!

Deși au fost identificate mai multe gene care afectează longevitatea diferitelor organisme, mecanismele moleculare ale îmbătrânirii nu au fost complet elucidate până în prezent nici la speciile cele mai simple...Cu toate acestea, s-a observat că ritmul de îmbătrânire diferă semnificativ chiar și între indivizii aceleiași specii, inclusiv la om. De aceea, se face distincție între vârsta cronologică și vârsta biologică sau funcțională, care este un indicator al statusului funcțional al organismului din punct de vedere fizic și mental⁷⁹.

Un individ își poate sărbători vârsta de 20 de ani, de 50 de ani, sau de 80 de ani, dar „adevărata” lui vârstă este determinată de factorii biologici din interiorul organismului său, denumiți **biomarkeri ai îmbătrânirii**. De aceea, nu de puține ori suntem puși în încurcătură atunci când cineva ne întreabă: „Ce vârstă credeți că am?” Răspunsul ar include o estimare vizuală a vârstei ce are la bază comparația cu alte persoane, deci se bazează pe experiența personală. Totuși, acesta nu este un demers corect, obiectiv. În mod obiectiv, această evaluare ar trebui să cuprindă date concrete obținute prin măsurarea unor parametri cu rol de markeri ai vârstei biologice.

Vârsta biologică mai este denumită și „rezerva funcțională” sau „vârsta reziduală” a organismului. Schimbările în compoziția și în funcționarea organismului, ce ar putea indica și măsura vârsta biologică, și care ar avea valoare predictivă privind debutul unor boli asociate vârstei se numesc „**biomarkeri ai îmbătrânirii**” (Figura 2).

Ritmul de îmbătrânire a organismului este rezultatul îmbătrânirii secundare și este determinat de echilibrul dintre acumularea leziunilor moleculare și eficiența mecanismelor de reparare a acestora. De fapt, cu ajutorul acestor biomarkeri determinăm indirect ritmul de îmbătrânire al unui organism.

Markerii vârstei biologice sunt utili pentru identificarea indivizilor cu risc crescut în apariția unor boli asociate vârstei, deci au rol în diagnosticul timpuriu și în prevenție. De asemenea, ei sunt utili în intervențiile profilactice ale maladiilor asociate îmbătrânirii precum și la evaluarea eficacității intervențiilor terapeutice și nutriționale (sau a altor tipuri de intervenții non-farmacologice, cum ar fi de exemplu exercițiul fizic).

Noțiunea de biomarkeri desemnează în general schimbările moleculare, biochimice, histologice sau fiziologice susceptibile de a fi

3.2. Metabolizarea procainei



Structura chimică a unui medicament poate conduce spre înțelegerea, deducerea sau chiar descoperirea unor noi proprietăți fizico-chimice caracteristice. Formula moleculară sau structura chimică oferă informații despre numărul și tipul de atomi diferiți care formează molecula substanței. Astfel, anesteziicele locale studiate până în prezent sunt împărțite în două categorii: esteri și amide. Printre anesteziicele locale uzuale

se numără procaina, cloroprocaina și cocaina, ce fac parte din grupul celor care conțin în moleculă o structură tip esterică, în timp ce lidocaina, bupivacaina, ropivacaina și levobupivacaina fac parte din grupul amidelor.

Lidocaina a fost descoperită în 1946, este cunoscută și sub denumirea comercială de Xilocaină sau Xilină, și este în prezent cel mai utilizat anesteziic local în lumea medicală, potențialul rapid de acțiune în urma administrării și durata scurtă de acțiune fiind caracteristice acesteia. Datorită utilizării frecvente la nivel global de-a lungul timpului, lidocaina reprezintă principalul anesteziic local de comparație al tuturor celorlalte anesteziice locale utilizate până în prezent.

Toxicitatea anesteziicelor locale apare și variază în funcție de procentul de absorbție la nivelul sistemic al organismului, această caracteristică fiind dependentă de diverse aspecte, precum cantitatea de medicament, locul injectării, proprietățile fizico-chimice și aditia de vasoconstrictor. În funcție de tipul de medicament administrat sunt recomandate diferite concentrații exprimate în mg/kg corp, ce trebuie respectate în vederea evitării apariției reacțiilor adverse. Farmacotoxicologia anesteziicelor locale este influențată în principal de starea de sănătate a pacientului, astfel afecțiunile prezente la nivel cardiovascular duc la scăderea debitului cardiac, reducând volumul distribuției și *clearance*-ul plasmatic al anesteziei locale. O atenție aparte este necesar să fie acordată dozei administrate, fapt valabil în cazul tuturor substanțelor, în privința anesteziicelor locale o doză mai mare decât cea recomandată putând să conducă spre apariția reacțiilor adverse, precum cardiotoxicitatea²⁰⁶.