

Wiek a komórki układu odpornościowego – wybrane dane *Ageing and immune cells – chosen data*

Agata Mękal, Beata Tokarz-Deptuła, Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin

Streszczenie

W pracy przedstawiono charakterystykę i zmiany w funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego (neutrofile, monocyty – makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki NK i NKT oraz limfocyty T i B) związane ze starzeniem się organizmu. Wykazano, że proces starzenia się układu odpornościowego skutkuje m.in. zwiększoną podatnością na różnego rodzaju infekcje oraz choroby przewlekłe, a także immunologiczne, jak też powoduje osłabienie reakcji organizmu na szczepienia. *Geriatrics 2011; 5: 134-138.*

Słowa kluczowe: układ odpornościowy, wiek, starzenie

Abstract

This paper illustrates the characteristic of immune cells, such as neutrophils, monocytes – macrophages, dendritic cells, NK cells, NKT cells, T cells and B cells, that indicate different changes in their function during the ageing of organism. Ageing of immune system is mainly associated with higher susceptibility to distinct infectious diseases, chronic and autoimmune diseases, and also causes reduction responses to vaccines. *Geriatrics 2011; 5: 134-138.*

Keywords: immune system, age, immunosenescence

Wprowadzenie

W obecnych czasach, dzięki rozwojowi medycyny, promowaniu zdrowego trybu życia, a także rozwojowi socjoekonomicznemu, obserwuje się znaczny wzrost średniej długości życia ludzi. Jak wynika z danych WHO ludzie powyżej 60. roku życia w 2000 roku stanowili 10% populacji na świecie, natomiast do 2050 roku liczba ta może wzrosnąć nawet do 22% [1]. Jest to z pewnością pozytywne „zjawisko”, jednak często z wiekiem dochodzi do zaburzenia funkcjonowania, m.in. układu odpornościowego (UO), co negatywnie wpływa na zdrowie i jakość życia. Osłabienie funkcji UO związane z wiekiem prowadzi do zmniejszenia zdolności reagowania na szczepienia oraz do zwiększenia podatności na różnego rodzaju infekcje, m.in. infekcje dróg oddechowych i dróg moczowych [2-4]. Zarejestrowano, że ludzie starsi są bardziej podatni na infekcje wywołane przez wirusy, w tym wirus grypy,

bo wykazano, że aż 80-90% przypadków śmiertelnych spowodowanych przez wirus grypy dotyczy osób w wieku 65 lat i starszych [5]. Ponadto ludzie w podeszłym wieku, często cierpią na choroby przewlekłe oraz choroby autoimmunologiczne [1,6]. Sytuacja ta spowodowała, że w ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie odpowiedzią immunologiczną w kontekście możliwości zwiększania jej u osób starszych [1]. Przyjmuje się, że wspólnym mianownikiem dla wielu zmian w UO, pojawiających się z wiekiem, jest zmniejszenie płynności błony komórkowej, co zaburza rejestrację i szybkość przenoszenia sygnałów do komórek, obniżenie syntezy białek istotnych dla odpowiedzi immunologicznej, a także zaburzenia syntezy i replikacji DNA, związane z utratą telomerycznego DNA [1].

Neutrofile, a wiek

Neutrofile stanowią pierwszą linię obrony i reagują

jako pierwsze, głównie poprzez proces fagocytozy, na wnikające mikroorganizmy lub uszkodzenia tkanek. Dowiedziono, że u osób starszych nie dochodzi do spadku liczby tych komórek, a wręcz – podczas na przykład infekcji – może dojść do znacznego ich wzrostu. Wykazano, że z wiekiem zmiany w tych komórkach dotyczą upośledzenia ich funkcjonowania, m.in. zdolności chemotaktycznych, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju stanu zapalnego oraz uszkodzenia tkanek [7]. Nomellini i wsp. [8] dowiedli, że u myszy poddanych stresowi fizycznemu (oparzenia) dochodzi, zarówno u osobników młodszych, jak i u starszych, do akumulacji neutrofilów w płucach, jednak czas niezbędny do ustąpienia stanu zapalnego, jest znacznie dłuższy u myszy starszych. U ludzi wykazano, że zmiany związane z wiekiem dotyczą procesu adherencji – jednego z etapów fagocytozy, który jest osłabiony w wyniku zredukowanej ekspresji receptora CD16 (Fcγ) dla fragmentu Fc przeciwciał klasy IgG, które są najefektywniejszymi opsoninami, indukującymi proces fagocytozy [9]. Badania u ludzi starszych [10] dowiodły, że osłabienie chemotaksji i pochłaniania przez komórki PMN związane jest ze spadkiem poziomu wapnia oraz ze spadkiem aktywności kinaz PI-3K (Phosphatidyloinositide 3-Kinase), MAP (Mitogen – Activated Protein Kinase), PKB (Protein Kinase B) i Jak-STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription), co prowadzi do upośledzenia szlaków sygnałnych receptorów i zaburzenia ich funkcjonowania. Inni autorzy [11] uważają, że niedomagania w funkcjonowaniu neutrofilów pojawiające się z wiekiem, spowodowane są zmianami w kompozycji lipidów błonowych, np. zmniejszonym poziomem cholesterolu i związanym z tym wzrostem płynności błony komórkowej. Zmiany te z kolei negatywnie wpływają na strukturę raft lipidowych, które są istotne dla odpowiedniego funkcjonowania wielu receptorów błonowych, a także dla tworzenia kompleksów sygnałnych tak ważnych w odpowiedzi immunologicznej [11].

Monocyty – makrofagi, a wiek

Monocyty stanowią drugą po granulocytach populację komórek UO, które mają zdolność nie tylko do fagocytozy i zabijania drobnoustrojów, ale również mogą różnicować się w komórki APC (antigen presenting cells), jakimi są makrofagi, odpowiedzialne za prezentację antygenów limfocytom T pamięciowym [9].

Wykazano, że u ludzi wraz z wiekiem liczba monocytów wzrasta, a jednocześnie dochodzi do spadku produkcji przez te komórki cytokin, takich jak IL-6, IL-1β oraz TNF-α (czynnik martwicy nowotworu α), które biorą udział w odpowiedzi zapalnej [9]. Porównując funkcjonowanie monocytów u ludzi w wieku 21-30 lat z osobami powyżej 65. roku życia, zarejestrowano spadek produkcji IL-6 oraz TNF-α indukowanych TLR1/2 – powierzchniowymi receptorami PRR (pattern recognition receptors), których głównym zadaniem jest aktywacja komórek [1]. Zmiany te były spowodowane zmniejszeniem ekspresji znaczników TLR1, ale nie TLR2, na powierzchni monocytów, podczas gdy wewnątrzkomórkowa ekspresja TLR1 nie ulegała zmianie, co sugeruje, że są to zmiany potranslacyjne [1]. Pojawiający się z wiekiem spadek poziomu produkowanych przez monocyty takich cytokin, jak TNF-α, IL-6 i IFN-γ, obserwowano, oceniając nadwrażliwość typu późnego (DTH) u ludzi, podczas infekcji grzybiczych spowodowanych przez *Candida sp.* [12]. Badania zarówno na modelu ludzkim, jak i na mysim wykazały, że w przypadku makrofagów wraz z wiekiem dochodzi do osłabienia ich funkcji, szczególnie w kontekście aktywacji receptorów TLR [13]. Ponadto u starszych myszy zmiany w obrębie aktywacji receptorów TLR na powierzchni makrofagów, były związane ze spadkiem transdukcji sygnału, a nie z obniżoną ekspresją tych znaczników [14]. Dowiedziono, że z wiekiem dochodzi w makrofagach skórnych do spadku wewnątrzkomórkowej produkcji TNF-α, co przyczynia się do osłabienia migracji limfocytów T w skórze w odpowiedzi na różne antygeny [12]. Z kolei inne eksperymenty dowodzą, że u ludzi starszych poziom IL-6 i TNF-α, a także białek ostrej fazy, jest podwyższony [15]. Dochodzi również do dysregulacji funkcjonowania receptorów TLR, co zanotowano w postaci wzrostu ekspresji TLR3 na ludzkich makrofagach podczas infekcji wirusem Zachodniego Nilu. Zatem zmiany w ekspresji znaczników TLR na powierzchni tych komórek, mogą przyczynić się do zwiększenia zapadalności u starszych osób na infekcje wirusowe [16].

Komórki dendrytyczne, a wiek

W przypadku komórek dendrytycznych (DC) - typowych komórek APC prezentujących antygeny limfocytom T, wskutek starzenia się organizmu, rejestruje się osłabienie ich funkcjonowania [9]. Wykazano *in vivo*, że u starych myszy zakażonych wirusem

HSV-2 lub *in vitro* w wyniku stymulacji TLR9, plazmacytoidalne komórki DC (pDC) wykazują spadek produkcji IFN- α , a także spadek ekspresji czynnika IRF-7 (INF-gene regulatory factor-7), który jest jednym z czynników regulujących transkrypcję genów dla IFN- α [17]. Obserwacje te świadczą o osłabieniu odpowiedzi immunologicznej u starszych osobników zainfekowanych wirusami. Zaburzenia funkcjonowania pojawiające się z wiekiem dotyczą także folikularnych komórek DC (FDC) obecnych w grudkach chłonnych, które prezentują kompleksy immunologiczne, co ułatwia rozwój odpowiedzi związanej z limfocytami B [18]. Badania prowadzone na myszach wykazały, że zmiany te, prawdopodobnie mogły przyczynić się do „starzenia” limfocytów B [18]. Panda i wsp. [19] badając u ludzi w podeszłym wieku produkcję cytokin w mieloidalnych (mDC) i plazmacytoidalnych DC (pDC) indukowanych poprzez znaczniki TLR, zarejestrowali obniżenie funkcjonowania receptorów TLR7 i TLR9, które indukują syntezę IFN- α w komórkach pDC, a także receptorów TLR1/2, TLR2/6, TLR3, TLR4, TLR5 i TLR8, indukujących TNF- α , IL-6, IL-23 oraz podjednostkę p40 IL-12 [19]. Inne badania [20] dowodzą, że u osób starszych w wyniku stymulacji LPS oraz jednoniciowym RNA, dochodzi do wzrostu produkcji TNF- α i IL-6. Wzrostowi produkcji tych cytokin towarzyszy osłabienie procesu fagocytozy komórek DC, co prawdopodobnie związane jest ze spadkiem aktywności kinazy PI-3K (phosphoinositide kinase-3) [20].

Komórki NK oraz NKT, a wiek

W przypadku komórek NK, pełniących funkcje cytotoksyczne i immunoregulatorowe, ich liczba wraz z wiekiem wzrasta, co dotyczy głównie komórek NK CD56dim - odznaczających się wysoką cytotoksycznością [4,21]. Jednakże u starszych osobników dochodzi także do obniżenia cytotoksyczności tych komórek oraz redukcji poziomu chemokin, takich jak RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), MIP1 α (Macrophage Inflammatory Protein 1 α) i IL-8, które biorą udział w aktywacji mechanizmów efektorowych odporności przeciwzakaźnej [21]. Wykazano, że zmiany w komórkach NK pojawiające się u ludzi z wiekiem, mogą być spowodowane, przynajmniej częściowo, przez zaburzenie homeostazy cynku, dlatego też podawanie tego mikroelementu może polepszać funkcjonowanie tych komórek [22].

Stwierdzono, że również liczba komórek NKT zwiększa się u osób starszych, jednak w przeciwieństwie do komórek NK ich działanie nie ulega osłabieniu [23]. Badania Stout-Delgado i wsp. [24] przeprowadzone na myszach zainfekowanych wirusem HSV-2, wykazały, że w wyniku infekcji u osobników starszych, dochodzi do wyraźnie nasilonej produkcji IL-17A przez komórki NKT, co przyczynia się do zwiększonej śmiertelności.

Limfocyty T, a wiek

Badania wykazały, że liczba limfocytów T zmniejsza się drastycznie z wiekiem, a u osób po 70. roku życia, ich liczba jest bardzo mała. Zmiany pojawiające się z wiekiem w zakresie limfocytów T dotyczą także zaburzenia równowagi populacji tych komórek [1,25,26]. Związane jest to z inwolucją grasicy, spadkiem liczby limfocytów T naiwnych (Tn), redukcją różnorodności komórek T, a także kumulacją limfocytów T pamięci (Tm), co wykazano nie tylko u ludzi, ale i u bydła [4,25,26]. Poza spadkiem liczby komórek T naiwnych, zarejestrowano również zmniejszenie ich zdolności do proliferacji i produkcji cytokin [25]. Dowiedziono, że w wyniku stymulacji kompleksem antygen – komórka prezentująca antygen, komórki Tn CD4⁺ u osobników starszych, produkują o połowę mniejszą ilość IL-2, w porównaniu z osobnikami młodszymi [25]. Zmiany zanotowano również w poziomie IL-7 i IL-15, a także w ekspresji i funkcjonowaniu receptorów dla tych cytokin na powierzchni różnych subpopulacji komórek T, głównie limfocytów Tn oraz Tm [27]. W przypadku limfocytów T obserwowano u starszych ludzi zwiększenie sekrecji cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6, IL-10 i TNF- α . Ponadto komórki Tn mogą ulegać przekształceniu pod względem fenotypowym i funkcjonalnym, stając się limfocytami Tm. W przypadku limfocytów Th1 i Th2 u starszych ludzi, opisano obniżenie reaktywności tych komórek. Zmiany w przypadku limfocytów Ts obserwowane były niekiedy w postaci wzrostu ich aktywności, choć inni autorzy zanotowali spadek aktywności supresyjnej oraz zwiększenie aktywności cytotoksycznej. Spadek liczby komórek oraz osłabienie funkcji u ludzi wraz z wiekiem, dotyczy również komórek T CD8⁺. Jest to związane przede wszystkim ze wzrastającą skłonnością tych komórek do oligoklonalnej ekspansji, czego wynikiem są zmiany stosunków ilościowych subpopulacji limfocytów T oraz zwiększenie liczby zróżnicowanych limfocytów Tm o receptorze CD8 [1,28]. U ludzi starszych docho-

dzi przede wszystkim do akumulacji limfocytów Tm o fenotypie CD8⁺CD45RA⁺, jednak podobne wyniki uzyskano także u bydła [26]. Przypuszcza się, że oligoklonalna ekspansja u ludzi, jest indukowana przez wirusy, powodujące chroniczne choroby, w szczególności przez wirus cytomegalii, ale również pojawia się w wyniku nierównej proliferacji [27]. Skutkiem tego u osób starszych jest ograniczona zdolność limfocytów do odpowiedzi immunologicznej na infekujące wirusy, choćby wirus grypy. Sugeruje się, że u ludzi z wiekiem również limfocyty T CD4⁺ podlegają oligoklonalnej ekspansji, jednak w mniejszym stopniu niż komórki T CD8⁺, co stwierdzono u pacjentów cierpiących na choroby autoimmunologiczne [1,4,27]. Badania wykazały, że u ssaków naczelnych na opóźnienie procesu starzenia UO, głównie w zakresie limfocytów T, pozytywnie wpływa ograniczenie spożycia kalorii [29]. Skutkiem stosowania długoterminowej diety jest przede wszystkim wzrost liczby komórek T naiwnych, spadek liczby limfocytów T pamięci w krwi obwodowej, a także redukcja wydzielania cytokin pozapalnych [29].

Limfocyty B, a wiek

Zarejestrowano, że zmiany pojawiające się z wiekiem w zakresie populacji limfocytów B dotyczą zarówno ich liczby, jak i funkcjonowania [1,3]. Dowiedziono, że u starszych myszy zaburzenia pojawiają się już na etapie limfopozy w postaci zmniejszenia produkcji tych komórek w szpiku kostnym oraz osłabienia komórek macierzystych hemopozy zaangażowanych w ich powstawanie [30]. Dlatego też w szpiku kostnym rejestruje się spadek liczby limfocytów B we wczesnych etapach rozwoju, takich jak pro-B i pre-B, a także komórek dojrzałych [3]. Pomimo redukcji komórek B w szpiku kostnym, liczba limfocytów B w krwi obwodowej pozostaje niezmienną, co prawdopodobnie może być spowodowane dłuższym czasem ich przeżycia lub nagromadzeniem komórek, które miały kontakt z antygenami, np. komórek B pamięci [23]. Wykazano, że wraz z wiekiem zmieniają się jednak proporcje wśród limfocytów B, posiadających różne znaczniki CD, m.in. CD19, CD27. I tak u ludzi starszych zarejestrowano spadek całkowitej liczby komórek B CD19⁺ oraz komórek B IgM⁺IgD⁺CD27⁺ tzw. komórek pamięci IgM, a także wzrost liczby limfocytów B IgD⁺CD27⁻ tzw. komórek podwójnie negatywnych

[31,32]. U starszych ludzi zarejestrowano, że limfocyty B zachowują zdolności do produkcji przeciwciał, ale charakteryzują się one mniejszym powinowactwem do antygenów oraz mają osłabioną zdolność przełączania klas immunoglobulin w porównaniu z osobnikami młodszymi [1]. Ponadto wykazano, że w surowicy starszych myszy zwiększa się poziom autoprzeciwciał, produkowanych przez limfocyty B1 o receptorze CD5⁺, których liczba jest również większa [3]. Jednak dowiedziono także, że wzrostowi poziomu tych autoprzeciwciał nie towarzyszy nasilone występowanie chorób autoimmunologicznych, a większość autoprzeciwciał może odgrywać fizjologiczną rolę, która polega m.in. na ułatwianiu, poprzez opsonizację, usuwania przez makrofagi uszkodzonych lub martwych komórek.

Podsumowanie

Badania wykazały, że wiek ma duże znaczenie nie tylko w przypadku skuteczności szczepień ochronnych np. przeciwko infekcjom wirusowym, w tym przeciwko wirusowi grypy u osób starszych, która wynosi 30-40%, ale również w transplantologii [4]. Dowiedziono także, że w przypadku przeszczepu szpiku kostnego, którego dawcą jest osoba w podeszłym wieku, dochodzi do osłabienia jego zdolności przywracania prawidłowej funkcji UO u biorcy [4]. Przytoczone przykłady wskazują, że wiedza na temat „starzenia się” systemu immunologicznego może mieć praktyczne zastosowanie w medycynie, jednak niezbędne są także badania zmian na poziomie komórkowym oraz molekularnym, które mogą w znaczny sposób przybliżyć te zagadnienia. Należy zatem dodać, że dokładne poznanie zmian zachodzących z wiekiem w UO, może przyczynić się do rozwoju terapii prowadzących do „odmłodzenia” systemu immunologicznego, a co za tym idzie, do poprawy jakości życia ludzi w starszym wieku.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii

Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytet Szczeciński
ul. Felczaka 3c; 71-412 Szczecin

☎ (+48) 91 444 16 05

✉ kurp13@univ.szczecin.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Singer RAJ. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 2009;9:57-62.
2. Effros RB. Role of T lymphocyte replicative senescence in vaccine efficacy. *Vaccine* 2007;25:599-604.
3. Dunn-Walters DK, Ademokun AA. B cell repertoire and ageing. *Curr Opin Immunol* 2010;22:514-20.
4. Boraschi D, Del Giudice G, Dutel C i wsp. Ageing and immunity. Addressing immune senescence to ensure healthy ageing. Conference report, *Vaccine* 2010;28:3627-3631.
5. Trzonkowski P, Mysliwska J, Pawelec G i wsp. From bench to bedside and back: the SENIEUR protocol and the efficacy of influenza vaccination in the elderly. *BioGerontology* 2009;10:83-94.
6. Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging and autoimmunity. *Autoimmunity* 2008;41:329-35.
7. Wenish C, Patruta S, Daxbock F i wsp. Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol* 2000;67:40-5.
8. Nomellini V, Faunce DE, Gomez CR i wsp. An age-associated increase in pulmonary inflammation after burn injury is abrogated by CXCR2 inhibition. *J Leukoc Biol* 2008;83:1493-501.
9. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H i wsp. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2010;22:507-13.
10. Wessels I, Jansen J, Rink L i wsp. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils. *Sci World* 2010;10:145-60.
11. Alvarez E, Ruiz-Gutierrez V, Sobrino F i wsp. Age-related changes in membrane lipid composition, fluidity and respiratory burst in rat peritoneal neutrophils. *Clin Exp Immunol* 2001;124:95-102.
12. Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejić M i wsp. Decreased TNF- α synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4⁺ T cells during aging. *J Exp Med* 2009;206:1929-40.
13. Della Bella S, Bierti L, Presicce P i wsp. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. *Clin Immunol* 2007;122:220-8.
14. Boehmer ED, Meehan MJ, Cutro BT i wsp. Aging negatively skews macrophage TLR2- and TLR4-mediated proinflammatory responses without affecting the IL-2-stimulated pathway. *Mech Ageing Dev* 2005;126:1305-13.
15. Franceschi C, Capri M, Monti D i wsp. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
16. Kong KF, Delroux K, Wang X i wsp. Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile Virus in the elderly. *J Virol* 2008;82:7613-23.
17. Stout-Delgado HW, Yang X, Walker WE i wsp. Aging impairs IFN regulatory factor 7 up-regulation in plasmacytoid dendritic cells during TLR9 activation. *J Immunol* 2008;181:6747-56.
18. Brown KL, Wathne GJ, Sales J i wsp. The effects of host age on follicular dendritic cell status dramatically impair scrapie agent neuroinvasion in aged mice. *J Immunol* 2009;183:5199-207.
19. Panda A, Qian F, Mohanty S i wsp. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol* 2010; 184:2518-2527.
20. Agrawal A, Tay J, Ton S i wsp. Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J Immunol* 2009;182:1138-45.
21. Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Malavolta M. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *J Clin Immunol* 2009;29:416-25.
22. Mariani E, Neri S, Cattini L i wsp. Effect of zinc supplementation on plasma IL-6 and MCP-1 production and NK cell function in health elderly: interactive influence of +647 MT1a and -174 IL-6 polymorphic alleles. *Exp Gerontol* 2008;43:462-71.
23. Faunce DE, Palmer JL, Paskowicz KK i wsp. CD1d-restricted NKT cells contribute to the age-associated decline of T cell immunity. *J Immunol* 2005;175:3102-9.
24. Stout-Delgado HW, Du W, Shirali AC. Aging promotes neutrophil-induced mortality by augmenting IL-17 production during viral infection. *Cell Host Microbe* 2009;6:446-56.
25. Haynes L, Swain SL. Why aging T cells fail: implications for vaccination. *Immunity* 2006;24:663-6.
26. Hogg A.E., Parsons K., Taylor G. i wsp. Characterization of age – related changes in bovine CD8⁺ T-cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2011;140:47-54.
27. Kim HR, Hong MS, Dan JM. Altered IL-7R α expression with aging and the potential implications of IL-7 therapy on CD8⁺ T cell immune responses. *Blood* 2006;107:2855-62.
28. Czesnikiewicz-Guzik M, Lee WW, Cui D i wsp. T cell subset – specific susceptibility to aging. *Clin Immunol* 2008;127:107-18.
29. Messaoudi I, Warner J, Fischer M i wsp. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates. *PNAS* 2006;103:19448-19453.
30. Guerretaz LM, Johnson SA, Cambier JC. Acquired hematopoietic stem cell defects determine B-cell repertoire changes associated with aging. *Proc Natl Sci USA* 2008;105:11898-902.
31. Ademokun A, Wu YC, Dunn-Walters DK. The ageing B cell population: composition and function. *BioGerontology* 2010;11:125-37.
32. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A i wsp. A double-negative (IgD-CD27⁻) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly people. *Mech Ageing Dev* 2009;130:681-90.