

# Immunostarzenie – wpływ procesu starzenia na komponenty układu immunologicznego

## *Immunoaging – impact of aging on the components of the immune system*

**Magdalena Klaudia Jabłońska**

Zakład Zdrowia i Środowiska, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

### Streszczenie

*Konsekwencją niewydolności układu immunologicznego pojawiającej się z wiekiem jest aktywacja i pojawienie się przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu, wywołanego kilkukrotnym wzrostem stężenia krążących w krwioobiegu cytokin prozapalnych, markerów stanu zapalnego a także białek ostrej fazy. Łagodne stany zapalne mogą indukować procesy starzenia i być przyczyną wielu chorób występujących u osób starszych. Celem pracy jest przegląd literatury dotyczącej starzenia się układu immunologicznego, charakterystyka procesu oraz konsekwencje zdrowotne pojawiające się wraz z wiekiem. Wraz z wiekiem pogarsza się odpowiedź immunologiczna organizmu zarówno humoralna, jak i komórkowa, a działalność antygenów prowadzi do progresywnej aktywacji makrofagów oraz komórek zależnych w większości narządów i tkanek, co skutkuje zaburzeniem homeostazy organizmu. Niewydolność układu immunologicznego zwiększa ryzyko chorób, głównie chorób autoimmunologicznych, nefrologicznych, onkologicznych, reumatoidalnych chorób układu krążenia. (Gerontol Pol 2013, 4, 143-147)*

**Słowa kluczowe:** proces starzenia, układ immunologiczny, limfocyty B, limfocyty T, przewlekły stan zapalny

### Abstract

*Age-related changes of the immune system is characterized by activation and appearance of chronic, mild inflammation caused by increased levels of pro-inflammatory cytokines, markers of inflammation and acute-phase proteins in circulation. Mild inflammation may induce aging and cause many diseases in the elderly. Aim of this article is to review the literature on aging of the immune system, characteristics of this process and health consequences that appear with progressing age. With age, humoral and cellular response of the immune system declines and activity of antigens leads to the progressive activation of macrophages and dependent cells in most organs and tissues, which results in disturb of homeostasis of the organism. Failure of the immune system increases risk of diseases, especially autoimmune diseases, nephrological diseases, cancer, rheumatoid diseases, and cardiovascular diseases. (Gerontol Pol 2013, 4, 143-147)*

**Key words:** aging process, the immune system, lymphocyte B, lymphocyte T, chronic inflammation

### Wstęp

Jednym z najważniejszych elementów procesu starzenia organizmu jest starzenie się układu immunologicznego. Starzenie rozpoczyna się na poziomie molekularnym, kiedy nawarstwia się jednocześnie wiele uszkodzeń, a także nieodwracalnych zmian w obrębie komórek, tkanek i narządów. Efekty tych procesów dotyczą szczególnie układu odpornościowego. Wraz z wiekiem pogarsza się odpowiedź immunologiczna organizmu

zarówno humoralna, jak i komórkowa. Wzrost występowania białek o zmienionej strukturze powstałych na skutek nieprawidłowej biosyntezy, będącej efektem pogarszającej się wraz z wiekiem odpowiedzi immunologicznej, powoduje, że organizm traktuje je jako obce antygeny, natomiast częste mutacje genów limfocytach B i T upośledzają funkcje tych komórek. W efekcie zaistnienia tych uszkodzeń nasilają się reakcje autoimmunologiczne, a co za tym idzie procesy degeneracyjne narządów, prowadzące między innymi do pojawienia się

zmian nowotworowych wywołanych ograniczoną eliminacją komórek zmienionych antygenowo.

Odpowiedzią układu odpornościowego na zachodzące w organizmie zmiany wywołane m.in. przez infekcje, brak aktywności fizycznej prowadzący do powstania chorób metabolicznych, stres oraz proces starzenia, jest stan zapalny. Przewlekły stan zapalny towarzyszy chorobom układu oddechowego np. astmie, chorobom neurologicznym, np. stwardnienie rozsiane, chorobom autoimmunologicznym, chorobom układu krążenia i wielu innym. W wyniku występującego w organizmie stanu zapalnego, układ immunologiczny jest stale pobudzany do produkcji czynników regulujących mechanizmy obronne, jakimi są przede wszystkim interleukina – 6, czynnik martwicy nowotworu (ang. TNF –  $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor) czy białko C – reaktywne (ang. CRP – C reactive protein). Nadwyrężenie możliwości układu immunologicznego prowadzi do jego niewydolności, która pogłębia się wraz z wiekiem [1].

Niewydolność układu immunologicznego jest czynnikiem powodującym zwiększoną nadwrażliwość na infekcje, za co odpowiedzialne są niewystarczająco intensywne i efektywne reakcje na czynniki mitogenne. Zazwyczaj każdy antygen pobudza do proliferacji niewielki odsetek nie przekraczający 1% określonej populacji limfocytów, natomiast pojawienie się czynników mitogennych znacznie zwiększa ich liczbę [2].

Choroby infekcyjne, autoimmunologiczne, nowotworowe, obciążenie psychiczne czy zaburzenia hormonalne, oddziałują negatywnie na układ immunologiczny, powodując jego osłabienie i upośledzenie wielu jego funkcji, na przykład poprzez natężenie czynników immunosupresyjnych. Zmiany w zakresie komórek układu odpornościowego przejawiają się przede wszystkim zwiększoną apoptozą komórkową, limfocyty B wraz z wiekiem zmniejszają zdolność syntezy przeciwciał, zmniejsza się także pula limfocytów T naiwnych, komórki fagocytyczne tracą stopniowo zdolność zabijania wewnątrzkomórkowego i fagocytozy [3].

## Material i metody

Przedmiotem analizy były publikacje zindeksowane w bazie PubMed oraz publikacje wyszukane za pomocą Google Scholar. Przeanalizowano artykuły, które opublikowano w latach 1997, 2001, 2003, 2005 – 2008, 2010 – 2011. Bazę przeszukano stosując następujące frazy oraz słowa klucze: “aging of immune system”, “aging lymphocyte T”, “aging lymphocyte B”, “chronic inflammation”, “diseases of elderly people”, “failure of immune system”, “risk factors in elderly”, “immunoaging”, “immunosenescence”. Analizowano publikacje pełno-

tekstowe w języku polskim oraz angielskim. Powoływano się także na pozycje wskazane przez autorów zidentyfikowanych publikacji.

**Odporność komórkowa**, polega na bezpośrednim atakowaniu patogenów przez limfocyty [1].

**Odporność humoralna**, polega na wytwarzaniu przez limfocyty specyficznych przeciwciał, których zadaniem jest niszczenie komórek patogennych [1].

**Limfocyty T** to komórki prekursorowe, produkowane w czerwonym szpiku kostnym, które następnie dojrzewają w grasicy. Z grasicy transportowane są do krwi obwodowej i narządów limfatycznych. Biorą udział w komórkowej odpowiedzi immunologicznej [4].

**Limfocyty B** to komórki układu immunologicznego wytwarzane w szpiku kostnym. Różnicują się na komórki plazmatyczne i komórki pamięci. Uczestniczą w humoralnej odpowiedzi immunologicznej [5].

**Czynniki mitogenne** zwane aktywatorami poliklonalnymi, to związki chemiczne lub inne substancje indukujące mitozę komórek, obejmującą szczególnie komórki układu odpornościowego [2].

## Starzenie się elementów układu immunologicznego

Immunologiczna teoria starzenia wskazuje przede wszystkim na upośledzenie pamięci immunologicznej limfocytów, a co za tym idzie systemu immunologicznego, który nie jest w stanie skutecznie bronić organizmu przed drobnoustrojami oraz rozwojem chorób. Własne komórki stają się dla organizmu obce, indukując w ten sposób niebezpieczne procesy autodestrukcyjne.

Charakterystyczne procesy występujące w obrębie układu immunologicznego pojawiające się wraz z wiekiem, nierozdzielnie związane ze specyficznymi komórkami jakimi są limfocyty T i B, stanowią obecnie jeden z głównych obiektów badań naukowych.

### Limfocyty T

Długotrwałe wystawienie na działanie nadmiaru antygenów jakiego jesteśmy poddawani całe życie, skutkuje stopniowym zmniejszaniem się liczby dziewiczych limfocytów T, które pełnią główną rolę w swoistej immunologicznej odpowiedzi komórkowej, a ograniczenie czynników obronnych przed infekcjami szczególnie wirusowymi występuje po 65 roku życia [6]. Wraz z wiekiem

spada liczebność najwcześniejszych grasiczych prekursorów limfocytów T, następują także zmiany w puli naiwnych limfocytów T [7]. Limfocyty T są rodzajem komórek, których czynności podczas postępującego procesu starzenia ulegają znacznemu upośledzeniu, głównie przez zanikanie grasicy, która jest centralnym narządem limfatycznym odpowiedzialnym za dojrzewanie limfocytów T. Limfopoza to proces przebiegający w grasicy i zapewniający odpowiednią pulę limfocytów T, które opuszczając ją są komórkami dziewiczymi zwanymi naiwnymi. Dziewicze limfocyty T zasiedlają narządy obwodowe, gdzie stają się populacją komórek efektorowych bądź komórkami pamięci zaraz po zadziałaniu antygenowego bodźca [8]. Efektem zanikania grasicy jest osłabienie limfopozy, na co wpływa spadek stężenia interleukiny – 7 (IL – 7), która jest odpowiedzialna za rozwój i dojrzewanie wczesnych prekursorów limfocytów T [9]. U młodych ludzi liczba prekursorów stale się odnawia, natomiast zmniejszająca się ich ilość (nawet o ponad 80%), u osób starszych powoduje obniżenie się zdolności regeneracyjnych, a co za tym idzie mniejszą siłę do walki z czynnikami wywołującymi infekcję, szczególnie z tymi, z którymi organizm ma kontakt po raz pierwszy.

Ponadto limfocyty T u osób starszych powstają głównie poprzez podział już istniejących, a nie jak u osób młodych w wyniku procesów tworzenia w grasicy, przez co zmniejsza się różnorodność limfocytów T, a to z kolei utrudnia reakcję w przypadku pojawienia się nowego antygeny, z którym w ciągu swojego życia dana osoba nie miała kontaktu [10]. Z tego powodu wszelkie dysfunkcje organizmu wyrażające się stanami patologicznymi, w wyniku których dochodzi do uszkodzenia limfocytów T, jak np. agresywne leczenie chorób nowotworowych – chemioterapia, radioterapia, czy też zakażenie wirusem HIV prowadzą u osób po 65 roku życia do bardzo ciężkich następstw i powikłań [11].

Dysfunkcja limfocytów T pomocniczych typu 1 (Th1) polega na zmniejszonym wydzielaniu cytokin takich jak interleukina – 2 (IL – 2), interleukina – 3 (IL – 3), czynnik martwicy nowotworu –  $\beta$  (TNF –  $\beta$ ), interferon –  $\gamma$  (INF –  $\gamma$ ), których fizjologiczna funkcja to przede wszystkim stymulowanie cytotoksyczności limfocytów. Szczególnie spadek stężenia IL – 2 ma dla organizmu bardzo duże znaczenie, ponieważ jest ona odpowiedzialna za aktywność limfocytów T regulatorowych. Jej rola polega także na stymulacji proliferacji limfocytów B i komórek NK (ang. natural killer cells) – mających zdolność do rozpoznawania i niszczenia komórek zmienionych patologicznie, włączając w to komórki uszkodzone, zmienione nowotworowo, zakażone wirusem, opłaszczone Z przeciwciałami lub obce gatunkowo

[12, 13] oraz ochronie przed autoimmunizacją. drugiej strony interleukiny IL – 4, IL – 5, IL – 10, IL – 13 wydzielane przez limfocyty T pomocnicze typu 2 (Th2) nie zmieniają swojego stężenia, niekiedy nawet zwiększa się ich ilość. W tym przypadku ważny jest fakt, iż IL – 10 wykazuje działanie supresorowe poprzez hamowanie powstawania limfocytów Th1 oraz produkcji cytokin dla nich charakterystycznych. Oddziałuje również na inne komórki immunokompetentne, co prowadzi do osłabienia komórkowej odpowiedzi immunologicznej, a także odpowiedzi zapalnej [13, 14].

### **Limfocyty B**

W szpiku kostnym dojrzewają limfocyty B, które pełnią bardzo ważną rolę w odporności nabytej, a częściowo wrodzonej. Podstawowe dowody wiążące się z wpływem wieku na początkowe etapy rozwoju limfocytów B otrzymane zostały na podstawie badań na zwierzętach [15]. Dane pochodzące z badań z udziałem ludzi także wskazują na oddziaływanie wieku na subpopulacje limfocytów B na obwodzie, wykazują bowiem, że znacznie spada ilość limfocytów B odpowiedzialnych za produkcję wysokospecyficznych przeciwciał, natomiast liczba limfocytów B, które produkują niskospecyficzne przeciwciała o również niskim powinowactwie rośnie. Dodatkowo spada również liczba limfocytów B pamięci [16]. Większość autorów twierdzi, iż jest to spowodowane spadkiem liczby wczesnych prekursorów komórek B, za co prawdopodobnie odpowiada „jakość” krwiotwórczych komórek macierzystych, w których na poziomie molekularnym zauważalne są dysfunkcje związane z ekspresją genów specyficznych dla linii mieloidalnej i limfoidalnej. Podkreślić należy, iż w przypadku osób w starszym wieku promowana jest linia mieloidalna [17]. Większość komórek wywodzi się z nieodróżnionych macierzystych komórek hemopoetycznych tzw. komórek pnia (ang. HSC – haemopoietic stem cells). U płodu są one obecne początkowo w woreczku żółtkowym, a następnie w wątrobie, śledzionie i szpiku. Po urodzeniu znajdują się tylko w szpiku. Komórki te pod wpływem czynników mikrośrodowiskowych, między innymi interakcji między komórkami zrębu i działania cytokin, różnicują się w kierunku czterech linii komórkowych: linia mieloidalna, na drodze której wykształcają się fagocyty jednojądrzaste lub granulocyty, zaś komórki linii limfoidalnej różnicują się w limfocyty. Oprócz tego wyróżnia się linię erytroidalną oraz linię megakariocytową [18]. W konsekwencji tych procesów naturalnie spada ilość prekursorów całej puli limfocytów. Dodatkowo, komórki budujące podścielisko szpiku kostnego są stopniowo zastępowane przez komórki

tłuszczowe, a to z kolei wiąże się z obniżeniem wydolności szpiku spowodowanym brakiem zdolności do wytwarzania czynników wzrostu oraz cytokin, których zadaniem jest m.in. różnicowanie i dojrzewanie poszczególnych linii komórkowych. Dominacja linii mieloidalnej w różnicowaniu się komórek układu odpornościowego prowadzi do wzrostu liczby makrofagów wydzielających cytokiny o właściwościach prozapalnych, co niekorzystnie wpływa na komórki progenitorowe (komórki macierzyste prekursorowe zawarte w szpiku kostnym, dające początek komórkom krwi linii granulocytarnej, czyli granulocytom i makrofagom) [11].

W momencie gdy układ immunologiczny zwiększa liczbę produkowanych przeciwciał, charakteryzujących się zmniejszonym powinowactwem do obcych antygenów widoczny jest wzrost ilości przeciwciał, które reagują na własne antygeny. Zaburzenie produkcji auto-przeciwciał oraz cytokin i ich funkcji jaką jest regulacja mechanizmów chroniących przed procesami autoimmunologicznymi, prowadzi do podatności na czynniki prowadzące do rozwoju chorób z autoagresji wśród osób starszych [19]. Mimo, że badania i uzyskane z nich dane nie wskazują na znaczny wzrost liczby osób w wieku starszym cierpiących na choroby związane z autoagresją, występuje ryzyko prawdopodobnego szkodliwego wpływu autoprzeciwciał układowych na tkanki i narządy. Jako argument wysuwa się tu otrzymywany odmienny obraz kliniczny chorób autoimmunologicznych u ludzi starszych, co stanowi utrudnienie w przypadku diagnozy i późniejszego leczenia tych schorzeń [20].

Wraz z wiekiem stężenie wytwarzanych przeciwciał maleje i pojawiają się deficyty, które powodują brak większej skuteczności szczepionek podawanych ludziom w wieku starszym. Zjawisko to wskazuje na znaczące zmiany jakie zachodzą w organizmie, które dotyczą liczebności puli limfocytów B, co zaburza ich bardzo ważne dla utrzymania dobrego zdrowia funkcje prezentacji antygeny limfocytom T, a co najważniejsze upośledzeniu ulegają procesy produkcji przeciwciał, które reagują i chronią organizm w momencie pojawienia się w nim obcych antygenów.

Pojawienie się przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu powstającego na skutek postępującej wraz z wiekiem degeneracji elementów układu immunologicznego, indukowane jest także poprzez antagonistyczne działanie komórek Th1 i Th2. Aktywacja mechanizmów kompensacyjnych objawiających się w postaci zwiększonych stężeń innych mediatorów nasila się w efekcie zauważalnego równoczesnego spadku wydzielania cytokin charakterystycznych dla komórek typu

Th1 i wzrostu wydzielania tych związków specyficznych dla komórek Th2 [21].

## Podsumowanie

Starzenie elementów układu odpornościowego określana jest terminem immunostarzenia. Proces starzenia się komórek efektorowych układu immunologicznego jakimi są limfocyty nie jest jeszcze dobrze poznany, dlatego istnieje tak wiele rozbieżności w poglądach na temat starzenia układu immunologicznego. Należy wierzyć, że prowadzone badania dotyczące dokładnego poznania i zrozumienia procesów starzenia się limfocytów oraz ich wpływu na występowanie i przebieg chorób, pozwolą w przyszłości uzyskać niezbędne informacje na ten temat, a to z kolei przyczyni się do zrozumienia istoty procesu starzenia, a w konsekwencji pozwoli na efektywne zapobieganie występowaniu chorób i ich leczenie.

Konsekwencje starzenia się układu immunologicznego objęte są również osoby zdrowe. Z tego powodu bardzo ważne jest by jednym z priorytetów stało się zapobieganie schorzeniom pojawiającym się wraz z wiekiem, po to by metody leczenia i profilaktyki minimalizowały efekty tych chorób. Jest to ważne tym bardziej, że zjawisko demograficzne jakim jest starzenie się społeczeństwa jest coraz powszechniejsze, widoczne zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się ekonomicznie. Według najnowszych statystyk szacuje się, że w 2050r. mediana wieku będzie o 10 lat wyższa niż w roku 2000. Obecnie co 5 mieszkańców Europy zaliczany jest do populacji osób starszych, a wg prognoz demograficznych – w połowie XXI wieku będzie to już co 3 osoba. W Polsce natomiast co 6 osoba, to osoba w wieku podeszłym. Perspektywa tak dużego wzrostu populacji ludzi starszych musi budzić w osobach odpowiedzialnych za funkcjonowanie społeczeństwa potrzebę przygotowania się na to zjawisko [22].

Nie można zapobiec procesom starzenia się, które w przypadku człowieka rozpoczynają się dość wcześnie, jednak mimo to można wpłynąć na jakość tego procesu i tempo jego przebiegu. Powszechnie za proces starzenia obwinia się przede wszystkim czynniki genetyczne, jednak wielu autorów wskazuje na główną rolę czynników środowiskowych w procesie starzenia, indukujących działanie układu immunologicznego, co z kolei ściśle wiąże się z jakością stanu naszego organizmu. Bardzo ważna jest więc identyfikacja tych czynników, których w obecnych czasach jest bardzo wiele oraz profilaktyka dążąca do zmniejszenia narażenia. Wiedza na temat narażenia pozwoli na opracowanie i wdrożenie specjalistycznych programów profilaktycznych, zarówno dla

ludzi starszych, jak i młodych. W perspektywie dynamicznie rozwijającego się świata, charakteryzującego się również wzrostem występowania nowych czynników ryzyka, działania te pozwolą ograniczyć niepełnosprawność oraz liczbę zgonów z powodu chorób immunologicznych pojawiających się wraz z wiekiem, a przede wszystkim przyczynią się one do poprawy jakości życia chorych.

### Konflikt interesów

Brak.

Podziękowania dla dr hab. Grażyny Jasińskiej, prof. UJ za pomoc merytoryczną i wsparcie podczas przygotowywania artykułu.

### Piśmiennictwo

1. Freitas A.A., de Magalhaes J.P. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutat Res.* 2011; 728: 12 – 22.
2. Youngson R. Collins. Słownik Encyklopedyczny. Medycyna RTW. 1997; ISBN 83-86822-53-8.
3. Stankiewicz W., Barmuta – Stasiak A. Starzenie się układu odpornościowego, *Pol. Merk. Lek.* 2011; 179: 377 – 380.
4. Dardalhon V. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells.. *Nat Immunol.* 2008; 9 (12): 1347-55.
5. Yang J., Reth M. Oligomeric organization of the B-cell antigen receptor on resting cells. *Nature.* 2010; 467(7314): 465-9.
6. Stankiewicz W., Stasiak – Barmuta A. Starzenie się układu odpornościowego. *Pol Merkur Lekarski.* 2011; 30: 377 – 380.
7. Lazard L., Jenewein B., Wolf A.M., et al. Age – related loss of naive T cells and dysregulation of T – cell/ B – cell interactions in human lymph nodes. *Immunology.* 2005; 114: 37 – 43.
8. Hakim F.T., Gress R.E. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens.* 2007; 70: 179 – 189.
9. Aspinall R., Pitts D., Lapenna A., et al. Immunity in the elderly: the role of thymus. *J Comp Pathol.* 2010; 142: 111- 115.
10. Cicin – Sain L., Messaoudi I., Park B., et al. Dramatic increase in naive T cell turnover is linked to loss of naive T cells from old primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 19960 – 19965.
11. Woodland D.L., Blackman M.A. Immunity and age: living in the past? *Trends Immunol.* 2006; 27: 303 – 307.
12. Caligiuri M.A. Human natural killer cells. *Blood.* 2008; 112: 461- 469.
13. McCullough K.C., Summerfield A. Basic concepts of immune response and defense development. *ILAR J.* 2005; 46: 230 – 240.
14. Jałocha – Kaczka A., Żebrowska A., Waszczykowska E. Rola limfocytów T regulatorowych w patogenezie wybranych chorób pęcherzowych. *Przeegl Dermatol.* 2011; 98: 295 - 301.
15. Stephan R.P., Lill – Elghanian D.A., Witte P.L. Development of B – cells in aged mice: decline in the ability of pro – B cells to respond to IL – 7 but not to other growth factors. *J Immunol.* 1997; 158: 1598 - 1609.
16. Colonna – Romano G., Bulati M., Aquino A., et al. B cells in the aged: CD27, CD5, and CD40 expression. *Mech Ageing Dev.* 2003; 124: 389 – 393.
17. Mehr R., Melamed D. Reversing B – cell aging. *Aging.* 2011; 4: 428 – 443.
18. Jędrasiak U., Kępińska M. Rola makrofagów w reakcjach immunologicznych okresu okołoporodowego. *Nowa Pediatria.* 2001; 4: 26-29.
19. Ademokun A., Wu Y – Ch., Dunn – Walters D. The ageing B cell population: Composition and function. *Biogerontology.* 2010; 11:125 - 137.
20. Ramos – Casals M., Garcia – Carasco M., Brito MP., et al. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus.* 2003; 12:341 - 355.
21. Marti A., Marcos A., Martinez J.A. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev.* 2001; 2:131 - 140.
22. Kancelaria Senatu – Biuro Analiz i Dokumentacji. Starzenie się społeczeństwa polskiego i jego skutki. 2011; Opracowania tematyczne OT – 601:3.