

Received: 09.09.2019  
Accepted: 05.05.2020  
Published: 08.07.2020

# Starzenie się układu immunologicznego i jego konsekwencje dla zdrowia

## Immunological aging and clinical consequences

Anna Tylutka, Agnieszka Zembroń-Łacny

Katedra Fizjologii Stosowanej i Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

### Streszczenie

Starzenie się układu odpornościowego, określane terminem immunosenescencji (immunosenescence), jest procesem postępującym i nieodwracalnym obejmującym obniżenie liczby dziecięcych limfocytów T i limfocytów B, aktywności cytotoksycznej komórek NK oraz zaburzenia równowagi pro- i przeciwzapalnej poprzez zmiany wytwarzania IL-2, -4, -6, -10, -17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i in. Z wiekiem nasila się autoimmunizacja i uogólniony stan zapalny z jednoczesnym deficytem immunologicznym, zwiększając podatność na choroby infekcyjne, obniżając reaktywność na szczepienia profilaktyczne, zachorowalność na choroby autoimmunologiczne. Zwiększa się ryzyko infekcyjnych powikłań urazów, zaostrzają się objawy chorób przewlekłych z niedostateczną reakcją na obecność komórek nowotworowych. Od lat na podstawie analizy częstotliwości zakażeń wirusowych i bakteryjnych, wskaźników immunologicznych i zapalenia podejmowane są próby opracowania profilu odpornościowego ryzyka (immune risk profile, IRP) oraz skutecznych metod profilaktyki zaburzeń funkcji układu immunologicznego i przedłużenia sprawności funkcjonalnej osób starszych.

Słowa kluczowe:

immunosenescencja • limfocyty T • limfocyty B • komórki NK • profil odpornościowego ryzyka

### Summary

Immunosenescence is defined as the changes in the immune system associated with age. It is a progressive and irreversible process involving a decrease in the number of naïve T and B cells, NK cells cytotoxic and activity, and disruption of pro and anti-inflammatory balance by altering the production of IL-2, -4, -6, -10, -10, TNF- $\alpha$ , interferon  $\gamma$  and others. With age there is an increase in autoimmunity and generalized inflammation with simultaneous immunodeficiency, which results in greater susceptibility to infectious diseases, a decrease in reactivity to prophylactic vaccinations, the incidence of autoimmune diseases, and increased risk of infectious injury complications, exacerbation of symptoms of chronic diseases and an insufficient response to the presence of cells cancer. For years, based on the analysis of the frequency of viral and bacterial infections, immunological indicators and inflammation, attempts have been made to develop the immune risk profile (IRP) and effective methods of preventing disorders of the immune system and prolonging the functional capacity of the elderly.

Keywords:

immunosenescence • T lymphocytes • B lymphocytes • NK cells • immune risk profile

|                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| <b>GICID</b>       | 01.3001.0014.3054         |
| <b>DOI:</b>        | 10.5604/01.3001.0014.3054 |
| <b>Word count:</b> | 6319                      |
| <b>Tables:</b>     | 5                         |
| <b>Figures:</b>    | 1                         |
| <b>References:</b> | 80                        |

**Adres autorki:** mgr Anna Tylutka, Katedra Fizjologii Stosowanej i Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra, e-mail: a.tylutka@cm.uz.zgora.pl

**Wykaz skrótów:** **AD** – choroba Alzheimera (Alzheimer’s disease), **AGT1R** – receptor angiotensyny II typu 1 (angiotensin II type 1 receptor), **CD** – antygen różnicowania powierzchniowego (cluster of differentiation), **BCL-2** – rodzina endogennych białkowych regulatorów apoptozy (B cell leukemia/lymphoma 2), **CMV** – wirus cytomegalii (cytomegalovirus), **DN** – komórki podwójnie negatywne (double negative cells), **DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid), **DP** – komórki podwójnie pozytywne (double positive cells), **ETP** – wczesne komórki pregenitorowe limfocytów T (earliest thymic progenitors), **HSC** – hematopoetyczne komórki macierzyste (hematopoietic stem cell), **IFN-γ** – interferon gamma (interferon gamma), **IL-1β, -2, -4, -5, -6, -7 -10, -17, -23** – interleukiny IL-1β, -2; -4, 5, -6, -7, -10, -17, 23), **IRP** – profil odpornościowego ryzyka (immune risk profile), **KIR** – immunoglobulinopodobny receptor komórki cytotoksycznej (killer cell immunoglobulin-like receptors), **LIR** – immunoglobulinopodobne receptory leukocytów (leukocyte immunoglobulin-like receptor), **mCRP** – monomeryczna postać białka C-reaktywnego (monomeric C-reactive protein), **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex), **MIP1α** – białko zapalne 1α makrofagów (macrophage inflammatory protein 1α), **MM** – szpiczak mnogoci (multiple myeloma), **NCR** – receptory naturalnej cytotoksyczności (natural cytotoxicity receptors), **nCRP** – natywna postać białka C-reaktywnego (native C-reactive protein), **NK** – komórki naturalni zabójcy (natural killer cell), **NKG2C** – receptor aktywujący znajdujący się na komórkach NK (killer cells lectin-like receptor C2), **NKG2D** – receptor aktywujący znajdujący się na komórkach NK (killer cell lectin-like receptor, subfamily K, member 1), **NKp30** – receptor naturalnej cytotoksyczności o właściwościach aktywujących NKp30 (natural cytotoxicity receptor p30), **NKp46** – receptor naturalnej cytotoksyczności o właściwościach aktywujących NKp46 (natural cytotoxicity receptor p46), **NO** – tlenek azotu (nitric oxide), **ONOO<sup>-</sup>** – nadtlenoazotyn (peroxynitrite), **PBMC** – jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell), **PD** – choroba Parkinsona (Parkinson’s disease), **PGI2** – prostacyklina (prostacyclin), **RANTES** – chemokina β syntetyzowana przez limfocyty T (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis), **TCM** – niespolaryzowane komórki centralnej pamięci limfocytów T (central memory T cells), **TCR** – receptor limfocyta T (T cells receptor), **TEC** – komórki nabłonkowe grasicy (thymic epithelial cells), **TEM** – spolaryzowane komórki T z pamięcią efektorową (effector memory T cells), **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor β), **Th1, Th2, Th17** – limfocyty T pomocnicze Th1, -2, -17 (T helper cells), **TLR** – receptory Toll podobne (Toll like receptor), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor), **Treg** – komórki T regulatorowe (regulatory T cells), **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule), **VLA-4** – antygen 4 powierzchniowy limfocytów (very late antigen-4).

## WPROWADZENIE

Zjawisko starzenia się populacji to problem demograficzny dotyczy społeczeństw Europy, a także innych wysoko rozwiniętych krajów świata. W ciągu najbliższych trzydziestu lat, liczba osób młodych będzie się zmniejszać, natomiast liczba wymagających wsparcia i opieki osób starszych stale rosnać. Szacuje się, że liczba osób powyżej 60. roku życia podwoi się z 901 milionów w 2015 r. do 2,1 miliarda w 2050 r. [59]. Starzenie się (senescence) jest złożonym procesem fizjologicznym obejmującym zmiany liczby, struktury i funkcji komórek oraz macierzy pozakomórkowej, pogarsza-

jąc sprawność czynnościową tkanek i narządów. Jedną z teorii starzenia zakłada, że komórki przestają się dzielić z powodu tzw. starzenia replikacyjnego, które jest wynikiem skracania telomerów. Komórki mogą również ulegać starzeniu niereplikacyjnemu na skutek zaburzeń mechanizmów epigenetycznych (acetylacji, metylacji, deacetylacji, ubikwitynacji), upośledzenia zdolności naprawy DNA, mutacji somatycznych, uszkodzeń wywołanych przez reaktywne formy tlenu i azotu oraz nagromadzenia zmienionych strukturalnie białek z powodu obniżenia aktywności proteasomów [28]. W latach 60. ub.w. amerykański gerontolog Roy Walford wprowadził termin starzenie immunologiczne (immunosenescence).

scence), opierając się na pewnego rodzaju paradoksie obserwowanym u starszych osób, tj. nasileniu autoimmunizacji i przewlekłego ponadprogowego stanu zapalnego z jednoczesnym deficytem immunologicznym. Późniejsze badania kliniczne potwierdziły słuszność koncepcji Walforda, że proces starzenia człowieka jest wynikiem zmian we właściwościach komórek immunologicznych i nieprawidłowo zachodzących procesów odpornościowych [tab. 1; 26]. Najważniejszymi cechami immunosenescencji jest obniżenie liczby dziewiczych limfocytów T, limfocytów B i zmniejszenie różnorodności występujących na ich powierzchni receptorów. Powoduje to słabszą odpowiedź immunologiczną, obniża miana wytwarzanych przeciwciał i uwalnianie interferonu przez plazmacytoidalne komórki dendrytyczne. Procesy te osłabiają odporność na zakażenia wirusowe i bakteryjne oraz zwiększają syntezę mediatorów reakcji zapalnej, powodując stały stan zapalny u starszych osób (inflammaging) [49, 53]. Z wiekiem nie zaobserwowano zmian całkowitej liczby komórek należących do odporności nieswoistej jak neutrofile, monocyty/makrofagi, ale wykazano zmniejszoną różnorodność w ich subpopulacjach i wrażliwość na apoptozę oraz spadek aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej m.in. przez zmniejszone wytwarzanie tlenku azotu (NO<sup>•</sup>) i nadtlenoazotynu (ONOO<sup>-</sup>). Wykazano wzrost liczby komórek NK (natural killer T cells), ale osłabienie ich cytotosycznej aktywności przez redukcję syntezy proteaz serynowych, takich jak granzymy i perforyny. Obniża to zdolność naciekania przez neutrofile i makrofagi uszkodzonej tkanki i wydłuża czas gojenia, zwiększając ryzyko infekcyjnych powikłań urazów, zaostrzenia objawów chorób przewlekłych oraz niedostateczną reakcją na obecność komórek nowotworowych [17, 36]. W ostatnich latach zwrócono także uwagę na związek immunosenescencji z zaburzeniem mechanizmów epigenetycznych (epigenetic age). Z wiekiem zmienia się wzór metylacji DNA oraz stężenie acetylacji białek histonowych w populacji limfocytów T CD8<sup>+</sup> i limfocytów Treg wyizolowa-

nych z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (peripheral blood mononuclears cells, PBMCs), a to może być przyczyną wzrostu ryzyka rozwoju chorób przewlekłych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelit, cukrzyca typu 2 czy stwardnienie rozsiane [32, 38].

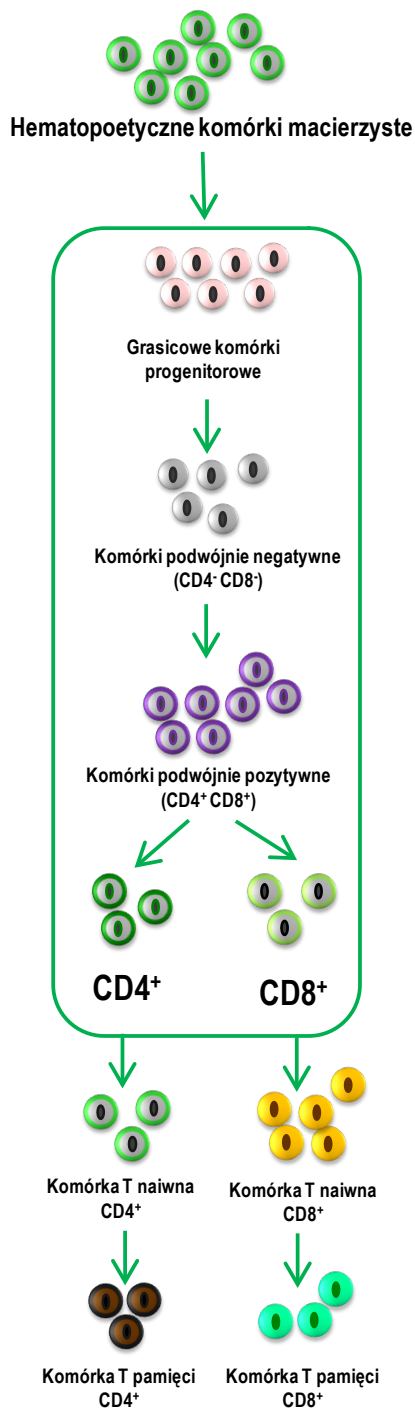
Poznanie zależności między starzeniem się organizmu a właściwościami komórek immunologicznych jest istotne dla zrozumienia zwiększonej podatności osób po 65. roku życia na choroby zakaźne i infekcyjne, zachorowalności na choroby niezakaźne, np.: nowotwory, cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, choroby neurodegeneracyjne i choroby autoimmunologiczne [23].

## LIMFOCYTY

Limfocyty T są populacją komórek odporności swojej, których funkcja w procesie starzenia najbardziej ulega upośledzeniu, co jest związane z zanikiem grasicy około 3% rocznie do wieku średniego i około 1% rocznie przez resztę życia. Inwolucja grasicy redukuje syntezę IL-7 przez komórki nablónkowe grasicy niezbędnej do prawidłowego rozwoju i dojrzewania wczesnych prekursorów limfocytów T [45]. Zmniejsza to do 80% pulę dziewiczych limfocytów T oraz ich różnorodność we krwi obwodowej i tkankach limfatycznych u osób po 65. roku życia. Prekursory komórek T tworzone są w szpiku kostnym czerwonym z hematopoetycznych komórek macierzystych (hemapoeitic stem cell, HSC). W małych ilościach docierają początkowo do grasicy, gdzie po interakcji z nablónkiem powstają pierwsze grasicowe komórki progenitorowe (earliest thymic progenitors, ETP). Komórki przechodzą kolejne etapy dojrzewania – od komórek podwójnie negatywnych (double negative, DN) CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>, poprzez komórki podwójnie pozytywne (double positive, DP) CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, do komórek funkcjonujących jako komórki pojedynczo pozytywne CD4<sup>+</sup> lub CD8<sup>+</sup> [ryc. 1; 62].

**Tabela 1.** Zmiany właściwości komórek immunologicznych obserwowane u osób starszych [17]

| RODZAJ KOMÓREK | ZMIANY OBSERWOWANE Z WIEKIEM   |
|----------------|--|
| Limfocyty T    | zmniejszanie populacji komórek dziewiczych CD45RA CCR7+<br>wzrost populacji limfocytów pamięci CD45RO CCR7-<br>ograniczenie różnorodności receptorów antygenów, tzw. repertuar TCR (T cells receptor)<br>zwiększone uwalnianie cytokin zapalnych                                       |
| Limfocyty B    | zmniejszenie liczby komórek dziewiczych<br>wzrost subpopulacji komórek pamięci<br>wzrost liczby limfocytów B-1 CD5+ wytwarzających autoprzeciwciała<br>zaburzona interakcja między limfocytami T i B – zmniejszenie różnorodności przeciwciał<br>zaburzone profile reorganizacji genów |
| Komórki NK     | liczba komórek zwiększona<br>niezmieniona synteza receptorów TLR (Toll like receptor)<br>hamowanie syntezy cząsteczek kostymulujących<br>zahamowanie chemotaksji, endocytozy, wytwarzania reaktywnych form tlenu   |



Ryc. 1. Dojrzewanie i różnicowanie limfocytów T

Dalszy rozwój i nabywanie kompetencji przez limfocyty T odbywa się w grasicy. Mikrośrodowisko grasicy dostarcza podstawowych mediatorów proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych limfocytów T napływających ze szpiku kostnego. W dojrzewaniu limfocytów T uczestniczą komórki nabłonkowe grasicy (thymic epithelial cells, TEC) tworzące charakterystyczną organizację wewnętrzną z podziałem na specjalistyczne

obszary kory i rdzenia grasicy. Grasicca umożliwia rozwój immunokompetentnych komórek T, ale nie może ciągle uzupełniać nowych komórek progenitorowych. Widoczne z wiekiem dysproporcje w populacji limfocytów T są skutkiem zaniku grasicy, a właściwie zmniejszenia przestrzeni TEC i redukcji wytwarzania czynników grasiczo-hormonalnych, jak tyrozyny czy tymopoetyny. W wieku 70 lat TEC stanowi zaledwie 10% przestrzeni pierwotnej i jest zastępowana tkanką tłuszczową [17, 52].

Molekularne mechanizmy opisywanych zmian w grasicy nie są jeszcze dokładnie wyjaśnione. W 1984 r. Farr i wsp. [20] wskazali zależność między starzeniem się TEC ze zmniejszoną ekspresją cząsteczek układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex, MHC) a zmniejszonym wytwarzaniem tymopoetycznych cytokin. Badania Bendera i wsp. [5] oraz Malungu-angera i wsp. [45] wykazały, że fizjologicznemu starzeniu się towarzyszy spadek bezwzględnej liczby limfocytów T i komórek dziewiczych CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> oraz wzrost liczby limfocytów T pamięci. Zmienia się stosunek liczby limfocytów pomocniczych Th1 do Th2. Wzrost liczby subpopulacji limfocytów T pamięci wykazujących obniżenie ekspresji cząsteczki kostymulującej CD28 wymaganej do pełnej aktywacji limfocytów T osłabia odpowiedź immunologiczną. Skutkiem jest pojawienie się tzw. limfocytów anergicznyc, czyli niereagujących na stymulację antygenową zwłaszcza po 65. roku życia [45]. Pula limfocytów T dziewiczych CD4<sup>+</sup> zmniejsza się około 70. roku życia. Natomiast zdecydowanie wcześniej następuje spadek liczby komórek dziewiczych CD8<sup>+</sup> ze względu na ich większą wrażliwość na apoptozę [30, 73]. Nasiloną apoptozą w limfocytach T dziewiczych CD8<sup>+</sup> wiąże się z obniżeniem stężenia białka antyapoptotycznego bcl-2 i wzrostem proapoptotycznych białek – kaspazy-8 i kaspazy-3 [33, 56].

Limfocyty T pamięci CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> zróżnicowano na dwie subpopulacje. Pierwsza subpopulacja to niespolaryzowane komórki centralnej pamięci (central memory T cells, TCM), które wykazują ekspresję chemokiny CCR7 [29]. TCM uczestniczą w odpowiedzi na antygeny głównie we wtórnych narządach limfatycznych, stymulują komórki dendrytyczne i wydzielają IL-2 [37]. Druga subpopulacja to spolaryzowane komórki T z pamięcią efektorową (effector memory T cells, TEM), które utraciły zdolność ekspresji chemokiny CCR7 i mogą migrować do tkanek nielimfatycznych [29]. TEM odznaczają się dużą aktywnością proliferacyjną, wydzielają IFN-γ i IL-4 i IL-5 [37]. Dotąd nie wyjaśniono skutków zmian liczby subpopulacji komórek T obserwowanych w procesie starzenia układu immunologicznego. Pierwsi zaobserwowali zmiany populacji komórek T dziewiczych i TCM u osób starszych Pilarski i wsp. [58]. Autorzy wykazali, że liczba komórek TCM z ekspresją receptora CCR7 jest wyższa u starszych osób, podczas gdy liczba komórek CCR7 jest istotnie wyższa u młodych osób. Kang i wsp. [37] potwierdzili te badania, analizując zmiany populacji TCM, jak CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup> oraz populacji TEM, jak CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup> u zdrowych osób w wieku

65 lat lub więcej, stosując cytometrię przepływową. Komórki z ekspresją chemokiny CCR7<sup>+</sup> mają możliwość przekształcenia się w komórki pamięci efektorowej TEM, zapewniając ochronę przed patogenami. Zamiana komórek TCM CD4<sup>+</sup> na komórki TEM CD4<sup>+</sup> następuje kosztem obniżenia funkcji komórek TEM i osłabienia migracji w miejsce infekcji. Dysproporcje w opisywanych populacjach limfocytów T pamięci centralnej i efektorowej zdecydowanie przyczyniają się do osłabienia odpowiedzi immunologicznej u osób starszych [37].

### LIMFOCYTY B

Limfocyty B pochodzą z hematopoetycznych komórek macierzystych (hemapoeitic stem cell, HSC) znajdujących się w szpiku kostnym czerwonym. Z komórek HSC powstają komórki progenitorowe limfopoety, z których rozwijają się limfocyty T i B. Rozwój limfocytów B w szpiku jest procesem złożonym i dynamicznym obejmującym proliferację oraz selekcję komórek w mechanizmie apoptozy. Proces dojrzewania prekursorów limfocytów do komórek B z ekspresją immunoglobulin jest związany z antygenami różnicowania (CD10, CD19, CD 21, CD23, CD34, CD45). Jest kontrolowany przez czynniki transkrypcyjne, oddziaływanie z komórkami podścieliska szpiku przez cząsteczki adhezyjne (VCAM-1, VLA-4) i cytokiny (IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-7, TGF- $\beta$  i TNF- $\alpha$ ) [9, 10]. Obserwowane z wiekiem zmiany liczby obwodowych komórek B są spowodowane zanikiem szpiku kostnego czerwonego oraz zmniejszonym wytwarzaniem IL-7, głównej cytokiny w rozwoju limfocytów B i obniżonej zdolności reorganizacji genów przeciwciał [48, 69, 72].

Limfocyty B po przejściu wszystkich etapów dojrzewania opuszczają szpik jako komórki dziewicze (naïve B cells) i charakteryzują się ekspresją IgD<sup>+</sup> przy braku IgG<sup>-</sup>, IgA<sup>+</sup> i CD27<sup>-</sup> [6]. Ze względu na zredukowaną masę szpiku

kostnego czerwonego u starszych osób liczba komórek B dziewiczych zmniejsza się, ale ich odsetek ulega zwiększeniu [24] lub pozostaje niezmienny [6].

Populacja limfocytów B pamięci obejmuje trzy główne subpopulacje różniące się między sobą klasą wydzielanych przeciwciał. Pierwsza subpopulacja, to „IgM memory”, które mają na powierzchni marker CD27<sup>+</sup> i IgM (fenotyp IgD<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> charakterystyczny dla komórek dziewiczych), przy braku immunoglobuliny G (IgG<sup>-</sup>) i immunoglobuliny A (IgA<sup>-</sup>) [6, 22]. Druga subpopulacja, to „classical switched”, które wykazują ekspresję IgG<sup>+</sup> i IgA<sup>+</sup> (fenotyp IgG<sup>+</sup>IgA<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> i IgG<sup>+</sup>IgA<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>). Trzecia subpopulacja limfocytów B pamięci, to „late/exhausted memory cells” bez ekspresji receptorów klasy IgD<sup>-</sup> i CD27<sup>-</sup> opisywana jako komórki podwójnie negatywne (double negative, DN) [6, 22, 44].

Od kilku lat naukowcy badają wpływ starzenia się na zmiany subpopulacji limfocytów B, ale wyniki obserwacji nie są jednoznaczne [tab. 2]. Chong i wsp. [13], Shi i wsp. [65] oraz Frasca i wsp. [24], analizując u osób w wieku 18–86 lat całkowitą pulę obwodowych limfocytów B o fenotypie CD19<sup>+</sup>, populację komórek „IgM memory”, „classical switched” i „late/exhausted memory cells” oraz komórek dziewiczych, wykazali istotny spadek populacji CD19<sup>+</sup>. Z wiekiem procentowa zawartość komórek dziewiczych zwiększa się, ale liczba komórek „IgM memory” zmniejsza się [24, 46]. Liczba „classical switched” nie zmienia się, ale ich zawartość procentowa z wiekiem istotnie się obniża [6]. Doprowadza to do zwiększonej podatności starszych osób na infekcje zarówno bakteryjne, jak i wirusowe. Ponadto u starszych osób wykazano wzrost populacji komórek podwójnie negatywnych (double negative, DN) odpowiadających za syntezę przeciwciał IgG i IgA. Zwiększenie syntezy i wydzielania tych dwóch klas przeciwciał

**Tabela 2.** Zmiany w wybranych subpopulacjach komórek B

| RODZAJ KOMÓREK  | ZMIANY PO 65 r. ż.   | PIŚMIENNICTWO    |
|---|--|------------------|
| Limfocyty B<br>fenotyp CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>  | obniżony odsetek w całkowitej puli limfocytów krwi obwodowej                           | [13, 24, 64, 65] |
|   | zwiększony odsetek w całkowitej puli limfocytów krwi obwodowej                         | [4]              |
| Dziewicze limfocyty B   | zwiększony odsetek w całkowitej puli limfocytów krwi obwodowej/narządach limfatycznych | [39, 65]         |
|   | zmniejszony odsetek w całkowitej puli limfocytów krwi obwodowej                        | [14]             |
| IgM memory<br>fenotyp IgD <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>   | obniżona całkowita liczba  | [46]             |
| Switch memory<br>fenotyp IgG <sup>+</sup> IgA <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup><br>i IgG <sup>+</sup> IgA <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> | obniżony odsetek w całkowitej puli limfocytów krwi obwodowej                           | [13, 14, 65]     |
| Late/exhausted memory<br>fenotyp IgD <sup>-</sup> CD27 <sup>-</sup>   | zwiększony odsetek w całkowitej puli limfocytów krwi obwodowej                         | [14, 47]         |

kompensuje zmniejszenie ich swoistości. W przypadku immunoglobulin IgM i IgD zaobserwowano spadek ich stężenia wynikający ze zmniejszającej się liczby komórek IgM memory (fenotyp IgD<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) odpowiedzialnych za ich wydzielanie [6]. W komórkach DN zaobserwowano także skrócenie telomerów, a to obniża potencjał proliferacyjny DN u starszych osób [48].

Charakterystyczne dla starzejącego się organizmu jest też zwiększenie populacji limfocytów B1 CD5<sup>+</sup> uczestniczących w wytwarzaniu autoprzeciwciał, czego następstwem jest wzrost chorób wynikających z autoagresji [6, 74]. Bancos i wsp. [4] badali zmiany we krwi obwodowej subpopulacji limfocytów B pamięci o fenotypie CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> u osób starszych. Wykazali zwiększoną procentową zawartość tej subpopulacji limfocytów B, co nasila uwalnianiem IL-6. Cytokina ta jest niezbędna do różnicowania komórek B i syntezy przeciwciał, ale jej nadmierne wytwarzanie przyczynia się do zwiększonego stanu zapalnego i ryzyka chorób autoimmunologicznych u osób starszych.

Zmiany w morfologii i funkcjonowaniu limfocytów B, objawiające się obniżeniem jakości przeciwciał, wzrostem procentowej zawartości komórek DN i innych subpopulacji limfocytów B u osób powyżej 65. roku życia, obniżają skuteczność układu odpornościowego. Zwiększa to ryzyko występowania infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz powikłań i zgonów. Zapalenie płuc i grypa są szóstą przyczyną zgonów wśród osób po 65. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. Śmiertelność z powodu *Streptococcus pneumoniae* wynosi w tej grupie wiekowej prawie 30% z powodu zapalenia płuc, a nawet do 50% w przypadku zapalenia opon mózgowych oraz sepsy. Niestety stosowanie 23-walentnej pneumokokowej szczepionki jest mniej skuteczne niż u osób młodych. Podobnie szczepionka przeciw *Influenza virus* chroni osoby starsze jedynie w 56% [18, 73].

## KOMÓRKI NK

Komórki NK (natural killer T cells) stanowią 5–15% limfocytów krwi obwodowej i są pierwszą linią obrony przed infekcjami i rozwijającymi się nowotworami. Są wysoce heterogenną populacją komórek różniących się między sobą potencjałem proliferacyjnym, zdolnościami funkcjonalnymi, wytwarzaniem cytokin regulujących aktywność innych komórek układu immunologicznego, a także odmienną odpowiedzią na cytokiny [61]. Zdolność do zabijania komórek docelowych, zwana inaczej cytotoksycznością komórek NK, podlega ścisłej regulacji i zależy od pobudzenia odpowiednich receptorów hamujących i aktywujących obecnych na powierzchni tych komórek. Duża aktywność cytotoksyczna komórek NK jest uznawana za marker dobrego zdrowia i długowieczności, mała aktywność – za marker starzenia i zwiększonego ryzyka śmiertelności [17, 34, 42]. Ze względu na różnice w ekspresji receptora powierzchniowego CD56, populację komórek NK podzielono na:

- komórki NK o fenotypie CD56<sup>bright</sup>, które wytwarzają cytokiny IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i IL-10 oraz chemokiny RANTES i MIP1- $\alpha$  przy względnie niewielkiej aktywności cytotoksycznej; występują w tkankach i drugorzędowych narządach limfatycznych,
- komórki NK o fenotypie CD56<sup>dim</sup>, które wykazują dużą aktywność cytotoksyczną i są zdolne do spontanicznej lizy komórek nowotworowych; stanowią główną subpopulację komórek NK we krwi obwodowej, tj. około 90% [25, 31, 61, 71].

W procesie starzenia wzrasta całkowita liczba komórek NK we krwi obwodowej, widoczne są również zmiany w rozkładzie ilościowym subpopulacji CD56<sup>bright</sup> i CD56<sup>dim</sup> [35]. Badania Chidrawara i wsp. [12] z udziałem 115 osób w wieku 20–40 lat, 40–60 lat i powyżej 60. roku życia z wykorzystaniem cytometrii przepływowej, ujawniły istotne obniżenie procentowej zawartości komórek NK w całkowitej populacji limfocytów krwi obwodowej. Ponadto wykazały stopniową redukcję liczby CD56<sup>bright</sup> z 15,6 komórek/ $\mu$ l w młodszych grupach do 8,1 komórek/ $\mu$ l w grupie powyżej 60 lat. Obniżenie liczby i aktywności CD56<sup>bright</sup> osłabia zdolności proliferacyjne całej populacji NK i rozpoznawania antygenów oraz cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych. Natomiast w przypadku liczby komórek CD56<sup>dim</sup> wykazano tendencję wzrostową w grupie 40–60 lat i powyżej 60 lat w porównaniu do grupy 20–40 lat. Gounder i wsp. [31] także zaobserwowali wzrost liczby komórek NK o fenotypie CD56<sup>dim</sup> w porównaniu do CD56<sup>bright</sup> u osób po 60. roku życia. Zmiany w subpopulacjach CD56<sup>dim</sup> i CD56<sup>bright</sup> u starszych osób mogą spowodować upośledzenie odpowiedzi swoistej komórek T i B inicjowanej przez komórki NK [15].

Receptory obecne na powierzchni komórek NK uczestniczą w rozróżnianiu komórek prawidłowych od zainfekowanych lub nowotworowych. Ich ekspresja zmienia się z wiekiem [tab. 3; 15]. Pierwszą grupą są immunoglobulinowe receptory cytotoksyczne KIR (killer immunoglobulin-like receptors), wykazujące działanie aktywujące lub hamujące ze zdolnością rozpoznawania cząsteczek układu zgodności tkankowej MHC I. Drugą grupą to białkowe receptory typu II NKG2, które łączą się w błonie komórkowej z cząsteczką CD94 odpowiedzialną za transdukcję sygnału o działaniu aktywującym lub hamującym aktywność komórek NK [21]. Trzecia grupa to aktywujące naturalne receptory cytotoksyczne NCR (natural cytotoxicity receptors) rozpoznające wirusowe hemaglutyniny i bakteryjne białka powierzchniowe [2, 19]. Le Garff-Tavernier i wsp. [42], analizując 20 próbek krwi pępowinowej i 55 próbek od pacjentów powyżej 60 lat wykazali, że ekspresja receptora hamującego CD94/NKG2A na powierzchni komórek NK jest wyższa w próbkach krwi pępowinowej w porównaniu do starszych osób. Natomiast ekspresja receptora NKG2D należącego do receptorów aktywujących wzrasta z wiekiem, co zaburza rozpoznawanie zainfekowanych lub zmienionych nowotworowo komórek.

Szybkość aktywacji komórek NK jest oceniana za pomocą wczesnego markera aktywacji CD69, który stymuluje

**Tabela 3.** Zmiany ekspresji wybranych receptorów komórek NK w zależności od wieku

| RECEPTOR      | OSOBY MŁODE | OSOBY STARSZE             | PIŚMIENNICTWO |
|---------------|-------------|---------------------------|---------------|
| LIR/ILT2      | ↓ ekspresji | ↑ ekspresji               | [42]          |
| NKG2C         | brak zmian  | brak zmian                | [42]          |
| NKG2D         | ↓ ekspresji | ↑ ekspresji               | [42]          |
| CD69          | ↓ ekspresji | ↑ ekspresji               | [42]          |
| CD94/NKG2A    | ↑ ekspresji | ↓ ekspresji<br>brak zmian | [8, 42]       |
| FcγRIIIA/CD16 | brak zmian  | brak zmian                | [67]          |
| NKp30         | ↑ ekspresji | ↓ ekspresji               | [67]          |
| NKp46         | ↑ ekspresji | ↓ ekspresji               | [67]          |

cytotoksyczność i kostymuluje wytwarzanie cytokin przez komórki NK [60]. Poziom markera CD69 zarówno w subpopulacji CD56<sup>bright</sup>, jak i CD56<sup>dim</sup> jest istotnie wyższy u starszych osób w porównaniu do noworodków [42]. Z niewielu do tej pory przeprowadzonych badań wiadomo, że obniżona aktywność NK, określona zmniejszoną obecnością CD69 na powierzchni komórek u osób starszych, jest związana ze zwiększoną zapadalnością na infekcje oraz ze wzrostem częstotliwości występowania nowotworów [1]. W nowotworach okrężnicy na podstawie analizy markera CD69 wykazano, że pacjenci z prawidłową aktywnością cytotoksyczną komórek NK zdecydowanie częściej pozostają wolni od przerzutów, podczas gdy u pacjentów z małą aktywnością NK częściej następuje nawrót choroby. W ostatnich latach rozpoczęto badania nad wykorzystaniem komórek NK w immunoterapii, która na etapie zaawansowanego lub uogólnionego procesu nowotworowego może doprowadzić do wieloletnich przeżyć pacjentów. Jednak czy ten

rodzaj immunoterapii doprowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta z choroby nowotworowej wymaga dalszej oceny w kontrolowanych badaniach klinicznych [7].

### SKUTKI IMMUNOSENESCENJI

Choroby u starszych osób wynikają z zaburzenia regulacji reakcji odpornościowych oraz nadmiernego i chronicznego stanu zapalnego. Wyniki opisanych badań klinicznych potwierdzają słuszność tej hipotezy. Na podstawie analizy częstotliwości zakażeń przede wszystkim wirusem CMV, wskaźników immunologicznych lub zapalenia, od lat podejmowane są próby opracowania profilu odpornościowego ryzyka (immune risk profile, IRP) określającego potencjalne tempo starzenia układu immunologicznego, a tym samym całego organizmu. Pierwsze obserwacje dotyczące IRP w latach 90. ub.w. przeprowadzili Szwedzi (projekt OCTO/NONA populacja Jönköping), którzy wykazali, że u 15% badanych z niekorzystnym IRP śmiertelność

**Tabela 4.** Zmiany profilu odpornościowego ryzyka związanego ze śmiertelnością obserwowanych populacji w projektach OCTO/NONA, 85-Plus, BELFRAIL [54]

| PROJEKT   | WYNIKI   |
|---|--|
| OCTO/NONA<br>czynniki zwiększające umieralność w okresie 2, 4 i 6 lat (kobiety i mężczyźni)             | stosunek limfocytów CD4 do CD8 <1<br>obniżona proliferacja w odpowiedzi na mitogeny<br>kumulacja komórek o fenotypie CD27-CD28-CD8 <sup>+</sup> T<br>obecność przeciwciał przeciw CMV<br>zwiększona liczba neutrofilii |
| 85-Plus<br>czynniki pozytywnie związane z 8-letnią przeżywalnością w wieku 89 lat (kobiety i mężczyźni) | kumulacja komórek o fenotypie CD28-CD8 <sup>+</sup> T w odpowiedzi na antygeny CMV<br>akumulacja komórek T CD4 o fenotypie podobnym do komórek T regulatorowych  |
| BELFRAIL<br>czynniki pozytywnie związane z 3-letnią przeżywalnością w wieku 85 lat (kobiety)            | stosunek limfocytów CD4 do CD8 <1<br>obecność przeciwciał przeciw CMV  |
| czynniki negatywnie związane z 3-letnią przeżywalnością w wieku 85 lat (kobiety)                        | stosunek limfocytów CD4 do CD8 >5<br>kumulacja dziewiczych limfocytów T CD4<br>brak przeciwciał przeciw CMV  |

była istotnie wyższa w ciągu 2, 4 i 6 lat obserwacji [75, 76, 77]. Badania były kontynuowane przez Holendrów (projekt 85-Plus populacja Leiden) i Belgów (projekt BELFRAIL populacja Flandrii). Część przeprowadzonych obserwacji jest porównywalna, a stwierdzone różnice wynikają z odmiennych warunków środowiska i stylu życia populacji [tab. 4; 54].

Ocena profilu ryzyka odpornościowego, obejmującego zmiany funkcji i liczby określonych subpopulacji komórek immunologicznych, może być istotna w prognozowaniu rozwoju zaburzeń metabolicznych lub nasilenia objawów chorób, których występowanie jest częstsze w wieku podeszłym, takich jak: nowotwory, cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne, autoimmunologiczne i in. Wiadomo, że tym czynnikiem, który ma duży wpływ na IRP, jest nadmierna zawartość tkanki tłuszczowej. Wykazano, że u osób otyłych zwiększa się udział procentowy limfocytów T CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, a obniża się udział limfocytów CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> i spada cytotoxycywność komórek NK, co stwarza ryzyko chorób zakaźnych i nowotworów [50, 51]. Badania Lyncha i wsp. [43] dotyczące zmian w subpopulacji limfocytów T między osobami otyłymi i metabolicznie chorymi a otyłymi i metabolicznie zdrowymi wykazały niewielki udział procentowy limfocytów cytotoxycywnych CD8<sup>+</sup> i komórek NK u pacjentów otyłych i metabolicznie chorych. Między grupami nie wykazano różnic poziomu limfocytów pomocniczych CD4<sup>+</sup>. W ocenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 istotnym elementem IRP jest wzrost populacji limfocytów T CD4<sup>+</sup> i limfocytów CD8<sup>+</sup> aktywujących w tkance tłuszczowej makrofagi M1 o właściwościach prozapalnych związanych z profilem uwalnianych cytokin IL-1β, -6, -12, -23 i TNF-α. U osób z cukrzycą typu 2 wykazano także dodatnią korelację między wartością wskaźnika masy ciała a stężeniem IFN-γ wydzielanego przez limfocyty CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> [79].

Nadmierna masa ciała jest przyczyną chorób sercowo-naczyniowych z powodu oddziaływania na komórki śródbłonka naczyń krwionośnych wymienionych wyżej mediatorów reakcji zapalnej, głównie IL-1β, IL-6 i TNF-α. Ponadto zwiększone wytwarzanie białka C-reaktywnego w odpowiedzi na wysokie stężenie cytokin prozapalnych u osób starszych redukuje uwalnianie ze śródbłonka tlenu azotu (NO) i prostacykliny PGI<sub>2</sub> będących głównymi mediatorami regulującymi napięcie ściany naczyniowej. Oprócz rozszerzania naczyń krwionośnych, oba związki ograniczają adhezję makrofagów do ściany i proliferację komórek macierzystych mięśni gładkich, tym samym hamując odbudowę uszkodzonych naczyń. Jednak nadal nie wyjaśniono, która z postaci CRP, tj. natywna (nCRP) czy monomeryczna (mCRP) działa aterogennie [68]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano występowanie autoprzeciwciał skierowanych przeciw receptorom AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (AGT<sub>1R</sub>), których obecność stwierdzono na powierzchni limfocytów T i komórek NK. Najnowsze badania wykazują, że makrofagi i komórki dendrytyczne mogą być istotnym źródłem samej angiotensyny typu II, która stymuluje syntezę i wydzielanie cytokin aterogennych IL-12 i TNF-α [70].

Zmiany IPR w chorobach neurodegeneracyjnych są analizowane głównie w przypadku Alzheimerera i Parkinsona. Wśród populacji osób w wieku 60 lat częstotliwość występowania AD szacuje się na 1%, natomiast w populacji osób w wieku 90 i więcej lat nawet do 50%. Choroba Parkinsona, podobnie jak AD, dotyczy przede wszystkim pacjentów po 60. roku życia. W populacji ogólnej występuje u 0,15%, natomiast u osób po 70. roku życia prawie u 2%. Wykazano, że limfocyty T osób chorych na AD charakteryzują się większym niż u osób zdrowych nagromadzeniem ich specyficznej odmiany, w której nastąpiła rewersja do fenotypu komórek dziewiczych CD45RA<sup>+</sup>. Niedawno wykazano, że β-amyloid ma nie tylko właściwości antygenowe, ale jest nieswoistym modulatorem wzmacniającym odpowiedź proliferacyjną i sekrecyjną limfocytów T CD4<sup>+</sup>, co zwiększa wydzielanie IL-6, IL-10 i TNF-α oraz IFN-γ [78]. U pacjentów z zaawansowaną PD wykazano większy udział procentowy komórek NK oraz mniejszy limfocytów T CD3<sup>+</sup> i limfocytów B CD19<sup>+</sup> we krwi obwodowej. Stosunek limfocytów Treg/Th17 był niższy u pacjentów z PD, zwłaszcza u kobiet. Nie wykazano zmian w zawartości procentowej limfocytów T pomocniczych CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> i cytotoxycywnych CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> w całkowitej puli limfocytów krwi. Autorzy sugerują, że badany profil komórek immunologicznych mógłby być markerem postępu choroby Parkinsona [11].

Najczęściej opisywanym przykładem zaburzeń funkcji układu immunologicznego jest reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis, RZS). Przez wiele lat uważano, że główną przyczyną rozwoju RZS jest nadmierne wytwarzanie kompleksów immunologicznych. Jednak coraz częściej pojawiają się doniesienia naukowe wskazujące, że nadmierne wytwarzanie przeciwciał i w konsekwencji powstawanie nadmiaru kompleksów immunologicznych jest w tej chorobie drugorzędne do defektu pomocniczych limfocytów T CD4<sup>+</sup>. Objawia się to m.in. obniżoną zdolnością do proliferacji *in vitro*, podwyższonym odsetkiem komórek pamięci immunologicznej CD45RO<sup>+</sup> oraz nagromadzeniem limfocytów o fenotypie CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> i CD4<sup>+</sup>CD28<sup>low</sup>, a to wiąże się z nadmierną sekrecją prozapalnej cytokiny TNF-α. Związany z RZS proces zapalny ma charakter uogólniony, doprowadzając do uszkodzenia wielu tkanek w tym układu sercowo-naczyniowego, powodując przedwczesne wystąpienie zmian miażdżycowych i związaną z nimi chorobę niedokrwienną serca [78].

W ostatnich latach wiele badań dotyczących immunosenescencji jest ukierunkowanych na nowotwory hematologiczne, a szczególnie szpiczaka mnogiego (multiple myeloma, MM) diagnozowanego u 70% pacjentów onkologicznych powyżej 65 lat. Pessoa de Magalhães i wsp. [57] wykazali obniżony stosunek CD4/CD8 zarówno w krwi obwodowej, jak i aspiratach szpiku kostnego u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy po terapii pozostają wolni od nawrotów choroby przez ponad 5 lat (long term disease control - multiple myeloma, LTDC-MM) w porównaniu do zdrowych osób. Obserwowane zmiany były spowodowane wzrostem liczby limfocytów T CD8<sup>+</sup> przy braku zmian liczby



CD4<sup>+</sup>. Natomiast całkowita liczba komórek dendrytycznych nie różniła się istotnie u pacjentów wolnych od progresji czy nowo zdiagnozowanych. U chorych LTDC-MM odnotowano wyższy odsetek plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych w krwi i szpiku oraz wyższy odsetek mieloidalnych komórek dendrytycznych w krwi obwodowej. Zelle-Rieser i wsp. [80] także zaobserwowali zmiany w populacji limfocytów T CD8<sup>+</sup> przy braku zmian udziału procentowego limfocytów T CD4<sup>+</sup> w krwi i szpiku u chorych w porównaniu do zdrowych osób. Ponadto autorzy wykazali brak istotnych różnic w odsetkach niedojrzałych i dziewiczych limfocytów B między LTDC-MM i zdrowymi osobami, natomiast wzrost u pacjentów nowo zdiagnozowanych i pacjentów z objawowym szpiczakiem mnogim. U pacjentów, u których nie stwierdzono nawrotu choroby przez ponad 10 lat, liczba komórek T CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> dziewiczych komórek B i mieloidalnych komórek dendrytycznych była istotnie wyższa w porównaniu do pacjentów z 5–10-letnim brakiem remisji, ale także w porównaniu do osób zdrowych. Oznacza to, że profil immunologiczny pacjentów uznawanych za wyleczonych nie odzwierciedla profilu immunologicznego osób zdrowych, a stanowi raczej unikalną „sygnaturę immunologiczną” [57].

#### MARKERY IMMUNOSENESCENJI – PODSUMOWANIE

Główną funkcją układu immunologicznego jest zapewnienie integralności organizmu w warunkach stałej ekspozycji na antygeny wewnątrz- i zewnątrzpochoodne. Zakażenie wirusem cytomegalii, zaburzenia metaboliczne i choroby degeneracyjne oraz czynniki środowiskowe, jak zanieczyszczenie środowiska, jakość diety i aktywność fizyczna mogą wpływać na profil odpornościowego ryzyka (immune risk profile, IRP), przyspieszając lub spowalniając starzenie układu immunologicznego i całego organizmu. Markerami natężenia immunosenescencji rekomendowanymi przez większość naukowców są: liczba dziewiczych limfocytów B, immunofenotyp limfocytów T i stosunek komórek CD4/CD8,

stężenie białka C-reaktywnego i cytokin prozapalnych, zdolność prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne, liczba komórek NK z jednoczesnym określeniem ich aktywności cytotoksycznej, aktywność fagocytarna neutrofilii, długość telomerów w komórkach immunologicznych [tab. 5; 27, 40, 54].

W celu spowolnienia procesów starzenia i związanych z tym zaburzeń funkcji układu immunologicznego, utrzymania sprawności fizycznej i intelektualnej, a tym samym samodzielności, należy wprowadzać prewencję gerontologiczną obejmującą:

- edukację zdrowotną o zjawiskach związanych ze zmianą odporności w wieku starszym i promocji zdrowego stylu życia,
- modyfikację diety przez wprowadzanie do pożywienia składników o niskim indeksie prozapalnym (dietary inflammatory index) lub wysokim potencjale antyoksydacyjnym (dietary antioxidant capacity), takich jak np. owoce i warzywa zawierające flawonoidy,
- odpowiednią liczbę snu (powyżej 7 godzin na dobę), co zwiększa wydzielanie przeciwciał sIgA, a tym samym zapobiega infekcji układu pokarmowego i górnych dróg oddechowych, obniża stężenia cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$ , -6, -18, TNF- $\alpha$  i osłabia przewlekły stan zapalny oraz wpływa na aktywność komórek NK i odsetek komórek T pomocniczych CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, cytotoksycznych CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>,
- codzienną aktywność fizyczną na poziomie minimum 4400 kroków dziennie, wykonywanych w środowisku o niskiej zawartości immunotoksyn PM10, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO i in., co obniża stężenia immunodokrynynych mediatorów reakcji zapalnej, np. kortyzolu, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-18 oraz zwiększa (nawet o 50%) liczbę komórek NK,
- upowszechnienie szczepień przeciw *Influenza virus* i *Streptococcus pneumoniae* uwzględniających immunosenescencję zapewniających pełną odporność przeciw grypie i zapaleniu płuc [3, 16, 41, 55, 63, 66].

Tabela 5. Biomarkery charakteryzujące efektywność działania układu immunologicznego u osób starszych [40]

| Wskaźnik/<br>liczba/stężenie  | Związek ze starzeniem | Predyktor umieralności | Związek ze słabością/<br>obniżoną sprawnością funkcjonalną |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|--|
| Komórki B                     | +++++                 | +                      | +  |
| CMV seropozytywność           | ++++                  | ++                     | +  |
| Białko C-reaktywne            | +++++                 | +++++                  | +  |
| Komórki dendrytyczne          | +                     | +                      | +  |
| Cytokiny IL-6 i TNF- $\alpha$ | +++++                 | +++++                  | +++  |
| Komórki NK                    | +++++                 | +                      | ++   |
| Neutrofile                    | +++++                 | +                      | +  |
| Fenotyp komórek T             | +++++                 | +                      | +  |
| Długość telomerów             | +++++                 | +++++*                 | +  |

Zależności: +++++ bardzo silna, ++++ silna, +++ umiarkowana, ++ niska, + bardzo niska lub brak; \* niejednoznaczne wyniki badań długości telomerów w komórkach immunologicznych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Al-Attar A., Presnell S.R., Clasey J.L., Long D.E., Walton R.G., Sexton M., Starr M.E., Kern P.A., Peterson C.A., Lutz C.T.: Human body composition and immunity: Visceral adipose tissue produces IL-15 and muscle strength inversely correlates with NK cell function in elderly humans. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 440
- [2] Arnon T.I., Lev M., Katz G., Chernobrov Y., Porgador A., Mandelboim O.: Recognition of viral hemagglutinins by NKp44 but not by NKp30. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 2680-2689
- [3] Asif N., Iqbal R., Nazir C.F.: Human immune system during sleep. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, 2017; 6: 92-96
- [4] Bancos S., Phipps R.P.: Memory B cells from older people express normal levels of cyclooxygenase-2 and produce higher levels of IL-6 and IL-10 upon *in vitro* activation. *Cell. Immunol.*, 2010; 266: 90-97
- [5] Bender B.S., Nagel J.E., Adler W.H., Andres R.: Absolute peripheral blood lymphocyte count and subsequent mortality of elderly man. The Baltimore longitudinal study of aging. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1986; 34: 649-654
- [6] Bulati M., Buffa S., Candore G., Caruso C., Dunn-Walters D.K., Pellicanò M., Wu Y.C., Colona Romano G.: B cells and immunosenescence: A focus on IgG<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> (DN) B cells in aged humans. *Ageing. Res. Rev.*, 2011; 10: 274-284
- [7] Camous X., Pera A., Solana R., Larbi A.: NK cells in healthy aging and age-associated diseases. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012; 2012: 195956
- [8] Campos C., Pera A., Sanchez-Correa B., Alonso C., Lopez-Fernandez I., Morgado S., Tarazona R., Solana R.: Effect of age and CMV on NK cell subpopulations. *Exp. Gerontol.*, 2014; 54: 130-137
- [9] Cano L.E., Lopera D.E.: Introduction to T and B lymphocytes. W: Autoimmunity: From Bench to Bedside, red.: J.M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga, R.A. Levy, R. Cervera. El Rosario University Press, Bogota (Colombia) 2013
- [10] Carrasco Y.R., Fleire S.J., Cameron T., Dustin M.L., Batista F.D.: LFA-1/ICAM-1 interaction lowers the threshold of B cell activation by facilitating B cell adhesion and synapse formation. *Immunity.*, 2004; 20: 589-599
- [11] Cen L., Yang C., Huang S., Zhou M., Tang X., Li K., Guo W., Wu Z., Mo M., Xiao Y., Chen X., Yang X., Huang Q., Chen C., Qu S., Xu P.: Peripheral lymphocyte subsets as a marker of Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci. Bull.*, 2017; 33: 493-500
- [12] Chidrawar S.M., Khan N., Chan Y.L., Nayak L., Moss P.A.: Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56 bright NK cells. *Immun. Ageing.*, 2006; 3: 10
- [13] Chong Y., Ikematsu H., Yamaji K., Nishimura M., Nabeshima S., Kashiwagi S., Hayashi J.: CD27<sup>+</sup> (memory) B cell decrease and apoptosis-resistant CD27<sup>-</sup> (naive) B cell increase in aged humans: Implications for age-related peripheral B cell developmental disturbances. *Int. Immunol.*, 2005; 17: 383-390
- [14] Colonna-Romano G., Bulati M., Aquino A., Pellicanò M., Vitello S., Lio D., Candore G., Caruso C.: A double-negative (IgD-CD27-) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly people. *Mech. Ageing Dev.*, 2009; 130: 681-690
- [15] Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A.: The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends. Immunol.*, 2001; 22: 633-640
- [16] Corley J., Shivappa N., Hébert J.R., Starr J.M., Deary I.J.: Associations between dietary inflammatory index scores and inflammatory biomarkers among older adults in the Lothian Birth Cohort 1936 Study. *J. Nutr. Health. Aging.*, 2019; 23: 628-636
- [17] Drela N.: Immunologiczna teoria starzenia. *Post. Bioch.*, 2014; 60: 221-232
- [18] Dunn-Walters D.K.: The ageing human B cell repertoire: A failure of selection? *Clin. Exp. Immunol.*, 2016; 183: 50-56
- [19] Esin S., Batoni G., Counoupas C., Stringaro A., Brancatisano F.L., Colone M., Maisetta G., Florio W., Arancia G., Campa M.: Direct binding of human NK cell natural cytotoxicity receptor NKp44 to the surfaces of mycobacteria and other bacteria. *Infect. Immun.*, 2008; 76: 1719-1727
- [20] Farr A.G., Sidman C.L.: Reduced expression of Ia antigens by thymic epithelial cells of aged mice. *J. Immunol.*, 1984; 133: 98-103
- [21] Flórez-Álvarez L., Hernandez J.C., Zapata W.: NK cells in HIV-1 infection: From basic science to vaccine strategies. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 2290
- [22] Frasca D., Diaz A., Romero M., Landin A.M., Blomberg B.B.: Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res. Rev.*, 2011; 10: 330-335
- [23] Frasca D., Diaz A., Romero M., Thaller S., Blomberg B.B.: Metabolic requirements of human pro-inflammatory B cells in aging and obesity. *PLoS One*, 2019; 14: e0219545
- [24] Frasca D., Landin A.M., Riley R.L., Blomberg B.B.: Mechanisms for decreased function of B cells in aged mice and humans. *J. Immunol.*, 2008; 180: 2741-2746
- [25] Fu B., Tian Z., Wei H.: Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, 2014; 141: 483-489
- [26] Fuentes E., Fuentes M., Alarcón M., Palomo I.: Immune system dysfunction in the elderly. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2017; 89: 285-299
- [27] Fülöp T., Larbi A., Dupuis G., Le Page A., Frost E.H., Cohen A.A., Witkowski J.M., Franceschi C.: Immunosenescence and inflammaging as two sides of the same coin: Friends or foes? *Front. Immunol.*, 2018; 8: 1960
- [28] Gala K., Burdzinska A., Paczek L.: Mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego a starzenie. *Post. Biol. Komórki*, 2010; 37: 89-106
- [29] Geginat J., Sallusto F., Lanzavecchia A.: Cytokine-driven proliferation and differentiation of human naive, central memory, and effector memory CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Exp. Med.*, 2001; 194: 1711-1719
- [30] Goronzy J.J., Weyand C.M.: Successful and maladaptive T cells aging. *Immunity*, 2017; 46: 364-378
- [31] Gounder S.S., Abdullah B.J., Radzuanb N.E., Zain F.D., Sait N.B., Chua C., Subramani B.: Effect of aging on NK cell population and their proliferation at ex vivo culture condition. *Anal. Cell. Pathol.*, 2018; 2018: 7871814
- [32] Guzik T.J., Cosentino F.: Epigenetics and immunometabolism in diabetes and aging. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2018; 29: 257-274
- [33] Haynes L., Maue A.C.: Effects of aging on T cell function. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009; 21: 414-417
- [34] Hazeldine J., Lord J.M.: The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing. Res. Rev.*, 2013; 12: 1069-1078
- [35] Hecht M.L., Rosental B., Horlacher T., Hershkovitz O., De Paz J.L., Noti C., Schauer S., Porgador A., Seeberger P.H.: Natural cytotoxicity receptors NKp30, NKp44 and NKp46 bind to different heparan sulfate/heparin sequences. *J. Proteome Res.*, 2009; 8: 712-720
- [36] Inoue S., Saito M., Kotani J.: Immunosenescence in neurocritical care. *J. Intensive Care*, 2018; 6: 65
- [37] Kang I., Hong M.S., Nolasco H., Park S.H., Dan J.M., Choi J.Y., Craft J.: Age associated change in the frequency of memory CD4<sup>+</sup> T cells impairs long term CD4<sup>+</sup> T cell responses to influenza vaccine. *J. Immunol.*, 2004; 173: 673-681
- [38] Keenan C.R., Allan R.S.: Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging. *Aging Cell.*, 2019; 18: e12878

- [39] Kolar G.R., Mehta D., Wilson P.C., Capra J.D.: Diversity of the Ig repertoire is maintained with age in spite of reduced germinal centre cells in human tonsil lymphoid tissue. *Scand. J. Immunol.*, 2006; 64: 314–324
- [40] Lara J., Cooper R., Nissan J., Ginty A.T., Khaw K.T., Deary I.J., Lord J.M., Kuh D., Mathers J.C.: A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *BMC Med.*, 2015; 13: 222
- [41] Lee I.M., Shiroma E.J., Kamada M., Bassett D.R., Matthews C.E., Buring J.E.: Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern. Med.*, 2019; 179: 1105–1112
- [42] Le Garff-Tavernier M., Béziat V., Decocq J., Siguret V., Gandjbakhch F., Pautas E., Debré P., Merle-Beral H., Vieillard V.: Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging Cell.*, 2010; 9: 527–535
- [43] Lynch L.A., O'Connell J.M., Kwasnik A.K., Cawood T.J., O'Farrelly C., O'Shea D.B.: Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity*, 2009; 17: 601–605
- [44] Ma S., Wang C., Mao X., Hao Yi.: B cell dysfunction associated with aging and autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2019; 10: 318
- [45] Malaguarnera L., Cristaldi E., Lipari H., Malaguarnera M.: Acquired immunity: Immunosenescence and physical activity. *Eur. Rev. Aging. Phys. Act.*, 2008; 5: 61
- [46] Martin V., Wu Y.C., Kipling D., Dunn-Walters D.K.: Age-related aspects of human IgM<sup>+</sup> B cell heterogeneity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2015; 1362: 153–163
- [47] Martorana A., Balistreri C.R., Bulati M., Buffa S., Azzarello D.M., Camarda C., Monastero R., Caruso C., Colonna-Romano G.: Double negative (CD19<sup>+</sup>IgG<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>) B lymphocytes: a new insight from telomerase in healthy elderly, in centenarian offspring and in Alzheimer's disease patients. *Immunol. Lett.*, 2014; 162: 303–309
- [48] Mehr R., Melamed D.: Reversing B cell aging. *Aging*, 2011; 3: 438–443
- [49] Murray M.A., Chotirmall S.H.: The Impact of immunosenescence on pulmonary disease. *Mediators. Inflamm.*, 2015; 2015: 692546
- [50] O'Rourke R.W., Kay T., Scholz M.H., Diggs B., Jobe B.A., Lewinsohn D.M., Bakke A.C.: Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes. Surg.*, 2005; 15: 1463–1468
- [51] O'Shea D., Cawood T.J., O'Farrelly C., Lynch L.: Natural killer cells in obesity: Impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One.*, 2010; 5: e8660
- [52] Palmer D.B.: The effect of age on thymic function. *Front. Immunol.*, 2013; 4: 316
- [53] Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L., Chen S., Towle V., Belshe R.B., Fikrig E., Allore H.G., Montgomery R.R., Shaw A.C.: Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2518–2527
- [54] Pawelec G.: Immune signatures associated with mortality differ in elderly populations from different birth cohorts and countries even within northern Europe. *Mech. Ageing Dev.*, 2019; 177: 182–185
- [55] Pedersen B.K.: The physiology of optimizing health with focus on exercise as medicine. *Annu Rev Physiol.*, 2019; 81: 607–627
- [56] Pertovaara M., Raitala A., Lehtimäki T., Karhunen P.J., Oja S.S., Jylhä M., Hervonen A., Hurme M.: Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality. *Mech. Ageing. Dev.*, 2006; 127: 497–499
- [57] Pessoa de Magalhães R.J., Vidriales M.B., Paiva B., Fernandez-Gimenez C., Garcia-Sanz R., Mateos M.V., Gutierrez N.C., Lecrevisse Q., Blanco J.F., Hernandez J., de las Heras N., Martinez-Lopez J., Roig M., Costa E.S., Ocio E.M., et al.: Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry. *Haematologica*, 2013; 98: 79–86
- [58] Pilarski L.M., Yacyshyn B.R., Jensen G.S., Pruski E., Pabst H.F.: Beta 1 integrin (CD29) expression on human postnatal T cell subsets defined by selective CD45 isoform expression. *J. Immunol.*, 1991; 147: 830–837
- [59] Pinti M., Appay V., Campisi J., Frasca D., Fülöp T., Sauce D., Larbi A., Weinberger B., Cossarizza A.: Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur. J. Immunol.*, 2016; 46: 2286–2301
- [60] Piseigna S., Zingoni A., Pirozzi G., Cinque B., Cifone M.G., Morrone S., Piccoli M., Frati L., Palmieri G., Santoni A.: Src-dependent Syk activation controls CD69-mediated signaling and function on human NK cells. *J. Immunol.*, 2002; 169: 68–74
- [61] Ponnappan S., Ponnappan U.: Aging and immune function: Molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal.*, 2011; 14: 1551–1585
- [62] Salam N., Rane S., Das R., Faulkner M., Gund R., Kandpal U., Lewis V., Mattoo H., Prabhu S., Ranganathan V., Durdik J., George A., Rath S., Bal V.: T cell ageing: Effects of age on development, survival & function. *Indian. J. Med. Res.*, 2013; 138: 595–608
- [63] Santos R.V., Viana V.A., Boscolo R.A., Margues V.G., Santana M.G., Lira F.S., Tufik S., de Mello M.T.: Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. *Cytokine*, 2012; 60: 731–735
- [64] Scholz J.L., Diaz A., Riley R.L., Cancro M.P., Frasca D.: A comparative review of aging and B cell function in mice and humans. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013; 25: 504–510
- [65] Shi Y., Yamazaki T., Okubo Y., Uehara Y., Sugane K., Agematsu K.: Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell. *J. Immunol.*, 2005; 175: 3262–3267
- [66] Simoni M., Baldacci S., Maio S., Cerrai S., Sarno G., Viegi G.: Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J. Thorac. Dis.*, 2015; 7: 34–45
- [67] Solana C., Tarazona R., Solana R.: Immunosenescence of natural killer cells, inflammation, and Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers. Dis.*, 2018; 2018: 3128758
- [68] Sproston N.R., El Mohtadi M., Slevin M., Gilmore W., Ashworth J.J.: The effect of C-reactive protein isoforms on nitric oxide production by U937 monocytes/macrophages. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 1500
- [69] Szabo P., Shen S., Telford W., Weksler M.E.: Impaired rearrangement of IgH V to DJ segments in bone marrow Pro-B cells from old mice. *Cell. Immunol.*, 2003; 222: 78–87
- [70] Tawinwung S., Petpiroon N., Chanvorachote P.: Blocking of type 1 angiotensin II receptor inhibits T-lymphocyte activation and IL-2 production. *In Vivo*, 2018; 32: 1353–1359
- [71] Tseng H.C., Bui V., Man Y.G., Cacalano N., Jewett A.: Induction of split anergy conditions natural killer cells to promote differentiation of stem cells through cell-cell contact and secreted factors. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 269
- [72] Tsuboi I., Morimoto K., Hirabayashi Y., Li G.X., Aizawa S., Mori K.J., Kanno J., Inoue T.: Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: Decrease in interleukin-7 and transforming growth factor- $\beta$  levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. *Exp. Biol. Med.*, 2004; 229: 494–502
- [73] Urbanowicz I., Nahaczewska W., Stacherzak-Pawlik J., Woźniak M.: Starzenie się limfocytów i jego wpływ na rozwój przewlekłej białaczki limfocytowej. *Diagn. Lab.*, 2013; 49: 137–144
- [74] Weksler M.E.: Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine*, 2000; 18: 1624–1628
- [75] Wikby A., Ferguson F., Forsey R., Thompson J., Strindhall J., Löfgren S., Nilsson B.O., Ernerudh J., Pawelec G., Johansson B.: An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: Impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2005; 60: 556–565

[76] Wikby A., Johansson B., Ferguson F.: The OCTO and NONA immune longitudinal studies: A review of 11 years studies of Swedish very old humans. *Adv. Cell. Aging Gerontol.*, 2002; 13: 1–16

[77] Wikby A., Nilsson B.O., Forsey R., Thompson J., Strindhall J., Löfgren S., Ernerudh J., Pawelec G., Ferguson F., Johansson B.: The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: Findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech. Ageing Dev.*, 2006; 127: 695–704

[78] Witkowski J.M.: Mechanizmy starzenia się układu odpornościowego na niektóre choroby wieku podeszłego. *Post. Bioch.*, 2014; 60: 233–239

[79] Xia C., Rao X., Zhong J.: Role of T lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. *J. Diabetes. Res.*, 2017; 2017: 6494795

[80] Zelle-Rieser C., Thangvadivel S., Biedermann R., Brunner A., Stoitznier P., Willenbacher E., Greil R., Jöhrer K.: T cells in multiple myeloma display features of exhaustion and senescence at the tumor site. *J. Hematol. Oncol.*, 2016; 9: 116

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.