

## 端粒稳态维持 突破海夫利克极限

在常规生理状态下，体细胞由于缺乏端粒酶活性其端粒会随分裂次数增加而缩短，最终触发DNA损伤反应并导致细胞进入复制性衰老。通过GCT相关技术维持端粒长度，可以从根本上打破细胞分裂的次数上限，确保组织前体细胞与干细胞池具备无限的增殖潜能，为机体提供持续的自我修复储备。

**A** 1. young telomerase, 2. young no telomerase, 3. old telomerase, 4. old no telomerase

老年小鼠用AAV载体表达TERT改善衰老表型，显著减轻、逆转代谢中衰老指标，中位寿命延长约13-24%<sup>1</sup>，无克隆增殖<sup>2</sup>。  
1. Zhang et al. Nature Aging and Health 2020; 2(12): 1101-1111. 2. Zhang et al. Nature Aging and Health 2020; 2(12): 1101-1111.

## 衰老细胞精准清除 代谢微环境净化

随着年龄增长，受损细胞会进入一种既不分裂也不凋亡的“僵尸状态”，即衰老细胞。这些细胞会持续分泌“衰老相关分泌表型”（SASP），包含大量促炎因子、趋化因子和蛋白酶，通过旁分泌效应诱导周围健康细胞衰老，导致组织慢性炎症及功能退化。利用特异性诱导凋亡手段精准识别并清除组织中的衰老细胞，从而净化内部生化微环境，恢复组织的再生活力。

**D** Stand haircoat (Xpgr<sup>+/+</sup>)  
Before  
After FOXP4-DRI  
Scored from 0-4  
0 = very patchy  
4 = fur as wildtype

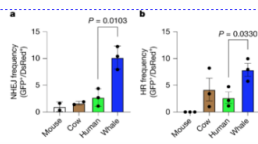
TTD  
% Fur improvement  
Scored from 0-4  
0 = very patchy  
4 = fur as wildtype

% Change in distance run  
FOXP4-DRI  
WT  
Days after injection

通过清除衰老细胞，让老年小鼠的毛发从灰白恢复到几乎全黑，且未观察到对小鼠福祉、行为或对小鼠运动能力产生了显著影响<sup>1</sup>。  
1. Zhang et al. Nature Aging and Health 2021; 3(12): 1101-1111. 2. Zhang et al. Nature Aging and Health 2021; 3(12): 1101-1111.

## 基因组损伤修复增强 维护遗传信息完整性

衰老的本质之一是细胞核及线粒体DNA损伤的积累。在内源性活性氧(ROS)和外源性物理化学因素的长期作用下,基因组会产生点突变、断裂或易位,导致关键蛋白质功能失调或原癌基因激活。通过增强细胞内DNA损伤应答(DDR)机制,提升核苷酸切除修复(NER)及双链断裂修复(DSB Repair)的效率与准确性,在分子底层实时监控并纠正遗传密码错误,能始终确保细胞功能的稳定表达。

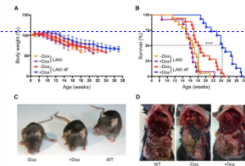


研究证明可编辑转录为长寿的哺乳动物(鲸)在其DNA修复能力远高于人类,从而更长寿。

Reference: Wu, S., Cohen, M., Chen, X., et al. Evolutionary Implications of Genome Editing in the Longevity of Mammals. *Nature* 565, 197–200 (2019).

## 表观遗传重编程 细胞身份的逆龄重塑

细胞衰老不仅表现为硬件损坏,更表现为基因表达模式(软件)的紊乱,即表观遗传景观的丢失(如DNA甲基化时钟的偏移)。通过诱导局部和受控的细胞重编程,抹除细胞在生命周期中积累的有害表观遗传标记。可以重置染色质状态,让分化细胞回归到其功能最强、基因表达最精准的年轻态,实现机体机能的系统级刷新。



表观遗传重编程与年轻小鼠(4 Dox)相对于年老小鼠(6 Dox)更类似,身体状态更接近于年轻小鼠(WT),寿命和生育率增加。

Reference: Kim, S., et al. Reversible Epigenetic Reprogramming of Adult Mammals. *Nature* 555, 219–224 (2018).