

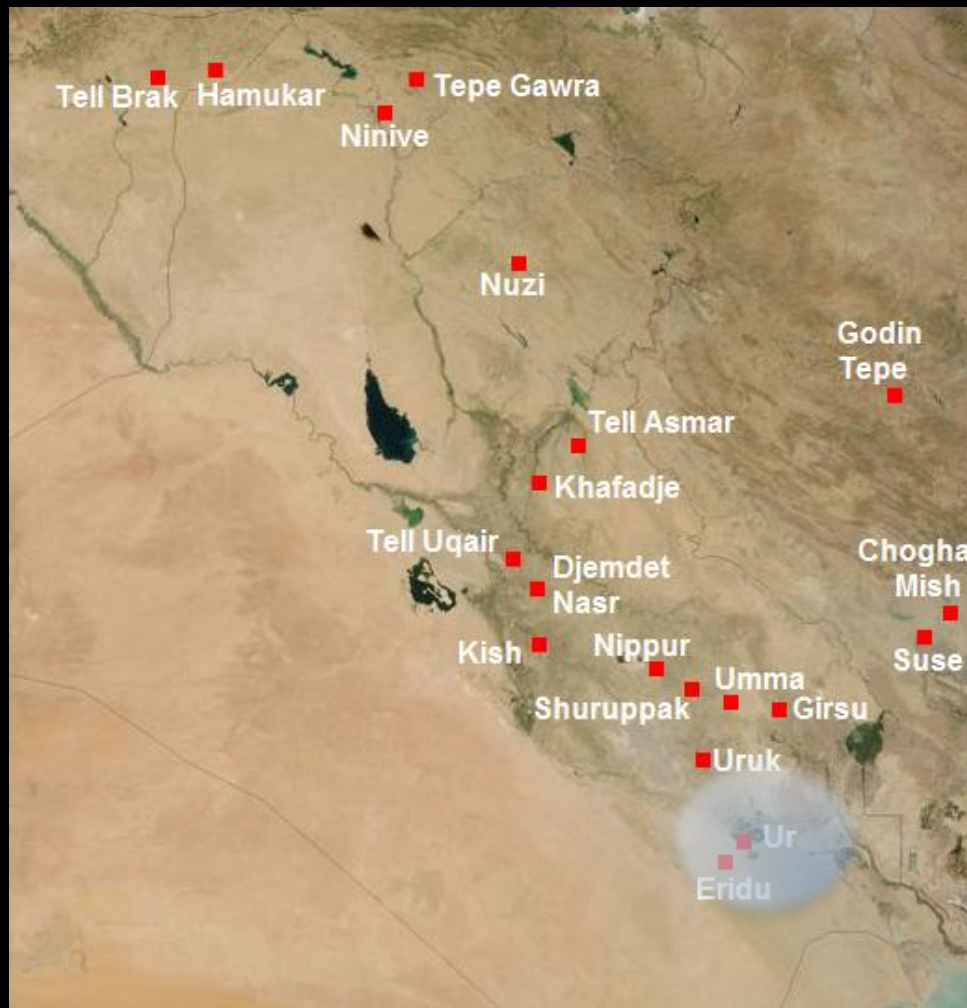
Introduction Aging.

Pr. Simon Galas
simon.galas@umontpellier.fr

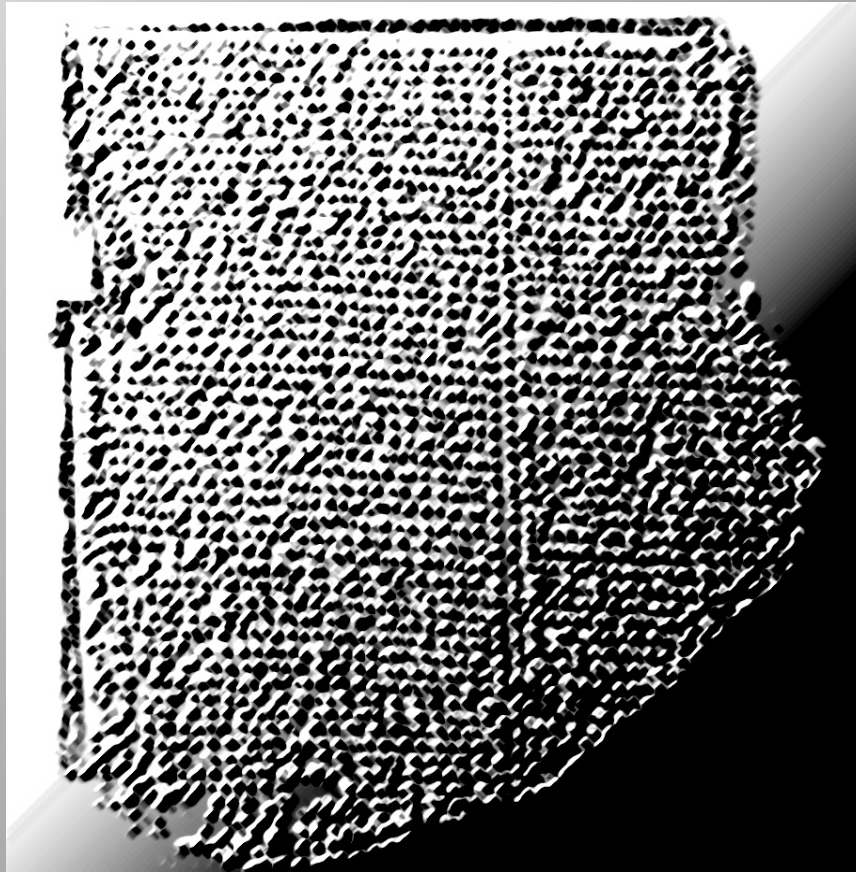


Université de Montpellier
Faculté de Pharmacie





1857 : Découverte de 12 tablettes d'argile en akkadien contenant 3500 vers. Datées de plus de 4500 ans!!
3 Décembre 1872 : Georges Smith décrypte la Xième tablette au British Museum

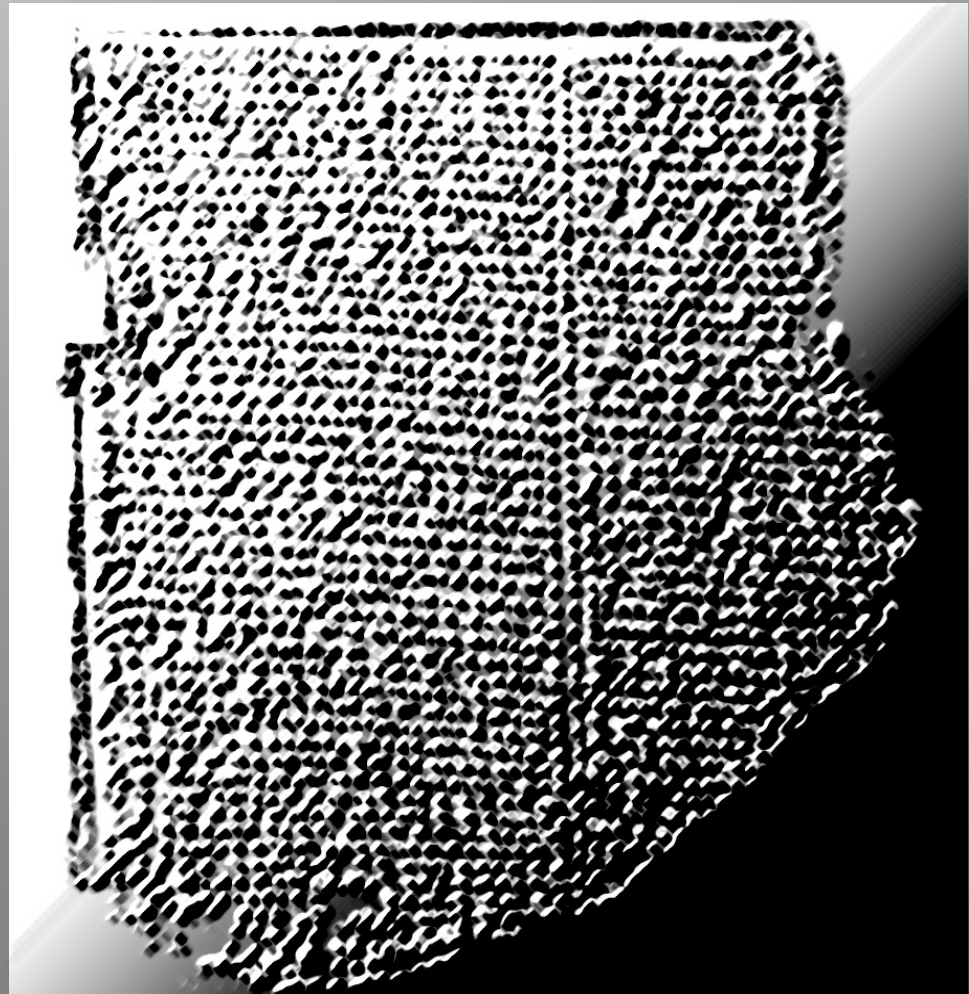
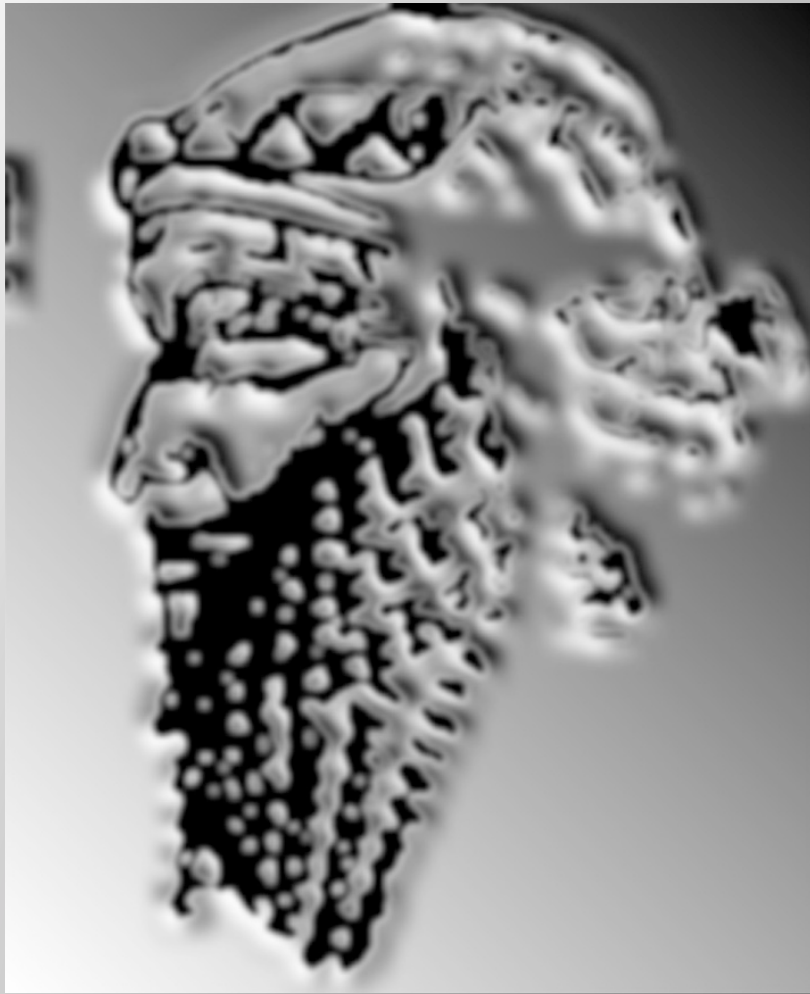


Onzième tablette de l'épopée de Gilgamesh conservée au British Museum de Londres et décrivant la rencontre de Gilgamesh avec Utanapishtim ainsi que le mythe sumérien de l'Atrahasis.

**Atrahasis =
déluge**

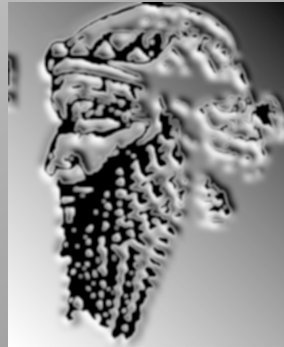


Peinture sur bois médiévale



**Gilgamesh : Roi Mythique d' Uruk (vers 2650 av. J.-C.)
+ Atrahasis et Utanapishtim
Voyage initiatique à la recherche de l' immortalité.**

La tavernière Siduri à Gilgamesh en route pour rejoindre Utanapishtim et la plante de jouvence.



« Pourquoi donc rôdes-tu Gilgamesh? La vie sans fin que tu recherches, tu ne la trouveras jamais. Quand les dieux ont créé les hommes, ils leur ont assigné la mort, se réservant l'immortalité à eux seuls. Toi, plutôt, remplis-toi la panse; demeure en gaieté jour et nuit; fais quotidiennement la fête; danse et amuse-toi, jour et nuit; accoutre-toi d'habits bien propres; lave-toi, baigne-toi, regarde tendrement ton petit qui te tient par la main, et fais le bonheur de ta femme serrée contre toi, Car telle est l'unique perspective des hommes»



**L'empereur Qin Shi Huang
(259 - 210 Av. J.C.)**

**Très connu pour la construction des premiers
2000 km de la grande muraille et pour son tombeau
refermant 6000 statues de l'armée impériale.**



Carte du monde chinois
de la fin du XV siècle
dite carte du monde et
comprenant 153
royaumes.

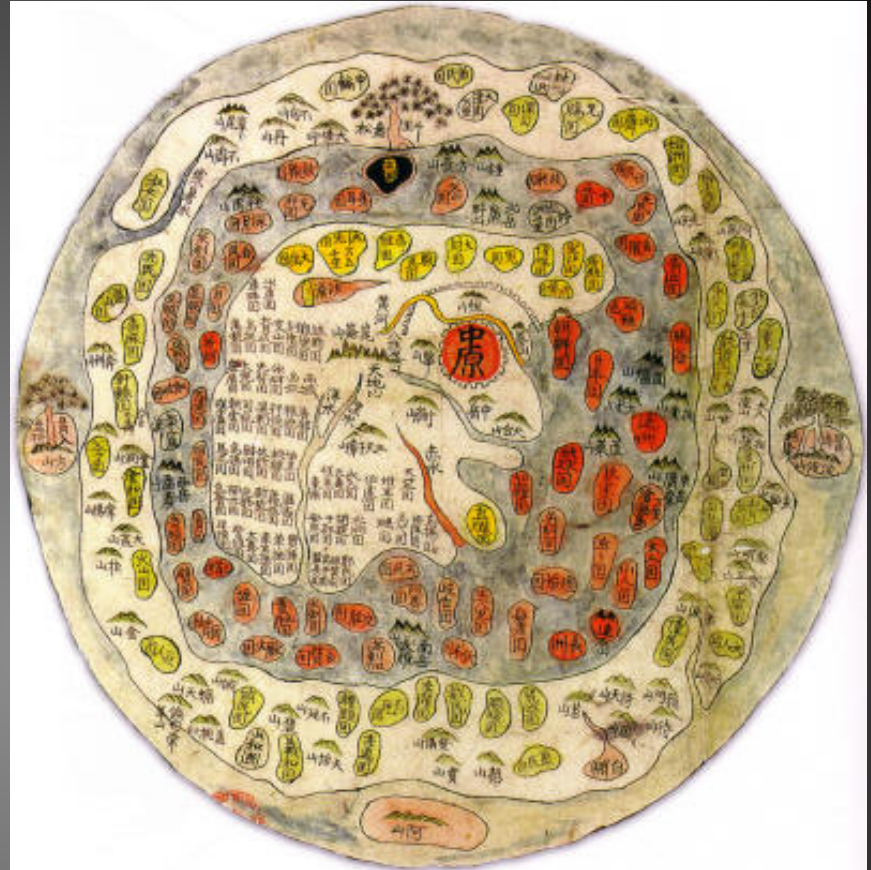
Au Nord-Est

Les royaumes de Yan et de Qi représentés par trois montagnes saintes Penglai, Fangzhang et Yingzhou abritant les immortels Xianren et la drogue d'immortalité.

« elles ne sont pas éloignées des hommes mais, par malheur, lorsque l'on est sur le point d'y arriver, alors le bateau est ramené en arrière par le vent et s'en écarte.. »



**Qin Shi Huang et
Xu Fu (alchimiste)**



Des expéditions

Wu (5 avant J.-C.- 57 après J.-C., de la dynastie Han, 206 avant J.-C. – 220 après J.-C.), **Wei** (378-343), **Xuan** (342-324) et **Zhao de Yan** (311-279).



**Un savant alchimiste
Ge Hong (343 Av. J.C.)
(葛洪)**

« le vieillard immortel »

Baopuzi, Alchimie, Immortalité, taoïsme

Ge Hong (葛洪) et l'Or potable

Les potions :

De la « **graisse de Dragon** », de la « **filles pourpre** » et du « **liquide mystérieux** ». Ce mélange a été interprété par Joseph Needham comme étant un mélange de cyanure d'or et de cyanure de potassium.

Et autres « **fleur d'élixir** » dans lequel on recense souvent l'argent, le magnésium, le plomb, le cuivre, l'étain, le nickel le fer, l'antimoine et du Miel.

1000 elixirs recensés en 1968, Nathan Sivin

Des Empereurs

Jianjing (1522-1566) de la dynastie Ming (1368-1644) mourut des suites de l'ingestion d'une dose mortelle d'arsenic.



**Un explorateur espagnol malheureux.
Juan Ponce de León (1460-1521)
et la fontaine de jouvence**



Printemps 1512 Porto Rico direction la Floride

De l'endocrinologie aux greffes glandulaires contre le vieillissement.



**L'Académicien et « l'élixir de Brown-Séquard »
Charles-Édouard Brown-Séquard
(1817-1894)**



Précurseur des recherches sur les hormones, il succède en 1878 à Claude Bernard à la chaire de médecine expérimentale du Collège de France.

Du 15 au 30 Mai 1889, il a 72 ans, il s'injecte à six reprises (sous-cutanées) des extraits de testicules de chien et de cobayes fraîchement sacrifiés.

Le 1^{er} Juin il présente un rapport scientifique devant la Société de Biologie de Paris.

(Comptes rendus de la Société de biologie, 1889, 41: 415-422) et Archives de physiologie normale et pathologique ("Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicule d'animaux". Archives de physiologie normale et pathologique, Paris, 1889, 5, série. 1, 651-658).

De l'endocrinologie aux greffes glandulaires contre le vieillissement.

Serge Abrahamovitch Voronoff



Chirurgien, Physiologiste
(Russie 10 juillet 1866-
3 septembre 1951 après une crise
cardiaque suite à une chute dans la
baignoire dans un Palace de Lausanne)

Réflexions sur les effets de la castration des eunuques (1898, le Caire) :

« ...Leur aspect me frappa vivement : Très hauts sur jambes, crânes petits, figures glabres, sans barbes ni moustaches, obèses pour la plupart, joues pendantes, seins volumineux, bassins élargis, ils avaient l'aspect de vieilles femmes. Musculature flasque, démarche et mouvements lents, gencives et sclérotiques décolorées, tous dénotaient des êtres faibles, mous, anémiés. »

Conclusion : « Chacun, eu égard, bien entendu, aux qualités qu'il tient de l'hérédité ou de l'éducation, vaut à chaque époque de sa vie ce que valent ses testicules .»

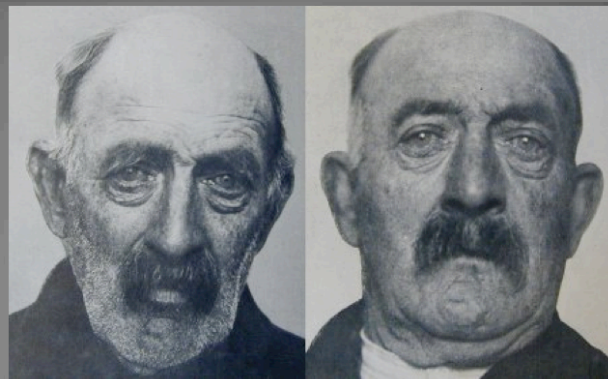
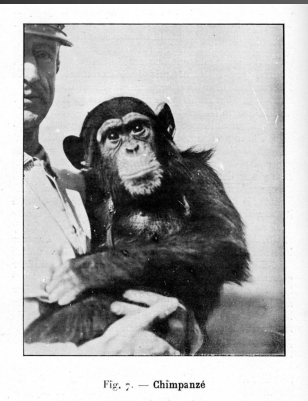


Serge Voronoff

A la suite des travaux de Brown-Séguard et dès 1889, Voronoff vas s'injecter des tissus de testicules de Chien et de Cobaye sous la peau sans donner les résultats attendus. Il vas toutefois persévérer...

De 1917 à 1926 il va pratiquer près de 500 transplantations sur des moutons, chèvres et aussi un taureau...

21 Juin 1920 il pratique la première greffe de testicules de Singe sur un Homme.



Homme de 73 ans, de l'hospice des vieillards de Douera (Algérie), avant la greffe en 1924 (cliché de gauche) et un an après (cliché de droite).

(In, Serge Voronoff, Etude sur la vieillesse et le rajeunissement par la greffe, Doin, Paris, 1926)

Au début des années 1930, plus de 500 hommes avaient été traités en France par sa technique de rajeunissement, et des milliers d'autres encore de par le monde, à tel point qu'une clinique dédiée fut construite à Alger.



LA CLINIQUE



Prof. Dr. med. Paul Niehans

Clinique Paul Niehans SA
Qual Perdonnet 3
CH - 1800 Vevey
Suisse
Tel : +41 (0)21 922.62.42
Fax : +41 (0)21 922.61.53
Infos@paulniehans.ch



HIGH TECH CELLULAR COSMETICS



PAUL NIEHANS
SWITZERLAND



[CONTACT]

SITE UNDER CONSTRUCTION







Charles VIII
1483 (Valois)



Louis XII
1498



François Ier
1515



Henri II
1547



François II
1559



Charles IX
1560



Henri III
1574



Henri IV
1589 (Bourbons)



Louis XIII
1610



Louis XIV
1643



Louis XV
1715



Louis XVI
1774



Sacre de Napoléon
1804



Charles X
1824



Louis-Philippe 1er
1830



Louis-Napoléon_Napoléon III
1848



Mollusque bivalve ou Cyprine
Arctica islandica ([Linnaeus, 1767](#))

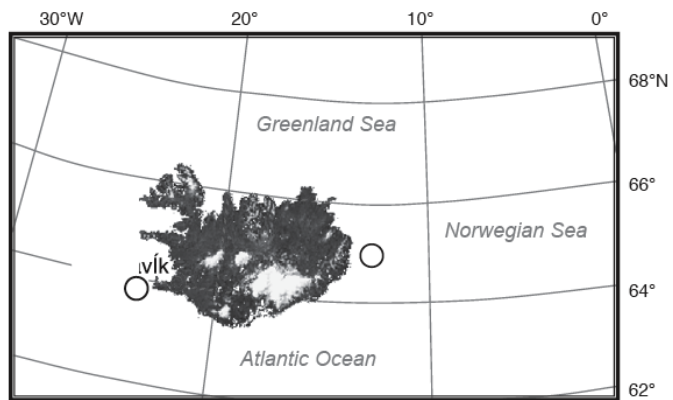
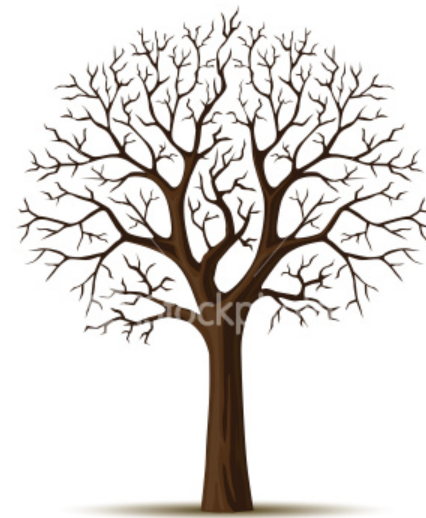
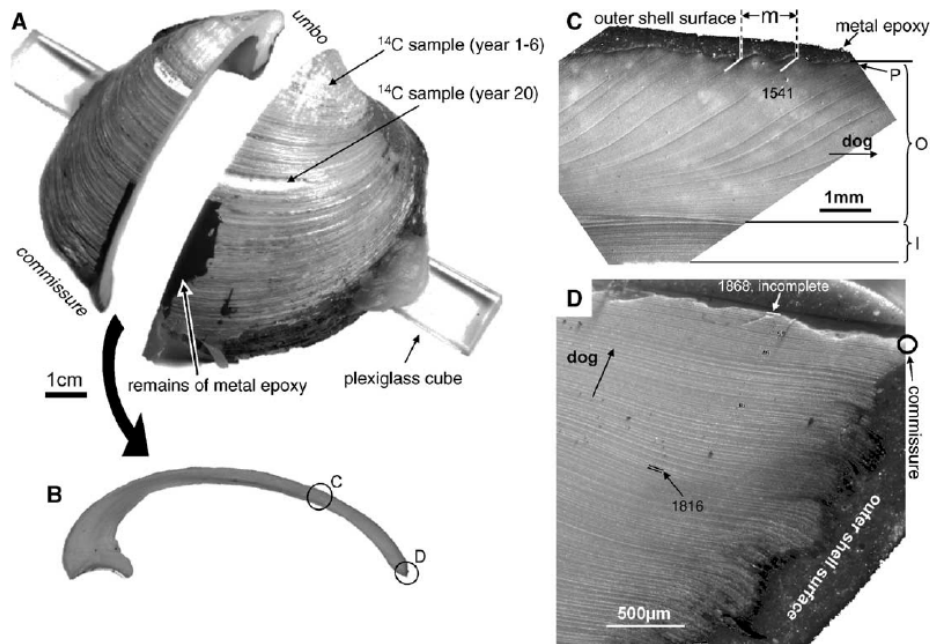
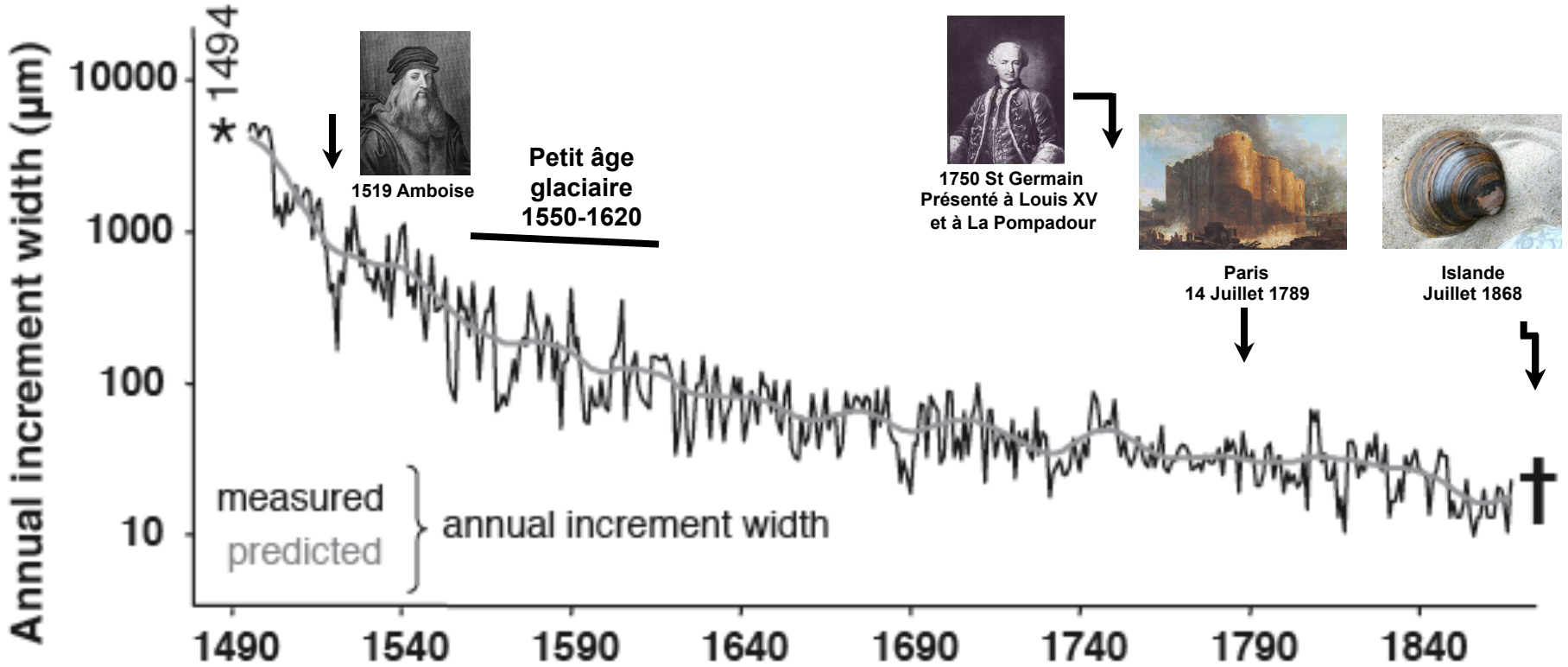
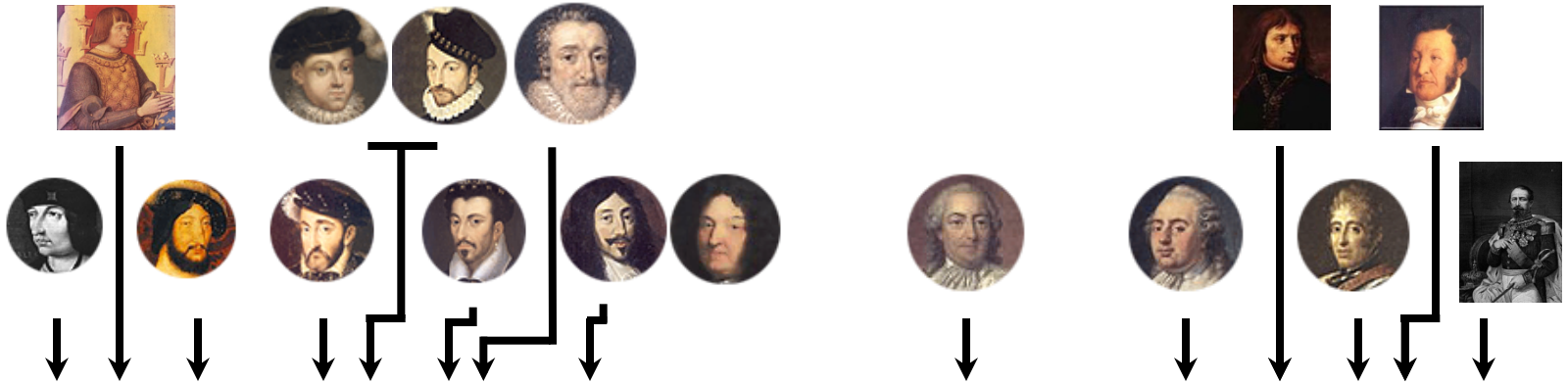


Fig. 1. Map showing approximate sample locality of the *A. islandica* specimen NE of Iceland or SW of Reykjavik (circles).



Juillet 1868



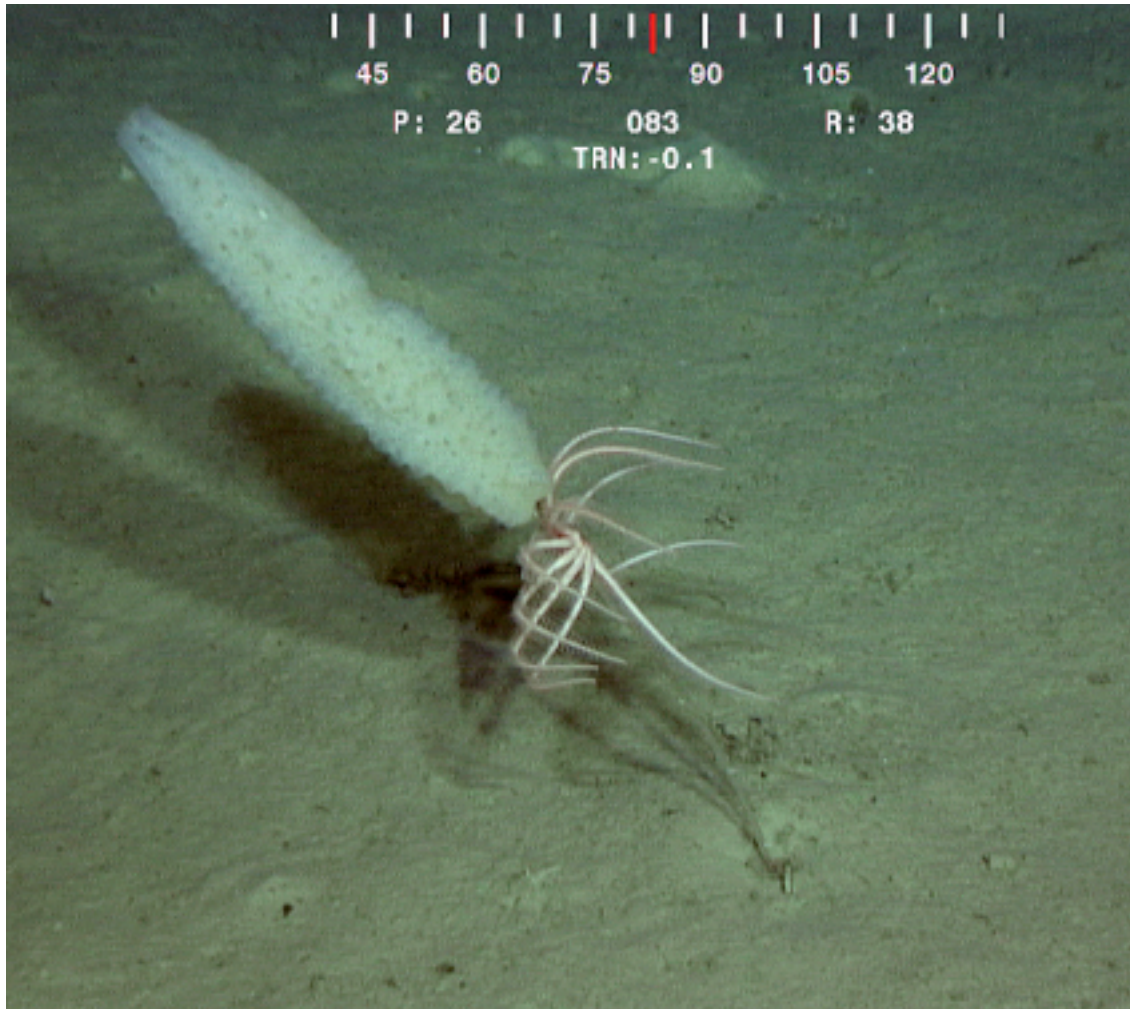


374 ans !

Time (yr AD)



1996 – 1110m

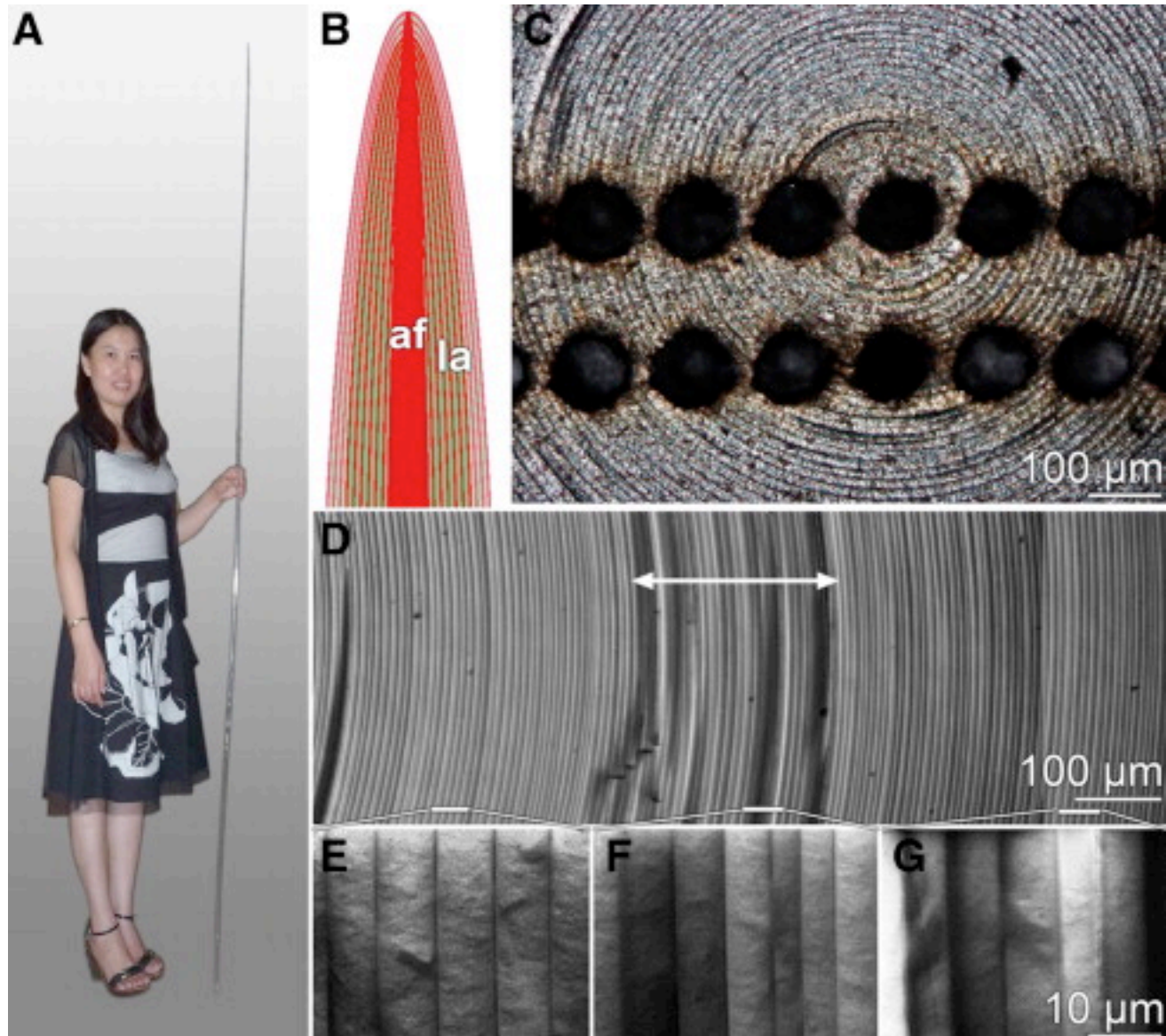


Monoraphis chuni

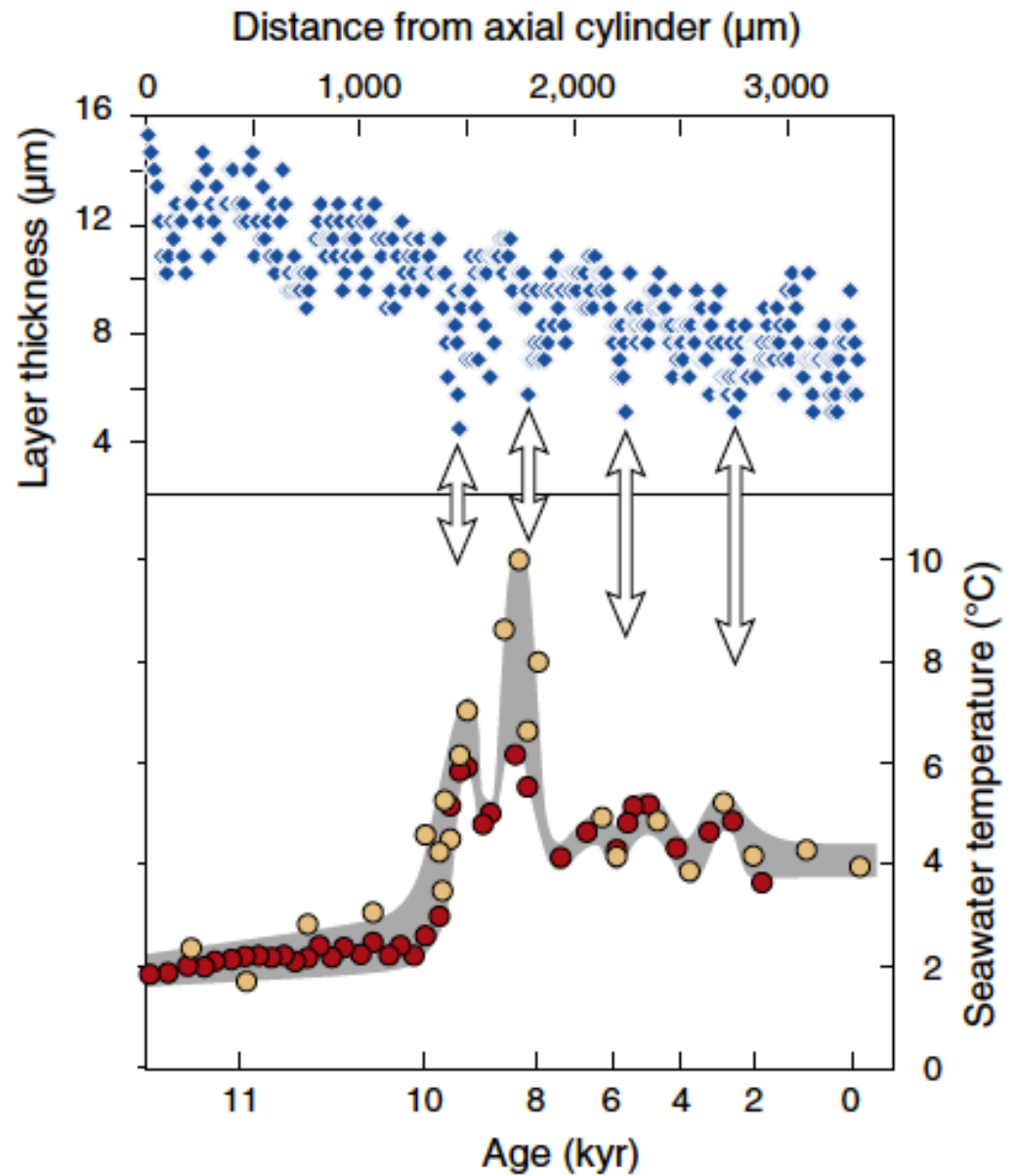


Skeleton of the glass sponge *Monorhaphis chuni* in the hands of Xiaohong Wang. The more than two meters long silica skeleton is flexible and resembles a fiberglass rod.

© Werner E. G. Müller, University Medical Center Mainz



11 000 ans !



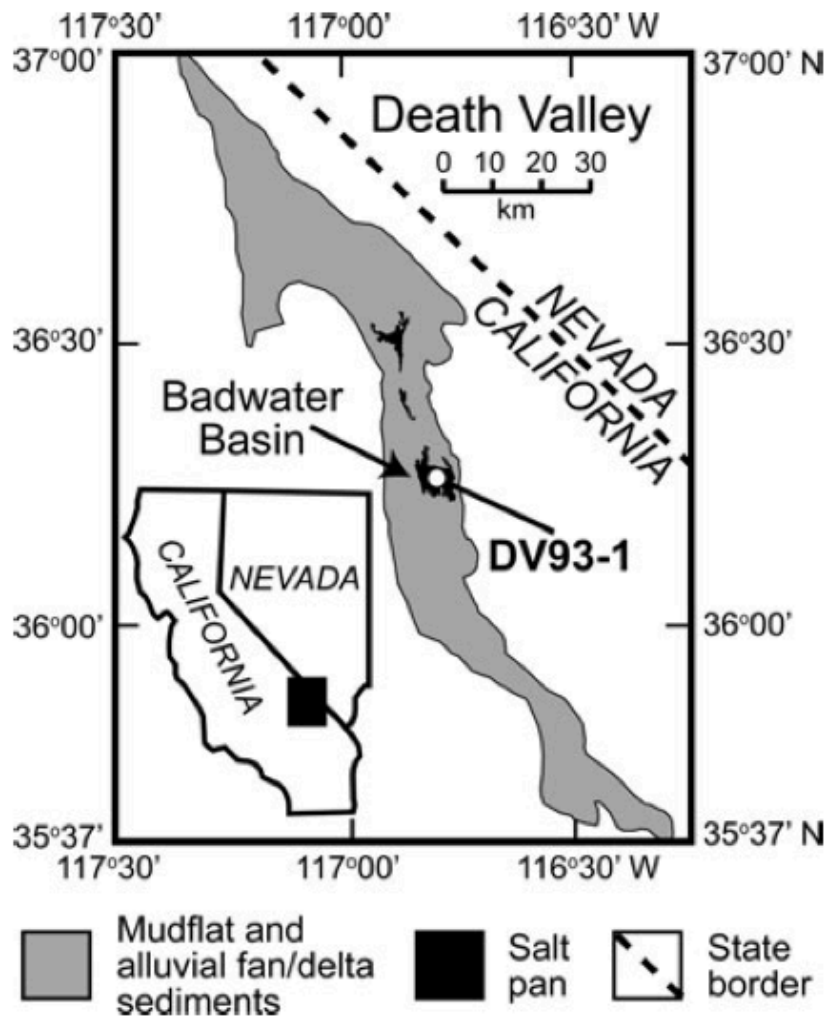


Fig. 1. Map of Death Valley, California. The Death Valley salt core (DV93-1) was drilled in the middle of Badwater Basin.

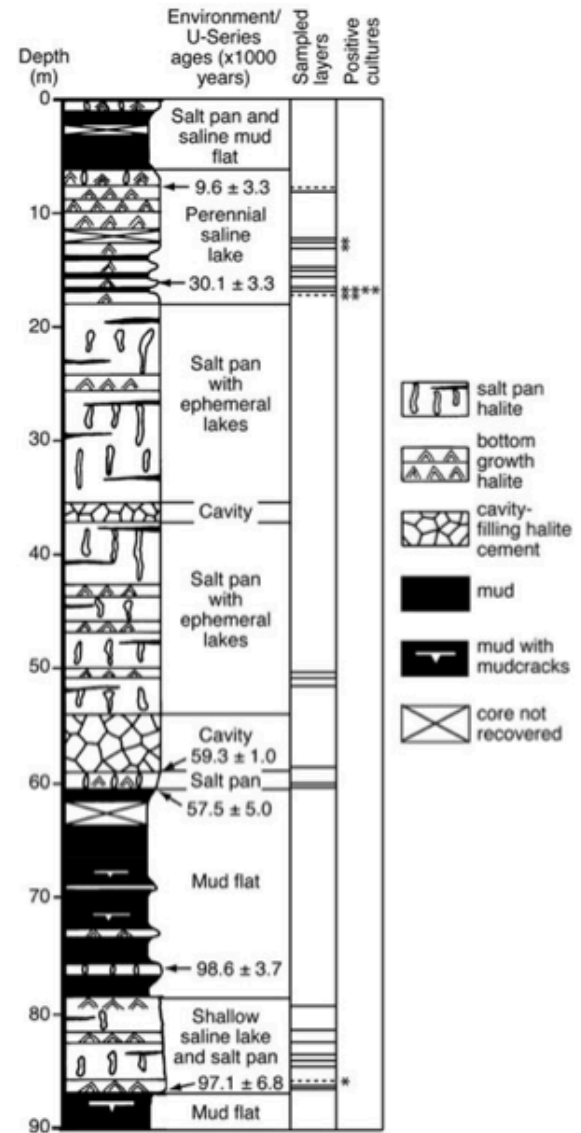


Fig. 2. Stratigraphic column of the Death Valley core from 0 to 90 m (0–100 000 years old) with U-series ages, interpreted

22 000 – 34 000 ans !

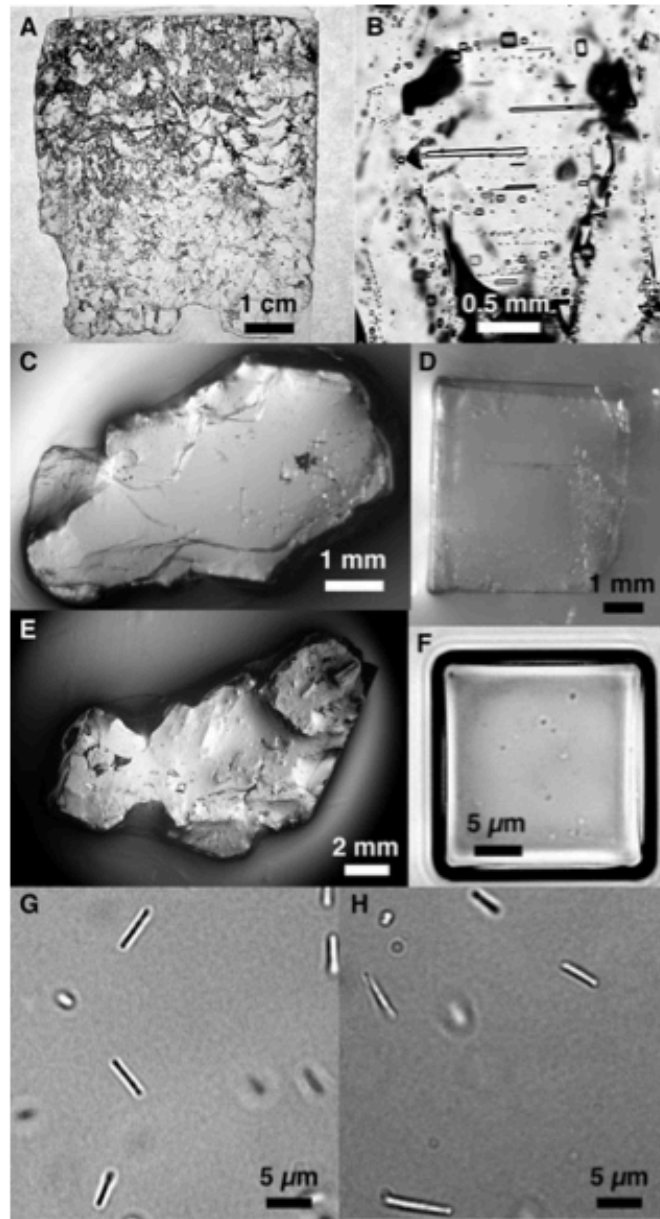


Fig. 5. Photomicrographs of halite 17.6 m (34 000 years old), Death Valley core.

A. Thin section shows clear bottom growth halite.

B. Primary fluid inclusions parallel to crystal growth faces of an upward widening bottom growth halite crystal. Some fluid inclusions have elongate, tubular shapes.

C. Crystal that yielded DV582A-1.

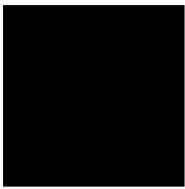
D. Crystal that yielded DV582B-3.

E. Crystal that yielded DV582c2 and DV582c4.

F. Miniaturized cocci (< 1 μm across) in a fluid inclusion. Not all prokaryotes are photographed in the plane of focus.

G. Wet mount of DV582A-1 in PGB medium (4.3 M NaCl).

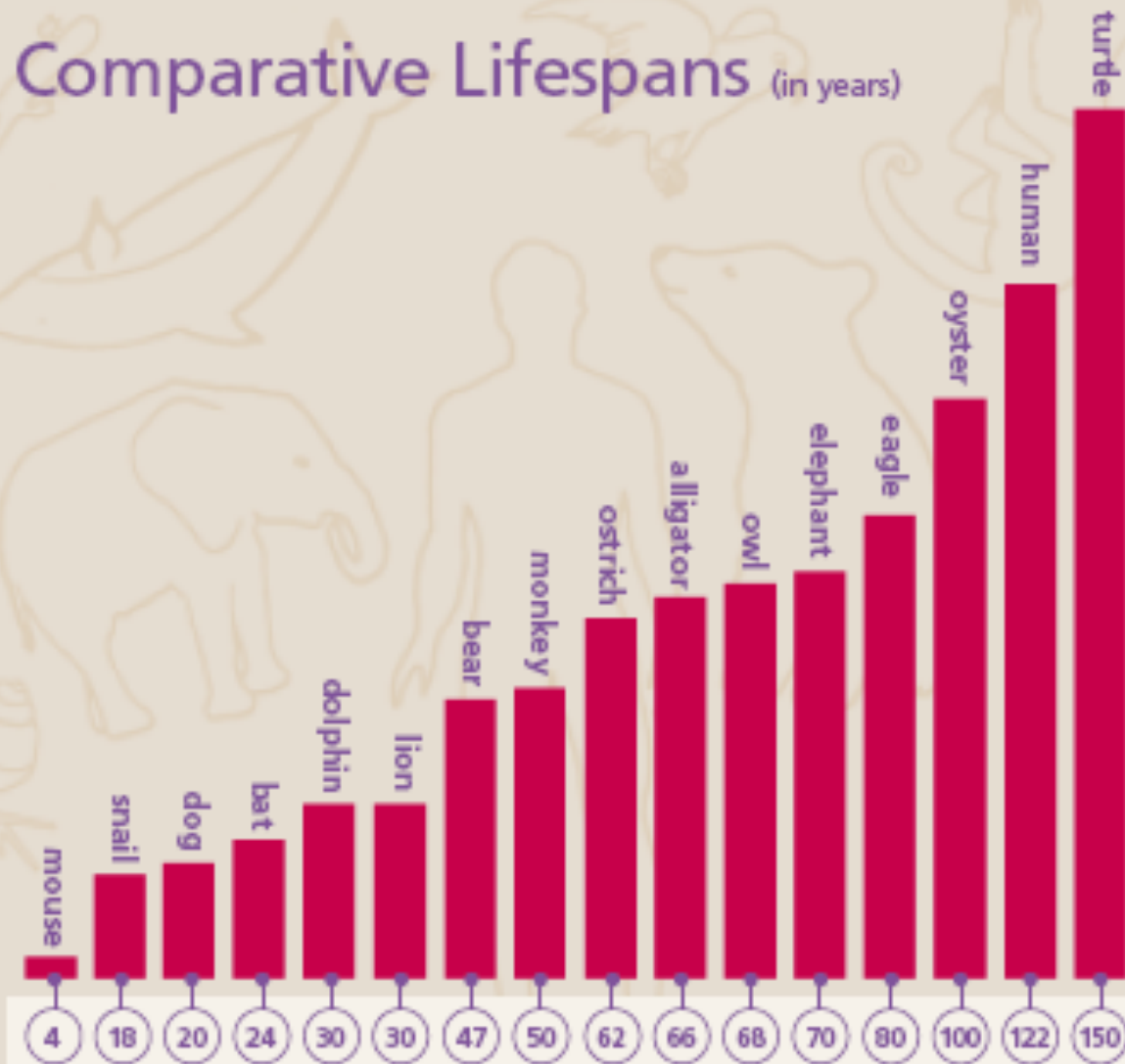
H. Wet mount of DV582B-3 in PGB medium (2.9 M NaCl). No wet mounts were available for clones, DV582c2 and DV582c4.

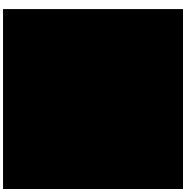




Mme Jeanne Calment née le 21 février 1875 à Arles (Bouches-du-Rhône) et morte le 4 août 1997 à Arles à l'âge de 122 ans, 5 mois et 14 jours

Comparative Lifespans (in years)





16 ans

13 ans

16 ans



Brooke Greenberg
Baltimore, MD, USA

Carly Greenberg
Baltimore, MD, USA



Ashley Hegi
Calgary, Ca, USA
(passed away on
April 21, 2009)

TIMESONLINE

May 9, 2010

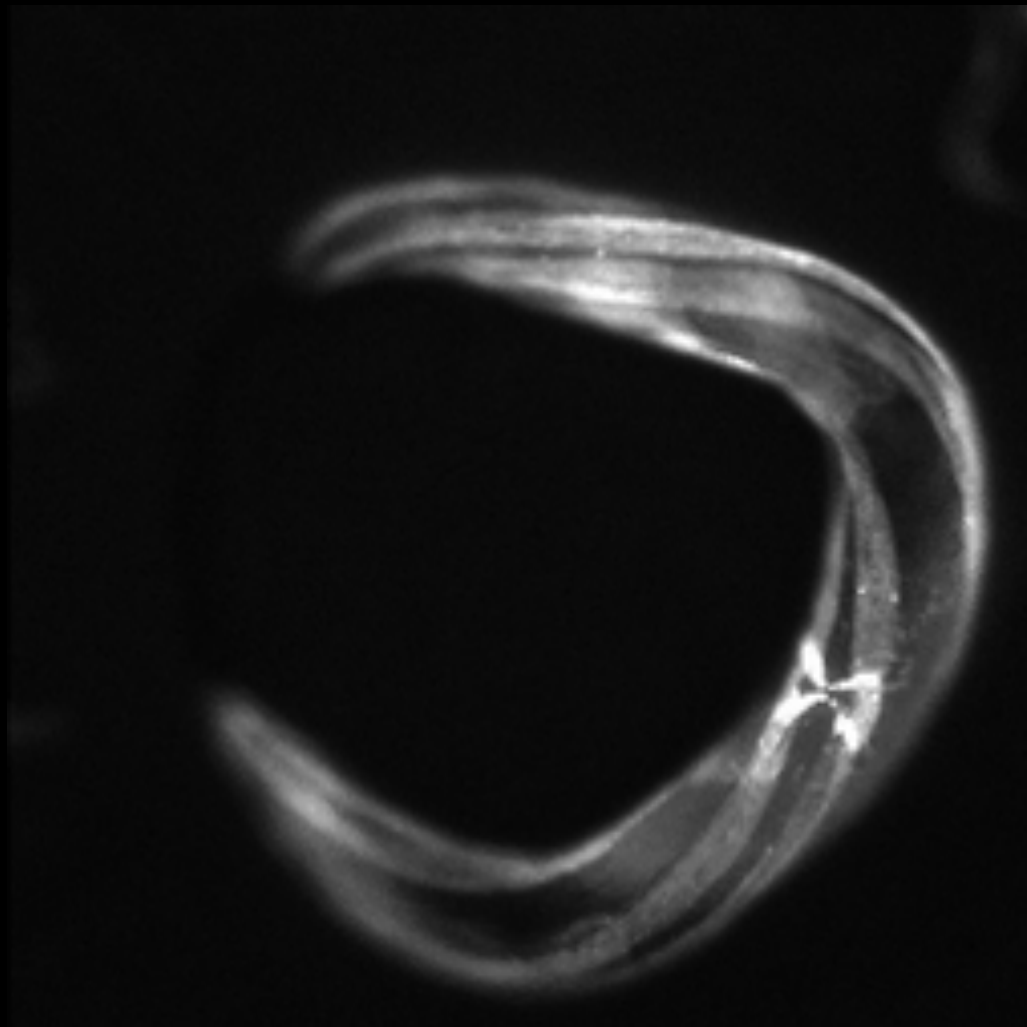
Girl frozen in time may hold key to ageing

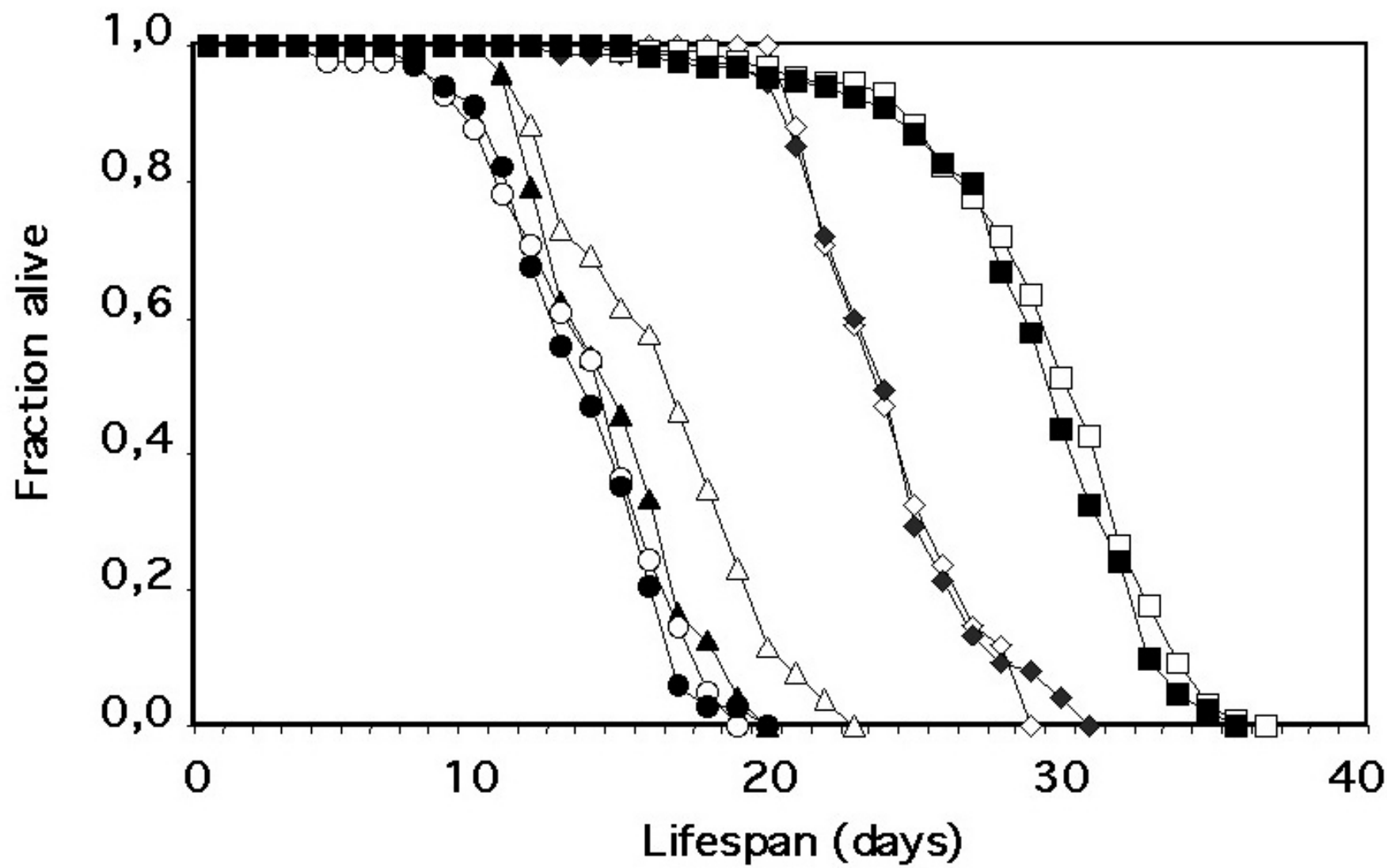
American scientists are keenly studying the DNA of a 17-year-old girl who still has the body and behaviour of a baby



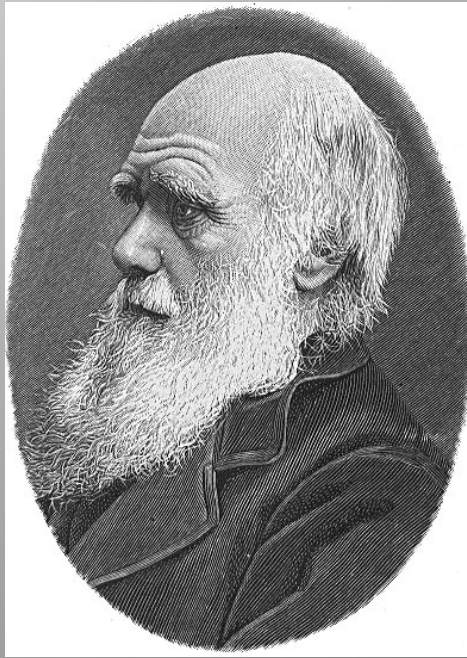


Caenorhabditis elegans





THEORIES

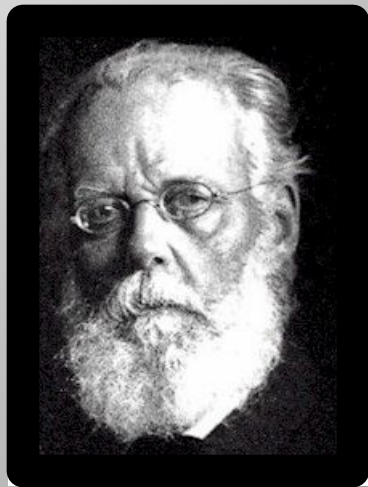


**« Aucune loi ne semble déterminer la
durée d'existence d'une espèce
donnée. »**

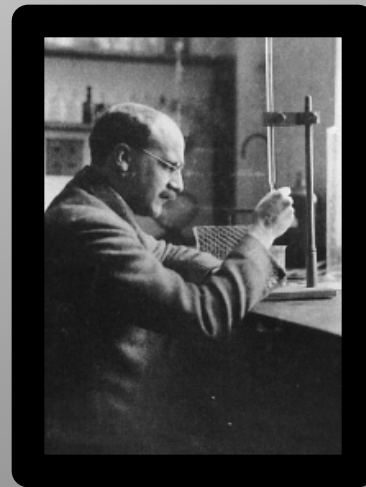
**Darwin dans l'origine des espèces, chapitre sur
les extinctions**



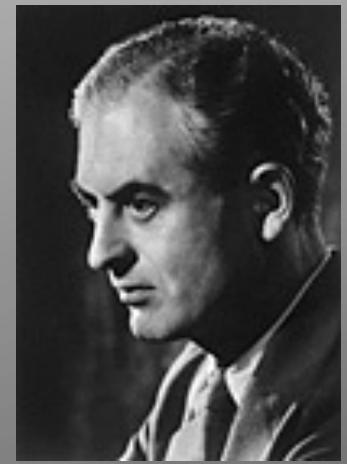
Pearl (1879-1940)



Weismann (1834-1914)



Haldane (1882-1964)



Medawar (1915-1987)



Williams 1957



Comfort (1920-2000)



Kirkwood 1999

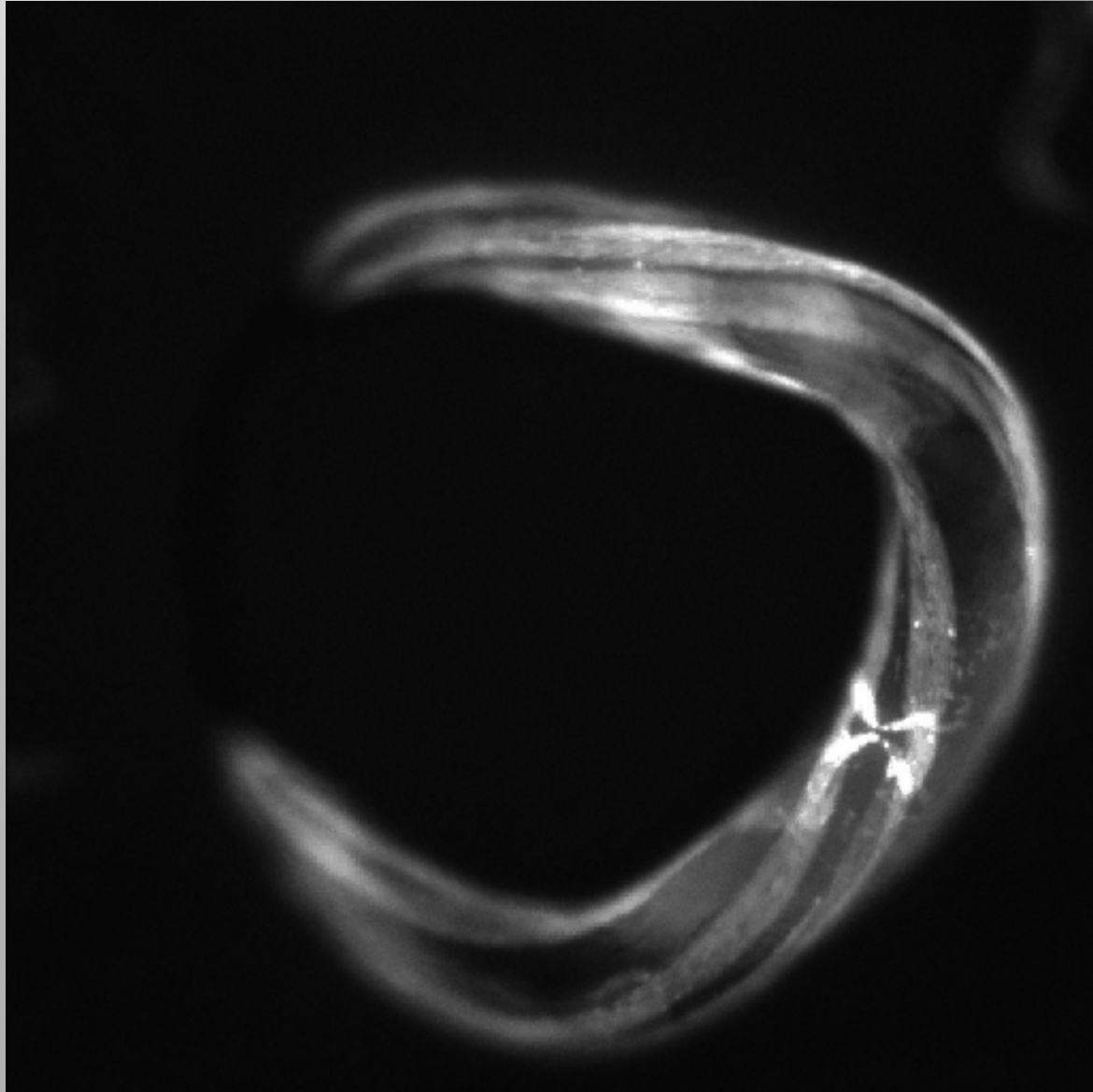


Harman 1956

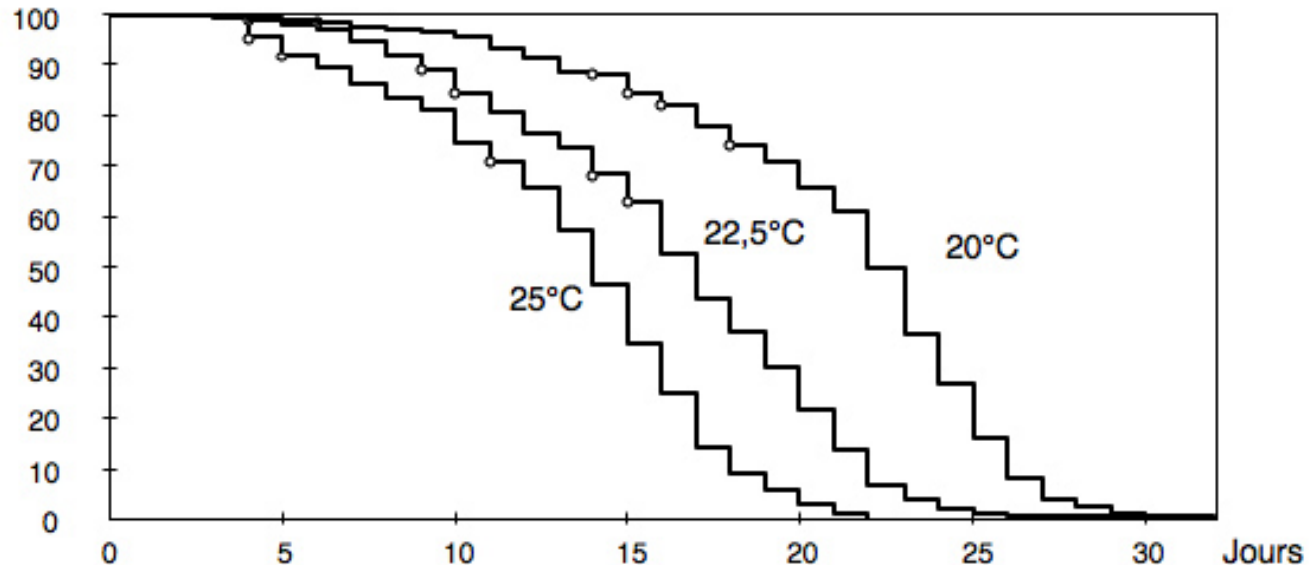


**La théorie du rythme de vie ou
« the rate-of-living theory of aging »
Raymond Pearl (1879-1940)**

Caenorhabditis elegans

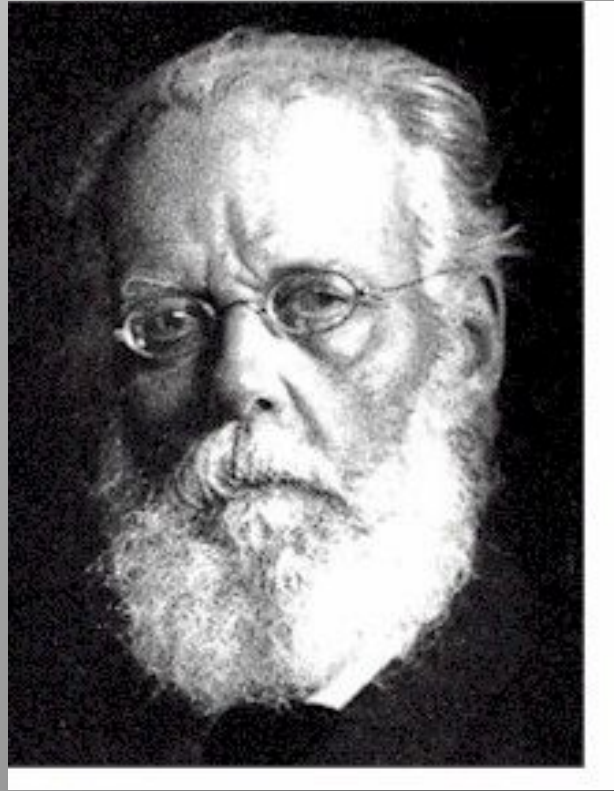


Pourcentage
d'individus vivants



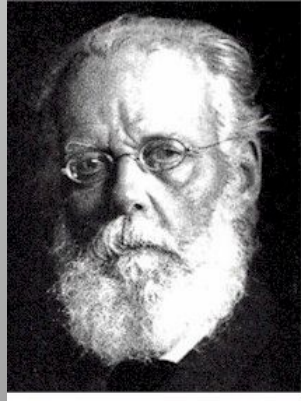
Exemple d'impact de la température d'élevage sur la longévité d'une population de près de 2800 Nématodes *Caenorhabditis elegans*. On note clairement une augmentation de la durée de vie à mesure que la température diminue.

théories évolutionnistes ou « the evolutionary senescence theory of aging ».



**August Weismann
(1834-1914)**

**Publie en 1882, année de la mort de Darwin :
A propos de la durée de la vie.**



« Des individus usés sont non seulement sans utilité pour l'espèce, mais ils sont même nuisibles, car ils prennent la place de ceux qui sont sains [...]

La vie d'un individu théoriquement immortel serait raccourcie, par l'effet de la sélection naturelle, de la durée [de vie] qui est inutile à l'espèce.

J.B.S. Haldane et la maladie de Huntington.



**J.B.S Haldane
(1882-1964)**

**La théorie de l'accumulation des mutations ou « the mutations accumulation theory of aging »
1951**



**Peter Medawar
(1915-1987)**



Conférence en 1951 intitulée :

Un problème non résolu en biologie

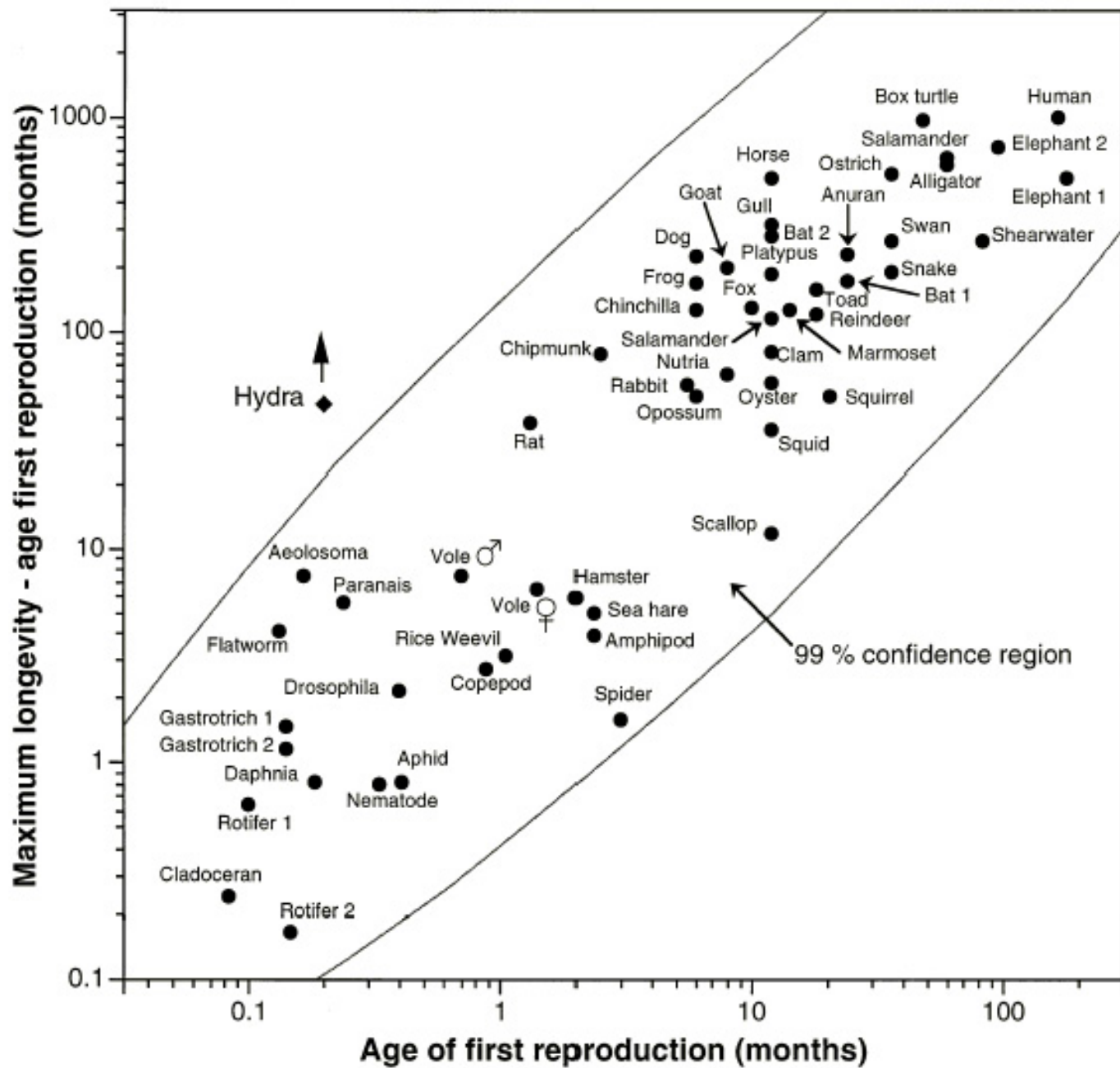
Le succès évolutif d'une espèce (survie et fécondité) n'est pas affecté à la condition que le vieillissement et la mort surviennent après la période de reproduction. A l'inverse de l'idée de Weismann ici le vieillissement et la mort n'ont aucune utilité ou inutilité du moment que leur apparition est post-reproductive.



Le vieillissement est lié à l'hérédité, à la présence de « gènes de vieillissement ». Ils se sont propagés sans conférer ni avantage, ni désavantage et donc neutres. Ils sont « invisibles » à la sélection naturelle.

On peut réconcilier l'existence du vieillissement avec la théorie darwinienne de l'évolution à la condition de ne pas en faire un produit de la sélection naturelle.

L'influence de la sélection naturelle s'est exercée dans le domaine temporel favorisant un décalage entre l'âge de reproduction et l'âge auquel commence le vieillissement.





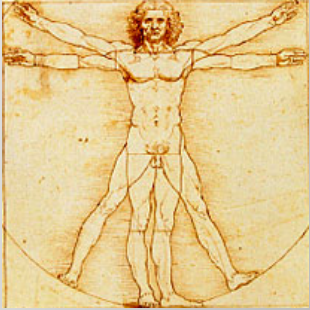
Le vieillissement résulterait de l'accumulation progressive de mutations aléatoires.

Mais ces mutations aléatoires doivent être différentes d'une espèce à l'autre impliquant que les mécanismes en jeu devraient être différents chez les différentes espèces!

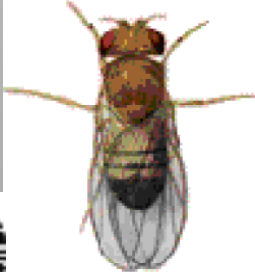
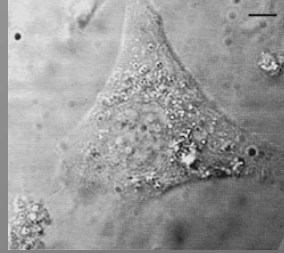
?



?

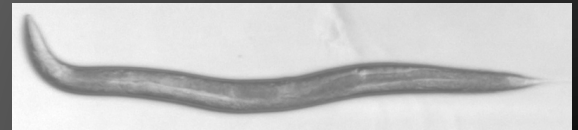


?



?

?





Y aurait-il autant de manière de vieillir que d'espèces?

A suivre...

La théorie de la pléïotropie antagoniste ou « the antagonistic pleiotropy theory of aging ». 1957



Le Professeur George C. Williams.

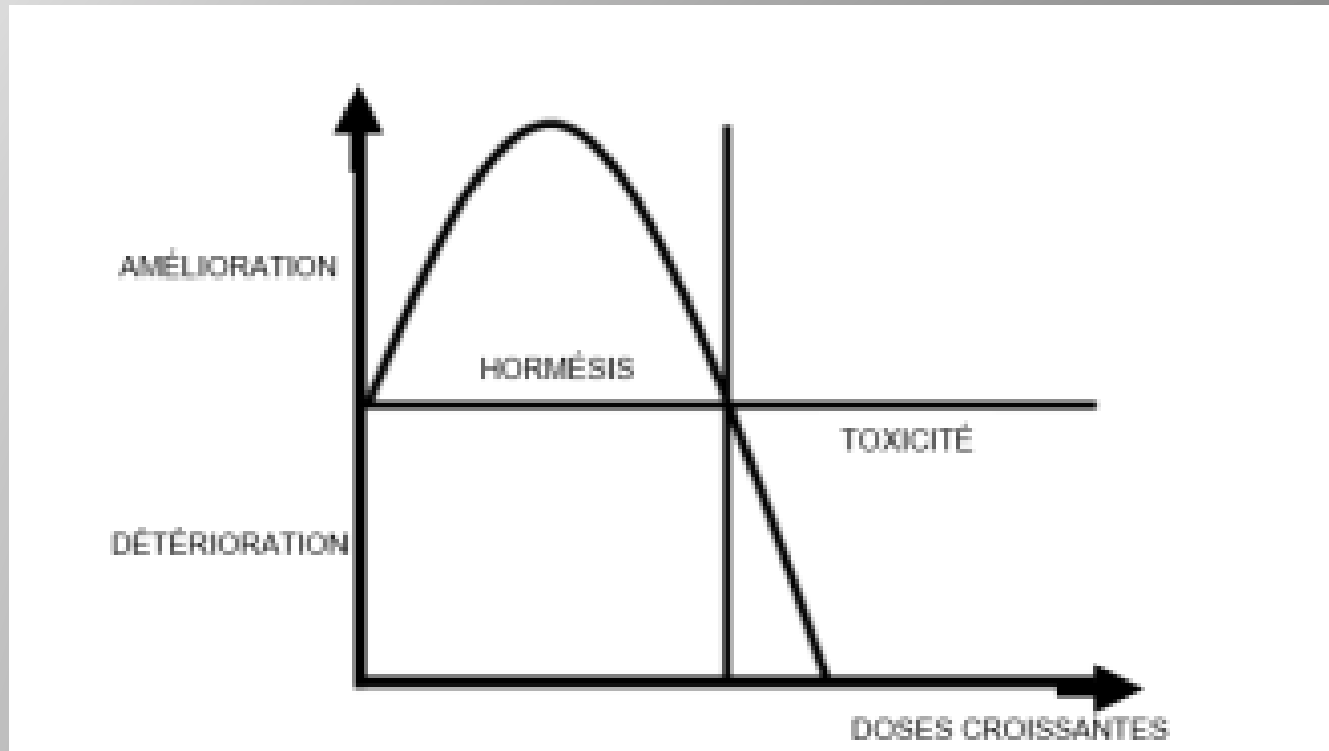


Notion de gènes aux effets pléiotropes ou pléiotropie.

Le vieillissement serait la conséquence malheureuse d'une adaptation favorable, plus tôt, au cours de la vie de l'individu.

Problème: Pas de gène connu doté de ces caractéristiques en dehors de dérégulations expérimentales

La théorie des stress environnementaux et de l'hormésis ou « the ecological stress theory of aging and hormesis ».



Courbe d'effet dose-réponse d'un traitement présentant un effet hormétique. Dans le cas de l'observation de l'effet d'un traitement sur la longévité, de faibles doses ont un effet bénéfique tandis que, de plus fortes doses on un effet négatif sur la longévité (d'après Gems et al., Cell Metabolism, 2008).

Alex Comfort et les débuts de la gérontologie expérimentale.



Alex Comfort (1920-2000)

Encourage les recherche expérimentales sur le vieillissement. Crée en 1965 la première revue sur ce sujet « Experimental Gerontology ».

Alex Comfort (1920-2000)



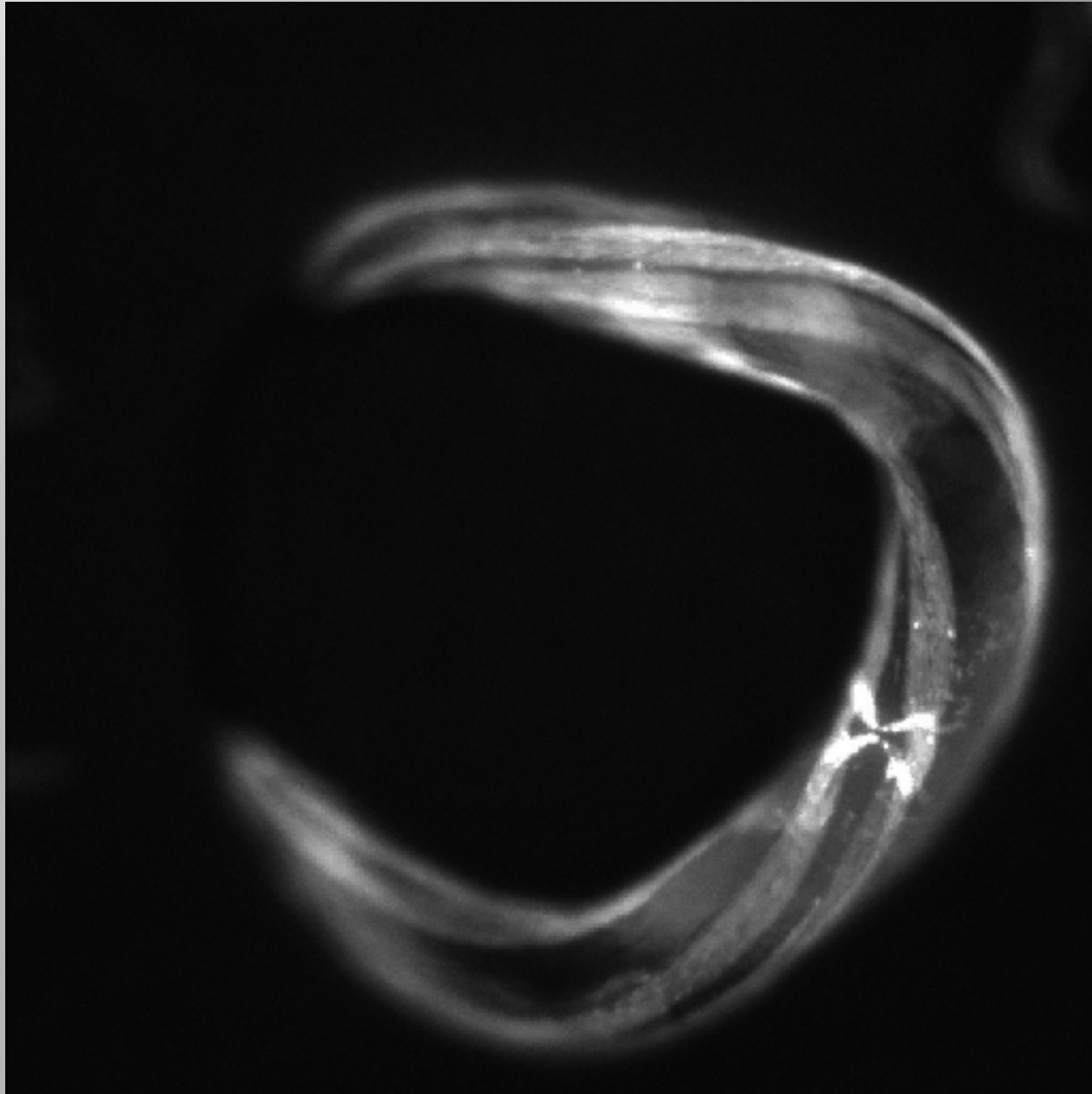
Discours en 1984 à Brookhaven (USA) lors d' un colloque de biologie moléculaire.

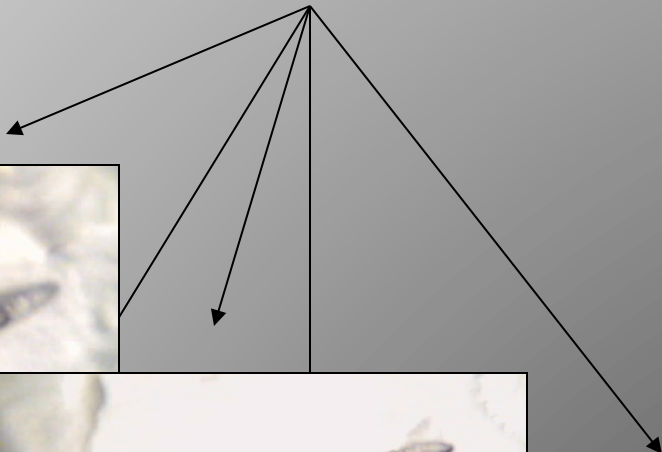
« L' institutionnalisation (les maisons de retraite) a été un très grand mal [...] Le vieillissement n' a pas plus de signification que n' en a le concept de race [...] La meilleure façon de prendre en charge le vieillissement est d' arrêter de le traiter comme un problème et de commencer à l' envisager comme une ressource »

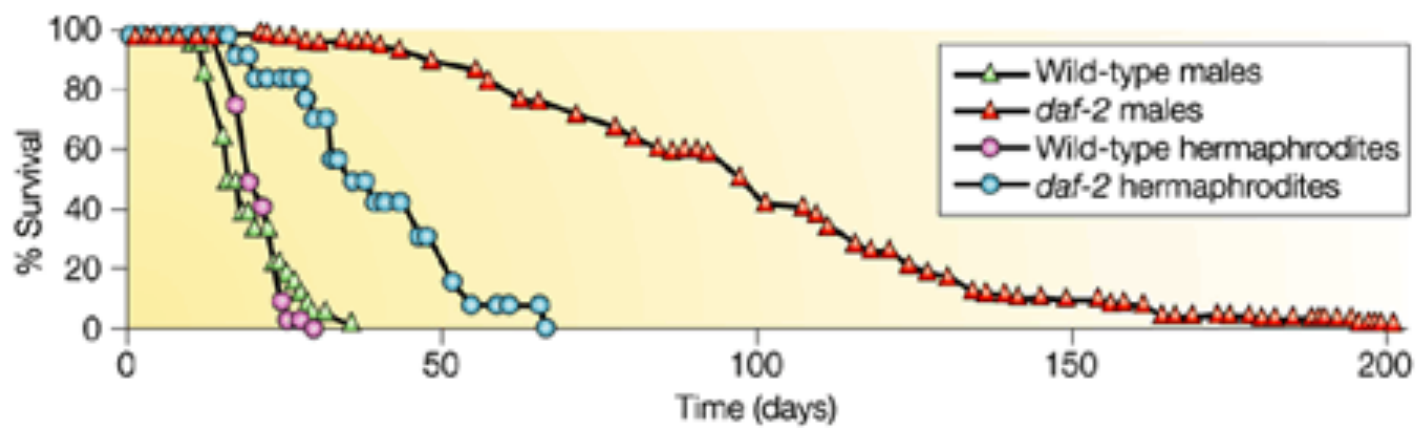


**La théorie du système neuroendocrinien ou
« the neuroendocrine hypothesis of
aging ».**

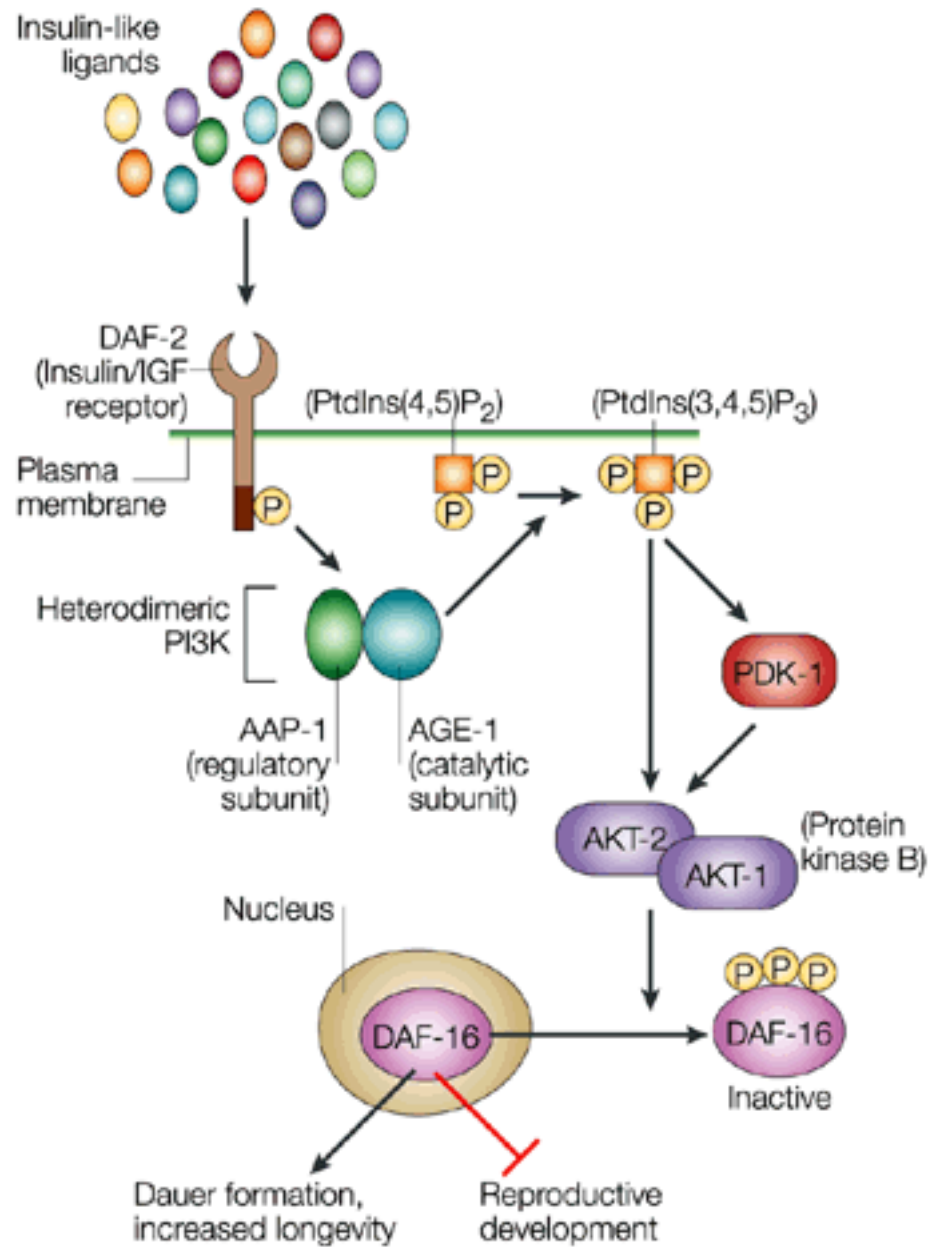
Caenorhabditis elegans





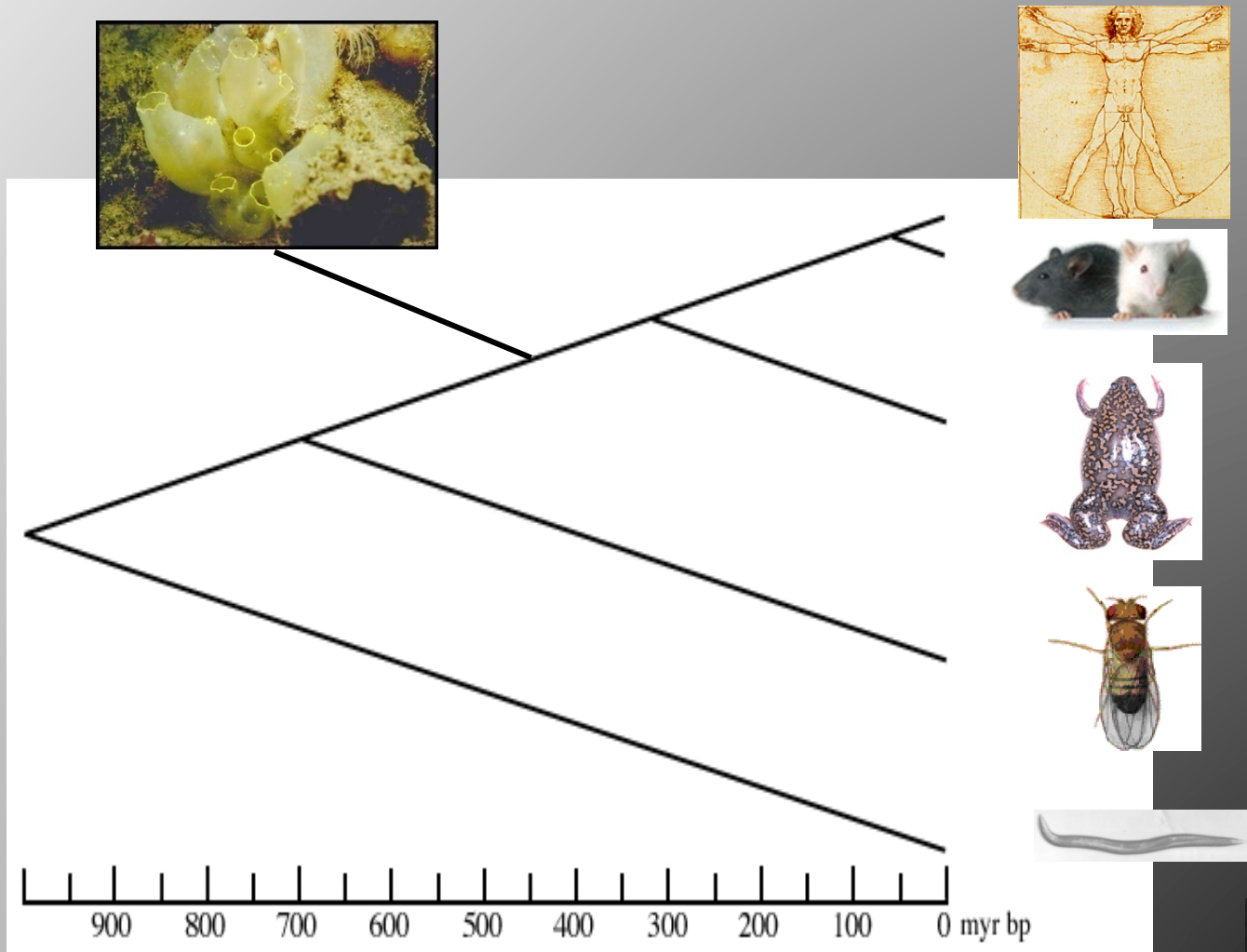


a



Gerontogenes

gene	chromosome	life span/WT	Longevity reference	Comment
age-1	II	1.6	Klass 1983, Friedman & Johnson 1988	
age-2	I	1.2	Yang and Wilson, 1999	longer-lived at higher temperature
age-n			Keightley et al., 2000	
age-n(a)			2000 East Coast <i>C. elegans</i> Meeting abstract 136	suppressor of daf-16 shortivity
age-n(b)			2000 East Coast <i>C. elegans</i> Meeting abstract 136	suppressor of daf-16 shortivity
che-2	X	1.4	Apfeld & Kenyon 1999	
che-3	I	2	Apfeld & Kenyon 1999	
che-11	V	1.4	Apfeld & Kenyon 1999	
che-13	I	1.3	Apfeld & Kenyon 1999	
clk-1	III	1.4	Lakowski & Hekimi 1996	
clk-2	III	1.1	Lakowski & Hekimi 1996	
clk-3	II	1.2	Lakowski & Hekimi 1996	
ctl-1	II		Taub et al., 1999	required for age-1 Age but not for twp-1 Age
daf-2	III	2	Kenyon 1993	
daf-5	II		2000 East Coast <i>C. elegans</i> Meeting abstract 43	only one allele was Age
daf-6	X	1.3	Apfeld & Kenyon 1999	
daf-10	IV	1.6	Apfeld & Kenyon 1999	
daf-12;daf-2	X	3.4	Larsen et al., 1995	strongly allele-specific
daf-19	II	1.3	Apfeld & Kenyon 1999	SOMEONE is doing chip work on daf-19
daf-21(hsp90)	V	1.5	1999 International <i>C. elegans</i> Meeting abstract 524	hsp90
daf-28	V	1.1	Malone et al., 1996	
des-1		1.6	Herndon & Driscoll, 2000	
eat-1	IV	1.3	Lakowski and Hekimi 1998	
eat-2	II	1.4	Lakowski and Hekimi 1998	
eat-6	V	1.4	Lakowski and Hekimi 1998	
eat-13	X	1.3	Lakowski and Hekimi 1998	
eat-18	I	1.4	Lakowski and Hekimi 1998	
efk-1	III	1.25	1999 International <i>C. elegans</i> Meeting abstract 830	Elongation Factor 2 Kinase homolog
gro-1	IV	1.2	Lakowski & Hekimi 1996	
ins-18	I	~1.2	Kawano et al., 2000	T28B8.3 (authors also use "Ceinsulin-1")
itt-n(a)			Walker et al., 1998a,b	
itt-n(b)			Walker et al., 1998a,b	
itt-n/HG25		1.2	Yang and Wilson, 2000	
itt-n/HG96		1.5	Yang and Wilson, 2000	
itt-n/HG246		1.3	Yang and Wilson, 2000	
mec-8	I	1.6	Apfeld & Kenyon 1999	
old-1	II	2	Murakami and Johnson 1998	
osm-1	X	1.4	Apfeld & Kenyon 1999	
osm-3	IV	1.6	Apfeld & Kenyon 1999	
osm-5	X	2.2	Apfeld & Kenyon 1999	
osm-6	V	1.6	Apfeld & Kenyon 1999	
pdk-1	X	1.6	Paradis et al., 1999	Daf-c
rad-8	I	1.3	Ishii et al., 1994	Only at 16oC
spe-10	V	1.4	Cypser and Johnson, 1999	
spe-26	IV	1.6	Van Voorhies 1992	Supressible by daf-16, but no known Daf
tax-4	III	1.9	Apfeld & Kenyon 1999	
unc-4	II	4	Gems et al., 2000	male-specific, but JC finds herms strongly ltt
unc-13	I	2.9	Gems et al., 2000	male-specific
unc-26	IV	1.5	Lakowski and Hekimi 1998	Eat phenotype
unc-31	IV	1.3	Ailon et al., 1999	Daf-c
unc-32	III	2.8	Gems et al., 2000	male-specific
unc-64	III	1.8,2.4	Ailon et al., 1999, Gems et al., 2000	NOT male-specific
unc-76	V	1.4	Gems et al., 2000	male-specific

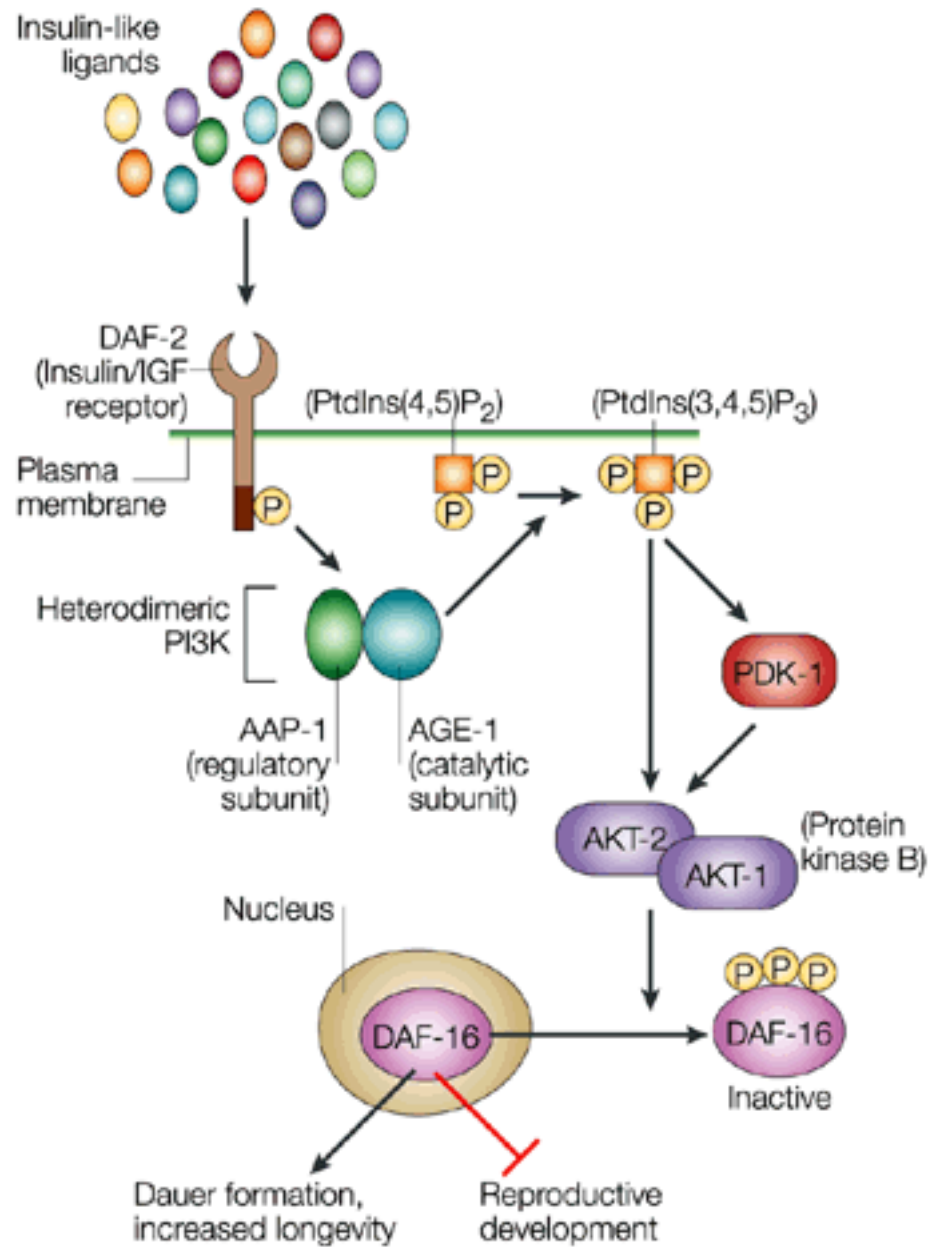


Le postulat de Medawar est remis en question ?





a



A Single *IGF1* Allele Is a Major Determinant of Small Size in Dogs

Nathan B. Sutter,¹ Carlos D. Bustamante,² Kevin Chase,³ Melissa M. Gray,⁴ Keyan Zhao,⁵ Lan Zhu,² Badri Padhukasahasram,² Eric Karlins,¹ Sean Davis,¹ Paul G. Jones,⁶ Pascale Quignon,¹ Gary S. Johnson,⁷ Heidi G. Parker,¹ Neale Fretwell,⁶ Dana S. Mosher,¹ Dennis F. Lawler,⁸ Ebenezer Satyaraj,⁸ Magnus Nordborg,⁵ K. Gordon Lark,³ Robert K. Wayne,⁴ Elaine A. Ostrander^{1*}

6 APRIL 2007 VOL 316 SCIENCE www.sciencemag.org

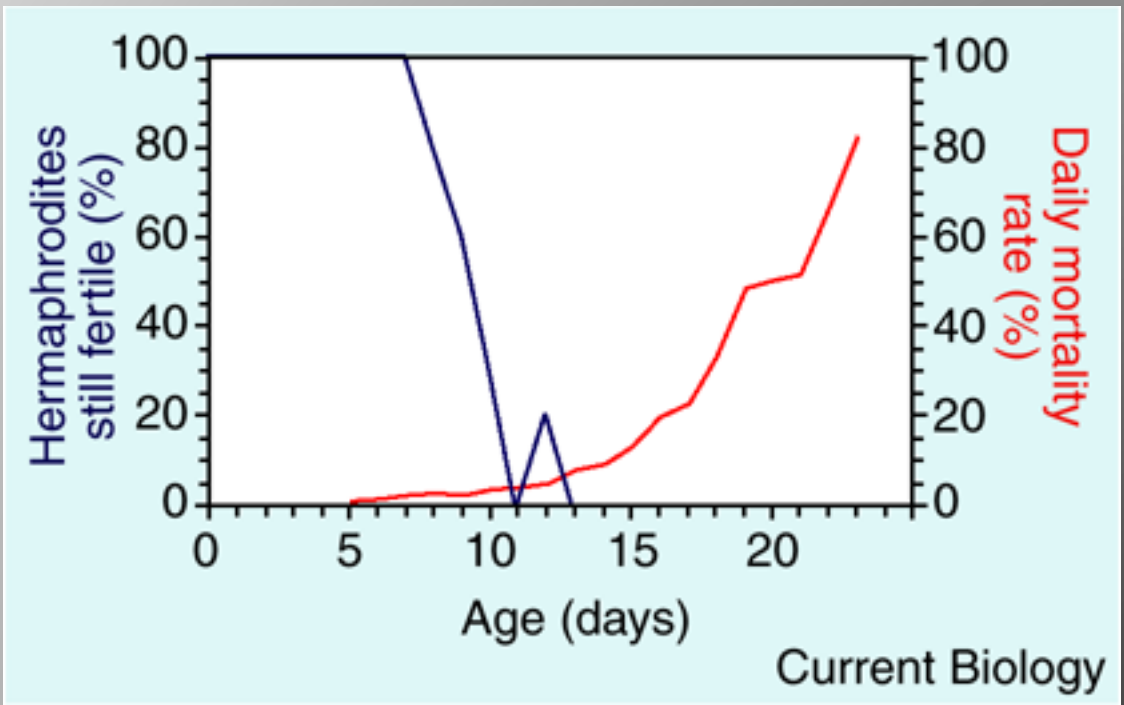




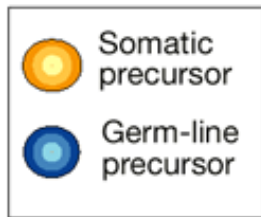
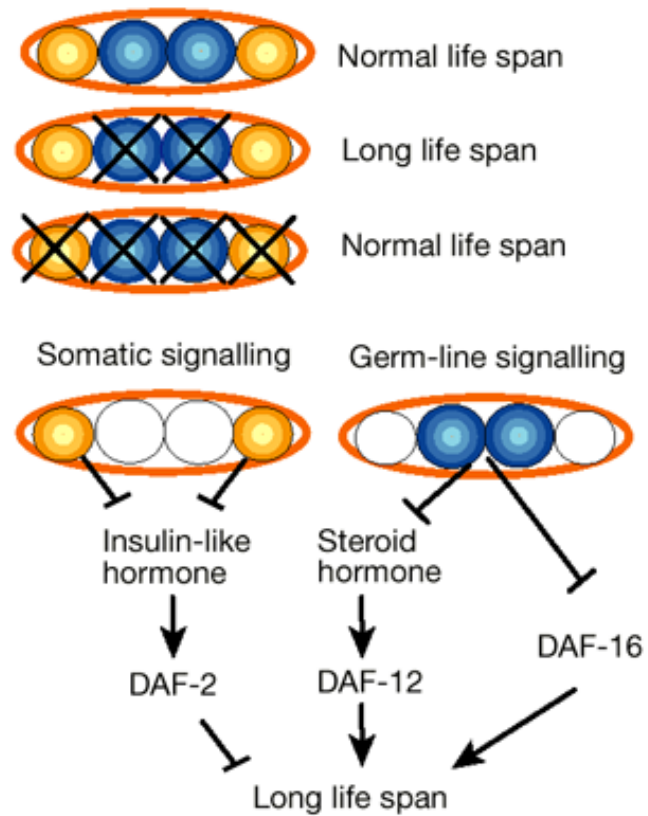
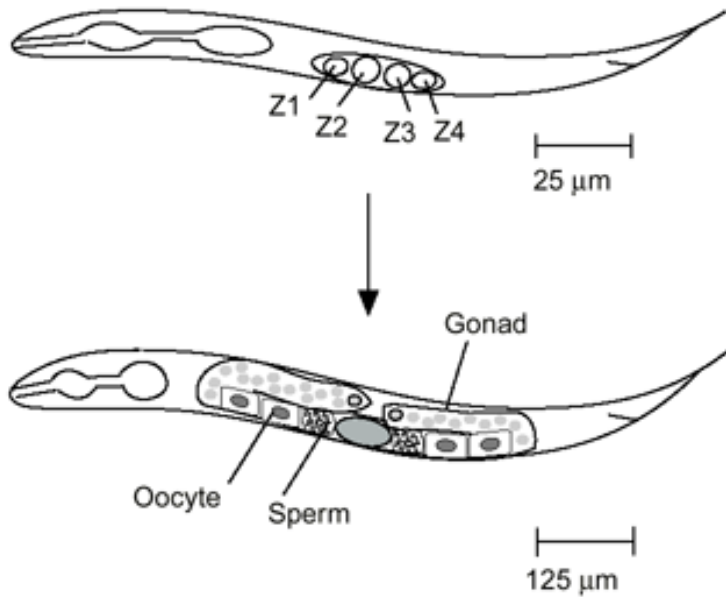
La théorie du soma jetable ou « the disposable soma theory of aging »



Le Professeur Thomas Kikwood



Current Biology

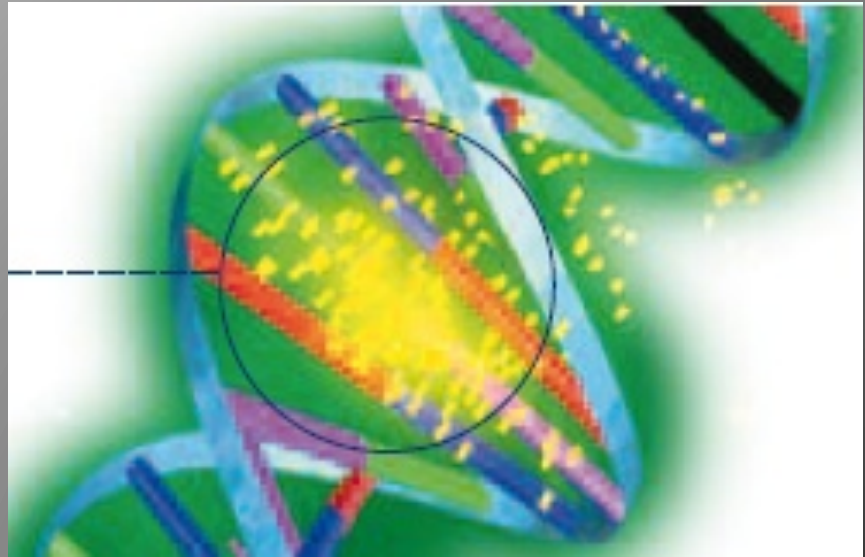


**La théorie des radicaux libres
ou « the free radical theory of aging » 1956.**



Denham Harman.

La théorie des radicaux libres ou « the free radical theory of aging ».



THEORIES

Gérontologie
Mécanisme unique



1928
Taux de vie
Raymond Pearl USA
(1879-1940)



1956
Radicaux libres
Denham Harman

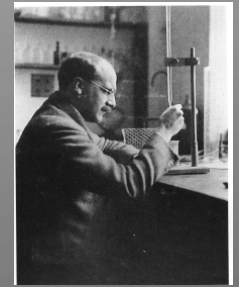


1990 approx. 300 théories
(Zhores Medvedev)

Evolution

1941

J.B.S Haldane UK-India
(1882-1964)
(Chorée de Huntington)



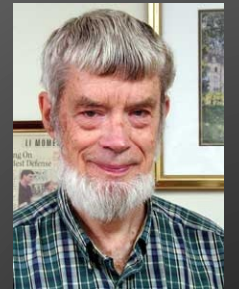
1952

Accumulation of mutation at old stage
Peter Medawar UCL, UK
(1915-1987)



1957

Antagonistic pleiotropy
Williams R. Clark, UCLA
(1915-1987)



1999

Disposable soma theory
Prof. Tom Kirkwood
Newcastle, UK



