

CHAPITRE 6

GÉNÉTIQUE DU VIEILLISSEMENT

Tous les êtres humains ne sont pas égaux devant la mort. Dès leur naissance, certains sont voués par l'état de leurs gènes à une vie brève et misérable. D'autres vivent très vieux sans pratiquement jamais être malades. Certaines combinaisons de gènes prédisposent à vivre longtemps. Les biologistes s'efforcent de les identifier.

SOMMAIRE

Page

6.1. Manifestations du vieillissement chez les patients progériques	2
6.1.1. Vieillesse de la peau.....	2
6.1.2. Activité des gènes dans les cellules du derme.....	2
6.2. Facteurs de longévité	3
6.3. Gènes déterminant la longévité	4
6.3.1. Gérontogènes.....	4
6.3.2. Gènes dont les produits contrôlent le transport des lipides.....	5
6.3.3. Gènes dont l'inactivation peut raccourcir la vie.....	6
6.4. Les secrets des centenaires	7
6.4.1. État des télomères.....	7
6.4.2. Métabolisme de base.....	8
6.5. Perspectives	8
6.6. Conclusion	8
Bibliographie	9

Malgré les nombreux travaux réalisés sur la sénescence et le progrès rapide des techniques, ce phénomène reste en grande partie mystérieux. En particulier, il est difficile d'évaluer la part qui revient à l'une ou l'autre forme de sénescence dans la détérioration générale des fonctions qui caractérise la vieillesse.

Pour essayer de résoudre ces problèmes, plusieurs groupes de chercheurs ont entrepris d'étudier l'état ou l'activité des gènes chez les personnes qui vieillissent prématurément (les patients progériques), ou font preuve d'une longévité exceptionnelle (les centenaires).

6.1. MANIFESTATIONS DU VIEILLISSEMENT CHEZ LES PATIENTS PROGÉRIQUES

Une des manifestations les plus visibles du vieillissement consiste en une altération de la peau. Comme ce phénomène est accéléré chez les patients progériques, il est intéressant de voir si la mutation responsable du syndrome modifie dans les cellules de la peau l'activité des gènes contrôlant la sénescence répllicative et la sénescence métabolique.

En principe, les deux couches de cellules qui recouvrent le corps devraient être inégalement affectées par l'une et l'autre forme de sénescence.

6.1.1. VIEILLISSEMENT DE LA PEAU

La couche superficielle de la peau (l'épiderme) se renouvelle constamment. Ses cellules ont une durée de vie d'environ un mois. Seules les cellules souches* localisées dans la couche basale ont une activité mitotique. Les cellules filles migrent vers la surface, en subissant un processus de différenciation continu, qui se termine par la formation de lamelles de kératine. Comme elles se divisent en permanence, les cellules souches de l'épiderme arrivent peut-être à épuiser leur pouvoir de prolifération chez les patients progériques, ce qui pourrait empêcher le renouvellement des kératinocytes et modifier l'aspect de la peau.

La couche profonde de la peau (le derme) se renouvelle moins rapidement. Elle est pauvre en cellules et se compose pour l'essentiel d'une matrice extracellulaire* sécrétée par les fibroblastes, dont la plupart sont en arrêt mitotique et ne se remettent à proliférer que lors de la cicatrisation des plaies ou de la mise en culture. Les cellules du derme ne devraient jamais épuiser leur capacité de prolifération, donc souffrir de la sénescence répllicative. Elles devraient surtout ressentir les effets de la sénescence métabolique. La matrice extracellulaire devrait également souffrir de cette forme de sénescence, parce que les radicaux oxydants attaquent les fibres de collagène, qui perdent peu à peu de leur souplesse et se rompent, entraînant ainsi le creusement de rides.

6.1.2. ACTIVITÉ DES GÈNES DANS LES CELLULES DU DERME

Une analyse par biopuces (*annexe XX*) a été menée sur des fibroblastes provenant du derme de patients atteints de progérie juvénile (*chapitre 2, section 2.2.4*). Elle concernait environ 6000 gènes sur les 20 000 à 25 000 que contiennent les chromosomes humains. Il s'avère que le fonctionnement des gènes est perturbé dans les cellules du derme, mais moins profondément qu'on aurait pu le penser. Au total, environ 1 % des gènes ont une expression modifiée. Près de la moitié d'entre eux font partie de deux groupes fonctionnels, contrôlant d'une part les mitoses et d'autre part l'entretien de la matrice extracellulaire. La mutation responsable de la maladie affecte donc les deux formes de sénescence.

Tous les gènes du premier groupe sont moins actifs que dans les cellules normales. Ce n'est guère étonnant, puisque la progérie se traduit par une réduction du potentiel mitotique des cellules. Les gènes du second groupe sont plus actifs ou moins actifs que dans les cellules des individus normaux. La fonction de ces gènes relève, au sens large, de la sénescence métabolique, parce qu'elle contribue à réparer les dégâts infligés par les radicaux oxydants à certains éléments de la

matrice extracellulaire du derme, et en particulier au collagène. L'oxydation réduirait l'élasticité de cette protéine en créant des ponts entre ses fibres. L'examen des souris homozygotes pour une mutation dans le gène *pit1*** conforte cette idée. Les cellules des animaux *pit*^{-/-} éliminent mieux les radicaux oxydants que les cellules des souris normales (*chapitre 3, section 3.9.1*). De ce fait, leur collagène subit moins de pontages et reste plus souple, ce qui retarde les altérations de la peau.

Les trois quarts des gènes qui sont sous-exprimés ou surexprimés dans les cellules des patients progériques le sont aussi dans les cellules provenant d'individus très âgés, ce qui confirme que le syndrome de Hutchinson-Gilford consiste en l'accélération d'un processus naturel. Mais le plus difficile reste à faire : établir comment une seule mutation altérant la structure de l'enveloppe nucléaire peut modifier dans les cellules vieillissantes l'activité de plusieurs centaines de gènes contrôlant toutes sortes de mécanismes, et pas seulement le rythme des divisions. Depuis toujours, la pléiotropie qui caractérise beaucoup de mutations spontanées ou induites a défié la sagacité des généticiens. Elle risque de le faire encore longtemps.

Pour débloquer la situation, il serait utile de construire une génétique robuste du vieillissement, en recherchant quels gènes sont capables de ralentir ou de retarder ce processus.

6.2. FACTEURS DE LONGÉVITÉ

L'existence de familles de centenaires est de notoriété publique. On en a logiquement conclu que l'hérédité contribue à déterminer la durée de la vie. Toute la question est de savoir quelle est l'importance de cette contribution.

Plusieurs études sur la longévité ont été menées sur la base d'arbres généalogiques reconstitués à partir des registres d'état civil ou de paroisse, couvrant plusieurs siècles. Toutes s'efforcent d'évaluer l'héritabilité* du phénomène. Elles doivent tenir compte de l'influence qu'exercent les facteurs sociaux (richesse, activité professionnelle, éducation) sur la durée de la vie. Pour en limiter l'impact, certains chercheurs se sont intéressés à des populations qu'ils estiment homogènes parce qu'elles étaient confinées dans une île (l'Islande) ou une vallée (celle de la Valserine), ou encore réduites à une seule classe de la société, comme les aristocrates et les princes.

L'étude des jumeaux procure une autre source d'information. Plusieurs investigations ont montré que les jumeaux identiques ont une tendance plus forte que les jumeaux dizygotes à vivre tous deux jusqu'à un âge avancé.

Les deux types de travaux font ressortir une composante familiale, donc liée à une communauté de gènes, dans la détermination de la durée de la vie. La contribution du facteur génétique serait de l'ordre de 20 à 25 %. Une étude menée sur la population islandaise, qui est très homogène, a confirmé l'importance de ce facteur. Une personne dont un parent du premier degré (père ou mère ; frère ou sœur) a vécu jusqu'à plus de 95 ans a deux fois plus de chances qu'une personne prise au hasard d'atteindre ce même âge.

6.3. GÈNES DÉTERMINANT LA LONGÉVITÉ

Quels gènes déterminent la longévité ? Sont-ils nombreux ? Il est bien difficile de répondre à ces questions. Un recensement très succinct fait apparaître deux grandes classes de gènes susceptibles d'exercer une influence sur la longévité : ceux dont une modification pathologique ou naturelle tend à prolonger la vie, et ceux dont l'altération tend, au contraire, à l'abrèger.

La première classe regroupe un certain nombre de gérontogènes potentiels, ainsi qu'un ensemble encore mal délimitée de gènes polymorphes dont certains allèles empêchent ou retardent le développement de diverses affections au cours de la vie. Les gènes de la seconde classe sont très nombreux. Nous nous contenterons d'en citer quelques-uns dont l'inactivation entraîne une accélération de la sénescence répllicative ou métabolique.

6.3.1. GÉRONTOGÈNES

Plusieurs gérontogènes contrôlent le vieillissement général de l'organisme humain. Les mieux connus sont *P53* et *PROP1*** (*tabl. 6.1*).

Le gène *P53* a un statut incertain, en raison des effets contradictoires que son produit peut exercer sur la santé des êtres humains. Une diminution de son activité tend à allonger la durée de la vie, mais expose à un risque accru de développer un cancer, comme le montre l'étude du polymorphisme du gène au niveau du codon 72 (*chapitre 2, section 2.10.3*). On ne sait pas très bien sur quel processus (sénescence répllicative, sénescence métabolique ou apoptose) agit la protéine *P53* pour ralentir le vieillissement. Il faut encore noter que chez l'homme et la souris, un accroissement de la concentration intracellulaire ou de l'activité de la protéine *P53* ne s'accompagne pas nécessairement d'une accélération de la sénescence.

Le statut de gérontogène peut difficilement être contesté à *PROP1*. La mutation *PROP1* provoque le syndrome d'Ames, dont la manifestation la plus visible est une réduction de la taille. Le syndrome est fréquent parmi la population de l'île croate de Krk. Les personnes souffrant du syndrome vivent souvent très vieux. La mutation retarderait la sénescence métabolique en renforçant la résistance des cellules aux radicaux oxydants, car les souris dont le gène orthologue est muté (*prop1^{-/-}*) ont des enzymes de désintoxication plus efficaces que les animaux témoins (*chapitre 3, section 3.9.1*).

Tableau 6.1. Exemples de gérontogènes dont l'état peut accroître la durée moyenne de la vie

Gène	État du gène	Activité supposée ou réelle du produit du gène	Processus modifié
<i>P53</i>	Normal (variation allélique)	↘	Sénescence répllicative ↘ Sénescence métabolique ↘ Apoptose ↘
<i>PROP1</i>	Muté	↘	Sénescence métabolique ↘

6.3.2. GÈNES DONT LES PRODUITS CONTRÔLENT LE TRANSPORT DES LIPIDES

Certaines variations alléliques sont associées à un allongement de la longévité moyenne. Les gènes concernés contrôlent d'une manière ou d'une autre le transport des lipides, et plus particulièrement du cholestérol* (*tabl. 6.2*). L'accroissement de la longévité va de pair avec une moindre incidence des pathologies du système circulatoire athérosclérose* et hypertension.

Le gène de l'apolipoprotéine* *APOE*** est celui dont l'influence sur la longévité est le plus fermement établie. Son impact a été révélé par l'étude de la fréquence de ses trois allèles principaux ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) dans la population française. L'allèle $\epsilon 2$ est plus fréquent et l'allèle $\epsilon 4$ est plus rare chez les centenaires que chez les personnes âgées de 20 à 70 ans. Les porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ vivent donc en moyenne plus longtemps que les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$. Ce dernier prédispose à souffrir d'athérosclérose et de la maladie d'Alzheimer (*annexe XXIV.G*). Les deux domaines de la variété 4 de l'apolipoprotéine E interagissent plus fortement l'un avec l'autre que ceux des autres formes, ce qui pourrait expliquer certains effets défavorables qu'elle exerce.

Un allèle du gène *APOA1***, appelé *milano*, a été repéré il y a quelques années chez les habitants d'un village du Nord de l'Italie, qui jouissent d'une longévité remarquable. Les porteurs de cet allèle souffrent rarement d'athérosclérose. L'apolipoprotéine APOA-1 de ces personnes diffère de celle de la population générale par un seul acide aminé. Cette protéine contribue à déterminer le taux de « bon » cholestérol dans le sang, c'est-à-dire du cholestérol transporté par les HDL** (*annexe XXIII.B*). La variété d'apolipoprotéine spécifiée par l'allèle *milano* faciliterait le transport rétrograde de cholestérol, c'est-à-dire sa récupération par le foie, ce qui entraînerait une baisse de sa concentration dans le plasma sanguin (*annexe XXIII.D*).

Un travail de séquençage portant sur le promoteur du gène *APOC3*** chez un groupe d'environ 500 juifs américains d'origine ashkénaze a mis en lumière le rôle de ce gène en ce qui concerne la propension à vivre très vieux. Le polymorphisme concerne une seule paire de bases, qui peut être C/G ou A/T. Moins de 10 % des sexagénaires sont de génotype $C/G/C/G$ et 90 % de génotype $CG/A/T$ ou $AT/A/T$. La proportion de génotypes $C/G/C/G$ atteint 25 % chez les centenaires. Les personnes de ce génotype ont un taux d'apolipoprotéine APOC3 plasmatique plus bas que personnes d'autres génotypes.

Une autre étude menée sur plus de 200 individus approchant ou ayant dépassé l'âge de 100 ans a montré qu'environ un quart des centenaires porte un allèle « faible » du gène *CETP***, différant de l'allèle « fort » par un seul codon (*annexe XXIII.B*). Seulement 8 % des personnes appartenant à un groupe témoin ont le même génotype. La présence de l'allèle « faible » expliquerait pourquoi le sang de la plupart des centenaires contient des HDL et des LDL** de grande taille, c'est-à-dire transportant de nombreuses molécules de lipide, contrairement à ce que l'on observe chez les témoins, dont seulement la moitié possède de particules aussi grosses. Mais la validité de cette corrélation est mise en doute par certains chercheurs.

Un allèle du gène *MTP***, défini par le séquençage de l'ADN porté par une courte région du chromosome 4, se rencontre fréquemment parmi une population de centenaires américains. Ces personnes seraient protégées contre l'athérosclérose, du fait qu'elles ont des taux de lipoprotéines

plasmatiques assez faibles. Mais l'association n'a pas été confirmée par des études menées dans d'autres pays. Le produit du gène *MTP* participe à l'assemblage des lipoprotéines et peut freiner ce phénomène, s'il est trop peu actif ou trop peu abondant. Il est intéressant de noter que les protéines MTP et APOB portent un domaine d'homologie avec la vitellogénine*. Rappelons que chez *C. elegans*, la mise hors service du gène *vit2* ou *vit5* prolonge quelque peu la vie des animaux (*chapitre 3, section 3.7.15*). Le transport et le stockage des lipides jouent donc un rôle dans la détermination de la longévité, aussi bien chez les mammifères que chez les nématodes.

Tableau 6.2. Exemples de variations alléliques associées à un accroissement de la durée moyenne de la vie

Gène	Propriété modifiée	Effet
<i>APOE</i>	Structure de la protéine APOE	Athérosclérose ↘
<i>APOA1</i>	Capacité de transport des HDL ↗	Athérosclérose ↘
<i>APOC3</i>	Abondance de la protéine APOC3 ↘	Hypertension ↘
<i>CETP</i>	Taille des lipoprotéines ↗	Athérosclérose ↘
<i>MTP</i>	Assemblage des lipoprotéines ↘	Athérosclérose ↘

6.3.3. GÈNES DONT L'INACTIVATION PEUT RACCOURCIR LA VIE

Parmi les gènes dont l'altération peut raccourcir la vie, il faut citer des suppresseurs de tumeur, tels que *RB*** et *ATM***, quelques proto-oncogènes, tels que *RET**, et un nombre indéterminé de gènes contrôlant diverses fonctions cellulaires, comme *LMNA***, *WRN*** et *SOD1*** (*tabl. 6.2*). En fait, cette dernière catégorie regroupe tous les gènes dont la détérioration peut provoquer des maladies génétiques, car les personnes atteintes ont souvent une espérance de vie limitée.

On a identifié plusieurs milliers de gènes de cette nature, repérables grâce à des mutations, en majorité récessives (± 90 % des cas), plus rarement dominantes, comme celles qui provoquent la chorée de Huntington*, une forme de dyskératose congénitale (*chapitre 2, section 2.9.1*) et de sclérose amyotrophique latérale (aussi appelée maladie de Charcot). Plus de 20 % des anomalies recensées affectent des enzymes. Environ 10 % d'entre elles sont dues à des mutations affectant le chromosome X, bien que celui-ci ne contienne que 5 % du nombre total de gènes recensés (± 1100 sur 20 000 à 25 000) et de l'information génétique, exprimée en pb (± 150 Mb sur ± 3000 Mb).

Tableau 6.3. Exemples de gènes dont l'altération peut raccourcir la durée moyenne de la vie

Catégorie	Gène	Effet d'une mutation ou d'une variation allélique	Processus modifié
Suppresseurs de tumeur	<i>RB</i>	Risque de cancer ↗	Sénescence répllicative ↗
	<i>ATM</i>	Risque de cancer ↗	Sénescence répllicative ↗
Proto-oncogène	<i>RET</i>	Risque de cancer ↗	Sénescence répllicative ↗
Gènes à fonction particulière	<i>LMNA</i>	Vitesse du vieillissement ↗	Sénescence générale ↗
	<i>WRN</i>	Vitesse du vieillissement ↗	Sénescence générale ↗
	<i>SOD1</i> ⁽¹⁾	Sclérose amyotrophique latérale	Sénescence métabolique ↗

1. L'inactivation du gène *SOD1* est responsable d'environ un quart des cas de sclérose amyotrophique latérale, qui est une maladie cliniquement, génétiquement et pathologiquement hétérogène. La mutation provoque la dégénérescence de certains neurones moteurs. Ces neurones sont apparemment hypersensibles aux radicaux oxydants. Environ 10 % des mutations ont un effet tardif et entraînent la mort par paralysie des muscles respiratoires. D'autres mutations à caractère dominant apparaissent de façon sporadique et ont des conséquences fatales avant l'âge de cinq ans. Rappelons que les souris *sod1*^{-/-} ne présentent pas d'anomalies graves.

6.4. LES SECRETS DES CENTENAIRES

Quand on les interroge sur les causes de leur longévité, les centenaires donnent des réponses très variées. Chacun a sa petite recette, probablement inefficace pour la majorité des gens. En tout cas, rares ou inexistantes sont les centenaires qui sont obèses ou ont beaucoup fumé.

En fait, il est probable que les centenaires vivent vieux parce que leur génome est dépourvu de mutations provoquant des maladies héréditaires ou d'allèles prédisposant à souffrir de diverses affections à un âge avancé. Mais il se pourrait aussi qu'ils profitent d'un ralentissement de la sénescence répllicative, lié à l'état des télomères, et de la sénescence métabolique, attribuable à diverses causes.

6.4.1. ÉTAT DES TÉLOMÈRES

Une première cause de longévité exceptionnelle pourrait résider dans la longueur des télomères coiffant les chromosomes de l'œuf. Grâce à une méthode d'amplification très sensible, on peut mesurer la longueur des répétitions télomériques portées par une paire de chromosomes (*annexe V.C*).

Il apparaît que ces chromosomes peuvent avoir des télomères de longueur très inégale. Chez certaines personnes, les différences atteignent 6 kb et se maintiennent dans les fibroblastes après la mise en culture, en dépit de l'érosion progressive que subissent les chromosomes (*chapitre 2, section 2.4.4*). Ces individus auraient donc hérité de leurs parents un chromosome à télomères longs et un chromosome à télomères courts. Il est possible que la possession de chromosomes « bien coiffés » prédispose à vivre longtemps, mais aucune observation décisive n'a confirmé cette hypothèse (*chapitre 2, section 2.9.5*).

6.4.2. MÉTABOLISME DE BASE

De nombreux chercheurs attirent l'attention sur le métabolisme des lipides en général, et du cholestérol en particulier. Comme nous venons de le voir (*section 6.3.2, tabl. 6.2*), des études démographiques ont permis d'identifier plusieurs gènes dont une forme allélique est fréquente parmi les personnes très âgées et semble les protéger contre l'athérosclérose* et l'hypertension. Par ailleurs, les descendants des centenaires ont tendance à posséder des taux de HDL** plus élevés et des taux de LDL** plus bas que la moyenne. La propension à vivre très vieux est donc attribuable, au moins en partie, à une combinaison d'allèles contrôlant la distribution des lipides dans le corps.

Une autre cause de longévité remarquable est peut-être à rechercher dans des mutations réduisant l'assimilation ou le métabolisme du glucose, ce qui entraîne une certaine maigreur, fréquente parmi les individus aptes à vivre très vieux. Mais il n'y a aucun espoir qu'une mutation perturbant le métabolisme du glucose multiplie par cinq ou six la longévité d'un être humain, comme le font certains allèles du gène *daf2/inr*** chez *C. elegans* (*chapitre 3, section 3.7.3*). Les hommes ne pourront jamais égaler ou battre les records établis par les patriarches bibliques parce qu'ils ne disposent pas d'un système qui arrête la croissance en période de disette et prolonge la vie en attendant des jours meilleurs.

6.5. PERSPECTIVES

Du point de vue génétique, il existe une certaine similitude entre les familles de centenaires et les souches de drosophile sélectionnées pour vivre longtemps. En retardant par la sélection la sénescence des mouches, les généticiens ont probablement purgé leur génome d'un certain nombre d'allèles défavorables et l'ont enrichi en allèles aptes à éviter une mort prématurée.

On peut se demander si une expérience de cette nature n'est pas en train de se dérouler sous nos yeux dans l'espèce humaine. Dans le monde occidental ainsi qu'en Chine, les couples tendent à mettre au monde leur premier enfant de plus en plus tard. Or c'est en obligeant les drosophiles à se reproduire tardivement que les généticiens ont pu sélectionner des souches à sénescence différée (*chapitre 3, section 3.5.1*). Si les choses se passent chez les mammifères comme chez les insectes, et si la tendance à retarder les grossesses perdure, la vie humaine pourrait être prolongée de plusieurs décennies, d'ici quelques siècles ou quelques millénaires...

6.6. CONCLUSION

Les recherches sur la génétique du vieillissement n'en sont qu'à leur début. Il est probable que les techniques modernes d'analyse permettront de faire progresser rapidement les connaissances à ce sujet et de dresser un inventaire complet des gènes susceptibles de moduler la durée de la vie humaine. Pour identifier ces gènes, il faudra stimuler ou réprimer l'expression de leur orthologue chez la souris et voir si ces manipulations accélèrent ou ralentissent le vieillissement de l'animal.

Toutefois, il ne faut pas se dissimuler les difficultés de l'entreprise. Comme nous l'avons vu, il suffit d'une mutation ponctuelle modifiant la structure d'une seule protéine pour perturber le fonctionnement de nombreux organes et accélérer la sénescence générale de l'organisme (*chapitre*

2, section 2.8.1). La variété des effets produits par un événement en apparence anodin est due à la complexité des interactions entre les produits des gènes. Cette complexité constitue l'obstacle majeur à la compréhension profonde des phénomènes de vieillissement.

BIBLIOGRAPHIE

Progérie

Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 6736-41.

Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, Schultz PG. Mitotic misregulation and human aging. *Science* 2000; **287**: 2486-92.

Facteurs de longévité

Cournil A, Kirkwood TBL. If you would live long, choose your parents well. *Trends Genet* 2001; **17**: 233-5.

Perls T, Kunkel L, Puca A. The genetics of aging. *Curr Opin Genet Dev* 2002; **12**: 362-9.

Gènes de longévité

Alzmon G, Rincon M, Scherchter CB, Shuldiner AR *et al.* Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biology* 2006; **4**: 562-9

Brandt BW, Zwaan BJ, Beekman M, Westendorp RGJ, Slagboom PE. Shuttling between species for pathways of lifespan regulation: a central role for the vitellogenin gene family? *BioEssays* 2005; **27**: 339-46.

Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nature Rev Genet* 2006; **7** : 436-47.

Geesaman BJ, Benson E, Brewster SJ, Kunkel LM *et al.* Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 14115-20.

Jimenez-Sanchez G, Chids B, Valle D. Human disease genes. *Nature* 2001; **409**: 853-5.

Lochouart M. La merveilleuse histoire de l'Apo A1 Milano. *La Recherche* 2004; **371**: 26

Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA *et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; **362**: 59-62.

Schächter F, Faure-Delanef L, Guénot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. Genetic association with human longevity at the *APOE* and *ACE* loci. *Nature Genet* 1994; **6**: 29-32.

Steward RE, MacArthur M, Lskowski RA, Thornton JM. Molecular basis of inherited diseases: a structural perspective. *Trends Genet* 2003; **19**: 505-13.

Centenaires

Couzin J. Is long life in the blood? *Science* 2003; **302**: 373-5.

Olshansky SJ, Carnes BA, Désesquelles A. Prospects for human longevity. *Science* 2001; **291**: 1491-2.

Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA *et al.* Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; **297**: 811.