Immunosénescence : vieillissement «et» ou «du» système immunitaire

Caroline Poli^{a,b}, Céline Beauvillain^{a,b}, Pascale Jeannin^{a,b}, Gilles Renier^{a,c}, Alain Chevailler^{a,b,*}

RÉSUMÉ

La plus grande sensibilité aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto-immunes et la moins bonne réponse vaccinale sont les caractéristiques de la réponse immunitaire du sujet âgé.

Cette tranche de population en pleine expansion jusqu'en 2014 dans les sociétés industrielles, présente une plus grande fréquence de comorbidités, qui sont autant de facteurs aggravants de la déficience de la réponse immunitaire identifiée sous le vocable d'immunosénescence.

Pour en rendre compte, il faut envisager la dialectique de la participation du système immunitaire au processus de vieillissement physiologique et les conséquences de ce dernier sur la réponse immunitaire dans ses branches innée et adaptative, avec des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux intriqués.

L'étude de nombreux paramètres immunitaires a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire une plus grande fréquence de lymphocytes T CD8⁺CD28⁻, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas (< 1), un nombre de lymphocytes B2 diminué et une séropositivité pour le CMV.

Réponse immunitaire - télomère - vieillissement.

1. Introduction

Ce titre est volontairement ambigu, car il souligne que sous le concept d'immunosénescence doit être envisagée la dialectique de la participation du système immunitaire au processus de vieillissement physiologique et les conséquences de ce dernier sur la réponse immunitaire.

a Laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie

CHU d'Angers
Angers, Cedex 09,
F-49933 France

b Université d'Angers

Inserm, Unité 892
CNRS Unité 6299
LabEx IGO «Immuno-Graft-Onco»
Angers, France

c Université d'Angers

UPRES EA 3142
Angers, F-49933 France;

* Correspondance

AlChevailler@chu-angers.fr

article reçu le 15 février 2016, accepté le 6 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Immune system and aging

Age related increase in susceptibility to infections, tumors and autoimmune diseases and reduced response to vaccination are the hallmarks of the decline of function of the immune response of the elderly people. Increased longevity in developed countries with additional morbidity and mortality including co-morbid diseases, iatrogenic toxicity, malnutrition, immobility and psychosocial isolation should be taken in account to explain the so-called immunosenescence.

We have to emphasize the dialectic between the physiological age related functional changes and the immune system and the reciprocal consequences on both innate and adaptative arms of the immune response with concomitant genetic, epigenetic and environmental drivers.

The study of numerous immune parameters leads to the identification of a immune-risk phenotype that is predictive of mortality in the elderly: high levels of T CD8⁺CD28⁻ lymphocytes, low proliferative response of lymphocytes, low CD4/CD8 ratio (<1), low B2 lymphocytes number and CMV seropositivity.

Immune response - telomere - aging.

En dix ans des progrès ont été faits dans la connaissance des mécanismes en cause du vieillissement de la réponse immunitaire.

Sous la pression démographique, le champ disciplinaire de l'étude du vieillissement s'est considérablement développé. La prévision d'atteindre le chiffre de 2 milliards d'individus de plus de 60 ans en 2050 n'y est pas pour rien [1].

La sensibilité accrue des sujets âgés aux infections, tumeurs, ou maladies autoimmunes, leur moins bonne réponse vaccinale restent les principales conséquences de cette immunosénescence dont la meilleure compréhension laisse désormais envisager des pistes thérapeutiques d'intervention pour retarder ce processus [2]. Jusqu'à peu, seules quelques constatations anciennes, telles que l'involution thymique et la plus grande fréquence des gammopathies monoclonales, venaient étayer une croyance spontanée en un déclin naturel de la réponse immunitaire du vieillard.

Cependant malgré ces progrès, on ne peut que constater le peu d'audience des données consacrées à ce sujet. La preuve en est que, pour ainsi dire, aucun traité d'immunologie, même les plus récents, ne possède de chapitre

spécifique couvrant ce sujet, à l'inverse de ce qui existe pour la lymphopoïèse, à l'exception du document pédagogique du L2/L3 rédigé par le collège des enseignants d'immunologie de langue française [3].

La meilleure connaissance de la réponse immunitaire multiplie les paramètres potentiellement observables, tant chez l'homme que chez l'animal. Les modifications observées concernent aussi bien la réponse innée que la réponse adaptative. Elles peuvent être intrinsèques aux lymphocytes, touchant notamment les voies de signalisation, mais peuvent aussi être la conséquence de perturbations du microenvironnement [1].

Nous étudierons donc dans cette revue les principaux acquis concernant d'abord la réponse adaptative, puis la réponse innée (en sachant que cette distinction a surtout une vertu pédagogique car dans la réalité les acteurs en sont étroitement imbriqués), les mécanismes mis en jeu, les conséquences vaccinales, pour finir par les perspectives d'immunointervention.

2. Modifications de la réponse immunitaire adaptative

2.1. Changements des organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse hématopoïétique et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires dans lesquels les progéniteurs lymphoïdes acquièrent leurs immunorécepteurs (BCR et TCR respectivement), la moelle étant le réservoir de ces progéniteurs comme pour toutes les cellules souches hématopoïétiques.

2.1.1. Involution thymique

Le thymus joue un rôle fondamental pour l'acquisition du répertoire T chez le fœtus et le nouveau-né. Il est bien connu que son poids relatif diminue avec l'âge. La conséquence en est une diminution de la production des lymphocytes T naifs et une surreprésentation des lymphocytes T « mémoire » conduisant *in fine* à une restriction du répertoire T [4, 5]. Il n'existe pas pour autant de déficit sévère de l'immunité cellulaire chez le sujet âgé. Cela suppose à tout le moins pour partie un mécanisme thymo-indépendant pour le maintien chez le sujet âgé de lymphocytes T « naifs » de durée de vie longue et le renouvellement de lymphocytes T « mémoire », dont personne ne sait évaluer la taille nécessaire du contingent à 30 ou 40 ans pour évoluer dans un environnement normal [6].

Les études sur la quantification de la thymopoïèse du sujet âgé ont bénéficié des progrès techniques qui permettent d'identifier un produit du réarrangement du récepteur T, TCR $\alpha\beta$. Il s'agit de la boucle d'excision épisomale (TREC pour *T cell Receptor Excision Circle*), uniquement retrouvée dans les émigrants thymiques récents, puisque diluée au cours des divisions [6].

La thymopoïèse dépend de la migration de précurseurs médullaires dans le thymus exprimant des récepteurs de chémokines (CCR7, CCR9 et PSGL1) capables de reconnaître des ligands sur les cellules stromales thymiques, mécanisme qui ne semble pas altéré au cours du vieillissement [7].

Avec l'âge les cellules souches hématopoïétiques développent un biais de développement vers la lignée myéloïde au détriment de la lignée lymphoïde [8].

Les progéniteurs thymiques précoces sont définis par leur phénotype CD44⁺CD25⁺CD117(c-kit)^{high} : ils ne représentent que 1 % des thymocytes chez le sujet jeune, mais sont diminués dans le thymus du sujet âgé, par diminution de la prolifération et augmentation de l'apoptose [9].

Des études de séquençage haut débit ont montré que les gènes en lien avec le cycle cellulaire, la réponse au stress, l'inflammation étaient surexprimés dans ces progéniteurs thymiques précoces alors que ceux impliqués dans la réparation de l'ADN et le remodelage de la chromatine étaient réprimés [10]. Ceci peut résulter de modifications épigénétiques de méthylation puisque les taux de DNA méthyltransférase 3, responsable de la méthylation des dinucléotides CpG, ont été retrouvés diminués [11].

Dans des modèles murins, il a été montré que le défaut de prolifération des précurseurs était en lien avec l'augmentation de production d'une protéine (INK4a) régulant la progression dans le cycle cellulaire, *via* le facteur de suppression des tumeurs Rb (retinoblastoma) et avec surexpression de la protéine Arf régulant l'arrêt dans le cycle et l'apoptose *via* la protéine p53 [12]. Tout se passe comme si le vieillissement était le prix à payer pour lutter contre les tumeurs [4].

Le microenvironnement, et plus particulièrement les cellules épithéliales thymiques, joue aussi un rôle dans le processus de vieillissement comme le prouve l'arrêt de l'involution thymique de souris âgées après transplantation de thymus fœtal [13]. Les cellules épithéliales thymiques vieillissantes, mais aussi les adipocytes qui envahissent le thymus au cours de l'involution, produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL-6], oncostatine M, leukemia inhibiting factor), faisant un lien entre l'inflammation et le vieillissement [6]. Parmi les facteurs influençant les cellules épithéliales thymiques, deux candidats capables de lever l'involution thymique ont été identifiés dans des modèles murins : le facteur de transcription Foxn1 dont la mutation est par ailleurs responsable du phénotype de souris nude et le keratinocyte growth factor [5]. C'est également vraisemblablement au niveau des cellules épithéliales thymiques qu'interviennent les hormones expliquant l'involution thymique à la puberté : dans des modèles murins, le blocage du récepteur des androgènes ou celui de l'enzyme, aromatasase, qui convertit la testostérone en œstrogène, se traduisent par une augmentation de volume du thymus en tout point identique à celui observé après une castration [5].

2.1.2. modification de la moelle osseuse hématopoïétique

Comme pour le thymus, l'âge affecte aussi bien les cellules hématopoïétiques que le microenvironnement médullaire. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) se définissent par deux propriétés : auto-renouvellement et totipotence (potentialité de se différencier pour donner tous les éléments figurés du sang). Avec l'âge, les capacités fonctionnelles d'auto-renouvellement diminuent, avec pour les globules

blancs, un biais de développement vers la lignée myéloïde au détriment de la lignée lymphoïde déjà évoqué [5]. Les études de séquençage haut débit ont également montré pour la lignée B une répression des gènes des recombinaisons impliquées dans les réarrangements des gènes des parties variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines [14].

Deux mécanismes entrent en jeu pour expliquer cette altération fonctionnelle des CSH : les altérations de l'ADN secondaires au stress oxydatif et le raccourcissement des télomères (*cf. infra*, 3.1.).

Dans les modèles murins, les taux de radicaux libres d'oxygène (ROS) sont inversement corrélés aux capacités fonctionnelles des CSH, qui peuvent être restaurées par des traitements anti-oxydants [16]. Il est montré que l'hypoxie favorise la longévité des CSH et que la production d'anti-oxydants tels que le glutathion ou la peroxiredoxine 2 par les cellules stromales diminue avec l'âge [6].

2.1.3. modifications concernant la lignée T

Le vieillissement modifie l'homéostasie des différentes sous-populations de lymphocytes T (*tableau I*). On observe une diminution des lymphocytes T « naïfs » associée à une augmentation des lymphocytes T « mémoire » ne sachant pas quelle est la modification initiale et la nature de la compensation [16].

Les anomalies observées chez les lymphocytes T « naïfs » sont un raccourcissement de la durée de vie, un influx de calcium moindre et une diminution de la production d'IL-2 sous stimulation du TCR. *In vitro* chez la souris, lors de la stimulation des lymphocytes T CD4 « naïfs » de sujets âgés par l'antigène, les lymphocytes T « mémoire » produisent moins d'IL-2, moins de cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13), mais conservent leur capacité de production d'IFN γ , de TNF α et d'IL-10 β par comparaison avec les lymphocytes T CD4 « naïfs » jeunes. Il existe donc une diminution de la fonction d'aide (*helper*), expliquant pour partie les défauts de la réponse humorale adaptative et la moins bonne réponse vaccinale du sujet âgé [16].

Pour compenser la diminution de la production des lymphocytes T « naïfs » précoces, l'homéostasie s'appuie sur la moindre prolifération et l'allongement de la durée de vie des lymphocytes T « naïfs », en lien avec la diminution de production de molécules pro-apoptotiques telles que la protéine Bim [17].

Dans des modèles murins d'infections virales (*West Nile virus*) ou bactériens intra-cellulaires (*Listeria monocytogenes*), donc mettant en jeu la réponse immunitaire adaptative cellulaire, on retrouve une diminution de la réponse des lymphocytes T CD8 qui affecte la prolifération, l'amplitude de la réponse, l'expression des marqueurs membranaires d'activité, la quantité de cytokines et de molécules cytotoxiques produites par les cellules et leur cytotoxicité [16].

La diminution, ou la disparition, du CD28 sur les lymphocytes expliquerait le défaut d'activation. S'y ajouteraient d'une part des anomalies de réorganisation du cytosquelette entraînant une incapacité à former des synapses immunologiques fonctionnelles entre les différentes cellules, d'autre part des défauts dans les voies de transduction du signal (*cf. infra* 3.3) [18].

Tableau I – Modification des lymphocytes T avec l'âge

paramètre	variation
Poids du thymus	diminution
Lymphocytes T naïfs	diminution
Lymphocytes T mémoire	augmentation
Progéniteurs thymiques	diminution

Tableau II – Modification des lymphocytes B avec l'âge

paramètre	variation
répertoire	oligoclonal
Réponse vaccinale	diminution
Lymphocytes B naïfs	diminution
Lymphocytes B mémoire	augmentation
Lymphocytes B1 CD5+	augmentation
Lymphocytes pré-B	diminution
Pseudo-chaîne légère Vpré-B λ 5	diminution

2.1.4. modifications concernant la lignée B

Alors que le nombre global de lymphocytes B ne varie pas chez le sujet âgé, les proportions respectives des différentes sous-populations sont modifiées (*tableau II*). Tout se passe comme si le système immunitaire était victime de ses succès : suite aux différentes stimulations antigéniques survenant au cours du temps, progressivement le nombre de lymphocytes B « naïfs » diminue au profit de celui des lymphocytes B « mémoire » qui augmente [19]. L'analyse du répertoire des immunoglobulines du sujet âgé retrouve une moins grande diversité en comparaison au sujet jeune [20], dont la plus grande fréquence des gammopathies monoclonales au-delà de 50 ans n'est que la conséquence ultime.

La réponse vaccinale du sujet âgé est un excellent outil d'étude de la réponse humorale adaptative. Dans un modèle d'antigène T-dépendant tel que le vaccin antigrippal, les sujets âgés produisent moins d'anticorps bloquant des hémagglutinines virales que le sujet jeune, et avec une affinité moins élevée, expliquant la moins bonne neutralisation observée. De plus l'étude des réponses des sujets âgés montre que, après la vaccination, il existe, par réaction croisée, des anticorps contre des sérotypes anciens, témoignant de la difficulté chez le sujet âgé à monter des réponses primaires, et donc de la mobilisation des lymphocytes B « mémoire » pour compenser [19]. Les mêmes observations ont été faites dans la réponse vis-à-vis d'un antigène T-indépendant, tel que les polysaccharides du pneumocoque.

L'étude de la lymphopoïèse B, et de la sortie des lymphocytes B naïfs de la moelle, retrouve un biais de développement des CSH vers la lignée myéloïde qui

peut s'expliquer par des modifications épigénétiques (méthylation, micro-ARN [miARN]), raccourcissement télomérique, (cf. *infra* 3) associées à des modifications des capacités de production par les cellules stromales des cytokines indispensables au développement des précurseurs B tels que l'IL-7 [19].

Un défaut d'apoptose, par résistance secondaire à une élévation d'expression du gène *bcl-2* ou à un défaut d'expression des molécules membranaires Fas ou TNF (*Tumor Necrosis Factor*), pourrait être à l'origine de ces variations qualitatives de la réponse humorale spécifique. Elle touche plus particulièrement une sous-population particulière de lymphocytes B, les lymphocytes B1 CD5+. Les dysrégulations de l'immunité humorale spécifique liées au vieillissement sont associées à des modifications du répertoire B : passage d'une réponse IgG de haute affinité dirigée contre le « non-soi » et produite par les lymphocytes B2 à une réponse IgM de faible affinité dirigée contre le « soi » et produite par les lymphocytes B1. Il est difficile de dire si ces modifications sont la conséquence d'un défaut intrinsèque B ou d'un défaut de collaboration T [20]. Quoi qu'il en soit, la vieillesse peut s'y lire comme un retour au phénotype du nouveau-né, comme si « le lymphocyte retombait en enfance... ». Les anomalies de la lymphopoïèse B médullaire observées au cours du vieillissement sont multiples : diminution des lymphocytes pré-B de 60 à 90 %, difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des recombinaisons ou anomalies fonctionnelles de ces dernières, défaut de production de pseudo-chaîne légère $\lambda 5$, plus grande sensibilité à l'apoptose ou un défaut de production de certaines cytokines par les cellules stromales (IL-7, IL-16) [20].

En périphérie les compartiments cellulaires sont stables, malgré la diminution de production médullaire des lymphocytes B2, ce qui s'explique par la prépondérance relative des lymphocytes B1, ne nécessitant pas l'aide des lymphocytes T et caractérisés par une augmentation de la durée de vie et un renouvellement périphérique. Dans le centre clair germinatif, haut lieu de la différenciation B terminale, on observe une diminution des mutations somatiques, support de la maturation d'affinité des anticorps, et un retour à un profil Th2 (prédominance de l'IL-4). Ces modifications font suspecter une diminution de l'aide du lymphocyte T qui pourrait s'expliquer par un défaut de CD40L nécessaire au contact cellulaire cognitif entre lymphocyte T et lymphocyte B [20].

3. Modifications de la réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire naturelle fournit une première ligne de défense contre les pathogènes. Ses effecteurs, humoraux ou cellulaires, mettent en jeu des modes de reconnaissance globaux, spécifiques de motifs conservés des pathogènes mais sans réarrangement génique. Les principales activités mises en jeu sont la phagocytose et la cytotoxicité cellulaire, avec production de médiateurs pro-inflammatoires, cytokines et chimiokines.

Tableau III – Modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge

paramètre	variation
chimiotactisme	diminution
Production de radicaux libre d'oxygène	diminution
phagocytose	diminution
lyse	diminution
signalisation	diminution
Production de NET (<i>neutrophil extracellular traps</i>)	diminution

3.1. Modifications des polynucléaires neutrophiles

Il ne semble pas y avoir de variation en nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN), même si quelques publications discordantes font état de polynucléose ou de neutropénie chez les sujets âgés [21] (*tableau III*). Les travaux actuels s'orientent plus vers une modification de l'homéostasie entre des sous-populations nouvellement décrites, avec notamment peut-être une expansion de PNN résistants à l'apoptose [22].

Alors que l'adhérence des PNN, première étape du recrutement de ces cellules au foyer infectieux, est préservée, il semble exister un défaut intrinsèque de chimiotactisme portant non pas sur les médiateurs (chimiokines), plutôt élevés car témoin de l'état pro-inflammatoire, mais sur leur récepteur, notamment le CXCR2, et la signalisation en aval [23].

La phagocytose et la lyse intra-cellulaire dépendante des ROS sont diminuées chez le sujet âgé [24].

Ce déclin de la phagocytose est pour partie la conséquence de modifications architecturales observées au niveau des microdomaines membranaires appelés radeaux lipidiques qui concentrent les récepteurs des opsonines : récepteurs pour les parties constantes des immunoglobulines (Fc γ R) ou pour des fragments de composant du complément (CR1 ou C3bR). S'ensuit une perturbation de la signalisation sous-membranaire des voies MAP kinases, Jak/STAT et PI3K-Akt kinase. Des perturbations identiques affectent un deuxième groupe de récepteurs présents à la surface des PNN, appartenant aux PRR (pattern recognition receptors), permettant la distinction globale entre le « soi », le « soi modifié » et le « non-soi » infectieux, que sont les TLRs (*Toll-like receptor*), les RLRs (*retinoic acid inducible gene 1 protein* [RIG-1]-like helicase) et le NLRs (*nucleotide binding domain and leucine-rich-repeat-containing proteins*). Là encore, leur nombre semble respecté, mais la signalisation est affectée, conduisant à un dysfonctionnement de l'inflammasome et de l'autophagie indispensables à la lyse des pathogènes phagocytés [21].

La NETose (de *Neutrophil Extracellular Traps*) est un mécanisme de lutte pour les PNN qui ne peuvent, par la seule phagocytose, venir à bout d'une armée de pathogènes : ils relâchent leurs filets de chromatine, revêtus des molécules microbicides de leurs granules,

et piègent à leur contact les pathogènes. On observe une moins grande production de NETs par les PNN de sujets âgés [23].

Diminution de la NETose, de la chimiotaxie, expression moindre du TLR1 et diminution de la signalisation, tout concourt à la persistance d'une inflammation chronique [25].

Enfin les interactions des PNN avec les autres cellules de la réponse immunitaire présentes au foyer infectieux, indispensables pour une réponse harmonieuse et coordonnée, peuvent être altérées chez le sujet âgé [23]. On a ainsi mis en évidence une diminution de l'alarmine cathélicidine (ou LL-37), produite par les PNN et induisant la maturation des cellules dendritiques, ce qui pourrait participer à la diminution de la réponse Th1 [25].

3.2. Modifications des monocytes/macrophages

Ces cellules sont fortement impliquées dans la réponse immunitaire innée en lien avec les PNN, mais, de par leur propriété de présentation antigénique, elles font aussi le lien avec la réponse adaptative.

Comme pour les PNN, le nombre global ne semble pas modifié avec l'âge; ce qui varie est la répartition entre différentes sous-populations, avec une surreprésentation de monocytes pro-inflammatoires exprimant le marqueur CD16 (ou FCγRIII: récepteur de faible affinité pour la partie constante des IgG) [26]. Les mêmes altérations de la phagocytose et de la production des ROS sont observées que pour les PNN.

Globalement les monocytes du sujet âgé ont un statut pro-inflammatoire lorsque l'on étudie le profil des cytokines qu'ils sécrètent et la baisse de leur capacité à éliminer les cellules apoptotiques dont la persistance est un puissant stimulus inflammatoire [21].

Des variations des voies de signalisation identiques à celles des PNN ont été rapportées. Les variations subtiles d'expression des TLR ou de leur fonctionnalité peuvent participer à la mauvaise réponse vaccinale observée chez le sujet âgé.

3.3. Modifications des cellules dendritiques

On observe chez le sujet âgé des modifications fonctionnelles des deux grands types de ces cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques (DC) myéloïdes (mDC) et les DC plasmacytoïdes (pDC) [21].

Les mDC ont une endocytose, une chimiotaxie et une production d'IL-12 diminuées. Plus spécifiquement la diminution de l'activité PI3K conduit à une stimulation de la voie du NF-κB concourant à une forte production de cytokines pro-inflammatoires (TNFα) aboutissant à un état que les Anglo-Saxons dénomment «*inflammaging*» (cf. 3.4.). Les pDC, caractérisées par leur production d'interféron de type I (IFN-I), voient celle-ci diminuée après stimulation des TLR7 et TLR9 par des produits viraux [24].

Ces modifications pourraient expliquer la plus grande susceptibilité des sujets âgés à l'infection par *Haemophilus influenzae* et le caractère prédictif de la réponse à la stimulation via TLR en cytokines inflammatoires lors de la vaccination [21].

Tableau IV – Modification des cellules NK avec l'âge

paramètre	variation
nombre	augmentation
CD56 ^{high} CD57 ⁻	diminution
CD56 ^{dim} CD57 ⁺	augmentation
Récepteurs NKp30, NKp46	diminution

3.4. Modifications des cellules *natural killer*

Les cellules *natural killer* (NK) représentent 10 à 15 % des lymphocytes périphériques. Ce sont des cellules cytotoxiques dirigées contre les pathogènes intra-cellulaires et les cellules tumorales. Elles expriment les marqueurs CD56 et/ou CD16, des récepteurs activateurs (NCR pour *Natural Cytotoxicity Receptors*, tels que NKp46, NKp30 et NKp44) et des récepteurs inhibiteurs reconnaissant les antigènes de classe I du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) tels que les KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*) et les récepteurs de la famille de type lectine C (dimères CD94/NKG2). Les cellules NK se répartissent en deux sous-populations selon l'expression du CD56: 10 % l'expriment fortement (CD56^{high}), et 90 % peu (CD56^{dim}). Les premières seraient à un stade moins mature de différenciation et ont une fonction régulatrice par leurs cytokines sécrétées, et les secondes ont une fonction cytotoxique bien que produisant aussi de l'IFNγ. Selon l'expression d'un troisième marqueur, CD57, on distingue un continuum de différenciation du stade CD56^{high} au stade CD56^{dim} CD57⁺ en passant par un stade intermédiaire CD56^{dim} CD57⁻ [27].

Avec l'âge, le nombre total des cellules NK augmente, augmentation qui se fait au profit des cellules CD56^{dim} CD57⁺, dont l'expression du CD57 augmente, avec en regard une baisse des cellules CD56^{high} (tableau IV).

La cytotoxicité globale NK dépendante n'est pas altérée chez le sujet âgé, bien qu'individuellement les capacités cytotoxiques des cellules NK soient diminuées, l'augmentation du nombre de cellules CD56^{dim} CD57⁺ étant le mécanisme compensatoire permettant ce maintien. L'expression du CD16 (récepteur FCγRIII-A), responsable via la voie PI3K de la dégranulation des granules cytotoxiques, n'est pas modifiée. Il en va de même pour le récepteur NKG2D. C'est l'expression des NCRs qui est diminuée: chez le sujet jeune NKp30 et NKp46 sont exprimés fortement, alors que chez le sujet âgé on retrouve des cellules NK soit double négatives pour ces deux marqueurs, soit n'en exprimant qu'un. Ceci expliquerait la diminution individuelle des capacités cytotoxiques. De plus, NKp30 jouant un rôle dans le dialogue avec les cellules dendritiques, sa diminution entraînerait une incapacité des cellules NK à participer correctement à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative contre les virus ou les cellules tumorales. Les résultats concernant l'expression des KIR sont discordants [27].

4. Mécanismes mis en jeu

4.1. raccourcissement des télomères

L'homéostasie cellulaire est strictement et finement régulée, quel que soit l'âge, qui ne modifie que les proportions des différentes sous-populations : chez le sujet âgé on note une expansion des cellules « mémoire » au détriment des lymphocytes naïfs, conduisant à des trous dans le répertoire puisque tous les clones ne sont plus également représentés [18].

La durée de vie des cellules immunocompétentes, comme celles de toutes les autres cellules de l'organisme, est limitée. La sénescence cellulaire est un état irréversible : la cellule est viable, métaboliquement active, mais incapable de se diviser [28]. La progression jusqu'à cet état n'est pas fonction du temps chronologique, mais du nombre de divisions que subit la cellule, comme l'a démontré Hayflick, dès 1964 [29]. Cette horloge mitotique repose sur le raccourcissement graduel des télomères, avec une perte de 50 à 100 paires de bases (bp) par division. Chez le nouveau-né la taille des télomères est d'environ 8000 à 12000 bp, alors qu'elle n'est plus que de 4000 bp chez le sujet de 80 ans.

Les télomères coiffent l'extrémité des chromosomes et les protègent contre la dégradation enzymatique, les recombinaisons et les fusions inter-chromosomiques.

Ils sont constitués de séquences TTAGGG répétées des milliers de fois, difficiles à répliquer, et associées à des protéines. À chaque division cellulaire la séquence terminale n'est pas répliquée, conduisant à la perte sus-citée de 50 à 100 bp. L'implication des télomères dans la sénescence n'est pas consécutive à la perte de gènes essentiels lors du raccourcissement [29]. Le simple brin d'ADN se replie en une boucle, qui, associée aux protéines, forme le télosome qui le protège. Isolé, l'ADN simple brin est reconnu par les mécanismes de reconnaissance et de protection contre l'ADN endommagé qui active certains gènes, comme celui de la p53, qui bloquent la cellule au stade de transition G1/S du cycle cellulaire. La protection du télomère au sein du télosome disparaît lorsque le raccourcissement est tel que la boucle ne peut plus se former.

Un complexe enzymatique, la télomérase, lutte contre le raccourcissement à partir de l'amorce de l'ADN simple brin. Il est constitué d'une matrice ARN, présente dans toutes les cellules, indispensable à la réplication discontinue de l'ADN simple brin isolé et d'une enzyme, la reverse transcriptase, d'expression variable. Les protéines du télosome contrôlent l'accès de la télomérase aux télomères [28].

L'activité télomérase est très forte dans les cellules germinales et toutes les cellules souches (peau, intestin, moelle osseuse hématopoïétique) et faible ou nulle dans les cellules somatiques. Des nombreuses données disponibles dans la littérature, il ressort que la sénescence secondaire au blocage du cycle cellulaire induit par le raccourcissement des télomères a pour objectif premier le contrôle de l'émergence de cancers consécutifs à l'accumulation des anomalies de l'ADN provoquées par les mitoses successives [28].

Les lymphocytes, selon leur état de différenciation, expriment plus ou moins la télomérase : forte expression pour les stades d'expansion (thymocytes, lymphocytes B du centre clair germinatif), faible ou nulle pour

les lymphocytes quiescents. La régulation passerait par la phosphorylation des immunorécepteurs, et donc la stimulation antigénique.

Dans un contexte infectieux d'hyperstimulation, l'activité télomérase est rétro-contrôlée positivement dans les lymphocytes, et à l'inverse les immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine A, bloquent l'activité de l'enzyme [30]. Dans des modèles de souris knock-out pour le gène de la télomérase, on note une atrophie splénique, une diminution de la prolifération aux mitogènes des lymphocytes T et B, une diminution de la formation des centres clairs germinatifs après stimulation antigénique [31].

Dans l'espace immunitaire fini, la taille globale des populations cellulaires est fixe, seule peut varier la composition. Avec l'âge, et la répétition des stimuli antigéniques (infectieux), des modifications quantitatives et qualitatives apparaissent, conduisant à des trous dans le répertoire des cellules en différenciation terminale (sénescence) ainsi qu'à une résistance à l'apoptose induite par l'activation (AICD pour « *activation induced cell death* »).

L'étude de maladies auto-immunes de début tardif, telles que les dysthyroïdies, le syndrome de Sjögren, a permis d'identifier comme facteur causal lié à l'âge, une résistance à cette AICD [32]. Enfin un défaut de l'immunosurveillance anti-tumorale lié à l'âge pourrait expliquer la survenue de certains cancers [33].

Il est intéressant de noter que ces variations phénotypiques sont également retrouvées dans l'infection par le VIH. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ont un phénotype immature (CD28⁻CD27⁺perforine^{bas}), incapable de différenciation complète en CTL opérationnel, en tout point semblable à celui du sujet âgé, avec le même raccourcissement des télomères. L'infection par le VIH, c'est-à-dire la stimulation chronique du système immunitaire par le virus persistant aboutirait à son vieillissement prématuré. Le VIH serait responsable de la « progéria » du lymphocyte, à la seule différence notable qu'il n'y a pas de lymphopénie CD4 au cours du vieillissement [34].

4.2. Micro-ARNs

Les micro-ARNs sont des séquences de 19 à 24 nucléotides, non codantes, qui régulent l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Ils se lient à la séquence non transcrite en 3' du mARN et empêchent la synthèse protéique par inhibition de la traduction et dégradation de l'ARN. Il est désormais avéré qu'ils ont un rôle régulateur crucial dans la lymphopoïèse, les différenciations T et B, la prolifération des PNN et des monocytes, et la production de l'IFN γ et des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires [35]. Cependant, eu égard aux effets potentiellement opposés de certains de ces micro-ARNs, l'interprétation des seules données quantitatives pour ces plus de mille séquences n'est pas toujours aisée [36].

L'état d'« *inflammaging* » se traduit par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF α , secondaire, dans les macrophages, à une stimulation de la voie NF-kB, sous le contrôle de deux micro-ARNs (miR-146a et miR-146b) aux effets opposés. Pour les PNN, les micro-ARNs régulent la sénescence en ciblant des gènes impliqués dans l'apoptose et d'autres impliqués dans la réponse inflammatoire [35].

Dans le thymus du sujet âgé, ce sont les thymocytes précoces (CD44+CD25-CD3-CD4-CD8-) qui expriment le plus de micro-ARNs, ce qui pourrait expliquer le blocage de la thymopoïèse. À l'inverse, la diminution des micro-ARNs est corrélée avec la diminution du nombre de lymphocytes T CD8+ naïfs [36]. Certains de ces micro-ARNs peuvent moduler les fonctions des mitochondries, et générer l'augmentation du stress oxydatif lié à l'âge [36].

4.3. Perturbations des voies de signalisation

L'altération des communications inter-cellulaires est une des neuf caractéristiques du vieillissement cellulaire [37]. Pour le système immunitaire, elle combine la diminution de la réponse immunitaire à un état inflammatoire chronique secondaire pour partie à des modifications des voies de signalisation [38].

Ces modifications sont secondaires à des perturbations de la membrane plasmique impactant les signaux et les molécules de régulation, à tout le moins dans les lymphocytes T et les PNN [38].

Pour les PNN nous avons déjà évoqué les modifications impliquant les voies MAP kinase, Jak/STAT et PI3K-Atk. La signalisation *via* le TCR (signal 1) du lymphocyte T doit trouver l'équilibre exact entre la tolérance du soi et la réponse aux antigènes exogènes. L'engagement des molécules de costimulation (signal 2) décide de la réponse effectrice ou de l'anergie. Enfin les récepteurs de cytokines (signal 3) dictent la prolifération et la différenciation *via* les voies Jak/STAT [39]. Pour les lymphocytes T, l'existence d'un milieu cytokinique pro-inflammatoire avec excès de ROS conduit à une altération de la signalisation *via* le TCR se traduisant par une diminution de la phosphorylation des protéines kinases au sein du signalosome et de la mobilisation du calcium [38]. Au niveau mitochondrial, une altération de la voie NADPH oxydase par stimulation des mTOR sérine thréonine kinases sous contrôle de l'engagement du TCR et de CD28, est observée [38]. La diminution de la production de l'IL-2 est l'une des caractéristiques des lymphocytes T naïfs [39]. L'augmentation de certains micro-ARNs (miR-181) abaisse le seuil de sensibilité du TCR en activant des phosphatases, ce qui a pour conséquence de favoriser l'émergence des clones auto-réactifs, jusque-là sous contrôle, et explique la plus grande fréquence des manifestations autoimmunes du sujet âgé que les taux élevés d'IL-17 et IL-21 traduisent [39].

Toutes ces anomalies prennent place au sein des radeaux lipidiques, qui sont les centres organisationnels de la membrane plasmique du lymphocyte qui concourent à la formation de la synapse immunologique. Le recrutement des kinases, phosphatases et protéines adaptatrices indispensables à la constitution du signalosome suite à la stimulation *via* le TCR est diminué chez le sujet âgé [38]. La phosphatase SHP-1, puissant inhibiteur de l'activation du TCR, normalement exclue du radeau lipidique après l'engagement du TCR, ne l'est pas chez le sujet âgé [38]. Les ROS, produits par la chaîne respiratoire mitochondriale ou la voie de la NADPHoxydase, sont un des composants qui altèrent la signalisation. Les méthallothiénines qui stockent le zinc, et les protéines qui le

transportent (ZIP) sont diminuées chez le sujet âgé, avec comme résultante une moins grande disponibilité du zinc, indispensable aux mécanismes anti-oxydants [40].

4.4. Environnement inflammatoire («inflammaging») et infectieux

La réponse inflammatoire est le mode opératoire ultime de la réponse immunitaire innée qui doit être finement régulée, par l'action coordonnée et limitée dans le temps des différents acteurs, pour aboutir à une restitution *ad integrum* des tissus lésés. Tout déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et facteurs anti-inflammatoires va venir perturber cette homéostasie [41].

Les cytokines sont des médiateurs solubles néoformés principalement produites par les cellules immunocompétentes qui facilitent le transfert d'information entre elles sur des modes principalement autocrine et paracrine, donc local. Elles sont caractérisées par la double diversité de leurs sources cellulaires et de leurs cibles, expliquant la redondance de leur activité, qui se fait le plus souvent en cascade. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques bâtis sur le modèle des immunorécepteurs, avec une chaîne de reconnaissance associée à une chaîne de signalisation, parfois commune à plusieurs récepteurs. Il existe une augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) chez le sujet âgé, ce qui traduit une fuite du foyer inflammatoire dans la circulation sanguine et de potentielles actions inappropriées à distances. Leurs taux corréleront avec la présence de pathologies chroniques (athérosclérose, diabète, cancers, maladies neurodégénératives) [41].

Les taux d'IL-6 et de TNF α sont deux à quatre fois plus élevés chez le sujet âgé sain que chez le sujet jeune, ce qui régule négativement l'activation du lymphocyte T *via* le TCR et le CD28 [39].

Ceci est un argument pour l'hypothèse infectieuse comme catalyseur du vieillissement du système immunitaire. Dans cette hypothèse, ce ne sont pas les cytokines qui font vieillir le système immunitaire, ce sont les stimuli infectieux répétés, dont elles ne sont que le témoin. [42]. La nécessité de garder sous contrôle des infections latentes (CMV notamment) serait la cause de l'état pro-inflammatoire chez le sujet âgé, quoique cette assertion soit remise en cause par des études qui ne retrouvent pas de strictes corrélations entre sérologie CMV, diminution des T CD8 et augmentation des cytokines pro-inflammatoires [41].

Parmi les pathologies associées avec un tel état pro-inflammatoire, on retrouve l'obésité : les acides gras peuvent constituer des signaux de danger pour les macrophages qui phagocytent les adipocytes et vont au final activer les lymphocytes T [41].

La résolution de l'inflammation nécessite l'élimination des PNN apoptotiques et de leurs NETs. Les macrophages dont c'est la mission grâce entre autre à des metalloprotéinases capables de dégrader les signaux moléculaires de danger, sont moins performants chez le sujet âgé [23]. Tout récemment de nombreuses études se sont focalisées sur les cellules sénescences, principalement des fibroblastes, qui s'accumulent dans les tissus et pourraient être les sources cellulaires des médiateurs pro-inflammatoires, enclenchant ainsi un cercle vicieux accélérant le processus

de vieillissement. Tout dernièrement [43], il a été montré dans un modèle murin que l'élimination des cellules sénescents par un agent pharmaceutique bloquant les protéines anti-apoptotiques bcl-2 et bcl-xl, «ressuscitait» les CSH, faisant ainsi la preuve de ce cercle vicieux en le bloquant.

Le polymorphisme de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, la balance inflammatoire, les mécanismes de régulation influencent en plus ou moins, selon les facteurs d'environnement, la longévité. Des études de cohortes de sujets âgés, retrouvent selon les ethnies, une plus grande fréquence de certains allèles du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), de variants polymorphiques des KIR, de cytokines, de TLRs [44].

Les relations entre l'inflammation, le vieillissement, l'alimentation et le microbiote intestinal sont les champs d'investigation qui vont se développer dans les années à venir [45].

5. Modifications anatomiques.

Les acteurs de la réponse immunitaire, cellules immunocompétentes et médiateurs solubles, ne peuvent faire abstraction du contexte dans lequel ils évoluent. Des modifications anatomiques ou de facteurs d'environnement liés à l'âge sont susceptibles d'interférer avec les réponses immunitaires, naturelle ou spécifique. Citons la diminution de la ciliature bronchique, du réflexe tussigène, les troubles des sphincters qui tous favorisent les infections [46]. L'augmentation du tissu adipeux modifierait la balance cytokinique, puisque ce tissu est responsable à hauteur de 25 % de la production d'IL-6, cytokine pro-inflammatoire. Une corrélation entre le taux de leptine et celui du TNF, autre cytokine pro-inflammatoire élevée chez le sujet âgé, a été retrouvée. Enfin des facteurs d'environnement, comme l'exposition chronique au tabac, sont aussi cause d'augmentation d'IL-6 [42].

6. Conséquences vaccinales

Puisque les infections sont une des principales causes de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé, la vaccination peut être la stratégie la plus efficace et la moins coûteuse pour en venir à bout [47]. Cinq vaccins sont recommandés pour les personnes de plus de 60 ans : anti-*Haemophilus influenzae*, anti-tétanique, anti-diphtérie, anti-coqueluche et anti-pneumocoque. Par rapport aux sujets jeunes, la couverture vaccinale est moindre pour toutes les raisons que nous avons évoquées. C'est pourquoi différentes stratégies sont à l'étude pour améliorer cette réponse : augmenter les doses d'antigènes pour augmenter la présentation par les cellules dendritiques, utiliser de nouveaux adjuvants pour recruter plus de cellules immunocompétentes (tels que des dérivés de saponine, de liposome ou de ligands des TLR), varier les voies d'immunisation en privilégiant la voie muqueuse (intra-nasale ou intra-dermique) [48].

7. Perspectives thérapeutiques

La recherche d'une pilule de jeunesse, voire d'un « viagra® » du lymphocyte, est encore du ressort de la quête du Graal. L'espoir de prévenir les conséquences du vieillissement sur

la réponse immunitaire chez l'homme en transposant les résultats obtenus dans des modèles expérimentaux se heurte aux co-facteurs introduits par l'environnement, jamais tous pris en compte chez l'animal.

Les suppléments diététiques en zinc, sélénium ou vitamine E (anti-oxydant) ont un effet positif sur la prolifération lymphocytaire et la diminution d'incidence des infections du sujet âgé [47].

La metformine, qui inhibe la production d'IL-1 par les macrophages, la restriction calorique augmentent l'espérance de vie dans des modèles murins [41].

L'utilisation de la rapamycine, inhibiteur de la voie de signalisation mTOR, permet une augmentation de 20 % du titre des anticorps protecteur après vaccination anti-*Haemophilus influenza* du sujet âgé [24].

Les études sur le vieillissement montrent que pour partie le phénotype des cellules âgées peut être réversible. Pour les thymocytes l'implication de facteurs endocriniens a conduit à des essais d'hormone de croissance ou d'insuline like growth factor 1 (IGF-1) dans des modèles murins, mais aussi humains chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience (VIH) résultant en une repopulation du thymus [4].

8. Conclusion

L'étude de nombreux paramètres immunitaires a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire une plus grande fréquence de lymphocytes TCD8+CD28-, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas (<1), un nombre de lymphocytes B2 diminué et une séropositivité CMV.

La diminution d'un cofacteur de stimulation (CD28) pourrait expliquer la diminution de la réponse vaccinale du sujet âgé. La plus grande fréquence de la séropositivité vis-à-vis du CMV focalise l'attention sur les conséquences d'infections répétées agissant par le biais d'une réponse inflammatoire chronique, comme en témoigne l'élévation de certaines cytokines (TNF α), réponse inflammatoire pour laquelle d'autres facteurs génétiques ou liés à l'âge peuvent participer (obésité, tabac, hormones stéroïdiennes).

L'immunosénescence est un mot-valise utilisé pour regrouper le grand nombre de modifications de la réponse immunitaire survenant avec l'âge, allant de la diminution de sortie des thymocytes matures du thymus observée dès la puberté aux modifications dans l'homéostasie des différentes populations lymphocytaires en passant par la diminution des capacités de signalisation intra-cellulaire des cellules immunocompétentes. Une théorie globale et intégrative décrivant comment se met en place le processus impliquant les modifications observées dans les cellules vieillissantes, le micro-environnement, les facteurs solubles, les récepteurs membranaires et les voies de signalisation n'est pas encore disponible. L'approche génomique par séquençage haut débit qui se développe, bien qu'ajoutant des niveaux de complexité supplémentaire, pourrait favoriser cette perception intégrative [49].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Nikolich-Zugich J. The aging immune system: challenges for the 21st century. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):301-2.
- [2] Fülöp T, Montgomery RR. Editorial overview: Immune senescence: known knowns and unknown unknowns. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:vii-ix.
- [3] Bongrand P, Carcelain G., Chevailler A., et al. Le vieillissement du système immunitaire in *Immunologie fondamentale et immunopathologie Enseignements thématique et intégré - Collège des Enseignants d'Immunologie ELSEVIER / MASSON Les cours de L2-L3 Médecine*, Paris, 2013; p183-192
- [4] Berent-Maoz B, Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, et al. Genetic regulation of thymocyte progenitor aging. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):303-8.
- [5] Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, et al. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):309-20.
- [6] Fry TJ, Mackall CL. Current concepts of thymic aging. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 7-22.
- [7] Gui J, Zhu X, Dohkan J, Cheng L, et al. The aged thymus shows normal recruitment of lymphohematopoietic progenitors but has defects in thymic epithelial cells. *Int Immunol.* 2007 Oct;19(10):1201-11.
- [8] Cho RH, Sieburg HB, Muller-Sieburg CE. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5553-61.
- [9] Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Reduction in the developmental potential of intrathymic T cell progenitors with age. *J Immunol.* 2004 Jul 1;173(1):245-50.
- [10] Chambers SM, Shaw CA, Gatz C, et al. Aging hematopoietic stem cells decline in function and exhibit epigenetic dysregulation. *PLoS Biol.* 2007 Aug;5(8):e201.
- [11] Casillas MA Jr1, Lopatina N, Andrews LG, et al. Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 2003 Oct;252(1-2):33-43.
- [12] Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest.* 2004 Nov;114(9):1299-307.
- [13] Zhu X1, Gui J, Dohkan J, et al. Lymphohematopoietic progenitors do not have a synchronized defect with age-related thymic involution. *Aging Cell.* 2007 Oct;6(5):663-72. Epub 2007 Aug 6.
- [14] Labrie JE 3rd, Sah AP, Allman DM, et al. Bone marrow microenvironmental changes underlie reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. *J Exp Med.* 2004 Aug 16;200(4):411-23.
- [15] Ito K1, Hirao A, Arai F, et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature.* 2004 Oct 21;431(7011):997-1002.
- [16] Haynes L, Swain SL. Aged-related shifts in T cell homeostasis lead to intrinsic T cell defects. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):350-5.
- [17] Bouillet P1, Metcalf D, Huang DC, et al. Proapoptotic Bcl-2 relative Bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude autoimmunity. *Science.* 1999 Nov 26;286(5445):1735-8.
- [18] Aspinall R, Henson SM, Pido-Lopez J. My T's gone cold, I'm wondering why...*Nature Immunol* 2003, 4: 203-205.
- [19] Kogut I, Scholz JL, Cancro MP, et al. B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):342-9.
- [20] Weksler ME, Goodhardt M, Szabo P. The effect of age on B cell development and humoral immunity. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 35-52.
- [21] Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):331-41.
- [22] Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell.* 2004 Aug;3(4):217-26.
- [23] Tseng CW, Liu GY. Expanding roles of neutrophils in aging hosts. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:43-8.
- [24] Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol.* 2015 Dec;98(6):937-43.
- [25] Alvarez-Rodriguez L, Lopez-Hoyos M, Garcia-Unzueta M, et al. Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. *J Leukoc Biol.* 2012 May;91(5):829-38.
- [26] Belge KU1, Dayyani F, Horelt A, et al. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF. *J Immunol.* 2002 Apr 1;168(7):3536-42.
- [27] Solana R, Campos C, Pera A, et al. Shaping of NK cell subsets by aging. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:56-61.
- [28] Ouellette MM, Savre-Train I. Les télomères et le vieillissement des cellules. *médecine/sciences* 2000, 16: 473-480.
- [29] Ruffer N, Nabholz M. Télomérase, élixir de jeunesse des cellules humaines. *médecine/sciences* 2003, 19: 345-350.
- [30] Weng NP. Regulation of telomerase expression in human lymphocytes. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 23-33
- [31] Blasco M. Immunosenescence phenotypes in the telomerase knock out mouse. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 75-85.
- [32] Hsu HC, Mountz JD. Origin of late onset autoimmune disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23: 65-82.
- [33] Zhang HG, Grizzle WE. Aging, immunity and tumor susceptibility. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23: 83-102
- [34] Appay V, Rowland-Jones SL. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? *Trends Immunol* 2002, 23: 580-585.
- [35] Aalaei-Andabili SH, Rezaei N. MicroRNAs (MiRs) Precisely Regulate Immune System Development and Function in Immunosenescence Process. *Int Rev Immunol.* 2015 Sep 1:1-10.
- [36] Olivieri F, Procopio AD, Montgomery RR. Effect of aging on microRNAs and regulation of pathogen recognition receptors. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:29-37.
- [37] López-Otín C1, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
- [38] Fulop T, Le Page A, Fortin C, et al. Cellular signaling in the aging immune system. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:105-11.
- [39] Goronzy JJ1, Li G, Yu M, Weyand CM. Signaling pathways in aged T cells - a reflection of T cell differentiation, cell senescence and host environment. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):365-72.
- [40] Cabrera AJR. Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiology of Aging&Age-related diseases* 2015; 5 : 25592
- [41] Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:23-8.
- [42] Brünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23 : 15-39.
- [43] Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med.* 2016 Jan;22(1):78-83.
- [44] Ruan Q, Qian F, Yu Z. Effects of polymorphisms in immunity-related genes on the immune system and successful aging. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:49-55.
- [45] Ruiz-Núñez B, Pruimboom L, Dijk-Brouwer DA, et al. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem.* 2013 Jul;24(7):1183-201.
- [46] Bender BS. Infectious disease risk in the elderly. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23:57-64.
- [47] Salvador J, Adams EJ, Ershler R, et al. Future challenges in analysis and treatment of human senescence. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23: 133-148.
- [48] Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:38-42.
- [49] Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, et al. A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:62-8.