

1.5. YAŞLILARDA İMMÜN SİSTEM VE HÜCRESEL SAVUNMA

HEDEFLenen NOKTALAR

- ✓ Bağışıklık sisteminin normal fonksiyonları, enfeksiyonlara karşı savunma ve yabancı etkenleri algılama, malign ve otoimmün hücrelerin yok edilmesi şeklindedir. Bağışıklık sistemi yaşlandıkça ve bu yetenekleri düşüktüğü, enfeksiyonlara, kansere ve otoimmün bozukluklara karşı duyarlılık artmaktadır.
- ✓ Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre yakın bir gelecekte, yaşlı bireylerin oranı dünya nüfusunun %22'sine yükselecektir. Sağlıklı şekilde yaşlanmayı sağlayabilmek günümüzde çok önemli hedef haline gelmiştir.
- ✓ İmmün yaşlanma (immunosenescence) kavramı yaşlı bireylerde (65 yaş<) immün fonksiyonların kaybını tanımlamak için kullanılmıştır. Her ne kadar immün yaşlanmaya yol açan mekanizmalar kesin olarak açıklanmamışsa da, hastalıklara, enfeksiyonlara artmış yatkınlık ve tedaviye ve aşılarla zayıf cevap vermeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte antijen-spesifik immünite (akkiz), doğal (innate) immünitedeki değişiklikler nedeniyle kısmen de olsa hasar görür. İmmün sistemi etkileyen değişiklikler, global immün fonksiyon bozukluklarına yol açar.
- ✓ İmmün yaşlanma her ne kadar immün sistemin hem doğal hem de kazanılmış kolunda değişikliklerle karakterize olsa da, yaşlılarda immün fonksiyonun azalmasına katkıda bulunan önemli bir faktör T ve B lenfositleri kapsayan kazanılmış immünitedeki gözlenen değişikliklerdir. Normalde, ilk alınan antijen T ve B hücre cevapları ile etkeni elimine etmek için bir immün cevaba yol açar, bu da bir sonraki antijen maruziyetine daha hızlı ve daha güçlü bir immün cevap vermeyi mümkün kılar (immün hafıza).
- ✓ Yaşlanmayla birlikte reseptör çeşitliliğini sürdürme yeteneği azalır ve bu da periferde naive (antijenle karşılaşmamış) T hücrelerindeki azalmaya paraleldir. Bu fenomeni açıklamak için ileri sürülen bir hipotez, T hücre olgunlaşmasının meydana geldiği yer olan timüsün gerilemesidir.
- ✓ Bir başka hipotez immün yaşlanmayı kısmen de olsa telomer uzunluğuyla açıklamaya çalışır. Telomer tekrarları (TTAGGG) kromozomların sonlarında mevcut olup DNA'yı değişikliklerden korumaya hizmet eder.
- ✓ Bu yazıda özetle henüz bilinmeyen çok olan bağışıklık fonksiyonlarındaki yaşa bağlı değişiklikler irdelenmeye çalışılmıştır.

YAŞLILARDA İMMÜN SİSTEM VE HÜCRESEL SAVUNMA

Giriş:

Bağışıklık sisteminin normal fonksiyonları, enfeksiyonlara karşı savunma ve yabancı etkenleri algılama, malign ve otoimmün hücrelerin yok edilmesini içerir. Bağışıklık sistemi yaşlandıkça ve bu yetenekleri düşüktüğü, enfeksiyonlara, kansere ve otoimmün bozukluklara karşı duyarlılık artmaktadır. Bağışıklık fonksiyonlarındaki yaşa bağlı değişiklikler genel olarak bağışıklık mekanizmalarının karmaşıklığı nedeniyle güncel bilgilerimizin sınırlı olduğu bir konudur. Güncel çalış-

maların çoğu, bağışıklık fonksiyonlarının tanımlanmasına odaklanmıştır ve elde edilen verilerin çoğu hayvan çalışmalarındandır. Ek olarak, bugüne dek immünolojik yaşlanmayı engellediği açık ve net bir şekilde gösterilmiş klinik bir çalışma henüz mevcut değildir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre yakın bir gelecekte, yaşlı bireylerin oranı dünya nüfusunun %22'sine yükselecektir ⁽¹⁾. Sağlıklı şekilde yaşlanmayı sağlayabilmek çok önemli hale gelmektedir.

İmmün yaşlanma (immunosenescence) kavramı yaşlı bireylerde (65 yaş<) immün fonksiyonların kaybını tanımlamak için kullanılmıştır. Her ne kadar immün yaşlanmaya yol açan mekanizmalar kesin ola-

KAYNAKLAR

- 1- Anis Larbi, Paulina Rymkiewicz, Anusha Vasudev, Ivy Low, Nurhidaya Binte Shadan, Seri Mustafah, Shamini Ayyadhury, Tamas Fulop, The Immune System in the Elderly. A Fair Fight Against Diseases? *Aging Health* 2013;9 (1):35-47.
- 2- Pawelec G. Immunosenescence comes of age. Symposium on aging research in immunology: the impact of genomics. *EMBO Rep* 2007; 8 (3), 220–223.
- 3- Nikolich-Zugich J. Age-associated T-cell clonal expansions (TCE) in vivo – implications for pathogen resistance: cellular immunosenescence – T cells. In: *Handbook on Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Applications*. Springer, The Netherlands. 2009; 219–233.
- 4- Goronzy JJ, Weyand CM. T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol* 2005;17 (5), 468–475.
- 5- Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol* 2009;30 (7), 366–373.
- 6- Monteiro J, Batliwalla F, Ostrer H, Gregersen PK. Shortened telomeres in clonally expanded CD28-CD8+ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28+CD8+ counterparts. *J Immunol* 1996;156 (10), 3587–3590.
- 7- Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low level inflammation. *J Leuk Biol* 2005;78: 819-35.
- 8- Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000;31 (2), 578–585.
- 9- De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005; 579(10), 2035–2039.
- 10- Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol* 2003;132 (1), 24–31.
- 11- Speciale L, Calabrese E, Saresella M et al. Lymphocyte subset patterns and cytokine production in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 2007;28 (8), 1163–1169.
- 12- Larbi A, Pawelec G, Witkowski JM et al. Dramatic shifts in circulating CD4 but not CD8 T cell subsets in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2009;17 (1), 91–103
- 13- Pellicano M, Larbi A, Goldeck D et al. Immune profiling of Alzheimer patients. *J Neuroimmunol* 2012;242 (1–2), 52–59.
- 14- Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74:40.
- 15- Novo S, Peritore A, Guarneri FP et al. Metabolic syndrome (MetS) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study. *Atherosclerosis* 2012;223 (2), 468–472 .
- 16- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3 (11), e442.
- 17- Xu QB, Oberhuber G, Gruschwitz M, Wick G. Immunology of atherosclerosis: cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks, and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56 (3), 344–359.
- 18- Waltner-Romen M, Falkensammer G, Rabl W, Wick G. A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells. The vascular-associated lymphoid tissue. *J Histochem Cytochem* 1998;46 (12), 1347–1350.
- 19- Yoon KH, Lee JH, Kim JW et al. Epidemic obesity and Type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368 (9548), 1681–1688
- 20- Leung Ki EL, Venetz JP, Meylan P, Lamoth F, Ruiz J, Pascual M. Cytomegalovirus infection and new-onset post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant*. 2008; 22 (2), 245–249.
- 21- Chen S, Jm de Craen A, Raz Y et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with glucose regulation in the oldest old. Results from the Leiden 85-plus study. *Immun. Ageing* 2012;9 (1), 18.
- 22- Aprahamian T, Takemura Y, Goukassian D, Walsh K. Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance in vivo. *Clin Exp Immunol* 2008; 152:448.
- 23- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Soto A, Font J. Systemic autoimmune diseases in elderly patients: atypical presentation and association with neoplasia. *Autoimmun Rev* 2004; 3:376.
- 24- Drey M, Kaiser MJ. [Malnutrition in the elderly]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136:176.
- 25- Fülöp T, Larbi A, Hirokawa K, et al. Immunosupportive therapies in aging. *Clin Interv Aging* 2007; 2:33.
- 26- Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, et al. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1996.
- 27- Volkert D, Saeglit C, Gueldenzoph H, et al. Undiagnosed malnutrition and nutrition-related problems in geriatric patients. *J Nutr Health Aging* 2010; 14:387.
- 28- Kawakami K, Kadota J, Iida K, et al. Reduced immune function and malnutrition in the elderly. *Tohoku J Exp Med* 1999; 187:157.
- 29- Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, et al. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:9857.
- 30- Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. *Trends Immunol* 2009; 30:313.
- 31- Chambers SM, Goodell MA. Hematopoietic stem cell aging: wrinkles in stem cell potential. *Stem Cell Rev* 2007; 3:201.

KAYNAKLAR

- 32- Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009; 22:1041.
- 33- Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, et al. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2010; 22:507.
- 34- Boehmer ED, Goral J, Faunce DE, Kovacs EJ. Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leukoc Biol* 2004; 75:342.
- 35- Van Duin D, Mohanty S, Thomas V, et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol* 2007; 178:970.
- 36- Ogawa T, Kitagawa M, Hirokawa K. Age-related changes of human bone marrow: a histometric estimation of proliferative cells, apoptotic cells, T cells, B cells and macrophages. *Mech Ageing Dev* 2000; 117:57.
- 37- Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, et al. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004; 3:161.
- 38- Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejić M, et al. Decreased TNF-alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during aging. *J Exp Med* 2009; 206:1929.
- 39- Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol.* 2008; 43:718.
- 40- Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils. *Scientific World Journal.* 2010; 10:145.
- 41- Panda A, Arjona A, Sapey E, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 2009; 30:325.
- 42- Borrego F, Alonso MC, Galiani MD, et al. NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people. *Exp Gerontol.* 1999; 34:253.
- 43- Le Garff-Tavernier M, Béziat V, Decocq J, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging Cell.* 2010; 9:527.
- 44- Berzins SP, Smyth MJ, Baxter AG. Presumed guilty: natural killer T cell defects and human disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:131.
- 45- Zajonc DM, Kronenberg M. Carbohydrate specificity of the recognition of diverse glycolipids by natural killer T cells. *Immunol Rev.* 2009; 230:188.
- 46- DelaRosa O, Tarazona R, Casado JG, et al. Valpha24+ NKT cells are decreased in elderly humans. *Exp Gerontol.* 2002; 37:213.
- 47- Jing Y, Gravenstein S, Chaganty NR, et al. Aging is associated with a rapid decline in frequency, alterations in subset composition, and enhanced Th2 response in CD1d-restricted NKT cells from human peripheral blood. *Exp Gerontol.* 2007; 42:719.
- 48- Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol.* 2007; 42:421.
- 49- Jing Y, Shaheen E, Drake RR, et al. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum Immunol.* 2009; 70:777.
- 50- Panda A, Qian F, Mohanty S, et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol.* 2010; 184:2518.
- 51- Flores KG, Li J, Sempowski GD, et al. Analysis of the human thymic perivascular space during aging. *J Clin Invest.* 1999; 104:1031.
- 52- Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol.* 2005; 174:7446.
- 53- Nasi M, Troiano L, Lugli E, et al. Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the limit of human life. *Aging Cell.* 2006; 5:167.
- 54- Kalltoft K. Cytokine-driven immortalization of in vitro activated human T lymphocytes. CD28 expression correlates inversely with cell population doublings. *Exp Clin Immunogenet.* 1998; 15:84.
- 55- Haynes L, Maue AC. Effects of aging on T cell function. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21:414.
- 56- Tsaknaridis L, Spencer L, Culbertson N, et al. Functional assay for human CD4+CD25+ Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity. *J Neurosci Res.* 2003; 74:296.
- 57- Frasca D, Blomberg BB. Effects of aging on B cell function. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21:425.
- 58- Frasca D, Landin AM, Lechner SC, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *J Immunol.* 2008; 180:5283.
- 59- Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, et al. Age-related loss of naïve T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology.* 2005; 114:37.
- 60- Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell.* 2009; 8:18.
- 61- Henson SM, Akbar AN. Memory T-cell homeostasis and senescence during aging. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 684:189.
- 62- Stacy S, Krolick KA, Infante AJ, Kraig E. Immunological memory and late onset autoimmunity. *Mech Ageing Dev.* 2002; 123:975.
- 63- Kovaïou RD, Weiskirchner I, Keller M, et al. Age-related differences in phenotype and function of CD4+ T cells are due to a phenotypic shift from naïve to memory effector CD4+ T cells. *Int Immunol.* 2005; 17:1359.
- 64- Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009; 361:1945.