

Układ immunologiczny osób starszych

dr n. med.
Adriana Roży

Prof. dr hab. n. med.
**Joanna Chorostowska-
Wynimko**

Zakład Genetyki i Immunologii
Klinicznej, Instytut Gruźlicy i
Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med.
Joanna Chorostowska-Wynimko

I M M U N O L O G I A

The immune system in the elderly

S U M M A R Y

Immunosenescence is characterized by changes in both the innate and adaptive immune system, cellular and humoral responses. Reduction of immune system activity and reactivity is the reason for higher susceptibility to infections, chronic and autoimmunologic diseases in elderly, as well as diminished reactivity to vaccination. We present the key age-dependent changes within immune cells populations and their functional activity.

Fizjologiczny proces starzenia organizmu obejmuje również układ immunologiczny i prowadzi do istotnego obniżenie zdolności do reagowania na antygeny, a także zaburzonego kształtowania odpowiedzi pierwotnej i wtórnej, komórkowej i humoralnej. W artykule omówiono zasadnicze zmiany zachodzące w populacjach komórek układu odpornościowego oraz ich funkcji efektorowych. Przedstawiono wpływ starzenia na skuteczność szczepień ochronnych.

Roży A.: Układ immunologiczny osób starszych. *Alergia*, 2016, 1: 29-33

Starzenie się organizmów jest nieuchronnym, fizjologicznym procesem, prowadzącym do zmian w budowie oraz funkcji narządów i układów. Starzenie komórek układu odpornościowego określane jest mianem immunosenescencji (immunosenescence). Wraz z wiekiem, zdolność do reagowania na antygeny staje się coraz słabsza, rozwija się subkliniczny, uogólniony, przewlekły stan zapalny. Układ odpornościowy osób starszych działa mniej efektywnie, co znajduje odzwierciedlenie w danych epidemiologicznych. W grupie wiekowej > 85 lat główną przyczyną zgonów są zakażenia i nowotwory, podczas gdy osoby młodsze, powyżej 65 roku życia umierają przede wszystkim z powodu chorób układu krążenia.

Zmiany w układzie immunologicznym

Podstawowym zadaniem sprawnie działającego układu odpornościowego jest obrona organizmu przed patogenami oraz potencjalnie groźnymi dla homeostazy zmienionymi komórkami gospodarza. Odpowiedź immunologiczna polega na rozpoznaniu zagrożenia, czyli obcych lub nieprawidłowych antygenów, a następnie ich eliminacji - zniszczeniu bądź neutralizacji. Jego sprawne działanie zależy więc od zdolności do odróżniania struktur własnych od obcych lub nieprawidłowych oraz szybkiej reakcji na sygnały uwalniane z uszkodzonych tkanek. Jest to możliwe dzięki funkcjonowaniu ściśle ze sobą powiązanych składowych - odporności wrodzonej i nabytej (adaptacyjnej). Układ immunologiczny to dynamiczny system, który w trakcie życia człowieka dojrzewa, nabiera kompetencji, osiąga stan optymalny, a następnie z upływem czasu ulega inwolucji. Starzenie prowadzi do stanu immunologicznej deregulacji obejmującego zarówno odporność komórkową, jak i humoralną [1,2].

Odpowiedź immunologiczna wrodzona

Głównymi elementami systemu odpowiedzi wrodzonej są fagocyty, komórki NK oraz komórki dendrytyczne (DCs, Dendritic Cells). Rolą granulocytów obojętnochłonnych oraz monocytów i makrofagów jest zainicjowanie reakcji zapalnej przejawiające się aktywacją wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych, których efektem jest produkcja i wydzielanie dużych ilości cytokin prozapalnych, fagocytoza i zabijanie patogenów (tlenowe i beztlenowe mechanizmy bójcze), a także rekrutacja komórek NK i DC, zapoczątkowujących reakcje nabyte. Nieswoiste mechanizmy rozpoznawania „obcych” struktur dają możliwość szybkiej ich eliminacji. Wymienione powyżej komórki reagują na wspólne dla grup drobnoustrojów wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs, Pathogen-Associated Molecular Patterns) przy udziale obecnych zarówno na powierzchni jak i wewnątrz komórek receptorów TLR (Toll-Like Receptors) [1,2,3].

Granulocyty obojętnochłonne, neutrofile

Granulocyty obojętnochłonne to krótko żyjące (1-3 dni) komórki, stanowiące dominującą frakcję leukocytów krwi obwodowej - 45-70%. Jako pierwsze migrują z naczyń krwionośnych do miejsca zakażenia lub uszkodzenia tkanek, w odpowiedzi na wydzielane przez makrofagi tkankowe cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , Tumor Necrosis Factor), interleukinę 1 (IL1) oraz chemokiny - IL8. Są komórkami odpowiedzialnymi za indukcję miejscowego stanu zapalnego, fagocytozę własnych komórek apoptotycznych czy patogenów zewnątrzkomórkowych oraz ich wewnątrzkomórkowe zabijanie przy udziale reaktywnych form tlenu i azotu, oraz wydzielanych z ziarnistości cytoplazmatycznych enzymów proteolitycznych [4,5]. Specyficzne dla neutrofilów jest zjawisko zewnątrzkomórkowego zabijania bakterii przy udziale własnego DNA (zdekondensowana chromatyna) z przyłączonymi bakteriobójczymi białkami – tzw. pozakomórkowe pułapki neutrofilowe (NET, Neutrophil Extracellular Trap). Należy pamiętać, że granulocyty obojętnochłonne również syntetyzują i wydzielają czynniki chemotaktyczne dla komórek NK, ułatwiają dojrzewanie i migrację komórek dendrytycznych do lokalnych węzłów chłonnych, w których następuje prezentacja antygenów oraz zapoczątkowanie odpowiedzi nabytej [3,4].

Wraz z wiekiem nie obserwuje się zmian liczby neutrofilów we krwi obwodowej, natomiast upośledzeniu ulegają ich funkcje. U osób starszych stwierdza się obniżoną zdolność komórek do chemotaksji, a więc przemieszczania się w tkankach, jak również zahamowanie aktywności fagocytarnej i zmniejszoną produkcję wolnych rodników tlenowych, co przyczynia się do znacznie mniej efektywnego niszczenia drobnoustrojów [5].

Obniżenie zdolności do fagocytozy bakterii, szczególnie opłaszczonych przeciwciałami, jest spowodowane obniżoną ekspresją powierzchniowego receptora Fc γ (CD16),

koniecznego do rozpoczęcia procesu bójczego. Nie jest natomiast znany wpływ wieku na funkcjonowanie mechanizmu NET [6,7,8]. Podobnie jak w przypadku wszystkich komórek organizmu, prawidłowe działanie neutrofilów uzależnione jest od receptorów pośredniczących w uruchamianiu wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. Jak wykazano, liczba powierzchniowych receptorów nie ulega zmianie, natomiast zaburzeniu ulega przekazywanie sygnałów za ich pośrednictwem [4]. I tak na przykład osłabienie procesów chemotaksji i pochłaniania patogenów przez neutrofile związane jest z obniżeniem poziomu Ca^{2+} oraz ze spadkiem aktywności niektórych kinaz [9]. Pomimo iż neutrofile nie wykazują zmian w liczbie prezentowanych na powierzchni receptorów TLR, powiązane z nimi ścieżki sygnałowe stają się mniej efektywne [10,11].

Monocyty i makrofagi

Wśród monocytów osób dorosłych, stanowiących około 2-8% leukocytów krwi obwodowej, wyróżnia się populację o fenotypie $CD14^{+}CD16^{-}$, stanowiącą około 95% wszystkich monocytów, pozostałe komórki charakteryzuje fenotyp $CD14^{low}CD16^{+}$ [12].

Wraz z wiekiem obserwuje się wzrost odsetka monocytów $CD16^{+}$, które ze względu na syntezę i wydzielanie wysokich poziomów TNF-aw odpowiedzi na aktywację receptorów TLR2 i TLR4, pełnią funkcje komórek prozapalnych [12,13]. Po 65 roku życia dochodzi też do osłabienia ich zdolności fagocytarnych [14]. Podobnie jest w przypadku makrofagów, gdzie dodatkowo spada zdolność do syntezy wolnych rodników i cytokin, oraz obniżenie wrażliwości na czynniki chemotaktyczne [15,16,17].

U osób starszych osłabieniu ulega także funkcja prezentacji antygeny. Makrofagi prezentują antygeny limfocytom T w kontekście cząstek MHC klasy II, których synteza i ekspresja na powierzchni komórki wraz z wiekiem ulega ograniczeniu.

Wykazano, że aktywowane makrofagi osób starszych wytwarzają więcej prostaglandyny PGE2, która hamuje ekspresję MHC II i syntezę IL12 oraz wzmacnia syntezę IL10, przyczyniając się do zahamowania różnicowania limfocytów T w kierunku Th1 [4,18].

Co ważne, spada również ekspresja kostymulacyjnych cząstek B7 ($CD80$ i $CD86$), które warunkują pełną aktywację komórek T po rozpoznaniu antygeny przez receptor TLR [19].

Wraz z wiekiem obserwuje się również obniżenie ekspresji TLR1 na monocytach czy TLR3 na makrofagach oraz zaburzenia ich funkcji [13,17]. Zmiany w transdukcji sygnału przez powierzchniowe TLR skutkują obniżeniem syntezy cytokin prozapalnych (IL6, IL8 i TNF- α) [11,14,19], co manifestuje się u osób starszych zmniejszeniem napływu makrofagów do uszkodzonych tkanek [20].

Komórki NK

Komórki NK - duże ziarniste limfocyty (LGL, Large Granular Lymphocytes), stanowią 10-15% limfocytów krwi obwodowej. Charakteryzują się zdolnością do obrony przed patogenami wirusowym – zabijają komórki zakażone, biorą również udział w eliminacji transformowanych onkogenicznie komórek. Swoje podstawowe zadania pełnią na drodze dwóch mechanizmów: aktywacji cytotoksyczności (NKCC, NK Cell Cytotoxicity) lub poprzez wydzielanie cytokin. Komórki $CD56^{dim}$ charakteryzujące się niskim poziomem wydzielanych cytokin są komórkami „prawdziwie cytotoksycznymi”, podczas komórki $CD56^{bright}$ po aktywacji wyraża się intensywnie uwalniając interleukiny prozapalne i chemokiny [21]. Brak, bądź obniżona ekspresja cząsteczek MHC I gospodarza, powoduje natychmiastową reakcję komórek NK, likwidują obcą lub zmienioną komórkę docelową w drodze lizy poprzez wydzielanie perforyn i grzymów lub aktywując receptory śmierci. Komórki NK mają również zdolność zabijania komórek docelowych w mechanizmie ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)[22]. Regulacja reaktywności i funkcji

efektorowych NK zależy nie tylko od sygnałów wysyłanych przez receptory aktywujące i hamujące, ale również od obecnych w środowisku cytokiny, np. IFN, IL2 czy IL15 wzmacniają reaktywność NK [22,23].

Obserwowany u osób starszych wzrost ogólnej liczby komórek NK [24] następuje wskutek akumulacji dojrzałych (CD57+), długo żyjących komórek CD56dim [14,22,25].

Prawdopodobnie jest to mechanizm kompensujący obniżoną cytotoksyczność „starych” NK o ograniczonej zdolności do wydzielania perforyn [26], spowolnienie migracji NK do węzłów chłonnych oraz zmiany ekspresji receptorów - zwiększoną ekspresję receptorów KIR z równoczesnym zmniejszeniem liczby CD94/NKG2A i Nkp30 - receptora NCR (Natural Cytotoxicity Receptors)[27,28,29]. Badania krążącej populacji NK u osób starszych wskazują na spadek liczby komórek CD56bright, stanowiących istotne źródło chemokin oraz IFN- γ i TNF- α [14,22,25].

Powyższe zmiany w zakresie liczby i funkcji komórek NK są główną przyczyną osłabionej odporności nabytej typowej dla wieku podeszłego, kluczowej w walce z infekcjami wirusowymi i eliminacji komórek nowotworowych.

Znacznie mniej skutecznie komórki NK stymulują dojrzewanie komórek DC i polaryzację limfocytów T w kierunku Th1, co ma istotne znaczenie również odporności przeciwbakteryjnej [29].

Komórki DC

Komórki dendrytyczne jako pierwsze „wykrywają” obecność patogenów i stanowią element łączący wrodzoną i nabytą odpornością immunologiczną. Należą do profesjonalnych komórek APC (Antigen Presenting Cells), które pobierają obce antygeny w tkankach, przetwarzają je i prezentują komórkom efektorowym w węzłach chłonnych. DC odpowiadają również za regulację odpowiedzi limfocytów B i komórek NK [1,2].

Z upływem lat nie zmienia się ogólna liczba komórek DC w organizmie [14], chociaż spada liczebność populacji komórek Langerhansa w skórze oraz plazmocytoidalnych komórek DC (pDC) [8]. Osłabieniu ulega natomiast ich aktywność funkcjonalna.

Obserwuje się zaburzenia w zakresie liczby i czynności receptorów TLR, co bezpośrednio wpływa na proces aktywacji komórek DC oraz zmniejszenie syntezy i wydzielania IFN- α , TNF- α , IL6 i IL23, czynników istotnych dla zachowania prawidłowej odporności antywirusowej i sprawności odpowiedzi zapalnej [30,31]. Starzenie wywiera również negatywny wpływ na procesy fagocytozy i migracji. Wraz z wiekiem obserwuje się zmniejszenie zdolności DC do chemotaksji, endocytozy oraz produkcji IL12, a także prezentacji Ag limfocytom T pomocniczym (Th) [32].

Odpowiedź immunologiczna nabyta

Do jej uruchomienia dochodzi w momencie, gdy mechanizmy odporności pierwotnej nie są w stanie efektywnie poradzić sobie z zagrożeniem. Odpowiedź nabyta skierowana jest przeciwko konkretnemu czynnikowi i uwarunkowana jest prawidłowym funkcjonowaniem limfocytów T i B, stanowiących 30-40% populacji krążących leukocytów. Główną jej cechą jest swoistość - zdolność do rozpoznania i odpowiedzi na jedną determinantę antygenową – za pośrednictwem receptorów TCR na limfocytach T i BCR na limfocytach B. Dzięki temu limfocyty są w stanie rozpoznać teoretycznie nawet 10¹⁶ różnych, obcych (non-self) dla organizmu determinant antygenowych, jak również odróżniać antygeny własne (self). Komórki tego układu, oprócz wzajemnego oddziaływania poprzez wydzielanie wielu

cytokin i czynników wzrostowych, posiadają również umiejętność regulacji „siły” odpowiedzi i ostatecznie jej wygaszenia dzięki tzw. limfocytom regulatorowym (Treg) [1,2].

Drugą ważną cechą odpowiedzi nabytej jest zdolność do wytworzenia pamięci immunologicznej. Limfocyty (T lub B), które nie zetknęły się jeszcze ze swoistym antygenem - dziewicze (naive), po prezentacji lub rozpoznaniu antygeny, różnicują się w komórki efektorowe, a część z nich wraca do stanu spoczynkowego tworząc tzw. pulę komórek pamięci, tak że ponowny kontakt z antygenem wyzwała szybką reakcję organizmu [2].

Efektem działania limfocytów jest wytworzenie swoistej humoralnej odpowiedzi immunologicznej, w której biorą udział limfocyty T i B, lub tylko B, prowadzącej do syntezy i uwalniania swoistych przeciwciał pozwalających na eliminację patogenów na drodze różnych mechanizmów lub wytworzenie odpowiedzi komórkowej – „uczulenie” limfocytów T, które są zdolne do rozpoznawania zmienionych komórek własnych i ich niszczenia.

Limfocyty T

Prekursory limfocytów T, podobnie jak limfocytów B, powstają w szpiku kostnym ale ich rozwój i dojrzewanie odbywa się w grasicy, skąd migrują do krwi obwodowej oraz narządów limfatycznych. Limfocyty T stanowią 90% populacji limfocytów krwi obwodowej, a czas ich życia wynosi od kilku miesięcy do kilku lat. Komórki te stanowią heterogenną populację komórek, różniących się funkcją. Limfocyty T posiadają na swej powierzchni cząsteczkę CD3 - koreceptor w transdukcji sygnału aktywującego do wnętrza komórki, ale różnią się obecnością lub brakiem markerów powierzchniowych, np. CD4 lub CD8 oraz profilem wydzielanych cytokin [1,2].

Proces starzenia obejmuje całą pulę limfocytów T i dotyczy przede wszystkim zaburzenia równowagi pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami. Stałą liczbę limfocytów T w organizmie zapewniają procesy zachodzące w grasicy. Wraz z wiekiem obserwuje się jej powolny, stopniowy zanik jak również znaczące osłabienie czynności po 60 r.ż. Efektem inwolucji oraz zmian w mikrośrodowisku grasicy jest osłabienie limfopojezy na skutek obniżenia stężenia IL7, cytokiny odpowiedzialnej za rozwój i dojrzewanie limfocytów T, co prowadzi do zmniejszenia puli dziewiczych (CD45RA+) limfocytów we krwi obwodowej oraz w tkankach limfatycznych. Populacja tych komórek u osób starszych spada na obwodzie o ponad 80%, jako następstwo zmniejszenia liczby limfocytów CD8+, a następnie po 70 roku życia również komórek CD4+ [33,34]. Przepuszczalnie limfocyty CD8+ osób starszych są bardziej podatne na apoptozę indukowaną TNF- α lub FasL [35]. Jednocześnie wzrasta pula limfocytów aktywowanych (CD25+, HLA-DR+) i komórek pamięci (CD45RO+), jako uzupełnienie zmniejszającej się liczby komórek dziewiczych. U osób starszych, dochodzi do kumulacji komórek pamięci, przede wszystkim limfocytów T o fenotypie CD8+, związanej prawdopodobnie z przewlekłymi infekcjami wirusowymi – szczególnie zakażeniem CMV [36]. Rzadziej dochodzi do oligoklonalnej ekspansji limfocytów T CD4+, charakterystycznej głównie dla reakcji autoimmunologicznych [33,36].

Wraz z wiekiem wzrasta też liczebność subpopulacji limfocytów Treg, co skutkuje znacząco większą tolerancją wobec komórek nowotworowych [37].

Po 65 roku życia rośnie liczebność populacji limfocytów pamięci CD8+, z obniżoną a nawet brakiem ekspresji CD28 - liganda receptorów B7. Powstanie kompleksu B7:CD28 ma charakter sygnału kostymulującego, warunkującego swoistą antygenowo aktywację limfocytów T CD4+ i CD8+ [8,38]. Towarzyszy jej mniejsza różnorodność receptorów TCR na limfocytach T, co skutkuje typową dla osób starszych osłabioną zdolnością do generowania odpowiedzi wobec nowych antygenów. Natomiast, pomimo inwolucji grasicy

różnorodność TCR jest zachowana do 60–65 roku życia, a ulega znacznemu ograniczeniu powyżej 75–80 roku życia [39].

U osób starszych obserwuje się również osłabienie zdolności limfocytów Th1 do produkcji cytokin, zwłaszcza IL2 warunkującej stymulację proliferacji limfocytów T, aktywację Treg, stymulację limfocytów B i komórek NK. Z kolei wydzielanie cytokin przez limfocyty Th2 nie ulega zmianom, a nawet wzrasta, jak w przypadku IL4, odpowiedzialnej za stymulację proliferacji limfocytów T, ich różnicowanie w kierunku populacji Th2, czy też IL10 - hamującej powstawanie subpopulacji Th1 i jej funkcje wydzielnicze [40,41].

Limfocyty B

Limfocyty B powstają w szpiku kostnym, po opuszczeniu którego i dalszym dojrzewaniu stają się komórkami immunokompetentnymi, zdolnymi do reakcji z antygenem. Stanowią około 15% populacji limfocytów krwi obwodowej. Oprócz BCR, na powierzchni limfocytów B obecne są także MHC klasy I i II (funkcja APC). Wśród limfocytów B wyróżnia się dwie populacje komórek. Limfocyty B1 CD5+, stanowią pierwszą linię obrony przeciwbakteryjnej w obrębie błon śluzowych oraz limfocyty B2, CD5-, które po kontakcie z antygenem stają się komórkami efektorowymi lub pamięci immunologicznej [1,2,42].

Podeszły wiek gospodarza wiąże się zmianami w zakresie liczby i funkcji limfocytów B. U ludzi starszych obserwuje się zmniejszenie całkowitej puli dojrzałych limfocytów B zarówno we krwi jak i tkankach limfatycznych.

Jest to skutek postępującego spadku sprawności komórek szpiku i jego środowiska, mniej efektywnej syntezy czynników wzrostu oraz interleukin regulujących proces różnicowania i dojrzewanie limfocytów, a w efekcie spadku liczby dojrzałych dziewiczych limfocytów B (IgG-IgA-IgD+CD27-) opuszczających szpik kostny. Zmniejsza się liczba komórek prekursorowych limfocytów B, dochodzi do propagacji komórek linii mieloidalnej. Dodatkowo, obserwuje się zmniejszenie zdolności proliferacyjnej stymulowanych komórek B [43,44].

Podobna sytuacja dotyczy zmian w populacji limfocytów B pamięci. Istotnie niższa liczba i mniejsza aktywność populacji komórek pamięci IgM (IgM memory B cells) CD27+IgG-IgA-IgD-IgM+ jak również limfocytów B pamięci o fenotypie CD27+ IgG+IgA+IgD-IgM- (switched memory B cells) jest głównym powodem słabszej odpowiedzi na szczepienie, m.in. przeciwko *Streptococcus pneumoniae*.

Bardzo typowa dla starzejących się limfocytów jest kumulacja podwójnie negatywnych komórek pamięci B (Double-Negative, late memory/exhausted memory B cells) CD27-IgD-, które odpowiadają głównie za syntezę immunoglobulin G (60% limfocytów), w mniejszym stopniu IgA (~20%) i IgM (< 10%) [45,46].

U osób starszych zwiększenie syntezy i wydzielania przeciwciał klas IgG oraz IgA jest mechanizmem zabezpieczającym organizm, kompensującym zmniejszenie ich swoistości [47].

W przypadku pozostałych klas immunoglobulin obserwuje się obniżenie poziomów, wynikające ze spadku liczby komórek odpowiedzialnych za ich wytwarzanie [43,48]. Cechą charakterystyczną jest również zwiększenie nielicznej u młodych subpopulacji limfocytów B1, istotnej w produkcji autoprzeciwciał, a tym samym odpowiadającej za wzrost autoreaktywności u grupie osób starszych [45] oraz zwiększenie liczby komórek oligoklonalnych o bardzo zbliżonej budowie BCR [33]. Zaburzenia rearanżacji genów kodujących receptory immunoglobulinowe i zmniejszenie ich swoistości antygenowej oraz zmiany ekspresji cząsteczek CD80/CD86 są odpowiedzialne za słabszą aktywację limfocytów B w odpowiedzi na antygeny T-zależne [48,49,50]. Z kolei obniżenie ekspresji

czynnika transkrypcyjnego E47 jest przyczyną zakłóceń zjawiska przełączania klas [45]. Zmianom podlega również profil wydzielniczy limfocytów B. Kumulacji komórek pamięci towarzyszy podwyższenie stężenia wydzielanej przez nie cytokiny prozapalnej IL6 oraz zwiększone wydzielanie przeciwzapalnej IL10 zarówno przez komórki B dziewicze, jak i pamięci immunologicznej [51,52].

Szczepienia

Zdolność układu immunologicznego do wytworzenia komórek pamięci oraz syntezy i wydzielania przeciwciał, pozwala na szybkie uruchomienie swoistej odpowiedzi przy kolejnym kontakcie z patogenem. Ten aspekt odporności jest wykorzystywany szeroko w szczepieniach, działaniu profilaktycznym szczególnie cennym u osób starszych.

Z racji wieku, osoby starsze są podatne na rozwój zakażeń wirusowych i bakteryjnych, a także zagrożone powikłaniami ze strony układu oddechowego, zwłaszcza zapaleniem płuc [53,54]. Z tego też powodu i pomimo wyraźnie słabszej odpowiedzi immunologicznej niż u młodych dorosłych, osobom po 65 roku życia zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie, zwłaszcza w przypadku współistnienia chorób przewlekłych, zwłaszcza układu oddechowego i krążenia.

W starszej grupie wiekowej przeciwciała IgG i IgA wydzielane są później i u mniejszego odsetka szczepionych, wydłuża się również czas do osiągnięcia tzw. ochronnego miana przeciwciał. Seroprotekcję przeciw szczepom wirusa grypy uzyskiwano u 29% – 46% szczepionych w wieku ≥ 75 lat i u 41%–58% w wieku 60-74 lat [55]. Znacząco niższa jest również odpowiedź komórkowa, oceniana w kontekście aktywności proliferacyjnej limfocytów [56].

Podobną efektywność wykazano dla szczepienia przeciw pneumokokom poliwalentną szczepionką polisacharydową (PPS). Synteza surowiczych przeciwciał IgM i IgA była znacznie słabsza w grupie osób starszych (65-89 lat), natomiast nie wykazano różnic w stężeniu surowiczych przeciwciał klasy IgG [57]. Wykazano jednak, że u seniorów (63-103 lat) szczepionych przeciw pneumokokom po raz pierwszy, uzyskiwano znacząco niższe poziomy IgG niż u młodych dorosłych (22-46 lat). W obu grupach obserwowano niską awidność przeciwciał [58]. Bardzo podobne wyniki stwierdzono po podaniu izolowanych antygenów pneumokokowych PcsB, StkP i PsaA – stanowiących składniki szczepionki białkowej [59].

Pomimo niższej intensywności poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej u osób starszych, efekty kliniczne i korzyści zdrowotne szczepień są w tej grupie wiekowej niezaprzeczalne i w pełni uzasadniają istniejące zalecenia oraz faktyczne stosowanie tej formy profilaktyki.

Osoby w wieku podeszłym stanowią grupę ryzyka zarówno ze względu na wiek, jak i częste współistnienie chorób przewlekłych. Coroczne szczepie przeciw grypie osób po 65 roku życia jest skuteczne, tak w prewencji incydentów ze strony układu naczyniowego, jak i zaostrzeń POChP. Metaanaliza Vu i wsp. potwierdziła istotny 33% spadek liczby hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i grypy oraz 50% spadek umieralności z różnych przyczyn w populacji zaszczepionych powyżej 65 roku życia [60].

Podsumowanie

Wraz z wiekiem słabnie reaktywność i efektywność układu immunologicznego, zarówno w zakresie odporności wrodzonej jak i nabytej. Za stan ten odpowiadają zmiany strukturalne i czynnościowe zachodzące w populacjach komórek odpowiedzialnych za utrzymanie hemostazy. W efekcie osoby starsze charakteryzuje większa podatność na zakażenia

wirusowe i bakteryjne, słabsza odporność poszczepienna, niższa efektywność procesów nadzorujących swoistą reakcję na antygeny czy też eliminujących komórki uszkodzone oraz nieprawidłowe. W konsekwencji w podeszłym wieku istotnie wzrasta ryzyko schorzeń związanych z wiekiem - zaburzeń neurodegeneracyjnych, nowotworów czy chorób autoimmunizacyjnych. □

Adres autora:

adriana.rozy@gmail.com
Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26,
01-138 Warszawa
tel. 22 43 12 105

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano 2015.11.1

Zaakceptowano do druku 2015.11.4

Wkład pracy: według kolejności autorów.

Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)