

Rapport sur le Gène FOXO3 : Biologie, Longévité et Potentiel Thérapeutique

Chapitre 1 : Document de Synthèse

Ce chapitre constitue une synthèse approfondie des connaissances actuelles sur le gène FOXO3. Il vise à distiller les informations provenant de multiples sources scientifiques pour offrir un aperçu complet du rôle de ce gène dans la biologie humaine, en se concentrant particulièrement sur son lien avec la longévité et le vieillissement en bonne santé. En intégrant des données issues d'études génétiques, de méta-analyses et de recherches sur les mécanismes cellulaires, ce document offre une vision intégrée de l'un des acteurs les plus importants de la gériologie moderne.

1.1. Résumé Exécutif

Ce rapport examine le gène FOXO3, un régulateur central de la santé cellulaire et l'un des facteurs génétiques les plus solidement liés à la longévité humaine. Les conclusions clés de l'analyse des données scientifiques disponibles sont les suivantes :

- **Association Robuste avec la Longévité :** Le gène FOXO3 est l'un des rares gènes dont les variations sont constamment et significativement associées à une longévité humaine exceptionnelle. Cette association a été validée dans plus d'une dizaine d'études indépendantes menées sur diverses populations mondiales, ce qui en fait un pilier de la génétique du vieillissement.
- **Régulateur Cellulaire Central :** La protéine FOXO3 agit comme un facteur de transcription qui orchestre des réseaux de gènes essentiels à l'homéostasie cellulaire. Elle régule des processus vitaux tels que la résistance au stress oxydatif, le métabolisme, la maintenance des cellules souches, la réponse immunitaire, l'inflammation et la mort cellulaire programmée (apoptose), jouant ainsi un rôle protecteur contre de multiples facettes du vieillissement.
- **Cible Thérapeutique Prometteuse :** En raison de son rôle protecteur, FOXO3 représente une cible prometteuse pour des interventions visant à promouvoir un vieillissement en bonne santé. La recherche sur des composés naturels et pharmacologiques capables d'activer FOXO3 ouvre des perspectives pour réduire l'incidence des maladies liées à l'âge et améliorer la durée de vie en bonne santé.

1.2. Introduction au Gène FOXO3 et à la Famille des Protéines Forkhead

Le gène *FOXO3* (Forkhead box O3) code pour une protéine du même nom qui fonctionne comme un facteur de transcription. Cela signifie qu'elle se lie à des séquences spécifiques de l'ADN pour activer ou réprimer l'expression d'autres gènes, agissant comme un chef d'orchestre pour de nombreux processus cellulaires.

FOXO3 appartient à la sous-famille des protéines FOXO (Forkhead box, classe O). Chez les mammifères, cette famille comprend quatre membres : FOXO1, FOXO3, FOXO4 et FOXO6. La caractéristique distinctive de ces protéines est leur domaine de liaison à l'ADN, une structure tridimensionnelle d'environ 100 acides aminés qui ressemble à une "tête de fourche" (en anglais, *fork head*), d'où leur nom. Cette structure leur permet de reconnaître et de se fixer sur des séquences d'ADN cibles pour réguler l'expression génique.

1.3. La Découverte et la Confirmation du Lien entre FOXO3 et la Longévité Humaine



L'histoire de FOXO3 en tant que "gène de la longévité" a commencé avec des recherches sur des organismes modèles comme le nématode *C. elegans*, où son gène homologue, *daf-16*, a été associé à une durée de vie prolongée dès les années 1990. Cependant, la confirmation chez l'humain est plus récente et a suivi une progression rigoureuse :

1. **La Découverte Initiale (2008) :** La première publication majeure établissant un lien direct chez l'homme a été réalisée par **Willecox et al. en 2008**. Cette étude a identifié une forte association entre des polymorphismes spécifiques (variations génétiques) du gène *FOXO3* et une longévité exceptionnelle chez des hommes américains d'origine japonaise.
2. **Réplication et Validation :** Cette découverte a suscité un immense intérêt et a été rapidement suivie par des études de réplication. Le lien a été confirmé dans **au moins onze études indépendantes** sur des populations d'origines ethniques très diverses, notamment allemandes, italiennes, chinoises et danoises. Cette reproductibilité à travers différentes populations est un critère essentiel pour valider une association génétique et a solidifié le statut de *FOXO3* comme un gène majeur de la longévité.
3. **La Méta-analyse de Confirmation (2014) :** Une méta-analyse complète réalisée par **Bao et al. en 2014**, regroupant les données de 11 études indépendantes (5 241 cas de longévité et 5 724 contrôles), a permis de synthétiser les résultats. L'analyse a confirmé que cinq polymorphismes mononucléotidiques (SNP) spécifiques du gène *FOXO3* sont significativement associés à la longévité :
 - **rs2802292** (Odds Ratio [OR] = 1.36)
 - **rs2764264** (OR = 1.20)
 - **rs13217795** (OR = 1.27)
 - **rs1935949** (OR = 1.14)
 - **rs2802288** (OR = 1.24) Ces résultats indiquent que les porteurs des versions "protectrices" de ces SNP ont une probabilité significativement plus élevée d'atteindre un âge avancé.

1.4. Mécanismes d'Action Biologique de FOXO3

L'association de FOXO3 avec la longévité s'explique par son rôle central dans la régulation de multiples voies biologiques qui protègent la cellule contre les stress et les dommages liés à l'âge.

1.4.1. Régulation de la Résistance au Stress Oxydatif

FOXO3 est un régulateur pléiotropique de la résistance au stress. Le stress oxydatif, causé par une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), est une cause majeure de dommages cellulaires et de vieillissement. FOXO3 contrecarre ce processus en se liant à l'ADN pour activer la transcription de gènes codant pour des enzymes antioxydantes clés, telles que la **superoxyde dismutase à manganèse (SOD2)** et la **catalase**. Ces enzymes détoxifient les ROS, protégeant ainsi les cellules contre les dommages et favorisant leur survie.

1.4.2. Maintenance de l'Homéostasie des Cellules Souches

Le vieillissement est associé à un épuisement progressif des pools de cellules souches adultes, ce qui compromet la capacité de régénération des tissus. FOXO3 joue un rôle crucial dans le



maintien de ces pools, notamment pour les cellules souches hématopoïétiques (sanguines), neurales (cérébrales) et musculaires. Il favorise la **quiescence** (un état de dormance protecteur) et l'**auto-renouvellement**, empêchant une prolifération excessive qui pourrait épuiser prématurément le stock de cellules souches et contribuant ainsi à préserver le potentiel régénératif des tissus sur le long terme.

1.4.3. Contrôle de l'Immunité et de l'Inflammation

L'inflammation chronique de bas grade ("inflammaging") est une caractéristique du vieillissement et un facteur de risque pour de nombreuses maladies liées à l'âge. FOXO3 exerce une puissante fonction **anti-inflammatoire**. Il y parvient notamment en supprimant l'activation de la voie de signalisation pro-inflammatoire NF- κ B et en inhibant la production de cytokines comme l'interleukine-6 (IL-6). Des études ont montré que des variations génétiques de *FOXO3* sont associées à une évolution plus douce de maladies inflammatoires telles que la maladie de Crohn, confirmant son rôle protecteur.

1.4.4. Apoptose et Régulation du Cycle Cellulaire

FOXO3 agit comme un gardien de l'intégrité cellulaire. Face à des dommages irréparables, il peut déclencher l'**apoptose** (mort cellulaire programmée) en activant des gènes pro-apoptotiques comme *Bim* et *PUMA*. Ce mécanisme permet d'éliminer les cellules potentiellement dangereuses, comme les cellules cancéreuses. En outre, FOXO3 fonctionne comme un **suppresseur de tumeur** en arrêtant le cycle cellulaire pour permettre la réparation de l'ADN endommagé, empêchant ainsi la prolifération de cellules défectueuses.

1.4.5. Protéostasie et Autophagie

La **protéostasie** est le maintien de l'homéostasie des protéines, un processus qui se dégrade avec l'âge et conduit à l'accumulation de protéines endommagées et agrégées, caractéristique de maladies neurodégénératives. FOXO3 régule ce réseau en activant les gènes de l'**autophagie**, un processus de "nettoyage" cellulaire qui dégrade et recycle les composants endommagés. En stimulant l'autophagie, FOXO3 aide à maintenir la qualité des protéines cellulaires et à prévenir leur accumulation toxique.

1.5. Régulation de l'Activité de FOXO3

L'activité de la protéine FOXO3 n'est pas constante ; elle est finement régulée par des signaux cellulaires, principalement via des modifications post-traductionnelles.

- **La Voie PI3K/Akt** : Il s'agit de la principale voie de régulation inhibitrice. La voie de signalisation de l'insuline et de l'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline 1) active une kinase appelée **Akt**. Une fois activée, Akt phosphoryle la protéine FOXO3 sur des résidus spécifiques. Cette phosphorylation entraîne l'exportation de FOXO3 du noyau vers le cytoplasme, où elle est séquestrée et inactivée, l'empêchant ainsi de réguler la transcription de ses gènes cibles.
- **Autres Modifications Post-Traductionnelles** : D'autres modifications modulent également son activité. Par exemple, l'acétylation/déacétylation joue un rôle clé. Les **sirtuines**, comme SIRT1 (une enzyme associée à la longévité), peuvent déacétyler FOXO3. Contrairement à la phosphorylation par Akt, cette déacétylation **active** FOXO3, favorisant sa localisation nucléaire et son activité transcriptionnelle.



1.6. Polymorphismes Génétiques et Spécificité de Sexe

La méta-analyse de Bao et al. (2014) a révélé une nuance importante dans l'association entre *FOXO3* et la longévité : elle peut être dépendante du sexe.

L'analyse stratifiée a révélé que les associations de trois polymorphismes — **rs2802292**, **rs2764264** et **rs13217795** — avec la longévité étaient statistiquement significatives et particulièrement robustes chez les **hommes**, mais non chez les femmes. Cette observation suggère que les hommes et les femmes pourraient emprunter des voies génétiques et biologiques différentes pour atteindre une longévité extrême, et que les mécanismes protecteurs médiés par *FOXO3* pourraient être plus prépondérants chez les hommes.

En définitive, le gène *FOXO3* se révèle être un pilier de la génétique de la longévité humaine, agissant non pas par une action isolée mais comme un intégrateur de multiples voies de résilience cellulaire. Une compréhension approfondie de ces mécanismes est indispensable pour traduire ces découvertes fondamentales en applications concrètes, un objectif que le guide d'étude du chapitre suivant vise à faciliter.

Chapitre 2 : Guide d'Étude

Ce chapitre est conçu comme un outil pédagogique destiné à renforcer la compréhension des concepts clés présentés dans ce rapport. À travers une série de questions de révision, de sujets de réflexion approfondie et d'un glossaire terminologique, le lecteur est invité à consolider ses connaissances sur la biologie du gène *FOXO3*, ses mécanismes d'action et son importance dans le contexte du vieillissement et de la longévité.

2.1. Quiz de Connaissances (Questions à Réponse Courte)

1. Quelle est la fonction principale de la protéine *FOXO3* dans la cellule ?
2. Nommez deux polymorphismes (SNP) du gène *FOXO3* qui sont significativement associés à la longévité humaine.
3. Expliquez brièvement comment la voie de signalisation PI3K/Akt régule l'activité de *FOXO3*.
4. Citez trois processus biologiques cellulaires majeurs influencés par *FOXO3*.
5. Quel est le rôle de *FOXO3* dans la protection contre le stress oxydatif ?
6. Pourquoi l'association de certains polymorphismes de *FOXO3* avec la longévité est-elle considérée comme spécifique au sexe masculin ?
7. En quoi *FOXO3* est-il important pour le maintien des cellules souches ?
8. Quel est le rôle de *FOXO3* dans l'inflammation ?
9. Quel est le lien entre l'autophagie et *FOXO3* ?
10. Nommez deux composés naturels connus pour activer *FOXO3*.

2.2. Clé de Correction du Quiz



1. La fonction principale de la protéine FOXO3 est d'agir comme un facteur de transcription. Elle se lie à l'ADN pour réguler l'expression de gènes impliqués dans des processus cellulaires clés tels que la résistance au stress, le métabolisme, l'apoptose et la maintenance des cellules souches.
2. Deux SNP significativement associés à la longévité sont **rs2802292** et **rs2764264**. La méta-analyse de Bao et al. a également identifié rs13217795, rs1935949 et rs2802288.
3. La voie PI3K/Akt inactive FOXO3. Lorsqu'elle est activée (par exemple par l'insuline), la kinase Akt phosphoryle FOXO3, ce qui provoque son exclusion du noyau vers le cytoplasme, l'empêchant ainsi d'activer ses gènes cibles.
4. Trois processus majeurs sont : la **résistance au stress oxydatif**, la **maintenance de l'homéostasie des cellules souches**, et la **régulation de l'apoptose et du cycle cellulaire**. D'autres incluent l'immunité, l'inflammation et l'autophagie.
5. FOXO3 protège contre le stress oxydatif en activant la transcription de gènes codant pour des enzymes antioxydantes, comme la superoxyde dismutase (SOD2) et la catalase, qui neutralisent les espèces réactives de l'oxygène (ROS).
6. Une méta-analyse a montré que les associations des SNP rs2802292, rs2764264 et rs13217795 avec la longévité étaient statistiquement significatives chez les hommes mais pas chez les femmes. Cela suggère que les mécanismes génétiques de la longévité peuvent différer entre les sexes.
7. FOXO3 est crucial pour le maintien des cellules souches car il favorise leur état de quiescence et leur auto-renouvellement. Cela retarde leur épuisement lié à l'âge et préserve la capacité de régénération des tissus.
8. FOXO3 a un rôle anti-inflammatoire. Il supprime l'activation de la voie pro-inflammatoire NF- κ B et la production de cytokines comme l'IL-6, contribuant à réduire l'inflammation chronique associée au vieillissement.
9. FOXO3 favorise l'autophagie, le processus de "nettoyage" cellulaire. Il active la transcription des gènes de l'autophagie, aidant ainsi la cellule à éliminer les protéines et les organites endommagés qui s'accumulent avec l'âge.
10. Deux composés naturels connus pour activer FOXO3 sont le **resvératrol**, un polyphénol que l'on trouve notamment dans le raisin, et l'**épigallocatechine gallate (EGCG)**, abondante dans le thé vert. Ces molécules agissent souvent en modulant des voies de signalisation en amont, comme celles impliquant les sirtuines.

2.3. Sujets d'Essai

1. Analysez de manière critique les preuves soutenant le rôle de FOXO3 en tant que gène majeur de la longévité humaine. Discutez de la cohérence des résultats à travers différentes populations et des mécanismes moléculaires proposés pour les variantes génétiques associées à la longévité.
2. Discutez du rôle multifacette de FOXO3 dans l'homéostasie cellulaire et le vieillissement. Comparez et contrastez ses fonctions dans la maintenance des cellules souches, la réponse immunitaire et le métabolisme.



3. Évaluez le potentiel de FOXO3 en tant que cible thérapeutique pour les maladies liées à l'âge. Discutez des avantages et des défis potentiels, en vous référant aux composés activateurs connus et au rôle parfois contradictoire de FOXO3 dans des pathologies comme le cancer.
4. Expliquez en détail comment l'activité de FOXO3 est finement régulée au niveau post-traductionnel. Intégrez les rôles de la phosphorylation via la voie PI3K/Akt et de la déacétylation par les sirtuines.
5. Le gène FOXO3 est parfois appelé le "gène de la jeunesse". Sur la base des sources fournies, débattre de la pertinence de ce surnom.

2.4. Glossaire des Termes Clés

- **Apoptose**
 - Mort cellulaire programmée, un processus par lequel les cellules endommagées ou inutiles sont éliminées de manière contrôlée pour maintenir l'homéostasie des tissus. FOXO3 peut déclencher ce processus.
- **Autophagie**
 - Processus de "nettoyage" cellulaire où les composants endommagés, comme les protéines agrégées et les organites, sont dégradés et recyclés. FOXO3 active les gènes de l'autophagie.
- **Facteur de transcription**
 - Protéine qui se lie à des séquences d'ADN spécifiques pour contrôler le taux de transcription de l'information génétique de l'ADN vers l'ARN messager, activant ou réprimant ainsi l'expression des gènes.
- **FOXO3 (Forkhead box O3)**
 - Gène codant pour un facteur de transcription de la famille Forkhead, caractérisé par un domaine de liaison à l'ADN en forme de "tête de fourche". Il est un régulateur central de nombreux processus cellulaires liés au stress, au métabolisme et à la longévité.
- **Gène**
 - Unité d'information génétique contenue dans l'ADN, qui code généralement pour la fabrication d'une protéine spécifique ou d'un ARN fonctionnel.
- **Homéostasie**
 - État d'équilibre dynamique des processus physiologiques et cellulaires d'un organisme, essentiel à son bon fonctionnement et à sa survie. FOXO3 est un régulateur clé de l'homéostasie cellulaire.
- **Longévité**
 - Fait de vivre longtemps, ou durée de vie. Dans le contexte génétique, elle est souvent étudiée comme la capacité à atteindre un âge exceptionnellement avancé.



- **Méta-analyse**
 - Technique statistique qui combine les résultats de plusieurs études indépendantes sur un sujet donné pour obtenir une estimation plus précise et robuste de l'effet étudié.
- **Polymorphisme (et SNP - Single Nucleotide Polymorphism)**
 - Variation dans la séquence d'ADN qui est présente dans une population. Un SNP est le type de polymorphisme le plus courant, correspondant à un changement d'un seul nucléotide (une seule "lettre" du code génétique).
- **Protéostase**
 - Maintien de l'homéostasie des protéines, englobant leur synthèse, leur repliement, leur transport et leur dégradation. FOXO3 aide à maintenir la protéostase, notamment via l'autophagie.
- **Sirtuines**
 - Famille d'enzymes (déacétylases) qui jouent un rôle crucial dans la régulation du métabolisme, de la résistance au stress et du vieillissement. SIRT1, par exemple, peut activer FOXO3 en le déacétylant.
- **Stress oxydatif**
 - Déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres) et la capacité de la cellule à les neutraliser, entraînant des dommages cellulaires.
- **Voie de signalisation PI3K/Akt**
 - Cascade de signalisation intracellulaire majeure activée par des facteurs comme l'insuline et les facteurs de croissance. Elle régule la survie, la croissance et la prolifération cellulaires, et est un inhibiteur principal de l'activité de FOXO3.

L'assimilation de ce lexique est fondamentale pour naviguer avec aisance les questions pratiques et les applications potentielles de la recherche sur FOXO3, qui constituent le cœur du chapitre suivant.

Chapitre 3 : Foire aux Questions (FAQ)

Cette section répond aux dix questions les plus fréquemment posées sur le gène FOXO3. Les réponses sont conçues pour être directes, accessibles et scientifiquement rigoureuses, en se basant sur les connaissances actuelles synthétisées à partir des sources de référence.

1. **Qu'est-ce que le gène FOXO3 et pourquoi est-il souvent appelé le "gène de la longévité" ?** Le gène FOXO3 code pour une protéine qui agit comme un "chef d'orchestre" dans nos cellules, régulant de nombreux gènes liés à la résistance au stress, à la réparation de l'ADN et à l'élimination des cellules endommagées. Il est surnommé le "gène de la longévité" car de multiples études scientifiques à travers le



monde ont montré de manière constante que certaines variantes de ce gène sont beaucoup plus fréquentes chez les personnes qui vivent exceptionnellement longtemps (plus de 95 ans).

2. **Comment fonctionne concrètement la protéine FOXO3 dans nos cellules ?** La protéine FOXO3 est un facteur de transcription. Elle se déplace dans le noyau de la cellule, se fixe à des régions spécifiques de l'ADN et active ou désactive d'autres gènes. Elle agit comme un interrupteur pour des programmes de protection : par exemple, elle peut lancer la production d'antioxydants pour combattre les dommages, mettre le cycle cellulaire en pause pour réparer l'ADN, ou déclencher l'autodestruction (apoptose) des cellules trop endommagées pour être réparées.
3. **Existe-t-il des versions spécifiques du gène FOXO3 qui favorisent une plus longue vie ?** Oui. Il n'existe pas un seul "bon" gène FOXO3, mais plutôt des variations génétiques appelées polymorphismes (SNP). Une méta-analyse a confirmé que cinq de ces SNP (dont le plus étudié, rs2802292) sont significativement associés à la longévité. Les personnes porteuses de ces variantes semblent avoir une activité FOXO3 plus efficace en réponse au stress, ce qui leur confère un avantage pour atteindre un âge avancé.
4. **L'effet de FOXO3 sur la longévité est-il le même pour les hommes et les femmes ?** Pas entièrement. Les recherches suggèrent qu'il existe des différences entre les sexes. Par exemple, l'association de plusieurs polymorphismes importants (dont rs2802292, rs2764264 et rs13217795) avec une longévité exceptionnelle est beaucoup plus forte chez les hommes. Cela indique que les hommes et les femmes pourraient suivre des voies biologiques et génétiques différentes pour atteindre une longévité extrême.
5. **Puis-je faire quelque chose pour augmenter l'activité de mon gène FOXO3 ?** Oui, l'activité de FOXO3 est influencée par le mode de vie. Des composés naturels comme le **resvératrol** (trouvé notamment dans le raisin), l'**épigallocatechine gallate (EGCG)** du thé vert, ou la **curcumine** (du curcuma) peuvent activer FOXO3. De plus, des états métaboliques comme le jeûne ou un régime cétogène, qui augmentent le taux de corps cétoniques (β -hydroxybutyrate), ont montré une capacité à activer l'expression de FOXO3.
6. **Quel est le lien entre FOXO3 et des maladies comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires ?** FOXO3 joue un rôle protecteur contre de nombreuses maladies liées à l'âge. Contre les maladies cardiovasculaires, il aide à réduire l'inflammation et le "mauvais" cholestérol (LDL). Concernant le cancer, son rôle est plus complexe : il agit principalement comme un suppresseur de tumeur en favorisant la mort des cellules anormales. Cependant, dans certains contextes, son rôle de protection contre le stress peut paradoxalement aider les cellules cancéreuses à survivre aux traitements.
7. **Comment la science a-t-elle découvert le lien entre FOXO3 et la longévité ?** La première preuve majeure est venue d'une étude publiée en 2008 par Willcox et ses collaborateurs. Ils ont étudié un groupe d'hommes américains d'origine japonaise à Hawaï et ont découvert que certaines variantes du gène FOXO3 étaient remarquablement plus courantes chez ceux qui vivaient jusqu'à 95 ans et plus. Cette découverte a ensuite été confirmée par plus de dix autres études dans diverses populations à travers le monde (Allemands, Chinois, Italiens, etc.).



8. **Le gène FOXO3 a-t-il un impact sur d'autres aspects que la longévité, comme l'intelligence ?** Oui, potentiellement. Une méta-analyse à grande échelle (portant sur près de 80 000 individus) a identifié des SNP dans la région du gène FOXO3 comme étant fortement associés à l'intelligence humaine. Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore compris, cela suggère que les fonctions protectrices de FOXO3 au niveau neuronal pourraient également influencer les capacités cognitives.
9. **Qu'est-ce que le stress oxydatif, et comment FOXO3 aide-t-il à le combattre ?** Le stress oxydatif est une forme de dommage cellulaire causé par des molécules instables appelées "espèces réactives de l'oxygène" (ROS), qui sont un sous-produit normal du métabolisme. Avec l'âge, l'accumulation de ces dommages contribue au vieillissement. FOXO3 combat ce stress en activant des gènes qui produisent des enzymes antioxydantes (comme la catalase et la SOD2), qui agissent comme des "boucliers" en neutralisant les ROS.
10. **Quelles sont les prochaines étapes de la recherche sur FOXO3 ?** La recherche se concentre sur plusieurs axes. Premièrement, identifier précisément la ou les variantes causales parmi les SNP associés à la longévité. Deuxièmement, mieux comprendre comment ces variantes augmentent l'expression de FOXO3 en réponse au stress. Enfin, développer des interventions thérapeutiques (médicaments ou approches de style de vie) qui peuvent moduler l'activité de FOXO3 de manière sûre et efficace pour promouvoir un vieillissement en bonne santé.

Cet état des connaissances sur FOXO3 s'est construit sur une série de découvertes fondamentales. Pour mettre en perspective ces informations, le chapitre suivant retrace la chronologie des avancées clés qui ont jalonné l'histoire de la recherche sur ce gène majeur.

Chapitre 4 : Chronologie des Découvertes Clés sur FOXO3

Cette section présente une chronologie des étapes et publications marquantes qui ont façonné notre compréhension du rôle des gènes FOXO, et de FOXO3 en particulier, dans le vieillissement, la régulation cellulaire et la longévité humaine.

- **1993** : Des recherches pionnières sur le nématode *C. elegans* montrent qu'une mutation dans un gène homologue de FOXO, appelé **daf-16**, peut doubler sa durée de vie. Cette découverte jette les bases de l'étude de la voie de signalisation de l'insuline/IGF-1 dans le vieillissement.
- **1999** : Des études fondamentales, notamment celle de **Brunet et al.**, démontrent que la protéine kinase Akt (PKB) peut phosphoryler et inhiber les facteurs de transcription de la famille Forkhead. Cela établit un lien mécanique crucial entre la signalisation cellulaire (croissance, survie) et l'activité des protéines FOXO.
- **2002** : Des chercheurs identifient le rôle protecteur de FOXO3 contre le stress oxydatif, en particulier dans les cellules souches. Cette découverte met en lumière l'un de ses mécanismes d'action les plus importants pour la maintenance cellulaire.



- **2008** : L'équipe de **Willcox et al.** publie la première étude majeure associant fortement des polymorphismes du gène *FOXO3* à une longévité exceptionnelle chez l'homme, au sein d'une cohorte d'Américains d'origine japonaise. C'est un tournant majeur qui transpose les découvertes des organismes modèles à l'humain.
- **2009** : La robustesse de l'association est rapidement confirmée. Plusieurs études, comme celles de **Flachsbart et al.** en Allemagne et d'**Anselmi et al.** en Italie, répliquent l'association génétique entre *FOXO3* et la longévité dans des populations européennes, renforçant la validité universelle de cette découverte.
- **2014** : Publication d'une méta-analyse complète par **Bao et al.** qui synthétise les données de onze études. Elle confirme l'association significative de cinq polymorphismes de *FOXO3* avec la longévité et, fait important, identifie que certains de ces effets sont spécifiques au sexe masculin.
- **2015** : Publication d'une revue majeure par **Morris et al.**, qui qualifie *FOXO3* de "gène majeur de la longévité humaine". Cet article consolide son statut et son importance dans le domaine de la gériatrie et de la génétique du vieillissement.
- **2017** : De nouvelles recherches, comme celles citées par Stefanetti et al., commencent à élucider les mécanismes fonctionnels des variantes de longévité de *FOXO3*. Il est montré qu'elles agissent comme des amplificateurs (enhancers) pour augmenter l'expression du gène en réponse au stress, offrant une explication moléculaire à leur effet protecteur.
- **2018-2023** : La recherche continue de se développer. Des revues, comme celles de **Stefanetti et al.** (2018) et **Bernardo et al.** (2023), se concentrent sur des aspects plus spécifiques comme la régulation de FOXO3 par les microARN, son interaction complexe avec le stress oxydatif et son potentiel en tant que cible thérapeutique, affinant continuellement notre compréhension.

Ces jalons de la recherche ne sont que la synthèse d'un corpus scientifique vaste et rigoureux. Le chapitre final fournit la liste exhaustive des travaux de référence, offrant aux lecteurs l'opportunité d'explorer la littérature originale qui sous-tend ce rapport.

Chapitre 5 : Liste des Sources et Références

Cette section fournit une liste complète des sources scientifiques citées dans les articles de référence utilisés pour la rédaction de ce rapport. Cette bibliographie est formatée selon les normes académiques pour permettre au lecteur de consulter les travaux originaux et d'approfondir sa connaissance sur le gène FOXO3 et son rôle dans la biologie du vieillissement.

- Abid MR, Yano K, Guo S, Patel VI, Shrikhande G, Spokes KC, Ferran C, Aird WC. (2005). Forkhead transcription factors inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *J Biol Chem*, 280, 29864–29873.
- Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. (2008). Genetic mapping in human disease. *Science*, 322, 881–8.



- Anderson MJ, Viars CS, Czekay S, Cavenee WK, Arden KC. (1998). Cloning and characterization of three human forkhead genes that comprise an FKHR-like gene subfamily. *Genomics*, 47(2), 187–199.
- Anselmi CV, Malovini A, Roncarati R, Novelli V, Villa F, et al. (2009). Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Res*, 12, 95–104.
- Banasik K, Ribel-Madsen R, Gjesing AP, Wegner L, Andersson A, et al. (2011). The FOXO3A rs2802292 G-allele associates with improved peripheral and hepatic insulin sensitivity and increased skeletal muscle-FOXO3A mRNA expression in twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, E119–24.
- Barbieri M, Bonafè M, Rizzo MR, Ragno E, Olivieri F, et al. (2004). Gender specific association of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma-2 with longevity. *Exp Gerontol*, 39, 1095–100.
- Bartel DP. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–97.
- Becker L, Nguyen L, Gill J, et al. (2018). Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system. *Gut*, 67(5), 827–36.
- Becker T, Loch G, Beyer M, Zinke I, Aschenbrenner AC, Carrera P, Inhester T, Schultze JL, Hoch M. (2010). FOXO-dependent regulation of innate immune homeostasis. *Nature*, 463, 369–373.
- Begg CB, Mazumdar M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50, 1088–101.
- Bigarella CL, Li J, Rimmelé P, et al. (2017). FOXO3 Transcription Factor Is Essential for Protecting Hematopoietic Stem and Progenitor Cells from Oxidative DNA Damage. *J Biol Chem*, 292(7), 3005–15.
- Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. (2003). Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*, 299, 572–574.
- Boehm AM, Khalturin K, Anton-Erxleben F, Hemmrich G, Klostermeier UC, Lopez-Quintero JA, Oberg HH, Puchert M, Rosenstiel P, Wittlieb J, Bosch TC. (2012). FoxO is a critical regulator of stem cell maintenance in immortal Hydra. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, 19697–19702.
- Boehm A-M, Rosenstiel P, Bosch TC. (2013). Stem cells and aging from a quasi-immortal point of view. *Bioessays*, 35, 994–1003.
- Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Mayegiani F, et al. (2001). A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol*, 31, 2357–61.
- Bonafè M, Olivieri F. (2009). Genetic polymorphism in long-lived people: cues for the presence of an insulin/IGF-pathway-dependent network affecting human longevity. *Mol Cell Endocrinol*, 299, 118–23.



- Bosch TCG, Anton-Erxleben F, Hemmrich G, Khalturin K. (2010). The Hydra polyp: nothing but an active stem cell community. *Dev Growth Differ*, 52, 15–25.
- Brocca L, Toniolo L, Reggiani C, et al. (2017). FoxO-dependent atrogenes vary among catabolic conditions and play a key role in muscle atrophy induced by hindlimb suspension. *J Physiol*, 595(4), 1143–58.
- Broer L, Buchman AS, Deelen J, et al. (2014). GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- Brooks-Wilson AR. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet*, 132, 1323–1338.
- Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, et al. (1999). Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*, 96(6), 857–868.
- Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. (2001). Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol*, 21(3), 952–965.
- Capri M, Salvioli S, Sevini F, Valensin S, Celani L, et al. (2006). The genetics of human longevity. *Ann N Y Acad Sci*, 1067, 252–63.
- Charvet C, Alberti I, Luciano F, Jacquel A, Bernard A, Auburger P, et al. (2003). Proteolytic regulation of Forkhead transcription factor FOXO3a by caspase-3-like proteases. *Oncogene*, 22(29), 4557–4568.
- Chen CC, Jeon SM, Bhaskar PT, et al. (2010). FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. *Dev Cell*, 18(4), 592–604.
- Chiribau CB, Cheng L, Cucoranu IC, Yu YS, Clempus RE, Sorescu D. (2008). FOXO3A regulates peroxiredoxin III expression in human cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*, 283, 8211–8217.
- Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. (2006). The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet*, 7, 436–48.
- Chung WH, Dao RL, Chen LK, Hung SI. (2010). The role of genetic variants in human longevity. *Ageing Res Rev*, 9, S67–78.
- Clark KL, Halay ED, Lai E, et al. (1993). Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature*, 364(6436), 412–20.
- Corbo RM, Pinto A, Scacchi R. (2013). Gender-specific association between FSHR and PPARG common variants and human longevity. *Rejuvenation Res*, 16, 21–7.
- Crossley LJ. (2003). Neutrophil activation by fMLP regulates FOXO (forkhead) transcription factors by multiple pathways, one of which includes the binding of FOXO to the survival factor Mcl-1. *J Leukoc Biol*, 74(4), 583–592.
- Dansen TB, Kops GJ, Denis S, Jelluma N, Wanders RJ, Bos JL, et al. (2004). Regulation of sterol carrier protein gene expression by the forkhead transcription factor FOXO3a. *J Lipid Res*, 45(1), 81–88.



- DaSilva L, Kirken RA, Taub DD, Evans GA, Duhé RJ, Bailey MA, et al. (1998). Molecular cloning of FKHRL1P2, a member of the developmentally regulated fork head domain transcription factor family. *Gene*, 221(1), 135–142.
- de Keizer PL. (2017). The Fountain of Youth by Targeting Senescent Cells? *Trends Mol Med*, 23(1), 6–17.
- De Benedictis G, Carotenuto L, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, et al. (1998). Gene/longevity association studies at four autosomal loci (REN, THO, PARP, SOD2). *Eur J Hum Genet*, 6, 534–41.
- De Benedictis G, Rose G, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, et al. (1999). Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *FASEB J*, 13, 1532–6.
- Deguise MO, Boyer JG, McFall ER, et al. (2016). Differential induction of muscle atrophy pathways in two mouse models of spinal muscular atrophy. *Sci Rep*, 6, 28846.
- Dejean AS, Beisner DR, Ch'en IL, Kerdiles YM, Babour A, Arden KC, Castrillon DH, DePinho RA, Hedrick SM. (2009). Transcription factor Foxo3 controls the magnitude of T cell immune responses by modulating the function of dendritic cells. *Nat Immunol*, 10, 504–513.
- Delpuech O, Griffiths B, East P, Essafi A, Lam EW, Burgering B, Downward J, Schulze A. (2007). Induction of Mxi1-SR alpha by FOXO3a contributes to repression of Myc-dependent gene expression. *Mol Cell Biol*, 27, 4917–4930.
- DerSimonian R, Laird N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7, 177–88.
- Donlon TA, Curb JD, He Q, Grove JS, Masaki KH, et al. (2012). FOXO3 gene variants and human aging: coding variants may not be key players. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67, 1132–9.
- Donlon TA, Morris BJ, Chen R, et al. (2017). FOXO3 longevity interactome on chromosome 6. *Aging Cell*, 16(5), 1016–25.
- Donlon TA, Willcox BJ, Morris BJ. (2017). FOXO3 cell resilience gene neighborhood. *Aging (Albany NY)*, 9(12), 2467–8.
- Drummond MJ, Addison O, Bruncker L, et al. (2014). Downregulation of E3 ubiquitin ligases and mitophagy-related genes in skeletal muscle of physically inactive, frail older women: a cross-sectional comparison. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(8), 1040–8.
- Eijkelenboom A, Burgering BM. (2013). FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14, 83–97.
- Eijkelenboom A, Mokry M, de Wit E, Smits LM, Polderman PE, van Triest MH, van Boxtel R, Schulze A, de Laat W, Cuppen E, Burgering BM. (2013). Genome-wide analysis of FOXO3 mediated transcription regulation through RNA polymerase II profiling. *Mol Syst Biol*, 9(article 638), 1–15.



- Ekoff M, Kaufmann T, Engström M, Motoyama N, Villunger A, Jönsson JI, et al. (2007). The BH3-only protein Puma plays an essential role in cytokine deprivation induced apoptosis of mast cells. *Blood*, 110(9), 3209–3217.
- ENCODE Project Consortium, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, et al. (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 447(7146), 799–816.
- Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, et al. (2016). Whole-Genome Sequencing of a Healthy Aging Cohort. *Cell*, 165(4), 1002–11.
- Essafi A, Fernández de Mattos S, Hassen YA, Soeiro I, Mufti GJ, Thomas NS, Medema RH, Lam EW. (2005). Direct transcriptional regulation of Bim by FoxO3a mediates STI571-induced apoptosis in Bcr-Abl-expressing cells. *Oncogene*, 24, 2317–2329.
- Flachsbarf F, Caliebe A, Kleindorp R, Blanché H, von Eller-Eberstein H, et al. (2009). Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 2700–5.
- Flachsbarf F, Dose J, Gentschew L, et al. (2017). Identification and characterization of two functional variants in the human longevity gene FOXO3. *Nat Commun*, 8(1), 2063.
- Forte G, Grossi V, Celestini V, Lucisano G, Scardapane M, Varvara D, Patruno M, Bagnulo R, Loconte D, Giunti L, Petracca A, Giglio S, Genuardi M, Pellegrini F, Resta N, Simone C. (2014). Characterization of the rs2802292 SNP identifies FOXO3A as a modifier locus predicting cancer risk in patients with PJS and PHTS hamartomatous polyposis syndromes. *BMC Cancer*, 14, 661.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, 128, 92–105.
- Franceschi C, Motta L, Valensin S, Rapisarda R, Franzone A, et al. (2000). Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians. *Aging (Milan)*, 12, 77–84.
- Fu Q, Du Y, Yang C, et al. (2016). An oncogenic role of miR-592 in tumorigenesis of human colorectal cancer by targeting Forkhead Box O3A (FoxO3A). *Expert Opin Ther Targets*, 20(7), 771–82.
- Furuyama T, Kitayama K, Yamashita H, et al. (2003). Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation. *Biochem J*, 375(Pt 2), 365–71.
- Furuyama T, Nakazawa T, Nakano I, et al. (2000). Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues. *Biochem J*, 349(Pt 2), 629–34.
- Furuyama T, Yamashita H, Kitayama K, Higami Y, Shimokawa I, Mori N. (2002). Effects of aging and caloric restriction on the gene expression of Foxo1, 3, and 4



- (FKHR, FKHL1, and AFX) in the rat skeletal muscles. *Microsc Res Tech*, 59, 331–334.
- Giannakou ME, Goss M, Junger MA, Hafen E, Leeners SJ, Partridge L. (2004). Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science*, 305, 361.
 - Goodman CA. (2014). The role of mTORC1 in regulating protein synthesis and skeletal muscle mass in response to various mechanical stimuli. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 166, 43–95.
 - Gopinath SD, Webb AE, Brunet A, Rando TA. (2014). FOXO3 promotes quiescence in adult muscle stem cells during the process of self-renewal. *Stem Cell Reports*, 2(4), 414–26.
 - Grossi V, Forte G, Sanese P, et al. (2018). The longevity SNP rs2802292 uncovered: HSF1 activates stress-dependent expression of FOXO3 through an intronic enhancer. *Nucleic Acids Res*, 46(11), 5587–600.
 - Halliwell B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, 141, 312–322.
 - Hannenhalli S, Kaestner KH. (2009). The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nat Rev Genet*, 10(4), 233–40.
 - Harman D. (1956). Aging: a theory on free radical radiation chemistry. *J Gerontol*, 11, 298–300.
 - Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. (2007). The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*, 36(5), 281–292.
 - He Q, Morris BJ, Grove JS, et al. (2014). Shorter men live longer: association of height with longevity and FOXO3 genotype in American men of Japanese ancestry. *PLoS One*, 9(5), e94385.
 - Hector AJ, McGlory C, Damas F, et al. (2018). Pronounced energy restriction with elevated protein intake results in no change in proteolysis and reductions in skeletal muscle protein synthesis that are mitigated by resistance exercise. *FASEB J*, 32(1), 265–75.
 - Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sørensen TI, Harvald B, et al. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet*, 97, 319–23.
 - Hillion J, Le Coniat M, Jonveaux P, Berger R, Bernard OA. (1997). AF6q21, a novel partner of the MLL gene in t(6;11)(q21;q23), defines a forkhead transcriptional factor subfamily. *Blood*, 90(9), 3714–3719.
 - Holstege H, Pfeiffer W, Sie D, et al. (2014). Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res*, 24, 733–742.
 - Hubbard BP, Sinclair DA. (2014). Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 35, 146–154.



- Hudson MB, Rahnert JA, Zheng B, et al. (2014). miR-182 attenuates atrophy-related gene expression by targeting FoxO3 in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 307(4), C314–9.
- Hui RC, Gomes AR, Constantinidou D, et al. (2008). The forkhead transcription factor FOXO3a increases phosphoinositide-3 kinase/Akt activity in drug-resistant leukemic cells through induction of PIK3CA expression. *Mol Cell Biol*, 28, 5886–5898.
- Jia K, Chen D, Riddle DL. (2004). The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span. *Development*, 131(16), 3897–906.
- Kamei Y, Mizukami J, Miura S, et al. (2003). A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett*, 536(1–3), 232–6.
- Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366, 461–464.
- Kenyon C. (2010). A pathway that links reproductive status to lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Ann N Y Acad Sci*, 1204, 156–162.
- Kenyon CJ. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464, 504–512.
- Kino T, Chrousos GP. (2004). Human immunodeficiency virus type-1 accessory protein Vpr: a causative agent of the AIDS-related insulin resistance/lipodystrophy syndrome? *Ann N Y Acad Sci*, 1024(1), 153–167.
- Kleindorp R, Flachsbart F, Puca AA, Malovini A, Schreiber S, et al. (2011). Candidate gene study of FOXO1, FOXO4, and FOXO6 reveals no association with human longevity in Germans. *Aging Cell*, 10, 622–8.
- Kneppers AEM, Langen RCJ, Gosker HR, et al. (2017). Increased Myogenic and Protein Turnover Signaling in Skeletal Muscle of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 18(7), 637.e1–637.e11.
- Kops GJ, de Ruiter ND, De Vries-Smits AM, et al. (1999). Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature*, 398(6728), 630–4.
- Kops GJ, Medema RH, Glassford J, et al. (2002). Control of cell cycle exit and entry by protein kinase B-regulated forkhead transcription factors. *Mol Cell Biol*, 22(7), 2025–2036.
- Kuningas M, Mägi R, Westendorp RG, Slagboom PE, Remm M, et al. (2007). Haplotypes in the human Foxo1a and Foxo3a genes; impact on disease and mortality at old age. *Eur J Hum Genet*, 15, 294–301.
- Lai E, Prezioso VR, Smith E, et al. (1990). HNF-3A, a hepatocyte-enriched transcription factor of novel structure is regulated transcriptionally. *Genes Dev*, 4(8), 1427–36.
- Lee HY, Chung JW, Youn SW, et al. (2007). Forkhead transcription factor FOXO3a is a negative regulator of angiogenic immediate early gene CYR61, leading to inhibition



of vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circ Res*, 100, 372–380.

- Lee JC, Espéli M, Anderson CA, et al. (2013). Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell*, 155, 57–69.
- Lee JK, Bettencourt R, Brenner D, Le TA, Barrett-Connor E, Loomba R. (2012). Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *PLoS One*, 7, e34218.
- Léger B, Derave W, De Bock K, et al. (2008). Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res*, 11(1), 163–175B.
- Li XJ, Zhang ZY, Qin J, Zhang N, Rong MH, et al. (2010). Correlation between FOXO3A gene polymorphisms and human longevity in Bama County, Guangxi Province. *J Environ Health*, 1, 54–6.
- Li Y, Li A, Wu J, et al. (2016). MiR-182-5p protects inner ear hair cells from cisplatin-induced apoptosis by inhibiting FOXO3a. *Cell Death Dis*, 7(9), e2362.
- Li Y, Wang WJ, Cao H, et al. (2009). Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Hum Mol Genet*, 18, 4897–904.
- Li Z, Abdalla BA, Zheng M, et al. (2018). Systematic transcriptome-wide analysis of mRNA-miRNA interactions reveals the involvement of miR-142-5p and its target (FOXO3) in skeletal muscle growth in chickens. *Mol Genet Genomics*, 293(1), 69–80.
- Liang R, Ghaffari S. (2018). Stem Cells Seen Through the FOXO Lens: An Evolving Paradigm. *Curr Top Dev Biol*, 127, 23–47.
- Liesa M, Shirihai OS. (2013). Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab*, 17, 491–506.
- Lin L, Hron JD, Peng SL. (2004). Regulation of NF- κ B, Th activation, and autoinflammation by the forkhead transcription factor Foxo3a. *Immunity*, 21, 203–213.
- Link W, Fernandez-Marcos PJ. (2017). FOXO transcription factors at the interface of metabolism and cancer. *Int J Cancer*, 141(12), 2379–91.
- Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, et al. (2002). Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes Immun*, 3, 30–3.
- Liu R, Liu F, Li L, et al. (2015). MiR-498 regulated FOXO3 expression and inhibited the proliferation of human ovarian cancer cells. *Biomed Pharmacother*, 72, 52–7.
- Lou K, Chen N, Li Z, et al. (2017). MicroRNA-142-5p Overexpression Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis by Regulating FOXO in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncol Res*, 25(1), 65–73.



- Lunetta KL, Murabito JM. (2012). Genetics of human longevity and healthy aging. In: Newman AB, Cauley JA, editors. *The Epidemiology of Aging*. New York: Springer; pp. 215–35.
- Lv Z, Rao P, Li W. (2015). MiR-592 represses FOXO3 expression and promotes the proliferation of prostate cancer cells. *Int J Clin Exp Med*, 8(9), 15246–53.
- Ma J, Matkar S, He X, et al. (2018). FOXO family in regulating cancer and metabolism. *Semin Cancer Biol*, 50, 32–41.
- Mahmud DL, G-Amlak M, Deb DK, Platanias LC, Uddin S, Wickrema A. (2002). Phosphorylation of forkhead transcription factors by erythropoietin and stem cell factor prevents acetylation and their interaction with coactivator p300 in erythroid progenitor cells. *Oncogene*, 21(10), 1556–1562.
- Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. (2012). Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*, 379, 895–904.
- Manning BD, Toker A. (2017). AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, 169(3), 381–405.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. (2008). A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest*, 118, 1590–605.
- Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, Luciano JP, Brugnara C, Huber T, Ghaffari S. (2007). Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest*, 117, 2133–2144.
- Martins R, Lithgow GJ, Link W. (2016). Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*, 15(2), 196–207.
- Medema RH, Kops GJ, Bos JL, Burgering BM. (2000). AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. *Nature*, 404(6779), 782–787.
- Menon V, Ghaffari S. (2018). Transcription factors FOXO in the regulation of homeostatic hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*, 25(4), 290–8.
- Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, et al. (2013). Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell*, 12(4), 645–51.
- Mikkelsen UR, Agergaard J, Couppé C, et al. (2017). Skeletal muscle morphology and regulatory signalling in endurance-trained and sedentary individuals: The influence of ageing. *Exp Gerontol*, 93, 54–67.
- Miyamoto K, Araki KY, Naka K, et al. (2007). Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool. *Cell Stem Cell*, 1, 101–112.
- Modur V, Nagarajan R, Evers BM, Milbrandt J. (2002). FOXO proteins regulate tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand expression. Implications for PTEN mutation in prostate cancer. *J Biol Chem*, 277(49), 47928–47937.



- Morris BJ. (2005). A forkhead in the road to longevity: the molecular basis of lifespan becomes clearer. *J Hypertens*, 23, 1285–1309.
- Morris BJ. (2013). Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med*, 56, 133–71.
- Morris BJ, Chen R, Donlon TA, et al. (2016). Association Analysis of FOXO3 Longevity Variants With Blood Pressure and Essential Hypertension. *Am J Hypertens*, 29(11), 1292–300.
- Murabito JM, Yuan R, Lunetta KL. (2012). The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67, 470–479.
- Myatt SS, Lam EW. (2007). The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 7(11), 847–859.
- Nadal A, Marrero PF, Haro D. (2002). Down-regulation of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by insulin: the role of the forkhead transcription factor FKHRL1. *Biochem J*, 366(Pt 1), 289–297.
- Nair AK, Sugunan D, Kumar H, Anilkumar G. (2012). Association analysis of common variants in FOXO3 with type 2 diabetes in a South Indian Dravidian population. *Gene*, 491, 182–6.
- Napolioni V, Lucarini N. (2010). Gender-specific association of ADA genetic polymorphism with human longevity. *Biogerontology*, 11, 457–62.
- Nebel A, Kleindorp R, Caliebe A, Nothnagel M, Blanché H, et al. (2011). A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech Ageing Dev*, 132, 324–30.
- Niu Y, Na L, Feng R, et al. (2013). The phytochemical, EGCG, extends lifespan by reducing liver and kidney function damage and improving age-associated inflammation and oxidative stress in healthy rats. *Aging Cell*, 12, 1041–1049.
- Obsilova V, Vecer J, Herman P, et al. (2005). 14-3-3 Protein interacts with nuclear localization sequence of forkhead transcription factor FoxO4. *Biochemistry*, 44(34), 11608–17.
- Ogg S, Paradis S, Gottlieb S, et al. (1997). The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature*, 389(6654), 994–9.
- Oh HM, Yu CR, Golestaneh N, et al. (2011). STAT3 protein promotes T-cell survival and inhibits interleukin-2 production through up-regulation of Class O Forkhead transcription factors. *J Biol Chem*, 286, 30888–30897.
- Oh J, Lee YD, Wagers AJ. (2014). Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med*, 20(8), 870–80.
- Okamoto T, Machida S. (2017). Changes in FOXO and proinflammatory cytokines in the late stage of immobilized fast and slow muscle atrophy. *Biomed Res*, 38(6), 331–42.



- Paik JH, Kollipara R, Chu G, et al. (2007). FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis. *Cell*, 128, 309–323.
- Parolo S, Marchetti L, Lauria M, et al. (2018). Combined use of protein biomarkers and network analysis unveils deregulated regulatory circuits in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 13(3), e0194225.
- Pawlikowska L, Hu D, Huntsman S, et al. (2009). Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity. *Aging Cell*, 8(4), 460–72.
- Peng SL. (2007). Immune regulation by Foxo transcription factors. *Autoimmunity*, 40, 462–469.
- Pisoschi AM, Pop A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem*, 97, 55–74.
- Puig O, Marr MT, Ruhf ML, et al. (2003). Control of cell number by Drosophila FOXO: downstream and feedback regulation of the insulin receptor pathway. *Genes Dev*, 17(16), 2006–20.
- Qiu X, Dou Y. (2017). miR-1307 promotes the proliferation of prostate cancer by targeting FOXO3A. *Biomed Pharmacother*, 88, 430–5.
- Ren L, Zhao Y, Huo X, et al. (2018). MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosis by targeting FOXO3 and CDKN1B. *Gene*, 653, 43–50.
- Rimmelé P, Bigarella CL, Liang RBI, et al. (2014). Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports*, 3, 44–59.
- Sandri M, Barberi L, Bijlsma AY, et al. (2013). Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle: the role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway. *Biogerontology*, 14(3), 303–23.
- Sandri M, Lin J, Handschin C, et al. (2006). PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(44), 16260–5.
- Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al. (2004). Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, 117(3), 399–412.
- Santo EE, Paik J. (2018). FOXO in Neural Cells and Diseases of the Nervous System. *Curr Top Dev Biol*, 127, 105–18.
- Schaible R, Sussman M. (2013). FOXO in aging: did evolutionary diversification of FOXO function distract it from prolonging life? *BioEssays*, 35, 1101–1110.
- Schieber M, Chandel NS. (2014). ROS function in redox signaling. *Curr Biol*, 24, 453–462.



- Schuur ER, Loktev AV, Sharma M, Sun Z, Roth RA, Weigel RJ. (2001). Ligand-dependent interaction of estrogen receptor- α with members of the forkhead transcription factor family. *J Biol Chem*, 276(36), 33554–33560.
- Sengupta A, Molkentin JD, Paik JH, DePinho RA, Yutzey KE. (2011). FoxO transcription factors promote cardiomyocyte survival upon induction of oxidative stress. *J Biol Chem*, 286, 7468–7478.
- Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. (2013). Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 339(6116), 211–214.
- Sies H, Berndt C, Jones DP. (2017). Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*, 86, 715–748.
- Skurk C, Izumiya Y, Maatz H, et al. (2005). The FOXO3a transcription factor regulates cardiac myocyte size downstream of AKT signaling. *J Biol Chem*, 280, 20814–20823.
- Skurk C, Maatz H, Kim HS, Yang J, Abid MR, Aird WC, et al. (2004). The Akt-regulated forkhead transcription factor FOXO3a controls endothelial cell viability through modulation of the caspase-8 inhibitor FLIP. *J Biol Chem*, 279(2), 1513–1525.
- Skytthe A, Pedersen NL, Kaprio J, Stazi MA, Hjelmberg JV, et al. (2003). Longevity studies in Genom EU twin. *Twin Res*, 6, 448–54.
- Sniekers S, Stringer S, Watanabe K, et al. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet*, 49(7), 1107–1112.
- Soerensen M, Dato S, Christensen K, et al. (2010). Replication of an association of variation in the FOXO3A gene with human longevity using both case-control and longitudinal data. *Aging Cell*, 9(6), 1010–7.
- Soerensen M, Nygaard M, Dato S, et al. (2015). Association study of FOXO3A SNPs and aging phenotypes in Danish oldest-old individuals. *Aging Cell*, 14(1), 60–6.
- Solon-Biet SM, McMahon AC, Ballard JW, et al. (2014). The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab*, 19, 418–430.
- Song L, Zhou F, Cheng L, et al. (2017). MicroRNA-34a Suppresses Autophagy in Alveolar Type II Epithelial Cells in Acute Lung Injury by Inhibiting FoxO3 Expression. *Inflammation*, 40(3), 927–36.
- Stahl M, Dijkers PF, Kops GJ, et al. (2002). The forkhead transcription factor FoxO regulates transcription of p27Kip1 and Bim in response to IL-2. *J Immunol*, 168(10), 5024–5031.
- Stefanetti RJ, Zacharewicz E, Della Gatta P, et al. (2014). Ageing has no effect on the regulation of the ubiquitin proteasome-related genes and proteins following resistance exercise. *Front Physiol*, 5, 30.



- Stefani M, Markus MA, Lin RC, Pinese M, Dawes IW, Morris BJ. (2007). The effect of resveratrol on a cell model of human aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1114, 407–418.
- Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. (2004). The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*, 14(3), 395–403.
- Sun L, Hu C, Zheng C, et al. (2015). FOXO3 variants are beneficial for longevity in Southern Chinese living in the Red River Basin: A case-control study and meta-analysis. *Sci Rep*, 5, 9852.
- Sunters A, Fernández de Mattos S, Stahl M, et al. (2003). FoxO3a transcriptional regulation of Bim controls apoptosis in paclitaxel-treated breast cancer cell lines. *J Biol Chem*, 278, 49795–49805.
- Sykes SM, Lane SW, Bullinger L, et al. (2011). AKT/FOXO signaling enforces reversible differentiation blockade in myeloid leukemias. *Cell*, 146, 697–708.
- Tan Q, Yashin AI, Bladbjerg EM, de Maat MP, Andersen-Ranberg K, et al. (2001). Variations of cardiovascular disease associated genes exhibit sex-dependent influence on human longevity. *Exp Gerontol*, 36, 1303–15.
- Tao R, Xiong X, DePinho RA, Deng CX, Dong XC. (2013). FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem*, 288, 29252–29259.
- Tatar M, Kopelman A, Epstein D, Tu MP, Yin CM, Garofalo RS. (2001). A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*, 292, 107–110.
- Teumer A, Qi Q, Nethander M, et al. (2016). Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. *Aging Cell*, 15(5), 811–24.
- Timmers PR, Wilson JF, Joshi PK, Deelen J. (2020). Multivariate genomic scan implicates novel loci and haem metabolism in human ageing. *Nat Commun*, 11(1), 3570.
- Tobias A. (1999). Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. *Stata Tech Bull*, 8, 15–7.
- Tothova Z, Kollipara R, Huntly BJ, et al. (2007). FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell*, 128, 325–339.
- Tsuchiya K, Tanaka J, Shuiqing Y, et al. (2012). FoxOs integrate pleiotropic actions of insulin in vascular endothelium to protect mice from atherosclerosis. *Cell Metab*, 15, 372–381.
- Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. (2011). FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1813, 1938–45.
- Uchida S, De Gaspari P, Kostin S, et al. (2013). Sca1-derived cells are a source of myocardial renewal in the murine adult heart. *Stem Cell Reports*, 1, 397–410.



- Urbánek P, Klotz LO. (2017). Posttranscriptional regulation of FOXO expression: microRNAs and beyond. *Br J Pharmacol*, 174(12), 1514–32.
- van der Ree MH, van der Meer AJ, van Nuenen AC, et al. (2016). Miravirsén dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma. *Aliment Pharmacol Ther*, 43(1), 102–13.
- Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. (2007). Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 318(5858), 1931–4.
- Wagatsuma A, Shiozuka M, Takayama Y, et al. (2016). Effects of ageing on expression of the muscle-specific E3 ubiquitin ligases and Akt-dependent regulation of Foxo transcription factors in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*, 412(1–2), 59–72.
- Webb AE, Brunet A. (2014). FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control. *Trends Biochem Sci*, 39(4), 159–169.
- Webb AE, Pollina EA, Vierbuchen T, et al. (2013). FOXO3 shares common targets with ASCL1 genome-wide and inhibits ASCL1-dependent neurogenesis. *Cell Rep*, 4, 477–491.
- Wei Z, Liu Y, Wang Y, et al. (2016). Downregulation of Foxo3 and TRIM31 by miR-551b in side population promotes cell proliferation, invasion, and drug resistance of ovarian cancer. *Med Oncol*, 33(11), 126.
- Weigel D, Jäckle H. (1990). The fork head domain: a novel DNA binding motif of eukaryotic transcription factors? *Cell*, 63(3), 455–6.
- Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 13987–92.
- Willcox BJ, Tranah GJ, Chen R, et al. (2016). The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell*, 15(4), 617–24.
- Wistow G, Bernstein SL, Wyatt MK, et al. (2002). Expressed sequence tag analysis of human RPE/choroid for the NEIBank Project: over 6000 non-redundant transcripts, novel genes and splice variants. *Mol Vis*, 8, 205–220.
- Wu H, Huang T, Ying L, et al. (2016). MiR-155 is Involved in Renal Ischemia-Reperfusion Injury via Direct Targeting of FoxO3a and Regulating Renal Tubular Cell Pyroptosis. *Cell Physiol Biochem*, 40(6), 1692–705.
- Xi X, Zhang C, Han W, et al. (2015). MicroRNA-223 Is Upregulated in Active Tuberculosis Patients and Inhibits Apoptosis of Macrophages by Targeting FOXO3. *Genet Test Mol Biomarkers*, 19(12), 650–6.
- Yang W, Du WW, Li X, et al. (2016). Foxo3 activity promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Oncogene*, 35(30), 3919–31.
- Yeo H, Lyssiotis CA, Zhang Y, et al. (2013). FoxO3 coordinates metabolic pathways to maintain redox balance in neural stem cells. *EMBO J*, 32, 2589–2602.



- You H, Pellegrini M, Tsuchihara K, et al. (2006). FOXO3a-dependent regulation of Puma in response to cytokine/growth factor withdrawal. *J Exp Med*, 203, 1657–1663.
- Yu H, Fellows A, Foote K, et al. (2018). FOXO3a (Forkhead Transcription Factor O Subfamily Member 3a) Links Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis, Matrix Breakdown, Atherosclerosis, and Vascular Remodeling Through a Novel Pathway Involving MMP13 (Matrix Metalloproteinase 13). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 38(3), 555–565.
- Zeng Y, Cheng L, Chen H, Cao H, Hauser ER, et al. (2010). Effects of FOXO genotypes on longevity: a biodemographic analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65, 1285–99.
- Zeng Y, Chen H, Ni T, et al. (2014). GxE Interactions between FOXO genotypes and tea drinking are significantly associated with cognitive disability at advanced ages in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- Zettergren A, Kern S, Rydén L, et al. (2018). Genetic variation in FOXO3 is associated with self-rated health in a population-based sample of older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- Zhang S, Liu L, Wang R, Tuo H, Guo Y, Yi L, Wang D, Wang J. (2013). MicroRNA-217 promotes angiogenesis of human cytomegalovirus-infected endothelial cells through downregulation of SIRT1 and FOXO3A. *PLoS One*, 8(article e83620), 1–8.
- Zhang X, Tang N, Hadden TJ, Rishi AK. (2011). Akt, FoxO and regulation of apoptosis. *Biochim Biophys Acta*, 1813, 1978–1986.
- Zhang X, Yalcin S, Lee DF, et al. (2011). FOXO1 is an essential regulator of pluripotency in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*, 13, 1092–1099.
- Zhang X, Zuo X, Yang B, et al. (2014). MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell*, 158(3), 607–19.
- Zingg JM, Hasan ST, Cowan D, Ricciarelli R, Azzi A, Meydani M. (2012). Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation in monocytes/macrophages. *J Cell Biochem*, 113(3), 833–40.
- Ziv E, Hu D. (2011). Genetic variation in insulin/IGF-1 signaling pathways and longevity. *Ageing Res Rev*, 10, 201–4.

Ce document peut contenir des inexactitudes ; veuillez vérifier attentivement son contenu. Pour plus d'informations, visitez le site PowerBroadcasts.com

