

CHAPITRE 7 MOYENS DE RALENTIR LA SÉNESCENCE

Il est illusoire pour les êtres humains de vouloir recouvrer l'immortalité que la Genèse attribue au couple fondateur de notre espèce. Il n'empêche que depuis la sortie du paradis, beaucoup s'efforcent de retarder l'échéance fatale. D'innombrables recettes ont été essayées, certaines avec un certain succès. Tout compte fait, le meilleur moyen de vivre longtemps est aussi le plus économique : il suffit de manger peu...

SOMMAIRE

Page

7.1. Manipulation de la télomérase	2
7.1.1. Stimulation de la télomérase.....	2
7.1.2. Inhibition de la télomérase.....	3
7.2. Manipulation de la protéine P53	4
7.2.1. Inhibition de la protéine P53.....	4
7.2.2. Activation de la protéine P53.....	4
7.2.3. Recours aux virus anti- P53.....	6
7.2.4. Problèmes.....	6
7.3. Appoints nutritionnels	7
7.3.1. Vitamines et autres métabolites.....	7
7.3.2. Thé vert.....	8
7.3.3. Flavines et polyphénols.....	9
7.3.4. Activateurs de la sirtuine.....	10
7.3.5. Risques.....	10
7.4. Hormones	11
7.5. Manipulation des gènes	12
7.6. Nutrition	13
7.6.1. Régime hypocalorique.....	13
7.6.2. Effets du rationnement chez l'homme.....	14
7.6.3. Substituts au rationnement.....	14
7.6.4. Régime maigre.....	15
7.7. Conclusion	15

Bibliographie.....16

Les travaux menés sur les deux formes de sénescence permettent de mieux appréhender les causes du vieillissement qui affecte l'organisme humain après l'âge de 30 ans et d'envisager quelques mesures qui pourraient ralentir ou retarder ce phénomène.

En ce qui concerne la sénescence répllicative, les cibles les plus indiquées sont la télomérase et la protéine P53, mais elles semblent difficiles à atteindre et surtout dangereuses. En ce qui concerne la sénescence métabolique, le choix est plus vaste, et les cibles apparemment plus faciles à toucher.

7.1. MANIPULATION DE LA TÉLOMÉRASE

Pour prévenir la sénescence répllicative, il peut sembler utile d'immortaliser les cellules somatiques en y stimulant la synthèse de la télomérase. Mais le remède serait probablement pire que le mal, à cause du risque de cancer qu'il entraînerait. Deux expériences réalisées chez la souris confirment cette présomption. Les animaux transgéniques contenant des copies supplémentaires du gène *tert*** développent de nombreux cancers. Il en va de même pour ceux dont les cellules sont devenues immortelles, parce que le gène *ink4a/arf*** a été invalidé (*chapitre 2, section 2.10.6*).

7.1.1. STIMULATION DE LA TÉLOMÉRASE

Il est assez facile de stimuler la production de la télomérase, tout au moins dans certains types de cellules en culture. Il suffit d'y introduire un gène *HTERT* très actif ou d'invalider le gène *MEN1*** (*chapitre 2, section 2.15.12*). En fait, l'enzyme ne se contente pas d'empêcher la télotomie de s'installer. Il renforce aussi l'expression de plusieurs gènes dont les produits favorisent la prolifération des cellules. Si l'on parvenait à accroître son activité dans l'ensemble du soma, on risquerait fort de perturber de nombreux mécanismes cellulaires, avec des conséquences difficiles à prévoir. En dépit de ces problèmes, des opérations ponctuelles restent envisageables.

La remise en fonction de la télomérase offre le moyen de créer à partir de cellules différenciées des cellules dites progénitrices, aptes, en se différenciant de nouveau, à remplacer celles qui ont disparu, par exemple dans le cerveau. On a réussi par ce moyen à immortaliser des cellules neuroépithéliales prélevées sur la moelle épinière de fœtus. Chose importante, les cellules conservent certains caractères distinctifs des neurones et ne montrent aucune propension à devenir tumorales. Mais d'autres types de cellules transformées* par le gène *HTERT* font apparaître des tumeurs quand on injecte à des souris. La prudence est donc de mise.

Une autre intervention qui pourrait être utile serait de remettre en état le système immunitaire des personnes âgées en allongeant les télomères de leurs lymphocytes, qui s'érodent peu à peu au cours de la vie. Suivant certains auteurs, il existerait une corrélation entre l'état des télomères dans les cellules sanguines et le risque de développer une maladie infectieuse chez les personnes de plus de 60 ans (*section 2.9.5*). Il faudrait repeupler la moelle osseuse au moyen de cellules « rajeunies » in vitro en activant la synthèse de la télomérase. Une méthode simple consisterait à inhiber au moyen de

l'interférence par l'ARN (*annexe XVII*) l'action du gène *MEN1* (*section 2.15.12*) jusqu'à ce que les répétitions terminales des télomères aient recouvert une longueur suffisante (8 à 10 kb).

7.1.2. INHIBITION DE LA TÉLOMÉRASE

Le pouvoir cancérogène de la télomérase incite certains chercheurs à tenter d'inhiber cet enzyme dans les cellules tumorales, afin d'arrêter leur prolifération et guérir les cancéreux. Plusieurs procédés sont en cours d'évaluation.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2 (*section 2.5.6*), la technique des gènes dominants négatifs* permet d'inhiber la synthèse de la télomérase dans les fibroblastes humains. Cette technique est également efficace

avec les cellules tumorales, tout au moins in vitro. Les télomères des cellules transformées par un gène *HTEERT* non fonctionnel raccourcissent rapidement, ce qui entraîne des anomalies chromosomiques menant à une apoptose massive.

Un moyen plus simple d'inhiber la télomérase est de traiter les cellules par des substances capables de stabiliser les cages ou quadruplex* que forment les queues 3' de l'ADN (*chapitre 2, section 2.4.9*). On sait que ces structures empêchent la télomérase de fonctionner. De fait, divers composés ont un tel pouvoir, tout au moins in vitro. Le plus prometteur semble être la télomestatine, produit par la bactérie *Streptomyces anulatus*. Cette substance provoque une érosion des télomères dans divers types de cellules cancéreuses et les condamne à devenir sénescents.

Un autre manière de procéder consiste à introduire par *transfection** dans les cellules des ARN « antisens » par rapport à la région informative de l'ARN HTR (surlignée) :



Ces petits ARN ont pour mission de s'hybrider avec l'ARN HTR et le rendre inutilisable par la sous-unité catalytique de l'enzyme (*section 2.5.3*). On s'est aperçu qu'il vaut mieux modifier la structure des ARN inhibiteurs, pour les rendre moins immunogènes et plus résistants à l'hydrolyse, donc plus efficaces. On a expérimenté avec succès des ARN synthétisés in vitro, dont le ribose porte sur son carbone n°2 un groupement méthoxyéthyle (-CH₂-CH₂-O-CH₃). Les cellules immortelles ayant incorporé ces oligonucléotides mettent leur télomérase en veilleuse pendant plusieurs générations.

Certains chercheurs envisagent d'utiliser des anticorps contre la télomérase, qui est présente en grandes quantités dans la plupart des cellules cancéreuses. À des doses adéquates, les anticorps anti-télomérase devraient donc tuer préférentiellement ces cellules.

Une dernière méthode consiste à inhiber le fonctionnement la télomérase en agissant sur les protéines, telles que HSP90, qui sont requises pour l'assemblage et le fonctionnement de l'enzyme. La geldanamycine a ce pouvoir, parce qu'elle inhibe la protéine HSP90 et déclenche la dégradation de la sous-unité catalytique de la télomérase par le protéasome (*chapitre 2, section 2.5.4*).

Les auteurs de ces travaux placent de grands espoirs dans les traitements qu'ils préconisent. Il reste à voir s'ils pourront transformer les molécules testées en médicaments. Il faut que l'inhibition de la télomérase affecte le moins possible les cellules souches*, dont la prolifération est indispensable au

bon fonctionnement de l'organisme. Ce problème se pose concernant toutes les thérapies anticancéreuses qui visent à restreindre la prolifération anarchique des cellules tumorales. Il y a quand même un espoir, car l'inactivation de la télomérase devrait affecter davantage les cellules cancéreuses que les cellules normales, parce qu'elles ont des télomères plus courts (*section 2.10.5*).

7.2. MANIPULATION DE LA PROTÉINE P53

Les travaux menés chez la souris donnent à penser que la sénescence pourrait être retardée si l'on pouvait diminuer la concentration intracellulaire ou l'activité de la protéine P53. Mais le traitement aurait un effet rédhitoire, qui est d'augmenter le risque de cancer, comme l'a montré l'inactivation du gène *p53* (*chapitre 2, sections 2.7.6 et 2.7.7*). En fait, ce gène constitue le meilleur rempart que les mammifères ont érigé contre le développement des tumeurs. Rappelons que chez l'homme, *P53* est le suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté ou perdu dans les cellules cancéreuses.

7.2.1. INHIBITION DE LA PROTÉINE P53

Théoriquement, l'interférence par l'ARN offre un moyen de réduire la production de P53 dans toutes les cellules du corps (*annexe XVII.D*). In vitro, il est possible de contraindre les cellules à détruire leur ARN messager P53 en les obligeant à synthétiser un ARN palindromique d'environ 50 bases, dont la séquence reproduit celle d'un exon du gène. Les cellules continuent à se multiplier pendant de nombreuses générations en ne produisant que des quantités minimales de protéine P53. Mais elles sont incapables de réagir en cessant de se diviser quand elles sont exposées à des agents qui infligent des cassures db à leur ADN (*annexe XIV.B*).

Si l'interférence par l'ARN fonctionnait aussi bien chez l'homme que chez *C. elegans*, il serait possible de fabriquer une pilule anti-P53 efficace. Toutefois, la mise au point d'un tel médicament semble impossible, puisque les enzymes digestifs détruisent rapidement les ARN présents dans la nourriture. Il faudrait donc transformer* ou infecter les cellules par un vecteur d'expression* ou un virus produisant un ARN anti-P53. Un moyen apparemment plus simple de réduire in vivo l'activité de la protéine P53 consiste à stimuler la synthèse de la sirtuine (*chapitre 3, section 3.9.5*). Un régime pauvre en calories permet d'obtenir ce résultat, tout au moins chez la souris (*section 3.9.4*).

7.2.2. ACTIVATION DE LA PROTÉINE P53

Le pouvoir anti-tumoral de la protéine P53 incite de nombreux chercheurs à essayer, non pas de diminuer, mais d'accroître son activité ou sa synthèse, ne serait-ce que de manière transitoire (*chapitre 2, section 2.10.4*). L'opération présente de nombreuses difficultés, parce que les cellules des mammifères disposent de nombreux moyens pour éviter de produire des quantités excessives de cette protéine (*chapitre 2, section 2.7.2*). La thérapie envisagée diffère suivant l'état du gène *P53* dans les cellules tumorales. Si le gène n'est plus fonctionnel, ce qui représente environ 50 % des cas, il faudrait en réintroduire une copie normale dans les cellules. S'il reste en état de fonctionner, il faudrait simplement stimuler son activité. Le premier objectif semble hors de portée à l'heure actuelle. Pour atteindre le second, plusieurs pistes peuvent être suivies.

L'une des plus judicieuses consiste à empêcher la protéine MDM2** d'inactiver P53 ou de promouvoir sa dégradation, comme cela se produit chez les souris de génotype $p53^{+/+};p54$, qui ont été transformées* par un gène $p53$ raccourci (*section 2.7.6*). Il se fait que les deux protéines interagissent au niveau d'une poche creusée à la surface de MDM2. On a mis au point de petites molécules (les *nutlines**) qui peuvent se glisser dans cette poche et empêcher P53 d'y accéder. De fait, les nutlines forcent les cellules tumorales possédant un gène $P53$ fonctionnel à cesser de se diviser ou à se suicider. Elles inhibent même le développement des tumeurs humaines greffées sur des souris *nude*, qui ne rejettent pas de telles transplantations. Des essais sont en cours chez l'homme pour traiter différents types de cancer dont les cellules souffrent d'une amplification du gène $MDM2$.

La sirtuine offre une autre piste intéressante. Cette protéine inhibe P53 en lui enlevant des groupements acétyl, mais elle peut être elle-même inhibée par diverses substances, et notamment par le sirtinol. De fait, celui-ci fait entrer en sénescence certains types de cellules cancéreuses (*chapitre 3, section 3.9.5*). La sirtuine peut aussi être inhibée par le nicotinamide. Comme il le fait chez la levure, cet élément constitutif du NAD agit sur la sirtuine humaine (Sirt1). Il devrait donc activer la protéine P53 :

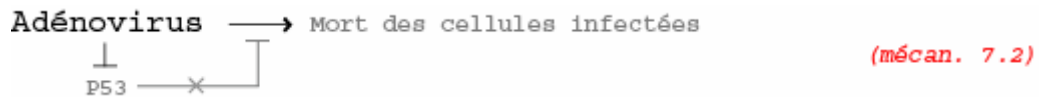


Il faudrait donc essayer d'accroître la concentration intracellulaire du nicotinamide. Les cellules humaines ne possèdent pas d'enzyme capable de convertir en nicotinate le nicotinamide provenant de la dégradation du NAD (*annexe IX*). Elles réintègrent directement le nicotinamide dans le NAD ou l'éliminent après l'avoir méthylé. Pour parvenir au résultat espéré, il faudrait donc inhiber les enzymes catalysant la récupération ou la méthylation du nicotinamide, ce qui paraît difficile. Il semble préférable de jouer sur l'approvisionnement des cellules en précurseurs du nicotinamide. La source principale (le tryptophane) est un acide aminé essentiel, qui doit être fourni en quantités suffisantes dans la nourriture. Si les protéines ingérées ne contiennent pas suffisamment de cet acide aminé, il faut un appoint nutritionnel de vitamine B3 (nicotinate + nicotinamide), sinon une maladie de carence (la pellagre) apparaît. Il semble possible d'accroître la concentration du nicotinamide dans les cellules par un complément alimentaire de vitamine PP ou B3.

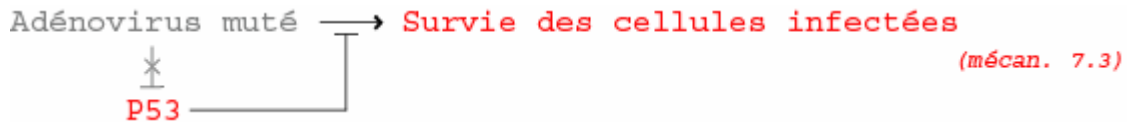
7.2.3. RECOURS AUX VIRUS ANTI-P53

Pour limiter le développement des tumeurs, une stratégie qui semble prometteuse consiste à profiter du fait que certaines cellules cancéreuses n'ont pas de protéine P53 fonctionnelle pour les empêcher de proliférer.

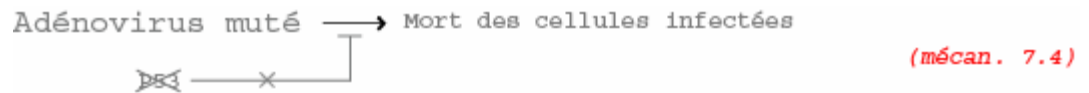
Les adénovirus offrent une possibilité d'intervention. Ces virus oncogènes peuvent tuer les cellules. Pour ce faire, ils empêchent la protéine P53 de bloquer leur multiplication en la neutralisant grâce au produit du gène *e1b55k*** :



Si les cellules sont infectées par un virus dépourvu de ce gène, elles peuvent survivre et se multiplier :



En revanche, les cellules tumorales ne peuvent pas survivre dans ces conditions :



Des essais thérapeutiques sont en cours avec une variété d'adénovirus manipulé in vitro, appelée Onyx15. De fait, le virus ne se multiplie pas dans les cellules normales, mais le fait dans les cellules cancéreuses. Le traitement fait notamment régresser les tumeurs des malades souffrant de cancer côlo-rectal métastasé.

7.2.4. PROBLÈMES

Les traitements destinés à restreindre l'efficacité de la protéine P53 exposent l'organisme à un danger mortel, qui est de développer toutes sortes de cancers. Par ailleurs, la technique qui semble la plus efficace pour parvenir à ce résultat (l'interférence par l'ARN) se heurte à deux obstacles majeurs. En premier lieu, l'apparition d'ARN db dans les cellules tend à déclencher des réactions indésirables, coordonnées par l'interféron (*annexe XVII.D*). En second lieu, il est difficile de transformer* les cellules par un vecteur d'expression*, comme le montrent les nombreux échecs rencontrés dans les essais de *thérapie génique**. Les vecteurs d'origine virale utilisés pour ces tentatives sont souvent inefficaces. Ils sont parfois dangereux.

Les procédés qui visent à accroître l'activité ou la concentration de la protéine P53 présentent des risques difficiles à évaluer. Le danger serait d'accélérer le vieillissement du soma. C'est en tout cas ce qui se produit chez les souris *p53^{+/m}* et *p53^{+/+};p54*, dont la protéine P53 est rendue hyperactive par manipulation du gène correspondant (*chapitre 2, section 2.7.6*).

Cependant, toute augmentation de l'activité de la protéine P53 n'a pas nécessairement un effet accélérateur sur le vieillissement de l'organisme. C'est ce qui a été observé chez l'homme pour les porteurs d'un allèle « faible » du gène *MDM2*, et chez la souris pour les mutants *mdm2^{±/-}*. Les

interventions qui tentent de réduire l'efficacité de la protéine MDM2 devraient donc poser moins de problèmes que celles qui ont pour but de renforcer celle du gène *P53*. Cependant, ce type de traitement n'est pas sans danger, car une mise hors service totale de la protéine MDM2 déclenche chez les souris possédant un gène *p53* fonctionnel une apoptose massive, qui entraîne la mort.

Les thérapies à base de nicotinate ou de nicotinamide semblent dépourvues de nocivité. Depuis longtemps, certaines personnes tentent de calmer diverses manifestations d'angoisse et de psychose par l'absorption de vitamine B3. Cette automédication est justifiée dans une certaine mesure par le fait que la pellagre s'accompagne de troubles mentaux pouvant conduire à la démence. Mais rien ne dit que le traitement accroît suffisamment la concentration intracellulaire du nicotinamide pour réduire l'activité de la sirtuine, donc de *P53* (*annexe IX*). Si le traitement était efficace, il faudrait craindre un vieillissement accéléré de l'organisme, puisque la sirtuine protège contre les deux formes de sénescence (*chapitre 3, sections 3.9.4 et 3.9.5*). De fait, on a constaté que chez la levure, l'ajout de nicotinamide au milieu de culture accélère la sénescence répllicative des cellules en favorisant l'accumulation dans le nucléole de cercles d'ADN ribosomique.

Les traitements qui ont pour objectif de faire mourir les cellules cancéreuses en les infectant par un adénovirus manipulé posent également des problèmes. En premier, lieu, il faut administrer aux malades un nombre considérable de particules virales ($\pm 10^{13}$) pour obtenir un effet détectable, ce qui ne peut se faire que par injection directe dans la tumeur ou dans l'artère qui l'irrigue. À ces doses, les adénovirus peuvent devenir toxiques.

7.3. APPOINTS NUTRITIONNELS

Chez *C. elegans*, la drosophile et la souris, on peut ralentir la sénescence métabolique et prolonger la vie de deux façons : en diminuant la production des radicaux oxydants, et surtout en renforçant la résistance à ces radicaux (*chapitre 3, section 3.10*). En cette matière comme en beaucoup d'autres, il vaut mieux prévenir que guérir, c'est-à-dire limiter la production des radicaux grâce à des substances enclines à céder leurs électrons. Une autre manière de procéder, non encore testée, serait d'accroître l'activité de la sirtuine, qui a le pouvoir de retarder les deux formes de sénescence.

7.3.1. VITAMINES ET AUTRES MÉTABOLITES

De nombreux chercheurs pensent qu'il serait possible de retarder la sénescence de l'organisme humain par l'administration prolongée d'antioxydants, tels que la *vitamine C** (acide ascorbique) et la *vitamine E** (α -tocophérol). Ces vitamines sont, avec l'*acide urique** et la *bilirubine**, les principaux antioxydants véhiculés par le plasma sanguin. Ces substances éliminent les peroxydes, comme le font les catalyseurs EUK-8 et EUK-134 (*chapitre 3, section 3.3.5*). Des molécules de cette nature pourraient aussi décomposer l'ozone qui favorise la formation de plaques d'athérosclérose* dans les artères.

L'acide urique est un antioxydant presque aussi actif que la vitamine C. Cette purine peu soluble est beaucoup plus concentrée dans les fluides corporels des oiseaux que dans ceux des mammifères. Elle est également plus concentrée dans le sang des êtres humains et des singes anthropoïdes que

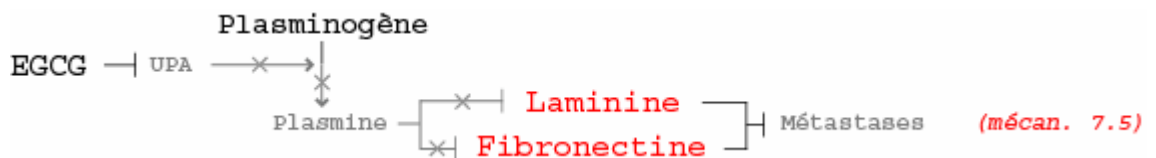
dans celui des autres primates. Ces différences pourraient en partie expliquer pourquoi les oiseaux vivent en moyenne plus longtemps que les mammifères de taille équivalente, et les hommes plus longtemps que les singes pourvus d'une queue.

D'autres nutritionnistes vantent les vertus du sélénium, qui, à proprement parler, n'est pas un antioxydant. Le sélénium pourrait favoriser le processus de désintoxication, puisqu'il fait partie du site actif de la glutathion peroxydase* et de la thiorédoxine réductase, enzymes dont l'activité contribue à l'élimination des peroxydes (*section 3.3.2*). De fait, une étude menée sur huit ans aux États-Unis a montré qu'un supplément nutritionnel de sélénium réduit l'incidence totale des cancers.

7.3.2. THÉ VERT

D'autres nutriments peuvent être utiles. Les amateurs de thé sont apparemment protégés contre plusieurs formes de cancer, en particulier du poumon, de la prostate et du sein, à cause des polyphénols que contiennent les feuilles de cette plante. Le thé tient ses vertus de l'EGCG**. Ce polyphénol inhibe à la fois la prolifération des cellules et la formation de métastases.

L'EGCG doit son pouvoir cytostatique au fait qu'il se lie au récepteur de la laminine*, appelé 67LR**. De la sorte, il empêcherait la laminine d'interagir avec son récepteur et de stimuler les mitoses, par un mécanisme en grande partie inconnu. Le pouvoir anti-métastatique de l'EGCG résulte de son aptitude à empêcher la destruction de la matrice extracellulaire*, indispensable à la dissémination des cellules tumorales par la lymphe et le sang. L'EGCG inhibe l'urokinase UPA**. Celle-ci ne peut plus convertir le plasminogène en plasmine, une protéase capable de détruire divers éléments de la matrice, dont la laminine et la fibronectine, qui font obstacle à la dispersion des cellules cancéreuses :



7.3.3. FLAVINES ET POLYPHÉNOLS

Certains nutritionnistes mettent en avant les bienfaits du chocolat noir, parce qu'il est riche en dérivés de flavine (le noyau réactif du FAD), qui peuvent piéger les radicaux oxydants. De fait, l'absorption de chocolat (100 g) augmente de manière significative le pouvoir réducteur du plasma dans les quelques heures qui suivent. Toutefois, l'action des flavines serait en partie neutralisée par les protéines du lait, qui formeraient des complexes avec elles, d'où l'intérêt du chocolat pur.

Le vin rouge offre un autre moyen d'unir l'utile à l'agréable. Plusieurs études portant sur un grand nombre de personnes laissent apparaître que l'usage (modéré) de cette boisson accroît la durée de la vie. Apparemment, le vin doit ses vertus à sa richesse en polyphénols. Le plus puissant de ces composés est le resvératrol. En contribuant à l'élimination des radicaux oxydants, les polyphénols peuvent ralentir la sénescence métabolique. De fait, on a constaté que le resvératrol accroît quelque peu la longévité d'un poisson à vie courte et améliore l'état de santé des souris obèses (*section 3.4.9*).

Les polyphénols ont d'autres effets bénéfiques. Ils protégeraient l'organisme contre le cancer, pour des raisons qui demeurent obscures. Ils protégeraient aussi contre la dégénérescence des neurones, comme l'a montré l'administration de resvératrol à des souris transformées* par un gène défectueux de la huntingtine* (*chapitre 3, section 3.4.9*). Les polyphénols ont également un effet protecteur contre l'athérosclérose, qui semble dû à plusieurs causes. En premier lieu, ils activent la sirtuine, qui favorise le transport rétrograde du cholestérol, donc limite son accumulation dans les plaques d'athérome (*chapitre 3, section 3.9.7*). Par ailleurs, certains polyphénols pourraient détruire l'ozone, qui oxyde le cholestérol* dans la paroi des artères (*section 3.2.12*). Les polyphénols complexes du groupe des procyanidines ont une action bénéfique qui semble avérée sur l'état des artères, probablement du fait qu'ils inhibent la synthèse de l'endothéline 1, qui est un vasoconstricteur efficace. Les procyanidines sont particulièrement abondantes dans les vins du Sud-Ouest de la France, et notamment dans ceux du Gers, où le cépage tannat est utilisé. L'absorption de vin tannique est peut-être responsable d'une observation tirée du recensement de 1999 : la région du Sud-Ouest comprend une proportion significativement plus élevée que les autres d'hommes ayant dépassé l'âge de 75 ans.

On peut s'interroger sur la fonction des polyphénols chez la vigne. En fait, la plante produit davantage de ces substances quand elle est soumise à un stress, déclenché par exemple par l'attaque de parasites ou par le manque d'eau. La synthèse des polyphénols serait un signal d'alarme, et peut-être aussi un moyen de surmonter une crise passagère. L'action bénéfique du resvératrol sur les cellules humaines et animales est peut-être due au fait qu'elles contiennent un activateur de la sirtuine, non encore identifié, dont le resvératrol mimerait la structure et la fonction, comme le font pour certains neurotransmetteurs cérébraux (les endorphines) les substances opiacées produites par les pavots.

7.3.4. ACTIVATEURS DE LA SIRTUINE

Le resvératrol n'agit pas seulement comme antioxydant. Il active également la sirtuine, du fait qu'il accroît son affinité pour le NAD et la protéine P53 acétylée, qui sont ses deux substrats principaux (*chapitre 3, section 3.9.6*). La sirtuine a de nombreuses vertus, déjà évoquées. Elle ralentit la sénescence métabolique, notamment parce qu'elle inhibe l'adipogenèse*. De fait, le resvératrol ajouté à la nourriture des souris obèses limite la lipogenèse dans le foie. Mais les effets favorables de la sirtuine ne se limitent pas au métabolisme des lipides. Elle entraîne également une baisse de l'insulinémie. Cette observation est importante, car nous verrons bientôt que les êtres humains dont le taux sanguin d'insuline est naturellement bas ont une espérance de vie supérieure à la moyenne (*section 7.6.1*).

Il est peut-être possible d'activer la sirtuine par d'autres moyens que le resvératrol. On pourrait par exemple essayer de modifier la concentration intracellulaire de ses substrats (NAD⁺, NADH, nicotinamide). Le premier de ces composés accroît l'activité de l'enzyme, tandis que les deux autres l'inhibent (*chapitre 3, section 3.6.5*). Chez la levure, on a pu accroître de deux fois la concentration intracellulaire du NAD⁺ en ajoutant l'un de ses précurseurs (le nicotinamide riboside) au milieu de culture, ce qui a pour effet de stimuler l'activité de la sirtuine (*section 3.6.5*). Les choses se passent peut-être de la même façon chez les mammifères. En tout cas, le nicotinamide riboside peut être facilement converti en NAD (*annexe IX*).

7.3.5. RISQUES

Mais il ne faut pas trop rêver. Aucune pilule de jeunesse, aucun régime miracle n'a fait jusqu'à présent fait preuve d'une efficacité indiscutable dans des tests menés de façon rigoureuse. On peut craindre que certains remèdes fassent plus de mal que de bien.

Les surdoses de vitamines ou d'oligoéléments pourraient à la longue être préjudiciables. Toute augmentation du taux sanguin d'acide urique pourrait être dangereuse, car elle semble favoriser le développement de maladies cardiovasculaires. Au surplus, l'urate de sodium tend à former des cristaux dans les reins et les articulations, avec des conséquences très douloureuses (coliques néphrétiques et goutte). Une consommation excessive de chocolat et de thé pourrait aussi comporter des risques, parce que ces aliments sont riches en purines (théobromine, théophylline, caféine). De fait, la caféine accroît le taux sanguin d'adénosine, qui peut être dégradée en acide urique.

Chacun sait que la dive bouteille peut faire davantage de tort que de bien. Tout compte fait, il vaudrait peut-être mieux se gaver de raisins noirs, source des polyphénols présents dans le vin rouge. Toutefois, le fructose présent dans ces fruits pourrait faire perdre les bénéfices procurés par les polyphénols qu'ils contiennent. À première vue, l'absorption directe de resvératrol permettrait d'éviter cet inconvénient. Mais pour obtenir les effets favorables observés chez les souris obèses, il faudrait absorber environ 2,5 g de resvératrol par jour, et ce pendant des années. Nul ne sait quels pourraient être les effets secondaires d'un tel régime. En tout cas, il faut prendre garde à ne pas trop stimuler la synthèse de la sirtuine, car cette substance inhibe l'activité de la protéine P53, ce qui accroît le risque de développer un cancer (*chapitre 2, section 2.10.3*).

7.4. HORMONES

On sait depuis longtemps que la production de plusieurs hormones diminue avec l'âge. C'est le cas notamment pour les hormones sexuelles, pour l'hormone de croissance et le DHEAS^{**}, dont la concentration dans le sang décroît de 2 à 4 % chaque année. Il paraît donc approprié de compenser cette diminution par la fourniture d'un complément d'hormones.

Dès le début du XX^e siècle, quelques pionniers ont jugé bon de chercher à rétablir leur virilité perdue en se faisant greffer des testicules de bouc ou de singe. L'expérience n'a pas été poursuivie, pour des raisons faciles à comprendre.

Les hormones pures présentent moins de risques. Mais il ne faut pas avaler ou se faire injecter n'importe quoi. Des médecins (ou des charlatans) ont recommandé l'administration d'hormone de croissance pour retarder le vieillissement. Quelques résultats positifs ont été obtenus. Mais du point de vue biologique, ce traitement est une absurdité, non seulement parce que l'hormone peut provoquer une croissance excessive des os, conduisant à l'acromégalie, mais encore et surtout parce qu'elle ouvre la voie contrôlée par l'IGF1R^{**}, ce qui a pour effet d'accélérer la sénescence métabolique (*chapitre 3, section 3.9.2*). En fait, il vaudrait mieux restreindre la quantité d'hormone circulant dans l'organisme, car les personnes souffrant d'un déficit de croissance jouissent souvent d'une longévité exceptionnelle. L'administration prolongée d'hormone de croissance comporte d'autres dangers. Elle favorise l'apparition du diabète et d'une intolérance au glucose. Seuls des traitements de courte durée semblent bénéfiques pour les patients qui souffrent d'un déficit important d'hormone.

La thérapie compensatoire à base de DHEAS paraît exempte de nocivité. L'administration quotidienne de l'hormone par voie orale semble atténuer certains effets du vieillissement chez les femmes de plus de 60 ans, notamment en ce qui concerne la peau et les os. Elle a moins d'effet sur les hommes, peut-être parce que leur taux de DHEAS circulant reste chez eux plus élevé, bien que leur longévité soit notablement inférieure à celle des femmes.

Peut-être la meilleure intervention susceptible de retarder le vieillissement serait, non pas de fournir un supplément d'hormones, mais de réduire la concentration d'IGF1^{**} dans le sang, parce que celle-ci active le récepteur IGF1R, qui accélère la sénescence métabolique (*section 3.9.2*). Mais le dosage des médicaments anti-IGF1 serait délicat, étant donné le nombre de processus que gouverne le récepteur de cette hormone (*annexe XXII.K*).

7.5. MANIPULATION DES GÈNES

Pour arrêter ou retarder l'horloge biologique, il peut sembler judicieux d'accroître l'activité ou la concentration intracellulaire des protéines qui protègent les cellules contre la sénescence. Les enzymes de désintoxication (superoxyde dismutase, catalase, peroxydase) pourraient être des cibles appropriées. Il en va de même pour la sirtuine. Il faudrait faire pénétrer dans les cellules des copies supplémentaires des gènes spécifiant l'un ou l'autre de ces enzymes. En ce qui concerne la sirtuine, on pourrait aussi essayer d'accroître la concentration nucléaire de l'un de ses substrats (le NAD) en agissant sur le nombre de copies du gène *NMNAT1*** (*chapitre 3, section 3.9.6*). Mais l'entreprise soulève des difficultés et comporte des risques, déjà signalés (*section 7.2.3*).

Nous avons vu que l'activité de nombreux gènes croît ou décroît avec l'âge. Certains de ces changements sont peut-être à l'origine des dysfonctionnements progressifs dont souffrent les cellules. Pour prévenir l'apparition de ces troubles, il faudrait faire en sorte que l'activité des gènes contrôlant la sénescence cellulaire ne varie pas au cours du temps. Dans l'état actuel des techniques, l'opération paraît irréalisable.

En principe, l'interférence par l'ARN permet de réduire l'expression d'un gène (*annexe XVII.B*). Cette méthode développée depuis peu semble promise à un grand avenir. Mais avant qu'elle puisse être utilisée à des fins thérapeutiques, au moins deux obstacles devront être surmontés, le premier étant de faire pénétrer l'ARN dans toutes les cellules du corps, comme cela se fait chez *C. elegans* par l'intermédiaire de la nourriture, le second étant de mettre hors d'état de fonctionner le système de défense antivirale activé par les ARN interférents (*annexe XVII.E*). Le couplage de l'ARN interférent au cholestérol* offre une solution prometteuse au premier problème. La production d'ARN très courts à l'intérieur même des cellules permettra peut-être de résoudre le second. Mais si les cellules produisent trop d'ARN de cette nature, elles risquent de dégénérer rapidement (*annexe XVII.E*).

Il paraît encore plus difficile de stimuler en permanence l'expression d'un gène à l'exclusion de tous les autres. Une méthode envisageable consisterait à introduire des copies supplémentaires du gène dans les cellules, grâce à des vecteurs d'expression d'origine virale. Toutefois, ces vecteurs présentent des inconvénients. Peut-être obtiendra-t-on de meilleurs résultats avec des rétrovirus* capables d'activer tel ou tel gène résident, comme cela a été fait avec succès pour mettre en évidence l'inhibition qu'exercent les produits des gènes *MEN1*** , *MAD1*** et *SIP1*** sur l'activité de *HTERT* (*chapitre 2, section 2.5.12*).

7.6. NUTRITION

Reste la privation de nourriture, qui peut à la fois accroître la production des radicaux oxydants et renforcer la résistance à ces radicaux, comme l'ont montré de nombreux essais réalisés sur divers animaux de laboratoire : *C. elegans*, drosophile, souris. Les régimes pauvres en calories stimulent également la synthèse de la sirtuine, qui réduit la lipogenèse* et l'adipogenèse* (*chapitre 3, section 3.9.4*). L'amaigrissement a des effets bénéfiques chez la souris, comme l'ont montré les expériences visant à rendre le tissu adipeux* blanc insensible à l'insuline (*section 3.9.1*).

7.6.1. RÉGIME HYPOCALORIQUE

Il est probable que la diète a aussi des effets favorables chez l'homme. Pour en être sûrs, des chercheurs ont entrepris des expériences sur des animaux plus proches des êtres humains que les drosophiles et les souris : les macaques. On attend avec intérêt les résultats de ces expériences. Mais comme ces singes peuvent vivre jusqu'à 40 ans, il faudra patienter encore quelque temps avant de pouvoir tirer des conclusions définitives. D'ores et déjà, on a constaté qu'après quelques années de régime maigre, consistant à diminuer de 30 % la richesse en calories de la nourriture, les animaux sont protégés contre le diabète de type II. Le régime fait aussi croître de ± 50 % le taux de DHEAS $\mu\mu$, mais baisser de $\pm 0,5^\circ$ C la température corporelle et de ± 40 % le taux sanguin d'insuline. Cette dernière observation est peut-être significative, car l'abaissement de la température corporelle chez la souris entraîne une augmentation de la longévité (*chapitre 3, section 3.4.7*).

Chez l'homme, ces trois paramètres sont de bons indicateurs de longévité. Les personnes ayant un taux de DHEAS plus élevé que la moyenne, mais une température corporelle et un taux d'insuline plus bas, ont une espérance de vie nettement supérieure à celle des personnes pour qui ces paramètres se situent à l'autre extrémité de l'échelle de mesure. Il est probable que la dernière de ces dispositions naturelles protège contre le risque de souffrir de la maladie d'Alzheimer, car les individus présentant un taux d'insuline trop élevé tendent à développer cette maladie plus fréquemment que celles qui ont une insulïnémie normale (*annexe XXIV.G*). Une étude menée chez *C. elegans* offre peut-être une explication à cet état de choses : le récepteur de l'insuline Daf2/INR** inhibe la synthèse des protéines de choc thermique (HSP), capables de dissoudre les agrégats insolubles qui apparaissent chez les animaux « humanisés » par un minigène spécifiant le peptide A β 42 (*section 3.7.7*). Les personnes présentant une insulïnémie trop élevée devraient donc être moins bien protégées contre l'accumulation de peptides amyloïdes dans leur cerveau. Un régime hypocalorique pourrait aussi diminuer le risque de souffrir de dégénérescence cérébrale. En abaissant la concentration en glucose du sang, il diminuerait la concentration d'insuline, comme cela se produit chez les rongeurs (*section 3.4.4*).

7.6.2. EFFETS DU RATIONNEMENT CHEZ L'HOMME

Jusqu'à récemment, on n'avait pas recruté de volontaires qui voudraient expérimenter sur eux-mêmes le traitement que les nutritionnistes infligent aux macaques. Il faut dire que le régime imposé aux animaux est draconien. Transposé aux êtres humains adultes, il consisterait à réduire l'apport journalier en calories de 2500 à 1750. Au XVI^e siècle, Luigi Cornaro tenta sur sa personne une expérience de cette nature, comme il le rapporte dans ses écrits. Ayant fortement réduit à partir de 40 ans sa consommation de nourriture (mais non de vin, puisqu'il en consommait environ 400 mL par jour), il vécut jusqu'à 102 ans, publiant des mémoires où il vantait les mérites de sa méthode. Mais rien ne permet d'affirmer que s'il avait fait bombance toute sa vie, cet abstinant n'aurait pas quand même vécu très vieux...

Une étude en cours, appelée **CALERIE** (*Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy*) tente d'évaluer les effets de la restriction calorique sur les êtres humains. Une cinquantaine d'adultes en bonne santé ont été répartis en deux groupes, l'un se nourrissant de manière à maintenir leur poids corporel, l'autre réduisant de 25 % le contenu en calories de leur alimentation. Au bout de six mois, le régime amaigrissant avait déjà produit des effets favorables. Les personnes soumises au régime avaient une température corporelle plus faible, un taux d'insuline et de « mauvais cholestérol » sanguins plus bas que celles du premier groupe. Ces observations confirment celles qui ont été faites chez les macaques.

Malgré tout, les expériences menées à bien chez la drosophile incitent à l'optimisme, parce que le rationnement se montre bénéfique même s'il n'est pas imposé dès le début de la vie (*chapitre 3, section 3.4.3*). Si les choses se passent de la même façon chez l'homme que chez cet animal, il ne serait pas nécessaire de jeûner en permanence pour tirer avantage d'un régime allégé. Toute la question est de savoir combien de temps il faudrait restreindre son appétit pour réduire les risques de mort à court terme. Chez la drosophile, quelques jours de restriction suffisent pour faire notablement décroître le taux de mortalité. Mais deux jours dans la vie de cet insecte correspondant à quatre ans dans la vie d'un homme...

7.6.3. SUBSTITUTS AU RATIONNEMENT

Pour accroître l'espérance de vie, certains chercheurs se proposent de rationner les cellules, sans affamer les gens. En quelque sorte, ils essaient de dérégler la carburation du moteur cellulaire en mélangeant de l'essence incombustible avec l'essence normale. Le désoxyglucose semble un substitut prometteur, parce qu'il entre en compétition avec le glucose et empêche de fonctionner correctement certains enzymes impliqués dans sa dégradation. Il réduit aussi la sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas. Mais il s'avère que l'ersatz est toxique pour certains animaux. On n'est donc pas près de l'expérimenter sur l'homme.

Le monoxyde d'azote* pourrait avoir un effet favorable, puisque chez la souris, la diète stimule l'activité du gène *enos*** ; donc probablement la production de ce gaz (*chapitre 3, section 3.9.2*). Celui-ci a une utilité thérapeutique, découverte il y plus de 100 ans, lorsqu'on s'est aperçu que la nitroglycérine, qui libère du monoxyde d'azote, protégeait les mineurs utilisant cet explosif contre les

maladies cardio-vasculaires. L'observation mentionnée plus haut va certainement relancer les recherches sur le monoxyde d'azote en tant qu'agent retardateur de la sénescence. Les effets indésirables risquent d'être nombreux, étant donné le nombre de mécanismes cellulaires qui sont influencés par ce gaz.

Dans une certaine mesure, le resvératrol mime l'effet de la restriction calorique, puisqu'il accroît l'activité de la sirtuine, comme le fait chez la souris la privation de nourriture (*section 3.9.4*). L'absorption de resvératrol pourrait donc corriger les effets néfastes de la bonne chère. Enfin, espérons...

7.6.4. RÉGIME MAIGRE

Une alimentation riche en lipides, et surtout en cholestérol, accroît le risque de mort prématurée, parce qu'elle favorise l'obésité et l'athérosclérose. Le cholestérol a un autre inconvénient : il accroît la probabilité de souffrir de la maladie d'Alzheimer (*annexe XXIV.G*).

Un régime maigre devrait donc être bénéfique. Comme il n'est pas toujours possible de réduire suffisamment le contenu en cholestérol de la nourriture, il paraît judicieux de restreindre la synthèse de ce lipide par les cellules du foie et de l'intestin par l'administration de statines (*annexe XXIII.B*). Ce traitement a pour effet de réduire dans le sang la quantité de « mauvais » cholestérol, véhiculé par les LDL** (*annexe XXIII.G*).

7.7. CONCLUSION

On dit qu'Alexandre le Grand rechercha la fontaine de jouvence, dont l'eau pouvait retarder ou même inverser le vieillissement du corps et de l'esprit. S'il l'avait trouvée, elle ne lui aurait quand même servi à rien, car la brièveté de sa vie lui évita d'éprouver les inconvénients du grand âge. Au début du XVI^e siècle, le conquistador Ponce de León entreprit une quête similaire, mais les indigènes de Floride mirent fin d'une manière violente à ses explorations. Le pauvre ne pouvait pas se douter que, 500 ans plus tard, la région serait envahie par des cohortes de retraités, qui recherchent dans la douceur du climat, plutôt que dans l'eau des sources, un remède à leurs maux.

Depuis la mort de l'explorateur, tous les espoirs de jeunesse éternelle reposent sur les biologistes. Mais il semble peu probable que les thaumaturges modernes réussissent dans un avenir proche à concocter une potion capable d'abolir le vieillissement, vu la complexité des mécanismes qui causent ou accompagnent ce phénomène. Faute de pouvoir mettre au point un remède miracle, les chercheurs seront peut-être tentés de développer des méthodes aptes à fournir un pronostic fiable sur la durée de la vie, et ce dès la naissance.

En principe, la longueur des télomères devrait fournir un bon pronostic concernant la longévité, et ce pour deux raisons. En premier lieu, chacun de nous reçoit de ses parents des chromosomes plus ou moins bien « coiffés », donc plus ou moins capables de retarder la sénescence répliquative. En second lieu, la longueur des répétitions télomériques est un caractère transmissible de génération en génération, comme l'atteste le phénomène d'anticipation* révélé par l'étude de certaines maladies héréditaires (la dyskératose congénitale et l'anémie aplastique). Mais la prévision serait probablement

hasardeuse. Les mesures de la longueur moyenne des télomères sont très imprécises. Celles qui portent sur des chromosomes individuels nécessitent 92 évaluations indépendantes, ce qui est encore impossible à réaliser et restera sans doute coûteux. Au surplus, l'érosion des télomères progresse de manière capricieuse au cours de la vie, car un fibroblaste prélevé sur un individu déterminé engendre des cellules dont les répétitions télomériques raccourcissent plus ou moins rapidement et deviennent inégales. La même évolution divergente se produit chez les jumeaux monozygotes, dont les télomères ont pourtant la même longueur au début de leur vie.

Un pronostic moins aléatoire pourrait être établi en dressant un inventaire des mutations ou des variations alléliques susceptibles de provoquer certaines maladies ou d'accroître le risque d'en contracter une à un âge plus ou moins avancé. L'établissement de cet inventaire sera très difficile, étant donné qu'il existe des millions de sites polymorphes dans l'ADN des êtres humains.

Notre société considère comme acceptable de détecter avant même la naissance une mutation de nature à entraîner un grave handicap pour un enfant à naître, et d'interrompre éventuellement la grossesse. Mais on peut difficilement admettre de généraliser le diagnostic à l'ensemble des allèles à risque, comme cela deviendra un jour possible grâce à l'emploi des biopuces. Cette pratique pourrait, certes, améliorer les calculs des actuaires qui travaillent pour les compagnies d'assurance sur la vie. Mais elle relève de l'eugénisme, science fondée vers 1870 par Galton (un cousin de Darwin), vue d'un bon œil par Carrel, qui recommandait en 1935 l'extermination par les gaz des délinquants et des malades mentaux, mais heureusement tombée dans le plus total discrédit après la Seconde Guerre Mondiale, et l'usage que les nazis ont fait des théories prétendant purifier les races.

BIBLIOGRAPHIE

Téломérase

- Adotévi O, Pons FG, Langlade-Demoyen P. La télomérase : un antigène tumoral universel pour l'immunothérapie anti-cancéreuse. *Med Sci* 2004 ; **20** : 19-21.
- Elayadi AN, Demieville A, Wancewicz EV, Monia BP, Corey DR. Inhibition of telomerase by 2'-O-(2-methoxyethyl) RNA oligomers: effect of length, phosphorothioate substitution and time inside cells. *Nucl Acids Res* 2001; **29**: 1683-9.
- Guittat L, Alberti P, Mergny J-L, Riou J-F, Teulade-Fichou MP, Maillet P. Inhibiteurs de la télomérase: conséquences pour la thérapeutique anticancéreuse. *Med Sci* 2001; **17**: 1076-81.
- Natesan S. Telomerase extends a helping hand to progenitor cells. *Trends Biotechnol* 2005; **23**: 1-3.
- Oganesian L, Bryan TM. Physiological relevance of telomeric G-quadruplex formation: a potential drug target. *BioEssays* 2007; **29**: 155-65.
- Zhang X, Mar V, Zhou W, Harrington L, Robinson MO. Telomere shortening and apoptosis in telomerase-inhibited human tumor cells. *Genes Dev* 1999; **13**: 2388-99.

Protéine P53

- Au T, Thorne S, Korn WM, Sze D, Kim D, Reid TR. Minimal toxicity of Onyx-015: spatial restriction of coxsackie-adenoviral receptor in normal liver. *Cancer Gene Therapy* 2007; **14**: 139-50.
- Marte B. Super p53. *Nature* 2002; **420**: 279.
- Lane DP, Fischer PM. Turning the key on p53. *Nature* 2004; **427**: 789-90.
- Sharpless NE, DePinho RA. p53: good cop/bad cop. *Cell* 2002; **110**: 9-12.
- Vassilev LT, Vu BT, Graves B, Carvajal D *et al.* In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science* 2004; **303**: 844-8.

Vitamine B3

- Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen HY, Latorre-Esteves M, Sinclair DA. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast Sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem* 2002; **277**: 45099-107.
- Strauss E. Single signal unites treatments that prolong life. *Science* 2003; **300**: 881-3.

Antioxydants

- Brash DE, Havre PA. New careers for antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 13969-71.
- Conlay LA, Conant JA, deBros F, Wurtman R. Caffeine alters plasma adenosine levels. *Nature* 1997; **389**: 136.
- Halliwel B. Health benefits of eating chocolate? *Nature* 2003; **426**: 787.
- Hediger MA. Gateway to a long life? *Nature* 2002; **417**: 393-5.
- Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002; **19**: 640-53.
- Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtarena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003; **424**: 1013.
- Tratner I. Chacun souhaite vivre longtemps, mais personne ne veut être vieux. *Med Sci* 2003; **12**: 1291-2

Polyphénols

- Cao Y, Cao R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature* 1999; **398**: 381.
- Corder R, Mullen W, Khan NQ, Marks SC *et al.* Red wine procyanidins and vascular health. *Nature* 2006; **444**: 566.
- Hall SS. In vino vitalis? Compounds activate life-extending genes. *Science* 2003; **311**: 1165.
- Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, Lambert E *et al.* Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurones. *Nature Genet* 2005; **37**: 349-50.
- Tachibana H, Koga K, Fujimura Y, Yamada K. A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nature Struct Mol Biol* 2004; **11**: 380-1.
- Yang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV *et al.* Cancer chemoprotective activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; **275**: 218-20.

Sirtuine

Sinclair D. Sirtuin for healthy neurons. *Nature Genet* 2005; **37**: 339-40.

Hormones

Beaulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 4279-84.

Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. No truth to the fountain of youth. *Sci Amer* 2002; **286**: 78-81.

Manipulation des gènes

Thomas CE, Ehrardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nature Rev Genet* 2003; **4**: 346-58.

Nutrition

Bartke A, Wright JC, Mattison JA, Ingram DK, Miller RA, Roth GS. Extending the lifespan of long-lived mice. *Nature* 2001; **414**: 412.

Lane MA, Ingram DK, Roth GS. The serious search for an anti-aging pill. *Sci Amer* 2002; **287**: 24-9

Spinney L. Eat your cake and have it. *Nature* 2006; **441**: 807-9.

Vaupel JW, Carey JR, Christensen K. It's never too late. *Science* 2003; **301**: 1679-81.

Eugénisme

Carrel A. *L'homme, cet inconnu*. Paris: Plon, 1935.

Galton F. *Hereditary genius. An inquiry into its laws and consequences*. Londres, Macmillan, 1869.

Richards M. A nineteenth-century experiment in human selective breeding. *Nature Rev Genet* 2004; **3**: 475-9

Weksler ME. Les rues de Paris : « L'affaire Alexis Carrel ». *Med Sci* 2004; **20**: 707-9.