



BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

UE DE BIOLOGIE SYSTÉMIQUE, 21/10/2021

LAURE DE DECKER, PU-PH, GÉRIATRE

GUILLAUME CHAPELET, MCU-PH, GÉRIATRE

GUILLAUME.CHAPELET@CHU-NANTES.FR

BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

- Introduction aux Gérosiences
- Modèle de la MA
- Perspectives



BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

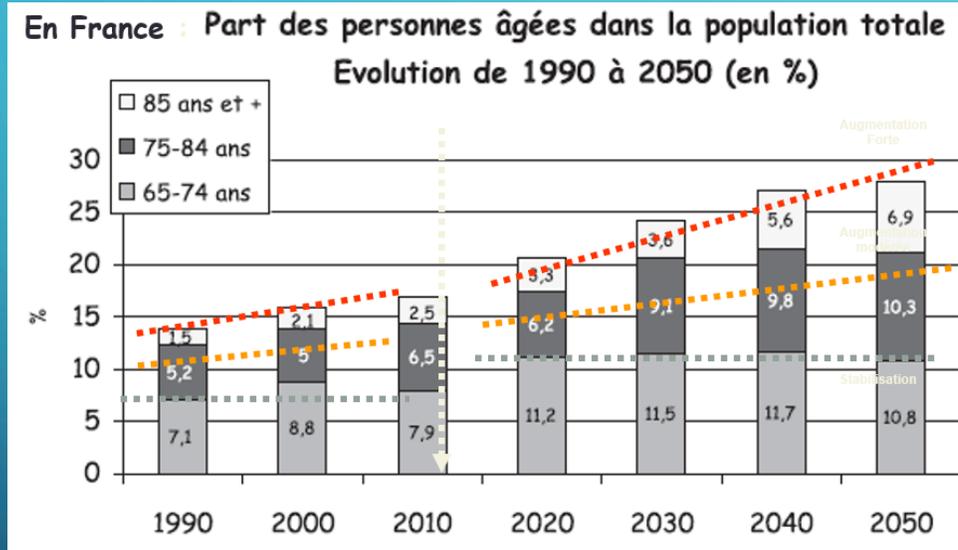
INTRODUCTION AUX GÉROSCIENCES

LAURE DE DECKER, PU-PH, GÉRIATRE

GUILLAUME CHAPELET, MCU-PH, GÉRIATRE

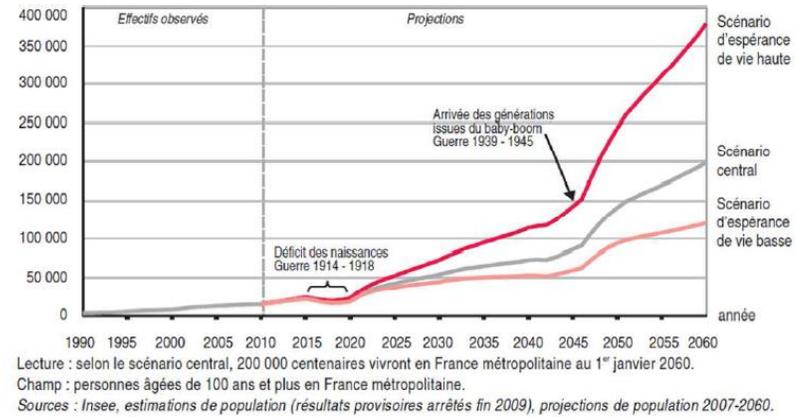
GUILLAUME.CHAPELET@CHU-NANTES.FR

POURQUOI S'INTERESSER AUX PERSONNES ÂGÉES ?



Les centenaires avec les données 2010

④ Nombre de centenaires jusqu'à 2060, selon trois scénarios



En France, en 2050, 1 personne sur 3 aura plus de 60 ans

MAIS VIEILLIR C'EST QUOI ?

C'est ça ?



MAIS VIEILLIR C'EST QUOI ?

C'est ça ?



Mais ça peut être aussi ça !



MAIS VIEILLIR C'EST QUOI ?

C'est ça ?



Mais ça peut être aussi ça !

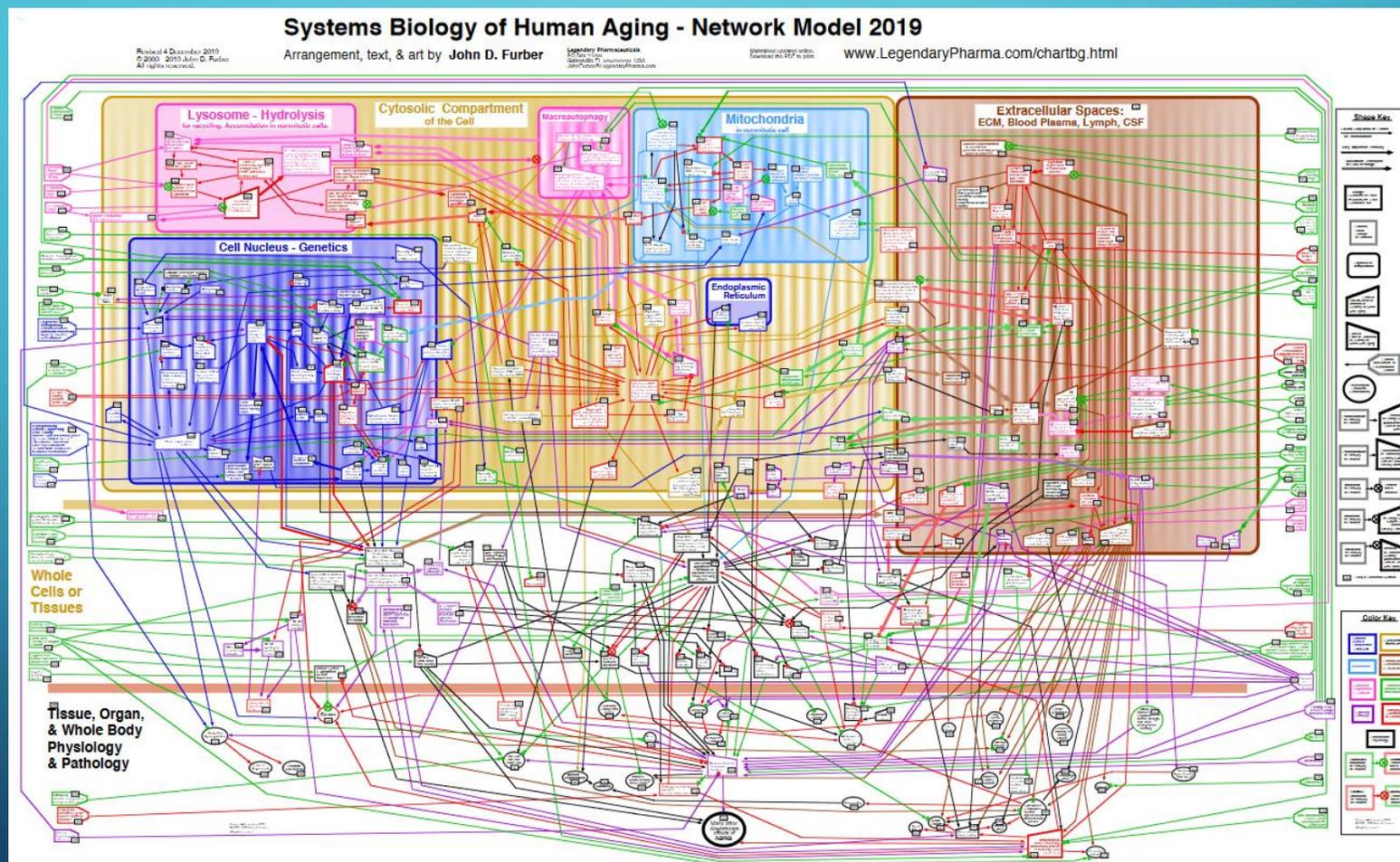


Ou ça...



MAIS VIEILLIR C'EST QUOI ?

Ou ça ?



MAIS VIEILLIR C'EST QUOI ?

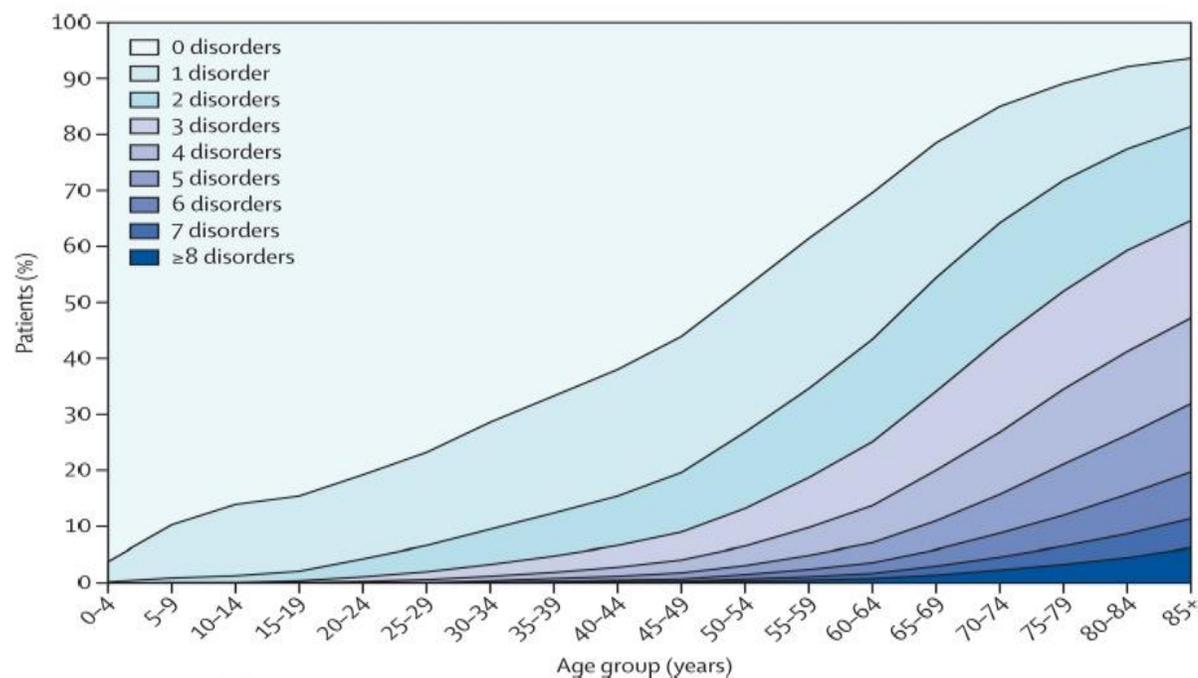


Figure 1 Number of chronic disorders by age-group

Vieillir ↔ Exposition à des facteurs de risques de multimorbidité

- Troubles neurocognitifs
- Cancer
- Pathologies cardiovasculaires



LE VIEILLISSEMENT EST-IL UNE MALADIE ?



RECHERCHE

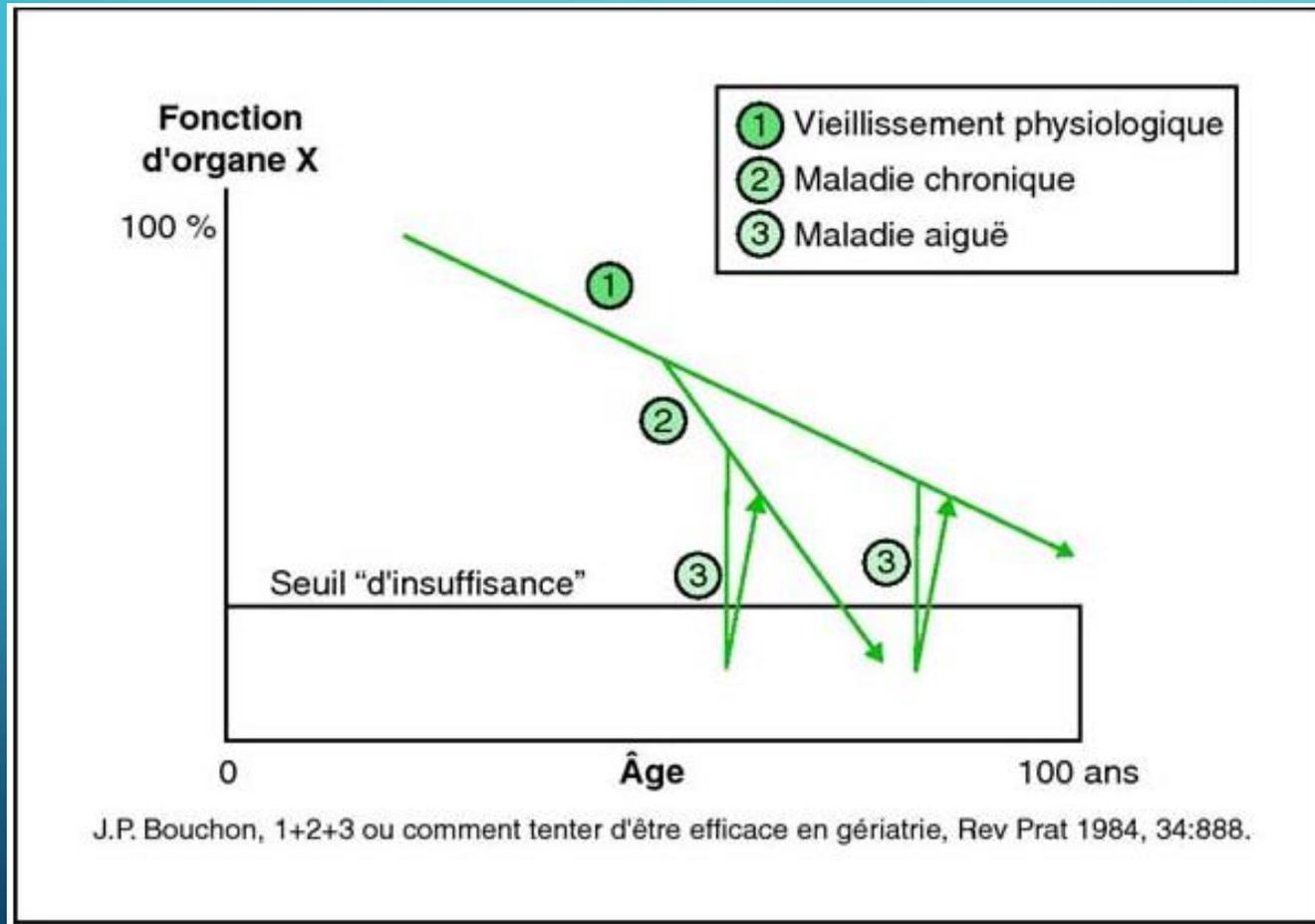
CE SCIENTIFIQUE DE HARVARD ESTIME QUE LA VIEILLESSE EST UNE MALADIE QUI PEUT ETRE SOIGNEE

Par CNEWS - Mis à jour le 13/10/2021 à 11:48
Publié le 13/10/2021 à 11:48



Pour le scientifique David Sinclair, le vieillissement n'est pas inévitable. [Sabine von Fro /

MAIS VIEILLIR C'EST QUOI ?



Finalement, vieillir c'est...

- ... une accumulation de multimorbidité
- ... une altération des réserves fonctionnelles

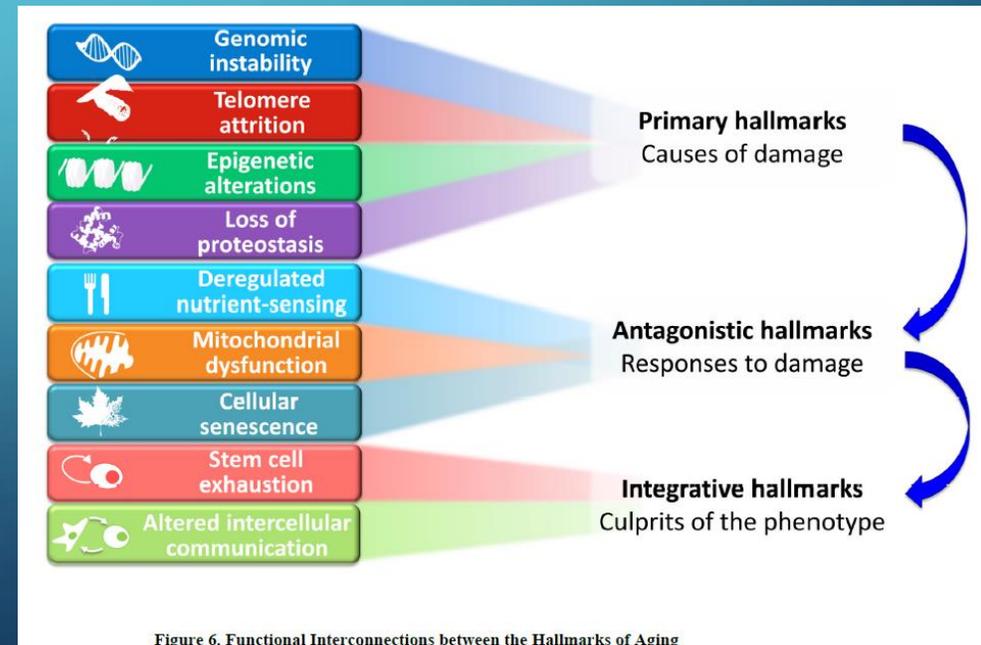
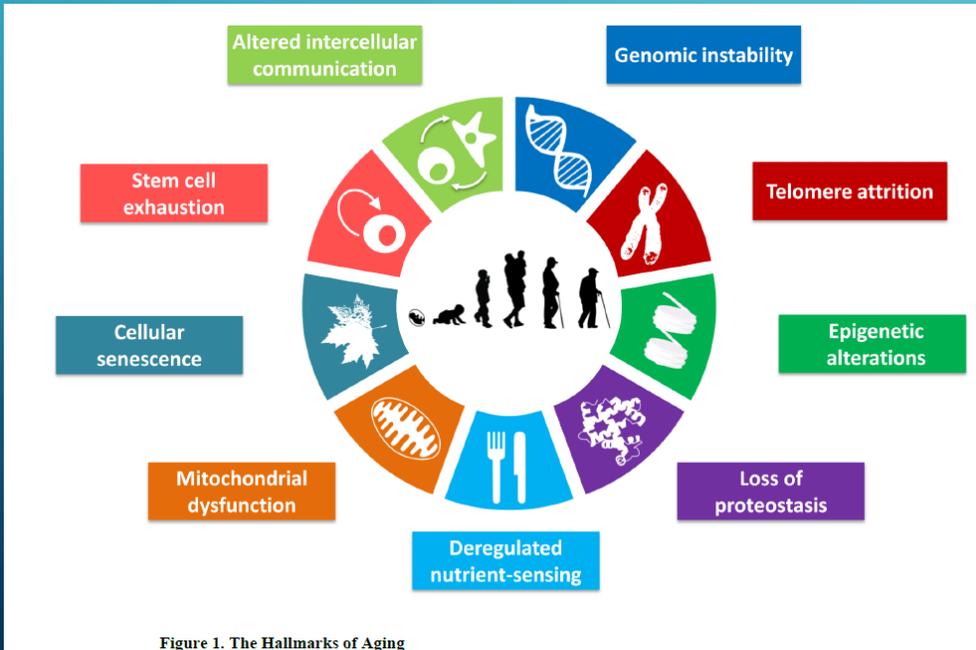
The Hallmarks of Aging

Carlos López-Otín¹, Maria A. Blasco⁵, Linda Partridge^{3,4}, Manuel Serrano^{2,*}, and Guido Kroemer^{6,7,8,9,10}

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain

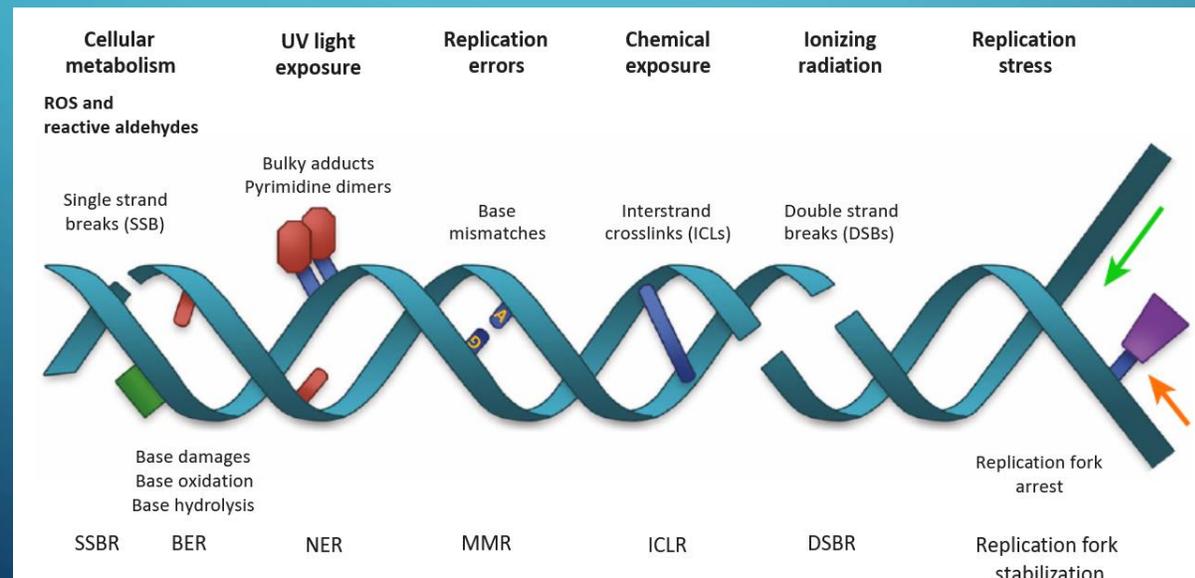
Définition d'un « Hallmarks »

- (i) Doit se manifester au cours du vieillissement normal
- (ii) Aggravation associée à une accélération du vieillissement
- (iii) Correction associée au retard du processus de vieillissement normal et, par conséquent, à l'augmentation de la durée de vie



INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

- Intégrité et stabilité de l'ADN par des agents physiques, chimiques et biologiques exogènes, ainsi que par des menaces endogènes, notamment des erreurs de réplication de l'ADN, des réactions hydrolytiques spontanées et des espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres, ions oxygénés et peroxydes)
 - Si pas de compensation, altération de l'homéostasie des cellule, tissulaire et de l'organisme



INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

- Exemples d'instabilité

- Accumulation de mutations somatiques dans les cellules humaines et modèles *in vivo*
- Aneuploïdies chromosomiques et variations du nombre de copies
- Mosaïsme clonal pour les grandes anomalies chromosomiques
- Nucléaire : défauts de l'architecture nucléaire (laminopathies) associée à l'instabilité du génome

- => Vieillesse accélérée chez les souris et syndromes progéroïdes humains

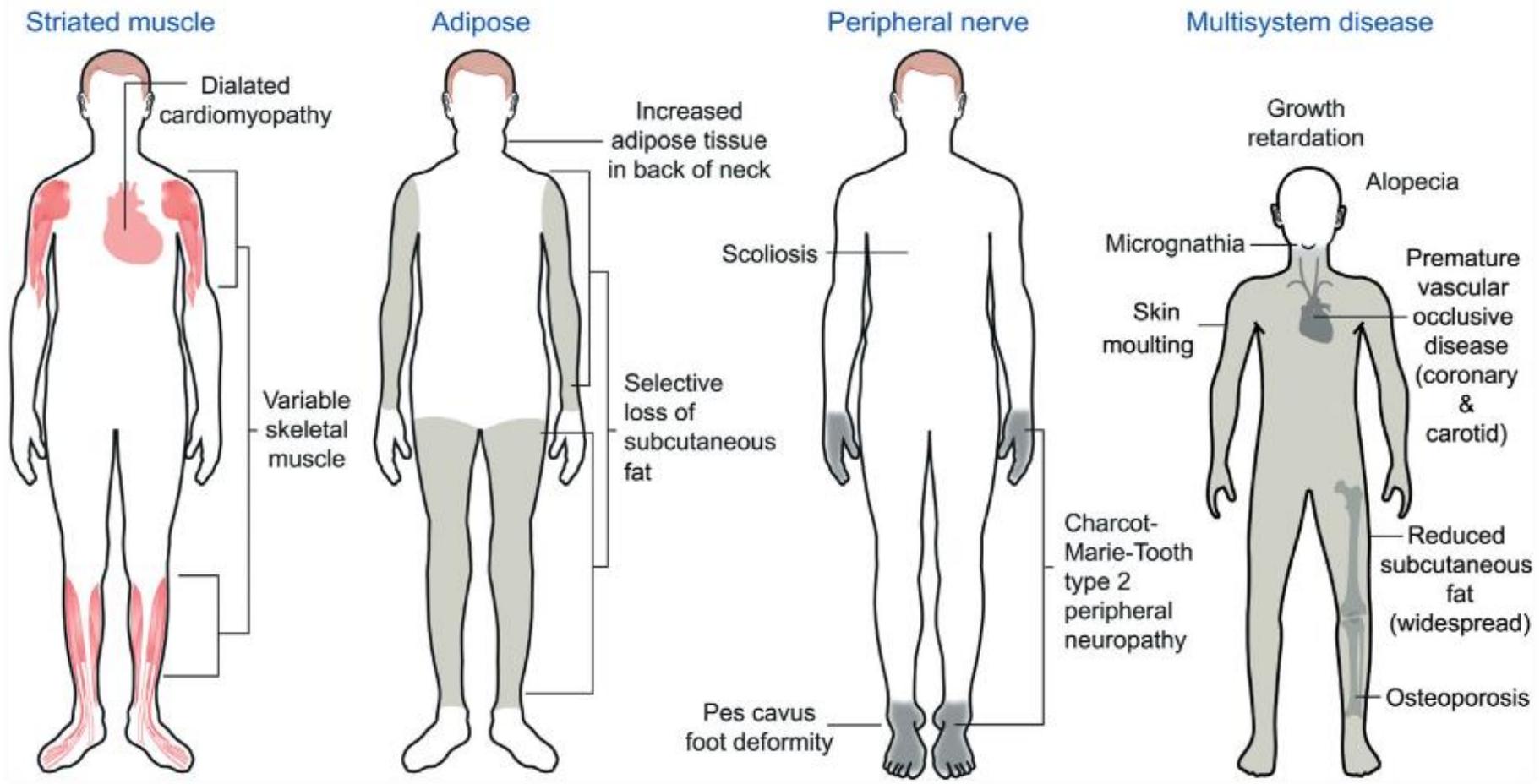
- Syndrome de Werner, le syndrome de Bloom, le xeroderma pigmentosum, la trichothiodystrophie, le syndrome de Cockayne ou le syndrome de Seckel



Gregg et al., 2012 ; Hoeijmakers, 2009 ; Murga et al., 2009; Moskalev et al., 2012; Faggioli et al., 2012 ; Forsberg et al., 2012; Jacobs et al., 2012

Laurie et al., 2012; Jones et Rando, 2011 ; Rossi et al., 2008

Tissue Specific Phenotypes Caused by *LMNA* Mutations

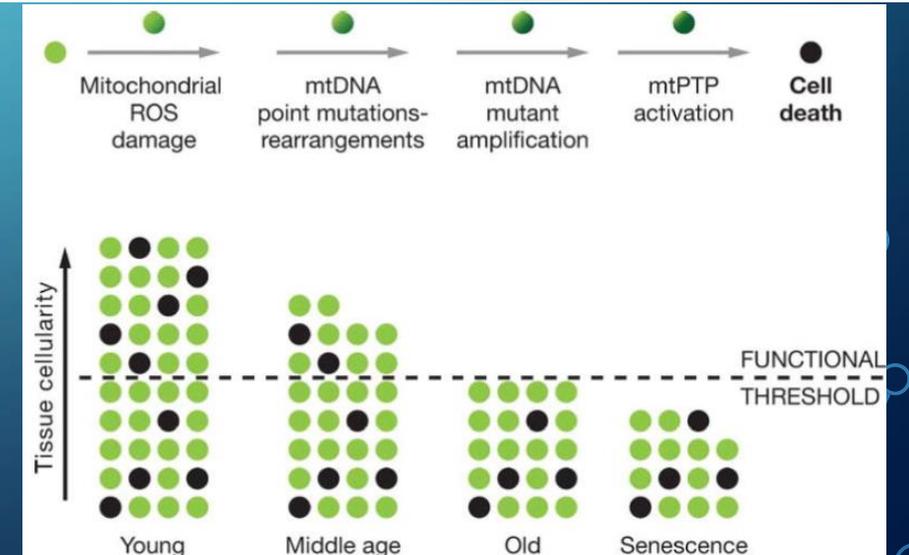
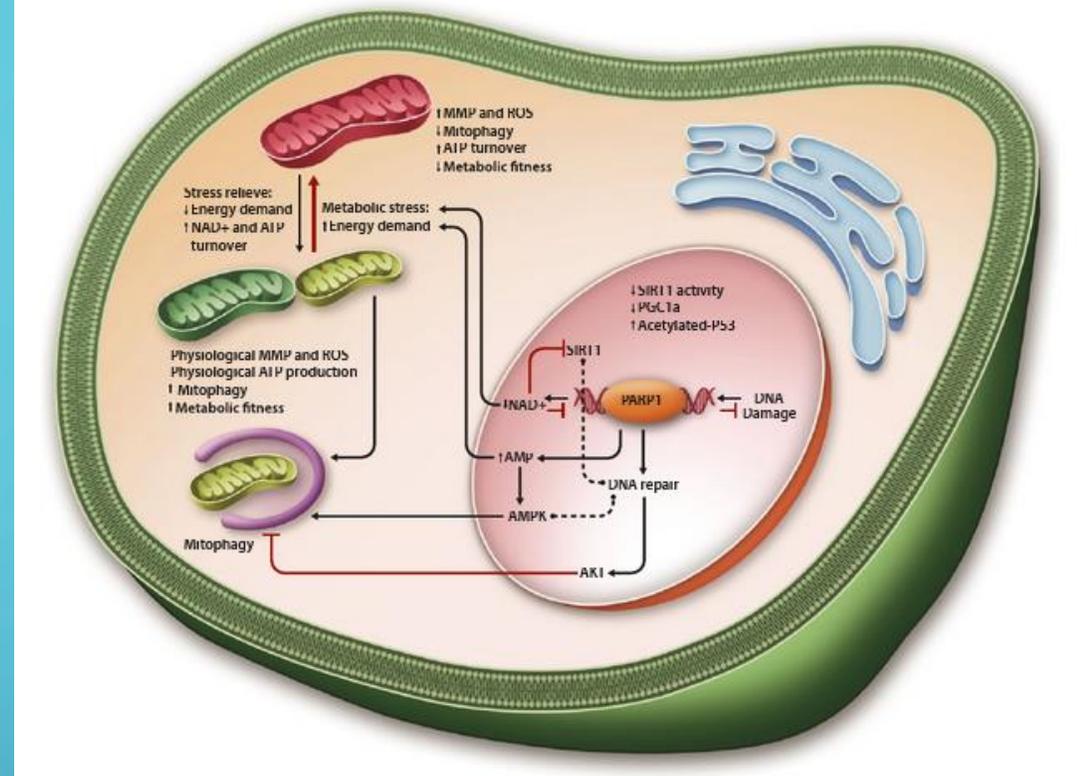


INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

- 2005 : dommage ADNmt et vieillissement
- Mutations et délétions de l'ADNmt \Leftrightarrow stress oxydatif
 - Mutations somatiques des mitochondries
 - Diminution du nombre d'histones protectrices dans l'ADNmt
 - Efficacité limitée des mécanismes de réparation de l'ADNmt

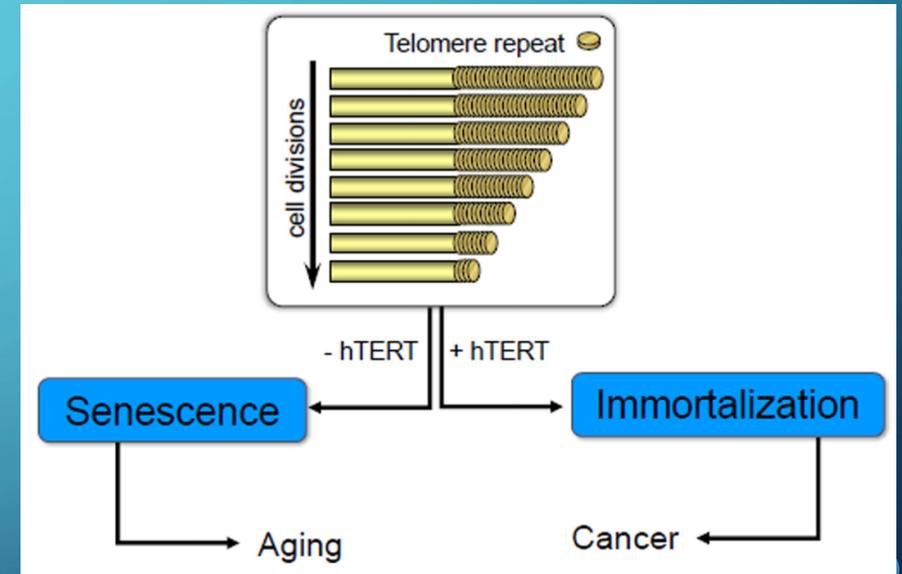
• Mais...

- Causalité des mutations de l'ADNmt +/- controversée en raison de la multiplicité des génomes mitochondriaux, qui permet la coexistence de génomes mutants et de génomes de type sauvage dans la même cellule ("hétéroplasmie").



INSTABILITÉ TÉLOMÉRIQUE

- ADN polymérase « classique » ne peuvent pas répliquer complètement les extrémités des molécules d'ADN
 - Télomères particulièrement sensibles à l'accumulation des lésions de l'ADN avec l'âge
 - Nécessité d'une ADN polymérase spécialisée, Télomérase.
- MAIS, absence d'activité télomérase dans les cellules somatiques des mammifères
 - Perte progressive et cumulative des séquences protectrices des télomères aux extrémités des chromosomes.
 - **Limite de Hayflick** ⇔ Capacité proliférative limitée



MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

• Manifestations cellulaires

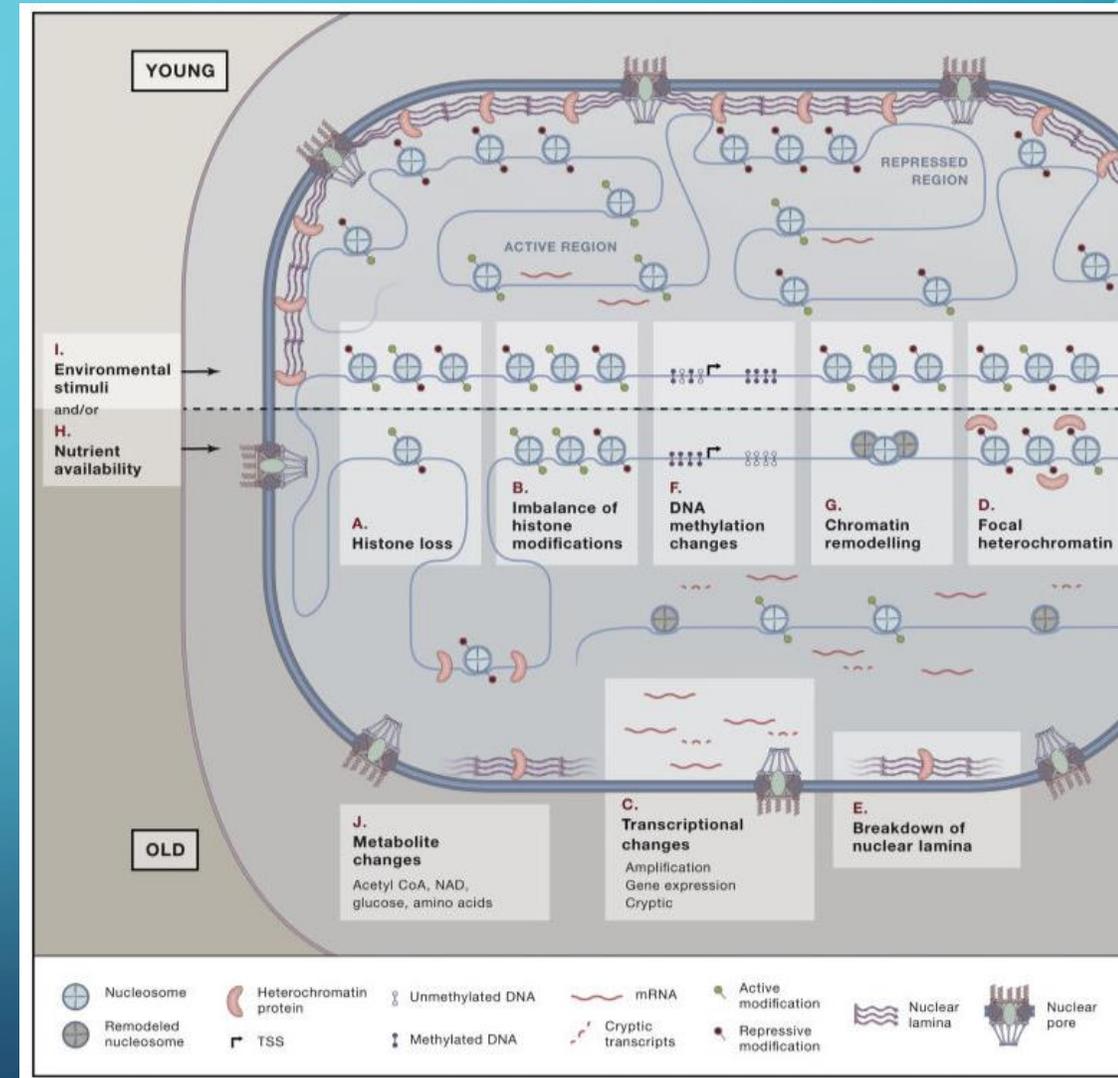
- Altérations des schémas de méthylation de l'ADN
- Modification post-traductionnelle des histones
- Remodelage de la chromatine.

• Hypométhylation globale avec l'âge MAIS plusieurs loci hyperméthylés avec l'âge

- hyperméthylation de 353 sites CpG : "epigenetic clock"

• Conséquence

- Altérations transcriptionnelles : augmentation du bruit transcriptionnel
- Production et maturation aberrantes de nombreux ARNm
- Modifications transcriptionnelles de gènes codant pour des composants clés des voies de l'inflammation, mitochondriale et lysosomale
- Signatures transcriptionnelles associées au vieillissement affectant également les ARN non codants, notamment une classe de miARN (gero-miRs) associée à la longévité



PERTE DES CAPACITÉS DE PROTÉOSTASIE

- **Vieillesse/maladies liées au vieillissement liées à une altération de l'homéostasie des protéines (protéostasie).**
 - Déclin avec l'âge des deux principaux régulateurs de la protéolyse : système ubiquitine-protéasome ou lysosome
- **Protéines associées aux mécanismes de stabilisation de la conformation des protéines**
 - Baisse avec le vieillissement de la synthèse des protéines chaperones induite par le dans le cytosol et dans certains organites
 - Phénotype de vieillissement accéléré chez des souris mutantes déficientes en chaperons
 - Longévité augmentée chez des souris ayant une up-régulation du système de protéines chaperones
 - HSF-1 : facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'activité des protéines chaperons associées à l'augmentation de la longévité et la thermotolérance chez les nématodes.

The proteostasis network and its decline in ageing

Mark S. Hipp¹, Prasad Kasturi and F. Ulrich Hartl¹*

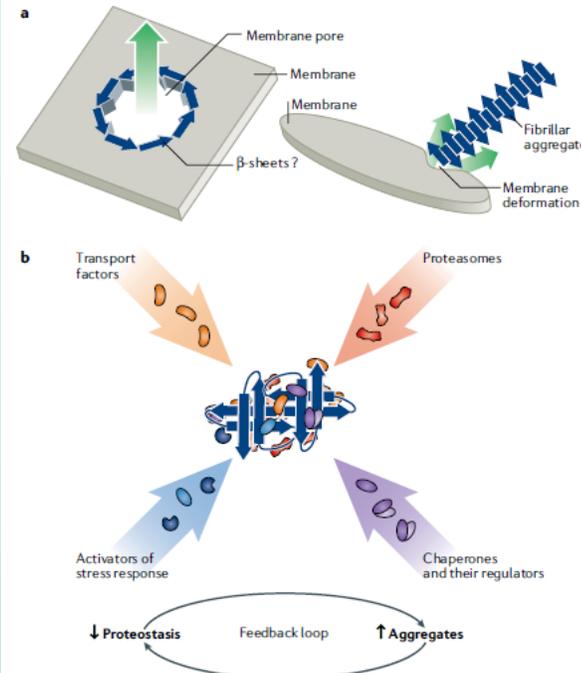
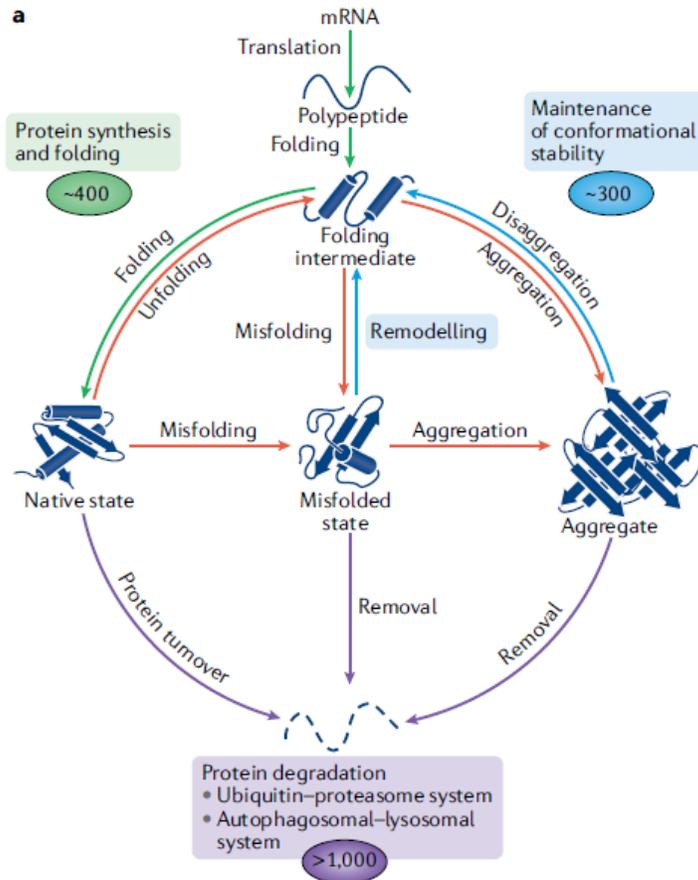


Fig. 2 | Mechanisms of aggregate toxicity. a | Oligomeric aggregates may form pores in cellular membranes^{10,11,16} (left panel), while fibrillar aggregates can interact with and deform membranes^{10,11,16} (right panel). b | Chronic expression of aberrantly folded proteins caused by disease, ageing or external stress reduces proteostasis capacity by sequestering or otherwise inhibiting proteostasis network components, including (but not limited to) proteasomes^{12,13,17}, chaperones^{15,18,20}, nucleocytoplasmic transport factors¹¹ and factors necessary to mount a successful stress response^{15,22}. This reduced capacity will result in further misfolding and aggregation of endogenous proteins. These additional misfolded species in turn engage the proteostasis network, thereby further reducing available proteostasis capacity and driving a positive feedback loop that eventually leads to proteostasis collapse.

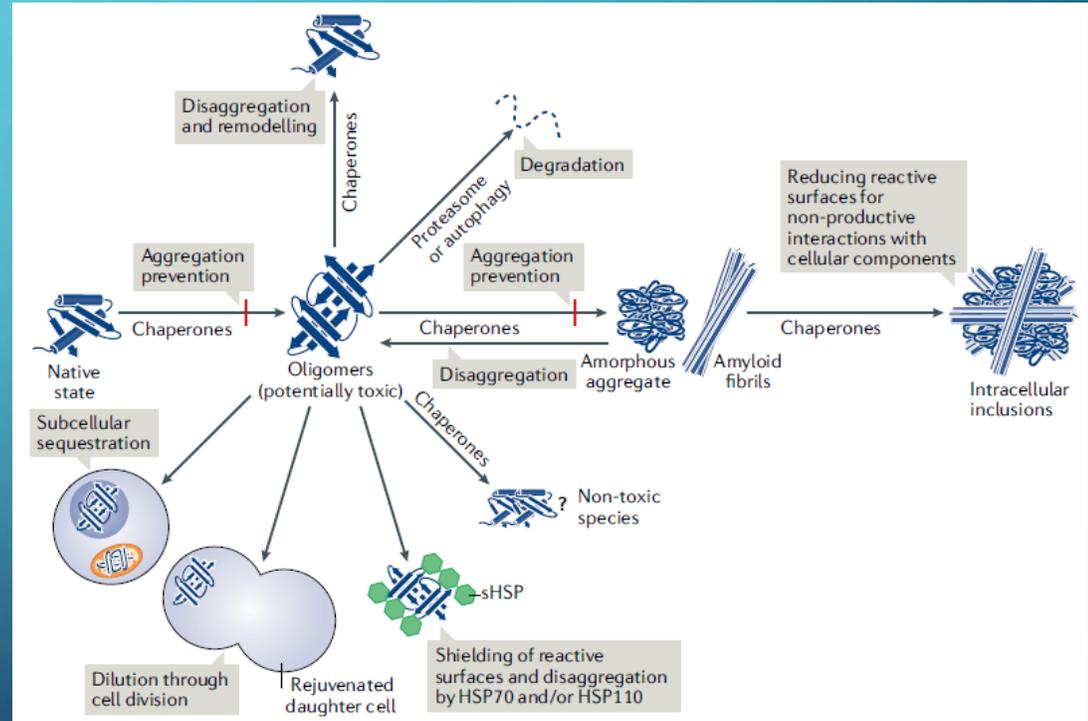


Fig. 3 | Mechanisms to counteract aggregate toxicity. Cells employ various strategies to counteract the accumulation of

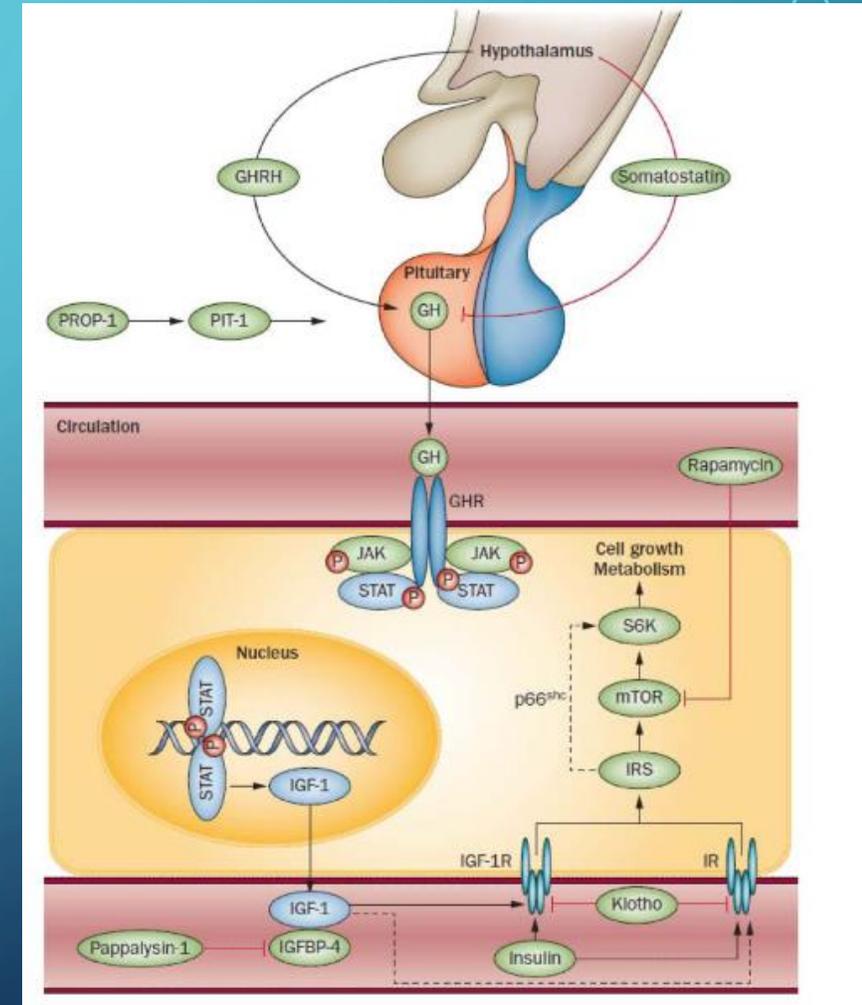
DÉRÉGULATION DU « SENSING » AVEC L'AGE

- **Voie de signalisation de l'insuline et de l'IGF-1 (IIS)**

- Hormone de croissance (GH), produite par l'antéhypophyse
- IGF-1 : produit en réponse à la GH par de nombreux types cellulaires
- Voie de signalisation intracellulaire de l'IGF-1

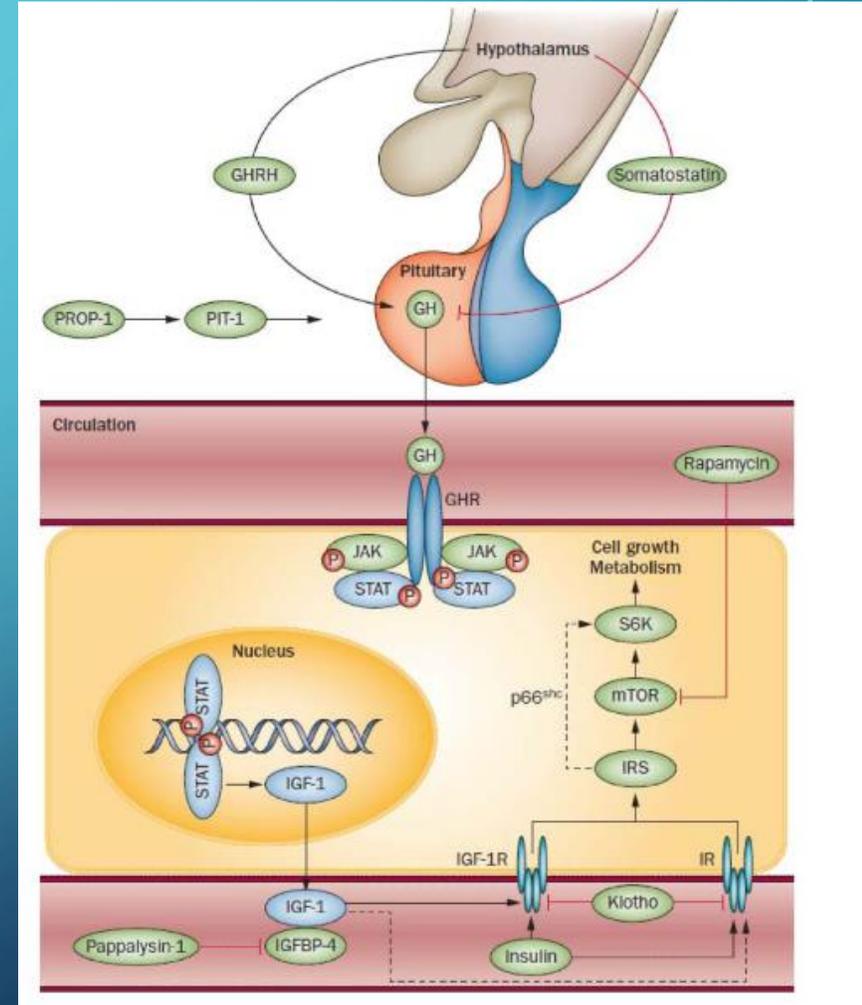
- **Effet du vieillissement**

- Diminution des taux de GH et d'IGF-1
 - Association entre certains polymorphismes ou des mutations génétiques associée à la fonctionnalité de la GH, du récepteur de l'IGF-1, du récepteur de l'insuline ou des effecteurs intracellulaires en aval tels que AKT, mTOR et FOXO
- MAIS, diminution **constitutive** de l'IIS associée à la longévité
 - Survie prolongée car croissance cellulaire et métabolisme plus faibles (donc dommages cellulaires plus faibles).



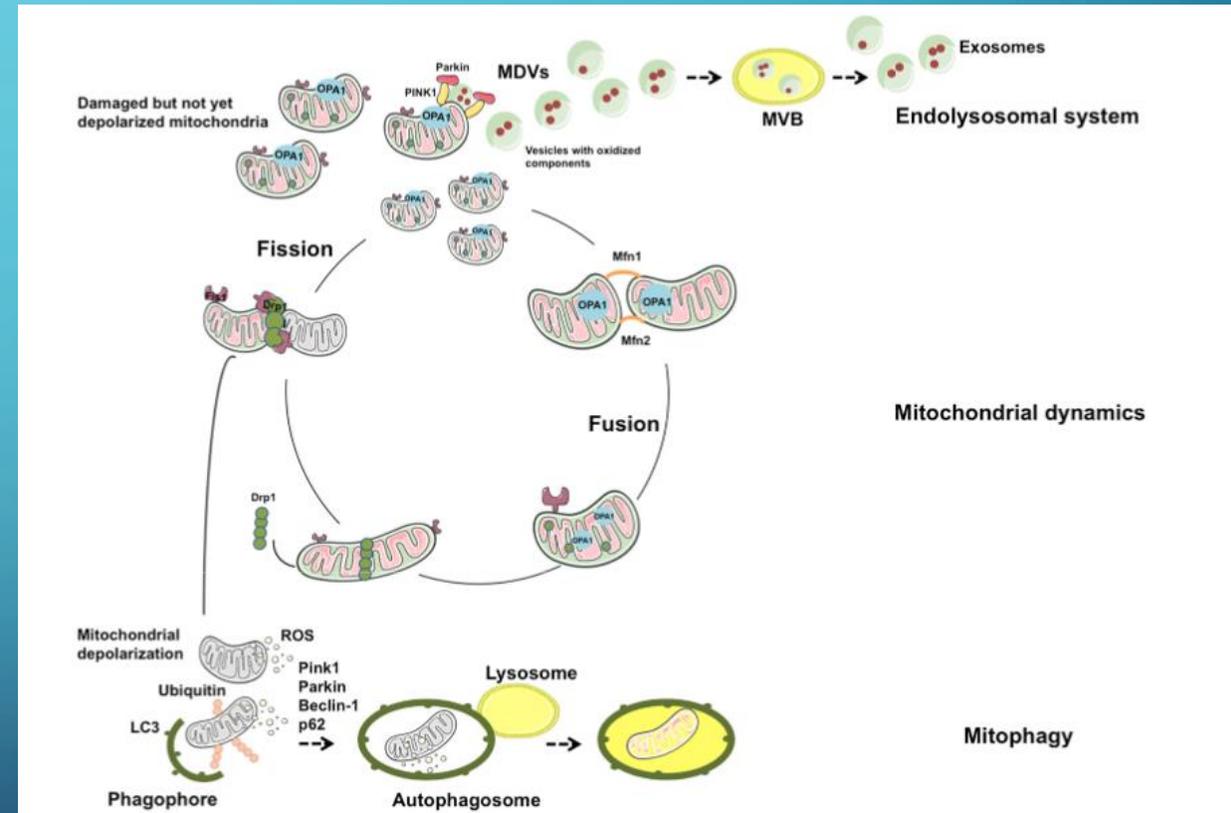
DÉRÉGULATION EN « SENSING » DES NUTRIEMENTS

- mTOR : “senseur” de la concentration en acides aminés
 - Lien avec l’anabolisme
- AMPK : “senseur” du niveau en energie : AMP levels
- Sirtuins : “senseur” energie (NAD+)



DYSFONCTION MITOCHONDRIALE

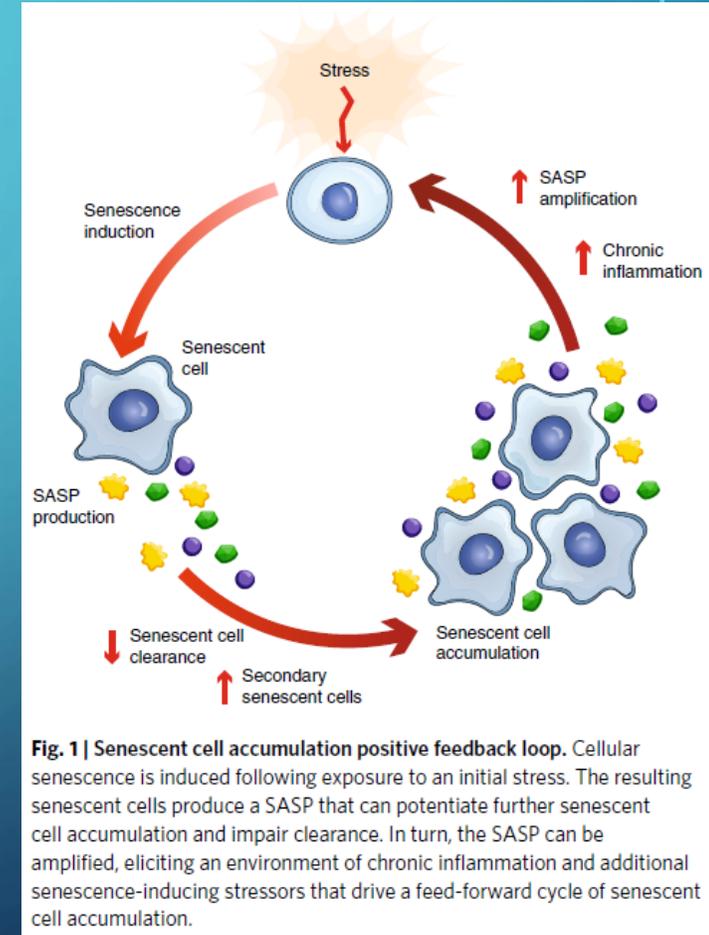
- Diminution de l'efficacité de la chaîne respiratoire mitochondriale ⇔ baisse de la synthèse d'ATP
- Production de ROS
 - Effet direct sur la majoration de la dysfonction mitochondriale
 - ROS => signaux de prolifération et de survie suite au stress
 - Niveaux de ROS augmenté avec le vieillissement
- Vieillesse et atteinte de l'intégrité et de la biogénèse mitochondriales (lien avec instabilité de l'ADNmt)
 - Perméabilisation des mitochondries ⇔ signal inflammatoire, et oxydatif
 - Signal apoptotique cellulaire



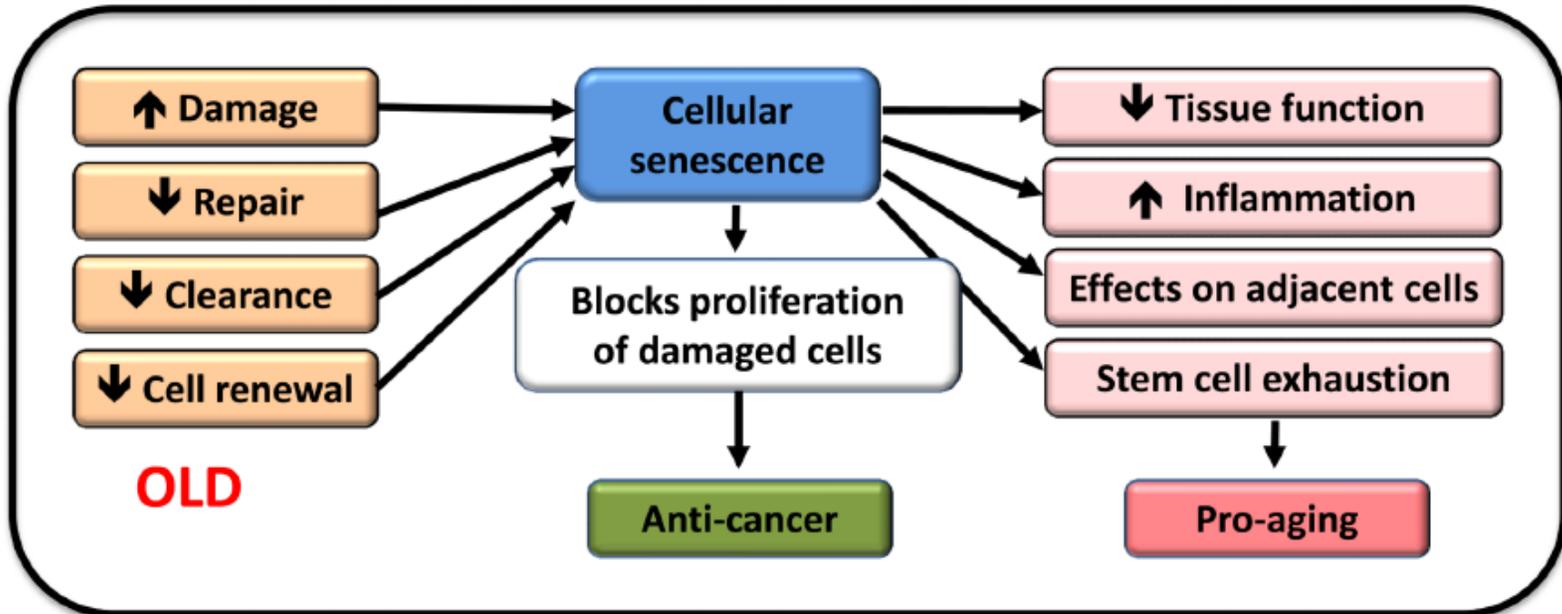
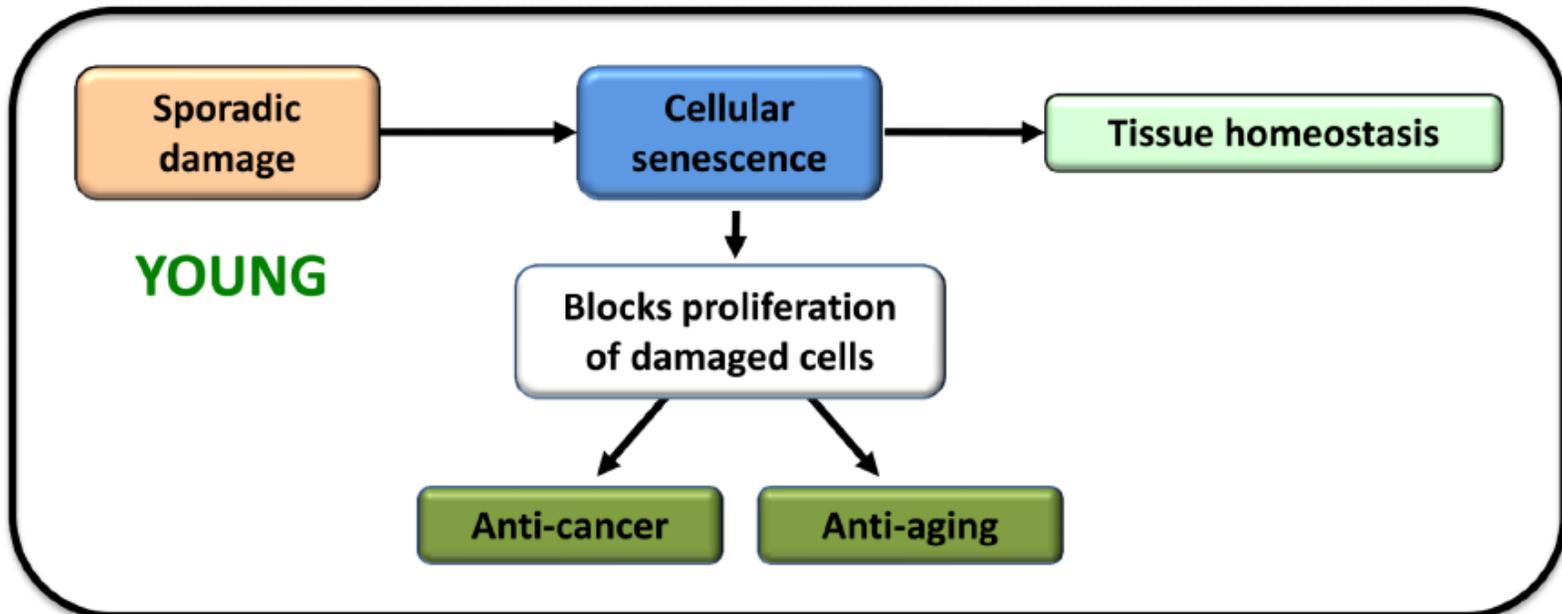
SENESCENCE CELLULAIRE

- Sénescence ⇔ réponse compensatoire bénéfique
 - Arrêt stable du cycle cellulaire associé à des changements phénotypiques
- Accumulation de cellules sénescents avec le vieillissement en lien
 - Augmentation de génération de cellules sénescents
 - Diminution de leur d'élimination

Table 1 Select features of senescent cells	
Morphologic features	Increased size ⁵⁶ Increased granularity ^{56,57}
Cell cycle blockade	p21-p53 (ref. ⁵²) p16-RB (ref. ⁵²)
Mitochondrial changes	Increased size/number ⁹ Increased ROS production ⁶² Decreased membrane integrity ⁶²
Lysosomal changes	Increased size/number ⁵⁸ Increased SA-β-gal activity ⁵⁹ Lipofuscin accumulation ⁶¹
Nuclear changes	Telomere shortening ^{6,52,63} DDR (telomere-associated foci, γ-H2AX) ^{8,63} Lamin B1 loss ⁶⁵ Senescence-associated heterochromatin foci ⁶⁶ Decreased DNA replication ⁶
Additional selected features	Cytosolic DNA/cGAS-STING activation ⁷⁹⁻⁸¹ LINE-1 retrotransposon de-repression ⁶⁷ Remodeling of SASP-associated super-enhancers ⁸⁴ Other senescence transcriptional changes ^{55,69,70}

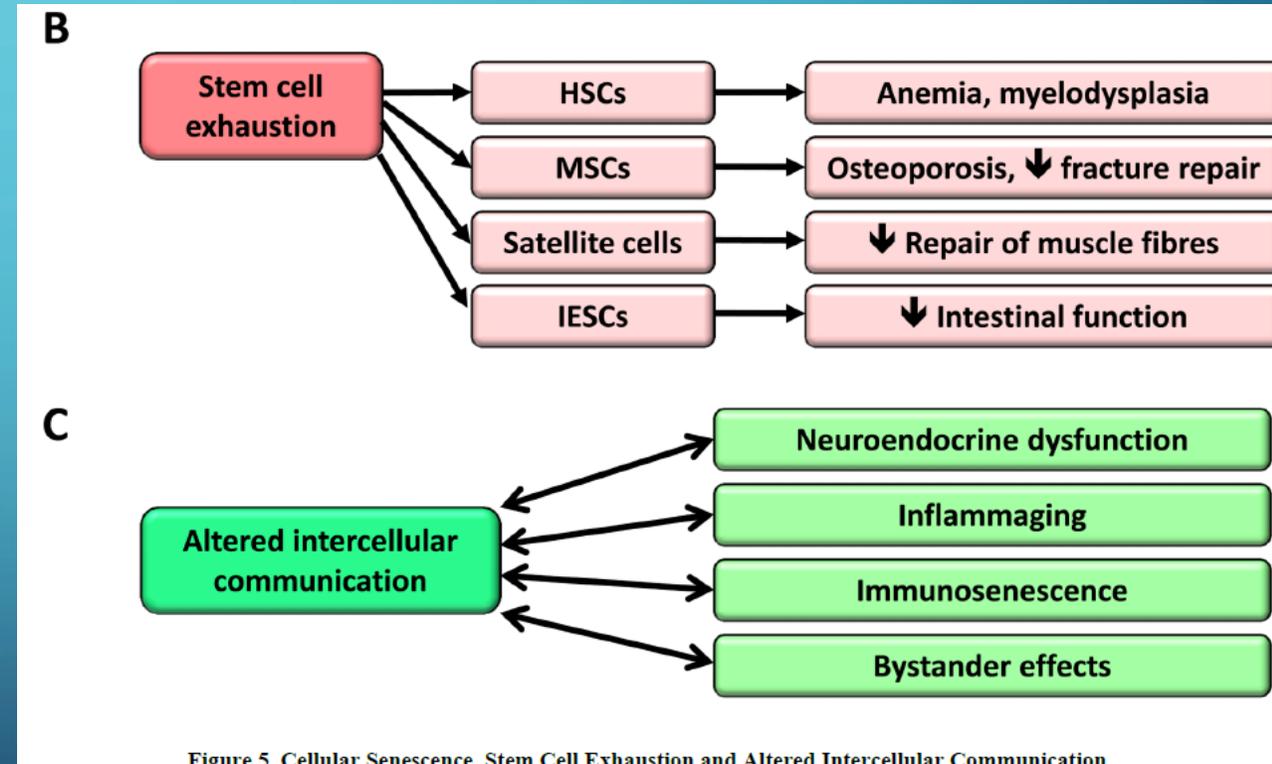


Gasek Nature Aging 2021



ÉPUISEMENT EN CELLULES SOUCHES ET ALTÉRATION DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE

- **Déclin du potentiel de régénération des tissus**
 - Caractéristique « évidente » du vieillissement
 - Immunosénescence : diminution de l'hématopoïèse avec l'âge, associée à une diminution de la production de cellules immunitaires adaptatives
- **MAIS**, prolifération excessive des cellules souches et progénitrices aussi délétère
 - Epuisement des niches de cellules souches
- **Inflammaging**



IMMUNOSENESCENCE ET INFLAMMAGING, EST-CE SI MAUVAIS ?

	Neurodegenerative diseases	Rheumatoid arthritis	Cancer	Cardiovascular diseases	Metabolic diseases	References
Innate immunity						
Inflammaging	✓	✓	✓	✓	✓	[8, 25, 57, 66, 79, 99]
Expansion of M1 macrophages	✓	✓	✓	✓	✓	[24, 57, 79, 94, 100, 101]
Expansion of CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ monocytes		✓	✓	✓	✓	[73, 102,103,104]
Expansion of myeloid-derived suppressor cells		✓	✓	✓		[105, 106]
Adaptive immunity						
Decreased thymic function		✓				[107]
Contraction of T cell repertoire		✓				[108]
Expansion in late-differentiated CD28 ⁻ T cells	✓	✓	✓	✓	✓	[15, 28, 29, 52, 82]
Expansion of T _{EMRA} cells	✓	✓				[17, 31]
Expansion of regulatory T cells (FoxP3+)			✓	✓		[54, 109]
Increased CMV serology	✓	✓	✓	✓		[52, 110,111,112,113]
Increased plasma autoantibodies	✓	✓		✓		[44, 114,115,116]

Abbreviations: *CMV*, cytomegalovirus; *FoxP3*, forkhead box P3; *T_{EMRA}*, effector memory T cells re-expressing CD45RA

IMMUNOSENESCENCE ET INFLAMMAGING, EST-CE SI MAUVAIS ?

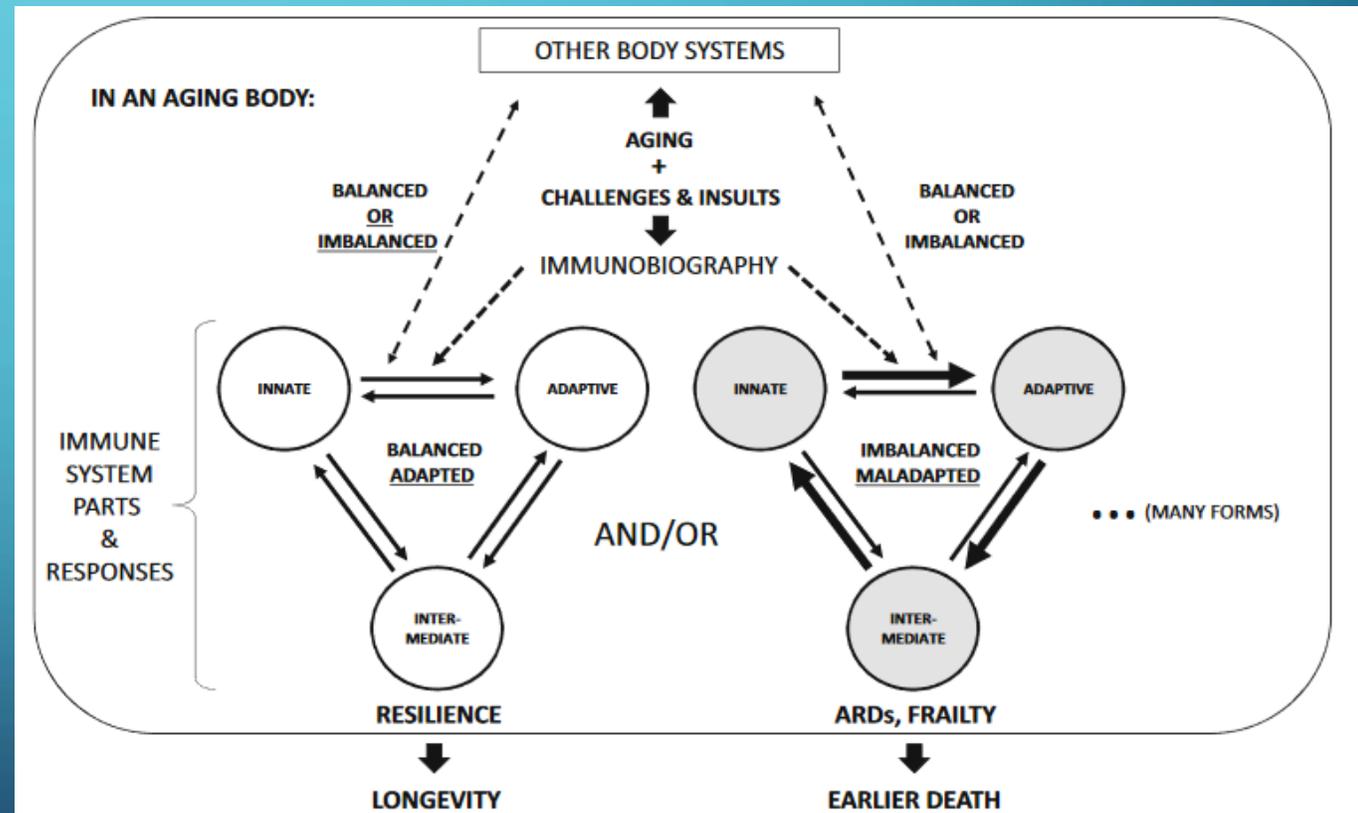
- **Les centenaires : un exemple de vieillissement réussi ?**
 - Un taux d'inflammation inférieur à celui des personnes plus jeunes
 - Régulation à la hausse d'une variété de paramètres anti-inflammatoires
 - Horloge inflammatoire du vieillissement (iAge).
 - Immunome sanguin de 1001 individus âgés de 8 à 96 ans
 - Age biologique significativement plus bas que leur âge chronologique (~40 ans).
 - Les plus forts contributeurs de iAge = chimiokine CXCL9 (impliquée dans le vieillissement cardiaque et la fonction vasculaire) et Sirtuin-3 (molécule associée à la longévité).
- Un processus qui est partiellement compris...

IMMUNOSENESCENCE ET INFLAMMAGING, EST-CE SI MAUVAIS ?

- "Immunobiographie" de l'immunosénescence et de l'inflammation

- Un concept complexe, personnalisé et dynamique
- Caractéristiques homéodynamiques équilibrées entre les aspects "adaptatifs" et "inadaptés".
- Trajectoire d'inflammation/immunosénescence

- => Vers une définition "universelle" et "complète" du vieillissement avec Immunobiographie ?





BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT:

LA MALADIE D'ALZHEIMER, UN BON MODÈLE DE MISE EN JEU DES THÉORIES DU VIEILLISSEMENT

GUILLAUME CHAPELET

MCU-PH, GÉRIATRE

GUILLAUME.CHAPELET@CHU-NANTES.FR

LA MALADIE D'ALZHEIMER

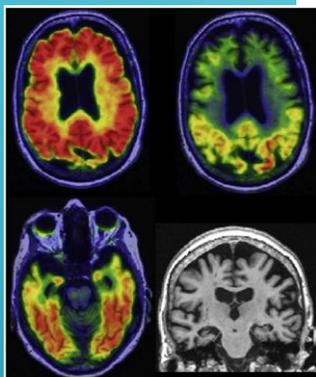
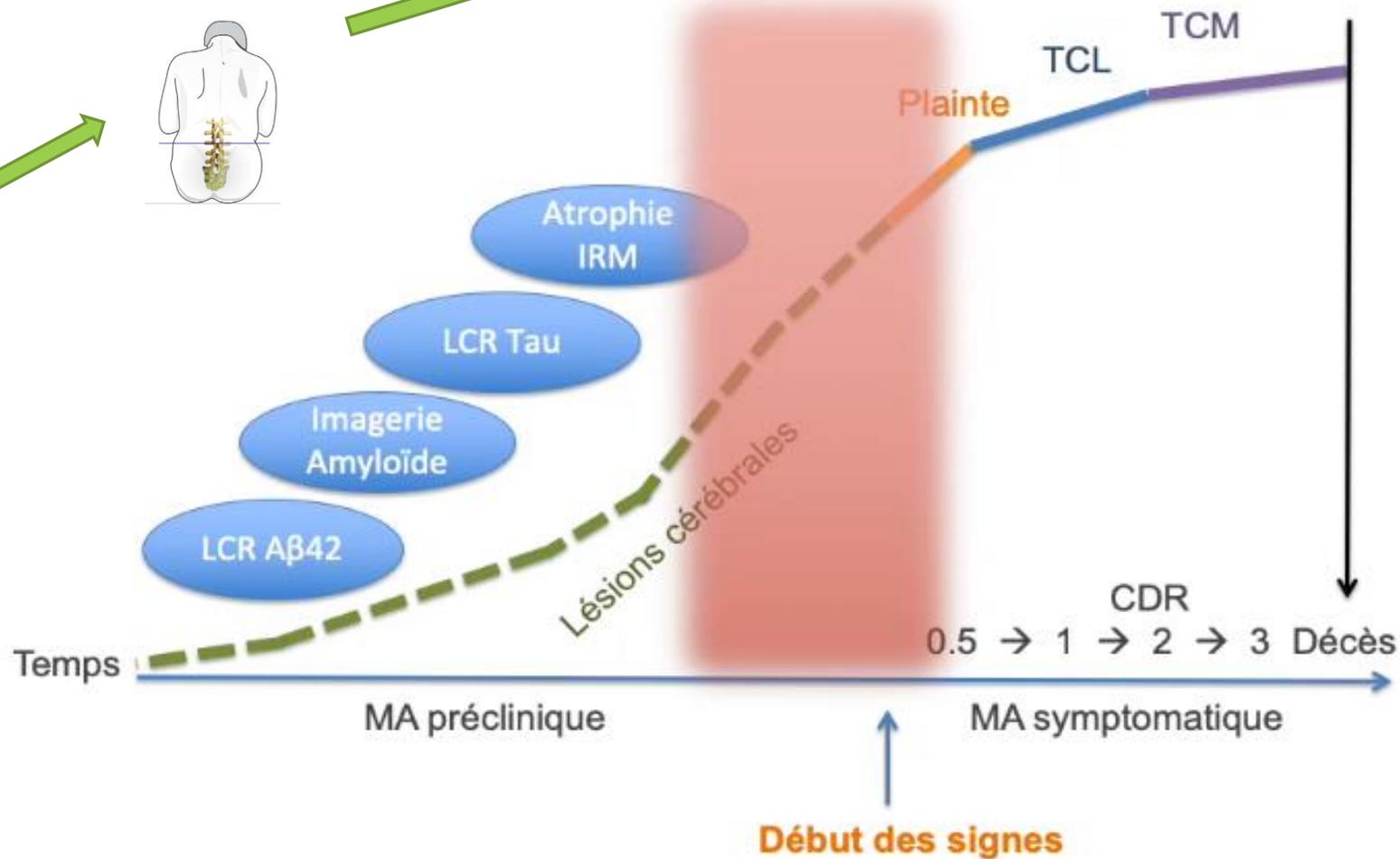
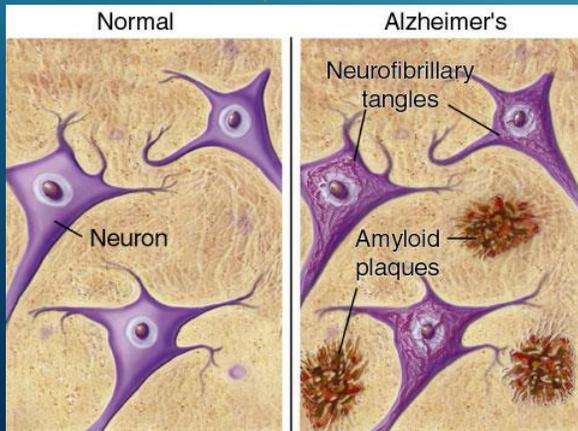


Fig. 1. Alzheimer's disease with dementia. A 73-year-old woman with amnesic multidomain dementia. Participant in the Mayo Alzheimer's Disease Research Center. Abnormal amyloid PET with Pittsburgh compound B (top left), tau PET with florbetapir (top right and bottom left), and atrophy on MRI (bottom right). Biomarker profile A+T+O+.



LA MALADIE D'ALZHEIMER

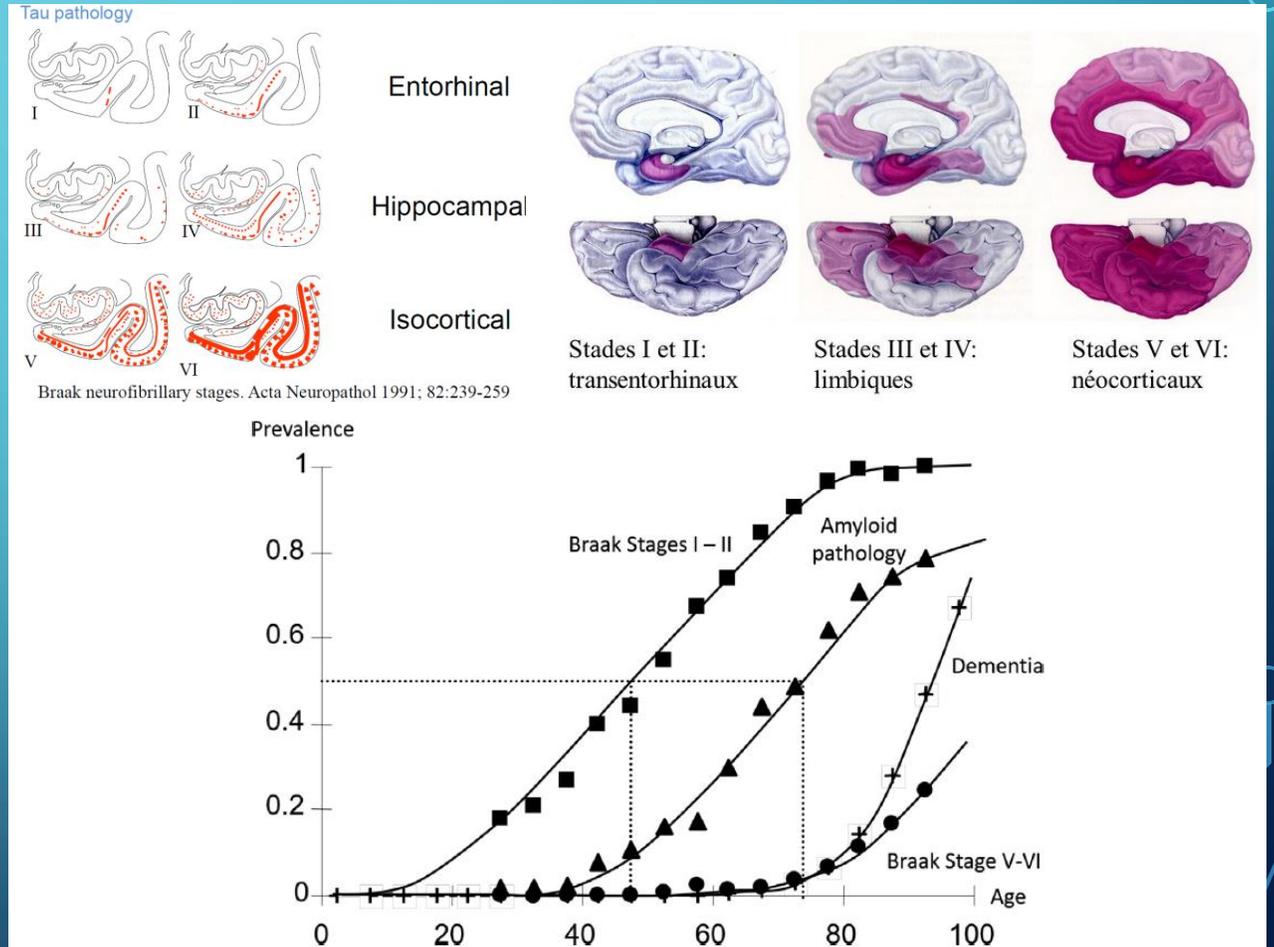
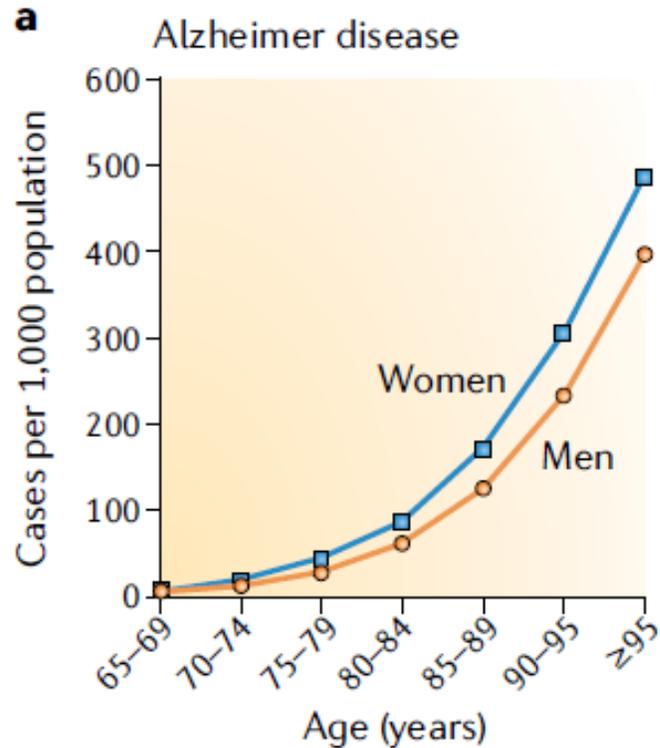
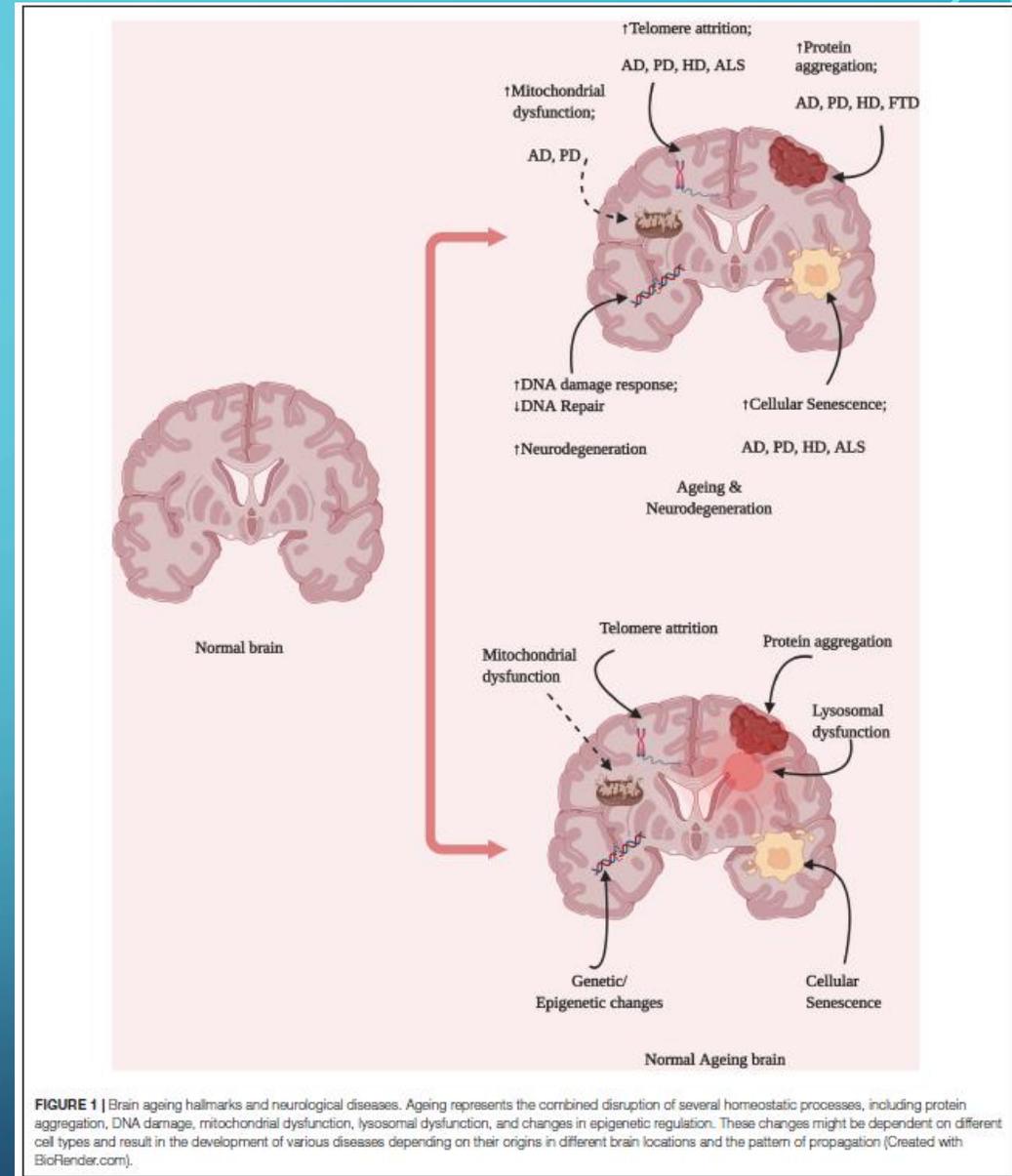


Fig. 2 – Estimated prevalence of amyloid deposits and neurofibrillary pathology according to the age of the subjects.

VIEILLISSEMENT DU CERVEAU

- **Durée de vie des cellules cérébrales avec fort potentiel de plasticité synaptique**
- **Activité et nombre de cellules gliales augmentent avec l'âge**
 - Activation microglie associée à un environnement pro-inflammatoire, eurodégénérescence et perte de synapses
 - Atrophie progressive, notamment au-delà de 70 ans, avec perte de 2 à 5% du poids du cerveau tous les ans
- **Arterioles**
 - Tortuosité des artérioles (irrigation de la substance blanche)
 - Perte capillaire au cours du vieillissement normal évaluée entre 15 et 50%, selon la région corticale ou sous-corticale
- **Hallmarks du vieillissement**
 - Downregulation de gènes associés aux fonctions mitochondriales, plasticité neuronales/synaptique, système ubiquitine-proteasome, réponse au stress, réponse immune/inflammatoire, homeostasie des ions
 - Uprégulation des fonctions de la myéline de la glie



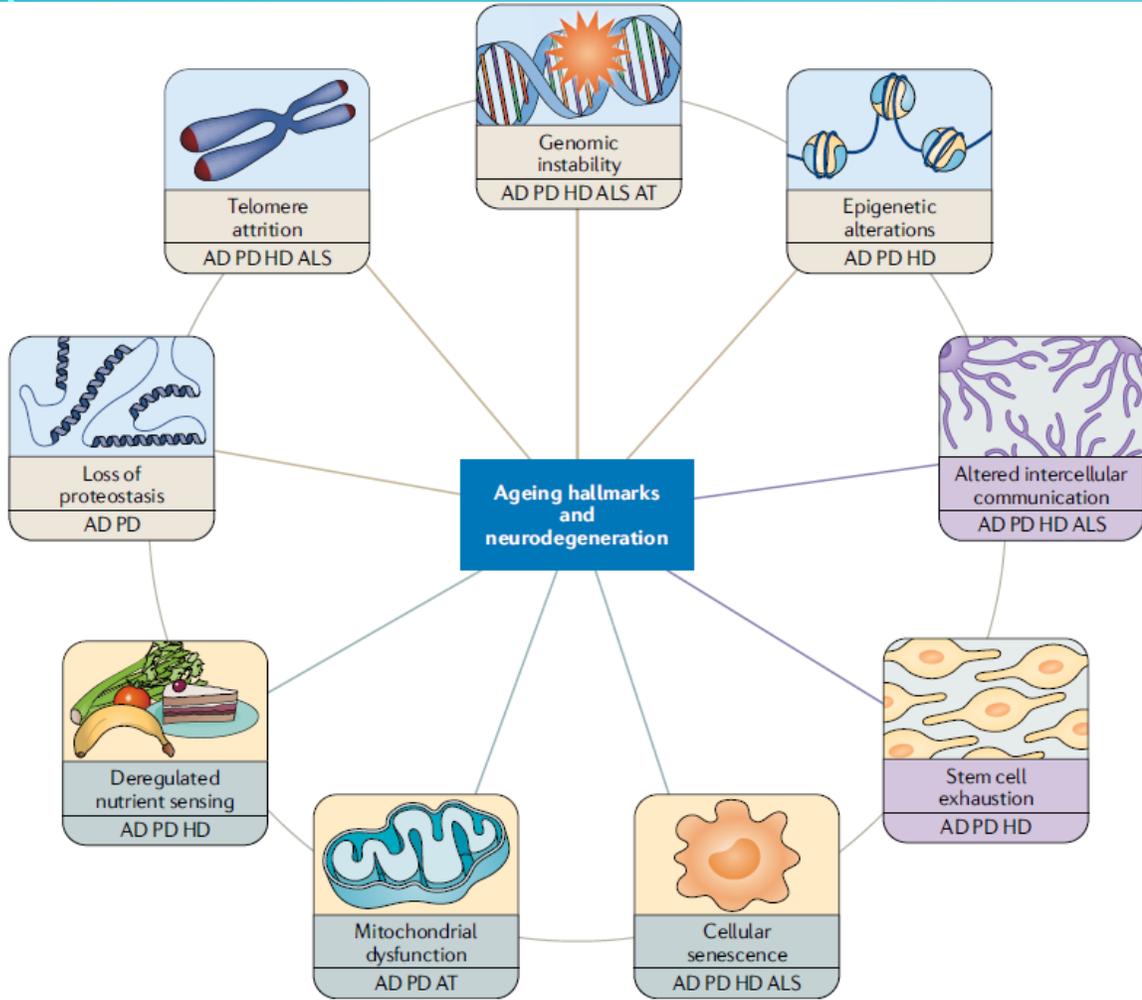
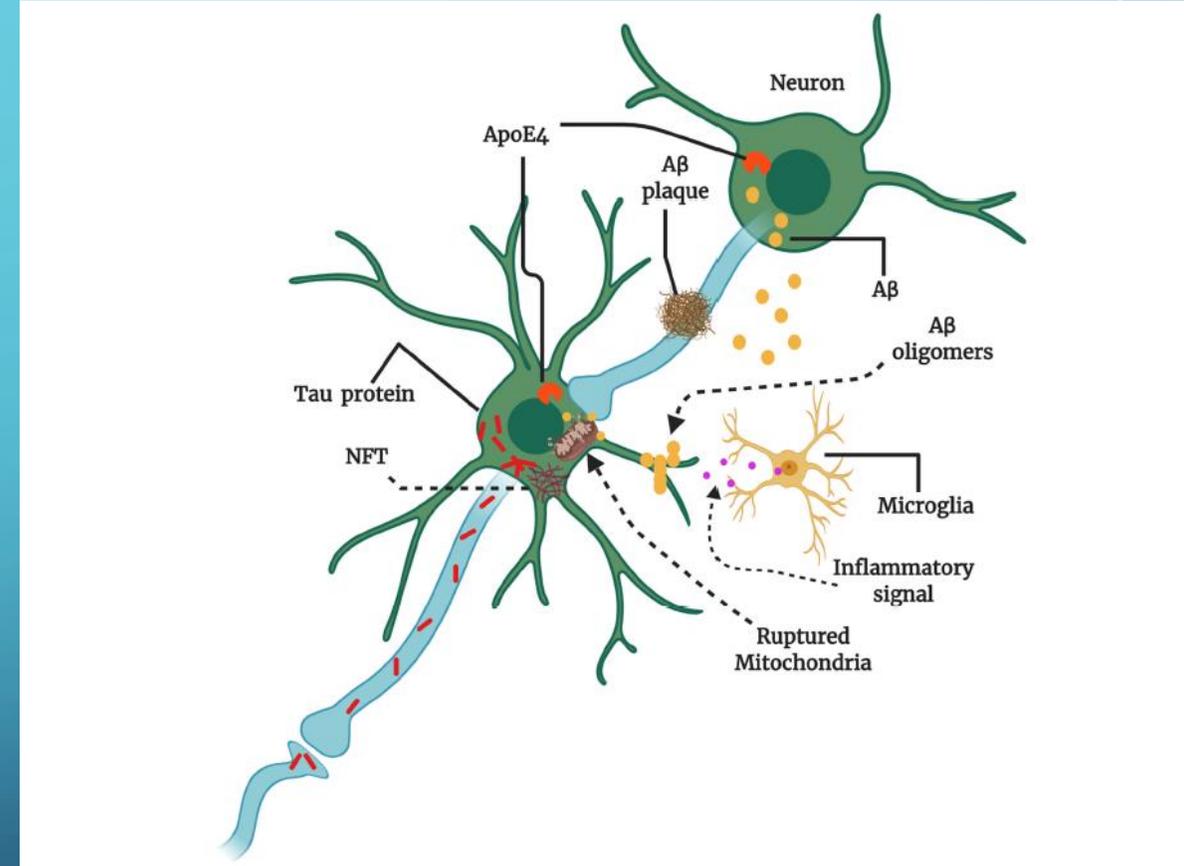


Fig. 2 | **Hallmarks of ageing.** Nine hallmarks of ageing — genomic instability, telomere attrition, epigenetic alterations, mitochondrial dysfunction, deregulated nutrient sensing, loss of proteostasis, cellular senescence, stem cell exhaustion and altered intercellular communication — seen in the main neurodegenerative diseases. AD, Alzheimer disease; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AT, ataxia telangiectasia; HD, Huntington disease; PD, Parkinson disease.



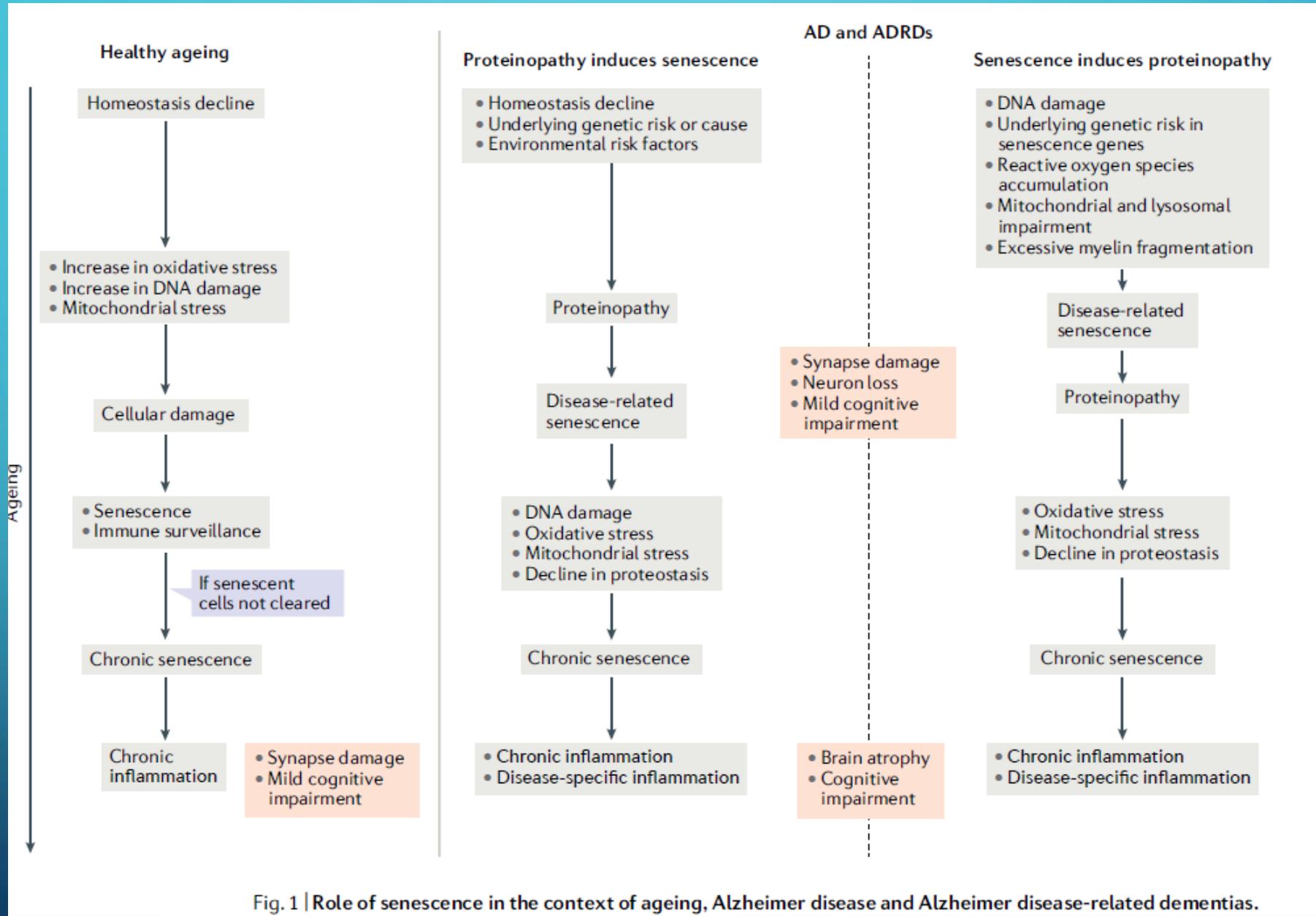
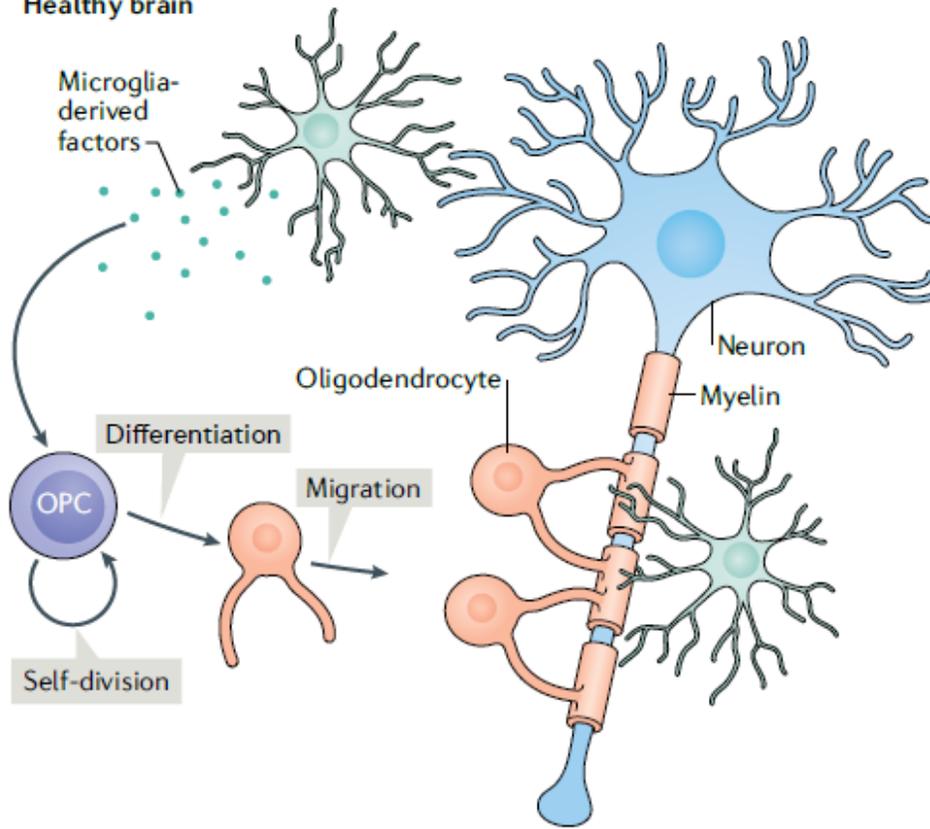


Fig. 1 | Role of senescence in the context of ageing, Alzheimer disease and Alzheimer disease-related dementias.

Healthy brain



Brain with AD

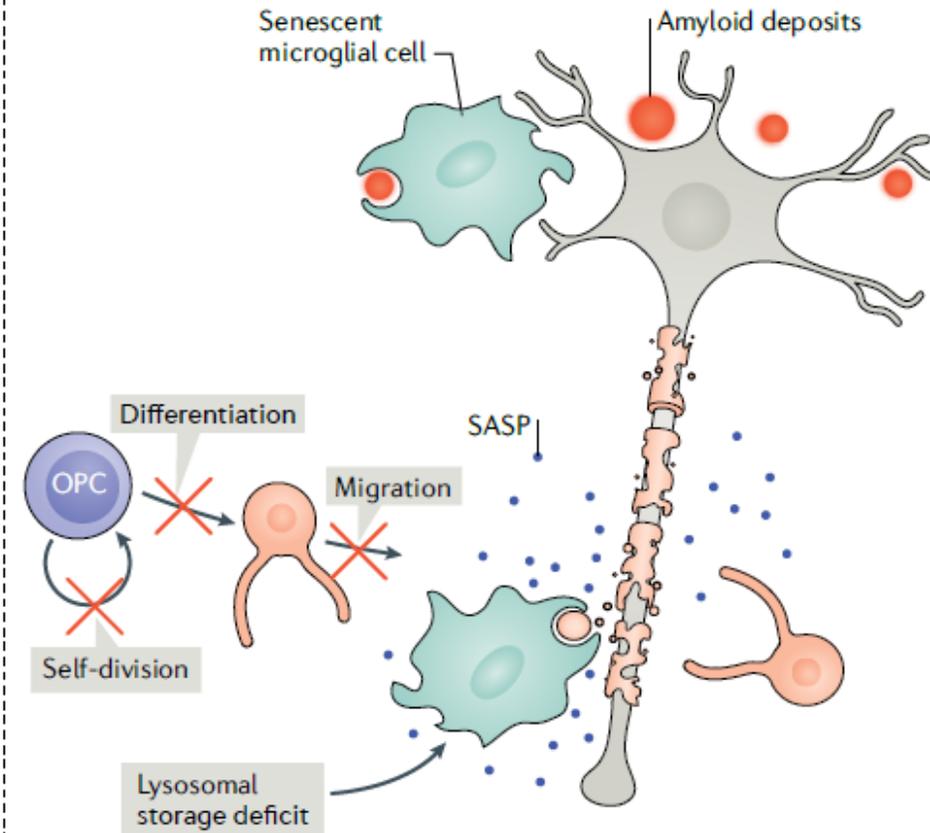


Fig. 3 | Alzheimer disease pathology in the context of myelin fragmentation and senescence. Alzheimer disease (AD) is characterized by the accumulation of intracellular abnormal tau and extracellular amyloid plaques. Myelin loss is an early event in the pathobiology of AD and is enhanced by the presence of extracellular amyloid plaques. Microglial cells act as macrophages and phagocytose the myelin debris and then degrade it through the autophagy–lysosomal pathway. When the accumulation of myelin debris is greater than the microglial lysosomal degradative capacity, microglial cells become senescent and release pro-inflammatory factors (collectively referred to as the senescence-associated secretory phenotype

(SASP)). We propose that the activation of senescence in microglial cells has two negative outcomes that may contribute directly to the pathology observed in AD: inflammation activation, which contributes to the impairment of other cell types, such as oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitor cells (OPCs); and loss of microglial capacity, which contributes to a greater accumulation of amyloid plaques and myelin debris. In addition, the accumulation of myelin debris could impair the remyelination process by affecting oligodendrocyte recruitment to the axons and by suppressing microglia-derived factors that are required for OPC differentiation into oligodendrocytes.

Aging and Neurodegenerative Disease: Is the Adaptive Immune System a Friend or Foe?

Katie Mayne¹, Jessica A. White¹, Christopher E. McMurran², Francisco J. Rivera^{3,4,5,6} and Alerie G. de la Fuente^{1*}

- Augmentation du nombre de lymphocytes T dans le tissu cérébral des patients MA
 - Principalement constitué de lymphocytes T CD8, avec corrélation significative avec la charge en tau, mais pas avec la charge en Ab, ce qui suggère un rôle des lymphocytes T dans le développement des DNF
 - Diminution des cellules T régulatrices (Tregs),
 - Augmentation des cellules Th17

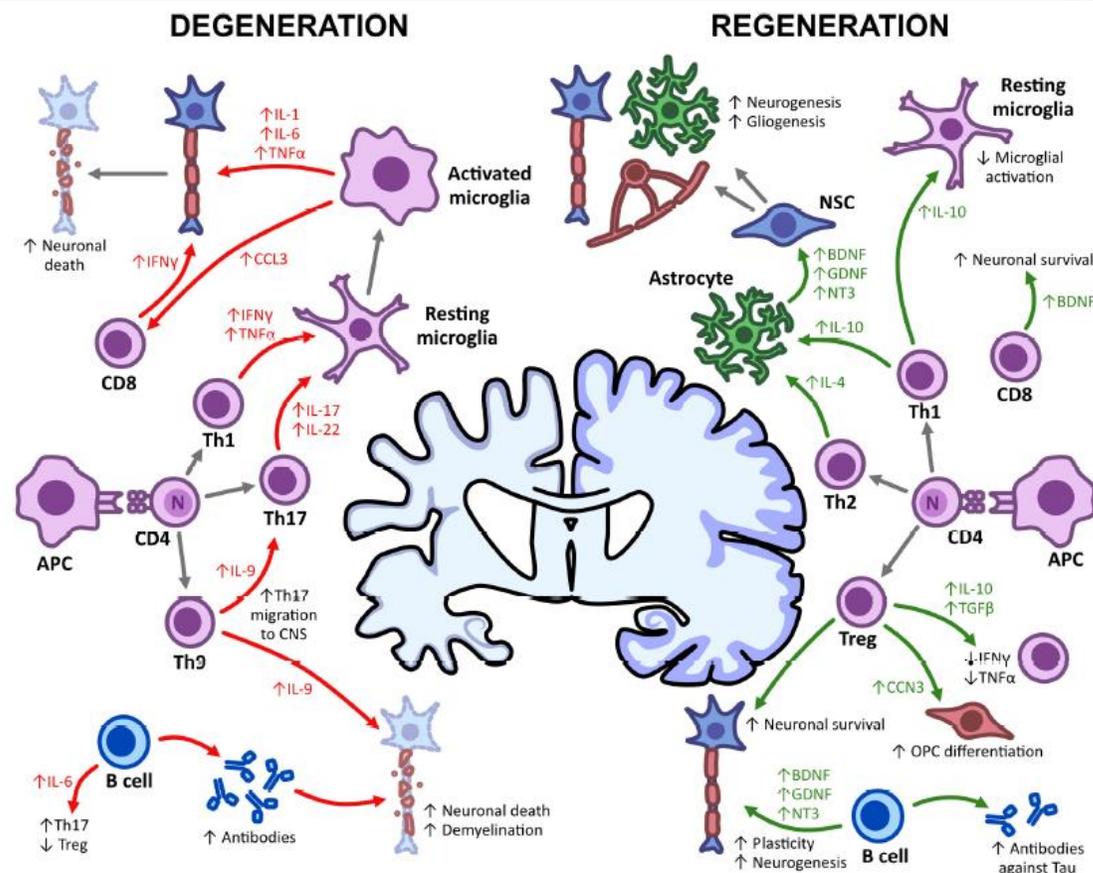


FIGURE 1 | Adaptive immunity in CNS degeneration and regeneration. The damage and repair of the CNS is mediated by immune mechanisms, with both T and B cells having detrimental and regenerative effects. Upon APC-T lymphocyte interactions, T effector cells such as Th1, Th17, and Th9 promote microglial activation

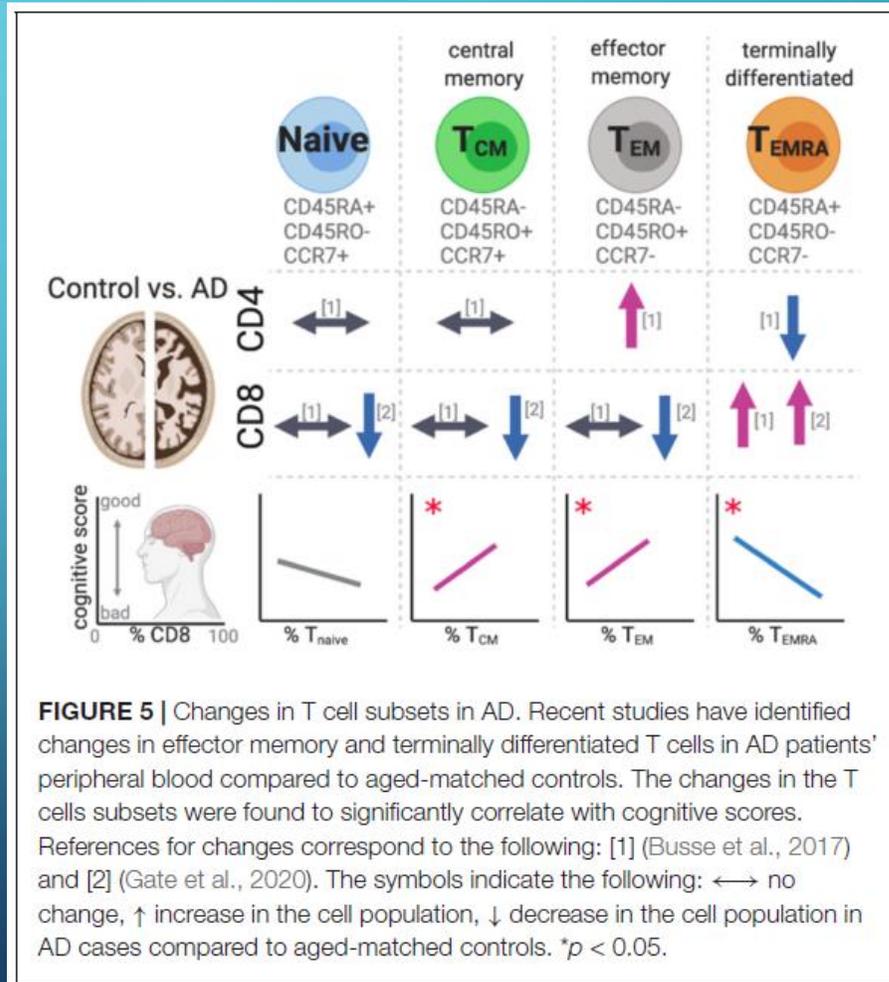
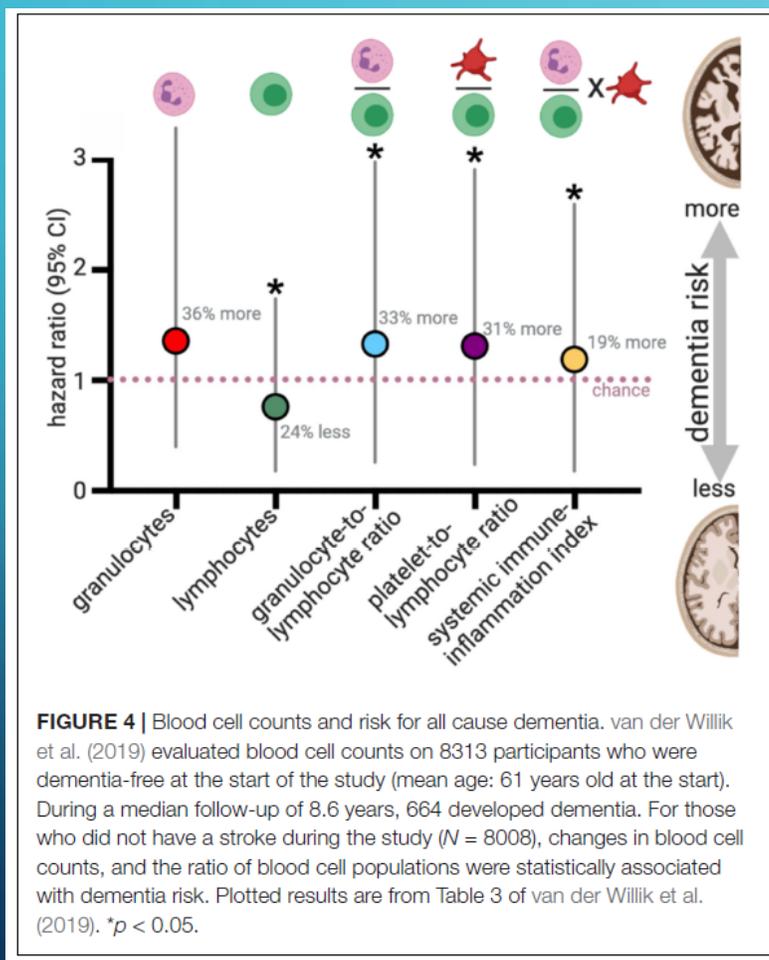
TABLE 1 | Contribution of the adaptive immune system in primary neurodegenerative diseases.

Primary neurodegenerative diseases	Neurodegeneration	Regeneration
Alzheimer's disease	<p>Rag-5xfAD mice show enhanced Aβ pathology and neuroinflammation (Marsh et al., 2016).</p> <p>IFN-γ producing Th1 cells enhance microglial activation and Aβ deposition (McQuillan et al., 2010; Browne et al., 2013).</p> <p>Depletion of Tregs in mice accelerates AD-related cognitive dysfunction (Baek et al., 2016; Dansokho et al., 2016).</p>	<p>AB-specific Th2 cells promote neurological recovery (Cao et al., 2009).</p> <p>IL-17 depletion enhances neural precursor cell expression and synaptic transmission (Liu et al., 2014).</p> <p>Adoptive transfer of Tregs reduces Aβ deposition and reverses cognitive deficits (Baek et al., 2016).</p>



Dysregulation of Systemic Immunity in Aging and Dementia

Jenny Lutshumba^{1,2,3}, Barbara S. Nikolajczyk^{4,5} and Adam D. Bachstetter^{1,2,3*}



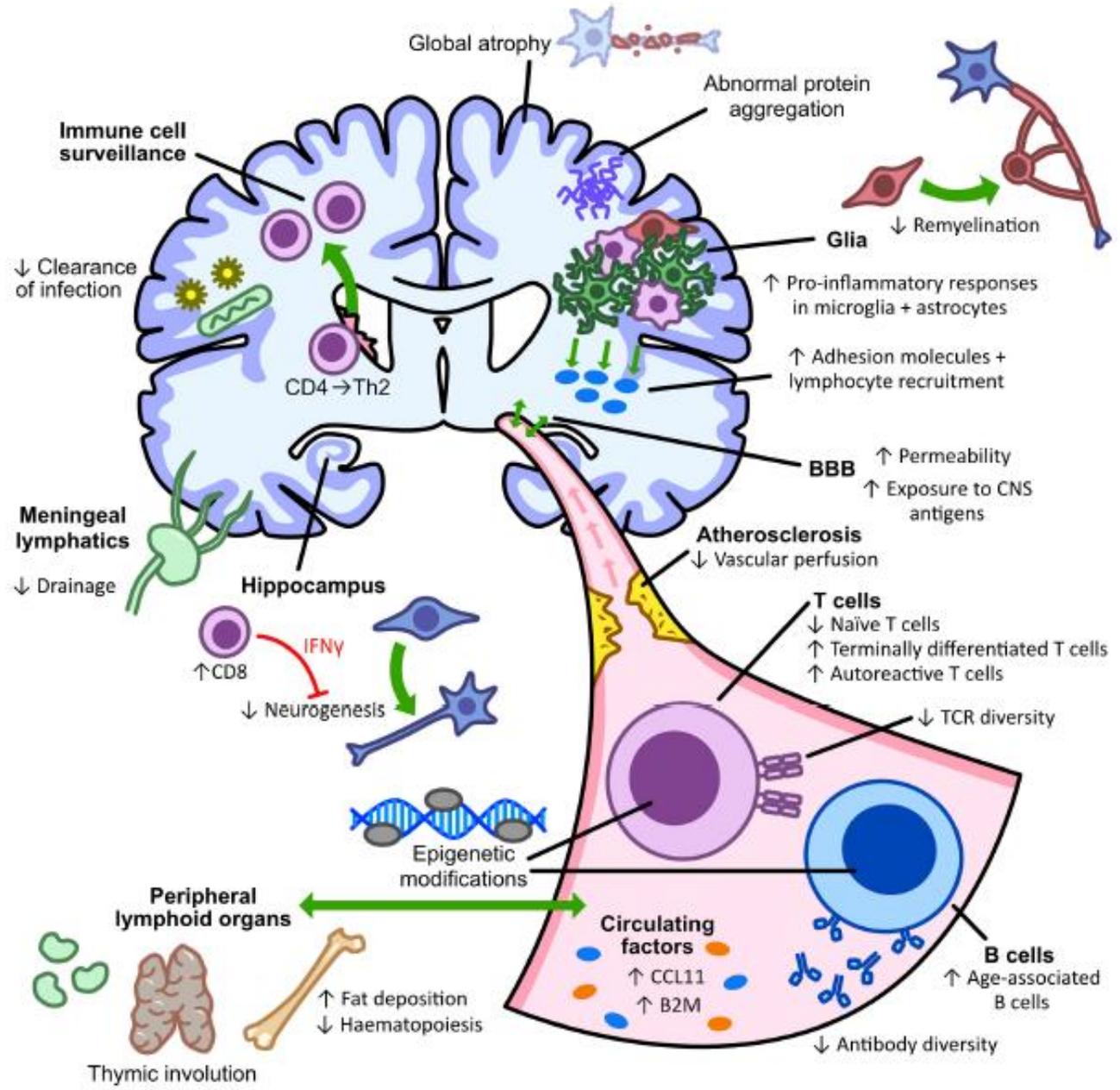
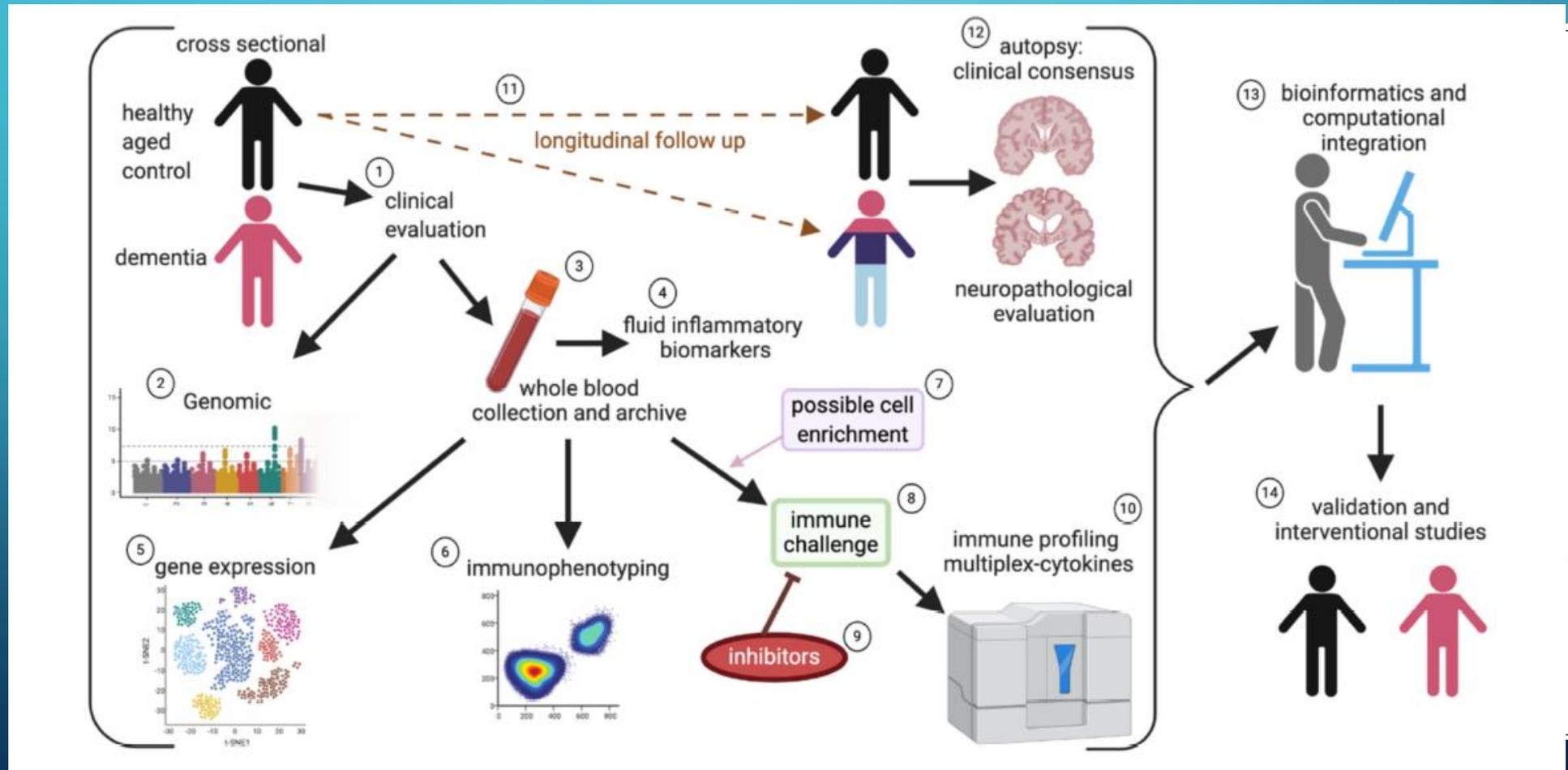


FIGURE 2 | Aging alters CNS-immune interactions in health and disease. Aging is a major risk factor for neurodegeneration that is accompanied by progressive immunosenescence, inflammaging, atrophy, and neuroinflammation. Microglia and astrocytes are thought to respond more to pro-inflammatory cytokines, such as



Dysregulation of Systemic Immunity in Aging and Dementia

Jenny Lutshumba^{1,2,3}, Barbara S. Nikolajczyk^{4,5} and Adam D. Bachstetter^{1,2,3*}





BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT:

PERSPECTIVES ?

GUILLAUME CHAPELET

MCU-PH, GÉRIATRE

GUILLAUME.CHAPELET@CHU-NANTES.FR



Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework

Alan A. Cohen^{a,*}, Brian K. Kennedy^{b,c,d,e}, Ulrich Anglas^{f,g}, Anne M. Bronikowski^h, Joris Deelen^{i,j}, Frédéric Dufour^k, Gerardo Ferbeyre^l, Luigi Ferrucci^{m,n,o}, Claudio Franceschi^{m,n,o}, Daniela Frasca^p, Bertrand Friguet^q, Pierrette Gaudreau^{k,r}, Vadim N. Gladyshev^s, Efstathios S. Gonos^t, Vera Gorbunova^u, Philipp Gut^v, Mikhail Ivanchenko^w, Véronique Legault^a, Jean-François Lemaître^x, Thomas Liontis^{y,z}, Guang-Hui Liu^y, Mingxin Liu^a, Andrea B. Maier^{z,A}, Otávio T. Nóbrega^{B,C}, Marcel G.M. Olde Rikkert^D, Graham Pawelec^{E,F}, Sylvie Rheaume^{G,H}, Alistair M. Senior^{I,J}, Andreas Simm^K, Sonja Soo^L, Annika Traa^{M,N}, Svetlana Ukraintseva^O, Quentin Vanhaelen^M, Jeremy M. Van Raamsdonk^{L,N,O}, Jacek M. Witkowski^P, Anatoliy I. Yashin^L, Robert Ziman^a, Tamás Fülöp^{O,R}

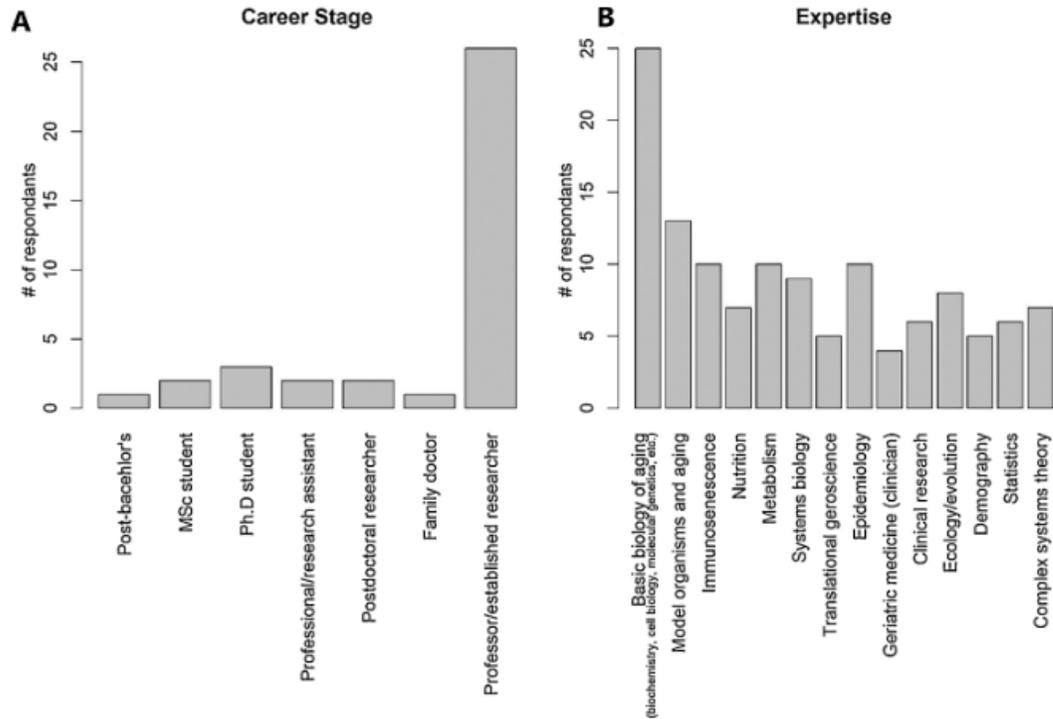
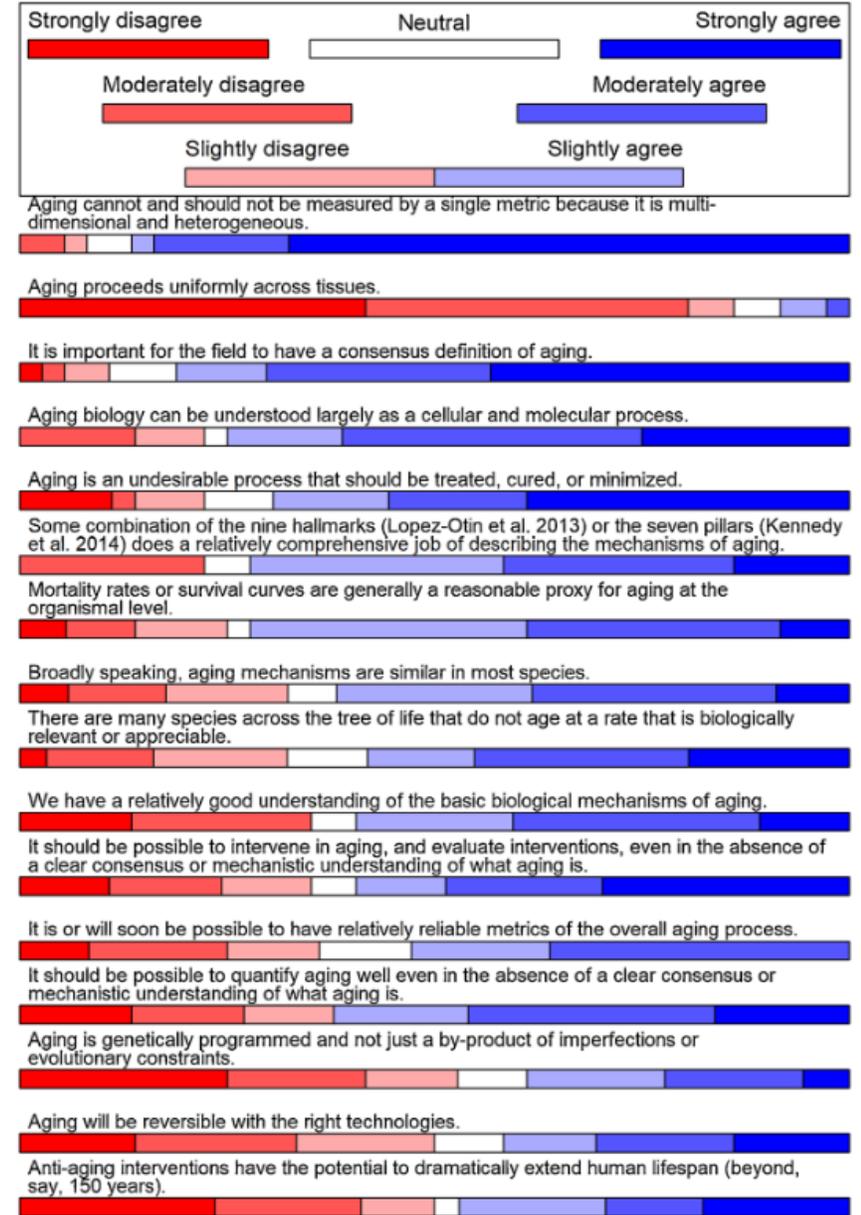


Fig. 1. Profile of the survey respondents in terms of self-declared career stage (A) and expertise (B). For career stage, respondents chose one category. Two respondents (post-bachelor's and family doctor) volunteered responses not in the list. For expertise, each respondent checked as many boxes as they felt applied.



BIOLOGICAL AGE VS CHRONOLOGICAL AGE ?

TABLE 1 | Age-related pathologies and molecular relationship with aging.

Age-related pathology	Mechanisms shared with aging process	Markers	References/reviews	
Alzheimer's disease	Inflammation	IL-6, TNF- α , IL-1 β , TGF β , IL-12, IL-18, and INF γ	(7)	
	Oxidative stress		(8)	
	Mitochondrial dysfunction	8-hydroxyguanosine, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, oxidized proteins, and lipid peroxidation	(9)	
	Decreased proteasome activity	20S core reduced activity	(10)	
	Cellular senescence	Presence of senescent cells	(11)	
	Gut microbiota alterations	Activation of pro-inflammatory cytokines, increased intestinal permeability	(12)	
Cancer	Inflammation	IL-6; presence of senescent cells	(13–16)	
	Cellular senescence			
Chronic obstructive pulmonary disease	Telomere shortening	p21CIP1/WAF1, p16INK4a, β galactosidase activity, and senescence-associated secretory phenotype	(17, 18)	
	Oxidative stress			
	Cellular senescence	IL-1 β , IL-6, IL-18, chemokines (CXCL8 and CCL2), metalloproteinases		
	Inflammation, inflammasome; activation of NLRP3			
	Activation of PI3 kinase–mTOR signal			
	Dysregulated nutrients sensing; loss of proteostasis			
autophagy mitochondrial dysfunction	Stress markers such as Parkin and phosphatase and tensin homolog-induced protein kinase 1			
Stem cell exhaustion				
Maculopathy	Chronic retinal inflammation, dysregulation of autophagy, accumulation of oxidative stress-induced damage, protein aggregation, and lipofuscinogenesis	Heat shock proteins; Abs vs self-epitopes; and inflammasome activation	(19, 20)	
Osteoarthritis	Cell disruption; cellular senescence; mitochondrial dysfunction and oxidative stress; and reduced autophagy; inflammation	HGMB1; HGMB2; and IL-8	(21)	
Osteopenia/osteoporosis	Chronic inflammation	TNF- α ; IL-6; CRP; and inflammatory markers	(22)	
Parkinson's disease	Inflammation	Presence of inflammatory cells (astrocytes) and senescent cells	(23)	
	Cellular senescence		Activation of pro-inflammatory cytokines, increased intestinal permeability, and alteration of the serotonin system	(24)
	Gut microbiota alterations			(25)
Periodontitis	Inflammation	<i>Porphyromonas gingivalis</i> express peptidylarginine deiminase generating citrullinated epitopes	(26)	
		Pro-inflammatory cytokines		
Rheumatoid arthritis	Cell death and chronic inflammation	Abs vs modified self-epitopes; HGMB1	(27)	
		Matrix metalloproteinases		
		TNF- α ; IL-1 β ; and IL-6		
Sarcopenia	Inflammation and oxidative stress	Elevated levels of TNF- α , IL-6, IL-1, and CRP	(28–30)	

OPEN Data Descriptor: A multi-omic atlas of the human frontal cortex for aging and Alzheimer's disease research

Received: 29 January 2018
 Accepted: 26 April 2018
 Published: 7 August 2018

Philip L. De Jager^{1,2}, Yiyi Ma¹, Cristin McCabe², Jishu Xu², Badri N. Vardarajan¹, Daniel Felsky^{1,2}, Hans-Ulrich Klein^{1,2}, Charles C. White², Mette A. Peters³, Ben Lodgson³, Parham Nejad², Anna Tang², Lara M. Mangravite³, Lei Yu⁴, Chris Gaiteri⁴, Sara Mostafavi⁵, Julie A. Schneider⁴ & David A. Bennett⁴

Design Type(s)	disease state design • individual genetic characteristics comparison design
Measurement Type(s)	genetic sequence variation analysis • whole genome sequencing • transcription profiling assay • microRNA profiling assay • transcription factor binding site identification • DNA residue methylation
Technology Type(s)	DNA microarray • DNA sequencing • RNA sequencing • Bar-Seq • ChIP-seq assay • DNA methylation profiling assay
Factor Type(s)	tissue
Sample Characteristic(s)	Homo sapiens • lymphocyte • blood • dorsolateral prefrontal cortex • brain

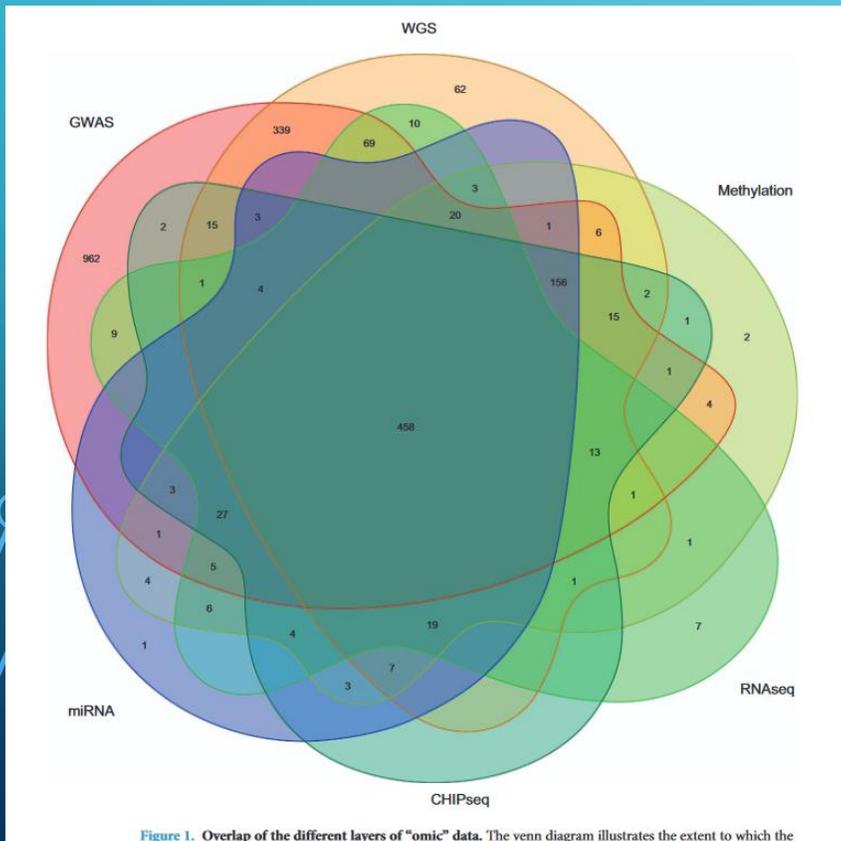


Figure 1. Overlap of the different layers of "omic" data. The venn diagram illustrates the extent to which the

Data type	N of all files	N of subjects with phenotypes	N of subjects with phenotypes on Synapse	% non-Hispanic white	mean age at death ^b	female (%)	AD (N)	MCI (N)	NCI (N)	other Dementia (N)
GWAS	2090	2090	1036	99	86.7 (4.5)	662 (63.9%)	421	258	331	22
WGS	1196	1179	987	100	86.7 (4.4)	638 (64.6%)	405	245	313	21
RNA-Seq	639	638	638	98.4	86.7 (4.5)	408 (63.9%)	254	169	201	12
miRNA	744	702	691	99	86.4 (4.6)	443 (64.1%)	290	165	219	17
H3K9Ac ChIP-Seq	728	712	701	99.7	86.5 (4.6)	454 (64.8%)	293	171	219	18
DNA methylation	740	740	725	98.7	86.3 (4.7)	460 (63.4%)	305	172	229	19

Table 1. Demographic and diagnostic features of the ROS and MAP subjects in each layer of data^a. Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment; NCI no cognitive impairment.

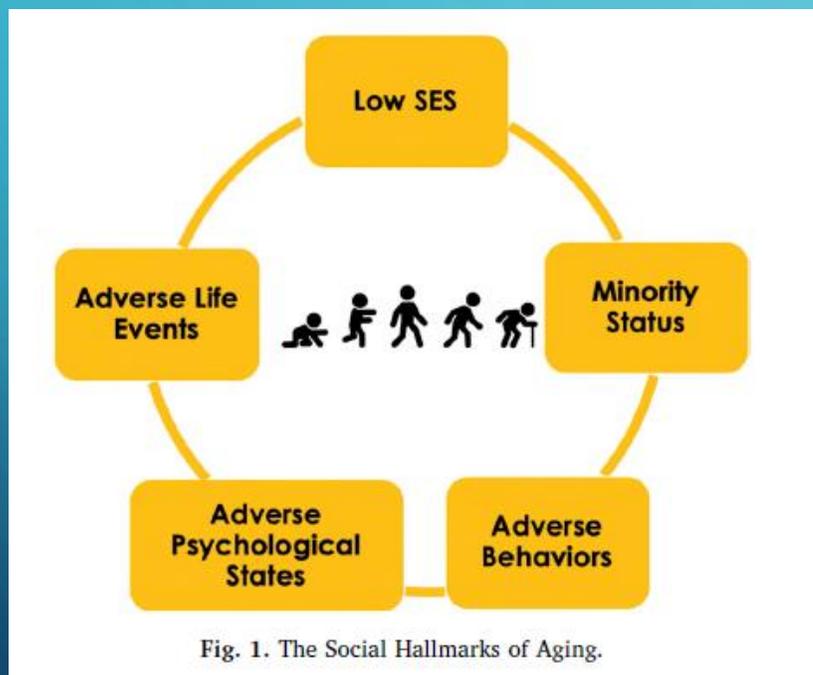
^aSummary statistics are based on the clinical data deposited on the Synapse and the age at death of >90+ were transferred to 90. ^bValues are presented in mean (standard deviation)



Social hallmarks of aging: Suggestions for geroscience research

Eileen M. Crimmins

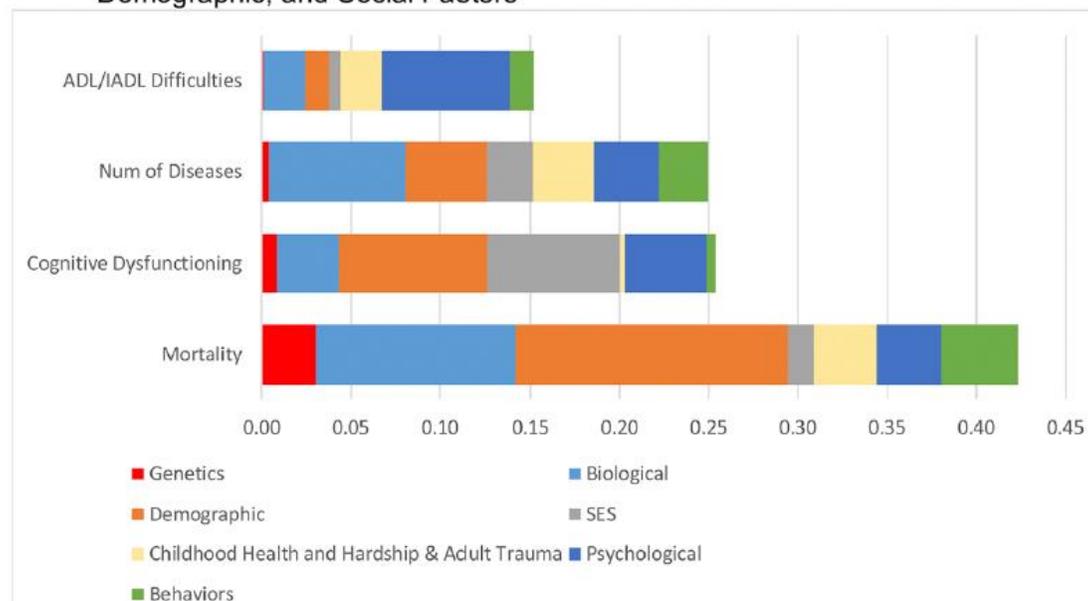
Leonard Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Angeles, CA, 90089-0191, USA



Health and Retirement Study (HRS)
(<https://hrs.isr.umich.edu/documentation>)

N =1159 (4018 patients)

D. Model 4: Non-Hispanic White Only - R² attributed to Genetic, Biological, Demographic, and Social Factors



Variabilité sociale du vieillissement partiellement expliquée par la biologie : quel autres processus ?

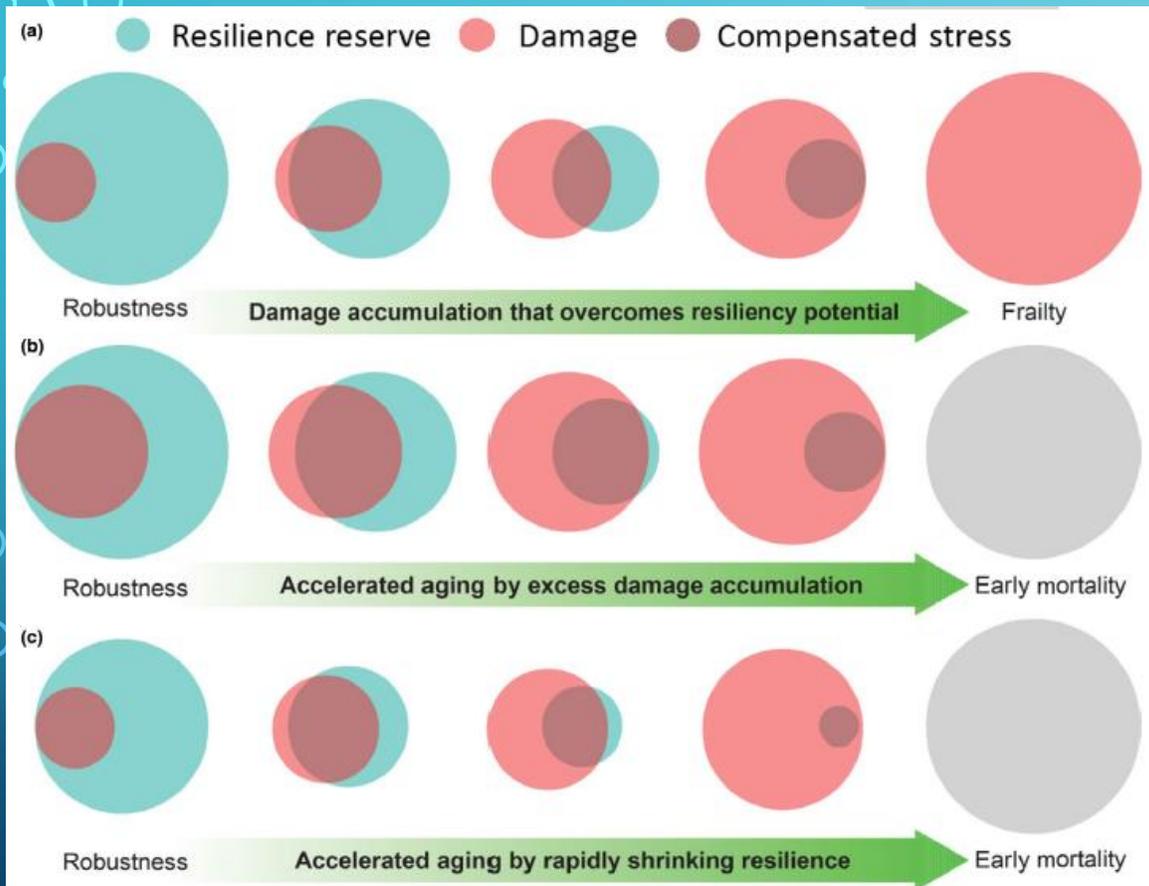


TABLE 1 Biomarkers of "damage" and "compensation" for the different hallmarks of aging

Hallmark	Damage	Resilience (compensation) response	Measures
Genomic instability	<ul style="list-style-type: none"> Somatic mutations (including in stem cells) Inappropriate clonal expansion DNA modifications (8-oxoG, gamma-H2AX, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> DNA repair mechanisms Cellular checkpoint responses (e.g., cell cycle arrest, senescence, apoptosis) Integrity of replication fidelity mechanisms Antioxidant mechanisms 	<ul style="list-style-type: none"> Single-cell/clonal NGS Tests of DNA repair mechanisms Measures of DNA modifications
Telomere shortening	<ul style="list-style-type: none"> Telomere dysfunction in mitotic cells, stem cells, and germline cells 	<ul style="list-style-type: none"> Telomerase Cellular checkpoint responses 	<ul style="list-style-type: none"> Telomere length Markers of DNA damage response Telomerase activity
Cellular senescence	<ul style="list-style-type: none"> Arrested cell proliferation SASP, chronic inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> Immune clearance of senescent cells SASP suppression by mTOR signaling Prevention of irreversible senescence 	<ul style="list-style-type: none"> Senescent markers in blood and tissue SASP proteins in blood and tissue
Epigenetic changes	<ul style="list-style-type: none"> Inappropriate increase or decrease in DNA methylation at specific sites Inappropriate increase or decrease in specific histone modifications Maladaptive epigenetic changes 	<ul style="list-style-type: none"> Epigenetic maintenance system Mechanism of epigenomic reprogramming Adaptive changes in epigenetic markers Suppression of negative and enhancement of positive transcriptional programs 	<ul style="list-style-type: none"> Methylation Histone acetylation
Mitochondrial dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> Impaired respiration/ox/phosph Ineffective mitochondrial biogenesis Ineffective mitochondrial recycling Mitochondrial disorganization ROS-mediated oxidative damage 	<ul style="list-style-type: none"> Mitochondrial biogenesis Mitochondrial remodeling (fission/fusion cycles), mitophagy Maintained mtDNA replication fidelity Antioxidant defenses 	<ul style="list-style-type: none"> Mitochondrial volume/number/shape Mito respiration P³¹ MRI spectroscopy Markers of biogenesis mtDNA copy number and haplotypes
Decreased autophagy, proteostasis	<ul style="list-style-type: none"> Increased damaged/misfolded proteins Decreased protein function Permanence of unrecycled proteins/organelles Cell death due to increased autophagy 	<ul style="list-style-type: none"> Activity of macro-, micro-, and chaperone-mediated autophagy-related proteins Enhanced signaling pathways (e.g., mTOR signaling) that regulate levels of autophagy 	<ul style="list-style-type: none"> Autophagy markers and flux (+TEM) Chaperon proteins
Stem cell exhaustion	<ul style="list-style-type: none"> Reduced stem cell number Decreased proliferative capacity Decreased differentiation capacity 	<ul style="list-style-type: none"> Reprogramming? Quiescence maintenance 	<ul style="list-style-type: none"> Proliferative capacity in vitro Resistance to stress

Revisiting the Hallmarks of Aging to Identify Markers of Biological Age

F. Guerville¹, P. De Souto Barreto^{1,2}, I. Ader³, S. Andrieu^{2,4}, L. Casteilla³, C. Dray⁵, N. Fazilleau^{1,6}, S. Guyonnet^{1,2}, D. Langin^{5,7}, R. Liblau⁶, A. Parini⁵, P. Valet⁵, N. Vergnolle⁸, Y. Rolland^{1,2}, B. Vellas^{1,2}

1. Gerontopole of Toulouse, Institute of Ageing, Toulouse University Hospital (CHU Toulouse), F-31000 Toulouse, France; 2. Inserm UMR1027, University of Toulouse III, F-31000 Toulouse, France; 3. STROMALab, University of Toulouse, CNRS ERL5311, EFS, ENVT, Inserm U1031, Université Paul Sabatier, F-31432 Toulouse, France; 4. Department of Epidemiology and Public Health, CHU Toulouse, Toulouse, France; 5. Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Inserm UMR1048, University of Toulouse III, F-31000 Toulouse, France; 6. Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Inserm UMR1043, CNRS UMR5282, University of Toulouse III, F-31000 Toulouse, France; 7. Department of Medical Biochemistry, Toulouse University Hospital (CHU Toulouse), F-31000 Toulouse, France; 8. Institut de Recherche en Santé Digestive, Inserm UMR1220, INRA UMR1416, University of Toulouse III, F-31000 Toulouse, France

Corresponding Author: Florent Guerville, Institut du Vieillessement, Gerontopole de Toulouse, 37 allée Jules Guesde, 31000 Toulouse, France. Email: florent.guerville@chu-bordeaux.fr, Tel: 0033561145664. Fax: 0033561145640

Table 1. Putative biomarkers of healthy aging

Hallmark of aging	Putative biomarker	Association with	Study design	Species	References
Genomic instability	Micronucleus assay	Cancer, neurodegenerative diseases Frailty, malnutrition, cognition	Cross-sectionnal	Humans	(20,21)
			Cross-sectionnal	Humans	(22)
Telomere attrition	Telomere length	Mortality Frailty phenotype (borderline significant), frailty index (significant but weak)	Longitudinal	Humans	(26)
			Cross-sectionnal	Humans	(27)
Epigenetic alterations	DNA methylation clocks	Mortality Cognition, physical function	Longitudinal	Humans	(33,34)
			Cross-sectionnal	Humans	(35)
Loss of proteostasis	Clusterin	Coronary artery disease Alzheimer's disease (GWAS) MCI, cognition Hippocampal volume, atrophy of the entorhinal cortex Alzheimer's disease progression, amyloid burden Alzheimer's disease model, b-amyloid load	Cross-sectionnal	Humans	(39)
			Cross-sectionnal	Humans	(42,43)
			Cross-sectionnal	Humans	(41)
			Cross-sectionnal	Humans	(40)
			Longitudinal	Humans	(40)
			Cross-sectionnal	Mice	(40)
Deregulated nutrient sensing	Sirtuin 1	MCI/Alzheimer's disease Frailty phenotype Malnutrition risk	Cross-sectionnal	Humans	(48)
			Cross-sectionnal	Humans	(49)
			Cross-sectionnal	Humans	(46)
Mitochondrial dysfunction	Growth Differentiation Factor 15	Cancer-associated weight loss Mortality (cardio-vascular, cancer and all-cause)	Cross-sectionnal	Humans	(55)
			Longitudinal	Humans	(57,58)
			Longitudinal	Humans	(59)
	Apelin	MCI/dementia Mortality Sarcopenia Physical performance response to physical activity Sarcopenia	Longitudinal	Mice	(56)
			Cross-sectionnal	Humans	(60)
			Longitudinal	Humans	(60)
Cellular Senescence	P16INK4A	Age-related diseases (GWAS)	Longitudinal	Mice	(60)
			Cross-sectionnal	Humans	(67)
Stem cell exhaustion	Circulating osteogenic progenitors	Frailty, physical performance, disability	Cross-sectionnal	Humans	(73)
Altered intercellular communication	Inflammasomes	Mortality, hypertension, arterial stiffness Hippocampal degeneration, neuroinflammation, cognitive and physical decline	Longitudinal	Humans	(79)
			Longitudinal	Mice	(78, 81)
	IMM-AGE score	Mortality	Longitudinal	Humans	(87)

MCI, mild cognitive impairment. GWAS, genome-wide association studies

"To date, no (set of) biomarker(s) has been reported to fulfill ideal criteria for biomarkers of healthy aging: measuring aging in a range of systems, non-invasively in humans and animals, predicting mortality, age-related diseases and loss of functions."

"Especially, cohorts including middle-aged persons would allow the identification of early biomarkers of healthy aging, whereas such biomarkers could be missed in studies focusing on older people, due to selection bias."

THMS

- Les géosciences, vers une science « robuste » et « précise » du vieillissement ?
 - Problèmes intrinsèques liés à l'ampleur des changements anatomiques et physiologiques
 - Vieillesse peut être très hétérogène...
- Les approches "omiques" pour identifier des biomarqueurs potentiels
 - Gènes, transcrits et protéines
 - Mais aussi les ARN non codants et les métabolites
 - Ou d'autres biomarqueurs ?
 - Souches microbiennes (bactéries, virus, parasites, champignons)
 - Dysbiose du microbiote intestinal associée à un certain nombre de maladies et au vieillissement
- Vers une mesure de l'Age physiologique ?

The Metrics of Aging

Functional Aging (impact on daily life)

- Cognitive Function
- Physical Function
- Mood
- Mental Health



Phenotypic Aging (phenotypes that change)

- Body Composition
- Energetics
- Homeostatic Mechanisms
- Brain health



Biological Aging (root mechanisms)

- Molecular damage
- Defective repair
- Energy exhaustion
- Signal/noise reduction

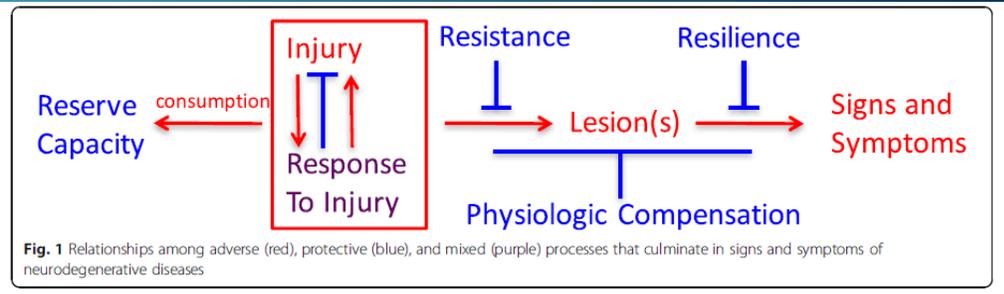


Fig. 1 Relationships among adverse (red), protective (blue), and mixed (purple) processes that culminate in signs and symptoms of neurodegenerative diseases