

STRESZCZENIE

Starzenie organizmu może być spowodowane zmniejszającą się zdolnością układu odpornościowego do reagowania na antygeny obce i własne. Skutkiem najczęściej obserwowanym jest zmniejszona zdolność niszczenia komórek starych i nowotworowych oraz ogólny spadek odporności na infekcje. Z wiekiem rozwija się chroniczny stan zapalny, który sprzyja rozwojowi wielu chorób wieku podeszłego. W procesie starzenia ssaków, które wyposażone są w najbardziej skomplikowany układ odpornościowy dostosowany do reagowania na antygeny własne oraz obce dochodzi do wielu zmian związanych z powstawaniem komórek odpornościowych i ich funkcją efektorową. Nie wszystkim zmianom należy przypisywać skutki niekorzystne, niektóre służą zachowaniu homeostazy i przyczyniają się do przeżycia w zmieniających się warunkach środowiska wewnętrznego i powtarzających się kontaktów z antygenami obcymi najczęściej mikroorganizmów patogennych.

WPROWADZENIE

Najczęściej omawianą i najlepiej poznaną funkcją układu odpornościowego ssaków jest obrona organizmu przed patogenami. Inne funkcje biologiczne, zwykle wymieniane w drugiej kolejności to nadzór organizmu polegający na wykrywaniu i niszczeniu komórek nowotworowych i starzejących się prawidłowych komórek własnych tkanek oraz utrzymanie homeostazy organizmu w ścisłej współpracy z układem neuroendokrynowym. Zainteresowanie funkcją nadzorczą i homeostatyczną układu odpornościowego nastąpiło znacznie później w historii badań nad mechanizmami odporności, mimo iż to funkcje kluczowe dla utrzymania integralności organizmu i jego przeżycia. U podstaw takiego podejścia leży sposób rozpoznawania antygenów przez limfocyty T, których receptory błonowe dla antygenu (TCR, ang. *T-cell receptor*) wykazują powinowactwo do białek własnych, antygenów MHC klasy I (MHC I, ang. *Major Histocompatibility Complex class I*) występujących na powierzchni wszystkich komórek somatycznych oraz antygenów MHC klasy II (MHC II) występujących na komórkach prezentujących antygeny (komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty B). Białka MHC tworzą kompleksy z peptydami powstającymi w wyniku proteolizy białek własnych i obcych (zwykle patogenów), które następnie wiązane są przez receptory (TCR) limfocytów T. Zatem reakcja układu odpornościowego na patogeny byłaby skutkiem ubocznym zasadniczego działania układu odpornościowego, polegającego na ochronie komórek prawidłowych budujących tkanki i narządy oraz niszczeniu komórek, które nie są prawidłowe bądź nie są integralną częścią gospodarza i są dla niego obce (mogą to być właśnie patogeny lub przeszczepione komórki lub narządy). Zaburzenie zdolności układu odpornościowego do utrzymania prawidłowego stanu równowagi organizmu przyspiesza proces starzenia oraz skutkuje rozwojem chorób lub śmiercią.

Badacze od dawna zadają pytania związane z długością życia i przejawami starzenia się organizmu: jakie są mechanizmy starzenia? kiedy rozpoczyna się proces starzenia? jakie są markery starzenia? czy istnieje limit wiekowy i dlaczego istnieje?

Współczesne teorie biologicznego starzenia ssaków, zatem również człowieka, można zaklasyfikować do dwóch kategorii: 1/ zaprogramowanego starzenia, które zakłada, że proces starzenia zachodzi w czasie i jest kontynuacją lub częścią rozwoju organizmu; 2/ teorii błędów i uszkodzeń wynikających z oddziaływania środowiska w samym organizmie oraz wpływu środowiska zewnętrznego. Do pierwszej kategorii zaliczane są teoria zaprogramowanej długości życia. Można też zaliczyć do nich teorię endokrynową i immunologiczną. Według tej ostatniej, aktywność układu odpornościowego z wiekiem maleje, co wywołuje zwiększenie wrażliwości na infekcję, mniej skuteczne niszczenie komórek starych i nowotworowych, a w konsekwencji starzenie i śmierć organizmu.

Nadzieja Drela✉

Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, Instytut Zoologii, Zakład Immunologii, Warszawa

✉Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, Instytut Zoologii, Zakład Immunologii, ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; tel.: (22) 554 11 26, e-mail: ndrela@biol.uw.edu.pl

Artykuł otrzymano 15 kwietnia 2014 r.
Artykuł zaakceptowano 23 kwietnia 2014 r.

Słowa kluczowe: odporność wrodzona, odporność nabyta, komórki odporności wrodzonej, komórki odporności nabytej, hematopojeza, tymopoeza, inwolucja grasicy

Wykaz skrótów: Ag – antygen; PRR (ang. *pattern recognition receptor*) – receptory rozpoznające wzorce molekularne; NLR (ang. *nucleotide-binding domain and leucine-rich-repeat-containing protein*) – receptory NOD-podobne; RLR (ang. *retinoic acid inducible gene 1 protein (RIG-1)-like helicase*) – receptory RIG-I-podobne; TLR (ang. *Toll-like receptor*) – receptory Toll-podobne; TEC (ang. *thymic epithelial cells*) – komórki nabłonkowe grasicy; iTreg (ang. *induced regulatory Tcell*) – indukowany regulatorowy limfocyt T; Treg (ang. *T regulatory cell*) – limfocyt T regulatorowy; Th (ang. *T helper cell*) – limfocyt T pomocniczy; Breg (ang. *B regulatory cell*) – limfocyt B regulatorowy; NET (ang. *neutrophil extracellular trap*) – neutrofilowa sieć zewnątrzkomórkowa; TCR (ang. *T-cell receptor*) – receptor limfocyta T; MHC (ang. *major histocompatibility complex*) – główny układ zgodności tkankowej; NK (ang. *natural killer cell*) – komórka NK; DC (ang. *dendritic cell*) – komórka dendrytyczna; KIR (ang. *killer immunoglobulin-like receptors*) – receptory immunoglobulinopodobne hamujące cytotosyczość; LIF (ang. *leukemia inhibitory factor*) – czynnik hamujący białaczkę; OSM – (ang. *oncostatin M*, onkostatyna M; IL – interleukina; IFN – interferon; Foxp3 (ang. *forkhead box P3*) – czynnik transkrypcyjny z rodziny forkhead; GATA-3 (ang. *trans-acting T-cell-specific transcription factor*) – czynnik transkrypcyjny GATA-3; ROR γ (ang. *retinoic-acid-receptor-related orphan receptor- γ*) – receptor jądrowy ROR γ ; TGF- β (ang. *transforming growth factor β*) – transformujący czynnik wzrostu β ; TNF (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu; mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) – ssaczy cel rapamycyny; KGF (ang. *keratinocyte growth factor*) – czynnik wzrostu keratynocytów; GH (ang. *growth hormone*) – hormon wzrostu

Pojęcie „immunologicznej teorii starzenia” wprowadził amerykański gerontolog, profesor Roy Walford, uznawany za pioniera w badaniach w dziedzinie biologii starzenia [1]. Zgodnie z hipotezą Walforda proces starzenia człowieka, jak również innych zwierząt, jest wynikiem nieprawidłowo zachodzących procesów odpornościowych. Choroby wieku starszego u ludzi wynikają z zaburzenia regulacji reakcji odpornościowych i nadmiernego bądź chronicznego stanu zapalnego. Wyniki badań klinicznych potwierdzają słuszność tej hipotezy [2]. Ponadto, stwierdzono że długowieczność, nawet niepasżytniczego wolnożyjącego nicienia *Caenorhabditis elegans*, zależy od odporności na bakterie, co wskazuje na zachowaną w ewolucji zależność między odpornością a długością życia [3]. Walford rozpoczął badania w latach 70-tych w nowej problematyce dotyczącej roli komórkowego programu starzenia replikacyjnego w układzie odpornościowym. Późniejsze badania innych badaczy potwierdziły zmniejszenie potencjału proliferacyjnego limfocytów T CD8+ oraz nieobecność w tych komórkach białka błonowego CD28 koniecznego w procesie aktywacji [4,5]. Obie te zmiany cechują tzw. „profil odpornościowego ryzyka” określający potencjalne tempo starzenia. Zatem proces

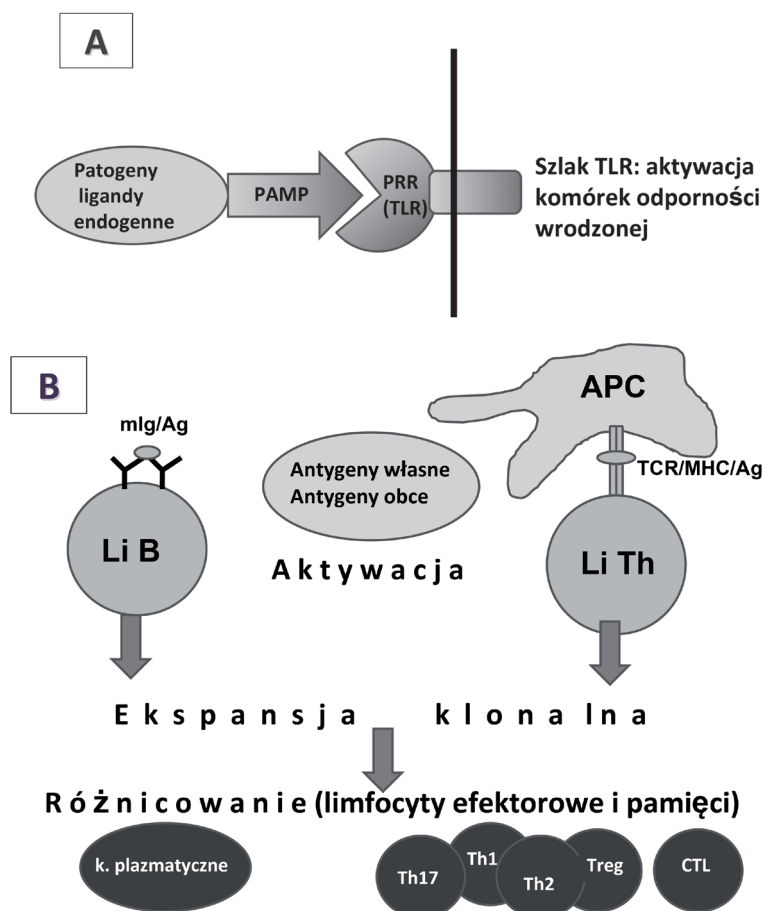
starzenia organizmu nie jest jednoznaczny ze starzeniem się wynikającym jedynie z upływu czasu.

KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA ODPORNOŚCI

Odporność definiujemy jako stan ochrony przed chorobami infekcyjnymi wywoływanymi przez patogeny. Ta klasyczna definicja nie pozostaje w sprzeczności z rolą układu odpornościowego w utrzymaniu homeostazy, gdyż inwazja patogenów narusza stan równowagi organizmu. Aby go przywrócić, patogen musi zostać zniszczony, gdyż nie jest integralną częścią organizmu. Wyróżniamy dwa rodzaje odporności u ssaków: odporność wrodzoną i nabytą. Uczestniczą w nich różne komórki i składniki rozpuszczalne.

Mechanizmy odporności wrodzonej są zasadniczo niezmiennie przez całe życie człowieka (i innych ssaków standardowo wykorzystywanych w badaniach doświadczalnych jak mysz, szczur). Elementy składowe odporności wrodzonej to główne bariery anatomiczne, jak skóra czy błony śluzowe i ich rozpuszczalne mediatory o aktywności przeciwbakteryjnej i komórki odpornościowe posiadające zdolność do fagocytozy (makrofagi, neutrofile) oraz do wywołania efektu cytotoksycznego wobec

komórek własnych nowotworowych lub zainfekowanych patogenami wewnątrzkomórkowymi, głównie wirusami (komórki NK). Do komórek odporności wrodzonej zaliczane są również bazofile, komórki tuczne, eozynofile i komórki o szczególnym statusie w układzie odpornościowym, komórki dendrytyczne, których główna funkcja polega na prezentowaniu antygenów naiwnym limfocytom T CD4+ (nazywanych również limfocytami T helperowymi, Th) i w konsekwencji indukcji odporności nabytej. Komórki odporności wrodzonej wyposażone są w receptory błonowe PRR zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe (PRR, ang. *pattern-recognition receptors*) wiążące substancje pochodzenia patogenego oraz coraz liczniej wykrywane ligandy fizjologiczne, endogenne. Receptory te charakteryzują się ograniczoną specyficznością z racji rozpoznawania wzorców molekularnych, a nie antygenów swoistych. Najlepiej do tej pory poznaną grupą PRR są receptory Toll-podobne określane skrótem TLR (ang. *Toll-like receptors*). Aktywacja makrofagów za pośrednictwem TLR skutkuje przede wszystkim syntezą cytokin prozapalnych i interferonów typu I. Aktywowane komórki dendrytyczne przechodzą proces dojrzewania, który przygotowuje je do pełnienia funkcji komórek prezentujących antygeny. Komórki NK również produkują TLR, jednakże nie są one kluczowymi receptorami w indukcji ich funkcji cytotoksycznej. Neutrofile i makrofagi są głównymi komórkami



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie rozwoju odporności wrodzonej (A) i nabytej (B). Legenda: A/ aktywacja komórek odporności wrodzonej zależy od oddziaływania PRR z ligandami endogennymi lub substancjami pochodzenia patogenego. Najlepiej poznany szlak z udziałem TLR uczestniczy w indukcji syntezy cytokin prozapalnych i interferonów typu I przez makrofagi, aktywności fagocytarnej neutrofilii oraz dojrzewaniu komórek dendrytycznych; B/ aktywacja antygenowa limfocytów T i B skutkuje ekspansją klonalną tych komórek i ich różnicowaniem w limfocyty efektorowe: komórki plazmatyczne (skutek aktywacji limfocytów B), limfocyty Th1, Th2, Th17, Treg (skutek aktywacji limfocytów Th) i limfocyty cytotoksyczne (CTL) wskutek aktywacji limfocytów T CD8+, które nie zostały narysowane na schemacie.

odporności wrodzonej rozpoczynającymi rozwój stanu zapalnego.

Odporność nabyta rozwija się dopiero po urodzeniu i zależy od udziału limfocytów T i B oraz czynników humoralnych produkowanych przez te komórki. Narządy limfoidalne ssaków są wprawdzie w pełni rozwinięte już w czasie życia płodowego, jednakże limfocyty, które są głównymi komórkami je zasiedlającymi, nabywają pełnej zdolności do udziału w odpowiedzi immunologicznej po pewnym czasie od urodzenia. Odporność nabyta zmienia się w czasie życia człowieka, co jest związane z powstawaniem limfocytów pamięci i zwiększaniem powinowactwa receptorów dla antygenów (ta cecha dotyczy jedynie receptorów limfocytów B). Receptory dla antygenów limfocytów T i B są specyficzne dla określonych antygenów. Mogą one wiązać z różnym powinowactwem i awidnością antygeny własne i obce. Limfocyty T wiążą antygeny tylko wówczas, gdy są prezentowane na powierzchni własnych komórek organizmu w kompleksach z białkami własnymi głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Receptory dla antygenów limfocytów T CD8+ wiążą kompleksy Ag/MHC I, a limfocytów Th CD4+ – kompleksy Ag/MHC II. Klasyczne funkcje efektorowe limfocytów B to synteza przeciwciał, limfocytów Th CD4+ – synteza cytokin, a limfocytów T CD8+ – aktywność cytotoksyczna skierowana przeciw komórkom nowotworowym i zainfekowanym wirusami. Aktualnie wiadomo, że zarówno populacja limfocytów B jak i Th CD4+ oraz T CD8+ jest heterogenna i wyróżniono w obrębie każdej z nich limfocyty o odmiennej funkcji biologicznej, w tym również intensywnie badane od niedawna limfocyty T i B regulatorowe o funkcji supresorowej (Treg, Breg). Uproszczony schemat rozwoju odporności przedstawia rysunek 1.

ZMIANY W PRZEBIEGU ODPORNOŚCI WRODZONEJ ZWIĄZANE Z PROCESEM STARZENIA

Procesowi starzenia zwykle towarzyszy uogólniony stan zapalny, który jest jednym z markerów starzenia i umożliwia prognozowanie jego postępu [6,7]. Synteza mediatorów stanu zapalnego u osób starszych może wynikać z rozwijających się w organizmie chorób degeneracyjnych, autoimmunizacyjnych czy nowotworowych. Jednakże, może również być skutkiem uszkodzeń lub zmian wewnętrznych w przebiegu mechanizmów odporności wrodzonej, której jedną z głównych funkcji jest utrzymanie równowagi cytokinowej i kontroli zapalenia.

NEUTROFILE

Neutrofile są pierwszymi komórkami, które migrują z włosowatych naczyń krwionośnych do miejsc objętych infekcją bądź uszkodzenia tkanek, gdzie inicjują stan zapalny, fagocytyzują patogeny lub własne apoptotyczne komórki, wydzielają czynniki chemotaktyczne dla komórek NK, ułatwiają dojrzewanie i migrację komórek dendrytycznych do lokalnych węzłów chłonnych, w których aktywują limfocyty Th, regulują ich różnicowanie w limfocyty efektorowe wpływając w ten sposób na przebieg odporności nabytej. Migracja neutrofilii wspomagana jest przez tkankowe makrofagi, które syntetyzują cytokiny prozapalne, IL-1 i TNF- α ,

indukujące syntezę cząsteczek adhezyjnych i chemokin, głównie IL-8, odpowiedzialnych za chemotaksję [8]. Głównym mechanizmem obronnym w początkowej fazie odporności wrodzonej jest fagocytoza. W tkance zainfekowanej neutrofile aktywnie fagocytyzują patogeny i niszczą je przy udziale wytwarzanych reaktywnych form tlenu i azotu oraz enzymów proteolitycznych uwalnianych z ziarnistości cytoplazmatycznych. Neutrofile wykazują syntezę PRR należących do trzech głównych grup receptorów TLR, RLR i NLR, które odpowiadają za wiązanie molekularnych wzorców patogenów i fizjologicznych endogennych ligandów oraz tzw. „sygnałów niebezpieczeństwa” pochodzących od mikroorganizmów, transformowanych lub uszkodzonych własnych komórek. Aktywowane przy udziale TLR neutrofile charakteryzują się zwiększoną fagocytozą, syntezą peptydów przeciwbakteryjnych i syntezą chemokin indukujących migrację innych komórek odpornościowych do miejsca infekcji czy uszkodzonej tkanki. U ludzi starszych (podobnie u starych myszy) liczba neutrofilii nie ulega zmianie. Zmieniają się natomiast ich funkcje, jak zdolność do produkcji reaktywnych form tlenu, chemotaksja czy wrażliwość na indukcję apoptozy. Wszystkie te funkcje ulegają osłabieniu. Neutrofile nie wykazują zmian syntezy TLR, a mimo to zaburzony jest szlak sygnałowy od tych receptorów, co najprawdopodobniej jest skutkiem nieprawidłowej funkcji tratw lipidowych [9,10]. Zaburzenie powstawania tratw lipidowych i związane z tym zmiany wielu szlaków sygnałowych, spowodowane są zwiększeniem płynności błony wynikającym z redukcji zawartości cholesterolu [11]. Wykazano, że aktywacji neutrofilii przez LPS nie towarzyszy, jak w przypadku osobników młodych, przemieszczenie się TLR4 na teren tratwy lipidowej. Zmiany syntezy lub funkcji pozostałych receptorów PRR, RLR czy NLR nie zostały wystarczająco zbadane. Zwiększenie liczby neutrofilii (neutrofilia) u osobników starszych uznaje się za marker przyspieszonego starzenia, podobnie jak zwiększenie stężenia IL-6 czy białka C-reaktywnego w surowicy. Neutrofile zdolne są również do zewnątrzkomórkowego niszczenia patogenów w wyniku wydzielenia sieci określonej terminem NET (ang. *neutrophil extracellular trap*), złożonej ze zdekondensowanej chromatyny i czynników przeciwbakteryjnych wiążących bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne [12]. Brak jest badań wskazujących na zmiany w potencjale neutrofilii do zewnątrzkomórkowego zabijania patogenów w drodze tego mechanizmu. Sugeruje się, że tworzenie NET współodpowiada za utrzymanie chronicznego stanu zapalnego w wieku starszym. Neutrofile stanowią niejednorodną populację komórek różniących się, nawet przy braku infekcji, aktywnością i wrażliwością na indukcję apoptozy [13]. U osobników starszych wykryto neutrofile odporne na indukcję apoptozy, jednak większość z nich charakteryzuje się zwiększoną wrażliwością na apoptozę indukowaną bądź spontaniczną [14]. Większość badaczy wskazuje na osłabienie funkcji fagocytarnej neutrofilii, szczególnie bakterii opłaszczonych przeciwciałami, co wynika ze zmniejszenia liczby receptorów błonowych dla Fc γ (CD16) [15]. Synteza najintensywniej badanych receptorów neutrofilii, dla fMLP, Fc γ i C3b nie ulega zmianie z wiekiem, jednakże ulega zaburzeniu transdukcja sygnałów za pośrednictwem tych receptorów, spowodowana ich nieprawidłową rekrutacją do tratw lipidowych. Wyniki badań wskazują na zaburzenie

szlaków sygnałowych z udziałem kinaz MAP, Jak/STAT i PI3K-Akt [16,17]. Neutrofile poprzez wydzielane cytokiny i chemokiny regulują aktywność innych komórek odporności wrodzonej, w tym makrofagów, jednakże, zmiany tej aktywności biologicznej z wiekiem nie zostały wystarczająco zbadane. Ponadto, neutrofile regulują funkcje komórek dendrytycznych poprzez dostarczanie im antygenów oraz wydzielanie alarmin wspomagających ich dojrzewanie i rekrutację do miejsc infekcji. Brak jest danych dotyczących zmian tej funkcji z wiekiem, aczkolwiek wykazano zmniejszenie stężenia alarminy (katelicydyny) w surowicy ludzi w podeszłym wieku [18]. Istnieje również przypuszczenie, że zmiana aktywności komórek dendrytycznych przez neutrofile może przyczyniać się do zmniejszenia odpowiedzi typu Th1 zależnie od wieku.

MAKROFAGI

W odporności wrodzonej biorą udział monocyty i makrofagi. Odpowiadają za niszczenie patogenów, własnych komórek starych i nowotworowych oraz pełnią funkcję komórek prezentujących antygeny. Krążące w krwioobiegu monocyty są prekursorami tkankowych makrofagów. Makrofagi stanowią heterogenną populację komórek, które ulegają różnicowaniu w M1 lub M2 zależnie od rozwoju odporności nabytej i przewagi odpowiednio limfocytów Th1 lub Th2 [19]. Ponadto, istnieje ścisły związek między aktywnością neutrofili i makrofagów, funkcje biologiczne obu typów komórek są wzajemnie od siebie zależne. Starzenie układu odpornościowego cechuje osłabienie aktywności fagocytarnej makrofagów przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia produkowanych cytokin [20]. Podobnie jak w przypadku neutrofili, zmniejszeniu ulega również zdolność do produkcji reaktywnych form tlenu i azotu [21]. Zaobserwowano również zmniejszenie wrażliwości na czynniki chemotaktyczne oraz zahamowanie syntezy chemokin [22]. Sprzeczne wyniki dotyczące ekspresji poszczególnych TLR nie pozwalają jednoznacznie określić ich znaczenia w przebiegu starzenia [20,23]. Dalsze badania ekspresji i funkcji tych receptorów są bardzo ważne, zważywszy, że pełnią one rolę sensorów egzogennych i endogennych sygnałów niebezpieczeństwa. Makrofagi pełnią również rolę komórek prezentujących antygeny. Ich zdolność do prezentacji antygenów limfocytom Th ulega z wiekiem osłabieniu wskutek zmniejszonej syntezy białek MHC II [20,24]. Ponadto, makrofagi człowieka i myszy produkują więcej prostaglandyny E2, która hamuje syntezę MHC II i powoduje osłabienie zdolności makrofagów do prezentacji antygenów oraz hamuje syntezę IL-12, przyczyniając się do zahamowania różnicowania aktywowanych naiwnych limfocytów Th CD4+ w limfocyty efektorowe Th1, kluczowe w odporności przeciwwirusowej i przeciwbakteryjnej [20,25]. Osłabienie zdolności makrofagów do prezentacji antygenów może również wynikać ze zmniejszenia zawartości cząsteczek ko-stymulatorowych, CD80/CD86, pod wpływem aktywacji za pośrednictwem TLR. Jednocześnie, zwiększona ekspresja TLR3 u osób starszych może przyczyniać się do rozwoju nadmiernej reakcji zapalnej w odpowiedzi na infekcje wirusowe [26]. W niszczeniu komórek apoptotycznych przez makrofagi kluczową rolę odgrywają PRR i rozpuszczalne mediatory wydzielane przez same komórki apoptotyczne. Zmniejszenie podczas starzenia liczby niektórych

PRR przyczynia się do nieskutecznego usuwania komórek apoptotycznych, co z kolei wywołuje utrzymywanie stanu zapalnego [27]. Wszystkie wymienione zmiany aktywności biologicznej makrofagów mogą przyczyniać się do wzrostu wrażliwości na infekcje i braku skutecznej odpowiedzi na szczepionki.

KOMÓRKI NK

Komórki NK stanowią 10-15% limfocytów obecnych w krwi. Ich funkcja efektorowa polega na niszczeniu własnych komórek nowotworowych i zainfekowanych wirusami. Funkcja cytotoksyczna komórek NK zależy od szlaków sygnałowych z udziałem receptorów aktywujących i hamujących [28]. Zdolność komórek NK do zabijania komórek docelowych wynika z braku sygnałów hamujących, które dostarczane są poprzez oddziaływanie receptorów hamujących z cząsteczkami MHC I (zmniejszenie zawartości MHC I w komórce docelowej wywołuje atak komórki NK). Komórki NK ludzi starszych charakteryzują się zwiększoną liczbą receptorów KIR przy jednoczesnym zmniejszeniu zawartości CD94-NKG2A [29]. Zmniejszeniu ulega liczba receptorów aktywujących, NKp30 i NKp46 oraz zdolność do syntezy IFN- γ przez aktywowane komórki NK [30,31]. NKp30 pełni ważną, chociaż nie do końca poznaną, rolę w indukcji dojrzewania komórek dendrytycznych oraz w syntezie IFN- γ przez same komórki NK. Aktywowane przy udziale NKp30 komórki dendrytyczne preferencyjnie stymulują różnicowanie limfocytów Th1. Zmniejszenie produkcji NKp30 u ludzi starszych wywołuje zahamowanie odporności nabytej w odpowiedzi na infekcje wirusowe. Sugerowana jest ważna rola tych komórek dla długości życia człowieka. U osób starszych oraz w grupie stułatków o dobrej kondycji zdrowotnej i fizycznej, liczba komórek NK oraz ich aktywność cytotoksyczna nie ulegają zmianie w porównaniu z grupą ludzi młodych, zdrowych. Sugeruje się, że silna aktywność cytotoksyczna komórek NK może być uznawana za marker dobrego zdrowia i długowieczności, słaba zaś, za marker starzenia i zwiększonego ryzyka śmiertelności. Typowe dla procesu starzenia jest zwiększenie liczby komórek NK przy jednoczesnym osłabieniu ich funkcji cytotoksycznej [32].

KOMÓRKI DENDRYTYCZNE

Komórki dendrytyczne (DC) są profesjonalnymi komórkami prezentującymi antygeny naiwnym limfocytom Th CD4+. Pełnią kluczową rolę w zapoczątkowaniu odporności nabytej. Aktywacja komórek dendrytycznych indukowana oddziaływaniem TLR z ligandami powoduje ich dojrzewanie i migrację do węzłów limfatycznych, gdzie komórki te uczestniczą w aktywacji limfocytów T CD4+ zapoczątkowanej oddziaływaniem receptorów dla antygenów limfocytów T i kompleksów MHC II/Ag na powierzchni komórek dendrytycznych oraz oddziaływaniem cząsteczek ko-stymulatorowych i ich ligandów (CD80/CD86 z CD28, CD40 z CD40L odpowiednio na DC i limfocytach T CD4+). Aktywowane komórki dendrytyczne syntezują cytokiny niezbędne do różnicowania aktywowanych limfocytów Th CD4+ w efektorowe limfocyty Th (Th1, Th2, Th17, Treg). Podczas starzenia ulegają zmianie liczba i funkcje komórek dendrytycznych [33]. Liczba komórek Langerhansa skóry

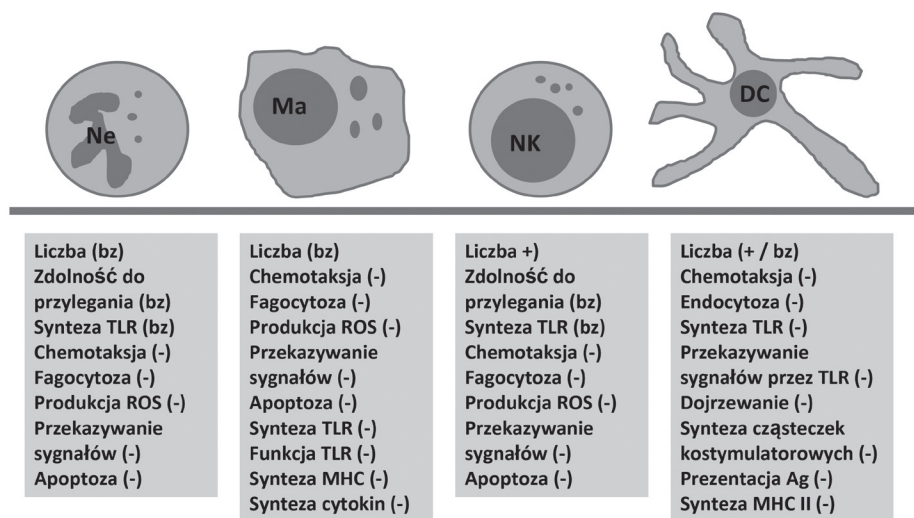
zmniejsza się u starszych osobników, zarówno ludzi jak i myszy. Osłabieniu ulega ich zdolności do migracji do węzłów limfatycznych. Przyczyny tych zmian nie są jasne. Zmniejszenie liczby komórek Langerhansa może wynikać z zaburzenia hematopoezy i powstawania odpowiednich komórek prekursorowych, a osłabienie migracji może wynikać z zahamowania syntezy IL-1 β będącej autokrynnym stymulatorem migracji lub braku syntezy cytokin, które indukują syntezę czynników wzbudzających migrację przez keratynocyty [34]. Wyniki innych badań wskazują, że brak zdolności komórek dendrytycznych do prezentacji antygenów może wynikać z nadmiernej syntezy IL-10, która hamuje ich dojrzewanie [35]. Znałe dwa główne typy komórek dendrytycznych, mieloidalne (mDC), zwane również konwencjonalnymi DC i limfoidalne/plasmacytoidalne (pDC), rozróżniane na podstawie syntezy charakterystycznych markerów powierzchniowych. Mieloidalne DC są skuteczne w prezentowaniu antygenów limfocytom Th CD4+, natomiast pDC produkują znaczne ilości interferonów typu I w odpowiedzi na antygeny wirusowe. Różnice ilościowe zależne od wieku nie są typowe dla wszystkich zbadanych gatunków ssaków. Ich liczba zwiększa się z wiekiem w płucach myszy C57BL/6, natomiast pozostaje bez zmian w myszach BALB/c. Liczba mDC jest podobna w śledzionie i węzłach chłonnych obu szczepów myszy i nie zmienia się istotnie w tych narządach u osobników starych. Z wiekiem maleje zdolność mDC do chemotaksji, endocytozy i syntezy IL-12 oraz do prezentacji antygenów limfocytom Th. Zaburzeniu ulega aktywacja DC z udziałem TLR, co przypisuje się zmniejszonej aktywności PI3K. Aktywacja szlaku NF κ B wywołuje zwiększoną syntezę TNF- α , co z kolei powoduje utrzymywanie się charakterystycznego dla procesu starzenia nasilonego stanu zapalnego [36,37]. Przejawy starzenia pDC związane są z zahamowaniem syntezy interferonów typu I w wyniku aktywacji z udziałem TLR7 i TLR9, co jest najprawdopodobniej wynikiem zaburzonej fosforylacji czynnika transkrypcyjnego IRF-7 [38]. Zmiany produkcji TLR na komórkach dendrytycznych i zdolność do syntezy cytokin prozapalnych u myszy laboratoryjnych jest zależna od szczepu. Mieloidalne DC 20-24 miesięcznych myszy

wykazują zahamowanie syntezy IL-6 i TNF- α i zwiększoną syntezę IL-10 w odpowiedzi *in vitro* na LPS [39]. Wykazano również zahamowanie syntezy IFN typu I przez pDC starych myszy C57BL/6 w odpowiedzi na infekcję wirusową [40]. Wiele wyników badań prowadzonych w różnych układach doświadczalnych doprowadziło do konkluzji, że wpływ starzenia na odpowiedź prozapalną różnych populacji komórek dendrytycznych i ich zdolność do prezentacji antygenów limfocytom Th CD4+ zależy od okoliczności. I tak, jest zahamowana w przebiegu uogólnionych infekcji bakteryjnych i wirusowych infekcji układu oddechowego oraz w wielu modelach doświadczalnych nowotworów, ale zachowana w uogólnionych infekcjach wirusowych, czyli jest uzależniona od typu antygeny [41,42]. Komórki dendrytyczne biorą udział w usuwaniu własnych komórek apoptotycznych. U osobników młodych ta funkcja biologiczna jest skuteczna, gdyż kinetyka obumierania komórek własnych tkanek nie jest duża. Fagocytoza komórek apoptotycznych nie indukuje dojrzewania DC i ich zdolność do syntezy cytokin i cząsteczek kostymulatorowych nie zostaje zwiększona. Prezentacja antygenów własnych pochodzących z proteolizy białek komórek apoptotycznych przy braku kostymulacji indukuje anergię limfocytów Th oraz indukuje rozwój limfocytów regulatorowych o funkcji supresorowej, przyczyniając się do indukcji tolerancji na prezentowane antygeny własne. Fagocytoza komórek apoptotycznych przez komórki dendrytyczne osobnika starego nie jest skuteczna przy dużym poziomie apoptozy starych lub nieprawidłowych komórek w różnych tkankach. Skutkiem jest akumulacja komórek apoptotycznych w późnej fazie apoptozy. Komórki dendrytyczne w takich warunkach ulegają aktywacji przez endogenne sygnały niebezpieczeństwa (własne DNA) oraz autoantygeny uwalniane z ciałek apoptotycznych. Powoduje to dojrzewanie DC związane syntezą ze zwiększeniem syntezy cząsteczek kostymulatorowych (CD86 i CD80) oraz syntezą cytokin prozapalnych. W tych warunkach DC prezentują skutecznie antygeny limfocytom Th, które ulegają aktywacji i różnicują w limfocyty efektorowe produkujące IFN- γ , rozwija się mikróśrodowisko prozapalne, w którym aktywowane limfocyty B syntezują au-

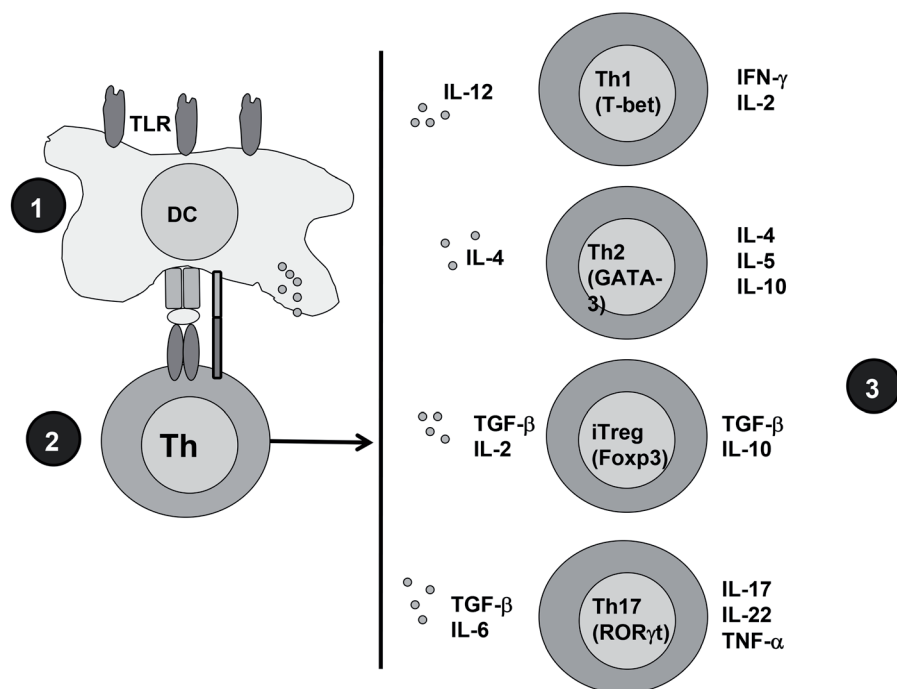
toprzeciwciała i dochodzi do utraty tolerancji na własne antygeny [37]. Typowe zmiany funkcji biologicznej i liczby komórek odporności wrodzonej w procesie starzenia przedstawia rysunek 2.

ZMIANY W PRZEBIEGU ODPORNOŚCI NABYTEJ ZWIĄZANE Z PROCESEM STARZENIA

Główne komórki efektorowe odporności nabytej to limfocyty T i B. Prawidłowy rozwój odporności nabytej wymaga oddziaływania komórek prezentujących antygeny (przede wszystkim komórek dendrytycznych) z limfocytami naiwnymi T CD4+, której skutkiem jest aktywacja, klonalna ekspansja i różnicowanie powstałych klonów



Rycina 2. Zmiany liczby i funkcji komórek odporności wrodzonej w procesie starzenia. Wyjaśnienia: (bz) - bez zmian, (-) - hamowanie, (+) - wzrost.



Rycina 3. Główne stadia aktywacji limfocytów T najbardziej zagrożone zmianami podczas starzenia. Legenda: 1/ prezentacja antygeny przez komórki dendrytyczne; 2/ ekspansja klonalna; 3/ różnicowanie w limfocyty T efektorowe.

limfocytów T CD4⁺ w efektorowe limfocyty T. Klasycznie wymieniane efektorowe limfocyty T CD4⁺ to: Th1, Th2, Th17 i indukowane regulatorowe limfocyty T (iTreg). Limfocyty Th1 głównie odpowiadają za rozwój odporności komórkowej, syntetyzują charakterystyczny zestaw cytokin kluczowy w rozwoju i funkcji cytotoksycznej limfocytów T CD8⁺ i aktywacji makrofagów do wewnątrzkomórkowego niszczenia przez nie patogenów lub zmienionych komórek własnych. Limfocyty Th2 uczestniczą głównie w rozwoju odpowiedzi humoralnej, którą regulują poprzez wydzielane cytokiny niezbędne do syntezy różnych klas przeciwciał przez aktywowane antygenami białkowymi limfocyty B. Limfocyty Th17 powstają w odpowiedzi na infekcje bakteryjne i wydzielają cytokiny prozapalne, a iTreg pełnią funkcje supresorowe i przeciwdziałają rozwojowi nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Każdorazowo, w wyniku odpowiedzi na antygen powstają limfocyty T CD4 pamięci immunologicznej. Wymagania limfocytów pamięci dotyczące uzyskania niezbędnych sygnałów aktywacji są mniej restrykcyjne niż w przypadku limfocytów T CD4⁺ naiwnych i nie ulegają tak istotnym zmianom jak w przypadku limfocytów T naiwnych. Najbardziej zagrożone zmianami stadia aktywacji naiwnych limfocytów Th przedstawiono na rysunku 3 i opisano poniżej.

LIMFOCYTY T

Limfocyty T stanowią heterogenną populację komórek różniących się funkcją. Wszystkie przechodzą rozwój w grasicy. Najlepiej poznane limfocyty T stanowią niewiele ponad 90% populacji limfocytów T powstających w grasicy

i charakteryzujących się syntezą białek błonowych CD4 lub CD8 oraz receptora dla antygeny typu TCR αβ. Cechą tej populacji limfocytów T jest zdolność do wiązania kompleksów białek MHC I lub MHC II (odpowiednio przez limfocyty T CD8 i CD4) z peptydami pochodzącymi z degradacji białek własnych lub obcych, których źródłem są np. patogeny lub też bakterie komensalne. Z wiekiem nie ulega istotnej zmianie liczba limfocytów T w obwodowych narządach limfoidalnych. Zmianie natomiast ulegają proporcje między limfocytami pamięci i nowo powstającymi limfocytami naiwnymi na korzyść limfocytów pamięci. Jedną z głównych i najczęściej opisywanych różnic dotyczących funkcji limfocytów T między osobnikami młodymi i starymi polega na zahamowaniu aktywności proliferacyjnej oraz syntezy IL-2 [43]. Te najwcześniej zaobserwowane zmiany bardzo długo były uznawane za przejaw osłabionej aktywności układu odpornościowego, a nie jako przejaw jedynie zmiany proporcji między limfocytami naiwnymi i pamięci zależnymi od wieku, niekoniecznie związanymi z procesem starzenia, a jedynie będącymi odzwier-

ciedleniem historii odpowiedzi układu odpornościowego na antygeny. Zatem mogą być rozpatrywane jako zmiany nabyte uzależnione od oddziaływania środowiska. Zmiany potencjału proliferacyjnego są również odzwierciedleniem zmian proporcji: limfocyty naiwne proliferują intensywnie w środowisku, w którym aktywowane limfocyty naiwne syntetyzują dużo IL-2, limfocyty pamięci, niezależnie od wieku, charakteryzują się mniejszą aktywnością proliferacyjną, a efektem końcowym obserwowanym na poziomie populacji limfocytów narządu limfoidalnego obwodowego jest zahamowanie zdolności do proliferacji. Ostatecznie porównujemy aktywność limfocytów T izolowanych z tych samych narządów osobników w różnym wieku, lecz o odmiennym składzie fenotypowym: limfocyty naiwne CD45RA, CCR7⁺ wobec limfocytów T pamięci CD45RO, CCR7⁻. Limfocyty pamięci posiadają krótsze telomery, co z kolei świadczy o ich intensywniej historii proliferacyjnej. Należy mieć świadomość, że porównywanie aktywności biologicznej (proliferacyjnej, efektorowej) limfocytów między osobnikami różniącymi się wiekiem jest porównywaniem aktywności komórek o różnym poziomie różnicowania, która właśnie z wiekiem ulega zmianie i dlatego trudność sprawia odpowiedź na pytanie, jakie cechy posiada limfocyt typowy dla starego organizmu. Mimo tej świadomości powszechnie akceptowanym markerem istotnych dla procesu starzenia zmian w populacji limfocytów T jest proporcja limfocytów T naiwnych do limfocytów T pamięci, różnorodność receptorów dla antygenów (tzw. repertuar TCR), która ulega ograniczeniu oraz skrócenie długości telomerów. Ograniczenie różnorodności TCR wynika ze zmniejszenia liczby nowo

powstających limfocytów T naiwnych i zależy dodatkowo od „historii odpornościowej” osobnika, związanej z częstotścią ekspozycji jego układu odpornościowego na antygeny. Pomimo inwolucji grasicy różnorodność TCR jest zachowana do 60–65 roku życia człowieka, a znacznemu ograniczeniu ulega powyżej 75–80 lat [44]. Zmniejszenie repertuaru TCR interpretuje się jako czynnik zwiększający ryzyko zachorowalności na choroby infekcyjne. Jest to hipoteza, która nadal nie znalazła potwierdzenia eksperymentalnego. Istnieją dowody, że limfocyty T ulegają starzeniu replikacyjnemu (wyczerpaniu replikacyjnemu), gdyż są to komórki, które wykazują duży potencjał proliferacyjny wskutek aktywacji antygenowej lub proliferacji homeostatycznej. W warunkach *in vitro* limfocyty T CD4⁺ wykazują większą wrażliwość na indukcję apoptozy następującej po podziałach niż limfocyty T CD8⁺, co powoduje akumulację tych ostatnich i zmianę stosunku limfocytów T CD4:CD8 [45]. Naiwne limfocyty T CD4⁺ aktywowane wskutek oddziaływania TCR z kompleksami MHC II/Ag na komórkach prezentujących antygen, proliferują i różnicują w liczne populacje limfocytów efektorowych wyróżnianych na podstawie produkcji czynników transkrypcyjnych i wydzielanych cytokin: Tbet (limfocyty Th1 syntezujące IFN- γ , IL-2); GATA3 (limfocyty Th2 i produkowane przez nie IL-4), ROR γ (limfocyty Th17 syntetyzujące IL-17); Foxp3 (iTreg syntezujące TGF- β). Zmiany w procesie aktywacji limfocytów T CD4⁺ i ich różnicowania związane z wiekiem, mogą być różne, co z kolei sugeruje, że niekoniecznie są typowe dla procesu starzenia, a mogą zależeć od dodatkowych czynników, jak dieta czy wspomniana już „historia odpornościowa” [46]. Mogą być spowodowane zaburzeniem powstawania synapsy immunologicznej, zmianą syntezy cząsteczek koreceptorowych i ich ligandów w obszarze synapsy, czy zaburzeniem szlaków sygnałowych. U osobników starych obserwuje się zanik syntezy błonowego białka CD28 na limfocytach T, czemu towarzyszy zahamowanie odpowiedzi na aktywację przy udziale komórek prezentujących antygen wyposażonych w ligandy dla tych białek (CD80/CD86). Jednocześnie utrata syntezy CD28 następująca w wyniku wielokrotnej stymulacji antygenowej i kontaktu z mikrośrodowiskiem zawierającym TNF- α powoduje produkcję białek charakterystycznych dla innych typów limfocytów lub komórek NK i wywołuje zmianę funkcji limfocytów T CD4⁺ [47]. Charakterystyczne dla procesu starzenia są również zaburzenia szlaków sygnałowych w aktywowanych limfocytach T CD4⁺ z udziałem TCR i CD28 spowodowane nieprawidłowym powstawaniem synapsy immunologicznej i zaburzeniem szlaku sygnałowego z udziałem kinazy tyrozynowej Lck [48]. Podczas starzenia zwiększa się liczba naturalnych regulatorowych limfocytów T o aktywności supresorowej u myszy i ludzi [49–52]. Analiza zawartości nTreg w grasicach starych myszy wskazuje na zmniejszenie ich bezwzględnej liczby, z powodu inwolucji grasicy, jednak ich odsetek zarówno w całej populacji tymocytów, jak i w populacji tymocytów o dojrzałym fenotypie CD4⁺, ulega 2–4-krotnemu wzrostowi w porównaniu z osobnikami młodymi. Zwiększenie odsetka nTreg w grasicy nie jest zjawiskiem charakterystycznym wyłącznie w procesie starzenia i towarzyszy mu z reguły zmniejszenie odsetka tymocytów o pośrednim stadium rozwoju (CD4⁺CD8⁺) i zwiększenie odsetka fenotypowo dojrzałych tymocytów CD4⁺ i CD8⁺.

Towarzyszy temu zwiększenie stosunku nTreg:dojrzałe konwencjonalne limfocyty T CD4⁺. Takie zmiany zachodzą w infekcjach bakteryjnych, wirusowych i pasożytniczych prawdopodobnie w celu ograniczenia nadmiernej patologicznej odpowiedzi na patogeny, w czasie ciąży, aby zahamować potencjalną reakcję komórek odpornościowych na tkanki płodu oraz w starzeniu, aby ograniczyć niepożądaną, nadmierną aktywację limfocytów pamięci i nowo powstających potencjalnie autoreaktywnych limfocytów Th.

LIMFOCYTY B

Znacznie mniej poznane są zmiany funkcjonalne limfocytów B w procesie starzenia. Na ogół ich liczba w obwodowych narządach limfoidalnych nie ulega zmianie. Zmniejsza się liczba naiwnych limfocytów B lecz ten niedobór jest kompensowany przez zwiększającą się populację limfocytów B pamięci [53]. Maleje zdolność limfocytów B do aktywacji indukowanej antygenami T-zależnymi (białka), co wynika ze zmniejszonej syntezy cząsteczek kostymulatorowych CD80/CD86, zaburzenia rearanżacji genów immunoglobulinowych i zmniejszenia swoistości antygenowej receptorów [54,55]. Najbardziej typowe są zaburzenia związane z przełączaniem klas produkowanych immunoglobulin oraz zmniejszenie powinowactwa receptorów immunoglobulinowych do antygeny [56]. Z wiekiem zmniejsza się liczba ośrodków namnażania limfocytów B w obwodowych narządach limfoidalnych, co uzależnione jest od zmniejszenia syntezy cytokin przez limfocyty T i syntezy w ich błonie powierzchniowej białka CD40L (ligand białka kostymulatorowego CD40 limfocytów B) [57]. Zaburzenie oddziaływań między limfocytami T i B prowadzi do zmniejszenia różnorodności przeciwciał wraz z wiekiem [58]. Jednocześnie u osób starszych zwiększa się poziom syntezy przeciwciał monoklonalnych jako przejaw przewagi limfocytów B pamięci i zmniejsza się stężenie produkowanych przez nie przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygeny oraz zdolność do przełączania klas immunoglobulin [55,59]. Z wiekiem zwiększa się liczba limfocytów B-1 syntetyzujących autoprzeciwciała IgM. Synteza autoprzeciwciał przez limfocyty B T-zależne (aktywowane antygenami białkowymi) może również wynikać z obecności limfocytów T autoreaktywnych stymulujących limfocyty B do syntezy przeciwciał przeciw antygenom własnym. Z wiekiem zwiększa się też częstość występowania autoreaktywnych limfocytów B. Limfocyty B starych osobników skutecznie pełnią rolę komórek prezentujących antygeny limfocytom T CD4⁺ pamięci. Jednakże, skutkiem aktywacji limfocytów T w takich warunkach jest preferencyjny rozwój limfocytów Th1 i Th17 o aktywności prozapalnej. Zwiększa się również stężenie cytokin wydzielanych przez obie populacje limfocytów Th, a supresja aktywności biologicznej limfocytów Th17 przez limfocyty Treg jest nieskuteczna. Dodatkowo zwiększa się udział TLR w aktywacji limfocytów B, co w sumie przyczynia się do nasilenia stanu zapalnego i łatwiejszej indukcji reakcji autoimmunizacyjnych [60].

Przyczyn zaburzenia funkcji komórek odporności wrodzonej i nabytej i ich skutków dla długości życia i przebiegu starzenia można upatrywać na wielu poziomach ich aktywności i skomplikowanych poziomach regulacji oraz na etapie ich powstawania z komórek macierzystych szpiku kost-

nego oraz dodatkowo, w przypadku limfocytów T podczas ich rozwoju w grasicy.

HEMATOPOEZA

Hematopoetyczne komórki macierzyste stanowią około 0,01% populacji komórek szpiku kostnego. Są źródłem nowych komórek linii limfoidalnej i mieloidalnej, a ich potencjał do samoodnawiania stanowi ochronę przed wyczerpaniem klonalnym. Proces starzenia związany jest z osłabieniem zdolności komórek macierzystych szpiku kostnego do samoodnawiania przy jednoczesnej zmianie proporcji nowo powstających komórek obu linii [61]. Wcześniej prowadzone badania z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych wzbudzały kontrowersje dopóki nie wykazano genetycznego uwarunkowania obserwowanych różnic. I tak stwierdzono zwiększenie liczby hematopoetycznych komórek macierzystych w szpiku starych myszy C57BL/6 oraz zmniejszenie ich liczby w szczepie myszy DBA [62]. Proces starzenia dotyczy raczej zmian funkcji tych komórek, a nie liczby. Najczęściej obserwowane różnice funkcji między osobnikami młodymi i starymi (myszy laboratoryjne, człowiek) to zdolność do repopulacji szpiku biorcy przez przeszczepione komórki macierzyste, która jest bardzo słaba w przypadku przeszczepu komórek starego osobnika. Przyczyną jest upośledzona zdolność do oddziaływania z komórkami stromalnymi szpiku kostnego wskutek zredukowanej syntezy receptorów zasiedlania [63,64]. W komórkach macierzystych osobników starych wykazano zwiększoną syntezę inhibitora cyklu komórkowego p16^{INKa}, co również może odpowiadać za zahamowaną zdolność do repopulacji oraz samoodnawiania [65]. Cechą powszechnie obserwowaną niezależnie od różnych uwarunkowań genetycznych, jest przewaga ukierunkowanego rozwoju w komórki linii mieloidalnej i zahamowanie rozwoju komórek linii limfoidalnej [66,67]. Komórki progenitorowe limfocytów B powstające z komórek prekursorowych linii limfoidalnej wykazują ograniczony potencjał do różnicowania w komórki prekursorowe limfocytów B. Dzieje się tak na skutek osłabionej ekspresji genów *RAG1* i *RAG2*, osłabionego oddziaływania komórek prekursorowych limfocytów B z komórkami stromalnymi, zaburzonej regulacji syntezy czynników transkrypcyjnych kluczowych w procesie limfopoezy limfocytów B, zmniejszonej produkcji receptorów dla IL-7 i zahamowanej syntezy tej cytokiny przez komórki stromalne [68-70]. Za zmiany rozwojowe komórek progenitorowych linii mieloidalnej i limfoidalnej odpowiada mikrośrodowisko szpiku, które stanowi źródło niezbędnych rozpuszczalnych czynników. Kluczowa rola mikrośrodowiska została wykazana w doświadczeniach z wykorzystaniem modeli zwierzęcych: komórki progenitorowe szpiku kostnego pobrane od młodej myszy preferencyjnie różnicowały w komórki linii mieloidalnej w mikrośrodowisku szpiku osobnika starego i odwrotnie, z komórek macierzystych szpiku starej myszy przeszczepionych do mikrośrodowiska młodego biorcy powstawało mniej komórek mieloidalnych [71,72]. Wskazano na rolę chemokiny Rantes (CCL5) w przewadze rozwoju komórek linii mieloidalnej. Deficyt Rantes u starych myszy charakteryzował się przewagą rozwoju komórek linii limfoidalnej. W komórkach ma-

cierzystych szpiku kostnego w procesie starzenia ulega hiperaktywacji szlak sygnałowy z udziałem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). W jego aktywacji bierze udział chemokina Rantes, a komórki macierzyste myszy z jej deficytem wykazują zmniejszoną aktywność mTOR, co powoduje redukcję ich potencjału rozwojowego w kierunku linii mieloidalnej [73]. Aktualnie przeważa pogląd, że zmiany rozwoju i zdolności do samoodnawiania komórek macierzystych szpiku kostnego są raczej wynikiem zaburzeń mikrośrodowiska wewnętrznego. Podobnie, zmiany rozwoju limfocytów T związane są z zaburzeniem, czy też zmianą warunków mikrośrodowiska wewnętrznego w samej grasicy [61].

Zahamowanie rozwoju linii limfoidalnej w procesie starzenia skutkuje nie tylko zaburzeniem rozwoju limfocytów B lecz również zredukowaną pulą komórek progenitorowych limfocytów T w grasicy, co jednocześnie z redukcją liczby grasicznych komórek nabłonkowych i zahamowaniem ich zdolności do syntezy IL-7 i hormonów (głównie tymopoetyny) skutkuje zmniejszeniem puli nowo powstających dojrzałych limfocytów T. Paradoksalnie, osłabienie z wiekiem rozwoju komórek linii limfoidalnej, z jednej strony wywołuje ograniczenie skuteczności specyficznej odporności z udziałem limfocytów T i B, z drugiej zaś może wywoływać działanie pozytywne, ograniczające atak na własne antygeny i ryzyko wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych, którego prawdopodobieństwo wzrasta w procesie starzenia. Zmiany w wewnętrznej organizacji grasicy i biologicznej funkcji nabłonkowych komórek grasicy występują znacznie wcześniej niż analogiczne zmiany mikrośrodowiska szpiku kostnego. Najczęściej przypisuje się im niekorzystne znaczenie związane z osłabieniem reakcji odpornościowych z udziałem limfocytów, czyli odporności nabytej. Ten pogląd jest coraz częściej dyskutowany [74].

INWOLUCJA GRASICY

Grasica jest centralnym narządem limfoidalnym niezbędnym w powstawaniu dojrzałych limfocytów T. Mikrośrodowisko grasicy dostarcza kluczowych mediatorów proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych limfocytów T napływających ze szpiku kostnego. W rozwoju tymocytów uczestniczą komórki nabłonkowe grasicy (TEC, ang. *thymic epithelial cells*) tworzące charakterystyczną organizację wewnętrzną z podziałem na specjalistyczne obszary kory i rdzenia grasicy. W sieci komórek nabłonkowych występują komórki dodatkowe, w tym komórki dendrytyczne grasicy, które łącznie z nabłonkowymi pełnią kluczową rolę w procesie selekcji pozytywnej i negatywnej tymocytów, który determinuje restrykcję MHC i tolerancję na własne antygeny [75,76].

Proces inwolucji grasicy nie jest ściśle związany ze starzeniem. U człowieka inwolucja grasicy rozpoczyna się długo przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Przestrzeń zajęta przez komórki nabłonkowe grasicy ulega systematycznie zmniejszeniu o ok. 3,5% do 35-40 roku życia. W późniejszym okresie zjawisko to ulega spowolnieniu, aż średnio około 70 roku życia przestrzeń zajęta przez TEC stanowi 10% pierwotnej. Skutkiem jest zmniejszenie stężenia cyto-

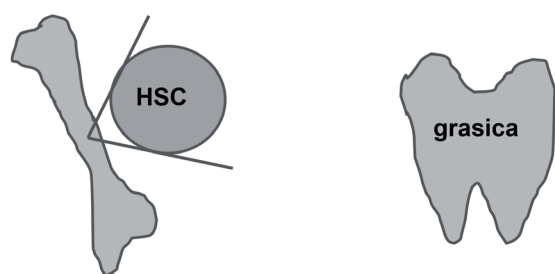
kin i hormonów produkowanych przez komórki nabłonkowe, niezbędnych do prawidłowego rozwoju limfocytów T. Z wiekiem komórki nabłonkowe grasicy tracą zdolność do produkcji wielu białek błonowych i zdolność do syntezy IL-7, tymopoetyny i tymuliny, ich liczba drastycznie maleje przyczyniając się do zaburzenia struktury nisz przeznaczonych dla podlegającym kolejnym stadiom rozwoju tymocytom [77,78]. O kluczowej roli mikrośrodowiska w rozwoju tymocytów i jego upośledzeniu w procesie inwolucji zależnej od wieku świadczy wynik eksperymentu, w którym wstrzyknięcie wczesnych prekursorów tymocytów do grasicy starej myszy nie spowodowało prawidłowego przebiegu tymopoezy [79]. Związane z wiekiem zmiany ekspresji wielu genów w komórkach grasicy występują głównie w komórkach nabłonkowych kory grasicy, gdzie zachodzą kolejne stadia rozwojowe tymocytów, a nie w samych tymocytach [80]. Pula komórek nabłonkowych grasicy jest ograniczona, a ich zdolność do proliferacji maleje z wiekiem i zależy od produkcji czynników transkrypcyjnych np. FoxN1, których synteza z wiekiem ulega zahamowaniu [81,82].

Jednocześnie obserwuje się zwiększenie syntezy receptorów dla androgenów w komórkach grasicy, czego skutkiem jest apoptoza niedojrzałych tymocytów oraz synteza supresyjnej cytokiny TGF- β , co wyjaśniałoby przynajmniej częściowo zwiększenie z wiekiem liczby naturalnych regulatorowych limfocytów T. Można zatem powiedzieć, że inwolucja grasicy jest związana z wiekiem, a nie procesem starzenia. Jest to proces zachowany w ewolucji i nadal, raczej niesłusznie, uważany za jedną z głównych przyczyn starzenia układu odpornościowego. Hipotezy wyjaśniające inwolucję grasicy nie zostały wystarczająco udokumentowane, a część z nich zakłada nawet korzystne skutki dla organizmu, z których główny polegałby na ochronie przed rozwojem chorób autoimmunizacyjnych. Niezależnie od przyczyny, powstawanie w grasicy nowych naiwnych limfocytów T drastycznie maleje z wie-

kiem, a w obwodowych narządach limfoidalnych osobników starych przeważają limfocyty pamięci powstałe w czasie życia człowieka w wyniku kolejnych kontaktów, z antygenami obcymi czy też własnymi. Pozostaje jednak do końca życia szczątkowa grasica z zachowaną funkcją. Możliwe jest, że w późniejszym wieku, mała liczba nowo powstających limfocytów T jest wystarczająca na potrzeby organizmu, który jest wyposażony w dużą liczbę limfocytów T pamięci posiadających zdolność do klonalnej ekspansji i odpowiedzi efektorowej. Wraz ze starzeniem się organizmu ulega natomiast zmianie rozkład powstających w grasicy limfocytów T na korzyść limfocytów T regulatorowych o aktywności supresorowej, dla których celem nie jest patogen lecz inne aktywowane efektorowe limfocyty T. Większa liczba naturalnych regulatorowych limfocytów T o fenotypie CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ może się przyczyniać do osłabienia odpowiedzi na patogeny, ale głównie odpowiada za hamowanie odpowiedzi na antygeny własne zapobiegając rozwojowi chorób autoimmunizacyjnych, na które organizm starszy jest bardziej narażony. Nadal jednak powszechnie uważa się, że zmniejszenie liczby naiwnych limfocytów T w procesie starzenia jest niekorzystne dla organizmu, gdyż osłabia jego zdolność do odpowiedzi na nowe antygeny. Uważa się również, że zmniejszenie liczby naiwnych limfocytów T jest jedną z przyczyn braku skuteczności szczepień ludzi w podeszłym wieku. Przyczyny postępującej inwolucji grasicy do późnego wieku upatruje się w fenotypie prozapalnym typowym dla procesu starzenia. Eksperymentalne podanie młodym myszom cytokin należących do rodziny IL-6 (LIF, OSM, IL-6) powoduje inwolucję grasicy, a podwyższony poziom tych cytokin w surowicy stwierdza się u starych myszy i ludzi starszych. Również stres związany z chronicznym podwyższonym poziomem glukokortykoidów przyczynia się do inwolucji grasicy. Za pozytywnym skutkiem inwolucji grasicy przemawia fakt zmniejszonej syntezy białek MHC na komórkach nabłonkowych i dendrytycznych grasicy, co

może powodować zaburzenie rozwoju tymocytów i nieprawidłowy przebieg selekcji pozytywnej niezbędnej do restrikcji MHC w rozpoznawaniu antygenów własnych i obcych oraz selekcji negatywnej wywołującej osiągnięcie tolerancji na antygeny własne. Podobne skutki inwolucji grasicy, charakteryzujące się przedwczesnymi objawami starzenia układu odpornościowego, zaobserwowano u pacjentów, u których wykonano tymektomię w okresie noworodkowym. Kilka lat po wykonaniu zabiegu zaobserwowano drastyczne zmniejszenie liczby naiwnych limfocytów T, akumulację oligoklonalnych limfocytów T pamięci, zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych [83].

Zahamowanie procesu starzenia jest marzeniem ludzi od wielu pokoleń. Badania w tym zakresie uległy intensyfikacji od kiedy poznana została rola grasicy [84]. Możliwości usprawnienia mechanizmów odporności nabytej szuka się w



Liczba (+/-/bz)
Zdolność do samoodnawiania (-)
Adhezja do komórek stromalnych (-)
Repopulacja szpiku (-)
Różnicowanie:
komórki mieloidalne vs limfoidalne

Rozmiary grasicy (-)
Liczba tymocytów (-)
Potencjał proliferacyjny tymocytów (-)
Liczba TEC (-)
Przestrzeń zajęta przez TEC (-)
Synteza IL-7 i tymuliny przez TEC (-)
Synteza MHC II na TEC (-)
Zasiedlanie przez adipocyty (+)
Liczba nTreg (+)

Rycina 4. Przejawy starzenia komórek hematopoetycznych szpiku kostnego i cechy inwolucji grasicy. Wyjaśnienia: HSC (ang. *hematopoietic stem cell*) - komórka macierzysta szpiku kostnego, (bz) - bez zmian, (-) - hamowanie, (+) - wzrost.

rozmaitych, eksperymentalnych próbach „odmładzania” grasicy za pomocą cytokin (IL-7, IL-22, KGF) i hormonów (GH, greliny, leptyny) indukujących regenerację komórek nabłonkowych, odnowę syntezy IL-7 oraz proliferację tymocytów [85-88]. Zmiany liczby i funkcji komórek macierzystych szpiku kostnego oraz charakterystyczne cechy inwolucji grasicy przedstawia rysunek 4.

PODSUMOWANIE

Wraz z wiekiem obserwuje się postępujące zmiany, prowadzące do upośledzenia funkcji układów, tkanek i narządów i niezdolności do koordynacji ważnych funkcji organizmu. W celu zapewnienia prawidłowej aktywności i homeostazy organizmu funkcje biologiczne komórek i narządów muszą być zintegrowane i precyzyjnie koordynowane. W przypadku, gdy jeden lub więcej układów regulujących homeostazę organizmu ulega zaburzeniu obserwujemy niepożądane skutki w postaci choroby lub śmierci. Według teorii immunologicznej starzenie jest skutkiem zmienionego, nieprawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, którego główna rola polega na niszczeniu nieprawidłowych komórek własnych oraz niepożądanych komórek czy substancji obcych pochodzących ze środowiska zewnętrznego. Układ odpornościowy działa poprzez dwie grupy mechanizmów i komórek biorących w nich udział: komórki i mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej. Za proces starzenia odpowiadają zmiany w rozwoju i funkcji biologicznej większości komórek odpornościowych, co powoduje nieskuteczne niszczenie zmienionych własnych komórek, zmniejszenie odporności na infekcje, zmniejszenie skuteczności szczepionek. Niektóre ze znanych zmian (inwolucja grasicy, zmiana składu nowo powstających limfocytów T o różnych funkcjach biologicznych) wywołują ograniczenie aktywności komórek odpornościowych na własne antygeny. Zwykle jednak efekt każdej opisywanej zmiany składa się z elementu korzystnego i niekorzystnego dla homeostazy i przeżycia organizmu.

PIŚMIENNICTWO

- Walford RL (1969) The Immunologic theory of aging. Munksgaard, Copenhagen
- Caruso C, Candore G, Colonna-Romano G, Lio D, Franceschi C (2005) Inflammation and life-span. *Science* 307: 208-209
- Garsin DA, Villanueva JM, Begun J, Kim DH, Sifri CD, Calderwood SB, Ruvkun G, Ausubel FM (2003) Long-lived *C. elegans* daf-2 mutants are resistant to bacterial pathogens. *Science* 300: 1921
- Pawelec G, Ouyang Q, Colonna-Romano G, Candore G, Lio D, Caruso C (2002) Is human immunosenescence clinically relevant? Looking for “immunological risk phenotypes” *Trends Immunol* 23: 330-332
- Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Effros R, Grubeck-Loebenstein B, Wikby A (2004) Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 25: 406-410
- De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L (2006) Inflammation markers predicting frailty and mortality In the elderly. *Exp Mol Pathol* 80: 219-27
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De LM, Ottaviani E, De BG (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 908: 244-254
- Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, Ravasi T (2002) The mononuclear phagocyte system revisited. *J Leuk Biol* 72: 621-627
- Fulop T, Larbi A, Douziech N, Fortin C, Guerard KP, Lesur O, Khali A, Dupuis G (2004) Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 3: 217-226
- Shaw AC, Panda A, Joshi SR, Qian F, Allore HG, Montgomery RR (2011) Dysregulation of humal Toll-like receptor function In aging. *Ageing Res Rev* 10: 346-453
- Shaw AC, Samit S, Greenwood H, Panda A (2010) Aging of the innate system. *Curr Opin Immunol* 22: 507-513
- Papayannopoulos V, Zychlinsky A (2009) NETs: a new strategy to use old weapons. *Trends Immunol* 30: 513-521
- Minet-Quinard R, Farges MC, Thivat E, Deleine C, Mayot G, Brtko J (2010) Neutrophils are immune cells preferentially targeted by retinoic acid in elderly subjects. *Immunity and Ageing* 7: 10
- Fulop T, Fortin C, Lesur O, Dupuis G, Kotb R, Lord M (2012) The innate immune system and aging: what is the contribution to immunosenescence. *Open Longevity Science* 6: 121-132
- Butcher SK, Chahal H, Nayak L, Sinclair A, Henriquez NV, Sapey E (2001) Senescence in innate immune response: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression In elderly humans. *J Leuk Biol* 70: 881-886
- Larbi A, Douziech N, Fortin C, Linteau A, Dupuis G, Fulop Jr T (2005) The role of the MAPK pathway alterations in GM-CSF modulated human neutrophil apoptosis with aging. *Immunity and Ageing* 2: 6
- Fortin C, Larbi A, Lesur O, Fulop Jr T (2008) Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation Res* 11: 873-882
- Alvarez-Rodriguez I, Lopez-Hoyos M, Garcia-Unzueta M, Amado JA, Munoz-Cacho P, Martinez-Taboada VM (2012) Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. *J Leuk Biol* 91: 1
- Biswas SK, Mantovani A (2010) Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunol* 11: 889-896
- Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, Katz J, Sambhara S (2004) Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 3: 161-167
- Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs DJ (2008) Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 43: 718-728
- Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ (2005) The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 17: 457-462
- Boehmer ED, Meehan MJ, Cutro BT, Kovacs EJ (2005) Aging negatively skews macrophage TLR2- and TLR4-mediated proinflammatory responses without affecting the IL-2 stimulated pathway. *Mech Ageing Dev* 126: 1305-1313
- Herrero C, Marques L, Lloberas J, Celada A (2001) IFN-gamma-dependent transcription of MHC class II IA is impaired in macrophages from aged mice. *J Clin Invest* 107: 485-493
- Wu D, Meydani SN (2008) Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention. *J Leuk Biol* 84: 900-914
- Kong KF, Delroux K, Wang X, Qian F, Malawista SE (2008) Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus In the elderly. *J Virol* 82: 7613-7623
- Devitt A, Marshall LJ (2011) The innate immune system and the clearance of apoptotic cells. *J Leuk Biol* 90: 447-457
- Bottino C, Moretta L, Moretta A (2006) NK cell activating receptors and tumor recognition in humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 298: 175-182
- Lutz CT, Moore MB, Bradley S, Shelton BJ, Lutgendorf SK (2005) Reciprocal age related changes in natural killer cell receptors for MHC class I. *Mech Ageing Dev* 126: 722-731
- Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto LC, Cardoso-Oliveira J, Ribeiro AS, Falcao RR (2011) Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. *Human Immunol* 72: 319-329
- Murasko DM, Jiang J (2005) Response of aged mice to primary virus infections. *Immunol Rev* 32: 1524-1529

32. Solana R, Mariani E (2000) NK and NKT cells in human senescence. *Vaccine* 18: 1613-1620
33. Wong C, Goldstein DR (2013) Impact of aging on antigen presentation cell function of dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 25: 535-541
34. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I (2002) Influence of ageing on Langerhans cell migration in mice: identification of a putative deficiency of epidermal interleukin-1 β . *Immunol* 105: 466-477
35. Uyemura K, Castle SC, Makinodan T (2002) The frail elderly: role of dendritic cells in the susceptibility of infection. *Mech Ageing Dev* 123: 955-962
36. Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, Su H, Osann K, Gupta S (2007) Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J Immunol* 178: 6912-6922
37. Agrawal A, Gupta S (2011) Impact of aging on dendritic cell functions in humans. *Ageing Res Rev* 10: 336-345
38. Jing Y, Shaheen E, Drake RR, Chen N, Gravenstein S, Deng Y (2009) Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cell, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Human Immunol* 70: 777-784
39. Grolleau-Julius A, Garg MR, Mo R, Stodman LL, Yung RL (2006) Effect of aging on bone marrow-derived Myeloid CD11c+CD4-CD8 α -dendritic cell function. *J Gerontol* 61: 1039-1047
40. Stout-Delgado HW, Yang X, Walker WE, Tesar BM, Goldstein DR (2008) Aging impairs IFN regulatory factor 7 up-regulation in plasmacytoid dendritic cells during TLR9 activation. *J Immunol* 181: 6746-6756
41. Li G, Smithey MJ, Rudd BD, Nikolich-Zugich J (2012) Age-associated alterations in CD8 α dendritic cells impair CD8 T-cell expansion in response to an intracellular bacterium. *Aging Cell* 11: 968-977
42. Tesar BM, Walker WE, Untchmaehrer J, Joshi NS, Chande A, Haynes L (2006) Murine myeloid dendritic cell-dependent toll-like receptor immunity is preserved with aging. *Aging Cell* 5: 473-486
43. Gillis S, Kozak R, Durante M, Weksler ME (1981) Immunological studies of aging. Decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans. *J Clin Invest* 67: 937-942
44. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee WW, Koetz K, Bryl E, Witkowski J, Fulbright J, Weyand CM, Goronzy JJ (2005) The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 174: 7446-7452
45. Spaulding C, Guo W, Effros RB (1999) Resistance to apoptosis in human CD8 $^{+}$ T cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation. *Exp Gerontol* 34: 633-644
46. Muller L, Fulop T, Pawelec G (2013) Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. *Immunity Ageing* 10: 12
47. Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ (2004) T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med* 10: 119-124
48. Fulop T, Le Page A, Garneau H, Azimi N, Dupuis G, Pawelec G, Larbi A (2012) Aging, immunosenescence and membrane rafts: the lipid connection. *Longevity & Healthspan* 1: 6
49. Kozłowska E, Biernacka M, Ciechomska M, Drela N (2007) Age-related changes in the occurrence and characteristics of thymic CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ T cells in mice. *Immunology* 122: 445-453
50. Nishioka T, Shimizu J, Iida R, Yamazaki S, Sakaguchi S (2006) CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ T cells and CD4 $^{+}$ CD25 $^{-}$ Foxp3 $^{-}$ T cells in aged mice. *J Immunol* 176: 6586-6593
51. DeJaco C, Duftner C, Schirmer M (2006) Are regulatory T-cells linked with aging? *Exp Gerontol* 42: 339-345
52. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, Belkaid Y, Chouhnet C (2008) Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol* 181: 1835-1848
53. Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K (2008) Effects of aging on early B- and T-cell development. *Immunol Rev* 205: 7-17
54. Whisler RL, Williams JW Jr, Newhouse YG (1991) Human B cell proliferative responses during aging. Reduced RNA synthesis and DNA after signal transduction by surface immunoglobulins compared to B cell antigenic determinants CD20 and CD40. *Mech Ageing Dev* 61: 209-222
55. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 211: 144-156
56. Frasca D, Riley RL, Blomberg BB (2005) Humoral immune response and B cell functions including immunoglobulin class switch are down-regulated in aged mice and humans. *Sem Immunol* 17: 378-384
57. Yang X, Stedra J, Cerny J (1996) Relative contribution of T and B cells to hypermutation and selection of the antibody repertoire in germinal centers of aged mice. *J Exp Med* 183: 959-970
58. Weksler ME, Szabo P (2000) The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol* 20: 240-249
59. Larbi A, Franceschi C, Mazzanti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G (2008) Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology* 23: 64-74
60. Cavanagh MM, Weyand CM, Goronzy JJ (2012) Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance. *Curr Opin Immunol* 24: 488-493
61. Su DM, Aw D, Palmer DB (2013) Immunosenescence: a product of the environment? *Curr Opin Immunol* 25: 498-503
62. Kamminga LM, de Haan G (2006) Cellular memory and hematopoietic stem cell aging. *Stem Cells* 24: 1143-1149
63. Harrison DE (1983) Long-term erythropoietic repopulating ability of old, young, and fetal stem cells. *J Exp Med* 157: 1496-1504
64. Xing Z, Ryan MA, Daria D, Nattamai KJ, Van Zant G, Wang L, Zheng Y, Geiger H (2006) Increased hematopoietic stem cell mobilization in aged mice. *Blood* 108: 2190-2197
65. Janzen V, Forkert R, Fleming HE (2006) Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a. *Nature* 443: 421-426
66. Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, Ahlenius H, Sonu R, Wagers AJ, Weissman IL (2005) Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9194-9199
67. Beaman J, Maloney WJ, Weissmann IL, Rossi DJ (2010) Stem cells and the aging hematopoietic system. *Curr Opin Immunol* 22: 500-506
68. Jung D, Giallourakis C, Mostoslavsky R, Alt FW (2006) Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annu Rev Immunol* 24: 541-570
69. Van der Put E, Sherwood EM, Blomberg BB, Riley RL (2003) Aged mice exhibit distinct B cell precursor phenotypes differing in activation, proliferation and apoptosis. *Exp Gerontol* 38: 1137-1147
70. Corcoran LM (2005) Transcriptional control of B cell activation. *Curr Top Microbiol Immunol* 290: 105-146
71. Sun L, Brown R, Chen S, Zhuge Q, Su DM (2012) Aging induced decline in T-lymphopoiesis is primarily dependent on status of progenitor niches in the bone marrow and thymus. *Aging (Albany NY)* 4: 606-619
72. Ergen AV, Boles NC, Goodell MA (2012) Rantes/CCL5 influences hematopoietic stem cell subtypes and causes myeloid skewing. *Blood* 119: 2500-2509
73. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS (2009) Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460: 392-395
74. Shanley DP, Aw D, Manley NR, Palmer DB (2009) An evolutionary perspective on the mechanism of immunosenescence. *Trends Immunol* 30: 374-381
75. Anderson G, Jenkinson EJ (2001) Lymphostromal interactions in thymic development and function. *Nat Rev Immunol* 1: 31-40
76. Singer A, Adoro S, Park JH (2008) Lineage fate and intense debate: myths, models and mechanisms of CD4 $^{+}$ versus CD8 $^{+}$ lineage choice. *Nature* 8: 788-801
77. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, Sempowski GD (2012) Changes in primary lymphoid organs with aging. *Sem Immunol* 24: 309-320

78. Hong C, Luckey MA, Park JH (2012) Intrathymic IL-7: the where, when, and why of IL-7 signaling during T-cell development. *Sem Immunol* 24: 151-158
79. Zhu H, Gui J, Dohkan J, Cheng L, Bames PF, Su DM (2007) Lymphohematopoietic progenitors do not have a synchronized defect with age-related thymic involution. *Aging Cell* 6: 663-672
80. Griffith AV, Fallahi M, Venables T, Petrie HT (2012) Persistent degenerative changes in thymic organ function revealed by an inducible model of organ regrowth. *Aging Cell* 11: 169-177
81. Nehls M, Pfeifer D, Schorpp M, Hedrich H, Boehm T (1994) New member of the winged-helix protein family disrupted in mouse and rat nude mutations. *Nature* 372: 103-107
82. Ortman CL, Dittmar CA, Witte PL, Le PT (2002) Molecular characterization of the mouse involuted thymus: aberrations in expression of transcription regulators in thymocyte and epithelial compartments. *Int Immunol* 14: 813-822
83. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Duperrier A, Keller M, Grubeck-Loebenstein B, Ferrand C, Debre P, Sidi D, Appay V (2009) Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest* 119: 3070-3078
84. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Stempowski GD (2009) Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol* 30: 366-373
85. Aspinall R, Mitchell W (2008) reversal of age-associated thymic atrophy: treatment, delivery and side effects. *Exp Gerontol* 43: 700-705
86. Dixit VD, Yang H, Sun Y, Weeraratna AT, Youm YH, Smith RG, Taub DD (2007) Ghrelin promotes thymopoiesis during aging. *J Clin Invest* 117: 2778-2790
87. Ventevogel MS, Sempowski GD (2013) Thymic rejuvenation and aging. *Curr Opin Immunol* 25: 516-522
88. Dixit VD (2010) Thymic fitness and approaches to enhance thymopoietic fitness in aging. *Curr Opin Immunol* 22: 521-528

Immunological theory of senescence

Nadzieja Drela✉

University of Warsaw, Faculty of Biology, Institute of Zoology, Department of Immunology, 1 Ilji Miecznikowa St., 02-096 Warsaw, Poland

✉e-mail: ndrela@biol.uw.edu.pl

Key words: innate immunity, adaptive immunity, innate immune cells, adaptive immune cells, hematopoiesis, thymopoiesis, thymus involution

ABSTRACT

Senescence can result from decreased potential of the immune system to respond to foreign and self antigens. The most common effect is the inhibition to destroy dying and cancer cells and the decrease of the immune response to pathogens. Aging is closely related to inflammatory phenotype, which facilitates the development of age-related diseases. The mammal immune system is highly organized and adapted to react to a wide range of antigens. According to the immunological theory, the causative agents of senescence are multilevel changes of development and functions of immune cells. Some of changes can be beneficial for the maintenance of homeostasis and lifespan in continuously changing endogenous environment and immune history of the organism.