



Longévité | Longevity

Pour bien vieillir, vivons (réellement) connectés

Les investigations réalisées au sein des zones bleues, territoires avec une espérance de vie supérieure à la moyenne telles que l'île d'Okinawa, suggèrent que les gènes, le mode de vie et les facteurs psychosociaux sont clés pour expliquer la longévité et le « bien vieillir »⁽¹⁾.

C'est dans la perspective de développer un actif pro-âge que les équipes de Recherche & Innovation de ID bio se sont inspirées de la singularité de cet archipel japonais, s'agissant aussi bien de l'environnement psychosocial dont bénéficient les plus anciens, que de la dimension ethnobotanique incluant la consommation traditionnelle de certaines plantes locales.

► Longévité exceptionnelle : régime traditionnel et restriction calorique

Si l'influence de la nutrition sur la longévité est intuitive, ce sont des études comme celle menée de 1990 à 2010 aux États-Unis qui ont permis de confirmer une contribution majoritaire des facteurs d'origine alimentaire au risque de décès prématuré et à la diminution du nombre d'années en

bonne santé (AVCI)⁽²⁾. Pour expliquer, à l'inverse, le vieillissement en bonne santé de la population d'Okinawa, il est régulièrement soulevé la « *Traditional Okinawa Diet* » ainsi que le phénomène de restriction calorique, ce dernier consistant à réduire l'apport calorique sans causer de malnutrition ou de carences⁽³⁾. Dans ce contexte, les générations d'Okinawa nées avant la Seconde Guerre mondiale et leur philosophie du "hara hachi bu "

Live (truly) connected for a healthy aging

Studies carried out in the Blue Zones, regions with higher than average life expectancy, such as Okinawa Island, suggest that genes, lifestyle and psychosocial factors are key to explaining longevity and "healthy aging"⁽¹⁾.

The Research & Innovation teams at ID bio were inspired by the unique characteristics of the Japanese archipelago, both in terms of supercentenarian psychosocial environment and ethnobotanical aspect including the traditional consumption of certain local plants, in its approach to developing a healthy aging active ingredient.

► Exceptional longevity: traditional diet and caloric restriction

Despite the intuitive influence of nutrition on longevity, a number of studies, such as the US study conducted in 1990-2010, have confirmed the major role of dietary factors in the risk of early death and in reducing

healthy life expectancy (DALY)⁽²⁾. In contrast, the "Traditional Okinawa Diet" is often mentioned in order to explain the healthy longevity of the Okinawa population, together with caloric restriction which involves reducing calorie intake without causing malnutrition or deficiencies³. In this context, the Okinawa generations born before the Second World War and their "hara hachi bu" philosophy, consisting in eating until you are 80% full, represent one of the best human examples of a naturally calorie restricted population⁽³⁾. In terms of mechanisms, one consensus currently favours the hypothesis according to which this low nutrient intake induces a hormesis or low level stress phenomenon, which involves positive regulation of the biological pathways for resistance to other forms of stress (FOXO3, mTOR)⁽⁴⁾. Alongside this phenomenon, caloric restriction mimetics (CRM) liable to

consistant à arrêter leur repas une fois rassasié à 80%, constituent un des meilleurs exemples humains d'une population naturellement restreinte en calories⁽³⁾. En termes de mécanismes, un consensus favorise actuellement l'hypothèse selon laquelle ce faible apport en nutriments induirait un phénomène d'hormèse, un stress de bas niveau, qui implique la régulation positive des voies biologiques de résistance à d'autres stress (FOXO3, MTOR)⁽⁴⁾.

Parallèlement à ce phénomène, sont également identifiés au sein de la « *Okinawa Diet* » des mimétiques de restriction calorique (MRC) susceptibles de stimuler l'autophagie⁽⁵⁾. Ce régime représenterait ainsi une source riche en MRC, avec des herbes et condiments clés composant également le cœur de la médecine traditionnelle⁽⁶⁾. En raison de sa popularité locale, et de données significatives sur l'espérance de vie de certains modèles animaux⁽⁷⁾, la plante que les japonais appellent *getto*, げつとう, (**Figure 1**) continue d'être particulièrement étudiée, sa consommation étant considérée comme participant à la longévité⁽⁶⁾.

*stimulate autophagy have also been identified in the 'Okinawa Diet'⁽⁵⁾. This diet is thus thought to represent a rich source of CRM, with specific herbs and condiments which are also the foundations of traditional medicine⁽⁶⁾. Owing to its local popularity and the significant data on life expectancy in certain animal models⁽⁷⁾, the plant known locally in Japan as *getto*, げつとう, (**Figure 1**) is still receiving particularly close attention, as its consumption is thought to contribute to longevity⁽⁶⁾.*

► Healthy mental aging: from physical independence to emotional security

In addition to their dietary habits, centenarians stay active by walking or gardening daily and, as tradition also requires them to eat on the floor, by sitting down and standing up several times throughout the day.

► Vieillesse et santé psychique : de l'indépendance physique à la sécurité émotionnelle

En plus du régime alimentaire, les centenaires restent actifs en marchant ou jardinant quotidiennement, la tradition impliquant également de manger au sol en s'asseyant et se relevant à plusieurs reprises dans la journée. Bien que plus difficile à quantifier, la longévité à Okinawa est également facilitée par l'existence de réseaux sociaux réels et sécurisants, avec notamment la tradition locale du *moai* consistant à appartenir à un groupe solide d'entraide. L'existence de ce soutien affectif apporte à leurs membres une sécurité émotionnelle essentielle, des travaux suggérant ainsi que le lien réel et la confiance sociale au travers d'événements locaux traditionnels favoriseraient l'entretien d'une bonne santé psychologique⁽⁸⁾. Conscient de l'importance de ce lien social pour

contribuer à la longévité et au « *Healthy aging* » au sein des zones bleues, ID bio souhaitait étudier si le parallèle pouvait être valable à l'échelle cutanée. En d'autres termes, il s'agissait d'évaluer si le fait de renforcer les connexions au sein de la peau était susceptible d'améliorer son aspect par analogie avec la connexion émotionnelle favorisant une bonne santé globale. À partir des conséquences identifiées en matière de vieillissement à l'échelle tissulaire et cellulaire, les équipes de recherche se sont concentrées sur l'identification des voies biologiques susceptibles de favoriser le « bien vieillir cutané ».

► Vieillesse cutané et interactions cellule-matrice

Dès l'âge de 50 ans, la qualité du derme se détériore avec une diminution de son épaisseur et des ondulations au niveau de la jonction dermo-



FIGURE 1 :
FEUILLES DE GETTO, ÎLE DE OKINAWA
GETTO LEAVES, OKINAWA ISLAND THE PLANT A.
ZERUMBET (PERS.) B.L. BURTT & R.M. SM, SYN. ALPINIA SPECIOSA.

*Although harder to quantify, longevity in Okinawa is also facilitated by the existence of genuine reassuring social networks, notably with the local tradition of *moai*, or social support groups. The existence of this social support offers members essential emotional security; research thus suggests that real connections and social trust through traditional local events help preserve good mental health⁽⁸⁾. Aware of the important role of these social connections in longevity and "healthy aging" in the Blue Zones, ID bio aimed to study whether parallels could be drawn at skin level. In other words, this involved determining whether strengthening cutaneous*

connections could improve its appearance, similar to how emotional connections promote good general health.

From the consequences of aging at tissue and cellular level, the research teams thus endeavoured to identify biological pathways liable to promote "healthy skin aging".

► Skin aging and cell-matrix interactions

From the age of 50, dermal quality starts to deteriorate with a decrease of dermis thickness and undulations of the dermo-epidermal junction (DEJ). Age-related deterioration of the papillary region

épidermique (JDE). L'altération de la région papillaire liée à l'âge entraîne des désordres dans l'organisation et la composition de la matrice ⁽⁹⁾, le derme réticulaire étant également affecté. Ces modifications tissulaires sont notamment à l'origine d'un relâchement cutané et de la formation progressive de rides. Au niveau cellulaire, une modification de la qualité de l'ancrage des fibroblastes

dans la matrice extracellulaire augmente l'espace ouvert entourant les cellules et diminue le nombre de contacts entre elles et les fibres de collagène ⁽¹⁰⁾. L'interaction cellule-cellule est également affectée lors du vieillissement, avec des conséquences sur la productivité du fibroblaste : une cellule âgée isolée de sa cohorte de fibroblastes synthétise, par exemple, moins de procollagène de type I qu'un fibroblaste jeune mis

dans les mêmes conditions ⁽¹¹⁾. Il est également possible d'observer sur des coupes cutanées, en image bidimensionnelle, que les fibroblastes issus de populations âgées sont en contact sur une plus faible surface avec les fibrilles de collagène intactes que les cellules des coupes de peau jeune (**Figure 2**) ⁽¹¹⁾. En plus de la diminution du nombre de fibroblastes lors du vieillissement, leur profil sécrétoire évolue. Parmi 998 protéines sécrétées identifiées, 77 présentaient un schéma de sécrétion dépendant de l'âge, et sont nommées « skin aging-associated secreted proteins » (SAASPs) ⁽¹²⁾. L'identification de substances susceptibles de booster la synthèse et l'assemblage de la matrice extracellulaire, l'interaction du fibroblaste avec son environnement ainsi que la cohésion entre derme et épiderme *via* la jonction dermo-épidermique constitue ainsi une stratégie d'intérêt pour contribuer au maintien d'une peau en bon état de santé et améliorer son aspect général.

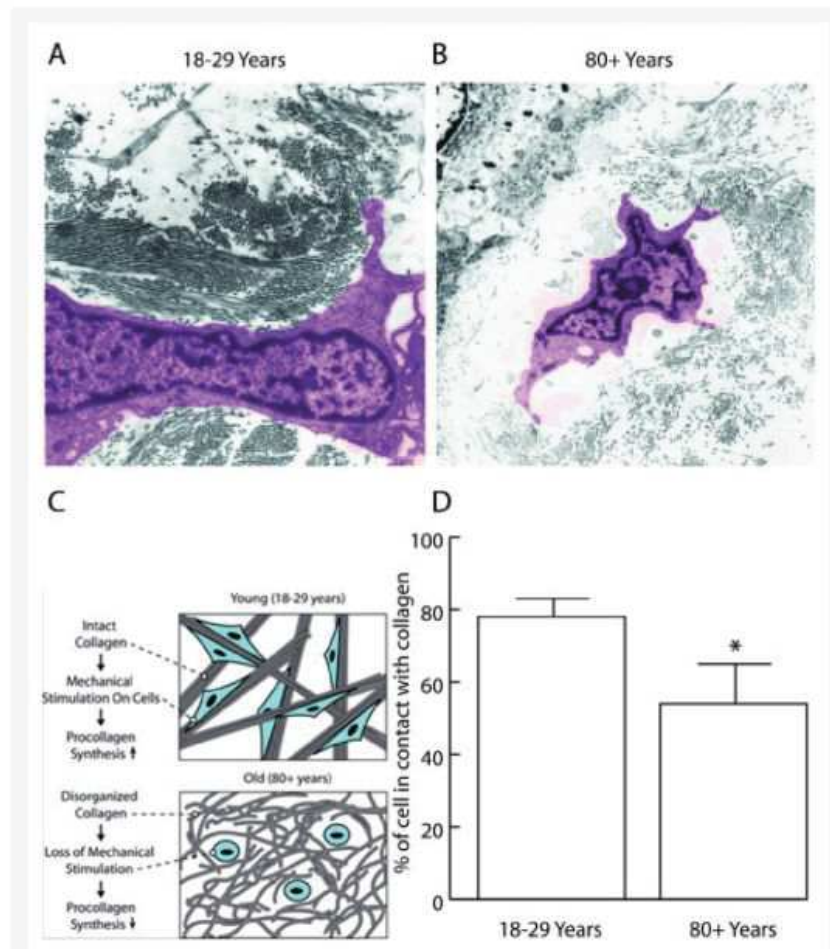


FIGURE 2 :

APPARENCE ULTRASTRUCTURALE DE FIBROBLASTES DERMATIQUES ISSUS D'UNE PEAU SAINNE ET PROTÉGÉE DU SOLEIL CHEZ DES SUJETS JEUNES ET ÂGÉS ⁽¹¹⁾.

A ET B : LE FIBROBLASTE ISSU DE PEAU JEUNE (A) EST FUSIFORME ET EN CONTACT AVEC LES FIBRES DE COLLAGÈNE SUR UN POURCENTAGE ÉLEVÉ DE SA SURFACE. LE FIBROBLASTE ISSU DE PEAU ÂGÉE (B) EST PLUS ARRONDI ET EN CONTACT AVEC LE COLLAGÈNE SUR UNE PARTIE PLUS RÉDUITE DE SA SURFACE. C : MODÉLISATION DE L'INTERACTION FIBROBLASTE-FIBRES DE COLLAGÈNES, JEUNES VERSUS ÂGÉS. D : QUANTIFICATION DE LA SURFACE DE CONTACT ENTRE LES CELLULES ET LES FIBRES DE COLLAGÈNE. LES VALEURS REPRÉSENTENT LE POURCENTAGE DE CONTOURS CELLULAIRES EN CONTACT AVEC LES FIBRES DE COLLAGÈNE ± SEM (P = 0,01, T-TEST STUDENT BILATERAL).

ULTRASTRUCTURAL APPEARANCE OF DERMAL FIBROBLASTS IN HEALTHY SUNPROTECTED HIP SKIN FROM YOUNG AND OLD INDIVIDUALS ⁽¹¹⁾.

A AND B : THE CELL FROM THE SECTION OF YOUNG SKIN (A) IS FLATTENED AND WELL SPREAD, IN CONTACT WITH COLLAGEN FIBERS OVER A HIGH PERCENTAGE OF ITS SURFACE. THE CELL IN THE OLD SKIN SAMPLE (B) IS ROUND AND IS IN CONTACT WITH COLLAGEN OVER A SMALLER PORTION OF ITS SURFACE. C : MODELIZATION OF FIBROBLAST INTERACTION, YOUNG VERSUS OLD. D : QUANTIFICATION OF CONTACT BETWEEN CELLS AND COLLAGEN FIBERS. VALUES REPRESENT THE PERCENTAGE OF THE CELL BOUNDARY IN CONTACT WITH COLLAGEN FIBERS ± SEM (P=0.01; TWO-TAILED STUDENT'S T-TEST).

disrupts the organisation and structure of the matrix ⁽⁹⁾, also affecting the reticular dermis. These tissue changes notably cause slackening and the gradual development of wrinkles.

*At cellular level, changes in the quality of fibroblasts anchorage to the extracellular matrix increase the open spaces surrounding the cells and reduce the amount of contact between these cells and collagen fibers ⁽¹⁰⁾. Cell-cell interaction is also affected by the aging process, with consequences on fibroblast productivity: an aged cell isolated from its fibroblast cluster, for instance, synthesizes less type I procollagen than a young fibroblast exposed to the same conditions ⁽¹¹⁾. Two-dimensional skin sections also show that fibroblasts obtained from elderly populations have a smaller surface area in contact with intact collagen fibrils compared to cells obtained from young skin sections (**Figure 2**) ⁽¹¹⁾.*

In addition to the reduction in the number of fibroblasts during the aging process, their secretory profile also changes. Among the 998 secreted

► Favoriser une peau saine en améliorant les connexions cutanées

La stratégie de recherche pour la mise au point d'un ingrédient naturel pro-âge chez ID bio a ainsi été guidée par cette question : peut-on contribuer à une peau visiblement en bonne santé en favorisant les connexions entre compartiments et cellule-matrice à l'échelle cutanée ?

Ces axes biologiques ont donc été explorés à partir d'un extrait de feuilles de getto (*Alpinia zerumbet* ou *Alpinia speciosa*), plante considérée comme participant à la longévité à Okinawa. L'extrait de getto ainsi développé a été testé à l'échelle transcriptomique, protéomique et clinique afin d'explorer un potentiel effet pro-âge. Ces études ont permis de démontrer un intérêt dans l'expression de gènes associés aux SAASPs sur un modèle de fibroblastes « âgés » (*Hayflick replicative senescence model*). Un traitement à 2 % de l'extrait stimule ainsi l'expression de

proteins identified, 77 displayed an age-dependent secretion pattern; these are known as "skin aging-associated secreted proteins" (SAASPs) (12). The identification of substances liable to boost extracellular matrix synthesis and organisation, fibroblast interaction with the surrounding environment, together with cohesion between the dermis and epidermis through dermo-epidermal junction thus represents an interesting strategy for preserving healthy skin and improving its general appearance.

► Promoting healthy skin by improving cutaneous connections

The research strategy for developing a natural healthy aging ingredient at ID bio was thus guided by this question: can we help achieve visibly healthy skin by promoting compartmental and cell-matrix connections in the skin?

*These biological avenues were therefore investigated using a getto leaf extract (*Alpinia zerumbet* or *Alpinia speciosa*);*

la plupart des gènes impliqués dans la synthèse, l'assemblage de la matrice extracellulaire et dans les interactions cellule-matrice tels que les collagènes, l'élastine, le biglycane, la dermatopontine, la ténascine C ou encore l'intégrine $\alpha 11$. Il est également observé des effets sur l'inhibition de l'expression de gènes impliqués dans la dégradation de la matrice extracellulaire, l'inflammation ou encore la réponse au stress oxydant. À l'échelle *ex vivo*, après traitement d'explants de peau avec cet extrait à 2 %, il est observé une amélioration (*versus non traité*) de la morphologie et de l'ondulation de la JDE. L'immunomarquage a également mis en évidence une augmentation

significative sur les explants traités (*versus non traités*) du niveau de marqueurs tels que le collagène I et la laminine 5, dont la présence au sein de la JDE s'avère être capitale pour son ancrage aux cellules cutanées (**Figure 3**).

En termes d'évaluation clinique, après un traitement à 28 et 56 jours dans une formule à 2 % d'extrait de getto *versus* placebo, il est observé par VISIA-CR une amélioration de la texture de la peau. Le traitement avec l'extrait de getto contribue également à améliorer l'aspect « bonne santé », en favorisant un aspect rosé au détriment de la teinte jaunâtre, un des signes visibles du vieillissement cutané (**Figure 4**).

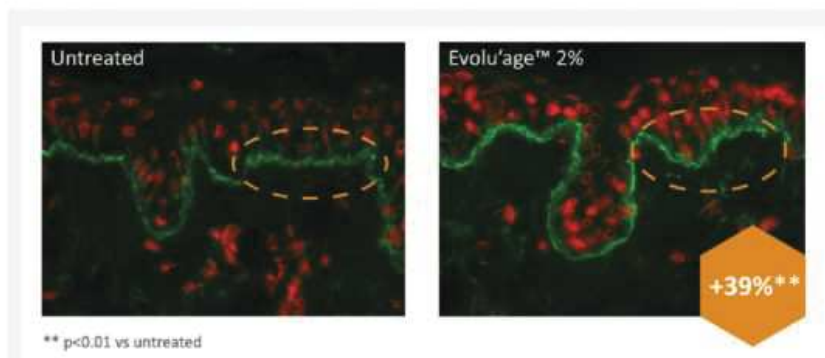


FIGURE 3 :

RÉSULTATS *EX VIVO* : EXPLANTS DE PEAU TRAITÉS AVEC UN EXTRAIT DE FEUILLES DE GETTO A 2 % VS. EXPLANTS NON TRAITÉS. APRÈS TRAITEMENT, LA MORPHOLOGIE ET L'ONDULATION DE LA JONCTION DERMO-ÉPIDERMIQUE (JED) SONT AMÉLIORÉES. L'IMMUNOMARQUAGE (VERT) MET EN ÉVIDENCE UNE AUGMENTATION SIGNIFICATIVE DE 39 % (P<0.05) DE LA LAMININE 5.

EX VIVO RESULTS: SKIN EXPLANTS TREATMENT WITH GETTO LEAVES EXTRACT AT 2% VERSUS UNTREATED EXPLANTS. AFTER TREATMENT OF SKIN EXPLANT: DERMAL-EPIDERMAL JUNCTION (DEJ) MORPHOLOGY AND UNDULATION ARE ENHANCED. THE IMMUNOSTAINING (GREEN) HIGHLIGHTED A SIGNIFICANT ENHANCEMENT OF 39% (P<0.05) OF LAMININ 5.

plant known to contribute to longevity in Okinawa. The getto extract thus developed was tested at transcriptomic, proteomic and clinical scale with a view to investigating its potential in terms of healthy aging. These studies were able to demonstrate a benefit in the expression of genes associated with SAASPs on an "aged" fibroblast model (Hayflick replicative senescence model). Treatment with a 2% extract thus stimulates the expression of the majority of genes involved in extracellular matrix synthesis and organisation, and in cell-matrix interactions, such as collagens, elastin, biglycan, dermatopontin, tenascin C, or integrin $\alpha 11$. Effects on the inhibition of the expression of genes involved in the deterioration of the extracellular matrix, inflammation, or in the response to oxida-

tive stress were also observed. At ex vivo scale, after treating skin explants with the 2% extract, an improvement (versus untreated controls) in DEJ morphology and undulation was observed. Immunolabeling also evidenced a significant increase, for the treated explants (versus untreated controls), in the level of markers such as collagen I and laminin 5, the presence of which in the DEJ is known to be key for its anchorage to skin cells (Figure 3).

In terms of clinical evaluation, VISIA-CR evidenced an improvement in skin texture after treatment with a 2% getto extract formula versus placebo at 28 days and 56 days. Treatment with the getto extract also helps give the skin a more "healthy" appearance, by promoting a rosy glow instead of a yellowish complexion, one of the visible signs of skin aging (Figure 4).

Notes :

► Conclusion

Les dernières études sur la longévité suggèrent que le vieillissement ne se limite pas à des aspects génétiques mais aussi aux dimensions nutritionnelle et biopsychosociale. ID bio a donc investigué autour des propriétés d'un extrait de getto, connu à Okinawa pour contribuer à l'espérance de vie particulièrement élevée au sein de cette zone bleue. Ces études ont ainsi permis d'identifier qu'au-delà d'un effet sur le plan nutritionnel, cette plante présentait également un intérêt à l'échelle cutanée en favorisant des connexions tissulaires et cellulaires tout en contribuant à un aspect sain de la peau. Cet extrait de getto représente ainsi un actif botanique cosmétique qui s'inscrit dans le segment des produits de soin à visée « pro-âge ». Ceux-ci ne chercheraient donc plus à arrêter, en vain, le temps qui passe mais à l'accompagner pour favoriser le bien vieillir. ■

Aïna Queiroz

Responsable Innovation et
Communication Scientifique
*Innovation and Scientific
Communication Manager*
ID BIO

References:

- ⁽¹⁾ Willcox, et al. *Biological Sciences and Medical Sciences* 63.11 (2008): 1201-1208.
- ⁽²⁾ Murray, et al. *Jama* 310.6 (2013): 591-606.
- ⁽³⁾ Gavrilova, et al. *Gerontology* 58.3 (2012): 221-223.
- ⁽⁴⁾ Willcox, et al. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 17.1 (2014): 51.
- ⁽⁵⁾ Madeo, et al. *Nature reviews Drug discovery* 13.10 (2014): 727.
- ⁽⁶⁾ Teschke, et al. *Nutrients* 10.2 (2018): 166.
- ⁽⁷⁾ Upadhyay, et al. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 77.2 (2013): 217-223.
- ⁽⁸⁾ Taba, et al. *Ryukyu Medical Journal*. (2016) Vol.35 no.1-4 p.7 -20
- ⁽⁹⁾ Mizukoshi, et al. *Skin Research and Technology* 21.2 (2015): 224-231.
- ⁽¹⁰⁾ Marcos-Garcés, V., et al. *Journal of anatomy* 225.1 (2014): 98-108.
- ⁽¹¹⁾ Varani, James, et al. *The American journal of pathology* 168.6 (2006): 1861-1868.
- ⁽¹²⁾ Lupa, et al. *Journal of Investigative Dermatology* 135.8 (2015): 1954-1968.



FIGURE 4 :

RÉSULTATS CLINIQUES. APRÈS 28 ET 56 JOURS D'UTILISATION, LA FORMULE À 2% D'EXTRAIT DE FEUILLES DE GETTO, AMÉLIORE LA TEXTURE DE LA PEAU ET LE TEINT (ASPECT ROSÉ AU DÉTRIMENT DE LA TEINTE JAUNÂTRE) SUR LES 20 MEILLEURS RÉPONDANTS.

CLINICAL RESULTS. AFTER 28 AND 56 DAYS OF USE, FORMULATION WITH 2% OF GETTO LEAVES EXTRACT ON THE TOP 20 RESPONDERS IMPROVES SKIN TEXTURE AND COMPLEXION (SKIN ROSY VERSUS YELLOWISH ASPECT).

► Conclusion

Recent studies on longevity suggest that aging is not limited to genetic aspects, but also involves nutritional and biopsychosocial factors. ID bio thus studied the properties of getto extract, known to contribute to the particularly high life expectancy in the Okinawa Blue Zone. These studies therefore showed that this plant, in addition to its nutritional

effect, also had a beneficial cutaneous effect by promoting tissue and cellular connections, while giving the skin a healthy appearance. Getto extract thus represents a botanical active cosmetic ingredient which falls within the scope of the "healthy aging" skincare product segment. Hence, these products no longer try, in vain, to make time stand still, but rather embrace the passing of time by promoting healthy aging. ■