

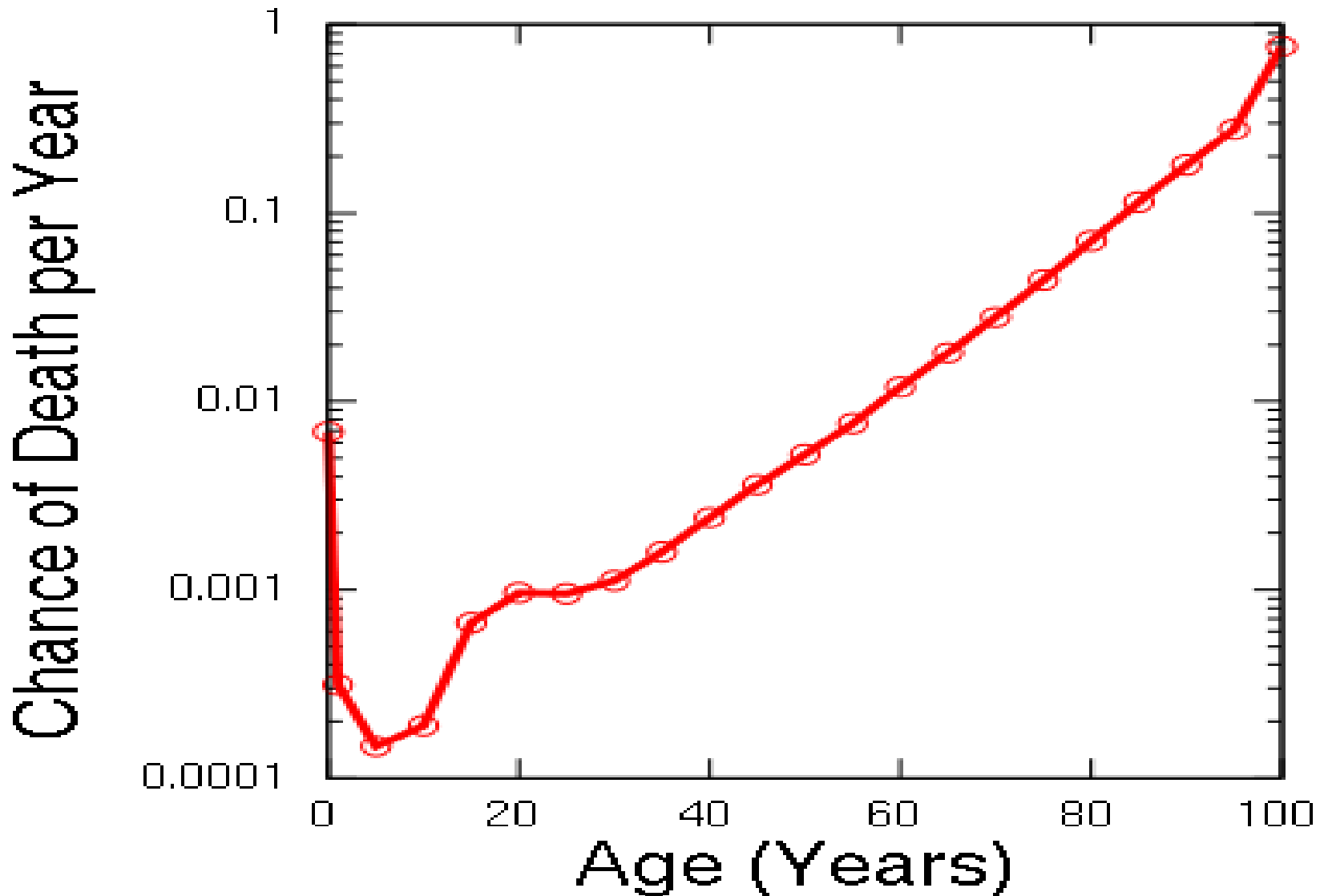
Последние достижения в борьбе со смертью:

Замедление часов старения с помощью «факторов Яманаки»

Юрий Дейгин,

Фонд «Наука за продление жизни»

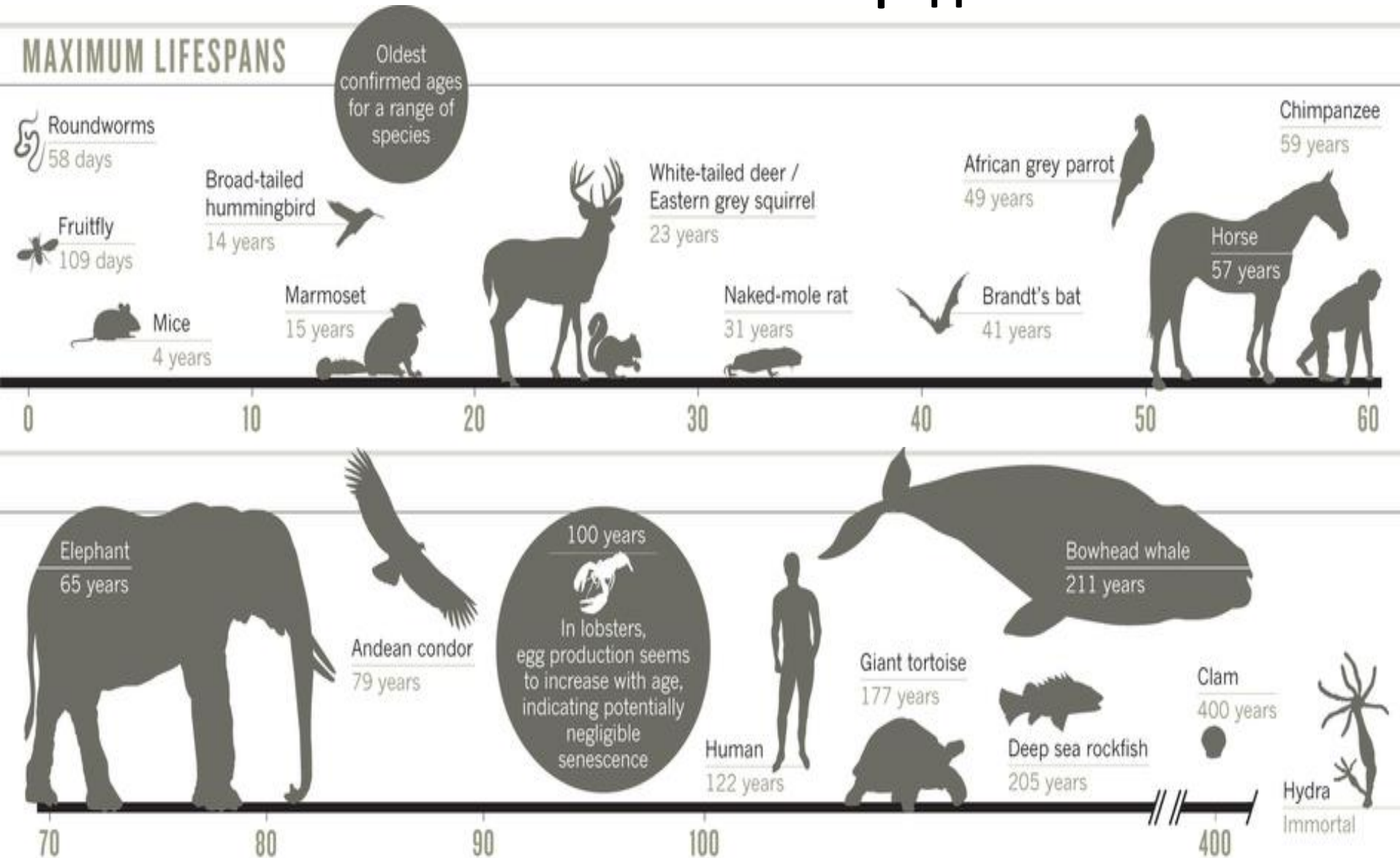
Старение – рост риска смерти с возрастом



Старение – генетическая программа

- Доказательства:
 - Природа
 - Гормезис
 - Моделирование
 - Эксперименты
 - Генетические манипуляции продления жизни

Продолжительность жизни различных животных отличается на 3-4 порядка



ПЖ окуневых видов (1 род!) различается в 20 раз

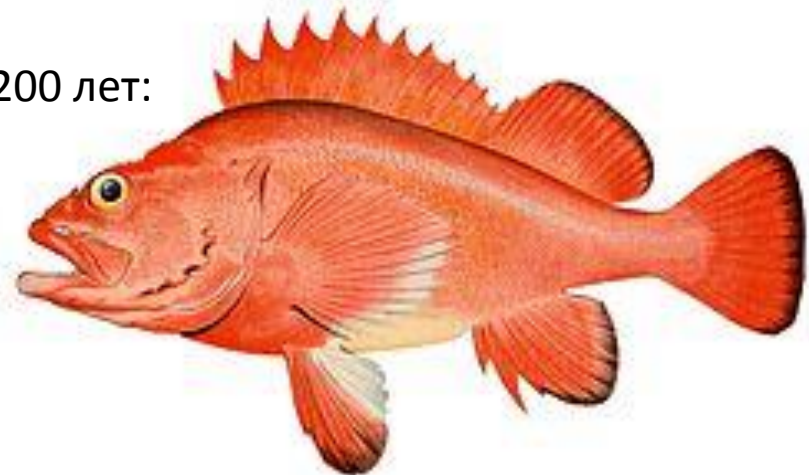
Table 1
List of maximum estimated age for 47 rockfishes (*Sebastes* spp.)

Common name	Species	Longevity (years)	References for age
Calico	<i>S. dalli</i>	12	Reilly et al. (1994)
Rosy	<i>S. rosaceus</i>	14	Reilly et al. (1994)
Flag	<i>S. rubrivinctus</i>	18	Reilly et al. (1994)
Squarespot	<i>S. hopkinsi</i>	19	Casillas et al. (1998)
Kelp	<i>S. atrovirens</i>	20	Reilly et al. (1994)
Brown	<i>S. auriculatus</i>	20	Love and Johnson (1998)
Black-and-yellow	<i>S. chrysomelas</i>	22	Zaitlin (1986)
Grass	<i>S. rastrelliger</i>	23	Love and Johnson (1998)
Pygmy	<i>S. wilsoni</i>	24	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Olive	<i>S. serranoides</i>	25	Casillas et al. (1998)
Chilipepper	<i>S. goodei</i>	27	Love et al. (1998)
Gopher	<i>S. carnatus</i>	30	Bloeser (1999)
Shortbelly	<i>S. jordani</i>	31	D. Pearson, pers. commun. ^b
Starry	<i>S. constellatus</i>	32	Reilly et al. (1994)
Greenspotted	<i>S. chlorostictus</i>	33	Reilly et al. (1994)
Bocaccio	<i>S. paucispinis</i>	36	Chilton and Beamish (1982)
Speckled	<i>S. ovalis</i>	37	Reilly et al. (1994)
Stripetail	<i>S. saxicola</i>	38	Reilly et al. (1994)
Greenstriped	<i>S. elongatus</i>	42	Shaw (1999)
Vermilion	<i>S. miniatus</i>	43	Paul Reilly, pers. commun. ^c
Blue	<i>S. mystinus</i>	44	T. Laidig, pers. commun. ^d
Harlequin	<i>S. variegatus</i>	47	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Black	<i>S. melanops</i>	50	K. Munk, pers. commun. ^e
Greenblotched	<i>S. rosenblatti</i>	50	Casillas et al. (1998)
Bank	<i>S. rufus</i>	53	Watters (1993)
Redstripe	<i>S. proriger</i>	55	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Copper	<i>S. caurinus</i>	55	Love et al. (1998)
Cowcod	<i>S. levis</i>	55	Butler et al. (1999)
Northern	<i>S. polyispinis</i>	57	K. Munk, pers. commun. ^e
Sharpchin	<i>S. zacentrus</i>	58	K. Munk, pers. commun. ^e
Widow	<i>S. entomelas</i>	60	K. Munk, pers. commun. ^e
Yellowtail	<i>S. flavidas</i>	64	K. Munk, pers. commun. ^e
Darkblotched	<i>S. crameri</i>	66	Love et al. (1998)
Dusky	<i>S. ciliatus</i>	67	K. Munk, pers. commun. ^e
China	<i>S. nebulosus</i>	79	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Silvergray	<i>S. brevispinis</i>	82	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Canary	<i>S. pinniger</i>	84	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Splitnose	<i>S. diploproa</i>	84	Wilson and Boehlert (1990)
Rosethorn	<i>S. helvomaculatus</i>	87	K. Munk, pers. commun. ^e
Quillback	<i>S. maliger</i>	90	K. Munk, pers. commun. ^e
Yellowmouth	<i>S. reedi</i>	99	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Pacific ocean perch	<i>S. alatus</i>	100	S. MacLellan, pers. commun. ^a
Redbanded	<i>S. babcocki</i>	106	K. Munk, pers. commun. ^e
Tiger	<i>S. nigrocinctus</i>	116	K. Munk, pers. commun. ^e
Yelloweye	<i>S. ruberrimus</i>	118	K. Munk, pers. commun. ^e
Shorttraker	<i>S. borealis</i>	157	K. Munk, pers. commun. ^e
Rougheye	<i>S. aleutianus</i>	205	K. Munk, pers. commun. ^e

18 лет:



200 лет:



^a Shayne MacLellan, Department of Fisheries and Oceans Canada, Pacific Biological Station, Nanaimo, BC, Canada V9R 5K6.

^b Donald Pearson, National Marine Fisheries Service, Southwest Fisheries Science Center, Tiburon Laboratory, Tiburon, CA 94920, USA.

^c Paul Reilly, California Department of Fish and Game, 20 Lower Ragsdale, Monterey, CA 93940, USA.

^d Tom Laidig, National Marine Fisheries Service, Southwest Fisheries Science Center, Santa Cruz Laboratory, 100 Shaffer Road, Santa Cruz, CA 95060, USA.

^e Kristen Munk, Alaska Department of Fish and Game, Mark Tag and Age Lab, PO Box 25526, Juneau, AK 99802, USA.

Примеры резкой запрограммированной смерти

- Тихоокеанский лосось
- Цикада
- осьминог
- Слон



Примеры социальных животных

- Муравьи, пчелы
- Идентичная ДНК и в матке, и в рабочей особи
- Рабочая пчела живет 1 год, матка 30-40
- У пчел матку убивают рабочие когда у нее иссякают запасы спермы



Гормезис: голодание продлевает жизнь

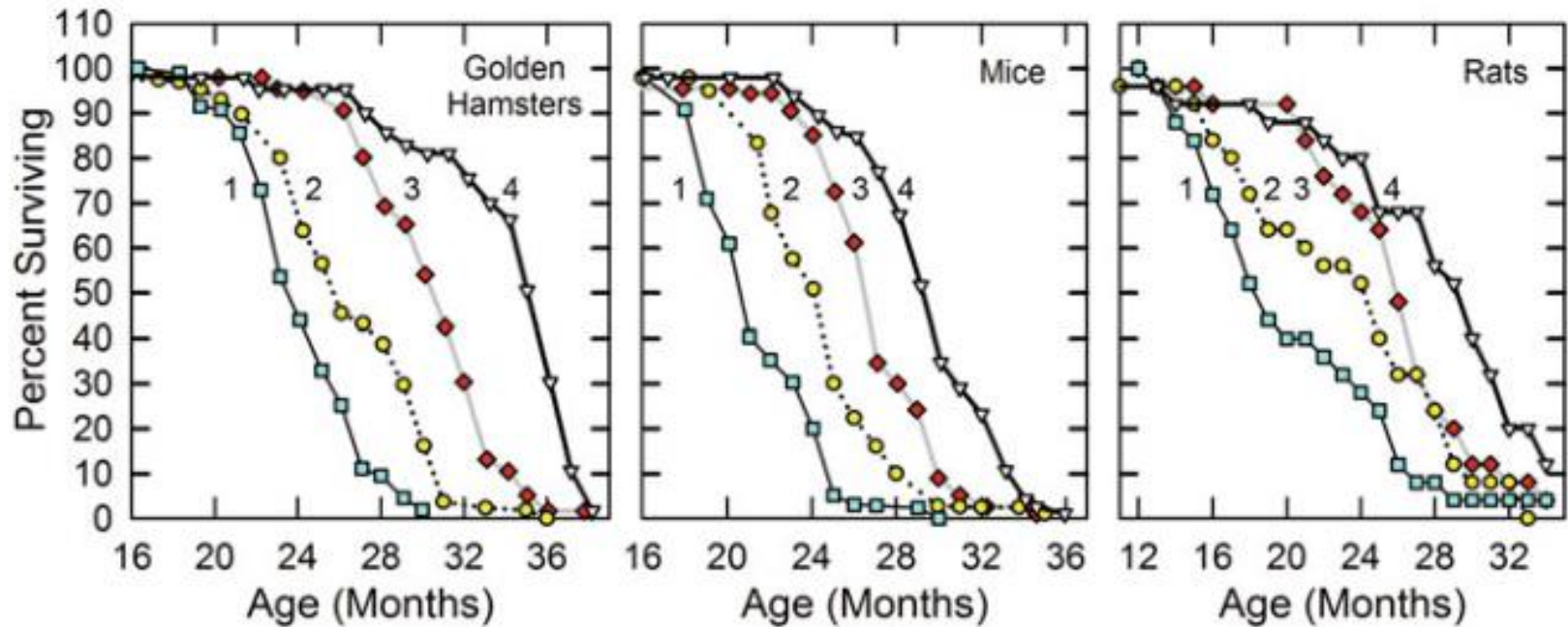
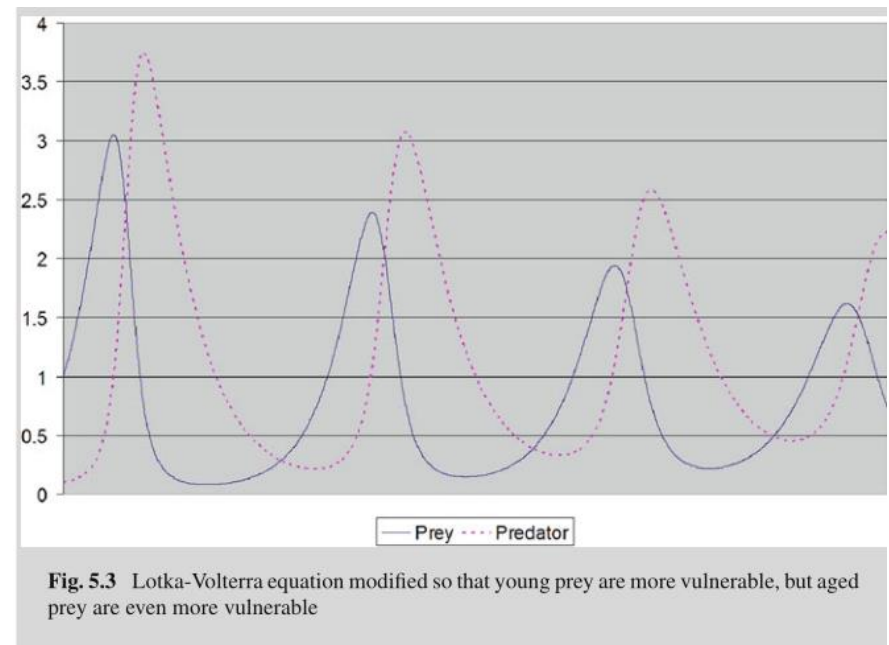
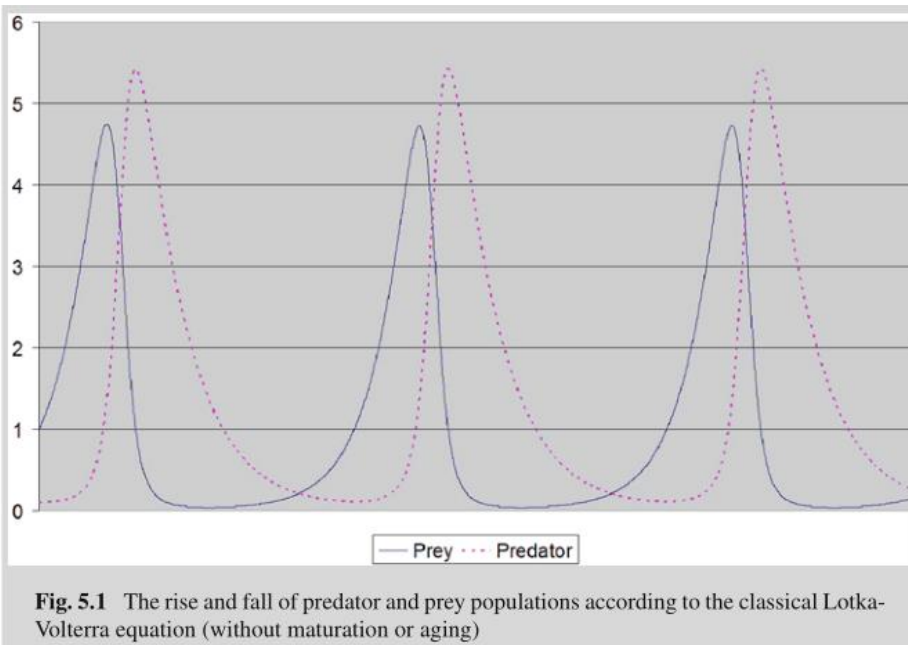


Fig. 6.4 Differing and interacting effects of different developmental states on life extension by calorie restriction (CR) in three animal species. 1: ad libitum feeding throughout life. 2: 50% CR throughout life. 3: 50% CR only during the second 12 months of life. 4: 50% CR only during the first 12 months of life. In every case, restriction during early development extended life more than restriction later in life even though the total time of restriction was the same in both cases. Redrawn from Deyl et al. (1975)

Доказательства программы старения

- Моделирование (Миттельдорф 2006, 2010)

Chaotic population dynamics and the evolution of ageing. Joshua Mitteldorf. *Evolutionary Ecology Research*, 2006, 8: 561–574



Доказательства программы старения

- Моделирование (Бар-Ям 2015)

Programmed death is favored by natural selection in spatial systems. Justin Werfel 1,2,3 , * Donald E. Ingber 2,3,4 , † and Yaneer Bar-Yam 1‡

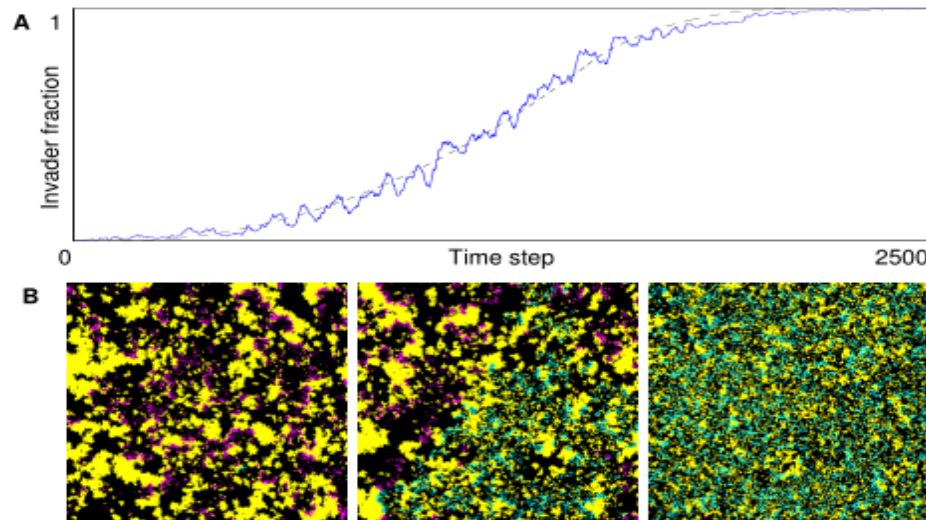
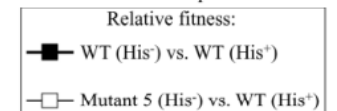
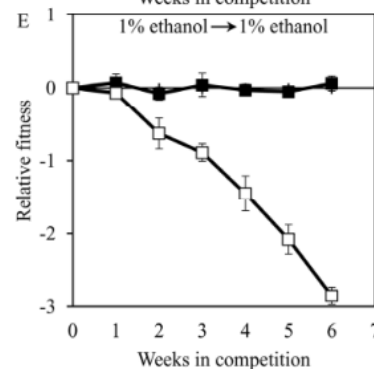
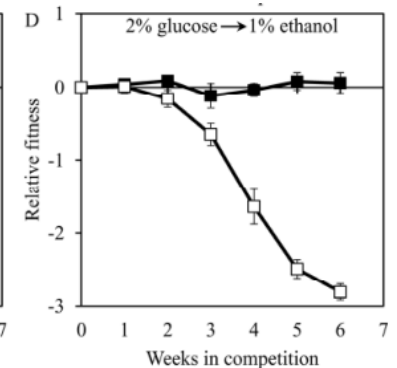
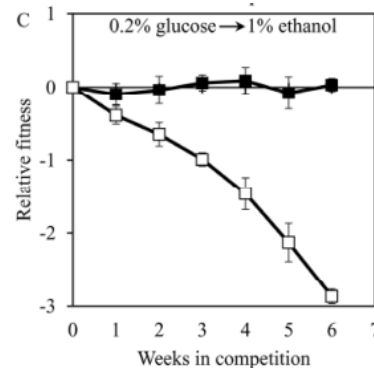
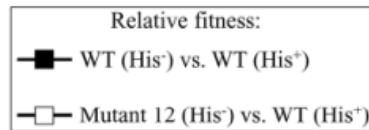
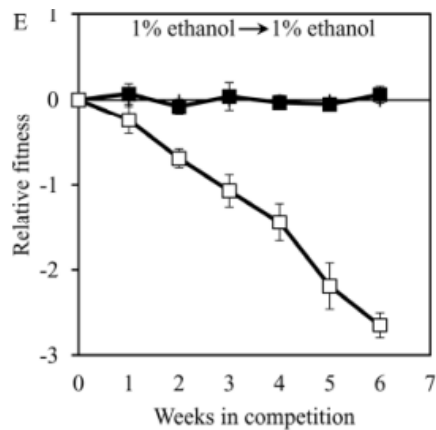


FIG. 3. (Color online) A successful invasion of immortal consumers by mortal ones. (A) The fraction of invaders in the population (solid line) increases almost monotonically with time. The region dominated by mortals grows steadily: the dashed line shows the area of a circle (under periodic boundary conditions) whose radius increases at a constant rate (correlation $r = 0.997$). Resource growth $g = 0.05$, consumer consumption $v = 0.2$, consumer reproduction cost $c = 0$. (B) Snapshots at 50, 1350, and 2550 time steps (colors as in Figure 2A).

Доказательства программы старения

- Эксперименты: Дрожжи (долгожителей вытесняют короткожители)

Empirical verification of evolutionary theories of aging. Pavlo Kyryakov 1*, Alejandra Gomez-Perez 1*, Anastasia Glebov 1, Nimara Asbah 1, Luigi Bruno 1, Carolynne Meunier 1, Tatiana Iouk 1, Vladimir I. Titorenko 1



Доказательства программы старения

- Эксперименты: Мухи (искусственный отбор продляет жизнь и плодовитость)

Long-Term Laboratory Evolution of a Genetic Life-History Trade-Off in *Drosophila melanogaster*. 1. The Role of Genotype-by-Environment Interaction

Author(s): Armand M. Leroi, Adam K. Chippindale, Michael R. Rose. *Evolution*, Vol. 48, No. 4 (Aug., 1994), pp. 1244-1257

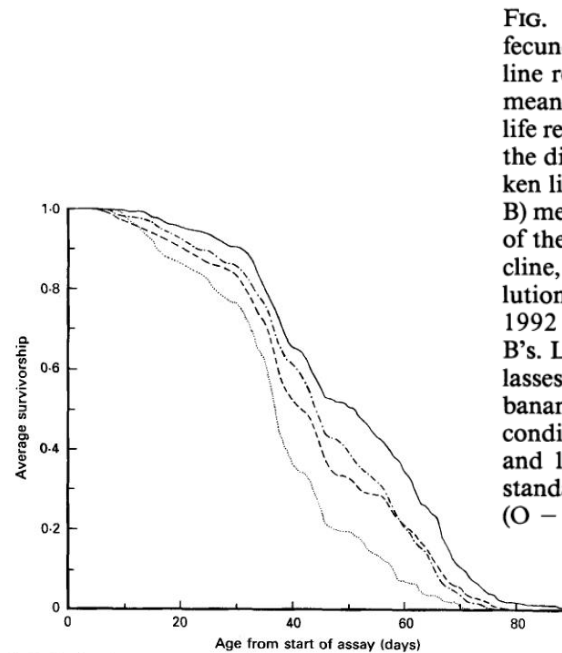
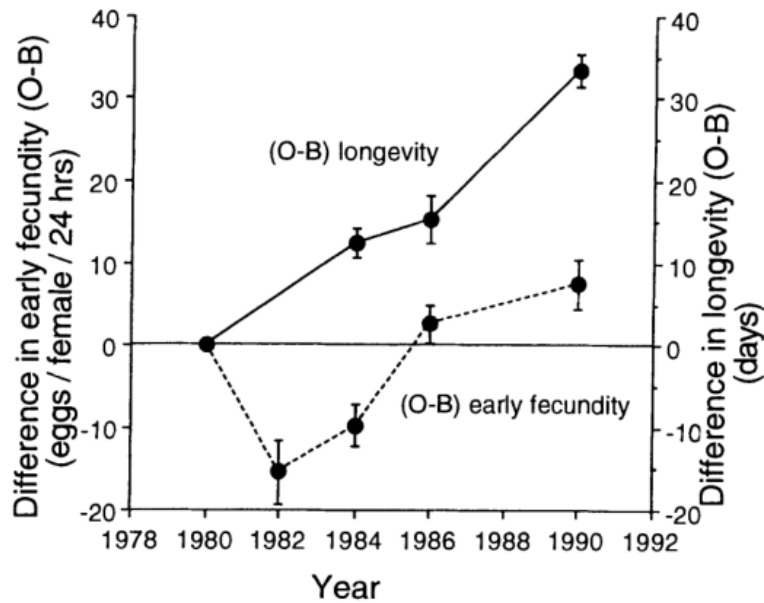


FIG. 1. Paradoxical evolution of relative B and O fecundity and longevity from 1982 to 1992. The solid line represents the progress of the difference (O - B) mean longevity: as the O's, which are selected for late-life reproductive success, increase in mean longevity, the difference becomes increasingly positive. The broken line represents the progress of the difference (O - B) mean early-life fecundity. Initially in the divergence of the stocks, the difference is negative as the O's decline, an apparent trade-off. Later, the direction of evolution of relative fecundity reverses itself, such that by 1992 the O's have a *greater* early fecundity than the B's. Longevity was assayed on unyeasted banana-molasses medium; early fecundity was assayed on yeasted banana or charcoal food medium, that is, "standard" conditions. The 1982 data are from Rose (1984); 1984 and 1986 data from Hutchinson (1989). Means (and standard errors of the means) based on the difference (O - B) over five pairs of replicate populations.

Fig. 2. Results of crosses involving five different lines with increased lifespan crossed to five control lines. The solid line gives the average survivorship pattern over the five longer-lived lines. The dotted line gives the average survivorship pattern over the five control lines. The dashed and dash-dot lines give the averages of both types of reciprocal cross between the five control and the five long-lived lines. Statistically, the crossed lines do not deviate significantly from the mid-point between parental-line longevitys, indicating average additivity in the inheritance of increased lifespan.

Доказательства программы старения

- Парабиоз:
 - Старый парабионт молодеет, молодой стареет
- Опыты Демихова с собаками – 1930-50
- Опыты Людвига с крысами – 1972
- Опыты Конбой с мышами – 2005

Доказательства программы старения

- Генетические манипуляции продляют жизнь в разы: в 2 раза на мышах, в 10 раз на нематодах – в отличие от фармакологических

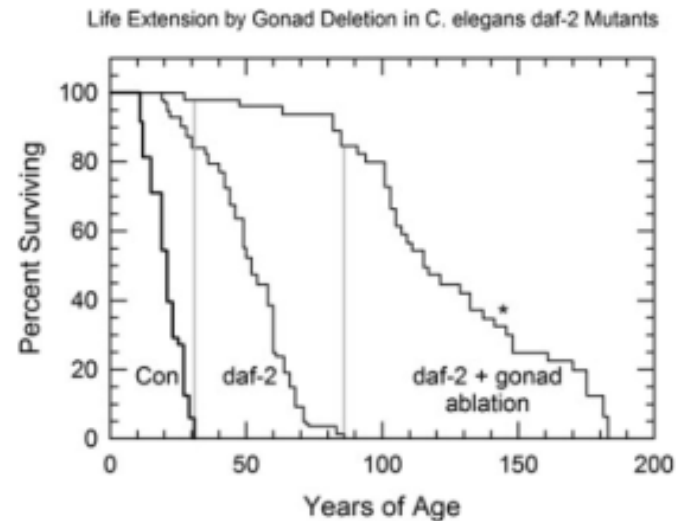
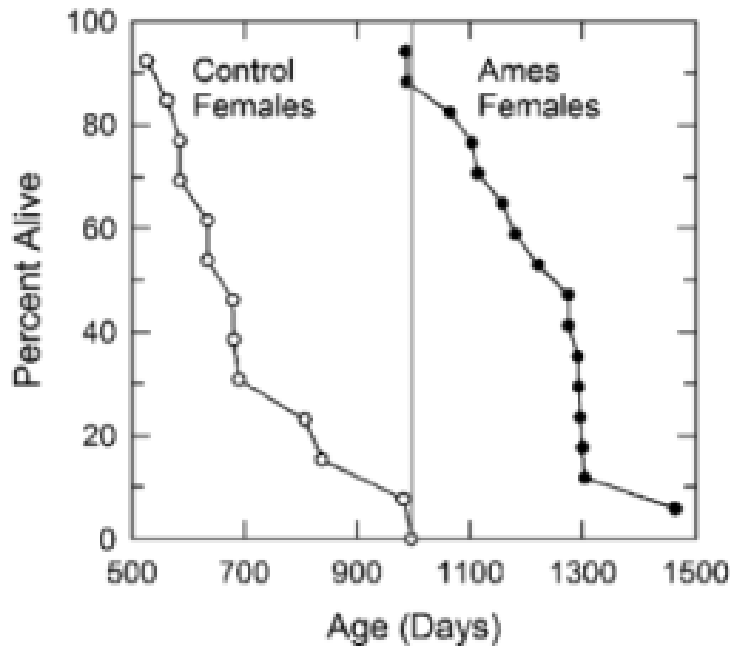


Fig. 6.7 Prolongation of the lifespan of adult *C. elegans* (Con) by combining a weak *daf-2* mutation with *daf-2* RNA interference (*daf-2*) or the same intervention with laser ablation of the gonad (*daf-2* + gonad ablation). Note that with the latter treatment, only 2% of the worms die by the time the last control worm has died (first vertical gray line), and only 15% of the worms die by the time the last *daf-2* worm has died (second vertical gray line). Asterisk at day 144: surviving worms observed to be as active to blinded observers as 5-day-old control worms (Kenyon 2006). Redrawn from Arantes-Oliveira et al. (2003)

Как работает программа

- Закодирована в ДНК (больше негде)
- Выполняется с помощью эпигенетики:
 - Одни гены включаются, другие выключаются
 - Этапы развития вероятно контролируются мозгом (гипоталамус, гипофиз, шишковидное тело – циркадные ритмы):
 - Эмбриогенез, детство, половое созревание, циклы овуляции, менопауза, старение
- В каждой ткани свой профиль метилирования, меняющийся с возрастом (часы Хорвата)

Как взломать программу

- Замедлить ход центральных часов (циркадные ритмы?)
- Замедлить ход эпигенетических часов
- Научиться переводить часы назад
 - Прорыв группы Бельмонте с помощью «факторов Яманаки»

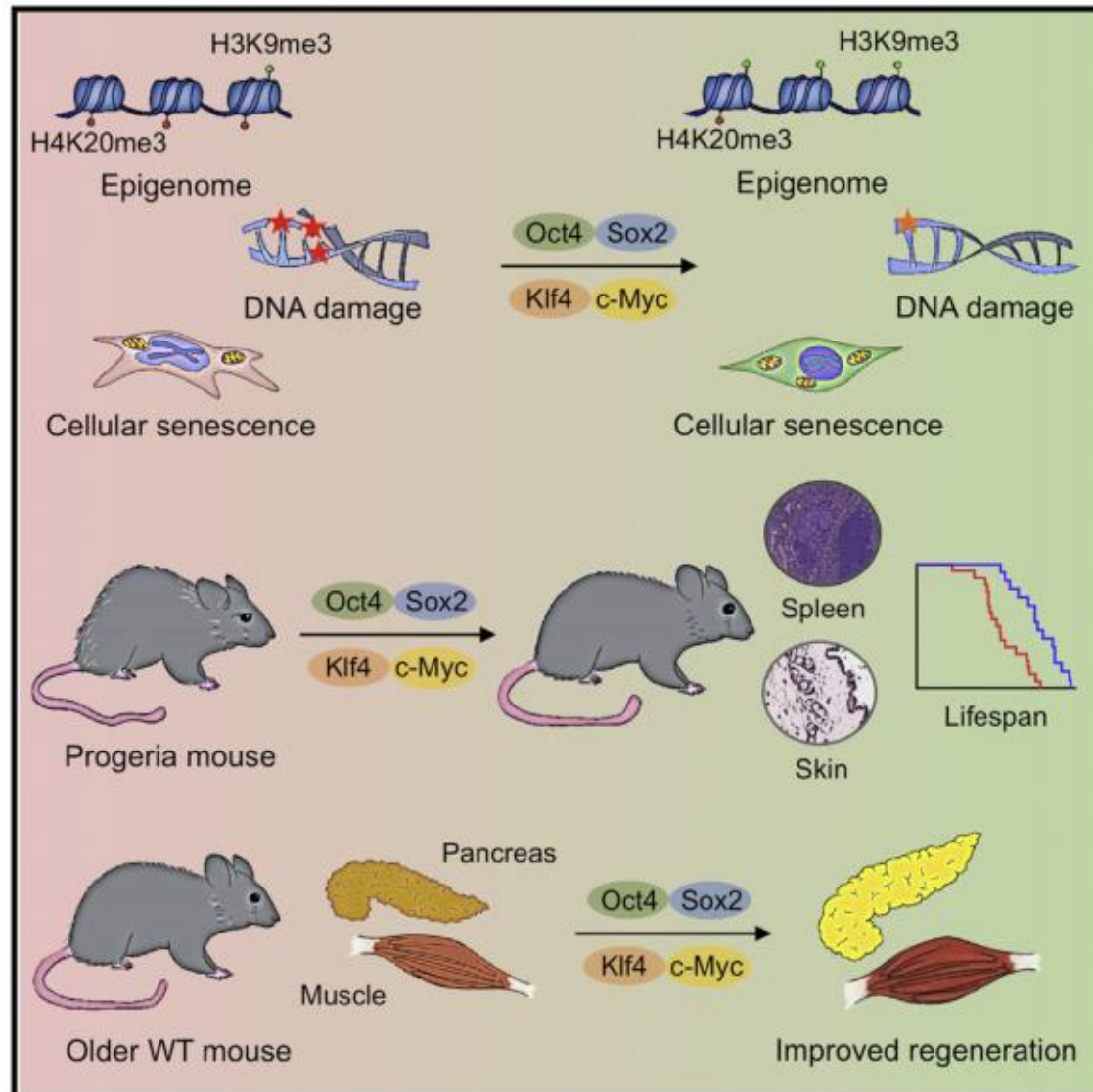
Who is Mr. Belmonte?

- Juan Carlos Izpisua Belmonte
- Родился в Испании в 1960 г.
- В 2003 создал Центр регенеративной медицины в Барселоне
- С 2014 руководит лабораторией генной экспрессии в Институте Солка (Калифорния, США) – *полиомиелит*
- Также участвовал в создании химерных свиней с человеческими клетками

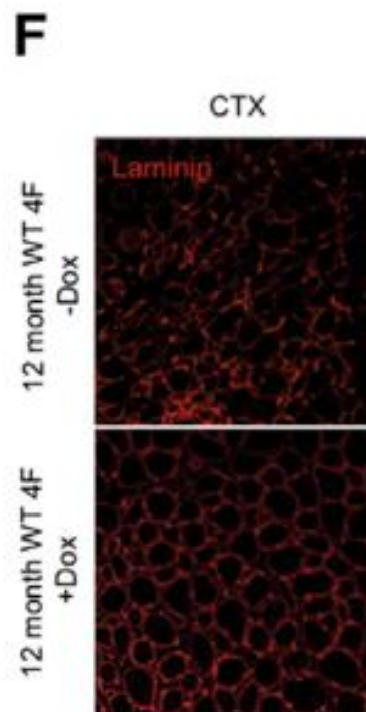
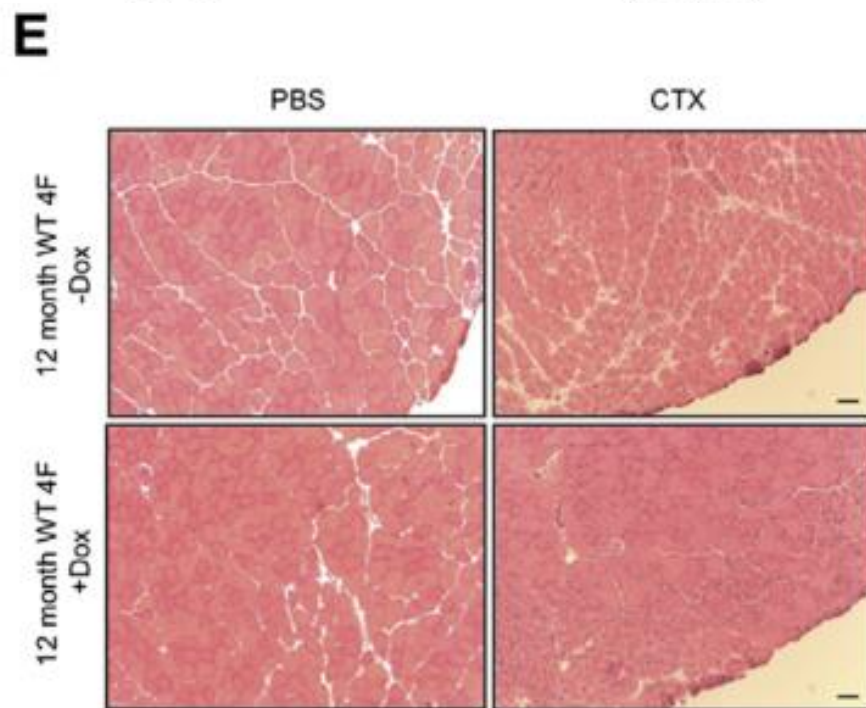
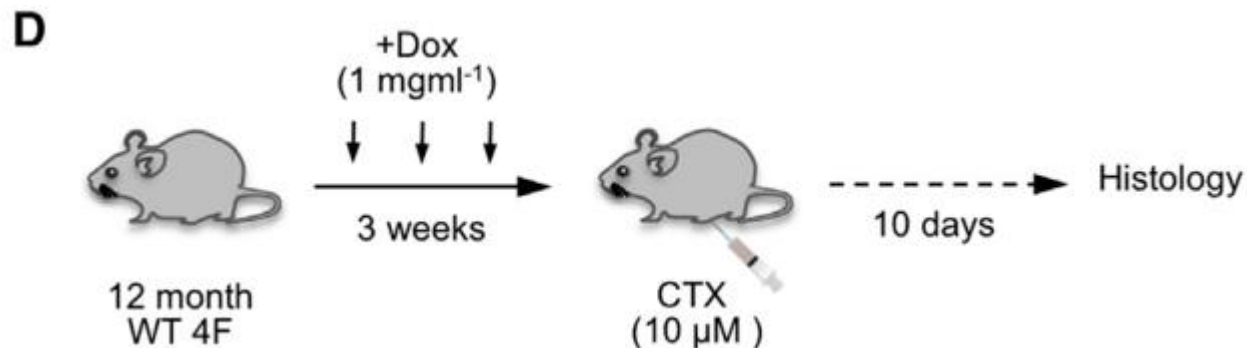


Прорыв Бельмонте – 2016

Graphical Abstract



Бельмонте 2016 – результаты



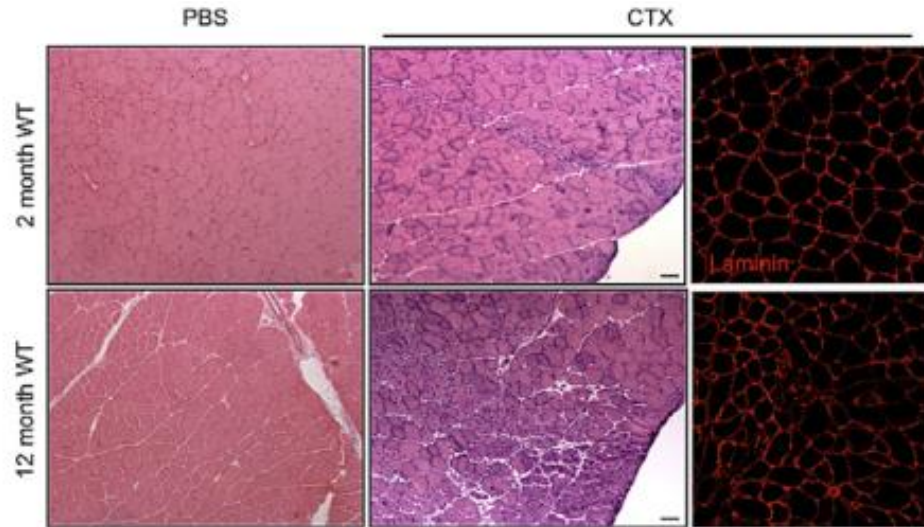
(E) Representative image of H&E staining of tibialis anterior (TA) muscle of 12-month-old WT 4F mice following muscle injury by CTX injection. Scale bar, 50 μm.

(F) Immunostaining of Laminin in muscle sections of 12-month-old WT 4F mice.

Бельмонте 2016 – результаты

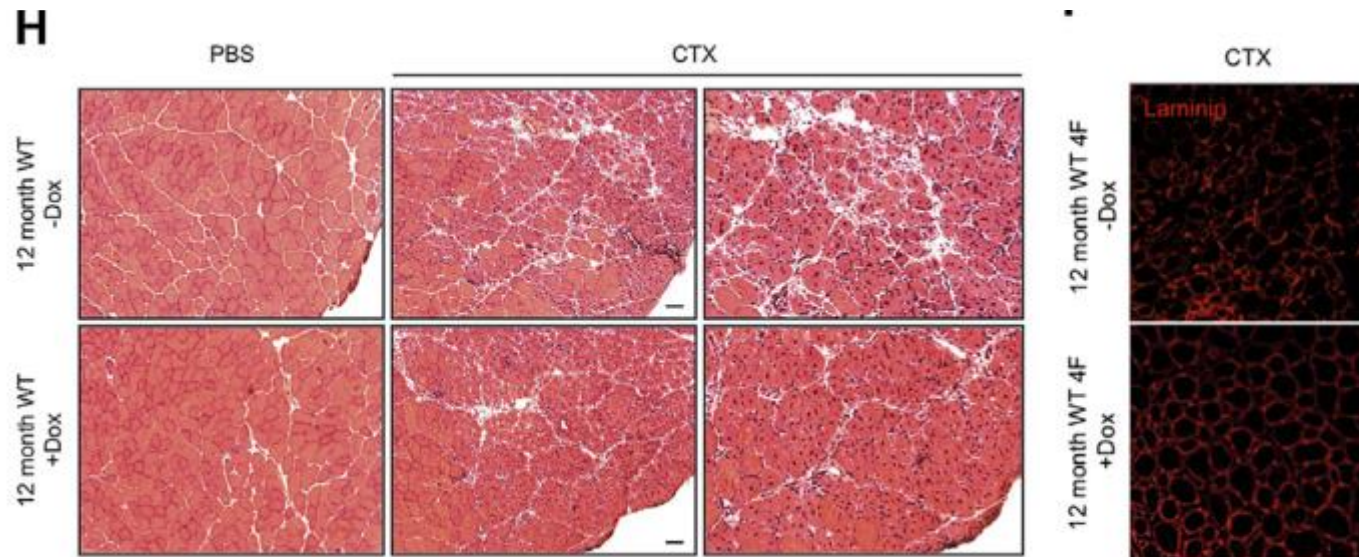
(E) Representative image of H&E staining and immunostaining of Laminin of tibialis anterior (TA) muscle of 2-month and 12-month old WT mice following muscle injury by CTX injection. Scale bar, 50 μ m.

- Обычные мышцы ->

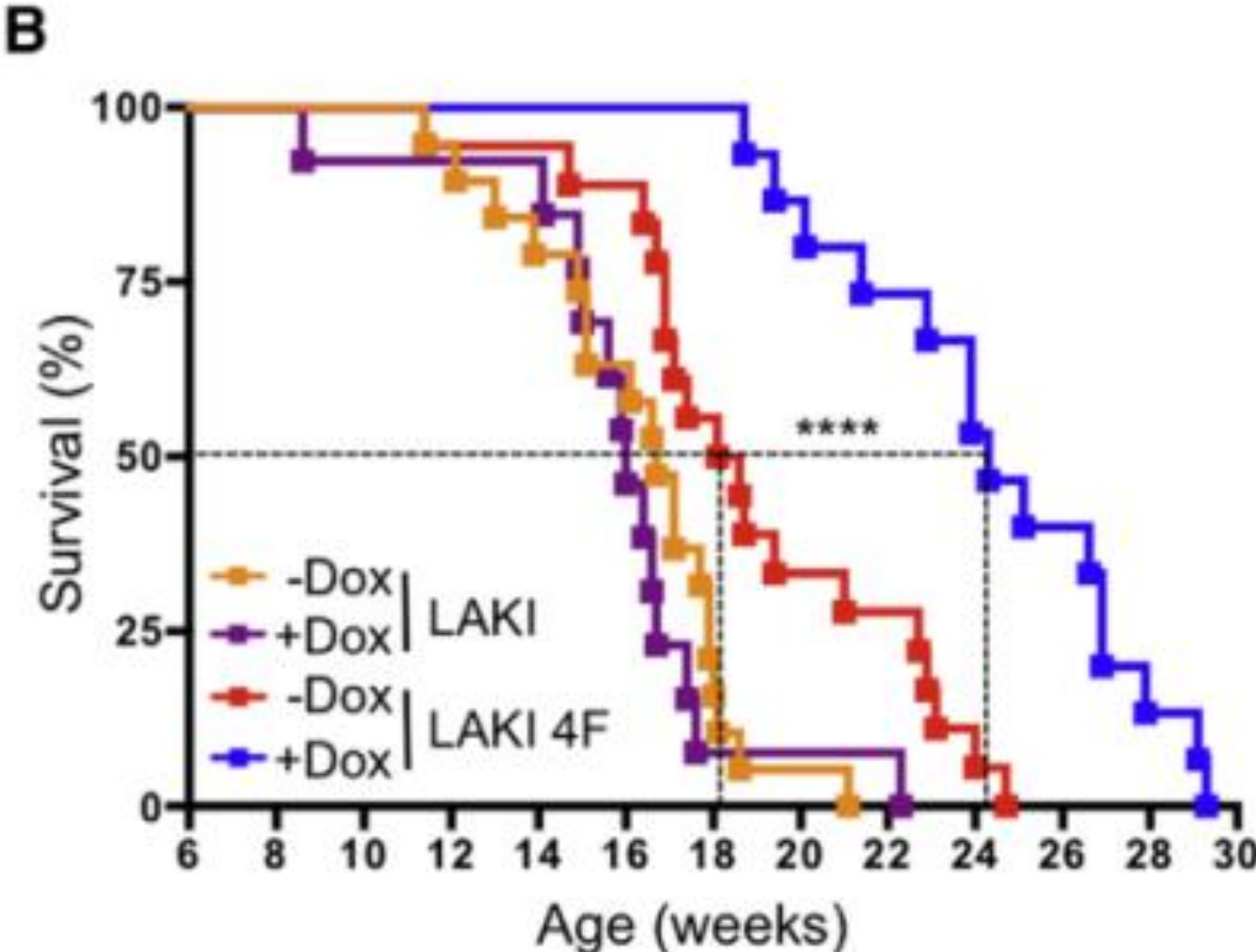


(H) Representative low- and high-magnification images of H&E staining of TA muscle of 12-month-old WT mice following doxycycline treatment and muscle injury by CTX injection. Scale bar, 50 μ m.

- 4F ->

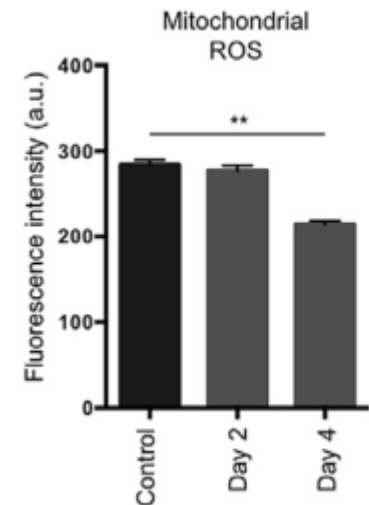


Бельмонте 2016 – результаты



Бельмонте 2016 – результаты

- Снижались критические маркеры старения:
 - маркеры сенесцентных клеток p16Ink4a и бета-галактозидазы
 - маркер двухцепочных разрывов ДНК gamma-H2AX
 - маркер противоракового белка p53
 - металлопротеазы
 - интерлейкин-6
 - митохондриальные активные формы кислорода
- Удлинялись теломеры (это подтвердила Мария Бласко)



Бельмонте 2016 – результаты

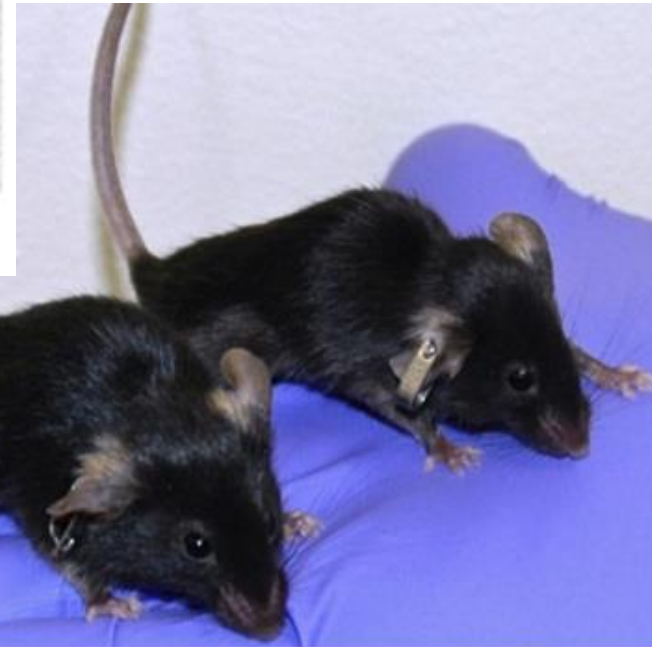


-Dox

+Dox

WT

(C) Representative photograph of 16-week-old LAKI 4F mice upon cyclic doxycycline administration.



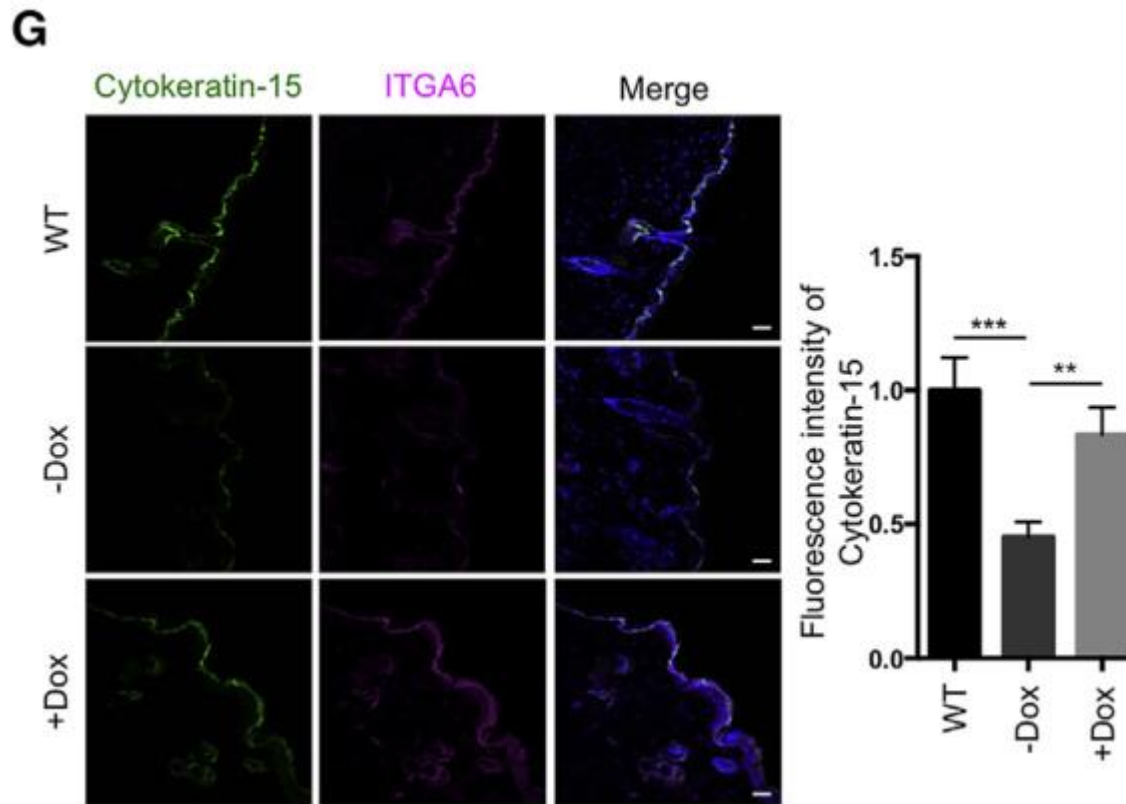
+Dox

-Dox

(A) Representative picture of LAKI 4F mice at 16-weeks of age upon doxycycline administration. Curvature of spine can be observed in LAKI 4F not treated with doxycycline (-Dox).

Бельмонте 2016 – результаты

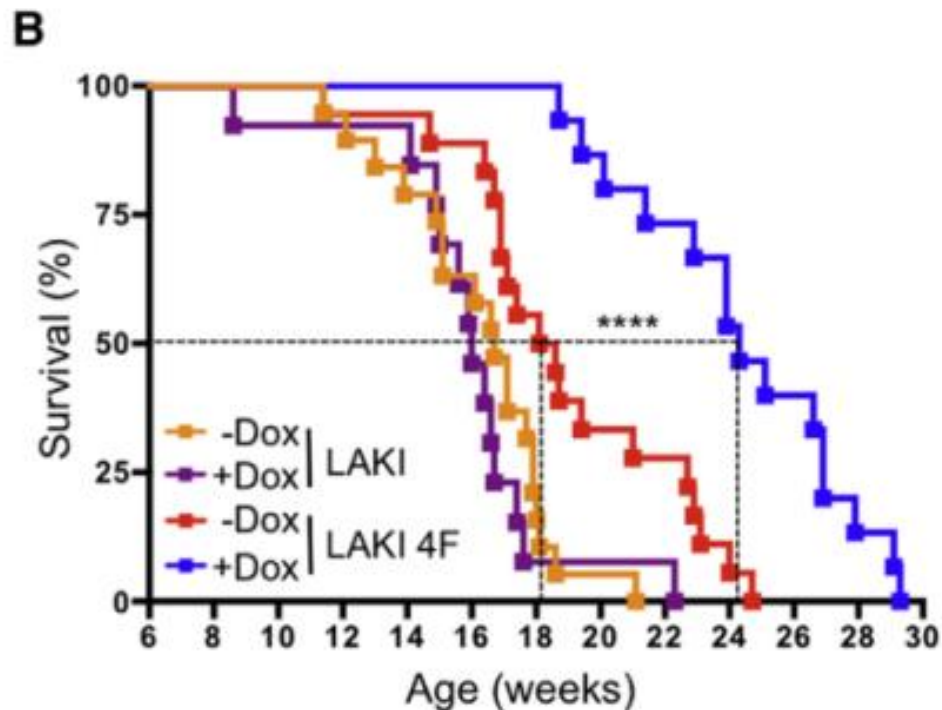
- Больше клеток волосяных фолликулов в тканях кожи



(G) Immunostaining and quantification of Cytokeratin-15 in skin of LAKI 4F mice upon cyclic doxycycline administration. Scale bar, 20 μm . ** $p < 0.005$, *** $p = 0.0001$.

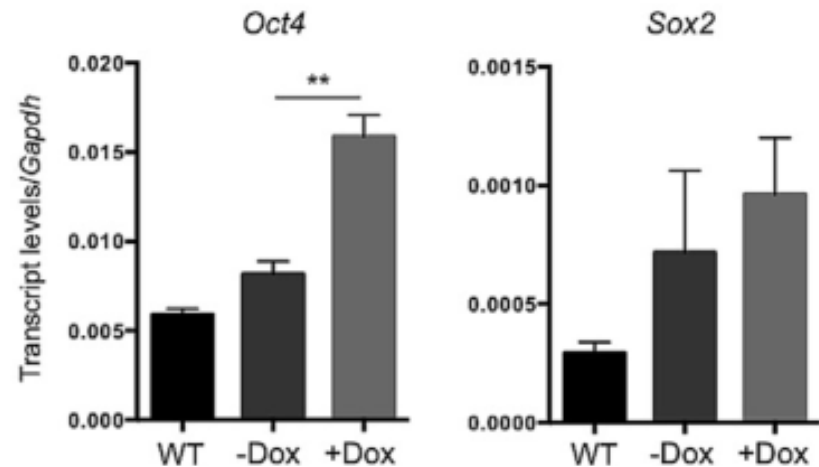
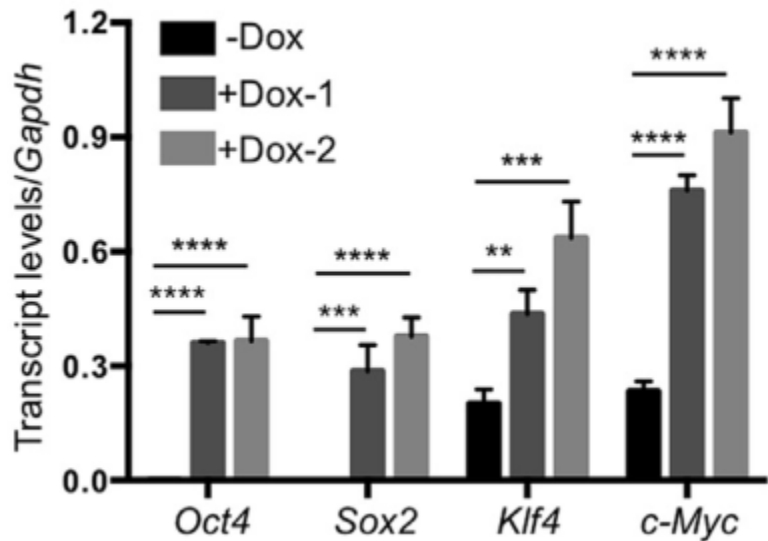
Бельмонте 2016 – результаты

- Почему можно говорить не о 33%, а даже о 50% продления медианной ПЖ – экспрессия 4F и без доксициклина



Бельмонте 2016 – результаты

- экспрессия 4F и без доксициклина – в LAKI 4F (кровь) и WT 4F (поджелудочная)

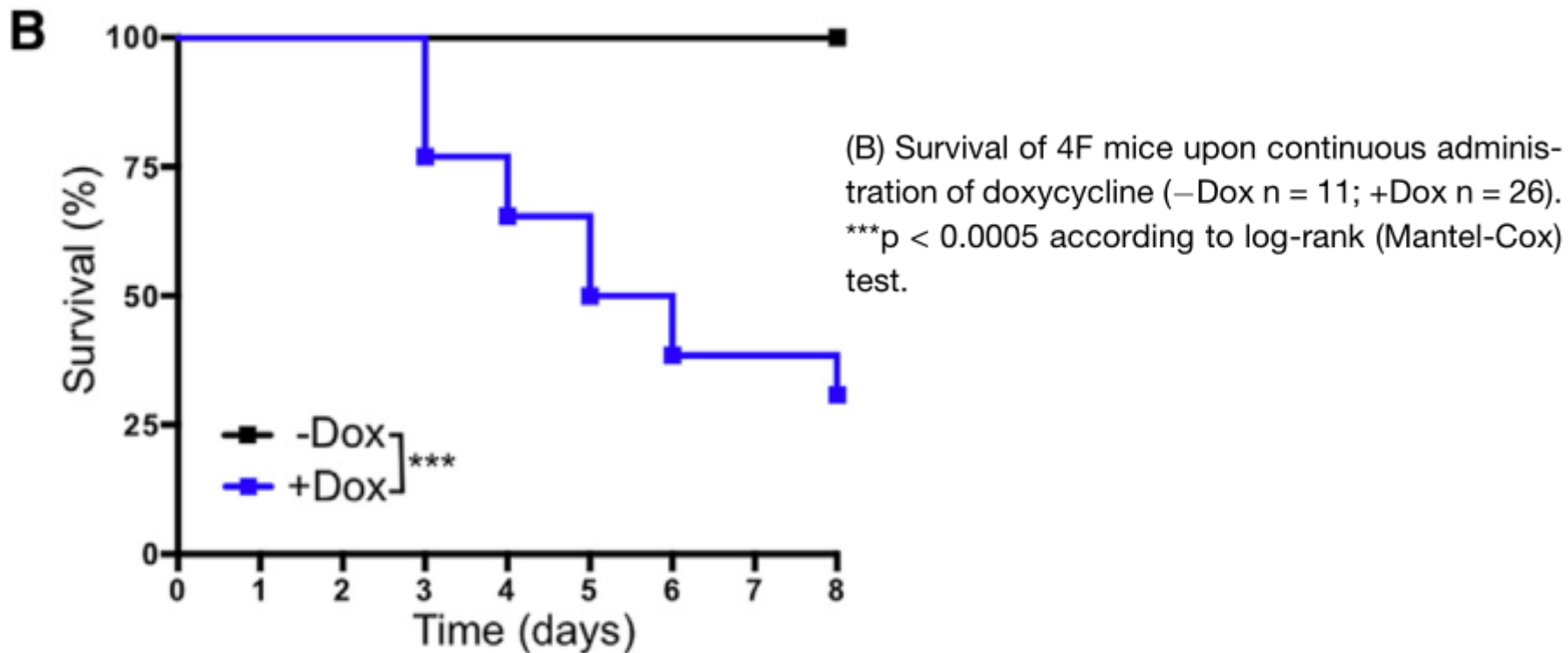


(B) qPCR analysis of *Oct4*, *Sox2*, in pancreas of 12-month old WT 4F mice upon administration of doxycycline

(D) qPCR analysis of *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, and *c-Myc* in blood samples of 4F mice after 2 days of doxycycline administration. **p < 0.005, ***p < 0.0005, and ****p < 0.0001 according to one-way ANOVA with Bonferroni correction.

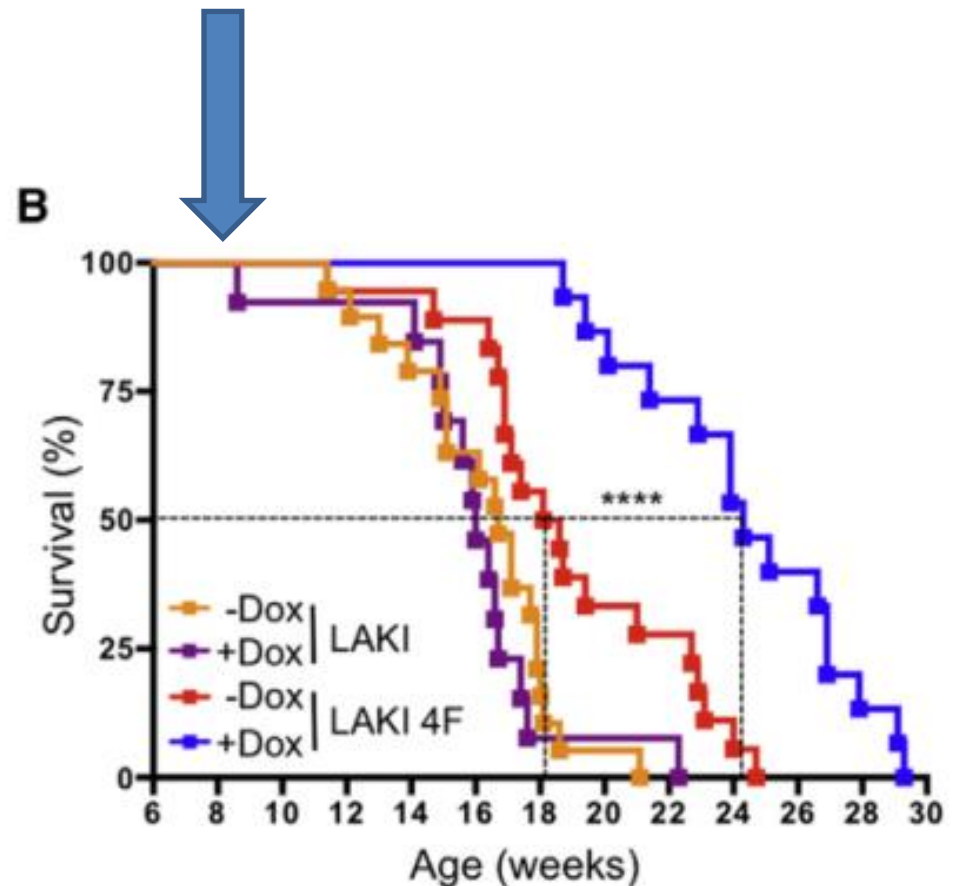
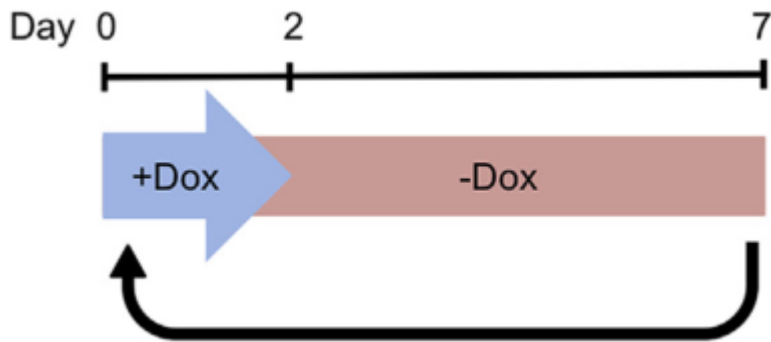
Бельмонте 2016 – протокол на LAKI мышах

- Сначала выявили безопасный режим дозирования доксициклином (на 26 мышах)



Бельмонте 2016 – протокол на LAKI мышах

- Затем с 8 недель начали еженедельную индукцию (2 дня ДЦ, потом 5 дней перерыв)



Первопроходцы – 2013

- «[T]he fact that reprogramming, or de-differentiation to iPSCs, proceeds in a stepwise manner suggests that the process can be stopped before the acquisition of an embryonic-like signature» - *Belmonte et al.*

Conversion of human fibroblasts to angioblast-like progenitor cells

Leo Kurian^{1,8}, Ignacio Sancho-Martinez^{1,8}, Emmanuel Nivet^{1,8}, Aitor Aguirre¹, Krystal Moon¹, Caroline Pendaries², Cecile Volle-Challier², Françoise Bono², Jean-Marc Herbert², Julian Pulecio³, Yun Xia¹, Mo Li¹, Nuria Montserrat³, Sergio Ruiz¹, Ilir Dubova¹, Concepcion Rodriguez¹, Ahmet M Denli⁴, Francesca S Boscolo⁵⁻⁷, Rathi D Thiagarajan⁵⁻⁷, Fred H Gage⁴, Jeanne F Loring^{5,6}, Louise C Laurent⁵⁻⁷ & Juan Carlos Izpisua Belmonte^{1,3}

Lineage conversion of one somatic cell type to another is an attractive approach for generating specific human cell types. Lineage conversion can be direct, in the absence of proliferation and multipotent progenitor generation, or indirect, by the generation of expandable multipotent progenitor states. We report the development of a reprogramming methodology in which cells transition through a plastic intermediate state, induced by brief exposure to reprogramming factors, followed by differentiation. We use this approach to convert human fibroblasts to mesodermal progenitor cells, including by non-integrative approaches. These progenitor cells demonstrated bipotent differentiation potential and could generate endothelial and smooth muscle lineages. Differentiated endothelial cells exhibited neo-angiogenesis and anastomosis *in vivo*. This methodology for indirect lineage conversion to angioblast-like cells adds to the armamentarium of reprogramming approaches aimed at the study and treatment of ischemic pathologies.

Somatic cell reprogramming has highlighted the plasticity of adult somatic cells as well as the possibility of generating any desired

Here we present a method for the simple and efficient conversion of human fibroblasts to CD34⁺ progenitor cells with bipotent differentiation potential. We use a reprogramming strategy in which complete reprogramming to pluripotency is shortened or bypassed and the cells transition through a plastic intermediate state. This allows redifferentiation into CD34⁺ progenitor cells and subsequently to functional endothelial and smooth muscle cells. We thus demonstrate for the first time, to our knowledge, that a reprogramming strategy involving partial de-differentiation is feasible in human cells for the generation of multipotent progenitors.

RESULTS

Differentiation to angioblast-like cells

Prior to establishing our lineage-conversion conditions, we developed a robust medium suitable for the differentiation of pluripotent stem cells (PSCs) to mesodermal progenitor cells. We systematically analyzed well-known mediators of mesodermal development in different human PSC (hPSC) lines¹². We established a mesodermal induction medium (MIM) for efficient differentiation of hPSCs to a mesodermal fate (Fig. 1a and Supplementary Fig. 1).

Первопроходцы – 2011

Reprogramming to pluripotency: stepwise resetting of the epigenetic landscape

Bernadett Papp¹, Kathrin Plath¹

¹*David Geffen School of Medicine, Department of Biological Chemistry, Jonsson Comprehensive Cancer Center, Molecular Biology Institute, Eli and Edythe Broad Center of Regenerative Medicine and Stem Cell Research, University of California Los Angeles, 615 Charles E. Young Drive South, Los Angeles, CA, 90024, USA*

In 2006, the “wall came down” that limited the experimental conversion of differentiated cells into the pluripotent state. In a landmark report, Shinya Yamanaka’s group described that a handful of transcription factors (Oct4, Sox2, Klf4 and c-Myc) can convert a differentiated cell back to pluripotency over the course of a few weeks, thus reprogramming them into induced pluripotent stem (iPS) cells. The birth of iPS cells started off a rush among researchers to increase the efficiency of the reprogramming process, to reveal the underlying mechanistic events, and allowed the generation of patient- and disease-specific human iPS cells, which have the potential to be converted into relevant specialized cell types for replacement therapies and disease modeling. This review addresses the steps involved in resetting the epigenetic landscape during reprogramming. Apparently, defined events occur during the course of the reprogramming process. Immediately, upon expression of the reprogramming factors, some cells start to divide faster and quickly begin to lose their differentiated cell characteristics with robust downregulation of somatic genes. Only a subset of cells continue to upregulate the embryonic expression program, and finally, pluripotency genes are upregulated establishing an embryonic stem cell-like transcriptome and epigenome with pluripotent capabilities. Understanding reprogramming to pluripotency will inform mechanistic studies of lineage switching, in which differentiated cells from one lineage can be directly reprogrammed into another without going through a pluripotent intermediate.

Keywords: reprogramming; pluripotency; epigenetic

Cell Research (2011) **21**:486-501. doi:10.1038/cr.2011.28; published online 15 February 2011

Первопроходцы – Синъя Яманака

- Из Киотского университета
- Открыл факторы OSKM в 2006
- Совершил революцию в биологии (ранее думали, что дифференциация – необратимый процесс)
- Нобелевская премия в 2012
- (Занимался дзюдо и рэгби)



Первопроходцы – Яманака

- Начал с 24 факторов, выявил 4 основных

Supplementary information S1 (table) | **Candidate reprogramming factors**
A list of names and brief information about the 24 candidate genes tested in the initial screening for reprogramming factors.

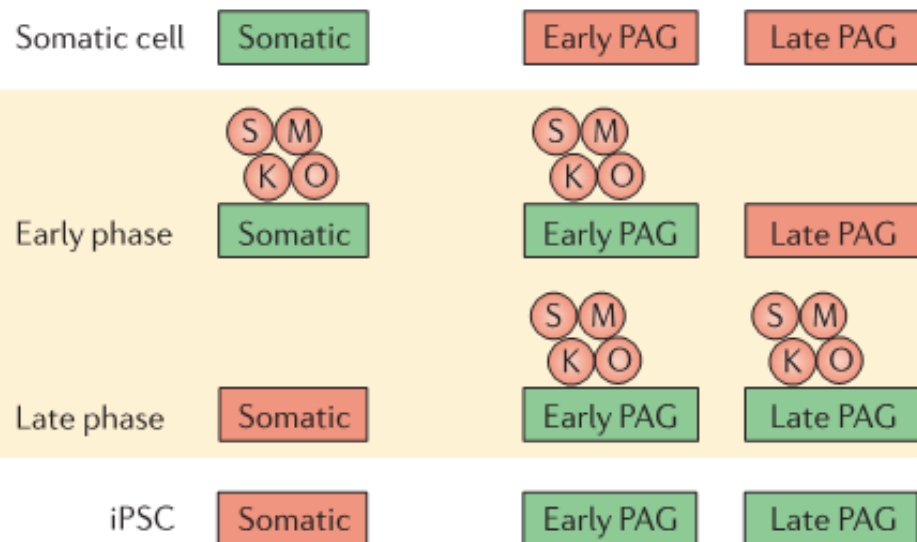
Gene name	Expression	Function
1 Khdh3 (ECAT1)	pluripotent cells, germ cells	Putative RNA-interacting protein
2 Esg1 (ECAT2, Dppa5)	pluripotent cells	RNA-interacting protein
3 Fbxo15 (ECAT3)	pluripotent cells, germ cells	Target of Oct3/4 and Sox2
4 Nanog (ECAT4)	pluripotent cells, germ cells	Core transcription factor in pluripotent cells
5 ERas (ECAT5)	pluripotent cells	Activator of PI3K pathway
6 Dnmt3l (ECAT7)	pluripotent cells, germ cells	DNA methyltransferase family required for maternal genomic imprints
7 Tdrd12 (ECAT8)	pluripotent cells, germ cells	RNA-interacting protein required for germ cell development
8 Gdf3 (ECAT9)	pluripotent cells, early mesoderm	a member of TGF β superfamily
9 Sox15	pluripotent cells	Sox family member has redundant function with Sox2
10 Dppa4 (ECAT15-1)	pluripotent cells, germ cells	DNA-interacting factor
11 Dppa2 (ECAT15-2)	pluripotent cells, germ cells	DNA-interacting factor plays important role in lung development
12 Fthl17 (ECAT20)	pluripotent cells	Ferritin, Heavy Polypeptide-Like protein

13 Sall4 (ECAT24)	pluripotent cells, germ cells	Transcription factor plays important role in pluripotency and embryogenesis
14 Oct3/4	pluripotent cells, germ cells	Core transcription factor in pluripotent cells
15 Sox2	pluripotent cells, germ cells, neural cells	Core transcription factor in pluripotent cells
16 Rex1 (Zfp42)	pluripotent cells, germ cells	Target of Oct3/4
17 Utf1	pluripotent cells, germ cells	Target of Oct3/4 and Sox2
18 Tcl1	pluripotent cells, germ cells	Activator of PI3K pathway
19 Dppa3 (Stella, PGC7)	pluripotent cells, germ cells	DNA-interacting molecule protects against DNA demethylation in early embryos
20 Klf4	widely expressed	Transcription factor plays important role in pluripotency
21 β -catenin (stabilized mutant)	widely expressed	Regulator of cell adhesion and gene transcription as a target of Wnt pathway
22 c-Myc (stabilized mutant)	widely expressed	Transcription factor plays important role in pluripotency
23 Stat3 (dominant active)	widely expressed	Transcription factor plays important role in pluripotency
24 Grb2 (dominant negative)	widely expressed	Adaptor molecule of Ras/MAPK pathway

Первопроходцы – Яманака

- Установил этапы процесса де-дифференциации (16-18 дней, точка невозврата – 8-12 дней)

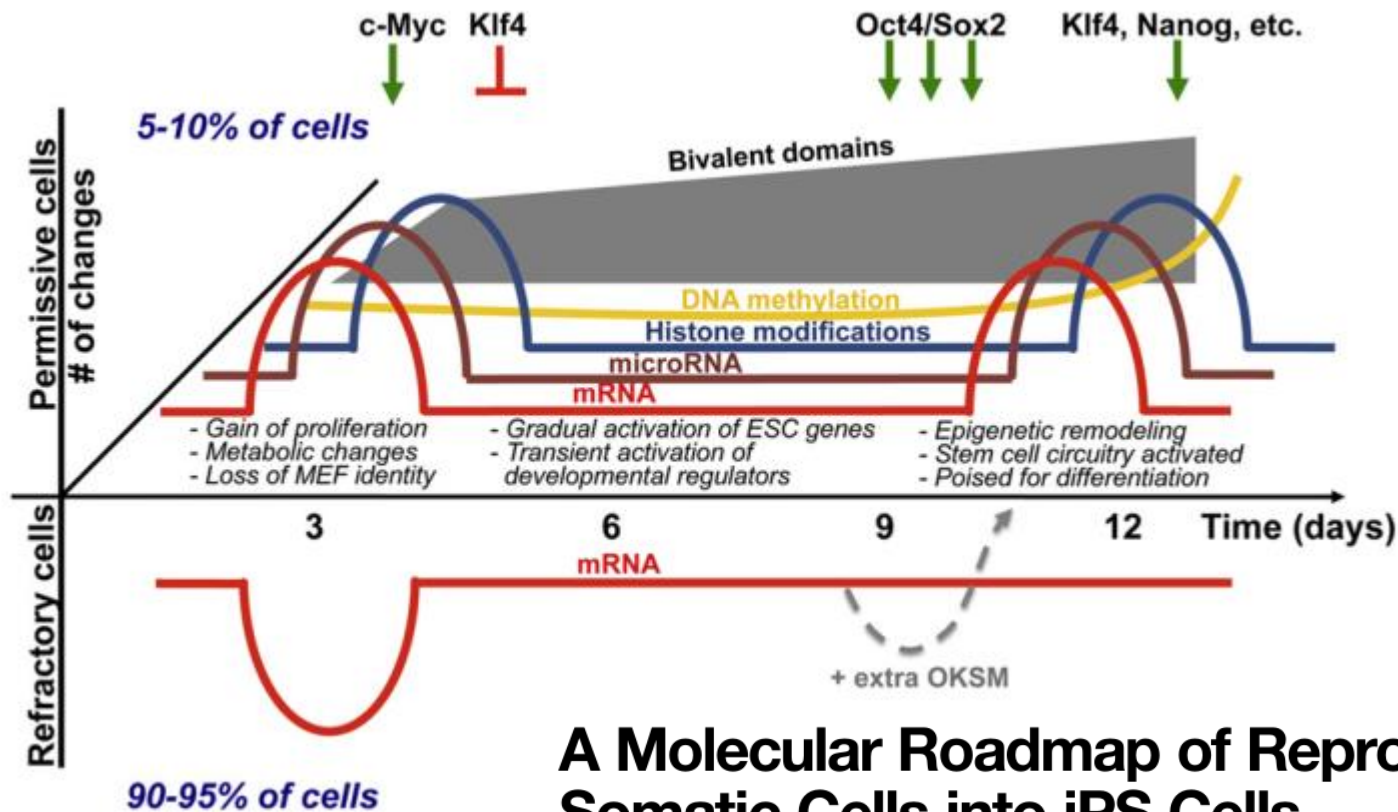
c|Reprogramming



occurs in two phases: early and late. In somatic cells, somatic genes are activated (shown in green), but pluripotency-associated genes (PAG) are silenced (shown in red). In the early phase of reprogramming, OSKM factors (octamer-binding protein 3/4 (OCT3/4), SOX2, Krüppel-like factor 4 (KLF4) and MYC) bind to enhancers and promoters of somatic genes and early PAGs but cannot access late PAG loci. Only in the late phase of reprogramming can OSKM access late PAGs and initiate their expression. In iPSCs, exogenous OSKM factors are no longer expressed, and both early and late PAGs, but not somatic genes, are fully activated.

Первопроходцы – Поло и др. 2012

- Первая волна – дни 1-3
- Вторая волна – дни 9-12
- Далее внешние факторы OSKM уже не нужны, включаются внутренние



A Molecular Roadmap of Reprogramming Somatic Cells into iPS Cells

Jose M. Polo,^{1,2,3,4,11} Endre Anderssen,^{1,2,5,11} Ryan M. Walsh,^{1,2} Benjamin A. Schwarz,^{1,2} Christian M. Nefzger,³ Sue Mei Lim,³ Marti Borkent,^{1,2,6} Effie Apostolou,^{1,2} Sara Alaei,³ Jennifer Cloutier,^{1,2} Ori Bar-Nur,^{1,2} Sihem Cheloufi,^{1,2} Matthias Stadtfeld,^{1,2,12} Maria Eugenia Figueroa,^{7,13} Daisy Robinton,^{1,2} Sridaran Natesan,⁸ Ari Melnick,⁷ Jinfang Zhu,⁹ Sridhar Ramaswamy,^{1,2,5,*} and Konrad Hochedlinger^{1,2,10,*}

Дальнейшие исследования – Бельмонте 2018-2019?

- Помните 12-месячных WT 4F мышей?
- Это неспроста!
- Ждем результатов в 2018-19

Дальнейшие исследования

- Проверить исходные 24 фактора Яманаки и новые химические факторы индукции
- Подбор носителя (ААВ, лентивирус, мРНК)
- Подбор режима дозирования
- Исследования по омоложению старых ЖИВОТНЫХ
- Исследования по продлению ПЖ на нормально стареющих животных (мухи, черви, мыши)

Как увеличить ваши шансы

- Несите знание в массы! Расскажите вашим друзьям о прорыве Бельмонте
- Через 50 лет старение победят точно. Чтобы это произошло через 20, надо активно менять общество
- Самое главное – создать в обществе запрос на борьбу со старением
- Надо чтобы люди поняли, что именно старение является первопричиной всех тех заболеваний, борьбу с которыми они уже широко поддерживают: раком, атеросклероз, Альцгеймер
- Но очень мало людей готовы поддержать борьбу с самим старением. Это надо менять! Потому что без этого ученые не получают достаточно денег на те фундаментальные исследования, без которых мы не знаем как остановить эту программу медленного самоубийства, заложенную во всех нас

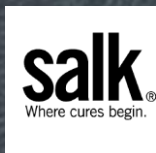
Где деньги, Зин?



Институт исследований старения Бака —
\$0.037 млрд
(2015)



Индустрия исследований старения в США —
\$1.4 млрд
(2015)



Институт Солка —
\$0.117 млрд

\$814 млрд Рынок страхования жизни в США (2015)

\$70 млрд Американцы потратили на лотереи (2014)

\$24.72 млрд Международный рынок жевательной резинки (2014)

\$21 млрд Похоронная индустрия в США (2015)

\$13.5 млрд Энергетические напитки в США (2015)

\$6.9 млрд Потрачено на угощения, костюмы и декорации для Хэллоуина (2015)

Общественный запрос

- Опрос «Левада-Центра» (2013): Большинство жителей России (62%) не хотят жить вечно
- «На практике не так уж много людей хотят доживать до 120 лет. Опрос, проведенный в 2013 году в США, показал, что на это готовы только 38% респондентов, а больше половины — 56% — совершенно не жаждут замедлять старение»
- Тут проблема скорее всего в том, что люди представляют себя в образе 120-летних дряхлых стариков. Речь не об этом. Мы хотим чтобы человек и в 120, и в 220 был таким же здоровым, как сейчас в 25 или хотя бы в 45

Бороться со старением – правильно, нормально и необходимо

- Когда-то врачи не могли справиться с близорукостью или кариесом
- Люди умирали от множества самых разных болезней, которые сегодня мы научились лечить
- Медицина уже борется с возрастными заболеваниями, но симптоматически (леча или предотвращая рак, инфаркты, инсульты, диабет, Альцгеймер и прочее)
- Сегодня наука шагнула дальше, мы можем купировать сам процесс старения, то есть справиться с первопричиной этих болезней

Спасибо!