



Longévité Santé



INTERNATIONAL
•LONGEVITY•
ALLIANCE

Grand test de longévité sur souris

Cartographie des effets à long terme sur la santé :
tester à grande échelle sur des souris âgées les
thérapies les plus prometteuses contre le
vieillessement et ses pathologies.



Nous dédions cette présentation à L. Stephen Coles, M.D., Ph.D., né le 19 janvier 1941 et décédé le 3 décembre 2014, un pionnier dans le domaine de la gériatrie et de la recherche sur la longévité.

Stephen Coles avait mis des volontaires de ce projet en contact avec de nombreux experts américains sur les tests de longévité sur souris, pour engager des discussions techniques et voir ce qui en découlerait.

Depuis des années Dr. Coles manageait la mailing-list « Gerontology Research Group », qui est une immense source d'inspiration pour ce projet.



Longévité: la révolution



Passé

Une véritable révolution a commencé sur les nématodes (*C. elegans*)

- Découverte révolutionnaire en 1980: 8 manières d'allonger leur vie [1]
- En 1993, une thérapie génique double leur espérance de vie, en grande vitalité [2]
- En 2003, des milliers de tests sont réalisés: 10% augmentent la durée de vie [3]
- En 2008, espérance de vie pratiquement multipliée par 10 ! [4]!

Nématodes et souris vieillissent différemment

- Les vers ont un nombre de cellules fixe: prolonger la vie des cellules est clé
- Les souris sont des mammifères: la clé est la régénération des tissus

La révolution de la longévité gagne les souris.
Objectif: l'être humain!

- La révolution gagne les souris, mais peu de tests sont faits.
- Les quelques traitements bien connus pour allonger de façon robuste la durée de vie chez la souris ont aussi des actions sur le vieillissement humain (aspirine, metformine, métoprolol, rapamycine)
- Des modifications génétiques qui allongent la vie de souris ont été naturellement trouvées sur des familles qui vivent longtemps (Foxo-3A, akt-1, nains de Larron...)

Il faut faire des tests de longévité sur souris!

De nombreux en parallèle et de façon transposable à l'être humain!

Aujourd'hui

Vue d'ensemble du programme de test



Durée des tests

- Certains tests de longévité commencent sur des animaux de 18 mois et durent 18 mois

- Les autres nécessitent d'établir une lignée de souris et durent 38 mois

Les résultats positifs sont répétés et optimisés de façon à être transposée aux humains. Le gros des résultats est attendu 5 ans après le début des tests.



Les bonnes personnes

Nous avons échangé avec de nombreux chercheurs et avons identifié un groupe de laboratoires avec des conditions animales idéales et une forte compétence en tests de longévité et médecine régénérative.



Budget

Le coût estimé pour effectuer 1000 tests différents est de 20M€.

Il y a également une corrélation directe entre les fonds, le nombre d'essais et le programme.



Résultats attendus

Sur 1000 tests nous attendons environ 100 résultats positifs:

Chez les nematodes, 10% des tests ont été positifs (un grand nombre de tests ont été effectués)

- Chez les souris, ~10% (difficile à estimer car peu de tests)

Bénéfices attendus :

1. Déclencher une prise de conscience à tous les niveaux de la société
2. Les résultats devraient donner une vue d'ensemble de ce qui allonge l'espérance de vie.
3. Nous espérons accomplir une extension majeure de la durée de vie.
4. Nous espérons que certains soient applicables à l'Homme.



Applications aux études sur la longévité humaine

En lançant le programme de tests cette année nous attendons des résultats probants dans moins de 10 ans.



Résultats partiels

Longevity DB: Plus de 1000 interventions

La base de données liste les gènes humains qui sont statistiquement en lien avec la longévité

→ Pour beaucoup de ces gènes, une causalité pourrait être testée chez les souris.

<http://longevitydb.org/browse>

Lifespan Observation Database

3359 allongements d'espérance de vie rapportées : chez les rongeurs (114, souvent floues mais avec des résultats prometteurs), nématodes (2400), autres espèces.

→ D'avantage de confirmations doivent être faites chez les souris.

<http://lifespandb.sageweb.org>

Nombreuses idées

Groupe Facebook: PotentialGerontodrugs

Plus de 300 posts actuellement

→ Chaque post est une intervention potentielle, pour allonger la vie, à tester sur les souris.

<https://www.facebook.com/groups/gerontodrugs>

Autres sources

Diverses bases de données similaires ont été trouvées. De nombreux forums et mailing-listes sont analysés, nous invitons également les congrès à faire circuler une feuille de papier et stylo parmi l'audience pour recenser les idées d'interventions.

**Le nombre d'interventions intéressantes est énorme.
L'analyse est en cours pour définir les priorités.**

Que faut-il tester : interventions par type



Traitement médicamenteux sur l'Homme

Pour des traitements que l'on pense déjà favoriser une longue vie en bonne santé (exemple connu: 80 mg d'aspirine par jour). Concept : si les souris vivent plus longtemps et en meilleure santé, c'est un élément de preuve fort que le traitement augmente de façon causale la santé dans la population.

Résultats de recherches fondamentales

Ce sont typiquement des résultats *in vivo* et *in vitro* chez la souris, le rat, les nématodes ou drosophiles, et qui nécessitent à présent de solides confirmations – d'une façon qui puisse être transposée à l'homme.

Variantes génétiques humaines

Pour des variantes trouvées dans la population que l'on pense déjà favoriser une longue vie en bonne santé, et qui peuvent être transposées en une thérapie génique chez la souris âgée. Concept : si les souris vivent plus longtemps et en meilleure santé, c'est un argument fort prouvant que ces variantes améliorent de façon causale la santé dans la population et que la thérapie a des chances d'être efficace chez l'humain aussi.

Thérapie génique chez la souris

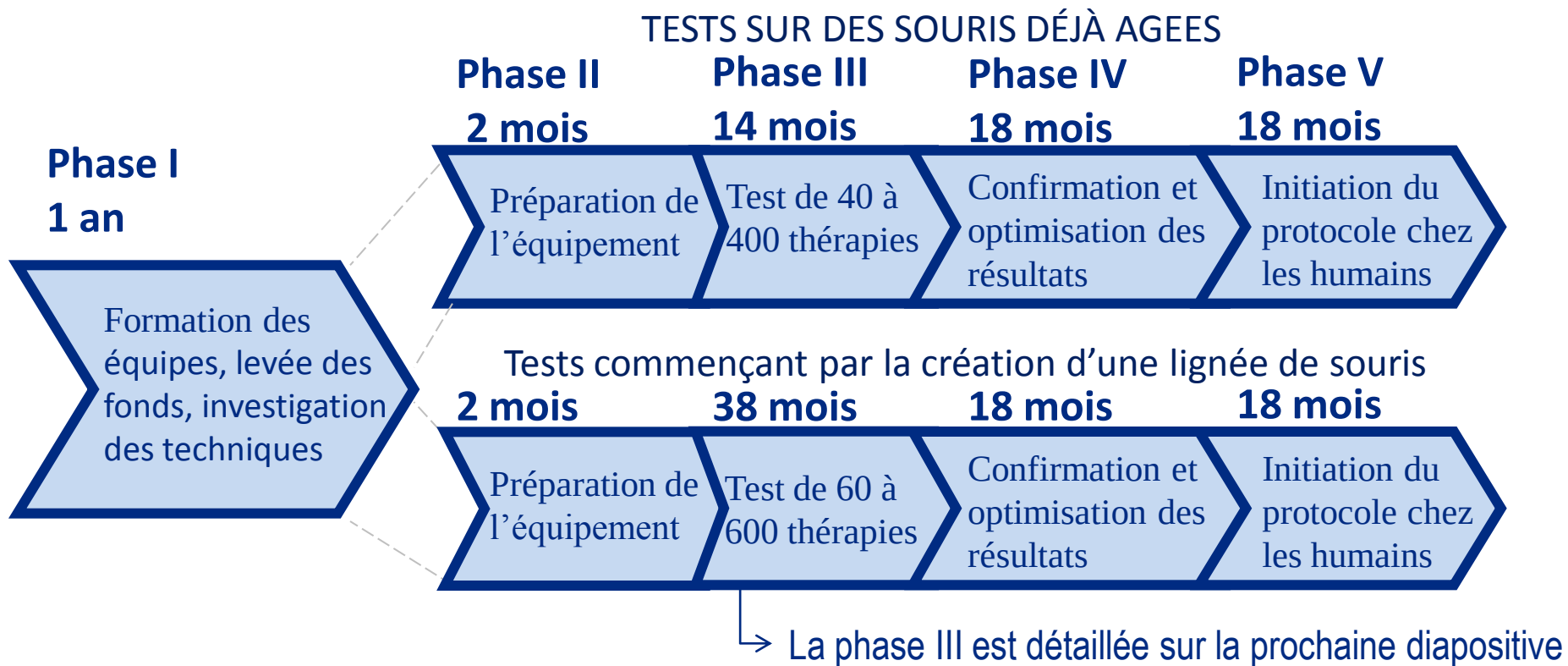
Traitements médicamenteux sur souris

Thérapies sur souris variées

Base de données interventions

rs2292664
PCMT
rs9330200
Thymus transplant
Plau
TERT
cis2
HSPA9

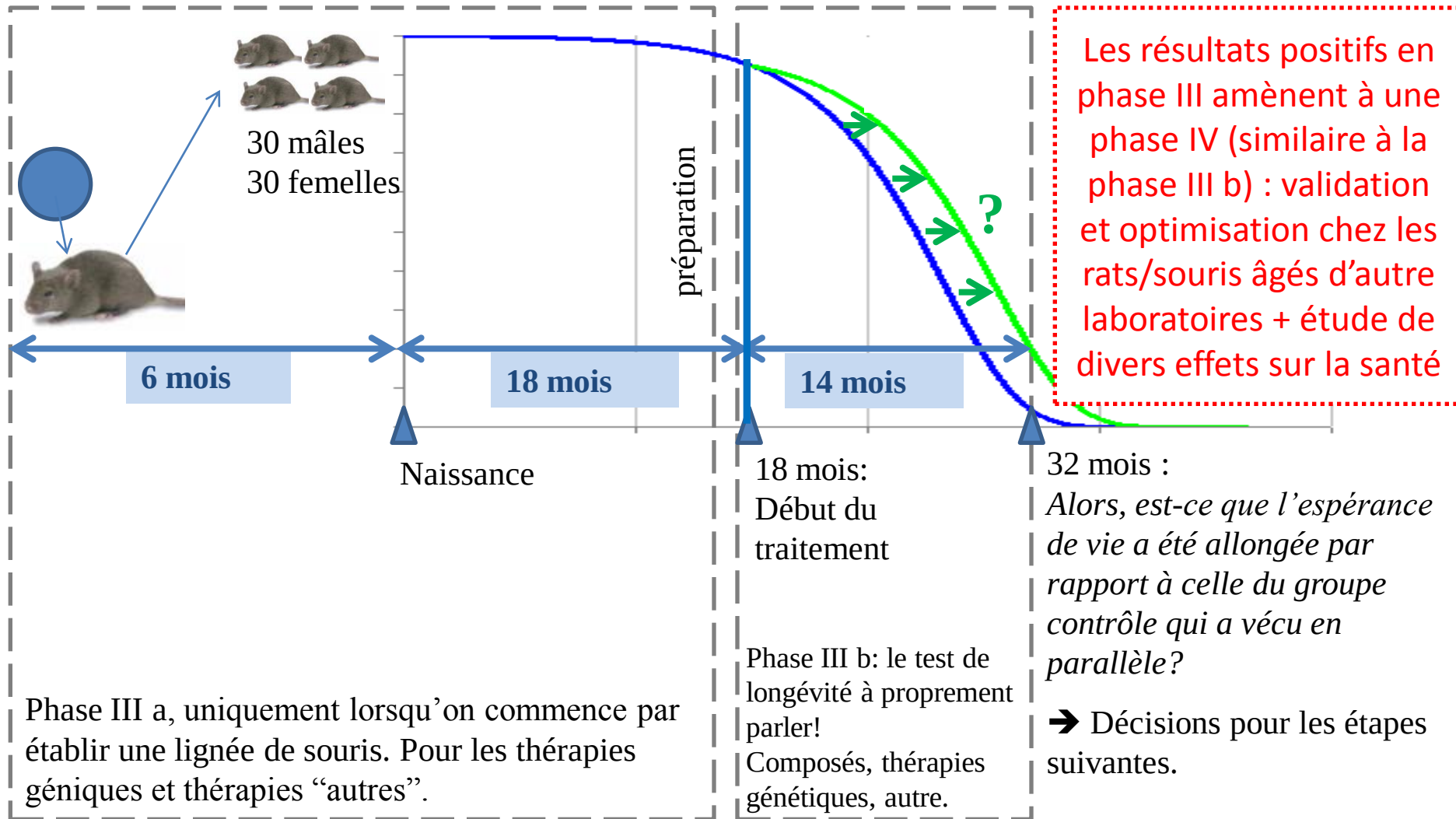
Programme général



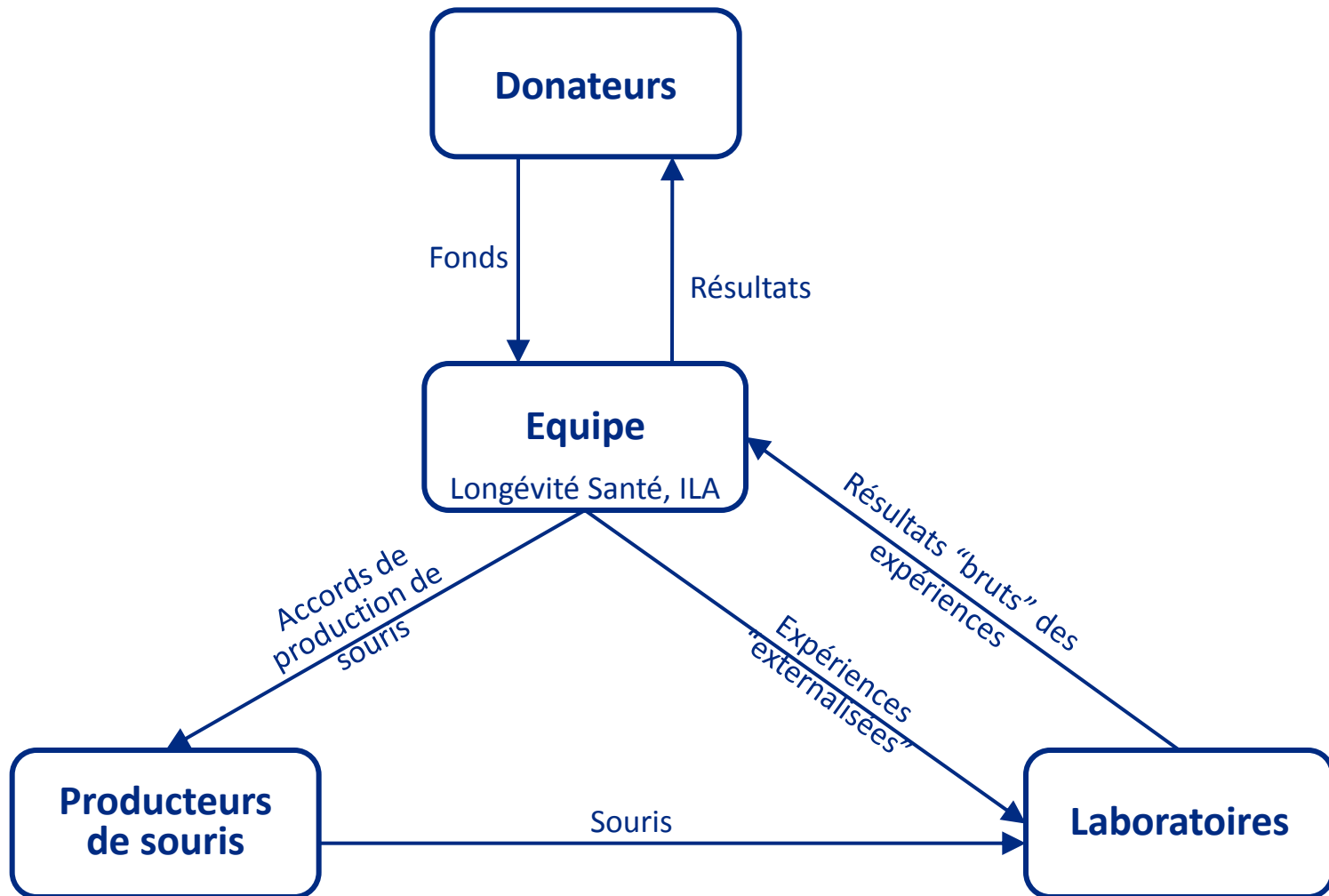
Le nombre d'interventions à tester dépendra du budget

2 M€ → ≈100 thérapies testées → ≈10 résultats positifs
 20 M€ → ≈1000 thérapies testées → ≈100 résultats positifs
 L'estimation financière est calculée page 17.
 Au final, les interventions seront celles possibles dans la limite du budget.

Détails de la phase III

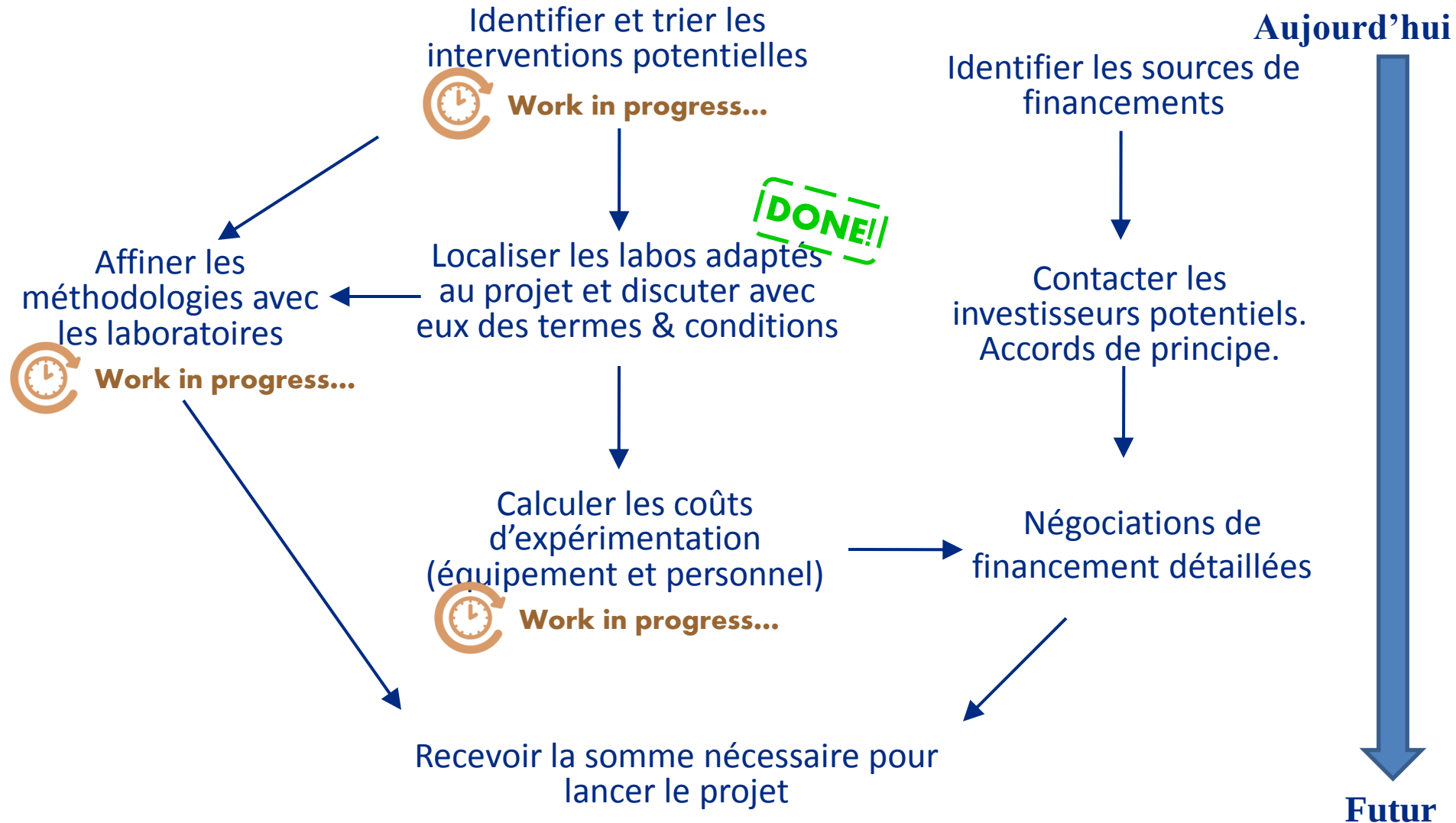


Organisation générale





Liste actuelle des choses à faire





Laboratoires équipés d'animaleries de qualité maximale (cages avec filtres et ventilation individuels) et spécialisés dans la médecine régénérative et la recherche contre les processus du vieillissement



- Arlan Richardson
 - 40 ans d'expérience dans les tests à long terme sur rongeurs (composés et thérapies géniques)
 - Laboratory USA (Oklahoma)



- Alexandra Stolzing
 - Médecine régénérative & vieillissement des cellules souches
 - Translational Centre for Regenerative Medicine
Leipzig University (Leipzig)



- Jean-Marc Lemaitre
 - Médecine régénérative sur cellules de souris et humaines (cellules souches et thérapie génique)
 - Inserm in France (Montpellier)

Equipe de volontaires



Mention spéciale pour les volontaires:

Principaux acteurs:

Edouard Debonneuil, Rached Messaoudi, Valentin Socolov, Martin Dinov, Daniel Krochmal, Maciej Michalak, Nicoleta Reinald

Avec l'aide de:

Steve Coles (deceased), Johnny Adams, Daria Khaltourina, Matthew Scholz, Didier Coeurnelle, Anton Kulaga, Paul Spiegel, Liz Parrish, Alexandru Chircu, Alexandre Blanc, Dmitri Borisoglebsky, Victor Björk, Elena Milova, Théo Sommacal, Kévin Berges... et de nombreux autres chercheurs et volontaires en ligne.



▲ Réunions hebdomadaires de l'association Longévité & Santé pour organiser le projet, à La Paillasse, à Paris.

◀ Personnes de divers pays ayant aidé à différentes occasions



Merci pour votre attention!



La version à jour de ce diaporama est sur :

<http://longevityalliance.org/Projects/MajorMouseTestingProgram>

Si vous voulez aider,

- **Faites un don** par paypal à SLS_paypal@googlegroups.com
 - Ou par d'autre moyens avec l'IBAN: FR7630003040400003726544034
- **Contactez** mouseproject@longevityalliance.org pour proposer votre aide

Avis aux volontaires! Aides techniques :

- Si vous avez de l'expérience en matière de tests de longévité et santé de souris/rats, techniques de thérapie génique in vivo, incorporation de composés dans la nourriture ou autres aspects pour optimiser le projet.
- Si vous connaissez de potentielles sources de financement qui pourraient correspondre ou pouvez consacrer du temps à rédiger une demande de financement, n'hésitez pas à nous contacter
- Présenter le projet à une conférence et/ou traduire les diapositives dans un autre langage.
- Si vous connaissez des organisations à but non-lucratif orientées santé/longévité et ayant des avantages fiscaux pour les donateurs dans leur pays, et qui pourraient vouloir nous aider à financer le projet

Note: Nous savons que les noms de liens et adresses email dans cette diapositive ne sont pas homogènes, nous travaillons à améliorer cela dans de futures versions. Pour la clarté, SLS est [Sceaux Longévité Santé](#) et ALA est l'American Longevity Alliance, associations à but non lucratif affiliées à l'International Longevity Alliance et situées respectivement en France et aux Etats-Unis

Annexe



- Récapitulatif en 3 diapositives
- Liste de thérapies à tester sur la souris
- Techniques de thérapie génique
- Autre

Aujourd'hui il y a moins de 10 véritables tests de longévité sur rats/souris par an. **Notre but: 1000 tests en moins de 5 ans**



Annexe

- Chez les nématodes, sur des milliers de tests, 10% se sont révélés positifs
- Chez les souris, ~10% aussi [5/67 par S. Spindler et 5/15 tests par l'ITP; 1 à 2 en commun]:

- Intervention Testing Program(NIA) :**
 - NDGA (mâles, +10% longévité)
 - Rapamycine (mâles et femelles: +10-25%)
 - Acarbose (mâles: +22%)
 - Aspirine (mâles: +10%)
 - α -Estradiol (mâles: +10%)

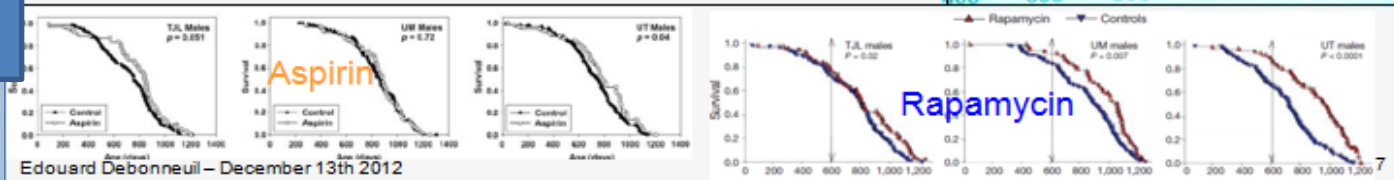
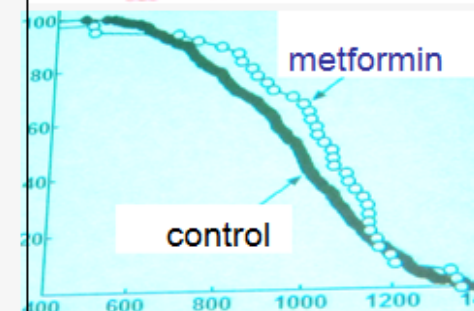
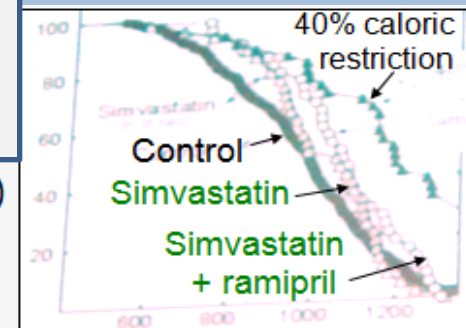
Aspirine: baisse de la mortalité confirmée chez l'Humain (80mg/jour, ≥ 5 ans)

Évérolimus: en cours de test chez les personnes âgées (renforcement du vaccin contre la grippe)

Metformine: baisse de mortalité confirmée chez l'être humain

• Stephen Spindler et al., USA (EHA2012)

- α -Adrenergic receptor blockers
 - Nebivolol, Metoprolol
 - Spindler et al. AGE. In press, 2012
- Everolimus -- similar to rapamycin
- Simvastatin -- statin
- Ramipril -- ACE inhibitors
- Metformin
- NDGA -- small therapeutic window
- Oxaloacetic acid



- Egalement divers résultats sur rongeurs en cours de vérification (fullerènes)

Les découvertes chez la souris ont de grandes chances d'améliorer la durée de vie en bonne santé chez l'être humain

1

Déclencher une prise de conscience à tous les niveaux de la société

“La médecine de la longévité arrive!” à la vue de nombreuses thérapies qui préviennent voire inversent/arrêtent le processus de vieillissement.

2

Une révolution pour la science de l'allongement de la vie

Guider la recherche sur la longévité vers ce qui étend la durée de vie de façon évidente. Mettre au jour les mécanismes sous-jacents. En relation avec les statistiques humaines, nous espérons que certains résultats pourraient s'appliquer d'ici à dans peut-être cinq ans.

3

Un allongement considérable de la durée de vie

Parmi les nombreux résultats attendus, l'espoir est que certains soient considérables.

4

Une nouvelle forme de pharmacie : “médicaments pour la santé au long terme”

Découvrir de nouvelles applications aux principes actifs existants, en matière de vieillissement et de santé sur le long terme

- Note:

Les coûts sont en cours d'affinement. Au final, le nombre de tests dépendra du budget disponible.

Phase III

- Considérons que 400 thérapies sont testées sur des souris âgées et 600 requièrent une nouvelle lignée de souris; que chaque thérapie requiert 60 souris (30 males, 30 femelles) et que chacun des deux systèmes (âgées/nouvelle lignée) requièrent un groupe contrôle de 1000 souris (design asymétrique; 50% mâle-femelle).
- Considérons que la gestion hebdomadaire des souris coûte environ 1,5€ par souris (dépend des conditions d'hébergement) et qu'une souris vit en moyenne 27 mois. Le calcul nous amène à un coût total estimé à $1.5 * (27 * (600 * 60 + 1000) + 9 * (400 * 60 + 1000)) * (30.5 / 7) = 8 \text{ M€}$
- Considérons que chaque souris âgée coûte 100€ à produire et qu'une jeune souris transgénique coûte 30€. Le coût initial pour les souris est donc de $(600 * 60 + 1000) * 100 + (400 * 60 + 1000) * 30 = 4.5 \text{ M€}$
- Le total pour la phase III est donc de $8 + 4.5 = 12.5 \text{ M€}$

Phase IV

- Considérons que 10% des thérapies testées en phase III amènent une phase IV, et qu'en moyenne pour une thérapie donnée la phase IV coûte 6 fois plus cher que la III (car l'allongement de vie doit être confirmé et optimisé). Le coût de la phase IV est alors de $12.5 * 10\% * 6 = 7.5 \text{ M€}$.

Total

Le total pour tester 1000 thérapies serait donc de $12.5 + 7.5 = 20 \text{ M€}$ selon les hypothèses de travail soulignées ci-dessus.

Thérapies à tester sur la souris



- Exemples de thérapies, extraits de <https://www.facebook.com/groups/gerontodrugs>
 - Contrôles connus pour fonctionner: aspirine, metformine, rapamycine, statine...
 - Mutations “Snell”, “Ames”, IGF-1... commencées à 18 mois et non à la naissance
 - TA-65, autres activateurs de télomérase et une variante humaine de la télomérase
 - TM5441 : durée de vie quadruplée chez la souris, baisse du marqueur de sénescence PAI-1
 - Centrophénoxine/Méclofenoxate: moindre lipofuscine & allongement de vie chez le rat
 - Pharmacopérones : inverse la mutation GNRHR
 - Neuraminidase-1 : sa prise orale atténuerait la maladie d'Alzheimer
 - Injections de GDF-11 : atténuerait le vieillissement du cerveau et du coeur chez la souris
 - D-Glucosamine : mimerait la restriction calorique et atténuerait le vieillissement cérébral chez la souris
 - Diméthylaminoéthanol : allongement de vie trouvées, faibles doses à tester
 - Tréhalose : stimule l'autophagie, inhibe l'axe IGF-1, élimine des protéines de neurodégénésc.
 - La méthode de LysoSENS pour détruire le 7-ketoCholesterol devrait bientôt se tester *in vivo*
 - Stabilisation génétique des structures transthyrélines (méthode présentée à EHA2014)
 - ... [bien d'autres]
- Biphosphonates : contre l'ostéoporose mais semble réduire la mortalité autrement
- Fullerènes (c60) à tester sur les rats : +90% d'allongement de vie à valider!
- Tafamidis : traitement d'une maladie héréditaire liée à la transthyréline
- Prise orale de NAD+
- ... [bien d'autres]

Moyenne

04/01/2015

Major Mouse Testing Program

18

Interventions prometteuses

Annexe



interventions	name	type	biology	specific intervention to test	researchers in the field
gene therapy	rs9330200	SNP change	tubulin beta 4B	C->T	non disclosed here
gene therapy	rs2292664	SNP change	RIMS binding protein 2	C->T	non disclosed here
<...>	1027 such variants, with various degrees of pertinence				
gene therapy	Chromobacteri	insertion	microbial enzyme that degradates 7-keto-cholesterol		
gene therapy	HSPA9	overexpression	Increased proliferation potential of fibroblasts, more youthful morphology of		
gene therapy	TERT	overexpression	Reduced expression of SA-Beta-galactosidase lower senescence		
gene therapy	PCMT	overexpression	Lifespan extension in mouse		
gene therapy	Pck1	overexpression	Overexpression of Pck1 in skeletal muscles - increased number of mitochondri		
gene therapy	Plau	overexpression	Smaller appetite, reduced body weight and lenght, reduced temperature and p		
gene therapy	Cisd2	overexpression	mean,median and maximum lifespan increased, without any deleterious effe		
gene therapy	Cebpa->Cebp	gene change	fat metabolism transcription factor		non disclosed here
<...>	Etc.				
compound	biphosphonate drug				
<...>					
other	Young thymus transplantation				
<...>					

- 1. Variantes génétiques humaines → Thérapies géniques sur souris.** Pour des allèles corrélés dans la population humaine à une longue vie en bonne santé et qui peuvent se traduire en thérapie génique pour souris âgées. Concept : Si les souris vivent mieux et plus longtemps c'est un fort élément de preuve que la corrélation observée chez l'homme est causale, et qu'une telle thérapie est applicable à l'homme.
- 2. Médicaments → sur souris.** Pour des traitements pris par l'homme qui semblent allonger la vie en bonne santé indépendamment de la raison de leur prise. Concept : Si les souris vivent plus longtemps et sont en meilleure santé, c'est un fort élément de preuve que ces traitements allongent la vie et la santé chez l'homme.
- 3. Résultats de recherches fondamentales → Thérapies diverses chez la souris.** Ce sont typiquement des résultats *in vivo* et *in vitro* chez la souris, le rat, les nématodes ou drosophiles, et qui nécessitent à présent de solides confirmations – d'une façon qui puisse être transposée à l'être humain.

interventions	name	type	biology	specific intervention
gene therapy	rs9330200	SNP change	tubulin beta 4B	C->T
gene therapy	rs2292664	SNP change	RIMS binding protein 2	C->T

rs9330200 est une variante humaine d'un gène (un allèle) qui code pour la protéine tubuline beta4b. Elle correspond à un "T" à un emplacement spécifique. Dans la Framingham Heart Study aux Etats-Unis, les personnes dont les deux copies du gène avaient ce "T" **ont eu moins de risques cardiovasculaires, moins de risques de cancer et moins de risques de mort prématurées**, de façon très significative ($p_value = 6e-53$)

Référence: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592948/>

Les souris de laboratoire ont un gène correspondant ("orthologue": il a la même fonction chez la souris). Elles ont un "C", pas ce "T". **Donc nous voulons donner la même variante** : concrètement, une partie du gène chez la souris est GCCGCATGTCTATGAAGGAGGTGGACGAACAGATGCTTAATGTCCAAAACA, le but est de la remplacer par GCCGCATGTCTATGAAGGAGGTGGATGAACAGATGCTTAATGTCCAAAACA en utilisant les technologies CRISPR. **Si cela fait vivre les souris plus longtemps et améliore leur santé**, cela indiquera que l'homme peut en bénéficier.

Le but est de tester rs933020200 ainsi que d'autres nombreux candidats (nous en avons plus de 1400!). Les *corrélations statistiques* humaines qui se confirment en *allongement de vie* chez la souris ont de bonnes chances de fonctionner pour l'humain et vraisemblablement, si le projet trouve son financement et se déroule bien,

- Dans 5 ans, des personnes (tout d'abord des patients et des personnes âgées) pourraient commencer à prendre ces thérapies géniques et seront surveillées pour voir les effets sur leur santé
- Et potentiellement dans 10 ans il sera fréquent de prendre ces thérapies pour vivre mieux et plus longtemps.

Pourquoi créer des lignées? Pourquoi ne pas traiter des souris âgées “normales”?

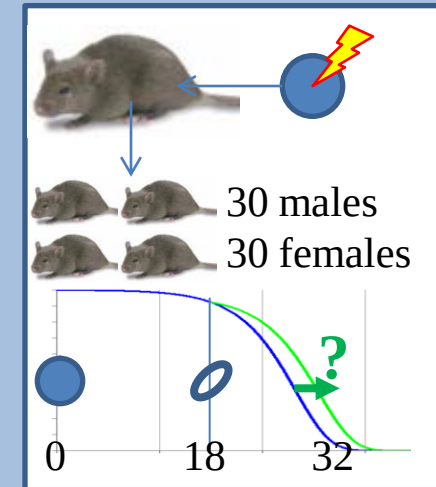
Des experts nous ont indiqué que les techniques de thérapie génique actuelles affectent une zone mineure du corps : même si un véritable « gène de longévité » est introduit, il est peu probable qu'il ait un effet notable. Pour éviter le gaspillage de tests, ils suggèrent plutôt de créer une lignée transgénique, qui contient une mutation laquelle devient active le jour où un médicament leur est donné.
(http://www.clontech.com/US/Products/Inducible_Systems/Protein)

Technique

Etape 1 (6 mois): pour chaque gène à tester, une lignée est créée : les embryons se voient incorporés le gène variant avec un promoteur sensible à un médicament et sont implantés chez des femelles. La mutation est vérifiée chez les petits. Si OK, on croise les petits pour produire 30 mâles et 30 femelles pour une analyse de survie.

Etape 2 (18 mois): les souris sont logées et nourries normalement. Elles devraient se comporter comme le groupe contrôle car la variante génique n'est pas exprimée.

Etape 3 (14 mois): à 18 mois, on leur donne un traitement qui active le gène. Leur courbe de survie est ensuite comparée avec le groupe contrôle



Note: nous ne perdons pas de vue le traitement sur des souris normales âgées:

a) Après ces 38 mois, phase IV: pour les cas (10%?) qui montrent un allongement de vie significatif le gène est testé sur des souris et rats âgés à l'aide d'autres techniques (diapositives suivantes)

b) +En parallèle de ces 38 mois, les autres techniques de thérapies géniques sont testées de façon transposable à l'homme, pour les gènes de longévité les plus probables aujourd'hui.



2. Thérapie génique à 18 mois : modification d'ADN induite par un virus

Contexte

Plusieurs méthodes existent pour modifier un gène in vivo. Des experts nous ont suggérés d'utiliser un "virus adéno-associé" (AAV). Ces virus incorporent une partie de leur ADN dans l'ADN de la cellule infectée. Au cours des dernières décennies, certains de ces virus ont été sélectionnés pour usage scientifique afin de les appliquer à différents organes : de AAV1 à AAV9. Par défaut nous choisirons AAV9, pour son affinité pour divers tissus y compris neuronaux.

Technique

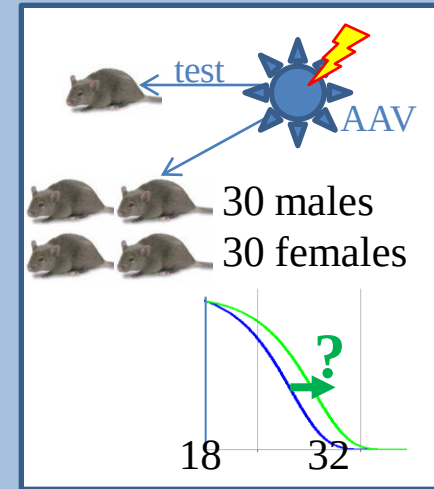
Etape 1 (2 mois): Pour chaque variante génétique à tester, l'AAV reçoit le gène via la technique CRISPR et est injecté à de jeunes animaux pour vérifier qu'il se Distribue bien; si oui, également dans 30 mâles et 30 femelles de 18 mois.

Etape 2 (14 mois): La survie des souris âgée est comparée au groupe contrôle.

Limites

Efficacité faible: Une fraction des cellules reçoit les AAV et dans une fraction de ces cellules l'AAV pénètre le noyau : les chances d'agir pour obtenir un allongement de vie significatif semblent mince. Cependant, un tel résultat a déjà été obtenu (*)

Transposition à l'homme: chez les personnes âgées, il est fréquent d'avoir dans sa vie infecté par des AAVs au cours de leur vie (souvent sous forme de mal de gorge). Dans les cas où le virus AAV utilisé est de même sérologie, le système immunitaire de ces personnes rendrait la thérapie génique inefficace.



(*) Bernardes de Jesus B. et al. (2002) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emmm.201200245/full>

3. Expression de gène à partir de 18 mois: Mini-cercles portés par des liposomes

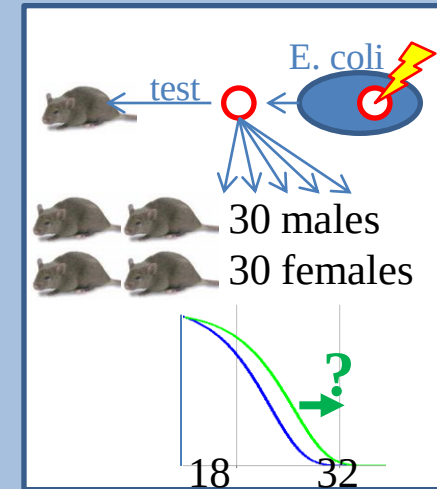
Contexte

Les mini-cercles sont des cercles d'ADN. Chez la souris, ils n'impactent pas nécessairement un plus grand nombre de cellules que les AAVs mais ils ne génèrent pas de réponse immunitaire, ce qui rend leur application humaine plus efficace. L'inconvénient est que la thérapie est passagère, nécessitant des traitements réguliers.

Technique

Etape 1 (2 mois): Pour chaque variante génétique à tester, des mini-cercles qui contiennent le gène sont produits en quantité suffisante en modifiant une bactérie (un plasmide est créé dans E.coli, sa partie prokaryote est enlevée = mini-cercle : pas de réponse immunitaire); ils sont incorporés dans des liposomes (pour qu'ils puissent entrer dans les cellules) et injectés chez les jeunes animaux pour vérifier leur propagation.

Etape 2 (14 mois): Les mini-cercles sont injectés dans 30 mâles et 30 femelles, deux fois par mois, à partir de leurs 18 mois. Leur survie est comparée à celle du groupe contrôle.



Notes

Le domaine évolue rapidement. Ces diapositives sont donc indicatives : nous pourrions opter pour de meilleurs techniques qui émergeraient et deviendraient fiables. (*Micro-cercles, S/MAR...*)

Une question de spécificité tissulaire

Pour la plupart des variantes génétiques que nous voudrions tester, nous ne saurons pas *a priori* si nous devrions cibler tel ou tel organe. Par exemple, si une mutation familiale est associée à la longévité dans différentes populations et que la connaissance sur le gène en question ne nous permet pas de comprendre comment. Donc, les diapositives précédentes parlent de thérapies géniques globales, qui sont exprimées le plus possible dans tout le corps. Dans de tels cas, à moins qu'il ait déjà montré que le gène est bien un gène de longévité (et non une simple corrélation), nous commencerons avec la longue technique n°1 : générer une lignée de souris et activer le gène à 18 mois.

Pour les cas spécifiques où un organe particulier devrait être ciblé, la thérapie génique peut être bien plus efficace. C'est typiquement le cas des cellules sanguines et du foie.

Un domaine qui progresse vite

Comme indiqué précédemment, les techniques s'améliorent vite dans le domaine de la thérapie génique

- ➔ Il se pourrait que 6 mois après le début des expériences, une technique bien meilleure apparaisse. Mais il serait bien pire d'attendre cela pour commencer... pendant des décennies.
- ➔ Il se pourrait également que la longue technique n°1 soit une manière artificielle de modéliser une future thérapie génique qui serait disponible aux personnes âgées d'ici 5 ou 10 ans. Dans ce cas, la technique n°1 aura été au final une bien meilleure pour l'homme que les autres (AAVs, mini-cercles ou autres thérapies peu efficaces)

Les références suivantes correspondent à la page 3

C elegans “longevity revolution”

- [1] Klass MR (1983). "A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results". *MECHANISMS OF AGEING AND DEVELOPMENT* 22 (3-4): 279–286. [PMID 6632998](#)
- [2] Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R (1993). "A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type". *Nature (journal)* 366 (6454): 461–464. [PMID 8247153](#)
- [3] Lee SS, Lee RY, Fraser AG, Kamath RS, Ahringer J, Ruvkun G (2003). A systematic RNAi screen identifies a critical role for mitochondria in *C. elegans* longevity. *NAT GENET.* [PMID 12447374](#)
- [4] Ayyadevara S, Alla R, Thaden JJ, Shmookler Reis RJ (2008). "Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants". *AGING CELL* 7 (1): 13–22. [PMID 17996009](#)

Mouse upcoming “longevity revolution”

- Bartke A, Brown-Borg H (2004). Life extension in the dwarf mouse. *CURR TOP DEV BIOL.* 63:189-225. [PMID 15536017](#)
- Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., Nadon, N. L., Wilkinson, J. E., Frenkel, K., Carter, C. S., Pahor, M., Javors, M. A., Fernandez, E. and Miller, R. A. (2009) Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *NATURE* 460:392-395. [PMID 19587680](#)
- Spindler SR, Mote PL, Li R, Dhahbi JM, Yamakawa A, Flegal JM, Jeske DR, Li R, Lublin AL (2013). β 1-Adrenergic receptor blockade extends the life span of *Drosophila* and long-lived mice. *AGE.* [PMID 23314750](#)
- Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, Gomes AP, Ward TM, Minor RK, Blouin MJ, Schwab M, Pollak M, Zhang Y, Yu Y, Becker KG, Bohr VA, Ingram DK, Sinclair DA, Wolf NS, Spindler SR, Bernier M, de Cabo R (2013). Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *NAT COMMUN.* 4:2192. [PMID 23900241](#)