



הצורך החיוני לקדם את חקר ההזדקנות והמחלות הכרוניות הקשורות להזדקנות כאמצעי לשיפור הבריאות ואריכות הימים של אוכלוסיית הקשישים

סיכום

בשל הזדקנות אוכלוסיית העולם, ואוכלוסיית ישראל בפרט, והעלייה הנובעת מכך בנטל הכלכלי ובמחלות הלא-מידבקות הקשורות להזדקנות, יש צורך דחוף לקדם את חקר ההזדקנות והמחלות הקשורות להזדקנות כאמצעי לשיפור תוחלת החיים הבריאים והפוריים עבור האוכלוסייה המבוגרת. בכדי להשיג מטרה זו, אנו דוגלים במדיניות הבאה: (1) הגדלת המימון למחקר ופיתוח המיועד ספציפית לעיכוב ושיפור תהליכי הזדקנות ניווניים, ולהארכת תוחלת החיים הבריאים והפוריים לכלל האוכלוסייה; (2) מתן תמריצים לארגונים מסחריים, אקדמיים, ציבוריים וממשלתיים לעידוד עיסוק במחקר ופיתוח כאמור; (3) הקמת והרחבת אמצעי תיאום וייעוץ, תכניות ומוסדות העוסקים במחקר, פיתוח והשכלה של התחום באקדמיה, בתעשייה, במרחב הציבורי, כמו גם ברמה הממשלתית והעל-ממשלתית.

האתגר העומד בפני החברה המזדקנת והפתרונות האפשריים

במהלך העשורים האחרונים, עלתה תוחלת החיים הממוצעת ברחבי העולם, והגיעה לכ-70 שנים (ממוצע עולמי) ב-2014 (6 שנים יותר מאשר בשנת 1990) ולכ-80 במדינות המפותחות (בהשוואה לכ-50 שנים במדינות המפותחות בתחילת המאה ה-20). התפתחות זו הושגה בעיקר בשל השיפור בתברואה, התקדמות הרפואה, העלייה ברמת החיים והירידה בתמותת ילדים. נכון לעכשיו, בעוד שהערכים הגבוהים ביותר של תוחלת חיים עדיין מתועדים במדינות "המפותחות", העלייה המהירה והגדולה ביותר בהם נרשמת דווקא במדינות "מתפתחות". בהתחשב בנתונים הדמוגרפיים של אוכלוסיית העולם, בין השנים 2000 ו-2050, חלקם היחסי של בני 60 שנים ויותר יוכפל מכ-11% לכ-22%; במספרים מוחלטים, זוהי עלייה מכ-605 מיליון אנשים לכ-2 ביליון (מיליארד) אנשים [1-3].

למרות שתוחלת החיים הגדלה משקפת בדרך כלל התפתחות חיובית, היא מביאה עימה אתגרים חדשים. אלה נובעים מהעובדה שתהליך ההזדקנות עדיין מחובר בטבורו לניוון ביולוגי וקוגניטיבי, אם כי החומרה והמהירות של הניוון הקוגניטיבי, והחולשה הפיזית עשויות להשתנות מאדם לאדם.

יחד עם זאת, תהליכי הזדקנות ניווניים הם הגורם הבסיסי והעיקרי למחלות לא-מידבקות (non-communicable diseases או NCDs), הכוללות סרטן, מחלת לב איסכמית, שבץ, סוכרת סוג 2, מחלת אלצהיימר ועוד. ההידרדרות בבריאות הנפש הקשורה למחלות ניווניות כרוניות מייצגת את הגורם הגדול ביותר לנכות בעולם, ואחראית ליותר מ-20% מכלל השנים הנפגמות בשל נכות. לכן, משאבים משמעותיים חייבים להיות מופנים על מנת להקל מחלות ניווניות אלו. על פי "טיוטת תכנית העבודה הכללית מס' 12" של ארגון הבריאות העולמי ("Draft Twelfth General Programme of Work"; פורסמה ב-13 באפריל 2013), אחד מסדרי העדיפויות של מנהיגות הארגון הוא "התייחסות לאתגר המחלות הלא-מידבקות" [4]. טיפול בתהליכי ההזדקנות מתאים להגדרה זו ואף הכרחי להשגת המטרה הראשית הזו.

הזדקנות מגבירה גם את הסיכון לתחלואה ולתמותה ממחלות זיהומיות, כגון דלקת ריאות ושפעת. יתרה מכך, הנטייה להיפצע ולסבול מטראומה (כגון נפילות וזעזועי מוח), בשל ההידרדרות בשיווי המשקל ובמצב הנפשי (לעיתים אפילו בשל אלימות המופנית לכיוון אזרחים מבוגרים) גדלה בצורה משמעותית ככל שמתקדם תהליך ההזדקנות. כמו כן, תהליכי ההזדקנות מחמירים ומחזקים את האפקט של גורמי סיכון אחרים למחלות לא-מידבקות (עישון טבק, תזונה לא בריאה, חוסר פעילות גופנית, וצריכה מזיקה של אלכוהול). לסיכום, ההידרדרות בריאותית הקשורה להזדקנות היא הגורם העיקרי לתמותה ותחלואה בעולם, ובישראל בפרט, ויש להתייחס אליה בהתאם לחומרת הבעיה. בשל תופעות חמורות ושליטיות אלו, הזדקנות נחשבת כיום לאחד מהאתגרים הכלכליים והחברתיים ביותר שרוב המדינות – בעיקר בעולם המתועש, ובישראל בפרט – תעמודנה בפניו בעשורים הקרובים.

מספר דיווחים המגיעים מממשלות, מארגונים בינלאומיים (כמו האו"ם וארגון הבריאות העולמי), כמו גם מחברות ביטוח, מארגוני רווחה ומארגונים לא ממשלתיים (NGOs), מתייחסים לאתגרים החברתיים, הכלכליים והבריאותיים של חברות מזדקנות [5-9]. אלה כוללים:

- * גידול בעלויות הטיפול הרפואי ולחץ פיננסי על מערכות הביטוח הסוציאליות בשל ההסתברות הגוברת לחולי הנובע ממחלות הקשורות להזדקנות.
- * שִׁטוֹן (דמנציה) מוזכר לעתים קרובות כבעייתי במיוחד משום שהוא דורש סיעוד אינטנסיבי, מטיל נטל כבד על קרובים עובדים, וכרוך בעלויות משמעותיות נוספות לצורך מתן טיפול מקצועי.
- * ירידה במספר הידיים העובדות – שכבר מתרחשת, בעיקר במדינות המתועשות. למרות שאנשים ירצו אולי להיות חלק מכוח העבודה לזמן ארוך יותר, ייתכן שהם לא יוכלו לעשות זאת בשל הידרדרות קוגניטיבית ופיזית.
- * מספר גדל והולך של גמלאים אותם יש לממן, בעוד שמספר גדול יותר של אנשים עובדים צריך לספק שירותי בריאות החייבים להישאר מתומחרים בסבירות.
- * קיים חשש ניכר לאיכות החיים ולבריאותם של הקשישים כתוצאה ממחלות הקשורות להזדקנות, לניוון ביולוגי ולסיכון מוגבר לכניעה למצבים כרוניים וקשיים העלולים להיות מסכני-חיים.
- * ירידה כללית באיכות החיים שוללת מקשישים רבים את האפשרות לחוות מעורבות חברתית, תרבותית ואינטלקטואלית מלאה.

האתגר הגלום בחברה מזדקנת זכה כבר להכרה נרחבת, ותכניות מחקר ופיתוח רבות ברחבי העולם כבר יצאו לדרך על מנת להתמודד עם מחלות הקשורות להזדקנות, כגון הקמפיין למניעת מחלת האלצהיימר (Campaign to Prevent Alzheimer's Disease) או התכנית למניעת סוכרת של ארגון הבריאות העולמי (WHO Diabetes Prevention Program), כמו גם מאמצים לפיתוח טכנולוגיות נלוות, כגון רובוטים המספקים טיפול רפואי, גלאי נפילות, טכנולוגיות ליצירת סביבת מגורים תומכת לקשיש (Ambient Assisted Living), והקמת דיור ותשתיות ידידותיות ונגישות יותר לקשישים. למרות שהשקעות מסוג זה הן טבעיות וראויות לשבח, בהתחשב בדחיפות הבעיה, הן מייצגות לא יותר מאשר פתרונות זמניים, מוגבלים ונקודתיים מעצם טבעם.

רוצה לומר, טכנולוגיות מסייעות, שינויים תשתיתיים, ושיפורים בשירותים סיעודיים ובמתקני טיפול פליאטיביים (משככים), אינם פותרים את הבעיה האמיתית של ניוון ביולוגי הקשור לתהליך ההזדקנות. מאמצי המחקר והפיתוח הרפואיים מתמקדים כיום בעיקר במחלות בודדות כמו שִׁטוֹן (דמנציה), אלצהיימר, מחלות לב, אוסטיאופורוזיס, סוכרת, סרטן, וכיו"ב. לעתים קרובות מתעלמים החוקרים מתהליכי ההזדקנות הניווניים הבסיסיים, שהם הם הגורם המכריע בהופעתן של מחלות אלו.

תהליך ההזדקנות הניווני, הכולל הצטברות של נזקים מבניים, ופגיעה באיזון ובתפקוד המטבוליים, הוא תהליך מצמית ומתיש הדורש מניעה וטיפול; לעומת זאת, אריכות ימים בריאה, המאופיינת בשימור יכולת וחוסן תפקודיים, היא התרופה לתהליך זה. גורמים חברתיים וכלכליים כמו גם אורח חיים בריא (תזונה, פעילות גופנית, וכו') עשויים לשנות חלק מהשפעות תהליכי ההזדקנות הניווניים, אבל רק בהיקף מצומצם. לפיכך, יש צורך לקדם את חקר הביולוגיה של ההזדקנות ושל המחלות הקשורות להזדקנות כדרך לשיפור בריאותם של הקשישים, באופן משמעותי יותר.

כיוונים חדשים במחקר ופיתוח מבטאים גישה הוליסטית יותר המחפשת פתרונות להתמודדות עם התהליכים הניווניים וההשפעות הביולוגיות השליליות של ההזדקנות האנושית; כיום נחקרים מספר גורמים מהותיים וחשובים של תהליך ההזדקנות והמחלות הקשורות להזדקנות בבת אחת, ובאופן המביא בחשבון את יחסי הגומלין המתקיימים ביניהם. לדוגמא, בארה"ב, בשנת 2013, בכנס Geroscience של ה-NIH, זוהו תחומי המחקר העדיפים הבאים: הסתגלות לסטרס (עָקָה), אפיגנטיקה, דלקתיות, נזק מאקר-מולקולרי, מטבוליזם, פרוטאוסטאזיס, ותאי גזע / התחדשות [10-11], אבל ישנן מספר דוגמאות אחרות של גישות דומות, המקנות עדיפות למחקר של מערכים עיקריים של תהליכי הזדקנות [12-17]. במקום להתמקד במחלות בודדות הקשורות להזדקנות, מנותחים המנגנונים של תהליך ההזדקנות עצמו במטרה למצוא דרכים להתערבות ומניעה.

גישות כאלו הן מאוד מבטיחות, בשל הסיבות הבאות:

* הן כבר מגובות בהוכחות היתכנות (proofs of concept) מדעיות, הכוללות עלייה ראשית בתוחלת החיים הבריאה במודלים של בעלי חיים, והדגמת היכולות הטכנולוגיות החדשות המאפשרות לנו להתערב בתהליכי ההזדקנות הבסיסיים [12,18-23]

* הן יכולות לספק פתרונות למספר מחלות לא-מידבקות הקשורות להזדקנות; מחלות כאלו נקבעות בעיקר על ידי תהליכי הזדקנות ניווניים (כגון דלקת כרונית, קשרים צולבים בין מאקרו-מולקולות (cross-linkage), מוטציות סומטיות, אובדן של אוכלוסיות תאי גזע, וכו') [24-28]. יתר על כן, הן עשויות להפחית את הרגישות של הקשישים גם למחלות מידבקות כתוצאה משיפור חסינותם [29].

* התוצאות החדשניות ובנות היישום של מחקר ופיתוח כזה יובילו לפתרונות ברי קיימא למגוון רחב של אתגרים רפואיים וחברתיים הקשורים להזדקנות, כאלה העשויים להיות ישימים באופן גלובלי.

* המחקר והפיתוח מסוג זה צריכים להיתמך (ע"י הממשל) בשל סיבות אתיות, וזאת על מנת לתת סיכויי בריאות שווים לקשישים ולצעירים.

לכן, זוהי החובה החברתית, במיוחד של אנשי המקצוע בתחומי הביולוגיה, הרפואה, הבריאות, הכלכלה, ושל ארגונים חברתיים-פוליטיים להמליץ בכל לב על השקעה גדולה יותר במחקר ופיתוח העוסקים בהבנת המנגנונים הקשורים לתהליך ההזדקנות הביולוגי האנושי, ולתרגם תובנות אלו לטכנולוגיות ולטיפולים שימושיים ובטוחים, שיהיו זולים וזמינים באופן אוניברסלי.

לפיכך ייתכן שגלומים יתרונות משמעותיים עבור החברה, הכלכלה ואיכות חיים הכללית בתערוך והאצת המחקר, הפיתוח והחדשנות בתחום, ובכלל זה:

- * רפואת רגנרטיבית – כולל הפיתוח של טכנולוגיות תאי גזע והמוצרים הנלווים, רגנרציה בתוך הגוף החי ומחוצה לו (in vivo and ex vivo) של איברים ורקמות; מוות מבוקר של תאים, חיסול חיסוני של תאים מזדקנים או סרטניים.
- * הנדסת רקמות – גידול בתרבית ו"הרכבה" של מגוון רחב של איברים ורקמות להחלפה (רקמות מאוכלסות ולא מאוכלסות בכלי דם), באמצעות שיטות כגון הדפסת רקמות בתלת-מימד, פיגומים מתכלים, ביו-ריאקטורים או ארגון-עצמי.
- * ויסות ההומאוסטזיס בגוף כולו, ובכלל זה ויסות הרגולטורים של הקצב היומי (circadian rhythm), כמו גם ויסות עצביים-הורמונליים, ומולקולריים.
- * תרופות וחומרים מעכבי הזדקנות (Geroprotective) – למשל תרכובות אנטי-גליקמיות, סטטינים, נוגדי קרישה, נוגדי חמצון, מווסתי הורמונים, וסתי-מיטוכונדריה, ותרופות פרוביוטיות ואנטי דלקתיות.
- * ניקוי רעלים ברמה התאית והמולקולרית – למשל ע"י chelators, enterosorbents, AGE-breakers, immunoclearance, enzymatic clearance, oxidoreductive depolymerization, וכו'.
- * תוספי תזונה – קביעת דרישות תזונתיות לקשישים ולכל אורך החיים, למשל על ידי שימוש בתוספי ויטמינים, מיקרו-אלמנטים, תרכובות עתירות אנרגיה וכו'.
- * טיפול גנטי ואפנון (מודולציה) גנטי – למשל, הנדסה גנטית בטוחה, גירוי תרופתי ואפיגנטי של "גנים מאריכי ימים" (למשל סירטואינים ו-FOXO), החלשת "גורמים מאיצו בלייה" (DAF או Decay Accelerating Factors), מניפולציה על מסלולים גנטיים המקדמים אריכות ימים (למשל מסלול mTOR), גירוי של פעילות הטלומרז, RNA interference, ריצוף וסינון של גורמים גנטיים ואפיגנטיים הקשורים לאריכות ימים.
- * ננו-רפואה – למשל חלקיקים לשילוח מדויק של תרופות ליעדן, אבי-טיפוס חדשים של התקני מיקרו / ננו המקנים חיסוניות מלאכותית ואספקת חמצן, ויתכן גם כאלה העשויים לשמש בתיקון רקמות.
- * איברים מלאכותיים להחלפה, וממשקים אלקטרוניים-עצביים – למשל, גפיים ואיברים תותבים, תותבים-עצביים, ממשקי מוח-מחשב מתקדמים, כמו גם ממשקים אלקטרוניים-עצביים המאפשרים גירוי שרירים ופונקציות עצביות פגומות.
- * העצמי המקמת (Quantified Self) – ניטור עצמי מקיף ואבחון אישי של חיוניות הגוף ושל פרמטרים הקשורים בהזדקנות, חישוב משטר תזונה מאוזן ובריא, ופעילות גופנית מספקת לקשישים.
- * כריית נתונים – ניתוח מאגרי מידע גדולים (Big Data) בהקשר בריאותי, מציאת הליכים התערבותיים יעילים, מודלים פורמליים וכמותיים (שיהיו גם נגישים ואינטראקטיביים מבחינה ויזואלית) של תהליכי הזדקנות, מחלות, והליכים מעכבי הזדקנות.

* הקפאה ושימור כימי של רקמות (Cryopreservation and Chemopreservation) – מועילים בהשתלות איברים או רקמות, כמו גם להבנה עמוקה יותר של הפיזיולוגיה של ההזדקנות.

טיפול בתהליכים מחלישים הקשורים להזדקנות על ידי אמצעים ביו-רפואיים צריך להפוך לגישה חדשה, מעצימה ולסטנדרט הרפואי החדש למניעת מחלות לא-מידבקות, המשפיעות על רוב האנשים בשלבים מאוחרים יותר של חייהם. המטרה של רפואה מונעת לקשישים, העושה שימוש בטכנולוגיות ביו-רפואיות מתקדמות, היא לשמור על בריאותו של האדם המזדקן על מנת למנוע ירידה תפקודית.

ממשלות (וממשלת ישראל בפרט) צריכות ליישם את הצעדים הבאים בכדי לקדם את חקר הביולוגיה של ההזדקנות והמחלות הקשורות להזדקנות, וזאת בכדי לשפר את בריאותה של אוכלוסיית הקשישים:

(1) מימון:

- יש להבטיח גידול משמעותי במידת המימון הממשלתי והלא-ממשלתי להתקדמות מחקר מוכוון-מטרה (translational research) במניעת תהליכי הזדקנות ניווניים, נכויות, ומחלות כרוניות לא-מידבקות הקשורות לתהליך ההזדקנות, ולמען הארכת תוחלת החיים הבריאים והפוריים, בכל מהלכם.

באופן ספציפי:

- יש להקדיש אחוז מוגדר מתקציב המשרדים הרלוונטיים, כגון משרד הבריאות, משרד המדע, הו"ת, הרשות לחדשנות וכו', במיוחד בחטיבות הקשורות למחקר ולטיפול במחלות כרוניות לא-מידבקות.
- יש להקדיש אחוז מסוים מהרווחים של חברות התרופות המסחריות, וחברות הביוטכנולוגיה והטכנולוגיה הרפואית למחקר ופיתוח כאמור.
- הקמת תכניות מענקי מחקר רלוונטיות על בסיס תחרותי, כמו גם על בסיס מוכוון-מטרה.
- הכפלת מימון למטרות אלה כל 5 שנים במשך 20 שנים הקרובות.

(2) תמריצים:

- פיתוח ואימוץ מסגרות משפטיות ורגולטוריות, על מנת לתת תמריצים למחקר מוכוון-מטרה ופיתוח שנועדו לתת מענה לפיתוח המדעי, הרישום, השימוש וההנגשה של התרופות, הטכנולוגיות הרפואיות והטיפולים האחרים המיועדים לשיפור תהליכי ההזדקנות והמחלות הקשורות אליהם, לשם הארכת החיים הבריאים.

באופן ספציפי:

- פיתוח קריטריונים ליעילותם ובטיחותם של טיפולים מעכבי הזדקנות (geroprotective).
- הקלה (רגולטורית) של ניסויים במחשב ובבעלי חיים, וניסויים אטיים משופרי-בטיחות בבני אדם למען בחינת טיפולים מסוג זה.
- יישום והבטחת טיפולים מעכבי הזדקנות (geroprotective) שיוקנה להם המעמד של טיפולים מסייעים (adjuvant) וטיפולים מאריכי חיים.
- מתן מסלול אישור מקוצר לטיפולים שלהם רמה גבוהה של ראיות יעילות במהלך ניסויים טרום-קליניים וניסויים קליניים מוקדמים, כמו גם במקרים של ניווניות מתקדמת וחשוכת מרפא לכאורה.
- מתן הכרה, הטבות ומעמד מיוחדים לגופים מסחריים וציבוריים העוסקים במחקר ופיתוח כמתואר.

(3) מוסדות:

- הקמת מוסדות תיאום והתייעצות לאומיים ובינלאומיים, תוכניות ומוסדות לניווט קידום המחקר, הפיתוח והחינוך בביולוגיה של ההזדקנות ובמחלות הקשורות, ולפיתוח הנחיות קליניות לוויסות תהליכי ההזדקנות והמחלות הקשורות להזדקנות, לשם הארכת תוחלת החיים הבריאים והפוריים לכלל האוכלוסייה.

באופן ספציפי:

- לימוד ביולוגיה של ההזדקנות (Biogerontology) כהתמחות, כמו גם קורסים בביולוגיה של ההזדקנות כחלק נפוץ של תכניות הלימודים באוניברסיטות.



5 INTERNATIONAL SOCIETY ON AGING AND DISEASE (ISOAD)

- פיתוח והפצה של משטרי אורח החיים (כגון תזונה ופעילות גופנית) מעכבי הזדקנות, המבוססים על הראיות הזמינות הטובות ביותר, כחלק מהמלצות בריאות מוסמכות.
- הקמת מרכזים שיתופיים של מצוינות למחקרי יסוד, מעבר (translational) ויישום, לצד מרכזים לניתוח אסטרטגי, פיתוח תחזיות, הינוך ופיתוח מדיניות על הזדקנות וחקר אריכות ימים, במוסדות האקדמיים ובגופים הממשלתיים והעל-ממשלתיים השונים.

צעדים אלה נועדו להפחית את הנטל של תהליך ההזדקנות על הכלכלה, ולהקל את סבלם של הקשישים, כמו גם את הצער של קרוביהם. בצד החיובי, אם תינתן תמיכה מספקת, אמצעים אלה יכולים להגדיל את תוחלת החיים הבריאה לקשישים, להאריך את תקופת הפרודוקטיביות שלהם, את האינטראקציה שלהם עם החברה, ולהגביר את תחושת ההנאה ותחושת הייעוד בעיניהם, את השוויון ואת ערך חייהם [30].

על החתום

האגודה הבינלאומית לחקר ההזדקנות ומחלות הזקנה
International Society on Aging and Disease – ISOAD
www.isoand.org

הועד הפועל:

פרופ' קונלין ג'ין. המחלקה לפרמקולוגיה ומדעי המוח. האוניברסיטה של צפון טקסס. מרכז מדעי הבריאות. פורט וורט, טקסס, ארה"ב. יו"ר ה-ISOAD
ד"ר kunlin.jin@unthsc.edu
פרופ' ג'יימס סימפקינס. מרכז לחקר בסיסי ויישומי של שבץ. אוניברסיטת מערב ווירג'יניה. מורגנטאון, מערב וירג'יניה, ארה"ב. נשיא ה-ISOAD
ד"ר jwsimpkins@hsc.wvu.edu
פרופ' קסאן מינג ג'י. המחלקה לנוירוכירורגיה. המרכז הרפואי קסאנוו. בית הספר לרפואה של אוניברסיטת בייג'ינג. בייג'ינג, סין. סגן יו"ר ה-ISOAD
ד"ר jixunming@vip.163.com
דר' מרים לייס. מכון פראונהופר לקידום מחקר יישומי. מינכן, גרמניה. יועצת המדיניות של ה-ISOAD
ד"ר miriam.leis@zv.fraunhofer.de
דר' איליה סטמבלר. המחלקה למדע, טכנולוגיה וחברה. אוניברסיטת בר-אילן. רמת גן, ישראל. מנהל תיאום פעולות של ה-ISOAD. נציג ה-ISOAD בישראל.
ד"ר ilia.stambler@gmail.com



מקורות

- [1] World Health Organization (2014). World Health Statistics – Large Gains in Life Expectancy. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>.
- [2] Human Mortality Database. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://www.mortality.org>.
- [3] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2011). World Population Prospects: The 2010 Revision, CD-ROM Edition. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://esa.un.org/wpp/>.
- [4] World Health Organization (2013). Draft Twelfth General Programme of Work. Accessed December 2014. Retrieved from: http://www.who.int/about/who_reform/programme_priority/en/.
- [5] World Health Organization (2014). Ageing and Life Course. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://www.who.int/ageing/en/>.
- [6] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). World Population Aging Report. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://www.un.org/en/development/desa/population/>.
- [7] The International Longevity Center Global Alliance (2010). Global Aging Report. Threats to Longevity. A Call to Action. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://www.ilc-alliance.org/index.php/reports/>.
- [8] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380:2095-2128.
- [9] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380:2224-2260.
- [10] Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 59:709-713.
- [11] Healthspan Campaign (2013). NIH Geroscience Interest Group (GSIG) Releases Recommendations from the October 2013 Advances in Geroscience Summit. Accessed December 2014. Retrieved from: <http://healthspancampaign.org/2014/02/27/nih-geroscience-interest-group-gsig-releases-recommendations-october-2013-advances-geroscience-summit/>
- [12] Fahy GM, West MD, Coles LS, Harris SB (Eds). *The Future of Aging: Pathways to Human Life Extension*. New York: Springer; 2010.
- [13] Fontana L, Kennedy BK, Longo VD, Seals D, Melov S (2014). Medical research: treat ageing. *Nature*, 511:405-407.
- [14] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153:1194-1217.
- [15] De Grey ADNJ, Rae M. *Ending Aging. The Rejuvenation Breakthroughs That Could Reverse Human Aging in Our Lifetime*. New York: St. Martin's Press; 2007.



- [16] Goldman DP, Cutler D, Rowe JW, Michaud PC, Sullivan J, Peneva D, Olshansky SJ (2013). Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Aff*, 10:1698-1705.
- [17] Rae MJ, Butler RN, Campisi J, de Grey ADNJ, Finch CE, Gough M, et al. (2010). The demographic and biomedical case for late-life interventions in aging. *Sci Transl Med*, 2:40cm21.
- [18] Kanfi Y, Naiman S, Amir G, Peshti V, Zinman G, Nahum L, et al. (2012). The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 483:218-221.
- [19] Atala A. Extending life using tissue and organ replacement (2008). *Curr Aging Sci*, 1:73-83.
- [20] Baati T, Bourasset F, Gharbi N, Njim L, Abderrabba M, Kerkeni A, et al. (2012). The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of [60] fullerene. *Biomaterials*, 33:4936-4946.
- [21] Kheir JN, Scharp LA, Borden MA, Swanson EJ, Loxley A, Reese JH, et al. (2012). Oxygen gas-filled microparticles provide intravenous oxygen delivery. *Sci Transl Med*, 4:140ra88.
- [22] Shawn M. Douglas SM, Bachelet I, Church GM (2012). A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, 335:831-834.
- [23] Kennedy BK, Pennypacker JK (2014). Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead. *Transl Res*, 163:456-465.
- [24] Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. (2009). Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 8:18-30.
- [25] Lunn JS, Sakowski SA, Hur J, Feldman EL (2011). Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*, 70:353-361.
- [26] Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC (2014). Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*, 3:6.
- [27] Dai DF, Chiao YA, Marcinek DJ, Szeto HH, Rabinovitch PS (2014). Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan. *Longev Healthspan*, 3:6.
- [28] Ziemann S, Kass D (2004). Advanced glycation end product cross-linking: Pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail*, 10:144-149.
- [29] Bredenkamp N, Nowell CS, Blackburn CC (2014). Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor. *Development*, 141:1627-1637.
- [30] This position paper of the International Society on Aging and Disease was published on behalf of the ISOAD Executive Committee as: Kunlin Jin, James W. Simpkins, Xunming Ji, Miriam Leis, Iliia Stambler (2015). The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. *Aging Disease*, 6(1):1-5 <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2014.1210>