

اپی ژنتیک در خدمت زیبایی: مروری بر راه کارهای نوین جوان سازی پوست مبتنی بر تغییرات اپی ژنتیکی

هانیه بختیاری^۱محمدسعید امامی نیا^۱امین بختیاری^{۲*}

۱. مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان

پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران

۲. گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد

ایلام، ایلام، ایران

نویسنده مسئول:

امین بختیاری

ایلام، بلوار دانشجو، بلوار ۱۲ بهمن

پست الکترونیک:

aminbkht@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

پیری پوست فرایندی پیچیده است که با تغییرات ساختاری، کاهش الاستیسیته و بروز چین و چروک همراه بوده و بر اعتماد به نفس و کیفیت زندگی اثر می گذارد. شواهد اخیر نشان می دهد مکانیسم های اپی ژنتیکی؛ شامل متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی و تنظیم miRNAها، نقش محوری در آغاز و پیشرفت این تغییرات دارند. این اصلاحات که بدون تغییر توالی DNA رخ می دهند، قابل برگشت بوده و هدف بالقوه ای برای مداخلات جوان سازی محسوب می شوند. مرور حاضر به بررسی جامع نقش این مسیرها در پیری پوست و اثر عوامل محیطی مانند UV، آلودگی هوا و تغذیه بر آن ها پرداخته و نوآوری های درمانی نظیر استفاده از فعال کننده های سیرتوئین، مهارکننده های هیستونی، PRP، سلول درمانی و فناوری های ویرایش اپی ژنتیک را مرور می کند. اگرچه نتایج اولیه امیدبخش است؛ محدودیت هایی چون کمبود مطالعات طولی، ناهمگونی روش ها و نگرانی های ایمنی و اخلاقی باقی است. در مجموع، درک عمیق تر اپی ژنتیک می تواند افق های جدیدی برای درمان های شخصی سازی شده و غیرتهاجمی جوان سازی پوست بگشاید.

کلیدواژه ها: اپی ژنتیک، پوست، جوان سازی

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۵/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۷/۱۶

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۳): ۱۶۹-۱۸۰

مقدمه

زیبایی ظاهری و داشتن پوستی سالم و جوان نقش مهمی در کیفیت زندگی افراد دارد و به طور مستقیم بر اعتماد به نفس و سلامت روان تأثیر می گذارد. پیری پوست با ایجاد چین و چروک، کاهش قابلیت ارتجاعی و ناهمواری های پوستی همراه است که معمولاً با کاهش رضایت از ظاهر و افت اعتماد به نفس همراه است. در یک مطالعه در سال های اخیر مشخص شد حدود یک سوم بزرگسالان نسبت به وضعیت پوست خود احساس ناخوشایندی داشتند و ۴۴ درصد نیز در مقایسه با پنج سال قبل از پوست خود رضایت کمتری اعلام کردند^۱. این یافته ها نشان می دهد که نگران بودن از علائم پیری پوست به طور مستقیم با کاهش عزت نفس و رضایت از خود ارتباط دارد. ازسوی دیگر، پژوهش ها حاکی است که مراقبت از پوست در بهبود تصویر بدنی تأثیر قابل توجهی دارد؛ برای مثال ارائه مداخلات ساده مراقبت پوستی به سالمندان منجر به بهبود تصویر بدنی پوست و افزایش احساسات مثبت آن ها شده است^۲. همچنین در مطالعات رفتار مصرف کنندگان محصولات ضدپیری مشاهده شده که استفاده از محصولات آرایشی و بهداشتی ضدچروک با افزایش خودارزشی زنان ارتباط مثبت دارد^۳. بدین ترتیب، نگرانی در مورد پیری پوست و جستجوی راه کارهای جوان سازی آن، از دیدگاه روان شناختی و اجتماعی اهمیتی اساسی یافته و به عنوان نیاز جامعه مطرح است. اپی ژنتیک شاخه ای از زیست شناسی است که به

زیبایی ظاهری و داشتن پوستی سالم و جوان نقش مهمی در کیفیت زندگی افراد دارد و به طور مستقیم بر اعتماد به نفس و سلامت روان تأثیر می گذارد. پیری پوست با ایجاد چین و چروک، کاهش قابلیت ارتجاعی و ناهمواری های پوستی همراه است که معمولاً با کاهش رضایت از ظاهر و افت اعتماد به نفس همراه است. در یک مطالعه در سال های اخیر مشخص شد حدود یک سوم بزرگسالان نسبت به وضعیت پوست خود احساس ناخوشایندی داشتند و ۴۴ درصد نیز در مقایسه با پنج سال قبل از پوست خود رضایت کمتری اعلام کردند^۱. این یافته ها نشان می دهد که نگران بودن از علائم پیری پوست به طور مستقیم با کاهش عزت نفس و رضایت از خود ارتباط دارد. ازسوی دیگر،

مطالعه تغییرات موروثی و برگشت پذیری در بیان ژن ها می پردازد که بدون تغییر در توالی DNA رخ می دهند. در مکانیسم های اپی ژنتیک، اصلاحات مولکولی مانند متیلاسیون DNA، تغییرات پس از ترجمه هیستون (مانند استیلاسیون یا متیلاسیون هیستون ها) و RNA های غیر کد کننده (به ویژه میکرو RNA ها) نقش اساسی دارند. این تغییرات اپی ژنتیک وضعیت کروماتین را تنظیم کرده و بیان ژن های مشخصی را در سلول خاموش یا روشن می سازند. به عبارت دیگر، اپی ژنتیک مکانیسمی است که با نشانه گذاری های شیمیایی روی DNA یا هیستون ها، مسیرهای رونویسی ژنی را تنظیم می کند و این اصلاحات در شرایط فیزیولوژیک یا پاتولوژیک قابل تغییر باقی می ماندند^{۴-۶}.

امروزه نقش مهم مکانیسم های اپی ژنتیک در فرایند پیری پوست آشکار شده است. مطالعات اخیر نشان داده اند که تغییرات الگوی متیلاسیون DNA یکی از ویژگی های بنیادی پوست پیر است و با تغییرات گسترده در بیان ژن های مرتبط با ساختار و عملکرد بافت پوستی همراه است^۷. این یافته ها حکایت از آن دارد که پیری پوست صرفاً حاصل فرسایش تصادفی سلولی نیست، بلکه با اصلاحات اپی ژنتیک قابل شناسایی و اندازه گیری است از همین رو، در پزشکی زیبایی، توجه به اپی ژنتیک به عنوان کلیدی برای جوان سازی پوست مطرح شده است. بررسی های نوین نشان می دهد که به کارگیری «ساعت های اپی ژنتیک» (مانند Horvath و GrimAge) می تواند سن زیستی پوست را تخمین زده و روند پیری را با دقت بیشتری رصد کند، به طوری که زمینه ساز برنامه ریزی درمان های زیبایی شخصی شده باشد. در مقاله ای مروری جدید نیز اشاره شده است که فهم عمیق این روندهای اپی ژنتیک، امکان مداخلات هدفمندتر و اثربخش تری را برای اصلاح علائم پیری پوست فراهم می آورد^۸.

با توجه به برگشت پذیر بودن اصلاحات اپی ژنتیک، امید آن می رود که بتوان با داروها یا روش های درمانی

جدید، الگوهای نادرست متیلاسیون و تغییرات هیستونی را اصلاح کرده و بدین ترتیب فرایند بازسازی جوانی پوست را تسهیل کرد. به طور کلی، پژوهش های اخیر حکایت از آن دارد که بهره گیری از دانش اپی ژنتیک در پزشکی زیبایی می تواند چشم انداز تازه ای برای مقابله با پیری پوست ایجاد کند و راه های نوین جوان سازی مبتنی بر تنظیم مسیرهای اپی ژنتیکی را فراروی متخصصان قرار دهد.

هدف این مقاله، ارائه یک مرور جامع و نظام مند بر یافته های علمی مرتبط با نقش تغییرات اپی ژنتیکی در فرایند پیری پوست و راه کارهای نوین جوان سازی مبتنی بر این تغییرات است. این مطالعه با تمرکز بر مکانیسم های اصلی اپی ژنتیک از جمله متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و میکرو RNA ها، به بررسی نحوه تأثیر این عوامل بر ساختار، عملکرد و ظاهر پوست می پردازد. همچنین تلاش می شود تا با مرور پژوهش های اخیر، پتانسیل درمان های هدفمند اپی ژنتیکی در پزشکی زیبایی مشخص شود و مسیرهای نوین برای مداخلات غیرتهاجمی، برگشت پذیر و فردمحور در جوان سازی پوست معرفی گردد. این مقاله با هدف ارتقای دانش پایه و بالینی در زمینه اپی ژنتیک و زیبایی، می تواند به عنوان مرجعی مفید برای پژوهشگران، متخصصان پوست و زیبایی و سیاست گذاران سلامت مورد استفاده قرار گیرد.

مبانی اپی ژنتیک در پوست و زیبایی

مطابق تعریف رایج، اپی ژنتیک به مطالعه تغییرات پایدار و قابل بازگشت در بیان ژن اشاره دارد که بدون تغییر در توالی DNA روی می دهند^۹. این تغییرات از طریق نشانگرهای اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی (مثلاً استیلاسیون یا متیلاسیون هیستون ها) و RNA های غیر کدگذار (به ویژه miRNA ها) اعمال می شوند. اپی ژنتیک به عنوان لایه ای فراتر بر تنظیم بیان ژن ها عمل می کند و کنترل دقیق فرآیندهای سلولی را ممکن می سازد.

همبستگی دارد و یک ساعت اپی ژنتیک اختصاصی پوست (VisAgeX) طراحی کردند که مسیرهای زیستی مرتبط با پیری پوست را شناسایی می کند.^۷

ازسوی دیگر، مطالعات نشان می دهد می توان با اصلاح متیلاسیون DNA، فرآیند پیری پوست را کند یا حتی تا حدی معکوس کرد. به عنوان مثال، گرونینگر و همکاران تأکید می کنند که عوامل محیطی و سبک زندگی، الگوهای متیلاسیون پوست را تغییر می دهند و به تازگی نشان داده شده است که تنظیم الگوهای متیلاسیون DNA می تواند موجب جوان سازی پوست شود. آن ها توضیح می دهند که استفاده از عوامل ملایم دمتیله کننده می تواند به حذف خاص تغییرات متیلاسیون مربوط به سن کمک کند و در نتیجه بیان ژن های جوان ساز را احیا نماید. در مجموع مطالعات جدید بر این نکته تأکید دارند که متیلاسیون DNA ارتباط مستقیم با پیری و سلامت پوست دارد و مداخله هدفمند در این مکانیسم می تواند به بهبود ویژگی های پوستی و تأخیر در پیری کمک کند.^{۱۳}

اصلاحات هیستونی و تأثیر بر عملکرد سلول های پوستی

اصلاحات شیمیایی روی هیستون ها نقش کلیدی در کنترل ساختار کروماتین و بیان ژن دارند. مهم ترین این اصلاحات استیلاسیون هیستون (افزودن گروه استیل به لیزین ها) و متیلاسیون هیستون (متیلاسیون لیزین یا آرژنین) هستند. به طور کلی استیلاسیون هیستون یا افزوده شدن گروه های استیل به دم هیستون ها باعث شل شدن ساختار کروماتین و فعال شدن بیان ژن ها می شود. مطالعات روی پوست انسان نشان داده اند که با افزایش سن یا تابش اشعه فرابنفش، میزان استیلاسیون هیستون H3 در سلول های پوستی افزایش می یابد. برای مثال لی و همکاران گزارش دادند که پس از تابش UV و در پوست پیر شده، سطوح هیستون H3 استیله شده افزایش و فعالیت آنزیم های داستیل کننده هیستون

پوست، به عنوان بزرگ ترین عضو بدن با بازسازی سلولی مداوم، نیازمند کنترل دقیق بیان ژن هاست. مطالعات نشان می دهند کنترل هموستازی و پیرشدن پوست عمدتاً از طریق مکانیزم های اپی ژنتیکی انجام می شود.^{۱۰} به طور کلی، مهم ترین مکانیزم های اپی ژنتیک عبارتند از متیلاسیون DNA، افزودن گروه های متیل (-CH₃) به سیتوزین های CpG که معمولاً منجر به خاموشی ژن می شود. اصلاحات هیستونی؛ تغییرات شیمیایی روی دم های هیستون ها که کروماتین را باز یا بسته می کند؛ مثلاً استیلاسیون هیستون ها با باز کردن ساختار کروماتین و فعال سازی ژن ها و از آن طرف، بسته بندی کروماتین توسط متیلاسیون هیستون ها (به ویژه متیلاسیون H3K9 و H3K27) تنظیم می شود. RNA های غیرکدگذار شامل miRNA ها و سایر ncRNA ها که پس از رونویسی، به ترتیب سطح mRNA را سرکوب یا تثبیت می کنند. مطالعات نشان داده اند miRNA ها نقش حیاتی در بیوژنز و پیرشدن پوست دارند.^{۱۱}

مکانیسم متیلاسیون DNA و نقش آن در پیری و جوان سازی پوست

متیلاسیون DNA در اغلب موارد شامل افزودن یک گروه متیل به کربن پنجم سیتوزین در محل های CpG است و معمولاً بیان ژن ها را سرکوب می کند.^{۱۲} با افزایش سن، الگوهای متیلاسیون DNA تغییر کرده و به ویژگی اصلی پوست پیر تبدیل می شوند؛ تحقیقات اخیر بیان می کنند که تغییرات در الگوهای متیلاسیون DNA از ویژگی های پایه ای پوست انسان پیر هستند. به عبارت دیگر، همگام با پیرشدن پوست، اغلب متیلاسیون در نواحی تکراری کاهش و در برخی پروموتورها افزایش می یابد که منجر به اختلال در بیان ژن ها و کاهش کارایی بافت می شود. برای نمونه، بینکوسکا و همکاران با بررسی بیش از ۳۷۰ نفر داوطلب زن دریافتند که الگوی متیلاسیون پوست به وضوح با سن ظاهری (شاخص های چروک و پیری پوست)

ژن های مرتبط با بازسازی پوست خاموش می شوند. فسفریلاسیون و یوبی کوئیتیناسیون هیستون ها نیز می توانند در پاسخ به تنش های سلولی فعال شوند و روی فرآیندهای ترمیم زخم و التهاب پوستی اثر بگذارند.^{۱۴}

نقش miRNAها در تنظیم بیان ژن های مرتبط با پیری و بازسازی پوست

میکرو RNAها (miRNA) مولکول های کوچک RNA غیر کدگذار هستند که با اتصال به mRNAهای هدف، جلوی ترجمه آنها را می گیرند یا منجر به تخریب آن می شوند. مطالعات نشان داده اند که miRNAها در کنترل چرخه سلولی، پاسخ به استرس و فرآیندهای ترمیم زخم و پیری نقش دارند. به عنوان مثال، Gerasymchuk و همکاران در یک مرور تخصصی بر نقش miRNA در پیری پوست اشاره می کنند که چندین miRNA خاص در سلول های کراتینوسیت و فیبروبلاست پوستی تحت تاثیر پیری یا تنش های مربوط به پیری، دچار تغییر بیان می شوند.^{۱۱} به عنوان مثال می توان miR-181a/b و miR-130 را نام برد که بیان آنها در سلول های کراتینوسیت در حال رسیدن به سن پیری افزایش می یابد و مسیرهای حیاتی نظیر بیان p63 و SIRT1 را کاهش می دهد. این امر منجر به کند شدن تقسیم سلولی و توان بازسازی کراتینوسیت ها می شود.^{۱۸} miR-34a تحت تابش UV-B بالا می رود و با فعال سازی MMPها موجب تخریب کلاژن ماتریکس خارج سلولی و تشدید چروک می شود.^{۱۹} miR-146a برعکس موارد بالا، نقش ضد پیری دارد. افزایش این miRNA با سرکوب ژن های پیری مانند p21، p16 و p53 از طریق هدف گیری Smad4 همراه است و به بازسازی و تکثیر سلولی در برابر تنش های اکسیداتیو کمک می کند.^{۲۰}

علاوه بر مثال های بالا، کاربرد miRNAها در پیش بینی سن پوست نیز مورد توجه قرار گرفته است. برای نمونه، روئیک - گنوس و همکاران یک «ساعت

مانند HDAC4 و HDAC11 کاهش می یابد. این تغییرات نشان می دهد که پیری پوست با برهم خوردن تعادل استیل و داستیل شدن هیستون ها همراه است. از سوی دیگر HDAC4 که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن های مرتبط با رشد و بقا دارد، در فیبروبلاست های پوستی پیر به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. جانسون و همکاران نشان دادند که کاهش HDAC4 در پیری می تواند سبب تغییر الگوی استیلایسیون H3K27 در نواحی تنظیم کننده شود و این فرآیند در بروز فنوتیپ پیری سلولی دخیل است.^{۱۴-۱۶} متیلاسیون هیستون بسته به محل متیلاسیون، می تواند بیان ژن را فعال یا سرکوب کند. برای نمونه، متیلاسیون H3K4 معمولاً با فعال سازی ژن همراه است، در حالی که متیلاسیون H3K9 و H3K27 با سرکوب بیان ژن ها در ارتباط است. تغییرات این نوع اصلاحات نیز در سلول های پوستی مسن مشاهده شده است؛ مثلاً کاهش فعالیت HDAC4 منجر به بالارفتن سطوح H3K27ac در اجزای تنظیمی ژن ها می شود که تغییر برنامه رونویسی سلول های فیبروبلاست را در پی دارد.^{۱۷}

به طور خلاصه، اصلاحات هیستونی در پوست پیر به طور کلی «کروماتین را بازتر» کرده و پتانسیل بیان ژن های پیری را افزایش می دهند. در ادامه برخی از مهم ترین اصلاحات هیستونی و پیامد آنها در سلول های پوستی آمده است:

- ♦ استیلایسیون هیستون H3: افزایش یافتن آن در پوست مسن و پس از تابش UV مشاهده شده که با کاهش HDAC همراه است؛ نتیجه آن افزایش بیان ژن های مرتبط با پیری و التهاب است.
- ♦ متیلاسیون هیستون H3K4: با فعال سازی بیان ژن ها مرتبط است؛ افزایش این علامت می تواند بیان ژن های سالم ساز را ترویج کند.
- ♦ متیلاسیون هیستون H3K27/H3K9: معمولاً منجر به سرکوب ژن های هدف می شود؛ در پوست پیر، سطوح این علائم اغلب افزایش می یابند و

همچنین مصرف آنتی‌اکسیدان‌های رژیم می‌مانند رزوراترول، ویتامین C و E می‌تواند از آسیب اکسیداتیو DNA پیشگیری کرده و فعالیت‌های ضدپیری SIRT1 را حمایت کند. به‌عنوان مثال فعال‌سازی SIRT1 توسط رزوراترول بیان MMP-1 را در فیبروبلاست‌های انسانی کاهش داده و پیری پوست را به تأخیر می‌اندازد. به‌طور کلی رژیم غذایی سالم و سرشار از میوه و سبزیجات با کاهش سرعت ساعت‌های زیستی اپی‌ژنتیک و کندکردن روند پیری بدن، ازجمله پوست مرتبط است.^{۲۴}

آلودگی هوا: مواجهه مزمن پوست با ذرات معلق هوا به‌ویژه PM 2.5 و ترکیبات سمی موجود در دود سیگار می‌تواند باعث تغییرات اپی‌ژنتیکی مخرب شود. مطالعات نشان می‌دهند که قرارگیری سلول‌های پوستی در معرض PM 2.5 سبب افزایش بیان آنزیم‌های دمتیلاز DNA از خانواده TET و کاهش DNMT1 و DNMT3 می‌شود؛ این اختلال در تعادل متیلاسیون موجب آغاز پدیده «پیری پوست» با ویژگی‌هایی چون ضخامت اپیدرم بالا و القای پیری سلولی می‌شود. این آلاینده‌ها همچنین با فعال‌سازی مسیرهای التهابی و تولید ROS باعث پرشتاب شدن پیری پوست می‌شوند.^{۲۵}

استرس روانی و اکسیداتیو: تنش‌های مزمن روانی (اضطراب و افسردگی) ازطریق افزایش کورتیزول و تولید ROS بر پوست اثر می‌گذارند. افزایش رادیکال‌های آزاد در جریان خون مشابه تأثیر عوامل محیطی مانند UV و آلودگی عمل کرده و به آسیب DNA و تغییرات اپی‌ژنتیکی منجر می‌شود. فاکتورهای محیطی نظیر استرس و سبک زندگی، مستقیماً نشانه‌های اپی‌ژنتیک پوست را دستخوش تغییر می‌کنند. این تغییرات منجر به خاموشی ژن‌های محافظ پوستی و تسریع پیری می‌شوند.^۷

مداخلات اپی‌ژنتیکی در جوان‌سازی پوست

با توجه به نقش تعیین‌کننده اپی‌ژنتیک در تنظیم

اپی‌ژنتیک «مبتنی بر الگوی بیان miRNA پوست ارائه دادند که توانست نمونه‌های پوستی را با دقت حدود ۸۰٪ گروه‌های سنی مختلف طبقه‌بندی کند. این رویکرد پتانسیل استفاده در صنعت دارو، آرایشی و ارزیابی اثرات ضدپیری را نشان می‌دهد.^{۲۱}

در مجموع miRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های قدرتمند بیان ژن، در فرایندهای پیری و جوان‌سازی پوست نقش محوری دارند. آن‌ها از یک‌سو می‌توانند با کاهش بیان ژن‌های بازسازی‌کننده، علائم پیری را تشدید کنند و ازسوی دیگر با سرکوب ژن‌های مهارکننده تکثیر سلولی، به بازسازی بافت آسیب‌دیده کمک کنند. مطالعه این مولکول‌ها در مدل‌های سلولی پوستی و پوست انسان به بهبود استراتژی‌های ضدپیری و ترمیم پوست منجر خواهد شد.

عوامل محیطی تسریع‌کننده پیری پوست و تأثیر بر اپی‌ژنتیک

تابش فرابنفش (UV): تابش مداوم UV به‌ویژه UV-A تغییرات اپی‌ژنتیکی مشخصی در پوست ایجاد می‌کند. UV-A موجب افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش بیان DNMT1 و EZH2 در فیبروبلاست‌های پوستی می‌شود که فنوتیپ پیری را تشدید می‌کند.^{۲۲} علاوه‌براین، UV موجب تغییر در نشانه‌های هیستونی نیز می‌شود. به‌طور نمونه، تابش UV سطح نشانه فعال H3K4me3 را افزایش و نشانه سرکوب H3K9me2 را کاهش می‌دهد که با افزایش تولید MMP-1 و MMP-3 در فیبروبلاست‌ها همراه است. این تغییرات اپی‌ژنتیکی در نتیجه آسیب اکسیداتیو و التهابی ناشی از UV رخ می‌دهد و به‌صورت قابل پیگیری در تغییرات ساختار کروماتین پوست دیده می‌شود.^{۲۳}

تغذیه و رژیم غذایی: الگوهای غذایی نقش مهمی در حفظ پویایی اپی‌ژنتیک پوست دارند. دریافت کافی ویتامین‌های گروه B و ترکیبات دهنده گروه متیل (مانند اسید فولیک، ویتامین B6 و B12) برای تأمین SAM و حفظ متیلاسیون DNA اهمیت دارد.

بیان ژن های مرتبط با هموستازی و بازسازی پوست، رویکردهای درمانی که بر تغییر یا بازتنظیم نشانگرهای اپی ژنتیکی (متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی و تغییرات miRNA) تأثیر می گذارند، به عنوان مسیرهای نوین جوان سازی مطرح شده اند. پژوهش های پیش بالینی و بخشی از شواهد بالینی نشان می دهند که مداخلات دارویی، فاکتورهای رشد/PRP، درمان های سلولی و ابزارهای ویرایش اپی ژنتیک پتانسیل ترجمه به درمان های بالینی را دارند؛ اما کیفیت شواهد و ملاحظات ایمنی همچنان چالش برانگیز است.^{۱۰}

داروهای طبیعی و مواد فعال (Small Molecules and Natural Compounds)

فعال کننده های سیرتوئین (SIRT1): ترکیباتی مانند رزوراترول به عنوان فعال کننده های SIRT1 مطالعات وسیعی را در مدل های سلولی و حیوانی پشت سر گذاشته اند و شواهدی از کاهش بیان MMPها و حفظ سنتز کلاژن گزارش شده است؛ با این حال شواهد انسانی تا کنون مختلط است و بررسی متاآنالیزها نشان می دهد اثرات بالینی قطعی در انسان به دلیل دسترسی زیستی و طراحی مطالعات هنوز ثابت نشده است. مطالعات مروری و برخی کارآزمایی های بالینی نشان می دهد که رزوراترول و مشتقات با فرمولاسیون مناسب ممکن است محافظت در برابر Photo-Aging ارائه دهند؛ اما شواهد قوی RCT (مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی) همچنان محدود است.^{۲۶}

مهارکننده ها/تنظیم کننده های هیستونی و EZH2: مهارکننده هایی مانند GSK126 (مهارکننده EZH2) در مطالعات *In Vitro* روی فیبروبلاست های انسانی نشان داده اند که می توانند از برخی اثرات UV-A جلوگیری کنند و بیان MMPها را تعدیل نمایند؛ اما داده های انسانی برای کاربرد موضعی این مولکول ها در جوان سازی پوست هنوز وجود ندارد و نگرانی های ایمنی (سامانه ای و محلی) باید به دقت

بررسی شوند.^{۲۲}

داروهای دمتیله کننده کلاسیک (5-aza و ...): این ترکیبات در سرطان شناسی کاربرد دارند؛ اما خطرهای احتمالی مانع کاربرد عمومی آن ها در پزشکی زیبایی پوستی شده است. به همین دلیل تحقیقات بر روی ترکیبات با اثرات ملایم تر، فرمولاسیون موضعی یا ترکیبات طبیعی که مسیرهای متیلاسیون را تحت تأثیر قرار می دهند متمرکز شده اند.^{۱۰}

در مجموع می توان گفت مولکول های هدف گیری کننده اپی ژنتیک نویدبخش اند؛ اما برای انتقال به کلینیک پوست به مطالعات بالینی کنترل شده بیشتر، ایمنی موضعی و داده های دوز - پاسخ نیاز داریم.

فاکتورهای رشد PRP و درمان های سلولی

PRP (Platelet-Rich Plasma): PRP حاوی طیفی از فاکتورهای رشد از جمله PDGF، TGF- β ، VEGF و ... است که می تواند ترمیم و سنتز ماتریکس را تحریک کند. مرورهای سیستمی و مطالعات انسانی متعدد نشان می دهند که PRP می تواند در برخی پارامترهای پوست اثرات مثبتی داشته باشد؛ اما نتایج در مطالعات RCT متناقض است؛ برخی مطالعات نشان دهنده بهبود معنادار در علائم پیری صورت بوده اند و برخی دیگر به ویژه RCT های با کنترل دقیق تفاوت معنی داری نیافته اند. شواهد اخیر مرورها نیز بر نیاز به استانداردسازی روش تهیه PRP، پروتکل تزریق و معیارهای سنجش بالینی تأکید می کنند^{۲۷،۲۸}.

درمان های سلولی: مطالعات پیلوت و برخی کارآزمایی های انسانی محدود نشان داده اند که پیوند سلول های مزانشیمال یا استفاده از اگزوزوم های مشتق از MSC می تواند منجر به افزایش ضخامت پوست، بهبود ساختار ماتریکس و کاهش برخی شاخص های پیری شود. مکانیسم ها شامل ترشح فاکتورهای رشدی، تغییر وضعیت التهابی و تعدیل اپی ژنتیک سلول های میزبان از طریق سکرئوم و اگزوزوم ها است. با این وجود داده های بلندمدت ایمنی، استانداردسازی تهیه سلول و

حصول اطمینان از تحویل ایمن، عدم بروز اثرات off-target و برآورده شدن ملاحظات اخلاقی، کاربرد بالینی گسترده هنوز دور از دسترس است.

چالش‌ها و محدودیت‌ها

فقدان مطالعات طولی و شواهد بالینی قوی

اگرچه مطالعات متعددی رابطه میان تغییرات اپی ژنتیک و فرآیند پیری پوست را نشان داده‌اند، بیشتر این پژوهش‌ها مقطعی یا در شرایط آزمایشگاهی (In Vitro) انجام شده‌اند و فاقد پیگیری‌های طولانی مدت بر روی نمونه‌های انسانی هستند. عدم وجود کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده (RCT) با پیگیری طولانی موجب می‌شود که شواهد موجود برای اثبات اثربخشی و ایمنی مداخلات اپی ژنتیکی در پوست، به‌ویژه در جمعیت‌های متنوع، ناکافی باشد. همچنین ناهمگونی در روش‌های ارزیابی، نوع مداخله و سنجش تغییرات اپی ژنتیکی (مانند استفاده از نشانگرهای مختلف ساعت اپی ژنتیک) باعث محدود شدن قابلیت مقایسه و تکرار نتایج می‌شود.^{۳۴،۳۵}

ریسک‌های اخلاقی و ایمنی

مداخلات اپی ژنتیکی، به‌ویژه آن‌هایی که از فناوری‌های ویرایش اپی ژنتیک مانند CRISPR-dCas9 استفاده می‌کنند، خطرات بالقوه‌ای را به همراه دارند. این خطرات شامل ایجاد تغییرات ناخواسته (Off-target Effects)، تغییرات پایدار در بیان ژن‌های حیاتی و پیامدهای غیرقابل پیش‌بینی در سطوح سلولی و بافتی است.^{۳۶} علاوه بر این، دستکاری مسیرهای اپی ژنتیکی ممکن است باعث بروز واکنش‌های ایمنی ناخواسته یا تغییرات دائمی در سلول‌های بنیادی پوستی شود که پیامدهای آن در بلندمدت ناشناخته باقی مانده است. از منظر اخلاقی، استفاده از این فناوری‌ها در حوزه زیبایی چالش برانگیزتر از کاربردهای درمانی است؛ زیرا توجیه اخلاقی دستکاری پایدار ژنوم یا اپی ژنوم برای اهداف

شواهد RCT بزرگ هنوز ناکافی است.^{۲۷،۲۹}

به‌طور کلی درمان‌های سلولی پتانسیل بالینی دارند؛ اما Heterogeneity مطالعات و فقدان پروتکل‌های استاندارد مانع نتیجه‌گیری قاطع شده است. نیاز به کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده بزرگ و ارزیابی ایمنی طولی وجود دارد.

کاربردهای بالقوه CRISPR و مهندسی اپی ژنتیک

فناوری‌های مبتنی بر dCas9 که با دامنه‌های افکتور اپی ژنتیکی مثل متیلازها یا استیل ترانسفرازها فیوژ شده‌اند، امکان تغییر موضعی و برگشت‌پذیر در نشانگرهای اپی ژنتیک را فراهم می‌آورند. در مدل‌های آزمایشگاهی این تکنیک‌ها توانسته‌اند نشانگرهای متیلاسیون یا استیلاسیون را در پروموتورهای هدف تغییر دهند و بیان ژنی را به‌دقت تنظیم کنند؛ نمونه‌هایی از مطالعه‌های ژن‌محور و اپی ژنتیک ادیتینگ وجود دارد که نشان داده‌اند می‌توان سن اپی ژنتیک را در سطح CpG خاص دست‌کاری کرد. با این حال، کاربرد مستقیم در جوان‌سازی پوست انسان هنوز در مرحله پیش‌بالینی است و ملاحظاتمانند تحویل موضعی ایمن (Vectored Delivery)، Off-target Effects و پاسخ ایمنی در کراتینوسیت‌ها / فیبروبلاست‌ها باید حل شوند.^{۳۰،۳۱} درحالی که CRISPR/Cas9 به‌سرعت به‌سوی کاربردهای درمانی (مثلاً بیماری‌های ژنتیکی) حرکت کرده و برخی روش‌های مربوط به پوست (برای بیماری‌های ارثی پوست) در مسیر کارآزمایی بالینی هستند، استفاده از ویرایش اپی ژنتیک صرفاً برای «جوان‌سازی زیبایی» نیازمند ارزیابی‌های اخلاقی، قانونی و ایمنی فراوان است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند امکان ویرایش CpG‌های مرتبط با ساعت اپی ژنتیک وجود دارد؛ اما پیامد بلندمدت آن بر فنوتیپ و خطرات احتمالی ناشناخته است.^{۳۲،۳۳} بنابراین، CRISPR-dCas9 و روش‌های ویرایش اپی ژنتیک ابزارهای قدرتمندی برای مطالعه و احتمالاً مداخله در پیری هستند؛ اما تا زمان

غیردرمانی، محل بحث جدی است. مسائل مرتبط با رضایت آگاهانه، حفظ حریم خصوصی داده های ژنتیکی و عدالت در دسترسی به این فناوری ها از دیگر نگرانی های مهم به شمار می روند.

مطالعات اخیر نشان می دهند که مداخلات اپی ژنتیکی می توانند روند پیری پوست را آهسته یا تا حدی معکوس کنند. به طور مثال، داروها و مولکول های کوچک مؤثر بر ساختار اپی ژنتیکی مانند مهارکننده های HDAC یا فعال کننده های سیرتوئین در مدل های حیوانی به بهبود مشخصات پیری منجر شده اند. این رویکردها در تکوین مجدد اپی ژنوم سلول های پوستی مؤثر بوده و نشان می دهد که دستکاری الگوهای متیلاسیون DNA یا تغییرات هیستونی می تواند بیان ژن های مرتبط با پیری را بازتنظیم کند.^{۳۷}

ازسوی دیگر، PRP به عنوان یک روش تثبیت شده در جوان سازی پوست مطرح است. مطالعات متعدد و متاآنالیزها نشان می دهد که تزریق PRP در چند جلسه به شکل قابل توجهی ضخامت درم و سنتز کلاژن را افزایش می دهد و چین و چروک را کاهش می دهد. PRP روش ایمنی است و عوارض مهمی ندارد؛ اما به دلیل تنوع روش تهیه و نبود استاندارد جهانی، نتایج در مطالعات مختلف متفاوت است.^{۳۸} همچنین درمان های سلولی مانند پیوند چربی و سلول های بنیادی مزانشیمی (ADSCs) نشان داده اند که با ترشح فاکتورهای رشد و افزایش رگ زایی به ترمیم بافت پوستی کمک می کنند. با این حال بقای نامطمئن پیوند چربی، احتمال جذب مجدد و نگرانی های ایمنی (التهاب، تومورزایی احتمالی) از محدودیت های آن است. فناوری های ویرایش ژنی مانند CRISPR/Cas9 پتانسیل چشمگیری برای اصلاح ژن ها یا مارکرهای اپی ژنتیکی مرتبط با پیری دارند؛ برای مثال امکان حذف یا افزودن قطعات ژنی به منظور بازگردانی ویژگی های جوانی سلولی مطرح شده است. اما این رویکردها هنوز در مرحله آزمایشگاهی هستند و

نگرانی های ایمنی و اخلاقی قابل توجهی دارند (خطر خطا در هدف یابی ژنتیکی، اثرات جانبی نامشخص)^{۳۷}. در مجموع، مداخلات اپی ژنتیکی امیدبخش اما نپا هستند. نقاط قوت آنها شامل تمرکز بر مکانیسم های بنیادی پیری (برخلاف روش های سطحی) و امکان شخصی سازی درمان است. با این حال هنوز داده های بالینی طولانی مدت درباره اثربخشی و پایداری اثرات وجود ندارد. این روش ها عمدتاً در مطالعات حیوانی یا کارآزمایی های اولیه انسانی مورد بررسی قرار گرفته اند و نیاز به بهبود روش ها و اثبات ایمنی و کارایی در مطالعات تصادفی بازپران بلندمدت دارند. چشم انداز درمانی روشن است؛ ولی پیش از کاربرد گسترده باید با دقت نتایج را ارزیابی کرد و پیامدهای اپی ژنتیکی ناخواسته را مدنظر داشت.

پیشنهادهای پژوهشی

- ♦ انجام مطالعات تصادفی سازی شده (RCT) بلندمدت برای ارزیابی اثرات مداخلات اپی ژنتیکی (دزها و تکرار درمان ها) بر افزایش ضخامت پوست، تولید کلاژن و شاخص های ساعت اپی ژنتیک (Epigenetic Clock) پوست.
- ♦ بررسی جامع ایمنی فارماکولوژیک این درمان ها، شامل پایش احتمالی اثرات خارج هدف (Off-Target) ژنتیکی/اپی ژنتیکی در CRISPR و ارزیابی خطر تومورزایی احتمالی پس از پیوند سلولی.
- ♦ استانداردسازی پروتکل ها برای PRP و سلول درمانی: تعیین غلظت نهایی پلاکت در PRP، تعداد سلول های بنیادی در پیوند چربی و روش های تحویل (تزریق موضعی، نانوحامل ها) تا تغییرپذیری نتایج کاهش یابد.
- ♦ توسعه روش های تحویل موضعی درمان های اپی ژنتیکی: مثلاً استفاده از نانوفناوری (نانوذرات حامل داروهای اپی ژنتیکی یا وکتورهای ژنی) برای نفوذ بهتر عوامل دارویی یا ویرایشگرهای

دقیق از بیمار و اطلاع‌رسانی کامل درباره پیامدها و ریسک‌های احتمالی ضرورت دارد.

♦ مراقبت طولانی‌مدت از بیماران تحت مداخلات نوین اپی‌ژنتیکی جهت شناسایی دیررس‌ترین عوارض (مثلاً احتمال تومورزایی یا تغییرات ژنتیکی ناخواسته).

♦ ترویج تفکر پزشکی دقیق (Precision Medicine) در کاربرد این روش‌ها: هر درمان اپی‌ژنتیکی باید متناسب با ویژگی‌های فردی بیمار (ژنتیک، وضعیت سلامت عمومی) تنظیم شود تا کارایی افزایش یابد و ریسک کاهش یابد.

بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در نگارش این مقاله همکاری داشته‌اند سپاسگزاری می‌شود.

ژنی به لایه‌های عمقی پوست.

♦ بهره‌گیری از شاخص ساعت اپی‌ژنتیک پوست به‌عنوان معیار سنجش علمی سن بیولوژیک پوست قبل و بعد از مداخله، تا تأثیر واقعی روی «سن سلولی» مشخص شود.

پیشنهادهای کاربردی (بالینی)

♦ تشویق به استفاده محتاطانه از فاکتورهای رشد و PRP تنها در چارچوب مطالعات کنترل‌شده یا استفاده تحت نظارت تخصصی بدین‌منظور که هم استانداردها رعایت شود و هم سوگیری نتایج کاهش یابد.

♦ احتراز از هرگونه مداخله ژنی یا اپی‌ژنتیکی خارج از پروتکل‌های تحقیقاتی تأییدشده. در صورت انجام چنین طرح‌هایی، لزوم اخذ رضایت آگاهانه

References

1. Yang LJ, Knoll J, Kundu RV. Consumer attitudes toward aging skin during the COVID-19 pandemic. *Int J Womens Dermatol* 2023;9:e095.
2. Nagae M, Mitsutake T, Sakamoto M. Impact of skin care on body image of aging people: A quasi-randomized pilot trial. *Heliyon* 2023;9:e13230.
3. Evangelista M, Mota S, Almeida IF, et al. Usage patterns and self-esteem of female consumers of antiaging cosmetic products. *Cosmetics* 2022;9:49.
4. Singh VK, Kainat KM, Sharma PK. Crosstalk between epigenetics and tumor promoting androgen signaling in prostate cancer. *Vitam Horm* 2023;122:253-82.
5. Arif KMT, Elliott EK, Haupt LM, et al. Regulatory mechanisms of epigenetic miRNA relationships in human cancer and potential as therapeutic targets. *Cancers (Basel)* 2020;12.
6. Dai W, Qiao X, Fang Y, et al. Epigenetics-targeted drugs: Current paradigms and future challenges. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9:332.
7. Bienkowska A, Raddatz G, Söhle J, et al. Development of an epigenetic clock to predict visual age progression of human skin. *Front Aging* 2023;4:1258183.
8. Haykal D, Flament F, Mora P, et al. Unlocking longevity in aesthetic dermatology: Epigenetics, aging, and personalized care. *Int J Dermatol* 2025.
9. Perera BPU, Svoboda L, Dolinoy DC. Genomic tools for environmental epigenetics and implications for public health. *Curr Opin Toxicol* 2019;18:27-33.
10. Dermitzakis I, Kyriakoudi SA, Chatzianagnosti S, et al. Epigenetics in skin homeostasis and ageing. *Epigenomes* 2025;9.
11. Gerasymchuk M, Cherkasova V, Kovalchuk O, et al. The role of micrnas in organismal and skin aging. *Int J Mol Sci* 2020;21.
12. Johnson AA, Akman K, Calimport SR, et al. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease. *Rejuvenation Res* 2012;15:483-94.

13. Grönniger E, Max H, Lyko F. Skin rejuvenation by modulation of DNA methylation. *Exp Dermatol* 2024;33:e70005.
14. Lee Y, Shin MH, Kim MK, et al. Increased histone acetylation and decreased expression of specific histone deacetylases in ultraviolet-irradiated and intrinsically aged human skin in vivo. *Int J Mol Sci* 2021;22.
15. Lee Y, Song MJ, Park JH, et al. Histone deacetylase 4 reverses cellular senescence via ddit4 in dermal fibroblasts. *Aging (Albany NY)* 2022;14:4653-72.
16. Han X, Niu J, Zhao Y, et al. Hdac4 stabilizes sirt1 via sumoylation sirt1 to delay cellular senescence. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43:41-6.
17. Di Giorgio E, Paluvai H, Dalla E, et al. Hdac4 degradation during senescence unleashes an epigenetic program driven by ap-1/p300 at selected enhancers and super-enhancers. *Genome Biol* 2021;22:129.
18. Zhang H, Yang H, Zhang C, et al. Investigation of microRNA expression in human serum during the aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:102-9.
19. Zhou H, Wu L. The development and function of dendritic cell populations and their regulation by mirnas. *Protein Cell* 2017;8:501-13.
20. Storci G, De Carolis S, Papi A, et al. Genomic stability, anti-inflammatory phenotype, and up-regulation of the maseh2 in cells from centenarians. *Cell Death Differ* 2019;26:1845-58.
21. Roig-Genoves JV, García-Giménez JL, Mena-Molla S. A mirna-based epigenetic molecular clock for biological skin-age prediction. *Arch Dermatol Res* 2024;316:326.
22. Qin H, Zhang G, Zhang L. Gsk126 (ezh2 inhibitor) interferes with ultraviolet a radiation-induced photoaging of human skin fibroblast cells. *Exp Ther Med* 2018;15:3439-48.
23. Gesumaria L, Matsui MS, Kluz T, et al. Solar-simulated ultraviolet radiation induces histone 3 methylation changes in the gene promoters of matrix metalloproteinases 1 and 3 in primary human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol* 2015;24:384-5.
24. Ohguchi K, Itoh T, Akao Y, et al. Sirt1 modulates expression of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2010;163:689-94.
25. Ryu YS, Kang KA, Piao MJ, et al. Particulate matter-induced senescence of skin keratinocytes involves oxidative stress-dependent epigenetic modifications. *Exp Mol Med* 2019;51:1-14.
26. Rogina B, Tissenbaum HA. Sirt1, resveratrol and aging. *Front Genet* 2. 15:1393181;024.
27. Phoebe LKW, Lee KWA, Chan LKW, et al. Use of platelet rich plasma for skin rejuvenation. *Skin Res Technol* 2024;30:e13714.
28. Pincelli TP, Zawawi S, Shapiro SA, et al. Evaluation of platelet-rich plasma and microneedling for facial skin rejuvenation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2024;12:e5829.
29. Nan L, Guo P, Hui W, et al. Recent advances in dermal fibroblast senescence and skin aging: Unraveling mechanisms and pioneering therapeutic strategies. *Front Pharmacol* 2025;16:1592596.
30. Fadul SM, Arshad A, Mehmood R. Crispr-based epigenome editing: Mechanisms and applications. *Epigenomics* 2023;15:1137-55.
31. Rajaram N, Benzler K, Bashtrykov P, et al. Allele-specific DNA demethylation editing leads to stable upregulation of allele-specific gene expression. *iScience* 2024;27:111007.
32. Cetin B, Erendor F, Eksi YE, et al. Advancing crispr genome editing into gene therapy clinical trials: Progress and future prospects. *Expert Rev Mol Med* 2025;27:e16.

33. Liesenfelder S, Elsafi Mabrouk MH, Iliescu J, et al. Epigenetic editing at individual age-associated cpGs affects the genome-wide epigenetic aging landscape. *Nature Aging* 2025;5:997-1009.
34. Marioni RE, Harris SE, Shah S, et al. The epigenetic clock and telomere length are independently associated with chronological age and mortality. *Int J Epidemiol* 2018;45:424-32.
35. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine* 2017;21:29-36.
36. Liu XS, Wu H, Ji X, et al. Editing DNA methylation in the mammalian genome. *Cell*; 201;233:47-167e17.
37. Haykal D, Flament F, Shadev M, et al. Advances in longevity: The intersection of regenerative medicine and cosmetic dermatology. *J Cosmet Dermatol* 2025;24:e70356.
38. Vun J, Iqbal N, Jones E, et al. Anti-aging potential of platelet rich plasma (prp): Evidence from osteoarthritis (oa) and applications in senescence and inflammaging. *Bioengineering (Basel)* 2023;10.

Epigenetics in the service of aesthetics: a review of novel skin rejuvenation strategies based on epigenetic modifications

Hanie Bakhtiyari¹
Mohamadsaeid Emaminia¹
Amin Bakhtiyari^{2*}

1. Legal Medicine Research Center, Legal Medicine Organization, Tehran, Iran
2. Department of Genetics, Islamic Azad University, Ilam Branch, Ilma, Iran

Received: Aug 18, 2025
Accepted: Oct 08, 2025
Pages: 169-180

Skin aging is a complex process characterized by structural alterations, reduced elasticity, and wrinkle formation, adversely affecting self-confidence and quality of life. Emerging evidence indicates that epigenetic mechanisms—including DNA methylation, histone modifications, and microRNA regulation—play pivotal roles in initiating and progressing these changes. These modifications, which occur without altering the DNA sequence, are reversible and thus represent promising targets for rejuvenation interventions. This review provides a comprehensive analysis of the role of these pathways in skin aging, as well as the impact of environmental factors such as ultraviolet (UV) radiation, air pollution, and nutrition. Furthermore, it discusses innovative therapeutic strategies, including Sirtuin activators, histone modification inhibitors, platelet-rich plasma (PRP), cell-based therapies, and epigenetic editing technologies. Although preliminary results are encouraging, limitations such as the paucity of longitudinal studies, methodological heterogeneity, and safety and ethical concerns remain. Overall, a deeper understanding of epigenetics may open new avenues for personalized and non-invasive skin rejuvenation therapies.

Keywords: epigenetics, skin, rejuvenation

Corresponding Author:
Amin Bakhtiyari

12nd Bahman Blvd, Daneshjoo Blvd,
Ilamm, Iran
Email: aminbkht@gmail.com

Conflict of interest: None to declare