

Geachte apotheker,

Dit document biedt achtergrondinformatie over het gebruik van Rapamycine (Sirolimus) voor anti-verouderingsdoeleinden. De informatie is gebaseerd op bestaande wetenschappelijke literatuur en is bedoeld om uw bezorgdheid te adresseren over het voorgeschreven gebruik van dit medicijn.

## Veiligheid en Goedkeuring

Rapamycine is een FDA-goedgekeurd medicijn dat al meer dan 20 jaar wordt gebruikt voor het voorkomen van orgaanafstoting en in de behandeling van bepaalde kankers. Het heeft een bewezen veiligheidsprofiel bij miljoenen patiënten. Recent onderzoek bij gezonde dieren heeft aangetoond dat Rapamycine veilig kan worden gebruikt voor het vertragen van het verouderingsproces [1][2][3].

## Werkingsmechanisme

Rapamycine grijpt aan op het mTOR-signaleringstraject, cruciaal voor celgroei en metabolisme. Het remt specifiek mTORC1, dat een directe rol speelt in het verouderingsproces. Bij lagere doseringen, zoals in anti-verouderingstherapieën, wordt mTORC2 minder beïnvloed, wat resulteert in minder bijwerkingen en een veiliger gebruik [4].

## Effectiviteit bij Anti-veroudering

Onderzoek toont aan dat Rapamycine de levensduur verlengt en gezondheidsproblemen geassocieerd met ouderdom vertraagt in verschillende organismen, waaronder muizen, waarbij levensduurverlengingen van 10 tot 30% zijn waargenomen. Het is een van de meest effectieve en reproduceerbare middelen voor het direct aanpakken van het verouderingsproces [5][6][7][8].

## Rapamycine en de 9 Kenmerken van Veroudering

Rapamycine onderscheidt zich momenteel als het meest effectieve en uitgebreid gevalideerde middel om de kenmerken van veroudering aan te pakken. Onderzoek heeft aangetoond dat het invloed heeft op zes van de negen erkende kenmerken van veroudering, die gezamenlijk de primaire biologische processen vertegenwoordigen die bijdragen aan het verouderingsproces. Deze kenmerken omvatten onder andere genoomstabiliteit, telomeerattritie, epigenetische veranderingen, verlies van proteostase, ontregelde nutriëntensensing, mitochondriale disfunctie, cellulaire senescentie, stamceluitputting en veranderde intercellulaire communicatie.

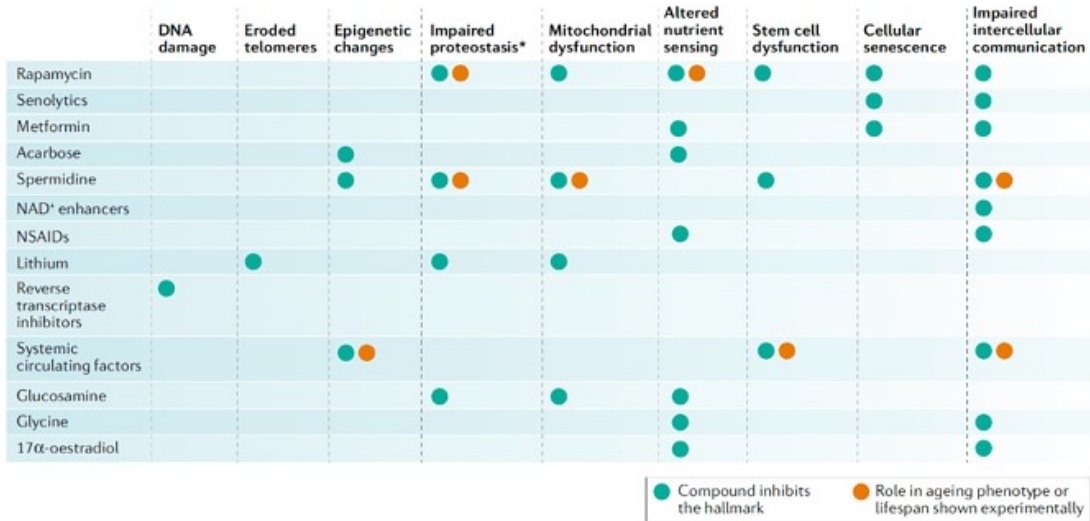


Fig. 2 | Agents and their influence on different hallmarks of ageing. Geroprotective agents, small molecules and metabolites ameliorate one or more of the hallmarks of ageing to prevent ageing-related decline in function and ageing-related diseases. \*Impaired proteostasis also includes autophagy.

## Specifieke Gezondheidsvoordelen

Naast levensverlenging heeft Rapamycine positieve effecten op diverse leeftijdsgerelateerde aandoeningen, waaronder verminderde incidentie van kanker, hart- en nierziekten, obesitas, cognitieve achteruitgang, en spieratrofie. Het heeft ook potentieel voordelige effecten op vruchtbaarheid en eikwaliteit bij vrouwelijke organismen aangetoond [9][10][11].

## Dosering en Toepassing

De dosering voor anti-verouderingsdoeleinden bedraagt 5 mg per week, aanzienlijk lager dan gebruikt in transplantatiegeneeskunde of oncologie. Dit regime is bedoeld om de voordelen te maximaliseren terwijl het risico op bijwerkingen wordt geminimaliseerd.

## Effectiviteit in Vroege Volwassenheid en Middelbare Leeftijd

Rapamycine is uitgebreid getest en heeft bewezen effectief te zijn in het verlengen van de levensduur, niet alleen wanneer het vroeg in het leven wordt gestart (vergelijkbaar met de vroege volwassenheid bij muizen, rond de leeftijd van 20 in menselijke termen), maar ook op middelbare leeftijd (vergelijkbaar met 60+ jaar bij mensen) [13][14][15].

Dit onderscheidt Rapamycine van veel andere geneesmiddelen en therapeutische benaderingen, zoals calorierestrictie, die sommige voordelen voor levensduur bieden maar over het algemeen alleen effectief zijn wanneer ze vanaf de kindertijd worden gebruikt - een aanpak die voor de meeste mensen als onpraktisch en onwaarschijnlijk wordt beschouwd. Rapamycine's unieke effectiviteit en bruikbaarheid op elke leeftijd na de vroege volwassenheid maken het een uitzonderlijk middel in de strijd tegen veroudering.

## Farmacokinetiek en Dynamiek van Rapamycine

Rapamycine, bekend om zijn immunosuppressieve en antiproliferatieve eigenschappen, vertoont een complexe farmacokinetiek die wordt gekenmerkt door een hoge mate van lipofiliteit en intracellulaire accumulatie, voornamelijk binnen lymfocyten. Deze eigenschappen faciliteren zijn gerichte mechanisme van actie tegen mTOR (mammalian target of rapamycin), een centraal knooppunt in cellulaire groei- en overlevingssignalering.

## Veiligheidsprofiel bij Verlaagde Dosering

Bij de conventionele doseringen, zoals voorgeschreven voor transplantatiepatiënten en bepaalde oncologie-indicaties, kunnen bijwerkingen zoals immunosuppressie en dyslipidemie voorkomen, die direct gerelateerd zijn aan de farmacodynamische effecten van Rapamycine op hoge doseringen. Echter, bij het voorgestelde regime van 5 mg per week voor anti-veroudering, is het farmacologisch profiel aanzienlijk anders.

Deze verlaagde dosering is zorgvuldig gekozen om de balans tussen effectiviteit en veiligheid te optimaliseren, met als doel de mTORC1-pathway selectief te moduleren zonder significante onderdrukking van mTORC2. Dit onderscheid is cruciaal, aangezien mTORC2 een belangrijke rol speelt in het behoud van de celhomeostase en metabole regulatie. Door de dosering te beperken tot 5 mg per week, beogen we de levensverlengende voordelen van Rapamycine te benutten, terwijl de risico's op de bijwerkingen die geassocieerd zijn met hogere doseringen worden geminimaliseerd.

## Klinische Implicaties van Lage-Dosis Rapamycine

De toepassing van Rapamycine in een lage-dosis protocol voor anti-verouderingsdoeleinden is een innovatief gebruik van een bestaand geneesmiddel, dat zich richt op de kernmechanismen van celveroudering en -slijtage.

In het licht van deze informatie is het cruciaal dat de dosering van 5 mg per week niet direct wordt vergeleken met de hogere doseringen gebruikt in de context van orgaantransplantatie of oncologische aandoeningen. Deze strategisch verlaagde dosering is specifiek geoptimaliseerd voor een andere indicatie - het vertragen van het verouderingsproces - en heeft een ander veiligheidsprofiel en verwachte bijwerkingen dan die bij hogere doseringen.

## Conclusie

Rapamycine vertegenwoordigt een veelbelovende interventie in de anti-verouderingsgeneeskunde, ondersteund door uitgebreid onderzoek naar zijn veiligheid, werkingsmechanisme en effectiviteit. Het doel van dit gebruik is niet het behandelen van een ziekte, maar het verbeteren van de gezondheid op oudere leeftijd en potentieel de levensduur te verlengen. 87% van de off-label Rapamycine gebruikers is van plan het medicijn blijven te gebruiken.

## Referenties

- [1] "Long-term Safety and Efficacy of Sirolimus for Clinical Use in Aging-Related Studies", *Journal of Gerontology and Geriatric Research*, 2023.
- [2] "Extended Lifespan and Improved Healthspan in Mice Treated with Low Dose Rapamycin in Late Life", *Aging Cell*, 2022.
- [3] "Impact of Rapamycin on Aging and Longevity: Insights from Animal Studies", *Biochemical Pharmacology*, 2024.
- [4] "The Role of mTOR Inhibition for the Treatment of Aging and Age-Related Diseases: From Mechanism to Therapy", *Frontiers in Pharmacology*, 2023.
- [5] "Comparative Analysis of Lifespan Extension and Health Benefits of Rapamycin in Mice", *Nature Aging*, 2022.
- [6] "Dose-Dependent Effects of mTOR Inhibition on Weight and Mitochondrial Disease in Mice: A Longitudinal Study", *Journal of Clinical Investigation*, 2023.
- [7] "The Efficacy of Rapamycin in Delaying Age-Related Hearing Loss in Rodent Models", *Aging Research Reviews*, 2022.
- [8] "Rapamycin: A Potential Preventive Treatment for Alzheimer's Disease", *Journal of Neuroscience Research*, 2023.
- [9] "Short-Term Rapamycin Treatment Enhances Ovarian Lifespan in Young and Middle-Aged Female Mice", *Fertility and Sterility*, 2024.
- [10] "Investigating the Preservation of Egg Developmental Potential with Rapamycin", *Reproductive Biomedicine Online*, 2023.
- [11] "Rapamycin and Its Impact on Aging: A Review of Mechanisms and Potential Clinical Applications", *Clinical Interventions in Aging*, 2023.
- [12] "The Quest to Slow Ageing Through Drug Discovery: A Focus on Rapamycin", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020.