

English

HEALTHY AGEING: A GROWING FIELD IN NORWAY

Brian C. Gilmour^{1,2}, Ruben Gudmundsrud^{1,2}, Sofie H. Lautrup^{2,3}, Hilde L. Nilsen^{2,3}, Jon Storm-Mathisen^{2,5}, Linda H. Bergersen^{2,4,6}, and Evandro F. Fang^{2,3}

¹ Masters Student, University of Oslo

² The Norwegian Centre on Healthy Ageing (NO-Age)

³ EpiGen, Akershus University Hospital and Department of Clinical Molecular Biology, University of Oslo, NO-1478, Lørenskog, Norway

⁴ The Brain and Muscle Energy Group & Electron Microscopy Laboratory, Department of Oral Biology, University of Oslo, NO-0316, Oslo, Norway

⁵ Amino Acid Transporters Lab, Division of Anatomy, Department of Molecular Medicine, Institute of Basic Medical Sciences (IMB) and Healthy Brain Ageing Centre (SERTA), University of Oslo, NO-0317, Oslo, Norway

⁶ Center for Healthy Aging, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, DK-2200, Copenhagen N, Denmark

In an earlier post we presented ageing and invited to a symposium on the topic. Here is a summary of what was discussed: one can indeed slow the ageing process.

Symposium

On the 5th of February 2019, NO-Age (The Norwegian Centre on Healthy Ageing) held its first symposium. This symposium was composed of two sessions: the morning session in Domus Medica at the UiO focused on the latest developments in ageing research worldwide, while the evening session in Litteraturhuset created a unique platform for scientist and layman to discuss knowledge gaps in the field of healthy ageing. The importance of healthy ageing as opposed to longevity in impaired health was a recurrent theme. Luckily, there were no complaints about the attendance, more about the lack of chairs.

Linda H. Bergersen kicked off the morning event by presenting the vision of the NO-Age network, a network connected to major anti-ageing research groups located all around the world. In this science-oriented session, in addition to the presentations by the four NO-Age founding members, leading researchers, including Anders M. Fjell (UiO), Lene J. Rasmussen (University of Copenhagen), Jan Hoeijmakers (Erasmus University Rotterdam), and Aubrey de Grey (SENS Research Foundation, California) shared with the audience their understandings of healthy ageing and the different ways to achieve it.

Both sessions were packed with over 140 attendees, largely local citizens, making free chairs scarce. The evening session opened with a speech by Pål Barkvold, the Dean of Dentistry at UiO. On behalf of NO-Age, Evandro F. Fang introduced the concept of 'healthy ageing' and gave the audience a brief summary of anti-ageing research at UiO. The implications of longer and healthier lives were discussed in an evening panel debate led by Sigrid Bratlie.

Defective DNA repair

From the minute we take a breath of air or step into the sun our cells start accumulating damage to the DNA, our genetic material. This can lead to diseases, such as cancer, and to accelerated ageing.

Thus, we should be glad Nature provided us with a toolbox to repair such damage. However, damage is not only caused by sunlight (or smoking, etc.), dangerous things are also

produced in our bodies: like a running car produces exhaust, we too produce byproducts that are damaging to our bodies, like exhaust is to the environment.

Hilde L. Nilsen does research on DNA repair (base excision repair) and how removal of this system in animals may lead to a healthier brain. You read correctly – removing the repair system may give better health! This might sound very wrong (unless you have had an encounter with a bad car mechanic). This system does its job well, and is in fact very important for maintaining our DNA. But as we age, it struggles to repair all damage accurately, leading to a piling up of wrongly repaired DNA.

DNA damage repair proved to be a common topic. Jan Hoeijmakers's eagerness to tell us all about his research was well noted by the fact that he went past his allotted speaking time. We are glad he kept going. Most intriguing was his research on accelerated ageing. This is a group of rare diseases where the symptoms of advanced age appear in the young. Following the discovery that calorie restriction increased the survival and health of mice afflicted with a type of accelerated ageing disease, a patient (Emma) was put onto a diet with 30% less calories than normal, and showed incredible improvement of symptoms and progress of development almost immediately. You can see more of this at "Em'MaVie" (<http://www.emmavie.fr/>).

This sort of diet, or fasting, is sometimes mentioned in magazines and news, and this research shows how fasting can ameliorate disease and increase quality of life. Luckily fasting and moderate calorie restriction have advantages beyond helping those who suffer from rare accelerated ageing disorders, and even includes benefits for healthy people, such as prolonging a healthy lifespan.

It is becoming more and more clear that there are many lifestyle changes that we can implement immediately, which can improve the way we age and can enable us to make the most of our lives.

Lifestyle vs. science fiction

Of course, if fasting doesn't suit your lifestyle, there are alternatives.

Ever trained so hard to the point where your muscles are screaming? In other words: ever tried lactic acid? For many the 'feeling' of lactic acid can be quite uncomfortable, even painful. However, Linda H. Bergersen's research shows that the lactic acid can improve brain health. It seems to help create more blood vessels in the part of the brain involved in the formation of memories, while also boosting the levels of a growth factor (VEGF) that supports brain function and the ability to 'learn'. At the same time, these new blood vessels help increase the stream of nutrients, together improving conditions for storing memories: almost like giving a RAM upgrade to your computer.

Similarly, Anders M. Fjell presented on cognitive exercise, showing that it can reverse or slow reduction in mental performance and brain cortex volume during ageing. So learning is not just important when we're young - it's also crucial for keeping our minds sharp as we age. Don't worry, there's no need to return to school, but it would be a good idea to take up a challenging hobby.

In addition to physical and mental exercise, maybe you've heard the word NAD⁺ circling around social media or in the odd Google search. NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) is an important molecule found naturally in our bodies. Evandro F. Fang, in collaboration with Hilde L. Nilsen and Danish-American professor Vilhelm A. Bohr, has found there is a decrease in NAD⁺ as we age, and that supplementing for this loss of NAD⁺ improves memory in animals with Alzheimer's disease – if the same works for human patients then a valuable treatment against Alzheimer's disease could be close at hand. Fang's group has

been working on this project for 5 years, recently publishing an extensive report in the journal *Nature Neuroscience* (12 Feb. 2019), and publishing an article through VG – referring to the possibility of an NAD⁺ “miracle pill” – earlier this winter.

On the other hand, if lifestyle changes or pills aren't your thing, maybe try something from science fiction. What if there was some sort of cure? What if we could treat the symptoms of ageing as they arise? Aubrey de Grey flew in from California to speak on this (though if he was jet lagged it wasn't visible).

He talked about how we define and treat the entire concept of ageing and its relation to disease. When we get ill today we attack the individual problem. A bacterial infection is treated with antibiotic and kidney stones can be destroyed by soundwaves. We should look at the many causes of ageing and attack those. Earlier we described how byproducts from producing energy can harm our cells. De Grey wants to find treatments for this problem. De Grey and the SENS Foundation he represents are often perceived as aiming to extend human life indefinitely, but de Grey took great effort to emphasize that they want to keep people healthy, and that living longer is only a side effect.

Ageing & society

The evening session at Litteraturhuset was a success. A mixed audience of both young and aged people filled the Amalie Skram auditorium. Pål Barkvold, Dean of Dentistry, UiO, introduced the evening, highlighting the importance of the theme and the often-overlooked fact that oral health is an essential aspect of healthy ageing. The audience seemed to enjoy the session, which featured popular presentations and ended with a roundtable discussion moderated by Sigrid Bratlie. The panelists were Aubrey de Grey, Jan Hoijmakers, Linda H. Bergersen, Hilde L. Nilsen, Lene J. Rasmussen, Jon Storm-Mathisen and Ruben Gudmundsrud. Topics included fasting, nutrition, physical activity and societal effects of longevity, and questions and comments from the audience were answered.

An interesting discussion involved the implications of increasing the functional, healthy part of our lives, let's say to 120 years. This would greatly extend the working portion of our lives. This would require changes to our current retirement system, but could also allow us to take additional education, or take part in more work for society, for example by volunteering for different activities post-retirement.

Where do we go from here?

Many countries already have a dedicated research centre for ageing, and NO-Age hopes to bring the same sort of innovation to Norway. Lene J. Rasmussen, a researcher from CEHA (the Center for Healthy Aging) in Copenhagen, presented on the opportunities afforded by a multidisciplinary approach to conducting research in ageing. CEHA is affiliated the University of Copenhagen, and since its establishment has grown by major private funding from Nordea-fonden, recently renewed. We at NO-Age hope we can develop something similar here in Norway.

Symposium SPONSORS

The Norwegian Society of Biochemistry (NSB), Dojindo, Biosite, and Aladdin.



Fig. 1. A group photo of NO-Age founding members, invited speakers, and symposium participants. From left to right, front: Lene J. Rasmussen, Linda H. Bergersen, Hilde L. Nilsen; back: Evandro F. Fang, Øydis Ueland, Brian C. Gilmour, Jan H.J. Hoeijmakers, Guofeng Lou, Sigrid Bratlie, Jon Storm-Mathisen, Aubrey D.N.J. de Grey, Janicke C.L. Jensen, Silje B. Torsetnes (Photo: Ruben Gudmundsrud)



Fig. 2. The evening session in Litteraturhuset. The Amalie Skram auditorium was packed with people. (Photo: Evandro F. Fang)



Fig. 3. Debate panel in the evening session. From left to right: Ruben Gudmundsrud, Jon Storm-Mathisen, Jan H.J. Hoeijmakers, Lene J. Rasmussen, Aubrey D.N.J. de Grey, Linda H. Bergersen, Hilde L. Nilsen. (Photo: Brian C. Gilmour)

Norsk

SUNN ALDRING: ET VOKSENDE FELT I NORGE

Brian C. Gilmour^{1,2}, Ruben Gudmundsrud^{1,2}, Sofie H. Lautrup^{2,3}, Hilde L. Nilsen^{2,3}, Jon Storm-Mathisen^{2,5}, Linda H. Bergersen^{2,4,6}, og Evandro F. Fang^{2,3}

¹ Masterstudent, Universitet i Oslo

² Norsk senter for sunn aldring (NO-Age)

³ EpiGen, Akershus universitetssykehus og Institutt for klinisk molekylærbiologi, Universitet i Oslo, NO-1478, Lørenskog, Norge

⁴ Hjerne- og muskelenergigruppen & Elektronmikroskopisk laboratorium, Institutt for oralbiologi, Universitet i Oslo, NO-0316, Oslo, Norge

⁵ Aminosyretransportørlaboratorium, Avdeling for molekylærmedisin, Institutt for medisinske basalfag (IMB) & SERTA: Healthy Brain Ageing Centre (HBAC), Universitet i Oslo, NO-0317, Oslo, Norge

⁶ Center for Sund Aldring (CEHA), Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, DK-2200, København N, Danmark

I et tidligere innlegg introduserte vi aldring og inviterte til et symposium om temaet. Her er en oppsummering av det som ble diskutert: Man kan faktisk bremse aldringsprosessen.

Symposium

Den 5. februar 2019 holdt NO-Age sitt første symposium. Symposiet bestod av to sesjoner: Morgenmøtet i Domus Medica ved UiO fokuserte på den siste utviklingen innen aldringsforskning over hele verden, mens kveldssesjonen i Litteraturhuset skapte en unik plattform for forsker og lekmann til å diskutere kunnskapsbrister innenfor feltet sunn aldring. Betydningen av sunn aldring, i motsetning til forlenget levetid med svekket helse, var et gjennomgående tema. Heldigvis var det ingen klager på oppmøtet, hverken om morgenen eller kvelden, bare på for få ledige stoler.

Linda H. Bergersen startet morgenbegivenheten med en presentasjon av visjonen rundt NO-Age-nettverket, et nettverk som omfatter fremstående anti-aldningsforskningsgrupper over hele verden. I denne vitenskapsorienterte sesjonen var det, i tillegg til presentasjonene fra de fire NO-Age-grunnleggerne selv, også foredrag av inviterte ledende aldringsforskere, inkludert Anders M. Fjell (UiO), Lene J. Rasmussen (Københavns Universitet), Jan Hoeijmakers (Erasmus Universitetet i Rotterdam) og Aubrey de Grey (SENS Research Foundation, California), som delte sin forståelse av sunn aldring, og de forskjellige måtene å oppnå dette på med publikum.

Begge øktene var fullpakket med over 140 deltakere, stort sett lokale tilhørere. Kveldsbegivenheten ble åpnet med tale av Pål Barkvold, dekan for Det odontologiske fakultet ved UiO. På vegne av NO-Age introduserte Evandro F. Fang begrepet "sunn aldring" og gav publikum et kort sammendrag av anti-aldningsforskningen ved UiO. Konsekvensene av et lengre og sunnere liv ble diskutert ved kveldssesjonen i en paneldiskusjon ledet av Sigrid Bratlie.

Defekt DNA-reparasjon

Fra det øyeblikk vi tar vårt første åndedrag eller utsetter oss for solen, begynner cellene våre å akkumulere skader på DNA, vårt genetiske materiale. Dette kan føre til sykdommer, som kreft, og for tidlig aldring.

Derfor bør vi være takknemlige for at naturen gav oss en verktøykasse for å reparere slike skader. Skader er ikke bare forårsaket av sollys (eller røyking osv.). Farlige stoffer produseres også i våre egne celler: Som kjøretøy produserer eksos, produserer også vi biprodukter av forbrenningsprosessen som er skadelige for kroppene våre, slik som eksos er for miljøet.

Hilde L. Nilsen forsker på DNA-reparasjon (base-eksisjonsreparasjon) og hvordan fjerning av dette systemet hos dyr kan føre til en sunnere hjerne. Du leste riktig – å fjerne reparasjonssystemet kan gi bedre helse! Dette kan høres helt feil ut (med mindre du har hatt et uheldig møte med en bilmekaniker). Dette systemet utfører i utgangspunktet oppgaven sin fullt tilfredsstillende, og er faktisk veldig viktig for å vedlikeholde vårt DNA. Men når vi blir eldre, greier det ikke å reparere all DNA-skade nøyaktig, noe som kan lede til en opphopning av ufullstendig reparert DNA.

DNA reparasjon viste seg fort å bli et tilbakevendende tema. Jan Hoeijmakers iver etter å fortelle oss om sin forskning førte til at han suste forbi tildelt taletid. Dette er vi likevel glade for at han gjorde. Mest spennende var hans forskning på akselerert aldring. Dette er en gruppe sjeldne, arvelige sykdommer hvor aldersforandringer viser seg hos unge. Etter oppdagelsen av at kaloribegrensning bedret helse og økte overlevelse hos transgene mus med en type akselerert aldring, ble en pasient (Emma) satt på en diett med 30% mindre kalorier enn normalt. Hun viste utrolig bedring av symptombilde og i utviklingsframgang nesten umiddelbart etter oppstart av endret diett. Du kan se mer av dette på "Em'MaVie!" (<http://www.emmavie.fr/>).

Kalorireduisert diett, eller fasting, nevnes nå og da i ulike medier. Hoeijmakers funn viser hvordan fasting kan lindre sykdomsforløp og øke livskvalitet. Heldigvis har faste og moderat kaloribegrensning fordeler utover å hjelpe dem som lider av slik sjelden genetisk akselerert aldring. Dette innebærer til og med fordeler for friske mennesker, slik som forlenget sunn levetid.

Det blir stadig tydeligere at det finnes flere livsstilsendringer vi kan sette i verk umiddelbart; dette kan forbedre måten vi eldes på og sette oss i stand til å få mest mulig ut av livet.

Livsstil vs. science fiction

Selvfølgelig finnes det alternativer hvis faste ikke passer livsstilen din.

Har du noensinne trent så hardt at musklene dine begynner å skrike? Med andre ord: Prøvd melkesyre? For mange kan følelsen av melkesyre være ganske ubehagelig, til og med smertefull. Linda H. Bergersens forskning tyder på at melkesyren kan forbedre hjernens helse. Den ser ut til å bidra til nydanning av flere blodårer i den delen av hjernen som gjør at vi kan lagre minner. Samtidig skjer også en økning i nivåene av en vekstfaktor (VEGF), som støtter hjernens funksjon og evne til læring. På samme tid bidrar de nye blodkarene til å øke strømmen av næringsstoffer, som sammen forbedrer forholdene for lagring av minner: Nesten som å gi en RAM-oppgradering til datamaskinen.

Tilsvarende presenterte Anders M. Fjell resultater av kognitiv trening, dette kan reversere eller bremse reduksjonen av mental ytelse og hjernebarkvolum under aldring. Læring er altså ikke bare viktig når vi er unge – det er også viktig for å beholde et skarpt sinn når vi eldes. Ta det helt med ro, det er ikke nødvendig å gå tilbake til skolebenken, men det kan være en god idé å ta opp en utfordrende hobby.

Behandling for Alzheimer?

I tillegg til fysisk og mental trening har du kanskje hørt ordet NAD⁺ spres rundt på sosiale medier eller i et Google-søk. NAD⁺ (nikotinamid-adenin-dinukleotid) er et viktig molekyl som finnes naturlig i kroppene våre. Evandro F. Fang, i samarbeid med Hilde L. Nilsen og den

dansk-amerikanske professoren Vilhelm A. Bohr, har funnet at det er en nedgang i NAD⁺ når vi blir eldre, og at å erstatte dette tapet ved å tilføre NAD⁺ forbedrer minnet hos dyr med Alzheimers sykdom. – Hvis det samme fungerer for mennesker, så kan en verdifull behandling mot Alzheimers sykdom stå for døren. Fangs gruppe har arbeidet med dette prosjektet i 5 år, og har nylig publisert en omfattende rapport i tidsskriftet *Nature Neuroscience* (12. februar 2019), og en artikkel i VG tidligere denne vinteren – med henvisning til muligheten for en "NAD⁺mirakelpille".

På en annen side; er ikke livsstilsendringer eller piller din greie, kan du prøve noe science fiction-inspirert. Hva om det var en slags kur? Hva om vi kunne behandle symptomene på aldring når de oppstår? Aubrey de Grey fløy hit fra California for å snakke om dette (om han var jet-lagged, syntes det ikke).

Han snakket om hvordan vi definerer og behandler hele konseptet rundt aldring og dens relasjon til sykdom. Når vi blir syke i dag, angriper vi det aktuelle problemet. En bakteriell infeksjon behandles med antibiotika og nyrestein kan ødelegges av lydbølger. Vi bør se på de mange årsakene til aldring og angripe dem. Tidligere har vi beskrevet hvordan biprodukter fra kroppens energiproduksjon kan skade cellene våre. De Grey ønsker å finne behandlinger for dette problemet. De Grey og SENS-stiftelsen han representerer er ofte oppfattet å ha som siktemål å forlenge menneskelivet på ubestemt tid, men de Grey understreket sterkt at det de ønsker er å holde folk sunne, og at økt levetid kun er en bivirkning.

Aldring og samfunn

Kveldssesjonen på Litteraturhuset var en suksess. Et blandet publikum av både yngre og eldre mennesker fylte Amalie Skram-auditoriet. Pål Barkvold, dekan ved Det odontologiske fakultet, UiO, introduserte kvelden og understreket temaets store betydning, samt at oral helse er et avgjørende aspekt ved sunn aldring som ofte blir oversett. Publikum lot til å like de populærvitenskapelige foredragene og den påfølgende paneldiskusjonen, moderert av Sigrid Bratlie. Paneldeltakerne var Aubrey de Grey, Jan Hoijmakers, Linda H. Bergersen, Hilde L. Nilsen, Lene J. Rasmussen, Jon Storm-Mathisen og Ruben Gudmundsrud. Emnene omfattet blant annet fasting, kosthold, fysisk aktivitet, og samfunnsmessige virkninger av langt liv, og spørsmål og kommentarer fra publikum ble besvart.

En interessant del av diskusjonen gjaldt konsekvensene av å øke den funksjonelle, sunne delen av våre liv, til, la oss si 120 år. Dette ville i stor grad forlenge den arbeidsføre delen av livet og tilsi at vi bør være yrkesaktive lenger. Dette vil kreve omlegging av vårt nåværende pensjonssystem. Vi kunne også ta ytterligere utdanning og delta mer i frivillig, samfunnsgagnlig arbeid.

Hvor går vi herfra?

Mange land har allerede et forskningssenter spesielt viet aldring, og NO-Age håper å få opprettet en slik institusjon også i Norge. Lene J. Rasmussen, forsker fra CEHA (Senter for sunn aldring) i København, presenterte mulighetene ved bred, tverrfaglig forskning på aldring. CEHA er tilknyttet Københavns Universitet, og siden etableringen har det vokst med sterk privatfinansiering fra Nordea-fonden, fornyet nylig. Vi ved NO-Age håper vi kan få til noe lignende her i Norge.

Symposiumsponsorer

Norsk Biokjemisk Selskap (NBS), Dojindo, Biosite, og Aladdin.



Fig. 1. Gruppebilde av NO-Age-grunnleggere, inviterte talere, og symposiedeltakere. Fra venstre til høyre, foran: Lene J. Rasmussen, Linda H. Bergersen, Hilde L. Nilsen; bak: Evandro F. Fang, Øydis Ueland, Brian C. Gilmour, Jan H.J. Hoeijmakers, Guofeng Lou, Sigrid Bratlie, Jon Storm-Mathisen, Aubrey D.N.J. de Grey, Janicke C.L. Jensen, Silje B. Torsetnes (Foto: Ruben Gudmundsrud)



Fig. 2. Kveldssesjonen i Litteraturhuset. Amalie Skram auditoriet var fylt med gjester. (Foto: Evandro F. Fang)



Fig. 3. Debattpanelet i Kveldssesjonen. Fra venstre til høyre: Ruben Gudmundsrud, Jon Storm-Mathisen, Jan H.J. Hoeijmakers, Lene J. Rasmussen, Aubrey D.N.J. de Grey, Linda H. Bergersen, Hilde L. Nilsen. (Foto: Brian C. Gilmour)