

Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

"Les biomarqueurs profonds du vieillissement mis au point à partir de divers types de données sur le vieillissement font progresser rapidement l'industrie des biotechnologies de la longévité. L'utilisation de biomarqueurs du vieillissement pour améliorer la santé humaine, prévenir les maladies liées à l'âge et prolonger la durée de vie en bonne santé est désormais facilitée par la capacité d'acquisition de données qui s'accroît rapidement et par les progrès récents de l'IA. Elles offrent un grand potentiel pour changer non seulement la recherche sur le vieillissement, mais aussi les soins de santé en général", a déclaré Polina Mamoshina, scientifique chez Insilico Medicine.

Thème du mois : Les biomarqueurs et la longévité

Un <u>biomarqueur</u> est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non.

Dans le domaine médical, un marqueur biologique peut être n'importe indicateur biologique mesurable. peuvent être quantitatifs ou qualitatifs. Les biomarqueurs qualitatifs pourraient être impliqués dans la détection d'un processus pathogène dans le cadre d'une oui/non, tandis analyse aue biomarqueurs quantitatifs sont impliqués détection d'un processus pathogène avec un effet de seuil. La plupart des diagnostics sont basés sur des marqueurs biologiques.



Les biomarqueurs et le vieillissement

Les <u>biomarqueurs suscitent un intérêt croissant</u>, ils permettent la mesure du vieillissement, non pas ponctuellement (comme c'est le cas avec l'âge biologique), mais de manière suivie donnant lieu à une mesure nouvelle: le rythme du vieillissement. Les chercheurs ont résumé <u>les biomarqueurs du vieillissement</u>, en différentes sous-catégories :

Les biomarqueurs dit "critères génétiques"



Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

L'apparition de mutations somatiques d'ADN au cours du vieillissement laisse supposer que la mesure de l'instabilité génomique (la perte de la possibilité de réparation de l'ADN au cours des divisions cellulaires) pourrait être un biomarqueur du vieillissement.

Concernant la longueur des télomères, celle-ci est diminuée avec le vieillissement. Le raccourcissement des télomères s'explique par une diminution de l'activité de la télomérase. La mesure de l'activité enzymatique de la télomérase dans les cellules humaines pourrait être informative pour évaluer le vieillissement.

La sénescence cellulaire, c'est-à-dire la « mise en pause » de certaines cellules en réponse à un dommage cellulaire, un mécanisme de protection qui, tout au long du vieillissement, est de plus en plus utilisé. La mesure de la sénescence cellulaire est fiable et informative pour évaluer le vieillissement biologique.

L'augmentation du nombre de modifications épigénétiques telles que la <u>méthylation de l'ADN</u>, la modification des histones, la présence d'ARN non codant, apparaissent au cours du vieillissement. Ces mesures, appelées "<u>horloges épigénétiques</u>" ont notamment été étudiées par <u>Steve Horvath</u>.

La réparation des dommages cellulaires (macromolécules endommagées, organites) est un processus clé dans le maintien de l'intégrité cellulaire et les fonctions cellulaires. La capacité d'autophagie diminue avec l'âge, ce qui entraîne l'accumulation de protéines endommagées non fonctionnelles. Évaluer les mécanismes de réparation, de recyclage, et d'élimination de macromolécules endommagées, pourrait permettre de mesurer le vieillissement biologique.

La dysfonction mitochondriale, c'est-à-dire un affaiblissement des mécanismes de production d'énergie dans nos cellules et de la capacité à gérer le stress oxydant par les mitochondries sont d'autres marqueurs intéressants.

Enfin, l'évaluation de l'épuisement des cellules souches, du dérèglement de détection des nutriments, et de l'altération de la communication intercellulaire, pourraient également être des biomarqueurs utiles pour évaluer le vieillissement d'un individu.



Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

Les biomarqueurs dit "critères biologiques"

Des niveaux anormaux de ces « marqueurs » indiquent un vieillissement accentué de l'organisme et ils sont, pour la plupart, liés à une moins grande longévité et à un risque de maladie plus élevé.

Grâce à un bilan anti-âge, il est possible d'évaluer le stade de son vieillissement. Ces biomarqueurs sont classés selon les fonctions les plus souvent altérées dans le vieillissement :

- Glycémie et insulino-résistance

Le vieillissement est associé à un dérèglement du métabolisme du glucose. Des troubles de régulation de la glycémie (taux de sucre sanguin) et des pics d'insuline sont souvent présents dans les phénomènes liés au vieillissement.

Les biomarqueurs comme l'<u>hémoglobine glyquée</u> (HbA1c), le taux d'insuline à jeun, l'index HOMA (= insuline*glucose / 22.5)... sont des indicateurs reflétant l'état général de glycation des tissus, phénomène majeur du vieillissement.

Adiponectine: cette hormone découverte récemment est corrélée avec les mécanismes de l'inflammation. Les études ont montré qu'elle baissait régulièrement avec l'avancée en âge et a des liens étroits avec l'apparition du syndrome métabolique, du diabète, de l'athérosclérose et de la stéatose hépatique non alcoolique.

- Vitamines et minéraux

<u>Vitamine D</u>: une <u>étude faite sur 10 populations différentes</u> a montré que des niveaux de vitamine D plutôt élevés étaient liés à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues. Les maladies liées au vieillissement et à la vitamine D incluent ostéoporose et Alzheimer.

<u>Vitamine B12</u>: les niveaux de vitamine B12 baissent souvent après 50 ans. Un taux bas est corrélé dans les diverses études à un risque plus élevé de dysfonction cognitive, de démence et de maladie des artères coronaires.

<u>Calcium</u>: il est démontré que l'avancée en âge est souvent liée à un déficit calcique (menant entre autres à l'ostéoporose). Ce déficit serait dû aux carences en vitamine D et aussi à une diminution de l'absorption intestinale du calcium.



Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

<u>Zinc</u>: la déficience en zinc est fréquente chez le sujet âgé, due à des carences alimentaires et/ou à une moins bonne absorption intestinale. Elle conduit à des phénomènes similaires à ceux observés avec l'inflammation oxydative de l'âge et de l'immuno-sénescence (dégradation des défenses).

<u>Sélénium</u>: Un taux sanguin de sélénium élevé est corrélé généralement dans les études avec des diminutions de risque de cancer.

<u>Albumine</u>: plus connue comme marqueur biologique de dénutrition protéino-énergétique, c'est aussi un marqueur du vieillissement qui a tendance à baisser avec l'âge.

<u>Créatinine</u> et <u>urée</u> : elles permettent d'évaluer un affaiblissement de la fonction rénale.

<u>L'inflammation chronique</u>, qui augmente généralement avec l'âge, est le champ le mieux étudié dans l'immuno-sénescence. Des taux plasmatiques élevés de leucocytes, l'interleukine 6 (IL-6) et TNF-a (Facteur de nécrose tumorale) sont corrélés à une perte de force de préhension.

La <u>protéine C réactive (CRP)</u> ultra-sensible : ce marqueur de l'inflammation est corrélé à la durée de vie <u>selon une étude sur 90000</u> <u>personnes.</u> Des niveaux plus bas de CRP sont associés à une meilleure longévité.

- Hormones

<u>Testostérone</u> : les niveaux de testostérone baissent régulièrement en vieillissant.

<u>IGf-1</u> (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline) : le marqueur de l'hormone de croissance. Sa baisse est associée au vieillissement, appelée la « somatopause ».

La <u>globuline liant les hormones sexuelles</u> (SHBG, pour Sex Hormone-Binding Globulin) : en vieillissant, le taux de SHBG augmente d'environ 1% par an. La baisse des androgènes et l'excès d'oestrogènes augmentent la production de SHBG par le foie.

<u>Cortisol</u>: le taux de cortisol, l'hormone du stress produite par les glandes surrénales, est corrélé aux maladies liées à l'âge. Plus sa sécrétion est anormale et plus le métabolisme du glucose est perturbé.

La déhydroépiandrostérone (<u>DHEA</u>) : le sulfate de DHEA est bien connu pour la diminution de son taux sanguin avec l'âge dans les deux sexes à



Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

partir de la trentaine. Une étude a rapporté une baisse moyenne de 5,2% par an.

<u>Prégnénolone</u>: elle baisse généralement avec l'âge, surtout entre 35 et 50 ans où son taux chute fréquemment de 60% ou plus. La prégnénolone permet une meilleure résistance au stress et est très impliquée dans les fonctions cognitives et la mémoire.

- Lipides et acides gras

Les perturbations dans les lipides sanguins sont parmi les marqueurs les plus fiables des risques cardiovasculaires et de mortalité. Les <u>triglycérides</u> et le <u>cholestérol</u> seront donc des marqueurs classiques dans le suivi du vieillissement.

Les radicaux libres peuvent créer des dommages sur notre ADN par oxydation des bases nucléiques. Ces réactions laissent des traces : un fragment de base oxydée appelée 8-hydroxy-2-deoxy-guanosine (8-OHdG).

Les biomarqueurs dit "critères physiques"

On ne se réveille pas un matin avec les cheveux gris et une canne. La vieillesse est un long processus fait de changements biologiques.

- Les sens

La perte de l'autonomie survient généralement après 70 ans. Elle s'explique par des changements cognitifs, physiologiques, musculaires et articulaires et dont les premiers symptômes apparaissent entre 40 et 50 ans.

Le premier signe est la presbytie. À 44 ans en moyenne, la vue est affectée par une perte de l'accommodation entre la vision de loin et la vision de près. Vers 60 ans, c'est l'audition qui est touchée : la presbyacousie. 34% des plus de 60 ans ont des difficultés à entendre. Ce sont les trois autres sens qui sont ensuite altérés : le toucher, le goût et l'odorat.

- Le physique et le psychique

Avec la vieillesse, la structure du cerveau et du système nerveux change. Avec l'âge, ces changements cognitifs entraînent des ralentissements psychomoteurs, une altération de l'attention ou encore de la mémoire à court terme.



Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

La diminution des capacités physiques (force de préhension, rapidité de déplacement, ...) sont des indicateurs simples et assez fiables du vieillissement.

La vieillesse entraîne encore d'autres changements physiologiques comme la prise de poids, les modifications du système pilaire (cheveux gris et calvitie), le dessèchement et la dégradation de la peau (les rides), une baisse de la résistance immunitaire ou encore la perte des dents. Même le pourcentage d'eau de notre corps diminue.

Améliorer les indicateurs est-il utile?

De nombreuses thérapies ont pour objectif d'améliorer certains biomarqueurs. Par exemple les thérapies géniques pour la télomérase ou la prise de cocktails d'hormones pour combler la diminution de celles-ci liée à l'âge.

Il n'est cependant pas nécessairement établi que les indicateurs du vieillissement en soient également des influenceurs. Dans certains cas, il est très probable qu'ils en sont principalement un effet (les cheveux gris par exemple). Dans de nombreux autres cas, les thérapies visant à influencer l'indicateur devraient avoir des effets thérapeutiques. Si un indicateur se modifie favorablement, l'impact sera dans une certaine mesure favorable à la longévité en bonne santé.

Nous avons de plus en plus d'informations concernant les biomarqueurs et la manière dont nos actions, thérapies, ... les influencent. Des expérimentations nouvelles ne sont pas toujours nécessaires pour mieux les comprendre. Nous pouvons utiliser les immenses ressources de mesures de santé déjà disponibles par des études rétrospectives et par le suivi des thérapies en cours. Plus nous les utiliserons rigoureusement, plus les progrès vers la longévité seront aisés à évaluer et à réaliser.

Nombreuses bonnes nouvelles du mois.

Aubrey de Grey, le dirigeant emblématique de SENS, l'organisation la plus renommée et probablement la plus efficace dans le domaine de la lutte

contre le vieillissement, a annoncé la <u>réception de dons pour un montant</u>



Les biomarqueurs et longévité | Juillet 2021 | N°148 | La mort de la mort

total

<u>d'environ 20 millions de dollars, plusieurs fois le budget annuel de l'organisation</u>.

<u>Laurent Simons, surdoué belge qui vient d'obtenir son diplôme universitaire à 11 ans</u> a comme but ultime: permettre l'"immortalité" notamment de ses grands-parents". Et c'est pour cela qu'il étudie!

<u>Vitalik Buterin</u>, développeur de la crypto-monnaie Ethereum et jeune milliardaire surdoué, <u>annonce publiquement sa passion et ses</u> investissements pour la longévité.

L'organisation BioViva présentée par Elisabeth Parrish, annonce une expérience de <u>thérapie génique donnant d'excellents résultats pour la longévité de souris</u>.

Le Royaume-Uni annonce <u>dans un document officiel intitulé "Life Science Vision"</u>: <<[...] il existe désormais une abondante littérature sur les voies et cibles potentielles qui pourraient être utilisées pour s'attaquer à la cause la plus inévitable de maladie dans les populations humaines.>> (traduction)".

Les États-Unis précisent l'objectif déclaré par Joe Biden de développer un organisme qui s'attaquera aux maladies de manière innovante. Le nom de ce futur organisme est <u>ARPA-H (Advanced Research Projects Agency for Health)</u>.

Pour en savoir plus :

- *Voir notamment* : <u>heales.org</u>, <u>sens.org</u>, <u>longevityalliance.org</u> et longecity.org.
- Source de l'image