

Niektóre immunologiczne aspekty starzenia się

Some immunological aspects of aging

MAŁGORZATA ŁAWNICZAK, JOLANTA TWARDOWSKA-RAJEWSKA

Z Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE. Wychodząc od zadań układu odpornościowego w organizmie człowieka wykazano, że narastająca wraz ze starzeniem się niesprawność tego układu jest skumulowanym efektem oddziaływania wielu czynników, zwłaszcza takich, jak: postępująca z wiekiem fizjologiczna inwolucja grasicy, prowadząca do spadku odporności komórkowej i humoralnej, zmiany w biochemicznym i genetycznym podłożu zjawisk immunologicznych i nawarstwione skutki niekorzystnych oddziaływań środowiska bytowania człowieka. Sumarycznym efektem niekorzystnych zmian są u ludzi w podeszłym wieku najczęściej: (1) niska zdolność organizmu do likwidacji infekcji, (2) niemożność skutecznego przeciwstawienia się nowotworom i (3) skłonność do autoimmunizacji. Prawidłowości zmian w układzie odpornościowym starzejącego się człowieka sugerują lekarzowi pierwszego kontaktu z pacjentem w starszym i podeszłym wieku szereg elementarnych środków immunoprofilaktyki oraz immunoterapii.

SUMMARY. Assuming as a starting point the immunological system tasks in the human organism it was shown that an increasing impairment of this system functioning with age is due to a cumulative effect of many factors, and particularly of: physiological involution of the thymus, progressing with age and resulting in a decreased cellular and humoral immunity; changes in biochemical and genetic factors underlying immunological phenomena, and accumulated detrimental effects of human habitat. The net result of these disadvantageous changes in older people most often consists in: (1) a low ability to extinguish infections; (2) inability to efficiently resist neoplasms; (3) a tendency to autoimmunization. Regular patterns of change in the immunological system of the aging man suggest a number of elementary immunopreventive and immunotherapeutic measures to be applied by physicians of the first contact with elderly and aged patients.

Słowa kluczowe: starzenie się / zaburzenia immunologiczne

Key words: aging / immunological disorders

NIEKTÓRE IMMUNOLOGICZNE ASPEKTY STARZENIA SIĘ

Skutkiem procesów starzenia się i zarazem czynnikiem te procesy wzmagającym jest postępujący z wiekiem spadek czynności układu odpornościowego. Zadania tegoż układu immunologia określa jako:

1. rozpoznawanie aktualnego stanu czynnościowego i strukturalnego komórek, tkanek i narządów organizmu przez od-

czytywanie ich sygnalizacji opartej na własnych antygenach HLA,

2. komplementarny dobór odpowiedniej komórki rozpoznającej (spośród wielozadaniowej populacji limfocytów T) do sygnału żądania i uruchomienie przez to łańcucha współdziałań komórkowych, które prowadzą do odpowiedzi immunologicznej adekwatnej do sygnału – żądania; odpowiedzią mogą być:

- destrukcja i eliminacja rozpoznanych antygenów obcego lub własnego pochodzenia, stanowiących zagrożenie

- dla organizmu (drobnoustroje, nowotwory, przeszczepy obcokankowe),
- tolerancja, zapewniająca nietykalność własnym, prawidłowym tkankom i zapobiegająca ich uszkodzeniom przez własne komórki odpornościowe lub ich produkty,
 - wspomaganie regeneracji własnych tkanek,
3. selektywne zapamiętywanie („uczenie się”) reakcji na wpływy środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, przez co zmienia się stan czynnościowy organizmu i jego gotowość do reagowania w przyszłości (pamięć immunologiczna) [1]*

Narastająca wraz ze starzeniem się organizmu niesprawność układu odpornościowego w wypełnianiu nakreślonych wyżej zadań jest skumulowanym efektem bezpośredniego i pośredniego oddziaływania wielu czynników. (1) Jednym z czynników zasadniczych jest stopniowa, postępująca od osiągnięcia dojrzałości płciowej, fizjologiczna inwolucja grasicy i związana z tym redukcja jej funkcji „edukacyjnej” (dojrzewanie, różnicowanie, selekcja) wobec limfocytów T – kluczowego składnika układu odpornościowego; zachodzące w rezultacie inwolucji grasicy zmiany w składzie i aktywności populacji limfocytów T oraz wytwarzanych przez nie cytokin, prowadzą do osłabienia mechanizmów odporności komórkowej i – przez oddziaływanie limfocytów T na komórki B – odporności humoralnej; zakłóceniom ulegają też mechanizmy regulacyjne odpowiedzi immunologicznej (zmiany stosunku Th : Ts : Tcs) prowadzące często do autoimmunizacji [9, 13, 15, 28]. (2) U ludzi starych występuje nasilenie ta-

kich zjawisk, jak: sieciowanie makromolekuł o długim okresie półtrwania, wiązania DNA z białkiem, zerwanie nici DNA, zahamowanie jego replikacji i narastające z wiekiem mutacje genowe; upośledzenie mechanizmów naprawczych DNA prowadzi do kumulacji błędów w genomie z wszystkimi niekorzystnymi implikacjami dla zjawisk immunologicznych, z odkładaniem kompleksów immunologicznych i autoimmunizacją włącznie [10, 12].

Następstwa fizjologicznej inwolucji grasicy skłaniają do postawienia pytania o rolę antygenów HLA w układzie odpornościowym starzejącego się człowieka. Wysuwane są sugestie, że w ślad za osłabieniem roli mechanizmów odporności grasiczo-zależnej, znaczenie cząsteczek układu HLA w wiązaniu i prezentowaniu antygenów limfocytom T również maleje. Niektóre spostrzeżenia zdają się potwierdzać tę sugestię.

Badania Malinowskiego i Rapaporta [1995] dowiodły m.in., że gęstość ekspresji antygenów HLA klasy II na powierzchni dwóch subpopulacji limfocytów T osób zdrowych, w wieku 60 i więcej lat, była dwu- i pięciokrotnie mniejsza niż u osób zdrowych, w wieku 34–59 lat [18]. Schwab i wsp. [1992] stwierdzili, że klony komórek T z krwi obwodowej zdrowych osób w wieku 65–85 lat, poddane *in vitro* aktywacji wakcyną grypy, reagowały proliferacją. Nie reagowały na stymulację tą wakcyną klony komórek T z krwi obwodowej dawców w wieku 20–29 lat. Większość reagujących proliferatywnie i nie podlegających restrikcji HLA komórek T posiadała receptory TCR gamma/delta, a tylko 20% – TCR alfa/beta. Wyniki wskazują, że odpowiedź na pobudzenie wakcyną opierała się u ludzi starych na mechanizmach immunologicznych nie podlegających restrikcji HLA [29].

Inną kwestią są bardzo liczne w publikacjach informacje o asocjacjach określonych antygenów HLA z pewnymi chorobami (np. B27 i zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, DR3 i toczeń rumieniowaty, DR2 i stwardnienie rozsiane, DR4 i reumatoidal-

* Pewnym uproszczeniem jest tutaj niewyodrębnienie ewolucyjnie starszej i nie podlegającej restrikcji HLA odporności naturalnej (m.in. fagocyty, komórki NK, lizozym, dopełniacz, interferony), która jest wzmacniana przez mechanizmy odporności nabytej [25].

ne zapalenie stawów oraz dziesiątki innych asocjacji). Asocjacje te opierają się nie na zidentyfikowanym udziale konkretnego antygeny HLA w patomechanizmie choroby, lecz na uchwyceniu w badanej grupie (populacji) obecności lub braku tego antygeny podczas choroby i wyliczeniu tzw. wskaźnika względnego ryzyka zachorowania. Wartości tego wskaźnika są często utożsamiane z miarą genetycznej podatności na chorobę. Inni widzą w „patogennych” cząsteczkach HLA tylko markery genów rzeczywiście odpowiedzialnych za chorobę, lecz dotąd nie zidentyfikowanych. W każdym razie mechanizm, poprzez który realizuje się związek określonego antygeny HLA z chorobą, jest przedmiotem dyskusji i kontrowersji.

Wyniki niektórych badań wskazują na istnienie także dodatniego związku między ekspresją antygenów HLA klasy II, zwłaszcza DR, a dobrym rokowaniem w chorobie, np. w niektórych rakach przewodu pokarmowego [1, 17, 19, 26] czy w odpowiedzi na infekcję *Helicobacter pylori* [7]. Spostrzeżeniami, że osoby posiadające antygeny A1, B8, DR3 częściej niż inne zapadają na takie choroby, jak: cukrzyca insulinozależna, miastenia czy choroba Gravesa-Basedowa, przeciwstawia się hipotezę, iż posiadacze tych cząsteczek HLA odznaczają się wzmożoną reaktywnością immunologiczną na mikroorganizmy, a choroby autoimmunologiczne są tylko ceną płaconą przez niewielki odsetek populacji z tymi antygenami [15].

Sugestiom o związku haplotypu antygenów A1B8Cw7DR3 z długowiecznością mężczyzn (powyżej 90 lat) w Płn. Irlandii [23], można przeciwstawić badanie holenderskie, gdzie oceniając umieralność w zbiorze 919 osób w wieku powyżej 85 lat, nie stwierdzono żadnego związku między umieralnością a posiadaniem jakiegokolwiek antygeny HLA [14]. Ten sam haplotyp – A1B8Cw7DR3 – jest przez autorów włoskiego badania wymieniany jako związany z szybkim zanikiem funkcji komórek T CD4 [24].

Uprawnione wydaje się przekonanie, że dopiero zidentyfikowanie roli „odpowie-

dzialnych” za chorobę antygenów HLA w patomechanizmie choroby otworzy drogę do znalezienia odpowiedniego, wysoce specyficznego środka leczniczego.

Funkcjonalne powiązania między układami: odpornościowym, nerwowym i endokrynnym sprawiają, że starcze zmiany w układzie nerwowym i endokrynnym przekładają się na funkcje immunologiczne, obniżające zdolność organizmu do przeciwstawiania się czynnikom szkodliwym [9, 15].

Wśród dostrzeżonych uwarunkowań, stres i depresja są czynnikami, które bardzo ostro przejawiają się zmianami czynności układu odpornościowego ludzi w podeszłym wieku. S. Castle i wsp. z Klinicznego Centrum Edukacji i Badań Geriatrycznych w Los Angeles oceniali wpływ przewlekłego stresu i depresji na funkcje układu odpornościowego u osób starych. Wyniki wskazują wyraźnie, że stres i depresja powodują: (1) obniżoną zdolność limfocytów T do proliferacji, (2) zmiany w składzie populacji limfocytów T, polegające na wzroście liczebności limfocytów T CD8, przy relatywnym spadku udziału w populacji limfocytów T komórek T CD8 i T CD4 z molekułą powierzchniową CD38⁺, która jest odpowiedzialna za przekazywanie sygnałów, (3) spadek udziału nie podlegających restrykcji HLA komórek T CD8 z molekułą powierzchniową CD56⁺, które pełnią bardzo ważną rolę w przeciwstawianiu się organizmu nowotworom i infekcjom wirusowym, (4) spadek liczebności naturalnych komórek zabijających – NK. Stwierdzono również dodatnią korelację między zmniejszeniem procentowego udziału komórek z CD38⁺ a obniżoną zdolnością populacji limfocytów T do proliferacji. Rezultatem zabójczego wpływu stresu i depresji na prawie wszystkie funkcje układu odpornościowego jest znaczny wzrost ryzyka zachorowań i umieralności [6].

W podeszłym wieku ujawniają się również immunologiczne konsekwencje nawarstwiających się latami niekorzystnych oddziaływań środowiska bytowania człowieka, w tym również błędów żywienia [16], stosowania leków

[9] (np. nadużycia immunosupresji bądź immunostymulacji, leki kancerogenne, błędy antybiotykoterapii i in.).

Sumarycznym efektem naszkicowanych zmian jest najczęściej szczególnie stan układu odpornościowego ludzi starych cechujący się: (1) niską zdolnością do likwidacji infekcji, (2) niemożnością skutecznego przeciwstawienia się nowotworom, (3) skłonnością do autoimmunizacji. O skali możliwych zagrożeń mówią statystyki Światowej Organizacji Zdrowia – umieralność tylko z powodu infekcji przewodu pokarmowego jest wśród osób w podeszłym wieku 400-krotnie większa niż w populacji ludzi dorosłych [28].

Scharakteryzowane wyżej niektóre prawidłowości zmian w układzie odpornościowym starzejącego się człowieka sugerują lekarzowi pierwszego kontaktu z pacjentem w starszym i podeszłym wieku elementarne – z pozoru banalne – środki oddziaływania na układ odpornościowy.

-
- W farmakoterapii jest to przede wszystkim *unikanie zbędnej, naprzemiennej immunosupresji i immunostymulacji*. W przypadku konieczności antybiotykoterapii – poprzedzanie jej, jeśli jest to możliwe, próbami oporności, preferowanie antybiotyków nie wywołujących głębokiej immunosupresji. W wielu źródłach wskazuje się na immunomodulacyjne i immunorekonstrukcyjne działanie preparatów grasicopochodnych [3, 4, 9, 31].
 - Ważnym elementem farmakoterapii jest *suplementacja witamin i pierwiastków śladowych*. Witaminy A, C, E podnoszą aktywność komórek przeciwnowotworowych, a jako antyoksydanty – przeciwdziałają gromadzeniu się wolnych rodników. Witamina B6 wzmacnia odporność komórkową i humoralną, natomiast cynk normalizuje poziom miedzi w plazmie, aktywizuje surowiczą tymulinę, wzma-

ga produkcję interleukiny-1, sprzyja wzrostowi ekto-5-nukleotyduazy limfocytarnej [21, 22]. Suplementacja argininy przyczynia się do częściowej odbudowy, zanikającej z wiekiem, odporności grasicozależnej oraz zakłóconych funkcji grasicy spowodowanych urazami, stresem czy procesem nowotworowym [11].

- W żywieniu pierwszorzędne znaczenie ma *zapewnienie w diecie należnego białka i egzogennych aminokwasów*. Niedobór białkowy okazał się jedną z ważnych przyczyn obniżonej odporności u osób starych. Castenada i wsp. dowiedli eksperymentalnie, że kobiety w podeszłym wieku, w ciągu 9 tygodni niskobiałkowej diety (1,47 g białka na 1 kg m. c. dziennie) wykazywały negatywny bilans białkowy, ubytek nietłuszczowej tkanki ciała, osłabienie funkcji mięśni i odpowiedzi immunologicznej. W grupie kontrolnej, otrzymującej adekwatną dietę białkową (2,94 g białka na 1 kg m. c. dziennie) nie obserwowano żadnego z tych ujemnych objawów [5, 16].
 - Również umiarkowana, kontrolowana i systematyczna *aktywność fizyczna* okazywała się w badaniach czynnikiem wyraźnie wzmacniającym funkcje odpornościowe tak kobiet, jak i mężczyzn [20, 30].
 - *Zapobieganie warunkom stresogennym i stwarzanie środowiska przyjaznego człowiekowi staremu*, to jeden z najbardziej efektywnych środków profilaktyki psycho-neuro-immunologicznej [6, 9].
-

A rola lekarza, który będzie umiał wspólnie z pacjentem uruchomić w jego organizmie psycho-neuro-immunologiczne mechanizmy sprzyjające wyzdrowieniu bądź podtrzymaniu bardzo labilnej w tym wieku równowagi zdrowotnej – jest rolą trudną do przecenienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Andersen S.N. i wsp.: Strong HLA-DR expression in large bowel carcinomas is associated with good prognosis. *Br. J. Cancer*. 1993, Jul. 68 (1), 80–85.
2. Azuma T. i wsp.: Contribution of FLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1994, Feb., 26, 343 (8896), 542–543.
3. Balleari E. i wsp.: In vivo hemopoietic activity of thymic extract „Thymustimulin” in aged healthy humans. *Thymus*. 1992, Feb., 19 (1), 59–63.
4. Braga P.C. i wsp.: Restoration of polymorphonuclear leucocyte function in elderly subjects by thymomodulin. *J. Chemother.* 1994, Oct., 6 (5), 354–359.
5. Castaneda C. i wsp.: Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, Jul., 62 (1), 30–39.
6. Castle S. i wsp.: Depression in caregivers of demented patients is associated with altered immunity: impaired proliferative capacity, increased CD8⁺, and decline in lymphocytes with surface signal transduction molecules (CD38⁺) and cytotoxicity marker (CD56⁺CD8⁺). *Clin. Exp. Immunol.* 1995, Sep., 101 (3), 487–493.
7. Chiba M. i wsp.: Topographic study of *Helicobacter pylori* and HLA-antigen expression on gastric epithelium. *J. Gastroenterol.* 1995, Apr., 30 (2), 149–155.
8. Corti G., Paradisi F.: Pathogenic mechanism responsible for producing a secondary immunodeficiency state – Engl. abstr. *J. Chemother.* 1994, Aug., 6, suppl. 3, 6–10.
9. Dąbrowski M.P.: Układ odpornościowy twój osobisty lekarz. Sanmedia, Wyd. Med., Warszawa 1994.
10. Drewy G. (red.): Podstawy genetyki dla studentów i lekarzy. Wyd. I. Wyd. Volumed.
11. Fabris N., Mocchegiani E.: Arginine – containing compounds and thymic endocrine activity. *Thymus*. 1992, 19, suppl. 1, S21–S23.
12. Grist S.A. i wsp.: In vivo human somatic mutation: frequency and spectrum with age. *Mutat. Res.* 1992, Apr., 266, 2, 189–196.
13. Hirokawa K. i wsp.: Aging and immunity. *Acta Pathol. Jpn.* 1992, Aug., 42, 8, 537–548.
14. Izaks G.J. i wsp.: The association between human leukocyte antigens (HLA) and mortality in community residents aged 85 and older. *J. Am. Ger. Soc.* 1997, Jan., 45, 1, 56–60.
15. Jakóbsiak M. (red.): *Immunologia*. Wyd. II zmienione. PWN, Warszawa 1995.
16. Lesour B.: Protein undernutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly: clinical and functional implications. *Nut. Rev.* 1995, Apr., 53, 4, S86–S94.
17. Ma X.C. i wsp.: Expression of HLA – class II antigen in gastric carcinomas. Its relationship to histopathological grade, lymphocyte infiltration and five – year survival rate. *Acta Oncol.* 1994, 33, 2, 187–190.
18. Malinowski K., Rapaport F.T.: Effects of ageing upon the expression of differentiation and class II MHC antigens on the surface of T lymphocytes from normal human subjects. *Cell. Immunol.* 1995, Apr., 15, 162, 1, 68–73.
19. Morita M. i wsp.: Immunohistochemical demonstrated expression of HLA-DR antigen on colorectal adenocarcinomas and its relations to clinicopathological features. *J. Sur. Oncol.* 1995, Aug., 59, 4, 233–238.
20. Nieman D.C. i wsp.: Physical activity and immune function in elderly women. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1993, Jul., 25, 7, 823–832.
21. Prasad A.S. i wsp.: Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition* 1993, May-Jun, 9, 3, 218–224.
22. Rall L.C., Meydani S.N.: Vitamin B6 and immune competence. *Nut. Rev.* 1993, Aug., 51, 8, 217–225.
23. Rea I.M., Middleton D.: Is the combination A1B8Cw7DR3 a marker for male longevity? *J. Am. Ger. Soc.* 1994, Feb., 26, 343 (8896), 978–983.
24. Ricci G. i wsp.: HLA-A, B, C, DR and DQ expression and hepatocellular carcinoma; a study of 205 Italian subjects. *Cancer. Lett.* 1995, Nov., 98, 1, 121–125.
25. Roit I., Brostoff J., Male D.: *Immunologia*. Thum. z j. ang. Pierwsze wyd. polskie pod red. J. Żeromskiego. Wyd. Med. Slotwiński Verlag, Brema 1996.
26. Sadanaga N. i wsp.: Local immune response to tumor invasion in esophageal squamous cell carcinoma. The expression of human leukocyte antigen-DR and lymphocyte infiltration. *Cancer*. 1995, Jul., 74, 2, 586–591.

27. Santos M.S. i wsp.: Natural Killer cell activity in elderly men is enhanced by betacarotene supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, Nov., 64, 5, 772–777.
28. Schmucker D.L. i wsp.: Impact of aging on gastrointestinal mucosal immunity. *Dig. Dis. Sci.* 1996, Jun., 41, 6, 1183–1193.
29. Schwab R. i wsp.: Altered major histocompatibility complex-restricted antigen recognition by T cells from elderly humans. *Eur. J. Immunol.* 1992, Nov., 22, 11, 2989–2993.
30. Shincal S. i wsp.: Physical activity and immune senescence in men. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1995, Nov., 27, 11, 1516–1526.
31. Valezano C. i wsp.: The use of thymopentin in preventing acute infectious relapses in elderly subjects with COPD – Engl. abstr. from Spain. *Minerva. Med.* 1992, Sep., 83, 9, 545–548.

*Adres: Dr Małgorzata Ławniczak,
Dom Pomocy Społecznej, 64-412 Łęczeczki*