

Thymus et vieillissement du système immunitaire (immunosénescence) une vieille histoire !



Dr Henri MARTENS

Docteur en sciences

Principal Investigator au GIGA-I3 Centre d'Immunoendocrinologie de l'ULiège.



LE THYMUS
A 20 ANS

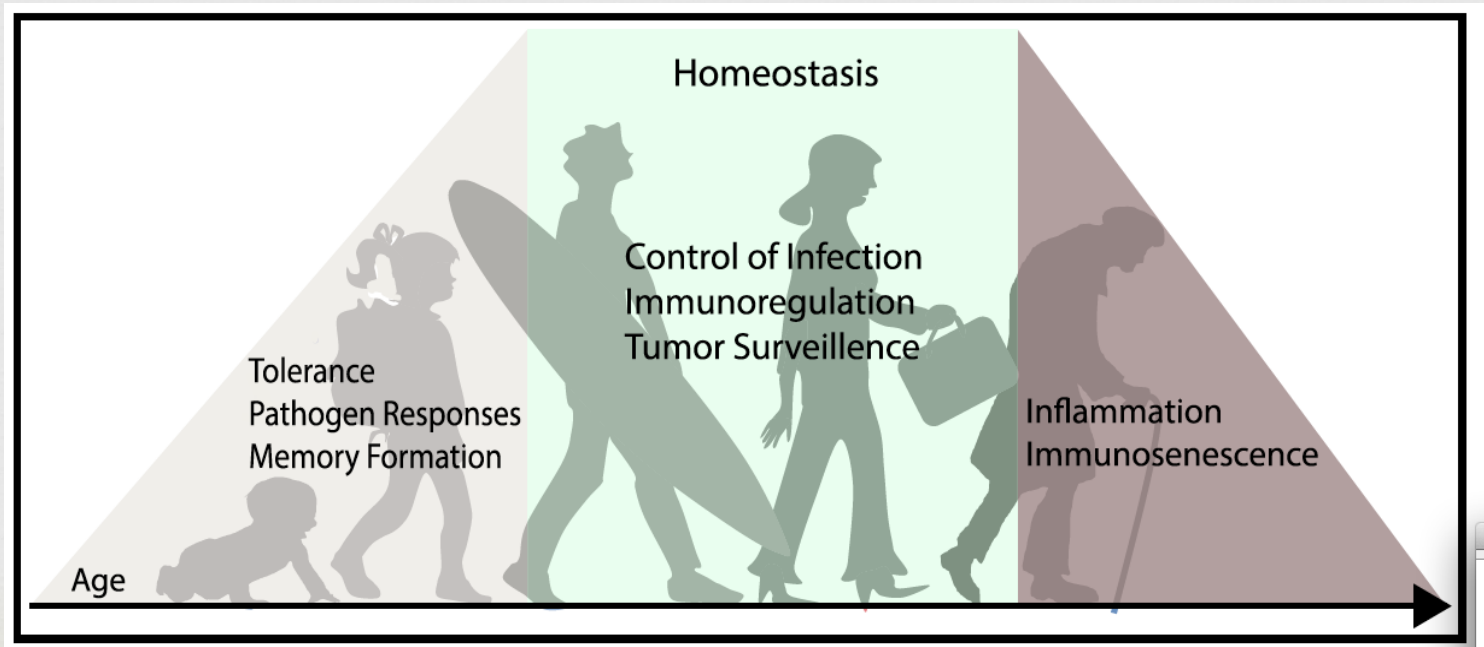
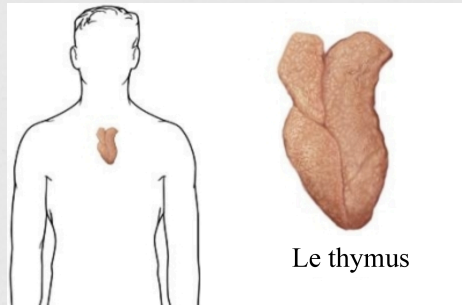


LE THYMU
A 60 ANS

BON ANNIVERSAIRE
VINCENT!

Amities
Karl

Le thymus: évolution et involution



La différenciation des cellules T



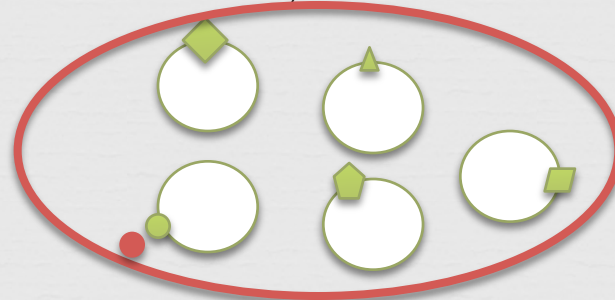
Moëlle osseuse



Cellules souches (HSC)

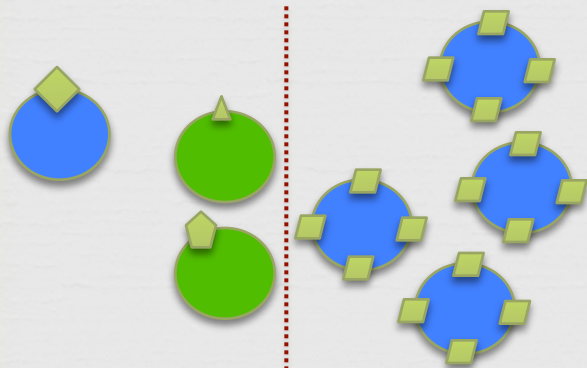


Thymus



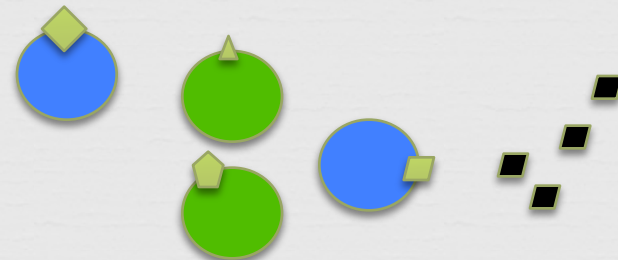
Thymocytes

Périphérie (sang, lymphes, rate,...)



Cellules T naïves
CD4 (bleu) et CD8 (vert)

Cellules T mémoires (CD45RO)
(ici CD4 (bleu))



Cellules T (CD3)
naïves (CD45RA)
CD4 (bleu) et CD8 (vert)

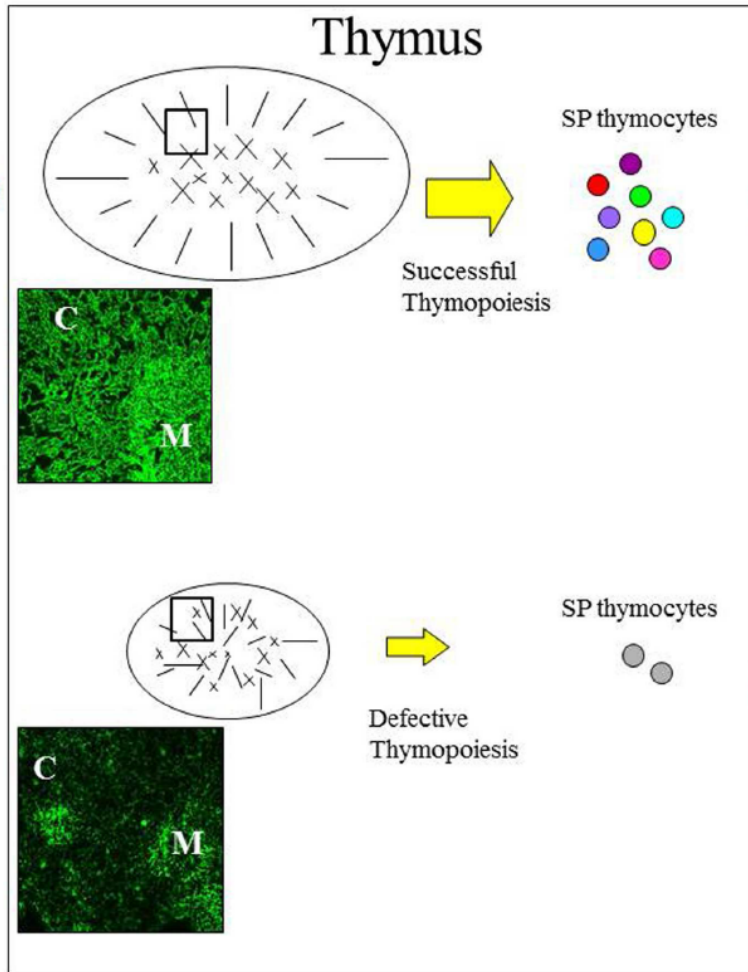
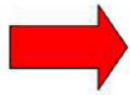
Antigènes

L'immunosénescence du thymus



YOUNG

HSC



Periphery

Naïve | Memory

HSC: cellules souches hématoïétiques, progénitrices des lignées lymphoïdes.

SP: lymphocytes T matures CD4 (auxiliaires) ou CD8 (cytolytiques).

Naïve: cellules T n'ayant jamais rencontré d'antigènes.

Memory: cellules mémoires ayant rencontré l'antigène et capables de répondre plus rapidement lors d'une seconde rencontre, cibles de la vaccination

L'immunosénescence



Définition: *Processus physiologique de détérioration du système immunitaire chez les seniors*

DIMINUTION

- légère des CD3+
- CD4+/CD8+
- CD45RA+
- Longueur des télomères

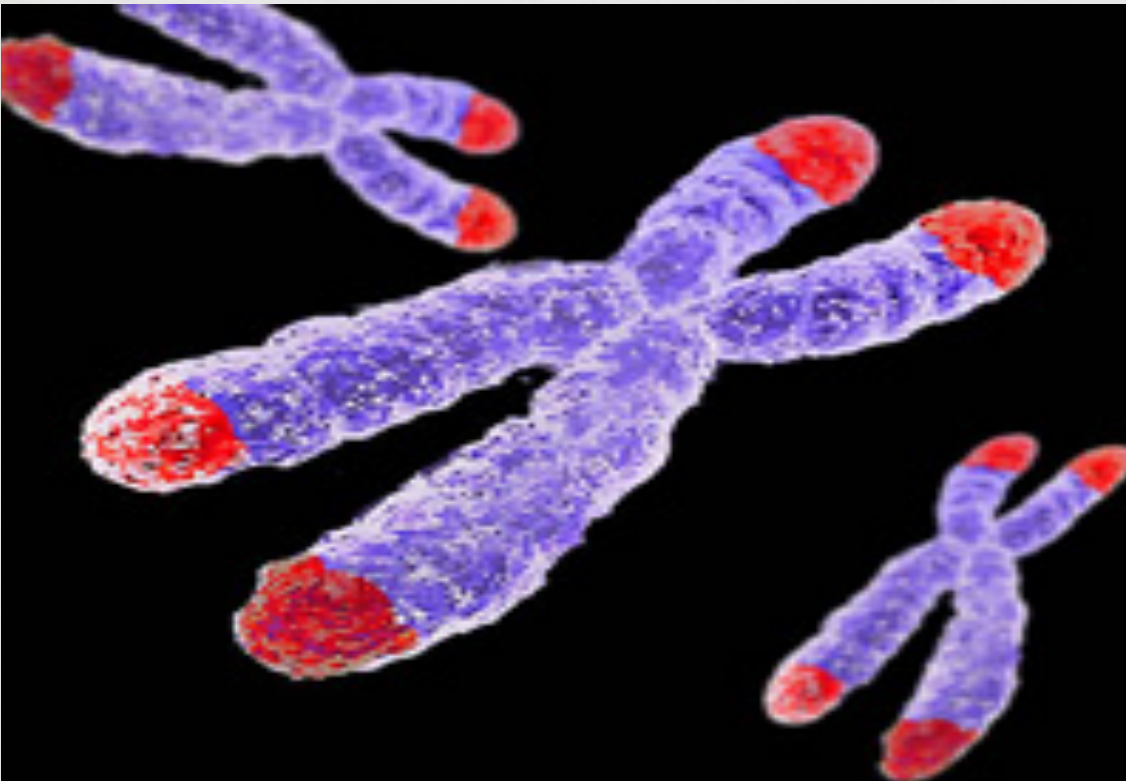
AUGMENTATION

- Oligoclonalité
- CD45RO+
- IL-6

Les télomères ou l'horloge biologique

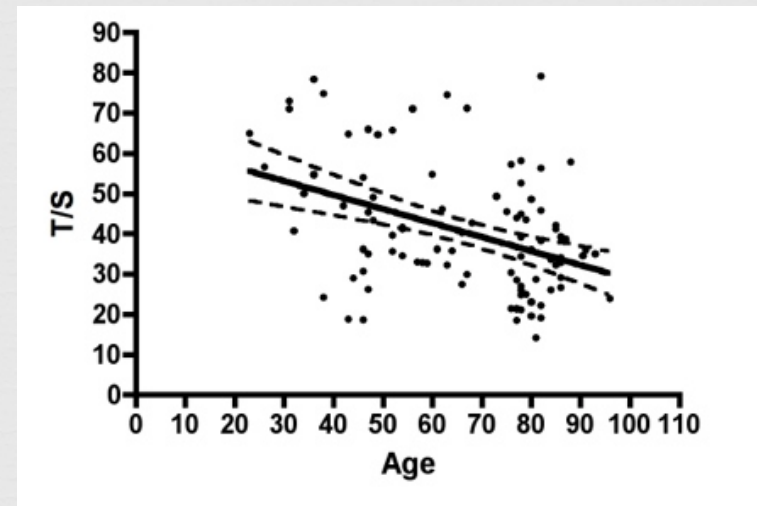
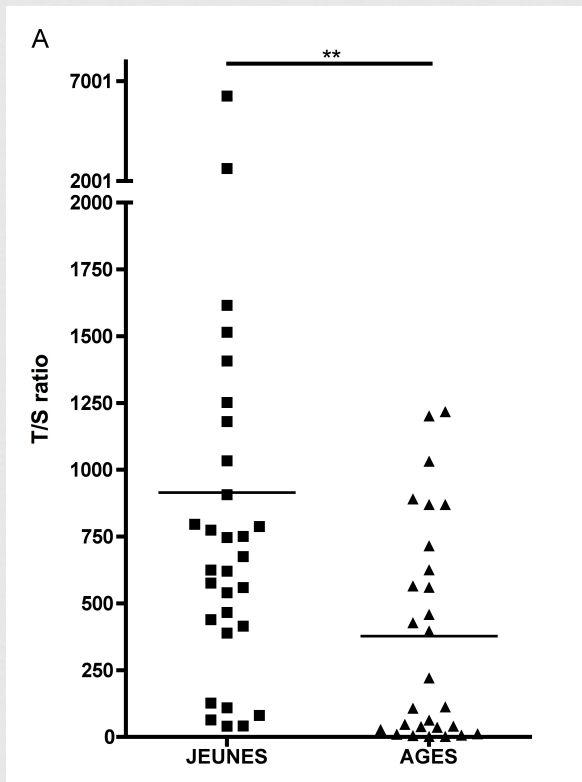


Définition: *Fragment répétitif d'ADN qui raccourcissent à chaque réplication cellulaire*



Elizabeth Blackburn & Carol Greider
Prix Nobel de médecine 2009

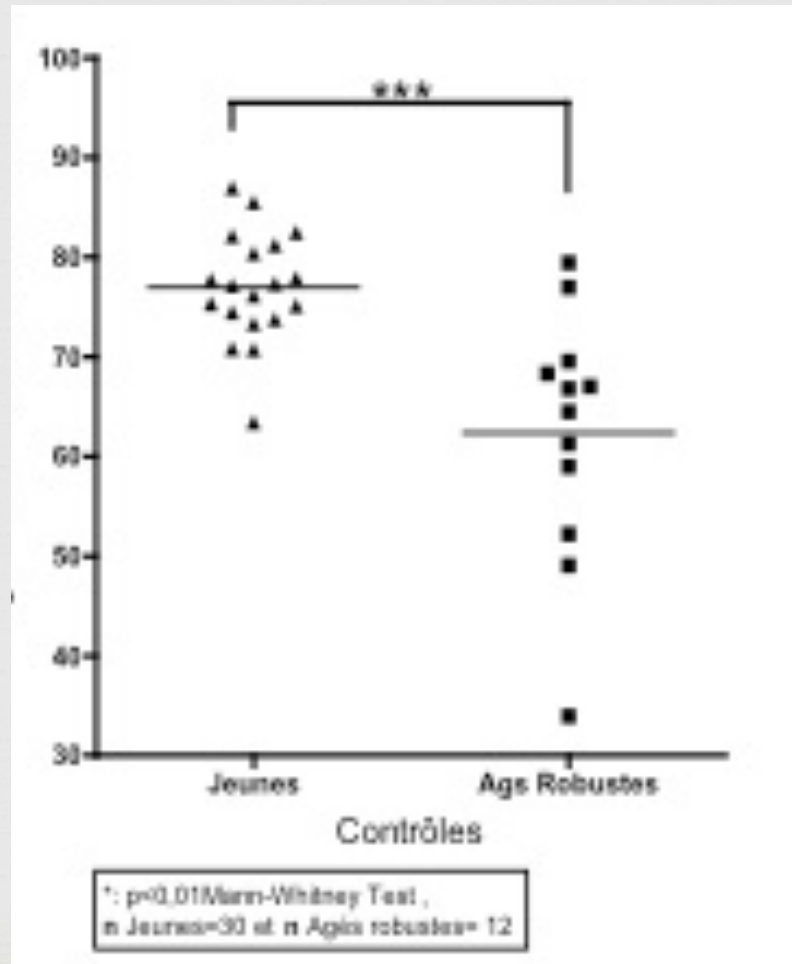
Raccourcissement des télomères dans les cellules du sang



Population de 20 à 103 ans
Test de spearmann
P = 0,0007

Groupe jeunes (35 ± 6,5 ans)
Groupe âgés (82,5 ± 6,8 ans)
Test U de Maan-Withney
**: p < 0,01

Diminution du pourcentage de lymphocytes T dans le sang



L'immunosénescence: conséquence sur la santé



Plus grande susceptibilité aux infections.

Moins grande efficacité de la vaccination, particulièrement contre la grippe.

Diminution de l'immunité anti-tumorale

Parfois spécifiquement associé à la fragilité du grand age.

Augmentation des maladies autoimmunes (controversé)

L'immunosénescence: une vieille histoire...compliquée



Deux biais majeurs dans l'étude du vieillissement du système immunitaire:



Graham Pawelec (Tubingen, Allemagne):
La majorité de telles études est horizontale et ne parle donc que des différences entre populations jeunes et âgées, sans prendre en compte l'historique du sujet.



Claudio Franceschi (Bologne, Italie):
Le paradoxe du survivant. «J'ai publié des dizaines de papiers sur les centenaires de Sardaigne et, pour mon malheur, personne n'a pu les reproduire ailleurs dans le monde.» (communication personnelle).

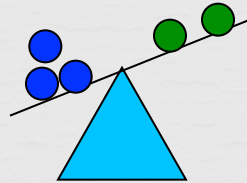
L'immunosénescence: une vieille histoire...compliquée



Profil de risque immun (IRP):
Dans des études longitudinales, des éléments du système immunitaire sont associés significativement à un risque de mortalité élevée dans les deux ans chez les sujets de 85 ans et plus.

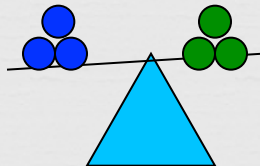
Jeunes:
 $CD4/CD8 > 1,5$

CD4 ● CD8 ●



Les stimulations répétées par un même pathogène, spécifiquement le cytomégalovirus (CMV), conduit à la prolifération de certains clones CD8.

Agés:
 $CD4/CD8 < 1,2$

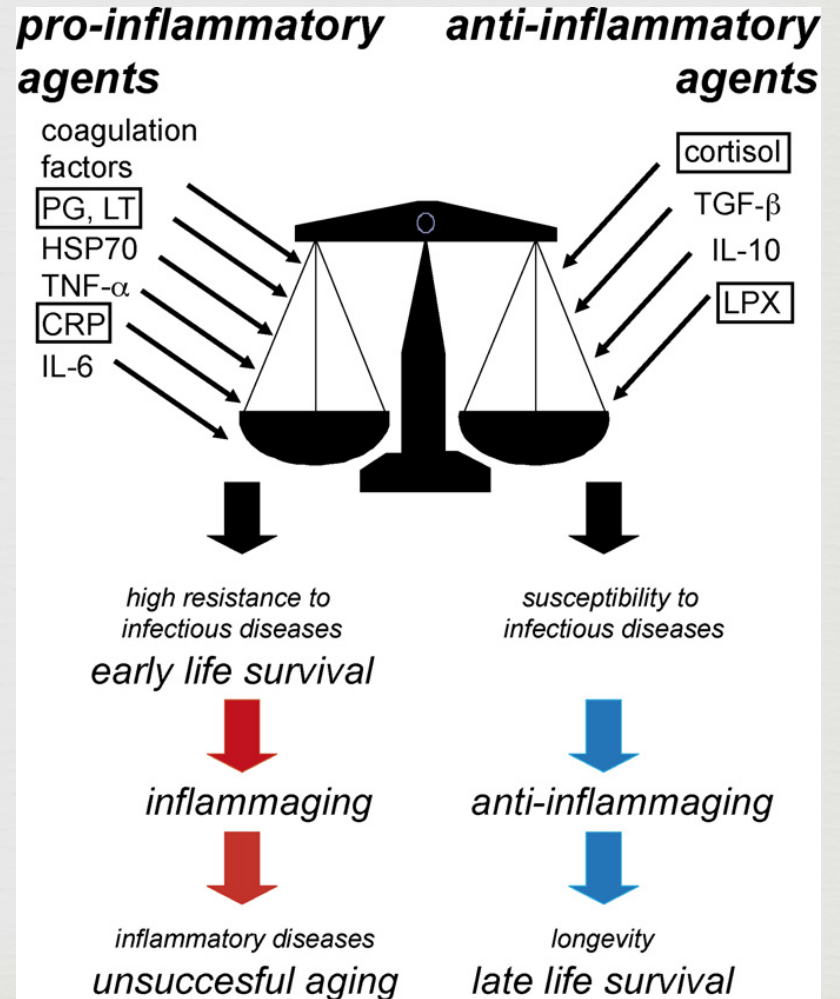


La conséquence est la diminution de la diversité du répertoire

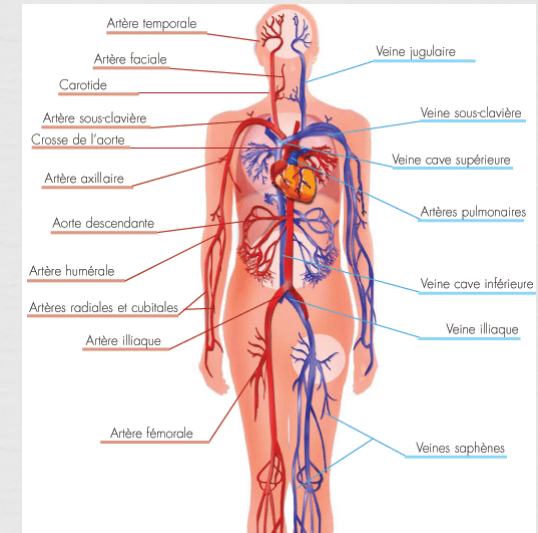
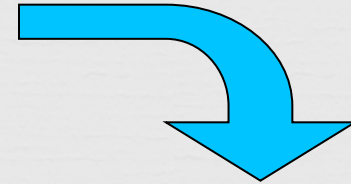
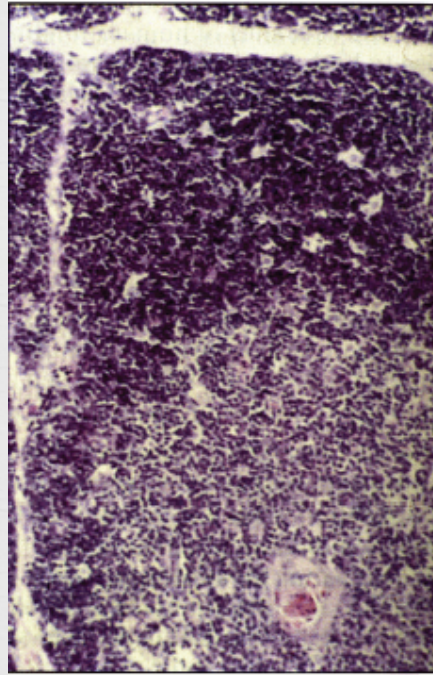
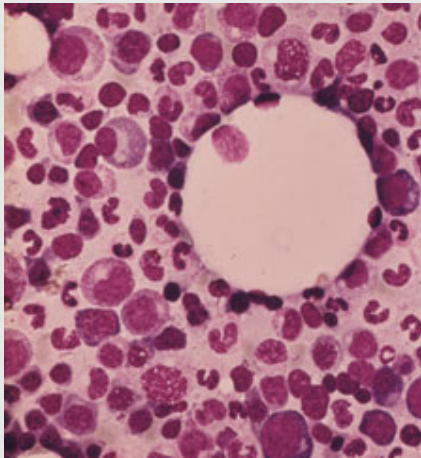
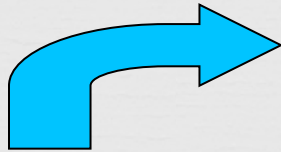
L'immunosénescence: une vieille histoire...compliquée



Inflammation chronique
de la personne âgée



L'immunosénescence et le thymus: une observation malaisée



Le thymus est un lieu de passage.

L'observation directe de sa fonction est difficile chez l'humain.

L'immunosénescence et le thymus

Un outil développé pour le suivi des patients HIV

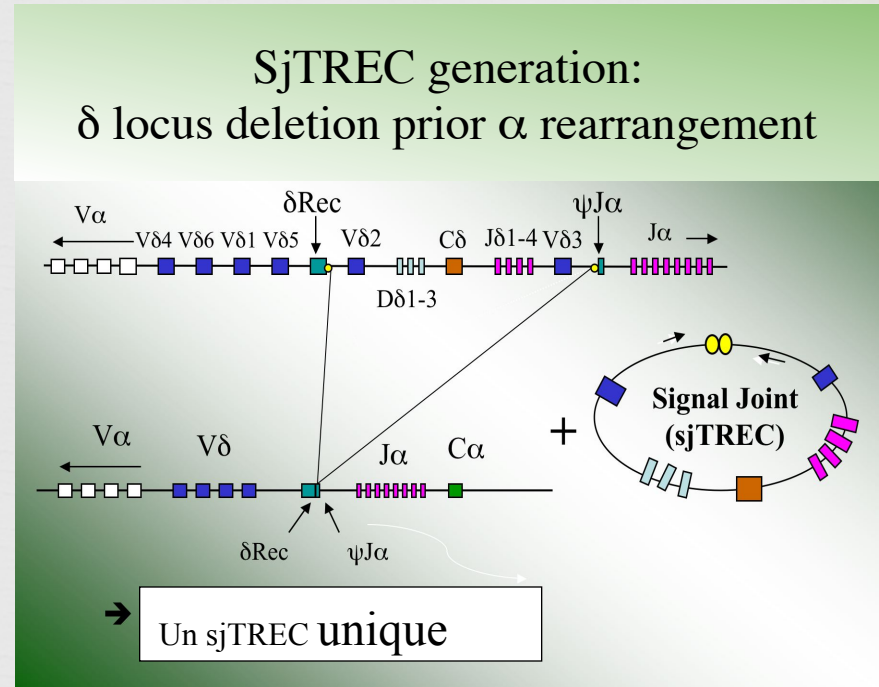
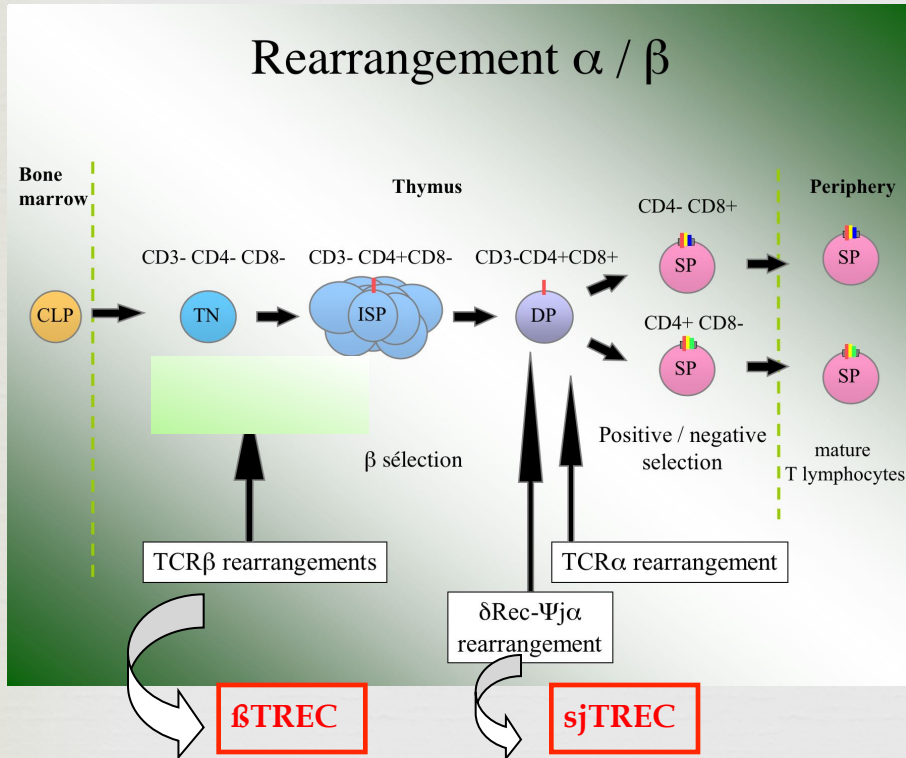


Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection

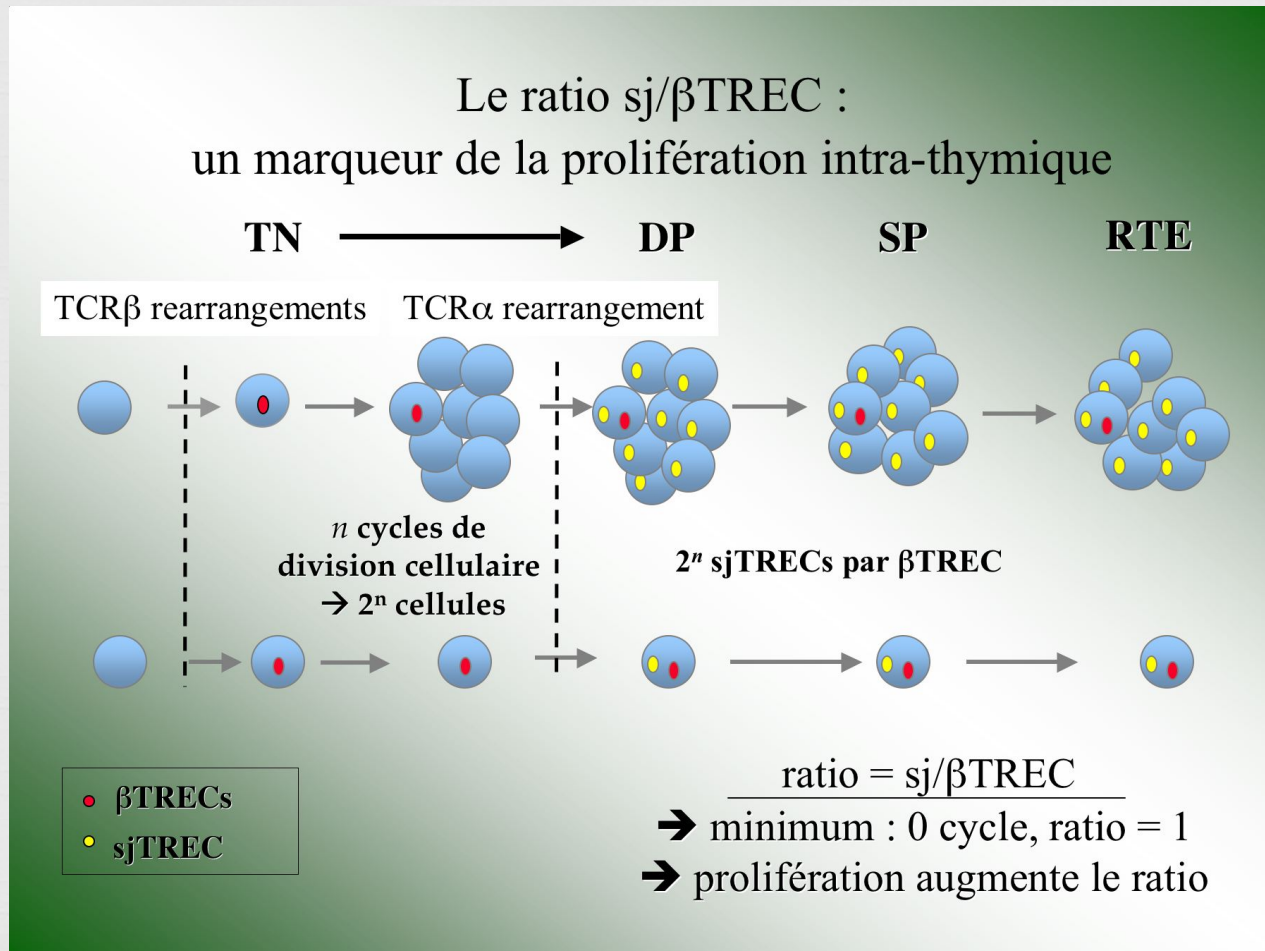
Daniel C. Douek*, Richard D. McFarland†, Philip H. Keiser*,
Earl A. Gage*, Janice M. Massey‡, Barton F. Haynes‡,
Michael A. Polis§, Ashley T. Haasell, Mark B. Feinberg¶,
John L. Sullivan#, Beth D. Jamieson☆, Jerome A. Zack☆☆,
Louis J. Picker† & Richard A. Koup*

Nature, 396, 1998

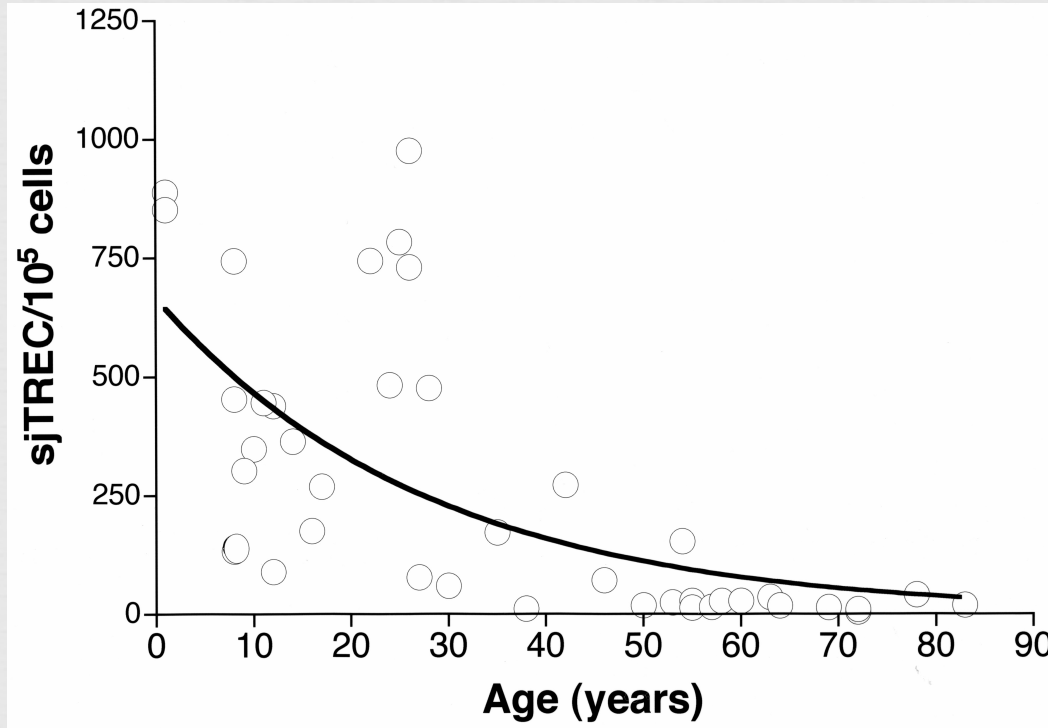
TCR excision circles (TREC): sjTREC et β TREC



TCR excision circles (TREC): sjTREC et β TREC



La fréquence des sjTREC diminue avec l'âge



Evolution des SjTREC par 100.000 cellules sanguines en fonction de l'âge

Quantification of T cell receptor rearrangement excision circles to estimate thymic function: an important new tool for endocrine-immune physiology

V Geenen, J-F Poulin^{1,2}, M L Dion^{1,3}, H Martens, E Castermans, I Hansenne, M Moutschen, R P Sékaly^{1,4} and R Cheynier¹

Journal of Endocrinology, 176, 2003

La régénération du thymus: une utopie?



Les hormones sexuelles
de Richard Boyd
(Monash, Australie)



L'interleukine-7
de Richard Aspinall (East
Anglia, UK)



L'hormone de croissance
de Mike McCune (Gladstone
institute, California),
Wilson Savino (Fundação
Oswaldo Cruz, Brésil) ...
et de nous



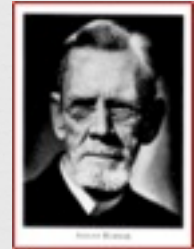
La castration régénère le thymus



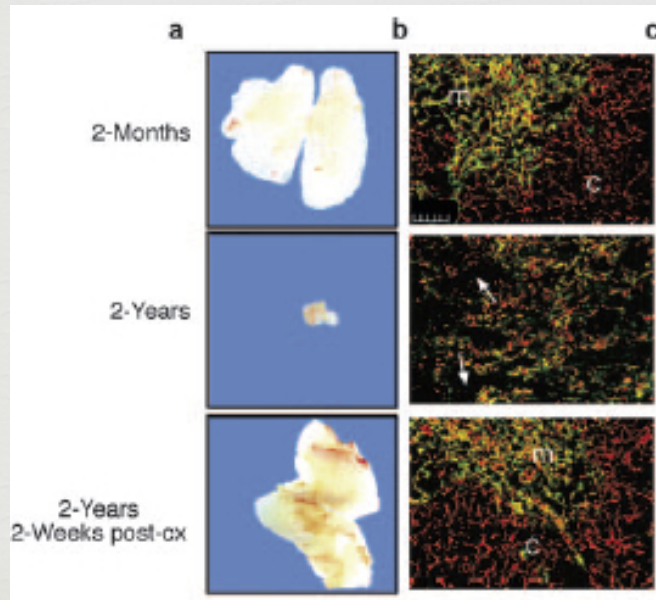
Activation of Thymic Regeneration in Mice and Humans following Androgen Blockade

Jayne S. Sutherland,^{1*} Gabrielle L. Goldberg,^{2*} Maree V. Hammett,^{2*} Adam P. Uldrich,^{3*} Stuart P. Berzins,[†] Tracy S. Heng,^{2*} Bruce R. Blazar,[‡] Jeremy L. Millar,[§] Mark A. Malin,^{2*} Ann P. Chidgey,^{2*} and Richard L. Boyd^{2*}

Journal of Immunology, 175, 2005



J. August Hammar



Résultats spectaculaires!

Application chez l'homme problématique (le titre résumé de l'article est: Régénération après castration !)

L'interleukine-7 de Richard Aspinall



Molecular quantitation of thymic output in mice and the effect of IL-7

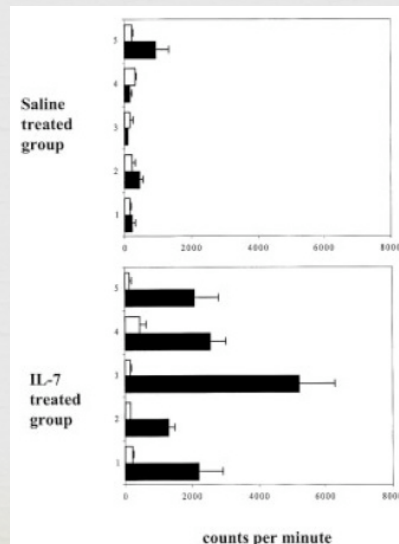
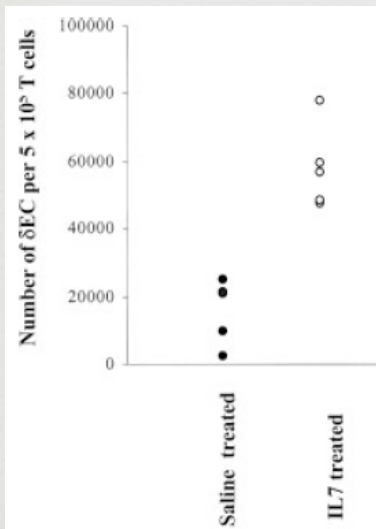
Jeffrey Pido-Lopez, Nesrina Imami, Deborah Andrew and Richard Aspinall

European journal of Immunology, 32, 2002

SjTREC dans des souris âgées et âgées traitées par l'IL-7



Prolifération *in vitro* sans et avec stimulation



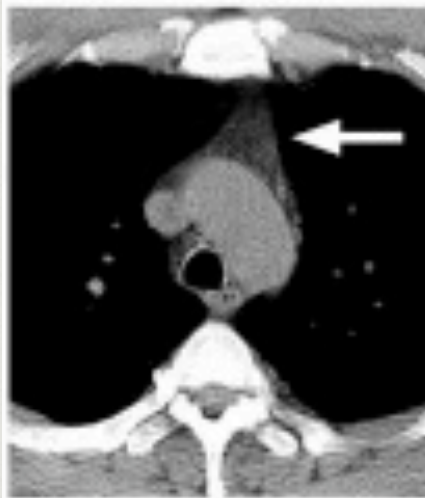
Le traitement par l'IL7 ne modifie pas le nombre global de cellules T.
Néanmoins, il augmente la fréquence des TRECs et la capacité proliférative *in vitro* des cellules T.

La GH de Mike McCune et Wilson Savino



Basal

6 mois + GH



Growth hormone enhances thymic function in HIV-1–infected adults

Laura A. Napolitano,^{1,2} Diane Schmidt,² Michael B. Gotway,³ Niloufar Ameli,⁴ Erin L. Filbert,¹ Myra M. Ng,¹ Julie L. Clor,¹ Lorrie Epling,² Elizabeth Sinclair,² Paul D. Baum,² Kai Li,¹ Marisela Lua Killian,² Peter Bacchetti,⁵ and Joseph M. McCune²

Journal of clinical investigation, 118, 2008

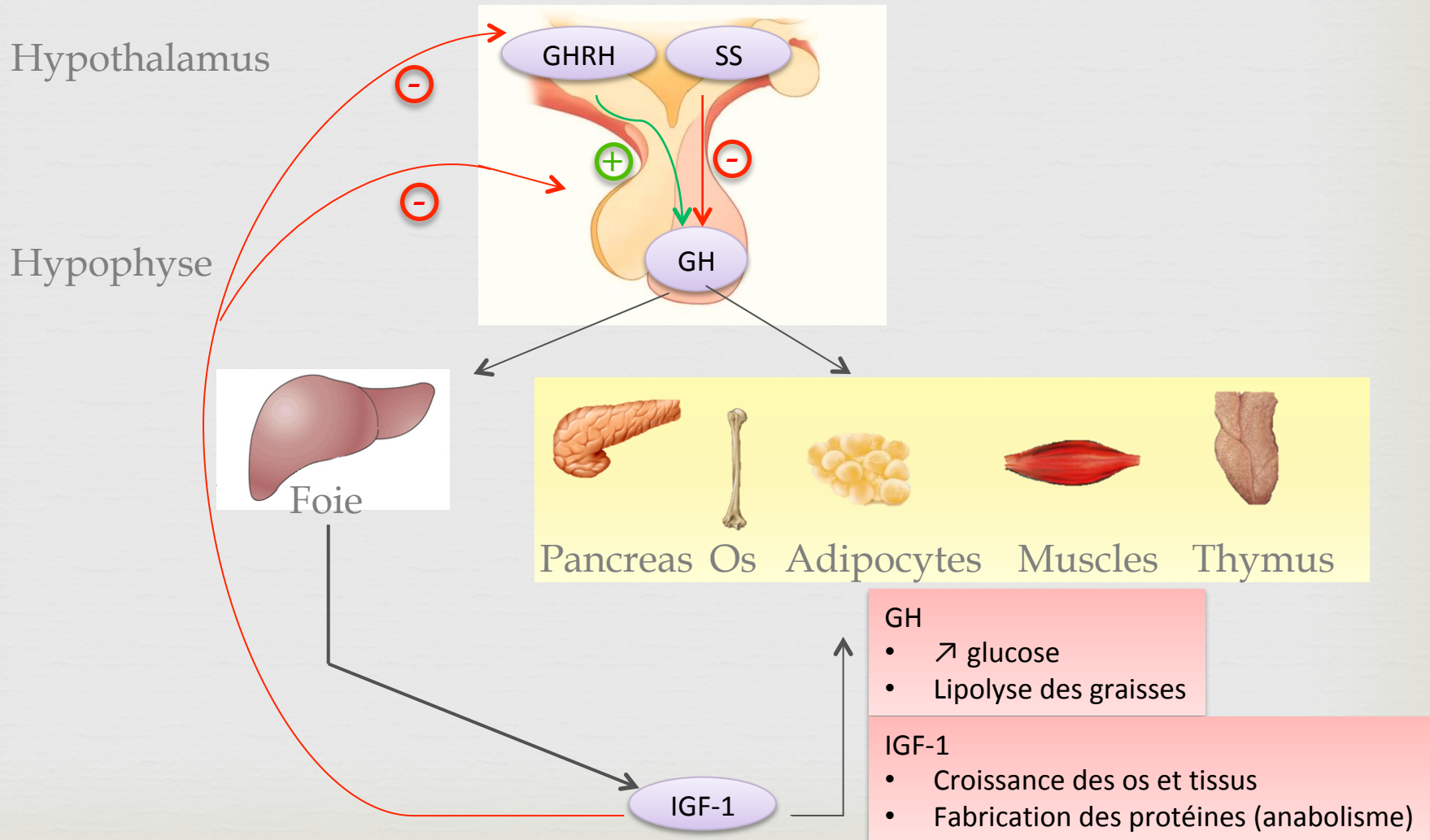
Growth Hormone Modulates Thymocyte Development *in Vivo* through a Combined Action of Laminin and CXC Chemokine Ligand 12

Salete Smarnotto, Valéria de Mello-Coelho, Déa Maria Serra Villa-Verde, Jean-Marie Pléau, Marie-Catherine Postel-Vinay, Mireille Dardenne, and Wilson Savino

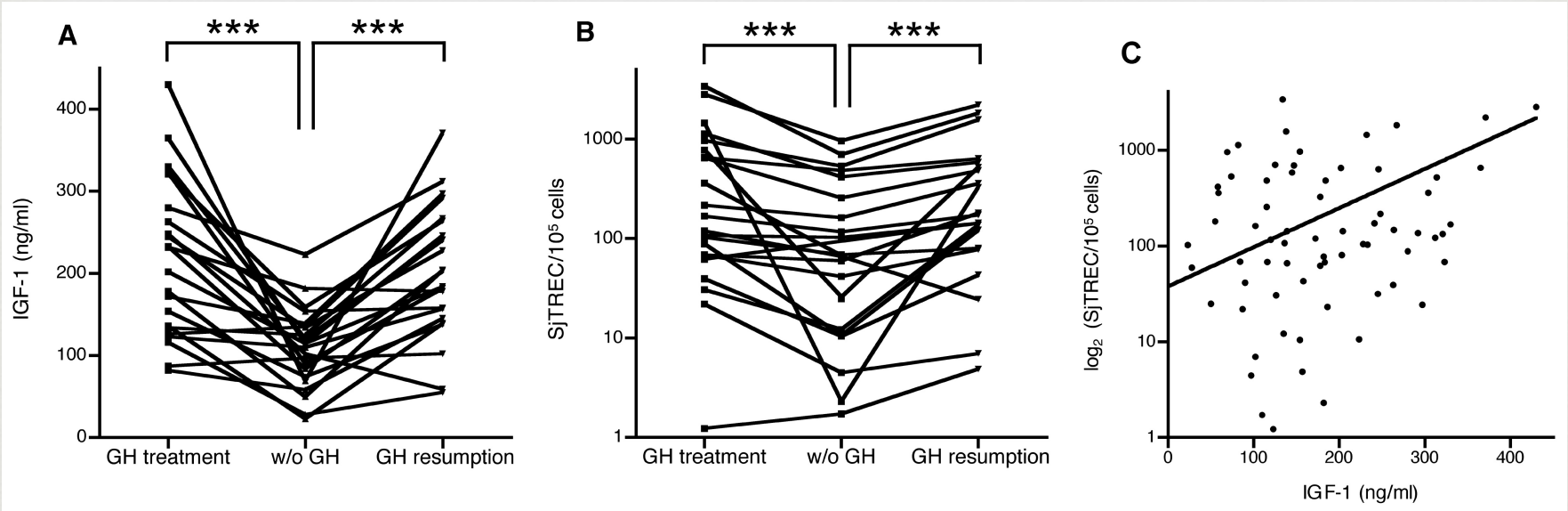
Endocrinology, 146, 2005

Le thymus sous GH montre une diminution du tissu adipeux et une augmentation de masse cellulaire

L'axe somatotrope



Le déficit en GH diminue la thymopoïèse



Impact of Growth Hormone (GH) Deficiency and GH Replacement upon Thymus Function in Adult Patients

Gabriel Morrhaye¹, Hamid Kermani¹, Jean-Jacques Legros¹, Frederic Baron², Yves Beguin², Michel Moutschen³, Remi Cheynier⁴, Henri J. Martens^{1*}, Vincent Geenen¹

L'étude SENEGENE



Etude clinique menée par 4 partenaires dont chacun est impliqué dans la recherche de biomarqueurs prédictifs de l'état de fragilité sur des échantillons sanguins de personnes âgées saines ou malades.



Les seuls biomarqueurs significativement associés à la fragilité sont

l'IL-6 élevée, l'IGF-1 basse et les sjTREC bas

Le modèle GHRHko



Un nouveau modèle pour explorer le rôle physiologique de l'axe somatotrope



Les souris GHRHko
déficientes en GH et en IGF-1
naines
fonctions corporelles normales
cellules somatotropes intactes
compensation par l'ajout d'hormones

A Mouse with Targeted Ablation of the Growth Hormone-Releasing Hormone Gene: A New Model of Isolated Growth Hormone Deficiency

MARIA ALBA AND ROBERTO SALVATORI

Endocrinology, 145, 2004

Hypothalamus



GHRH

Hypophyse



GH

Foie



IGF-1

Os, graisse, muscles

*Peu ou pas d'effet de la déficience en GH
sur le système immunitaire T*



Pas d'effet sur les lymphocytes T et le thymus

Atrophie sévère de la rate et lymphopénie B relative

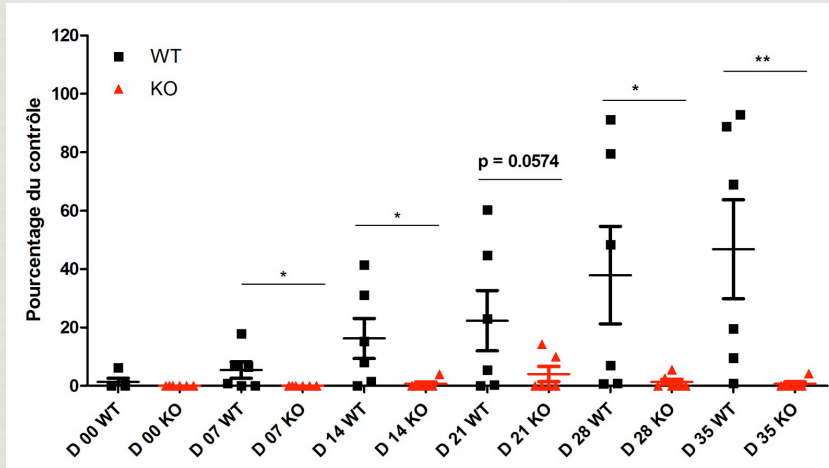


Expérience de vaccination T-indépendante
(la présence des cellules T n'est pas nécessaire à la réponse vaccinale)
Vaccins contre le pneumocoque

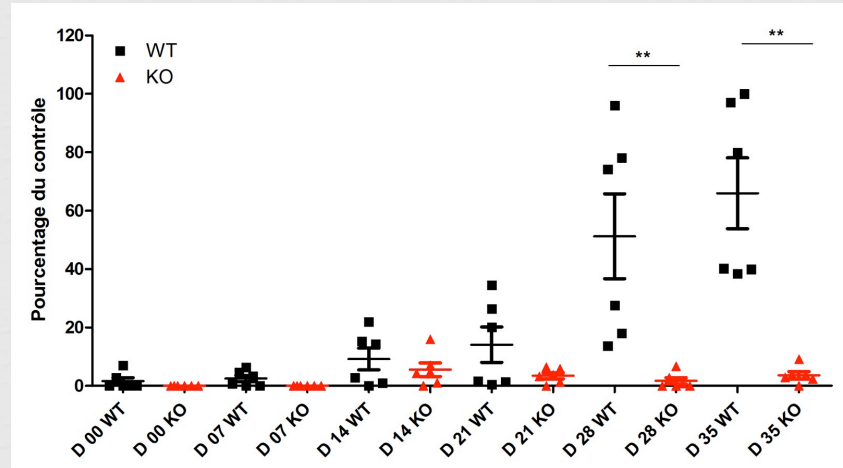
Un effet dramatique sur la réponse vaccinale



Vaccin Pneumovax



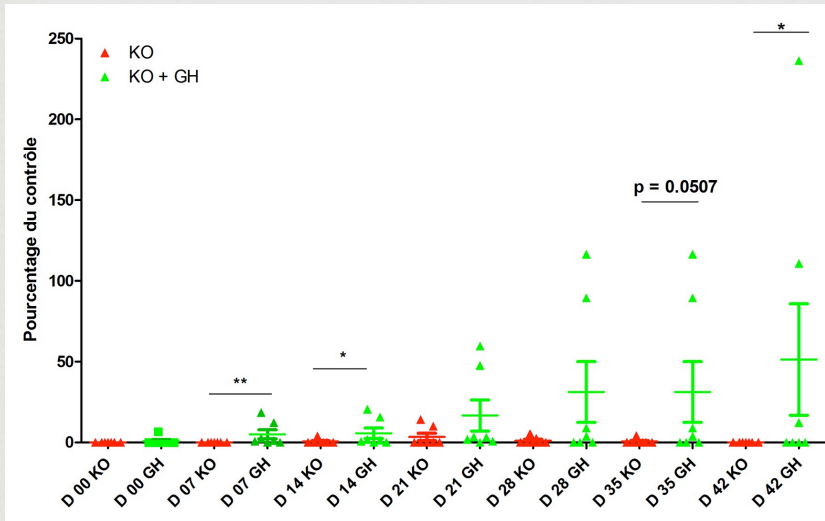
Vaccin Prevnar



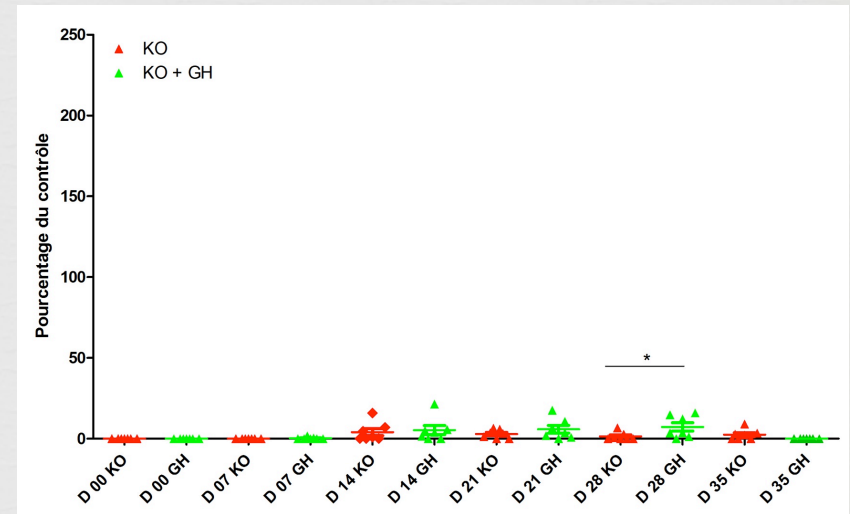
La GH restaure la réponse vaccinale au pneumocoque



Vaccin Pneumovax

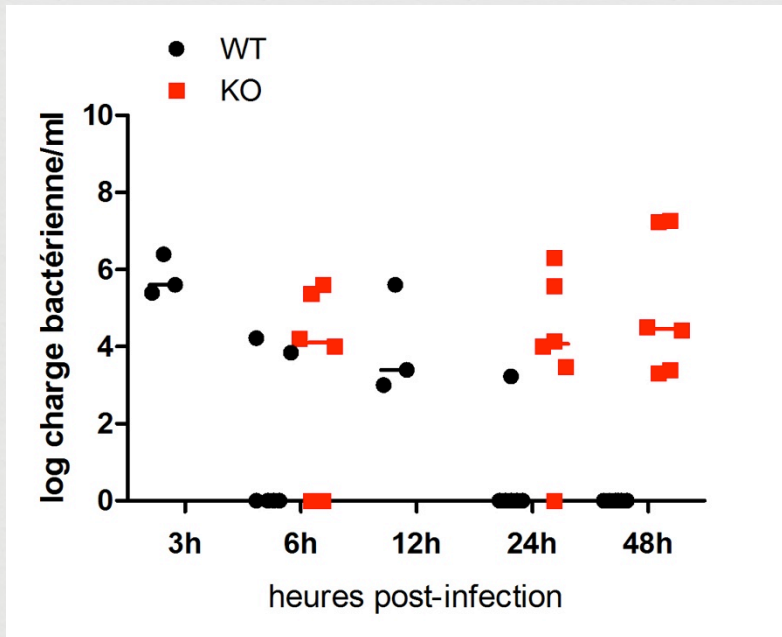


Vaccin Prevnar



Un effet dramatique vis-à-vis de l'infection par le pneumocoque

Charge bactérienne dans les poumons



Septicémie	WT	Ghrh ^{-/-}
6h	0/7	0/7
24h	0/13	8/12
48h	0/13	12/13
72h	0/3	3/3

Conclusions



Depuis l'antiquité, l'involution du thymus avec l'âge a été constatée.

Cette diminution de la fonction du thymus est une des causes importantes de l'immunosénescence.

La régénération du thymus pourrait améliorer la réponse vaccinale et la résistance aux infections des seniors.

Remerciements

Institut de Recherche GIGA GIGA-I³ Centre d'Immunoendocrinologie

Henri Martens, PhD
Barbara Polese, BSc
Gwennaëlle Bodart, PhD
Virginie Gridelet, PhD
Hélène Michaux, BSc
Khalil Farhat, BSc
Aymen Halouani, BSc
Chantal Renard, Technician
Sophie Perrier d'Hauterive, MD, PhD
Vincent Geenen, MD, PhD

Institut de Recherche GIGA GIGA-I³ Hématologie

Frédéric Baron, MD, PhD
Yves Beguin, MD, PhD

UNamur

Olivier Toussaint, PhD
Francoise Chainiaux, PhD

UCL

Christian Swine, MD, PhD
Marie de Saint-Hubert, MD, PhD



Réseaux2-SENEGENE

FSO-THYMUP



ARC « Somasthym » 2013-2017



Fonds Léon Frédéricq

Merci pour votre bonne attention