

## VIEILLISSEMENT

## Et si on rajeunissait les cellules tueuses ?

Pourquoi les personnes âgées sont-elles plus vulnérables que les jeunes face aux infections ? C'est la question, plus difficile qu'il n'y paraît, à laquelle souhaitent répondre des chercheurs encadrés par James Dennis, de l'université de Toronto, et Manuella Raffatellu accompagnée de Michael Demetriou, de l'université de Californie à Irvine. Les équipes se sont intéressées plus précisément à l'altération des lymphocytes T au cours du temps : parce qu'ils coordonnent la réponse immunitaire pour com-

battre les pathogènes, les mécanismes qui diminuent leur efficacité au cours du vieillissement sont déterminants. Or, il est admis que la ramification des glycanes, des chaînes de glucides complexes liés à l'acide aminé asparagine, entrave le bon fonctionnement des cellules tueuses. En comparant des lymphocytes T d'individus âgés de 19 à 98 ans, les chercheurs ont mis en évidence que ce phénomène s'accroît davantage, avec l'âge, chez les femmes que chez les hommes. Deux hypothèses viendraient expliquer ce

mécanisme : l'augmentation, chez la femme, de la N-acétylglucosamine, un métabolite du sucre ; mais aussi l'activité accrue de la voie de signalisation des interleukines 7, très impliquées dans la survie et le développement des cellules T. Pour aller plus loin, les chercheurs ont montré, chez la souris femelle âgée, que réduire la ramification des glycanes par la suppression de l'activité d'une enzyme liée à la formation de chaînes de glucides limitait la gravité des infections – ici par la bactérie *Salmonella*. L'interleukine 7 et la N-acétylglucosamine constituent, a priori, de nouvelles cibles thérapeutiques pour contrer cette forme de vieillissement immunitaire.



↑ Lymphocyte T, une cellule tueuse essentielle dans la réponse immunitaire contre de nombreuses pathologies

**Acide aminé.** Élément de base constituant les protéines

**Interleukine.** Messenger intercellulaire du système immunitaire

H. Mkhikian et al. Nat. Aging, 18 mars 2022 ; doi : 10.1038/s43587-022-00187-y



### LE POINT AVEC



#### Victor Appay

chercheur en immunologie au laboratoire Vulnérabilité et vieillissement du système immunitaire à Bordeaux

#### En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

**Victor Appay :** Ces travaux évoquent un mécanisme qui n'avait pas été examiné en détails auparavant : l'implication dans le vieillissement du système immunitaire de la ramification des glycanes à la surface des lymphocytes T. La ramification de ces

chaînes glucidiques dans le fonctionnement de ces cellules avait déjà été étudiée, mais pas dans le contexte de l'âge ! Ici, les auteurs ont montré qu'il existe peut-être un lien entre le niveau de ramification des glycanes sur les cellules T et leur altération fonctionnelle avec l'âge. On sait qu'avec le vieillissement les altérations du système immunitaire s'accumulent, dont de nombreux changements quantitatifs et qualitatifs dans la population des lymphocytes T. À ce niveau, plusieurs hypothèses circulent déjà et les auteurs en apportent ici une nouvelle. Je ne pense pas, cependant, que nous expliquerons tous les défauts qui s'accumulent dans les cellules tueuses par ce mécanisme.

#### Que reste-t-il à faire ?

**V. A. :** Beaucoup à mon avis. Les chercheurs ont ici fait une observation très intéressante, mais ils n'expliquent pas vraiment pourquoi les niveaux de ramification de glycanes changent avec l'âge, le genre et même le type de cellules tueuses. Même si leur étude de l'immunologie murine est robuste, il reste des lacunes dans leurs démonstrations sur l'immunologie humaine. Leur échantillon de population humaine âgée, c'est à dire de plus de 75 ans, est trop petit. De même, ils différencient les divers types de lymphocytes T (LT CD4, et CD8 naïf ou mémoire) avec un

seul marqueur, là où on devrait en avoir au moins trois ou quatre. Enfin, évoquer les cibles thérapeutiques potentielles, comme la voie de signalisation des glycanes ou celle des interleukines 7, semble très précoce à ce stade des travaux.

#### Quels axes de recherche vous semblent complémentaires de vos travaux ?

**V. A. :** Dans mon équipe, nous cherchons à mieux comprendre le déclin du système immunitaire avec le vieillissement, et à définir un « âge immunologique » qui correspond aux maladies que la personne âgée peut présenter. Nous avons étudié pendant des années le vieillissement physiologique de l'immunité, et nous approfondissons désormais nos connaissances dans des contextes pathologiques divers, comme le cancer, les maladies inflammatoires et les infections virales. À terme, nous espérons mettre au point des thérapies spécifiques de la personne âgée, améliorer l'immunosurveillance des cancers ou potentialiser les effets d'un vaccin sur l'immunité. Contre le vieillissement, le point de vue de milliers de chercheurs ne sera pas de trop !

**Victor Appay :** unité 1303 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux