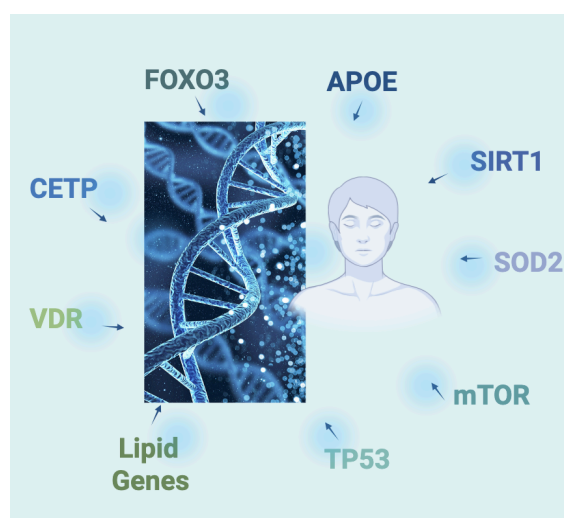


« Si tu veux vivre longtemps, choisis bien tes ancêtres ». [A. Cournil 1, T. B. Kirkwood](#)

Thème du mois : Les gènes de la longévité

Introduction

Les gènes associés à la longévité sont ceux qui influencent l'entretien cellulaire, la résistance au stress, le métabolisme et les processus de réparation, aidant ainsi les organismes à vivre plus longtemps et en meilleure santé. Parmi les exemples clés, on peut citer les gènes FOXO, qui régulent les réponses au stress et protègent contre les dommages cellulaires ; les gènes SIRT (sirtuines), impliqués dans la réparation de l'ADN et le contrôle métabolique ; et mTOR, une voie qui relie la disponibilité des nutriments à la croissance et au vieillissement, dont une activité réduite est souvent associée à une durée de vie accrue. Parmi les autres acteurs importants, on trouve la télomérase (TERT), qui maintient la stabilité chromosomique, ainsi que les gènes impliqués dans la défense antioxydante et la réparation de l'ADN. Ensemble, ces gènes n'agissent pas isolément mais forment des voies interconnectées qui déterminent la capacité des cellules à résister aux dommages au fil du temps, ce qui en fait des cibles centrales de la recherche sur le vieillissement et des interventions potentielles visant à prolonger la durée de vie.



FOXO3 — [FOXO3, le stratège de la survie cellulaire](#), est souvent considéré comme le joueur vedette parmi les gènes de la longévité, et pour cause. Il code pour un facteur de transcription — une protéine qui active ou désactive d'autres gènes — en particulier ceux impliqués dans la résistance au stress, le métabolisme et la réparation cellulaire. Lorsque les cellules sont confrontées à des défis tels que le stress oxydatif (dommages causés par les radicaux libres), FOXO3 active des voies de protection qui améliorent la réparation de l'ADN, régulent le cycle cellulaire et déclenchent même l'élimination des cellules endommagées. Il est étroitement lié à la [voie de signalisation insuline/IGF-1](#), l'un des systèmes biologiques les plus importants contrôlant le vieillissement chez toutes les espèces. Des variants tels que [rs2802292](#) ont été associés à plusieurs reprises à une durée de vie plus longue et à des profils métaboliques plus sains, ce qui suggère que les individus possédant des versions favorables de FOXO3 pourraient être mieux armés pour maintenir l'intégrité cellulaire au fil du temps.

APOE — [Le gardien contre les maladies APOE](#) joue un rôle central dans le transport des lipides (graisses) et le métabolisme du cholestérol, mais son véritable intérêt en matière de longévité réside dans la prévention des maladies. [Les différentes versions \(allèles\) de ce gène — ε2, ε3 et ε4 — ont des effets radicalement différents](#). La variante ε2 est associée à une durée de vie accrue, en grande partie parce qu'elle réduit le risque de maladie d'Alzheimer et de troubles cardiovasculaires, deux des principales causes de décès chez les personnes âgées. À l'inverse, ε4 augmente le risque de maladie et est liée à une durée de

vie moyenne plus courte. Plutôt que de ralentir directement le vieillissement, l'APOE influence la capacité de l'organisme à éviter les principales maladies liées à l'âge, ce qui en fait un gène « gardien » essentiel pour un vieillissement en bonne santé.

SIRT1 — [Le commutateur métabolique de la longévité SIRT1](#) appartient à la famille des protéines sirtuines, souvent décrites comme des « [régulateurs de la longévité](#) ». Il s'active dans des conditions de faible disponibilité énergétique — telles que le jeûne ou la restriction calorique — et aide les cellules à s'adapter en améliorant leur efficacité et leur résilience. Le SIRT1 favorise la réparation de l'ADN, réduit l'inflammation, améliore la fonction mitochondriale et augmente la résistance au stress oxydatif. Ces effets, pris dans leur ensemble, imitent les bienfaits biologiques de la restriction calorique, l'une des interventions prolongeant la durée de vie les plus efficaces observées dans les études animales. Des variants génétiques du SIRT1 ont été associés à des différences de métabolisme et de risque de maladies liées à l'âge, soulignant son rôle de pont moléculaire entre l'alimentation, l'équilibre énergétique et le vieillissement.

SOD2 — [Le garde du corps mitochondrial SOD2](#) code pour une enzyme située dans les mitochondries, les structures productrices d'énergie à l'intérieur des cellules. Son rôle est de neutraliser les [espèces réactives de l'oxygène \(ERO\)](#), des sous-produits nocifs du métabolisme énergétique qui peuvent endommager l'ADN, les protéines et les membranes cellulaires. Au fil du temps, un stress oxydatif non maîtrisé contribue au vieillissement et à de nombreuses maladies chroniques.

En transformant ces molécules réactives en substances moins nocives, la SOD2 agit comme une première ligne de défense contre les dommages cellulaires. Les variants de ce gène peuvent influencer l'efficacité avec laquelle les cellules gèrent le stress oxydatif, affectant ainsi la susceptibilité au déclin lié au vieillissement.

SIRT1, mTOR et le réseau de détection des nutriments ■ Le centre de contrôle du vieillissement. Au-delà des gènes individuels, la longévité est fortement influencée par des voies de signalisation entières, en particulier celles qui détectent la disponibilité des nutriments. [SIRT1 agit en synergie avec des voies telles que mTOR \(cible mécanistique de la rapamycine\)](#), qui régule la croissance et le métabolisme en fonction des niveaux de nutriments. Lorsque les nutriments sont abondants, mTOR favorise la croissance et la reproduction ; lorsqu'ils sont rares, la réduction de l'activité de mTOR oriente l'organisme vers la réparation et l'entretien. Cet équilibre est crucial : une activité excessive de mTOR est liée au vieillissement et à la maladie, tandis que son inhibition (comme on l'observe lors d'une restriction calorique ou avec certains médicaments tels que la rapamycine) est associée à l'allongement de la durée de vie. Ensemble, ces voies forment un « centre de contrôle » central qui détermine comment l'organisme répartit l'énergie entre la croissance et la longévité.

TP53 — [Le protecteur du génome TP53, souvent appelé le « gardien du génome »](#), est surtout connu pour son rôle dans la prévention du cancer. Il surveille l'intégrité de l'ADN et peut interrompre la division cellulaire ou déclencher la mort cellulaire si des dommages sont détectés. Si cette fonction est essentielle pour prévenir les tumeurs, elle a également des effets complexes sur le vieillissement. D'une part, une forte activité du TP53 protège contre le cancer ; d'autre part, une activation excessive peut accélérer le vieillissement en limitant le renouvellement cellulaire. Les variants du TP53 font l'objet d'études pour leur rôle dans l'équilibre de ces effets opposés, ce qui en fait un gène clé à la croisée de la longévité et de la biologie du cancer.

CETP, gènes lipidiques et VDR

Les gènes impliqués [dans le métabolisme des lipides](#) et la signalisation de la vitamine D jouent un rôle clé dans la longévité en préservant la santé générale. Le gène CETP aide à réguler l'équilibre entre le cholestérol HDL (« bon ») et le cholestérol LDL (« mauvais »), certaines variantes étant associées à un risque cardiovasculaire plus faible et à une durée de vie plus longue. Parallèlement, le gène régit la [réponse de l'organisme à la vitamine D](#), influençant la santé osseuse, la fonction immunitaire et l'inflammation. Ensemble, ces voies contribuent indirectement à la longévité en réduisant le fardeau des maladies chroniques et en favorisant la santé à long terme.

Les supercentenaires

[Les supercentenaires sont souvent porteurs de variants bénéfiques dans des gènes tels que FOXO3, qui améliore la résistance au stress cellulaire et la réparation via les voies de signalisation de l'insuline, et SIRT1, qui soutient la réparation de l'ADN](#), le métabolisme et les processus anti-inflammatoires. La **variante APOE ε2** est fréquemment associée à une plus grande longévité car elle réduit le risque d'Alzheimer et de maladies cardiovasculaires, aidant ainsi les individus à éviter les principales maladies liées à l'âge. Des gènes tels que **SOD2** protègent contre les dommages oxydatifs dans les mitochondries, tandis que **TP53** préserve l'intégrité de l'ADN et réduit le risque de cancer. Ensemble, ces gènes forment un réseau qui favorise **le maintien efficace des cellules et réduit le fardeau des maladies**, permettant à certains individus d'atteindre des âges extrêmes.

La longévité extrême des supercentenaires résulte d'une combinaison de variantes génétiques protectrices, en particulier celles qui renforcent la résistance au stress et la prévention des maladies. Ces gènes n'agissent pas seuls : ils interagissent avec l'environnement et le mode de vie pour permettre des vies exceptionnellement longues et saines.

Enseignements tirés des espèces les plus longues

[Une étude récente publiée dans Nature](#) met en lumière l'extraordinaire longévité de la baleine boréale, qui peut vivre plus de 200 ans. Les chercheurs ont identifié une activité accrue des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et la réponse au stress, notamment le CIRBP (Cold-Inducible RNA Binding Protein), qui aide à protéger les cellules contre le stress génotoxique, ainsi que des adaptations au niveau de l'ERCC1 et d'autres voies de réparation de l'ADN.

[Le rat-taupe nu](#) est un autre modèle puissant, connu pour sa longue durée de vie et sa résistance au cancer. Il présente une régulation unique de gènes tels que HAS2, responsable de la production d'hyaluronane de haut poids moléculaire qui renforce l'intégrité des tissus et inhibe la formation de tumeurs. De plus, les voies de suppression tumorale impliquant TP53 et CDKN2A sont exceptionnellement robustes chez cette espèce, contribuant à un meilleur contrôle de la prolifération cellulaire et de la réponse aux dommages.

[Le requin du Groenland](#), dont la durée de vie dépasse 400 ans, présente des adaptations génétiques dans les voies liées à la réparation de l'ADN et à la stabilité métabolique. Des études mettent en évidence des modifications dans des gènes tels que RAD50 et ATM, qui interviennent dans la détection et la réparation des dommages à l'ADN, ainsi que dans des gènes régulant les réponses au stress oxydatif.

Enfin, [le Turritopsis dohrnii](#) fait preuve d'une forme unique d'« immortalité » biologique grâce à sa capacité à revenir à un stade de vie antérieur. Ce processus implique des gènes liés à la reprogrammation cellulaire et à la pluripotence, notamment SOX2, MYC et NANOG, ainsi que des gènes de réparation de l'ADN renforcés comme PARP1.

Conclusion

Nous ne savons pas exactement pourquoi nous vieillissons. Mais nous savons que la durée de vie maximale est principalement déterminée par nos gènes. C'est pourquoi nous vivons jusqu'à 120 ans, les souris jusqu'à 4 ans et les tortues des Galápagos jusqu'à 200 ans. Un jour, peut-être, une thérapie génique pourrait repousser nos limites.

La bonne nouvelle du mois : l'espérance de vie des souris clonées ne diminue pas. Premier essai clinique humain de « reprogrammation cellulaire partielle » pour les personnes atteintes de glaucome.

[Première bonne nouvelle](#)

Une étude à long terme remarquable montre à la fois le potentiel — et les limites — du clonage chez les mammifères. Pendant plus de 20 ans, des scientifiques dirigés par Teruhiko Wakayama ont réussi à cloner des souris sur 58 générations à partir d'un seul individu, de nombreux animaux semblant en bonne santé et vivant une durée de vie normale. De subtiles mutations génétiques se sont accumulées au fil du temps, réduisant finalement le succès du clonage et mettant fin au processus. Il est toutefois intéressant de noter que la durée de vie des générations successives d'animaux clonés n'a pas diminué. Il est encourageant de constater que la reproduction naturelle a permis de « réinitialiser » bon nombre de ces défauts, soulignant ainsi la capacité intrinsèque de l'organisme à préserver la santé génétique. Ces résultats suggèrent que, si le clonage et la reprogrammation cellulaire sont très prometteurs, la biologie repose toujours sur des mécanismes de réparation intégrés, offrant ainsi des perspectives précieuses pour les futures thérapies de longévité et de régénération.

[Deuxième bonne nouvelle](#)

Les avancées récentes en science de la longévité passent de la théorie à la réalité, puisque le premier essai clinique humain de « reprogrammation cellulaire partielle » doit débuter cette année. Des chercheurs ont démontré chez l'animal qu'il est possible de ramener les cellules à un état plus jeune sans effacer leur identité. Chez la souris, cette approche a amélioré la régénération tissulaire, restauré la vision et même prolongé la durée de vie. Désormais, une entreprise de biotechnologie appelée Life Biosciences va tester si cette méthode peut réparer en toute sécurité les lésions du nerf optique chez les personnes atteintes de glaucome.

Actualités concernant Heales et la communauté de la longévité : conférence ARDD à Boston en octobre 2026.

La conférence ARDD (Aging Research and Drug Discovery), l'une des principales conférences mondiales sur la science de la longévité, n'aura pas lieu à Copenhague cette année comme prévu initialement. L'événement devrait plutôt être déplacé à Boston ([du 21 au 23 octobre](#)) et intégré à une série d'événements plus large dans le cadre de la Boston Longevity Week.

Les gènes de la longévité | Avril 2026 | N°204 | La mort de la mort

Pour plus d'informations

- [Heales](#), [Longevity Escape Velocity Foundation](#), [International Longevity Alliance](#), [Longevity](#), [Lifespan.io](#) et [Aging biotech](#)
- [Actualités scientifiques mensuelles de Heales](#)
- [Chaîne YouTube de Heales](#)
- [Contactez-nous](#)