

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Φλεγμονή και γήρανση Μεταβολές του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη γήρανση

Κατά τη γήρανση του οργανισμού αναπτύσσεται ένα φλεγμονώδες πρότυπο, όπως πιστοποιείται και από τις αυξημένες τιμές των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τις μειωμένες τιμές αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών σε ηλικιωμένα άτομα. Η αλλαγή αυτή του προτύπου προκύπτει κυρίως λόγω των μεταβολών που συμβαίνουν στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι μεταβολές αυτές συνοψίζονται στα εξής: Στο μυελό των οστών, τα στρωματικά κύτταρα γίνονται λιγότερο ικανά για σύνθεση κυτταροκινών, απαραίτητων για την παραγωγή και την ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων. Ο θύμος ατροφεί, ενώ στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς παρατηρούνται αλλαγές που πιθανόν επηρεάζουν την ωρίμανση των προγονικών Β-λεμφοκυττάρων και την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Όσον αφορά στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, έχει δειχθεί μείωση του αριθμού και της λειτουργικότητας σε κάποιους από τους υποδοχείς της οικογένειας των Toll-like receptors, καθώς και στα κύτταρα της μονοκυτταρικής/μακροφαγικής σειράς, ελάττωση της φαγοκυτταρικής και της χημειοτακτικής ικανότητας των ουδετεροφίλων και αύξηση τόσο του αριθμού όσο και της λειτουργικότητας των κυττάρων NK. Αναφορικά με τις αλλαγές στην επίκτητη ανοσία, έχουν παρατηρηθεί τα εξής: Στροφή των Β-λεμφοκυττάρων από Β2 σε Β1, μείωση των αντισωμάτων που είναι ειδικά για κάποιο αντιγόνο, με παράλληλη αύξηση των αυτοαντισωμάτων (κυρίως αυτών που δεν είναι ειδικά έναντι κάποιου αντιγόνου), ελάττωση των αθών Τ-λεμφοκυττάρων και συσσώρευση Τ-κυττάρων μνήμης με χαμηλή όμως λειτουργικότητα. Στις αλλαγές που παρατηρούνται στους Τ-κυτταρικούς πληθυσμούς, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει το ένζυμο τελομεράση (ένζυμο-κλειδί για την πολλαπλασιαστική ικανότητα του κυττάρου). Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αλλαγή του προτύπου σε φλεγμονώδες κατά τη γήρανση είναι η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών, η οποία οδηγεί σε αύξηση της λειτουργικότητας του NFκB (βασικού μεταγραφικού παράγοντα για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών), καθώς και άλλοι παράγοντες, όπως η μείωση του ψευδαργύρου που παρατηρείται στους ηλικιωμένους.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ανθρώπινος οργανισμός απαντά στη λοίμωξη, αρχικά, με την παραγωγή, κυρίως από κύτταρα της μονοκυτταρικής-μακροφαγικής σειράς, κυτταροκινών. Οι κυριότερες από αυτές είναι η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 8 (IL-8), η ιντερλευκίνη 12 (IL-12) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα). Αυτές διαμορφώνουν τη φλεγμονώδη απόκριση με τις τοπικές και συστημικές τους δράσεις. Αν όμως ο λοιμογόνος παράγοντας υπερκεράσει τους μηχανισμούς άμυνας της

φυσικής ανοσίας, τότε αρχίζει μια ειδική ανοσιακή απόπτωση, η οποία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ- και Β-λεμφοκυττάρων και τη δημιουργία ανοσιακής μνήμης.

Κατά τη γήρανση αναπτύσσεται ένα φλεγμονώδες πρότυπο,<sup>1</sup> γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τα όσα παρατηρούνται σε νοσήματα που εμφανίζονται σε γηράσκοντες πληθυσμούς, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος του Parkinson, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και οι νόσοι που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση.<sup>2-8</sup> Σε όλες τις παραπάνω νοσολογικές οντότητες παρατηρούνται υψηλά

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(1):24-32  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(1):24-32

Γ.Ε. Φραγκούλης,  
Χ.Μ. Μουτσόπουλος

Εργαστήριο και Κλινική Παθολογικής  
Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Inflammation and aging

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοποιητικό σύστημα  
Γήρανση  
Φλεγμονή

επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-1, της IL-6 και του TNFα και χαμηλά επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης 10 (IL-10).

Όμως, τι είναι αυτό που συμβαίνει κατά τη γήρανση και μεταβάλλει το πρότυπο σε φλεγμονώδες;

Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται γι' αυτό είναι οι ακόλουθοι:

- Οι μεταβολές που παρατηρούνται στο ανοσοποιητικό σύστημα με την πάροδο της ηλικίας
- Η αυξανόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου
- Άλλοι παράγοντες, όπως ο ψευδάργυρος.

## 2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η διαδικασία της γήρανσης ενός οργανισμού επηρεάζει αρνητικά, με ποικίλους τρόπους, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η δυσλειτουργία αυτή έχει ως συνέπεια την εμφάνιση στον ηλικιωμένο πληθυσμό νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από ένα φλεγμονώδες πρότυπο και τα οποία αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας από λοιμώδεις νόσους. Αν θέλαμε με λίγα λόγια να περιγράψουμε τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, θα λέγαμε ότι ένα τμήμα της φυσικής ανοσίας είναι κατεσταλμένο ενώ ένα άλλο είναι διεγερμένο,<sup>9</sup> ενώ η λειτουργία της επίκτητης ανοσίας δεν είναι επαρκής, καθώς η παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι ξένων αντιγόνων είναι περιορισμένη. Παράλληλα, τα αθώα λεμφοκύτταρα έχουν σχεδόν εξαφανιστεί, ενώ παρατηρείται συσσώρευση λεμφοκυττάρων μνήμης, τα οποία όμως είναι δυσλειτουργικά. Στην ανασκόπηση αυτή παρατίθενται αναλυτικά οι επιδράσεις του φαινομένου της γήρανσης στα επιμέρους στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος.

### 2.1. Μυελός των οστών και γήρανση

Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην ανοσιακή απάντηση προέρχονται όλα από έναν κοινό πρόγονο, το πολυδύναμο κύτταρο (stem cell), το οποίο εδράζεται στο μυελό των οστών.

Κατά τη γήρανση επισυμβαίνουν πολλές αλλαγές στο μυελό των οστών, οι οποίες είναι πιθανό να συμβάλλουν στη διαταραχή που παρουσιάζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Το αιμοποιητικό τμήμα του μυελού των οστών μειώνεται κατά τη γήρανση και παραχωρεί τη θέση του σε λιπώδη ιστό. Ο μυελός των οστών, όπως και άλλοι ιστοί, παράγει μια σειρά από κυτταροκίνες και ορμόνες. Η διαταραχή των ουσιών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη μορφολογία του μυελού των οστών και στην παραγωγή

αιμοποιητικών κυττάρων. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι η μείωση της αυξητικής ορμόνης (systemic growth hormone), που παρατηρείται με την πάροδο των ετών, οδηγεί σε μείωση του αριθμού των κυττάρων στο μυελό των οστών και παράλληλα στην αύξηση του λιπώδους ιστού. Παρά τη γενική μείωση του αριθμού των κυττάρων στο μυελό των οστών, τα μακροφάγα του μυελού αυξάνονται σε αριθμό. Ωστόσο, παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα παραγωγής TNF, ο οποίος μαζί την IL-1 θεωρούνται απαραίτητοι για την παραγωγή άλλων κυτταροκινών από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Οι κυτταροκίνες αυτές συνεισφέρουν στην ακεραιότητα του στρώματος του μυελού των οστών. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη γήρανση τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών παράγουν μικρότερες ποσότητες IL-7, η οποία θεωρείται απαραίτητη για την ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων. Παρά όμως τις παραπάνω διαταραχές, παραμένει προς διερεύνηση το κατά πόσο τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα επηρεάζονται από τη γήρανση και σε ποιο βαθμό.<sup>11</sup>

### 2.2. Θύμος

Ο θύμος, με την πάροδο της ηλικίας, ατροφεί και η παραγωγή αθών T-λεμφοκυττάρων και η είσοδός τους στην κυκλοφορία γίνεται ολοένα και μικρότερη.<sup>10</sup> Οι κύριες θεωρίες για την ατροφία του θύμου είναι οι εξής:

- Γήρανση του πληθυσμού των T-προγονικών κυττάρων
- Απώλεια της έκφρασης των πεπτιδίων του επιθηλίου του θύμου
- Διαταραχές στην επαναδιάταξη των γονιδίων του υποδοχέα β των T-λεμφοκυττάρων (TCRβ)
- Μείωση τροφικών για το θύμο κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη 7.

Η δεύτερη και η τρίτη θεωρία δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται από νεότερες μελέτες, ενώ η επικρατέστερη από τις παραπάνω υποθέσεις είναι η τελευταία. Έχει προταθεί επίσης ότι η ατροφία του θύμου δεν οφείλεται μόνο σε μείωση κάποιων κυτταροκινών, αλλά και σε επαγωγή κάποιων άλλων, οι οποίες καταστέλλουν τη θυμοποίηση. Ως τέτοιες έχουν προταθεί ο ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας (leukemia inhibitory factor, LIF), η IL-6 και η ογκοστατίνη M (oncostatin M, OSM).<sup>11</sup>

### 2.3. Περιφερικοί λεμφικοί ιστοί

Με την πάροδο των ετών παρατηρούνται αλλαγές στα περιφερικά λεμφικά όργανα, όπως ο σπλήνας και οι λεμφαδένες. Οι αλλαγές αυτές πιθανόν επηρεάζουν την ωρίμανση των προγονικών B-λεμφοκυττάρων αλλά και την

αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Συνοπτικά, στο σπλήνα παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των αρτηριολίων, αύξηση του αριθμού των στρωματικών κυττάρων και αύξηση του βάρους του, η οποία αποδίδεται σε διήθηση από ινοβλάστες. Επίσης, σε μελέτες σε αρουραίους έχει παρατηρηθεί μείωση των βλαστικών κέντρων.

Στους λεμφαδένες, κατά τη γήρανση, φθίνουν η παραφλοιώδης και η μυελώδης ζώνη και ο αριθμός των βλαστικών κέντρων ακολουθεί πτωτική πορεία. Αντιθέτως, αυξάνει ο λιπώδης ιστός.<sup>11</sup>

#### 2.4. Γήρανση και φυσική ανοσία

Οι υποδοχείς Toll-like (το όνομα των οποίων προέκυψε από τη γερμανική λέξη toll, που σημαίνει φανταστικός) θεωρούνται ένα από τα σημαντικότερα στοιχεία της φυσικής ανοσίας. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχουν αλλαγές στην έκφραση ή και στη λειτουργικότητα αυτών των υποδοχέων κατά τη διάρκεια της γήρανσης.

Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ποντίκια έχουν δείξει τα εξής.

Οι περισσότερες μελέτες διαπιστώνουν ότι η έκφραση των ανωτέρω υποδοχέων και κυρίως του TLR2 και του TLR4 δεν μεταβάλλεται στα μακροφάγα.<sup>12,13</sup> Όμως, η λειτουργικότητά τους φαίνεται να είναι διαταραγμένη, καθώς στα ηλικιωμένα ζώα υπάρχει ελαττωμένη έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών μετά από διέγερση των υποδοχέων με τους φυσικούς τους συνδέτες (π.χ. λιποπολυσακχαρίτες για τον TLR4). Το γεγονός αυτό έχει αποδοθεί στη μειωμένη έκφραση των πρωτεϊνών p38 και JNK που παρατηρείται μετά από διέγερση των TLRs. Οι εν λόγω πρωτεΐνες ανήκουν στο μονοπάτι μεταγωγής του σήματος των TLRs.<sup>13</sup> Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες ότι τα μακροφάγα των ποντικών μπορούν να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες κυτταροκινών αν διεγερθούν με άλλο ερέθισμα, το οποίο είναι ανεξάρτητο από το μονοπάτι μεταγωγής του σήματος των TLRs.<sup>14</sup> Πιο συγκεκριμένα, μετά από διέγερση των μακροφάγων με ιντερλευκίνη 2 (IL-2) αυξήθηκε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο η παραγωγή του TNF, όχι όμως και της IL-6. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του NFκB, βασικού μεταγραφικού παράγοντα για την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, μειώνεται στα γηρασμένα ποντίκια όταν το ερέθισμα διεγείρει τους υποδοχείς Toll-like, παραμένει όμως αμετάβλητη όταν το ερέθισμα διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα της IL-2.

Επίσης, έχει δειχθεί ότι μετά από διέγερση με LPS τα μακροφάγα των γηρασμένων ποντικών παράγουν περισ-

σότερη IL-10 σε σχέση με εκείνα των νεαρών.<sup>14,15</sup>

Από μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα έχει διαπιστωθεί ότι δεν παρατηρείται αλλαγή στην έκφραση των TLR2 και TLR4 στα μονοκύτταρα, αλλά η έκφραση του TLR1 στα μονοκύτταρα των ηλικιωμένων είναι μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη των μονοκυττάρων των νέων.<sup>12</sup> Όσον αφορά στις επιπτώσεις της γήρανσης στη λειτουργικότητα αυτών των υποδοχέων, έχει δειχθεί ότι η παραγωγή κυτταροκινών που προκύπτει από ενεργοποίηση των TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 παραμένει αμετάβλητη, ενώ η λειτουργικότητα των υποδοχέων TLR1 και TLR2 εμφανίζεται ελαττωμένη στα μονοκύτταρα των ηλικιωμένων ανθρώπων, γεγονός που πιθανότατα σχετίζεται και με τη μειωμένη έκφραση του TLR1 που προαναφέρθηκε.<sup>12</sup> Τέλος, έχει δειχθεί ότι η προς τα πάνω ρύθμιση, μέσω των TLRs, του μορίου CD80 (το οποίο έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων) μειώνεται στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους.<sup>12</sup>

Οι παραπάνω διαπιστώσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το πρότυπο των ηλικιωμένων είναι αντιφλεγμονώδες. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν ισχύει, αφού έχει δειχθεί από πληθώρα μελετών ότι στους ηλικιωμένους, αλλά και στις παθήςεις που σχετίζονται με αυτή την ομάδα του πληθυσμού, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, IL-6 και TNFα) ανευρίσκονται αυξημένες, σε αντίθεση με τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-10. Αυτή η διαφορά μεταξύ *in vitro* και *in vivo* παρατηρήσεων πιθανόν οφείλεται στο ότι:

- Εκτός των μακροφάγων και άλλα κύτταρα στον οργανισμό παράγουν κυτταροκίνες
- Υπάρχουν διαφορές στα κριτήρια που θέτει ο κάθε μελετητής για να ορίσει τον υγιή ηλικιωμένο. Αυτό το πρόβλημα εν πολλοίς ξεπεράστηκε μετά από τον καθορισμό του πρωτοκόλλου Senieur, το οποίο βασίζεται στη μέτρηση διαφόρων παραμέτρων από τον ορό και τα ούρα, καθώς επίσης και στην κλινική εικόνα και τα φάρμακα τα οποία λαμβάνουν οι υπό εξέταση ηλικιωμένοι (βλ. παράρτημα 1)
- Εξωτερικοί παράγοντες μπορεί να δρουν και να επηρεάζουν τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών. Για παράδειγμα, τα μακροφάγα είναι πολύ πιθανό να επηρεάζονται από τις συνθήκες κάτω από τις οποίες γίνεται η απομόνωσή τους ή και από τις συνθήκες της καλλιέργειάς τους, από καλλιεργητικά υλικά κ.λπ. Εξάλλου, η αλλαγή του μικροπεριβάλλοντος των κυττάρων αυτών είναι πολύ πιθανό να μεταβάλλει τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και τη λειτουργικότητά τους.<sup>15</sup>

Εκτός από τους TLRs, όσον αφορά στη φυσική ανοσία, έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στα ουδετερόφιλα αλλά και στα NK-κύτταρα γηρασμένων πληθυσμών. Ειδικότερα, τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν διαταραγμένη χημειοταξία

### Παράρτημα 1 Πρωτόκολλο Senieur

#### Τιμές ορού

Γλυκόζη μεταγευματική	≤11 mmol/L (198 mg/dL)
Ουρία	Θήλειες: 2,3–9,2 mmol/L (6,44–25,77 mg/dL) Άρρενες: 2,6–9,7 mmol/L (7,28–29,69 mg/dL)
Αλκαλική φωσφατάση	≤65 U/L
SGOT	≤16 U/L
SGPT	≤16 U/L

#### Αιματολογικές παράμετροι

Αιμοσφαιρίνη	Θήλειες: 7,4–9,9 mmol/L (11,92–15,95 mg/dL) Άρρενες: 8,1–10,6 mmol/L (13,05–17,08 mg/dL)
ΤΚΕ (1η ώρα)	Θήλειες: 2–34 mm Άρρενες: 1–30 mm
MCV	80–100 fL
Λεμφοκύτταρα	≤5×10 <sup>9</sup> /L
Ηωσινόφιλα	≤0,45×10 <sup>9</sup> /L

#### Τιμές ούρων

Γλυκόζη	Αρνητική
Πρωτεΐνη	Αρνητική
Λευκοκύτταρα	≤6/οπτικό πεδίο
Κατακερματισμένα ερυθρά	≤6/οπτικό πεδίο

#### Κλινικά κριτήρια

- Να μην υπάρχει ταυτόχρονη λοίμωξη (ούτε θεραπευμένη τις προηγούμενες 6 εβδομάδες)
- Να μην υπάρχει ταυτόχρονη φλεγμονή (ούτε θεραπευμένη τις προηγούμενες 6 εβδομάδες)
- Να μην υπάρχει κακοήθεια (ούτε ταυτόχρονα ούτε στο παρελθόν)
- Να μην έχει γίνει εμβολιασμός τις προηγούμενες 6 εβδομάδες από την εξέταση
- Να μην υπάρχουν καταστάσεις που να επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (κατάχρηση ναρκωτικών και αλκοολισμός σε συνέργεια με υποσιτισμό)

#### Φαρμακολογικές επιδράσεις

- Να μη λαμβάνονται φάρμακα με εντολή ιατρού για συγκεκριμένη νόσο
- Να μη λαμβάνονται φάρμακα με γνωστή επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως κορτιζόνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

και φαγοκυτταρική ικανότητα, καθώς και διαταραχή στη σύνθεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και στην ενδοκυττάρια θανάτωση.<sup>16</sup>

Αντίθετα, τόσο ο αριθμός όσο και η δραστηριότητα των NK-κυττάρων είναι αυξημένα, αν και υπάρχουν και κάποιες μελέτες που παρουσιάζουν αντίθετα αποτελέσματα.<sup>15,17</sup>

## 2.5. Β-λεμφοκύτταρα

Τα Β-λεμφοκύτταρα μπορούν να διαχωριστούν σε Β1 και Β2. Στους ενήλικες, ο μυελός των οστών παράγει Β2-λεμφοκύτταρα, τα οποία εκφράζουν CD23 αλλά όχι CD5 και CD43 μόρια.<sup>18</sup> Τα λεμφοκύτταρα αυτά παράγουν αντισώματα για τα περισσότερα πρωτεϊνικά αντιγόνα και ο αριθμός τους ελαττώνεται κατά τη γήρανση.

Από την άλλη πλευρά, η ομάδα των Β1-λεμφοκυττάρων είναι CD43 θετικά, αλλά CD23 αρνητικά. Η ομάδα των Β1-λεμφοκυττάρων υποδιαιρείται περαιτέρω σε αυτά που είναι CD5 θετικά. Τα τελευταία έχει δείχθει ότι αυξάνονται κατά τη γήρανση. Τα αντισώματα που παράγονται από τα Β1-λεμφοκύτταρα είναι πολυαντιδραστικά (polyreactive) IgM αυτοαντισώματα.

Η ποικιλότητα του ρεπερτορίου των Β-λεμφοκυττάρων περιορίζεται από το γεγονός ότι αφενός παρατηρείται αυτή η στροφή από τα Β2- στα Β1-λεμφοκύτταρα και αφετέρου τα αθώα Β-λεμφοκύτταρα που εισέρχονται κατά τη γήρανση στην κυκλοφορία από το μυελό των οστών ολοένα και μειώνονται. Αναλυτικότερα, έχει δείχθει ότι τα προ-Β-λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται μειωμένα σε ποσοστό 60–90% στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους, ενώ ο αριθμός των προγονικών κυττάρων των προ-Β είναι, σύμφωνα με μερικές μελέτες, ανεξάρτητος από την ηλικία του οργανισμού και, σύμφωνα με άλλες, μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία.

Τι όμως μπορεί να εμποδίζει την ωρίμανση των προ-Β-λεμφοκυττάρων σε προ-Β-λεμφοκύτταρα;

Στη διαδικασία αυτή ενέχονται διάφοροι παράγοντες, με σημαντικότερους την ιντερλευκίνη 7 (IL-7) και την ιντερλευκίνη 16 (IL-16). Όπως αναφέρθηκε, η IL-7 ανευρίσκεται μειωμένη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους. Παρά όμως τη μειωμένη είσοδο αθώων Β-λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία από το μυελό των οστών, ο αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων που ανευρίσκεται στο περιφερικό αίμα ηλικιωμένων ατόμων, στις περισσότερες μελέτες, δεν διαφέρει από τον αντίστοιχο των νέων ατόμων. Αυτό κυρίως οφείλεται στο γεγονός ότι τα Β-λεμφοκύτταρα που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα των ηλικιωμένων ατόμων έχουν παρατεταμένο χρόνο ζωής.<sup>19</sup>

Αυξανόμενη της ηλικίας, τα αντισώματα έναντι ξένων αντιγόνων μειώνονται.<sup>20</sup> Αυτό φαίνεται να οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων.<sup>18,21</sup> Ειδικότερα, κατά την αρχική απόκριση σε ένα αντιγόνο,

το αθώο Β-λεμφοκύτταρο μεταναστεύει στο βλαστικό κέντρο, όπου και υφίσταται κλωνική έκπτυξη και σωματικές αναδιατάξεις των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών. Αυτές οι Τ-εξαρτώμενες διαδικασίες είναι διαταραγμένες στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα αντισώματα έναντι ειδικών αντιγόνων.

Παρά όμως τη μείωση της παραγωγής αντισωμάτων έναντι ξένων αντιγόνων, οι ανοσοσφαιρίνες που μετρώνται στο περιφερικό αίμα ηλικιωμένων ατόμων δεν είναι μειωμένες. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, οι τάξεις IgA, IgG, IgM είναι αυξημένες, ενώ μόνο η τάξη IgD είναι ελαττωμένη.<sup>18,21</sup> Τα αντισώματα που διατηρούν τις ολικές ανοσοσφαιρίνες σε αυτά τα επίπεδα είναι αυτοαντισώματα. Έχειδειχθεί ότι τα αυτοαντισώματα αυξάνονται προοίως της ηλικίας,<sup>18,22,23</sup> Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι τα αυτοαντισώματα που είναι ειδικά για κάποιο αντιγόνο αυξάνονται μέχρι κάποια ηλικία και στη συνέχεια αρχίζουν να μειώνονται, σε αντίθεση με τα αυτοαντισώματα που δεν είναι ειδικά, τα οποία συνεχώς αυξάνονται.

Η αύξηση αυτή των αυτοαντισωμάτων πιθανόν να οφείλεται στη στροφή που παρατηρείται από τα Β2-στα Β1-κύτταρα κατά τη γήρανση και στην πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Στην πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων συμβάλλει ενδεχομένως και η αυξανόμενη κατά τη γήρανση παραγωγή IL-4 και IL-6 από τα Τ-λεμφοκύτταρα.<sup>18</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι ανάμεσα στα αυτοαντισώματα υπάρχουν και αντι-ιδιοτυπικά αντισώματα. Αυτά όχι μόνο καταδεικνύουν τη διαταραχή στο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά συμβάλλουν και στην ανεπάρκεια αυτού, αφού καταστέλλουν την παραγωγή αντισωμάτων έναντι ξένων αντιγόνων.

## 2.6. Τ-λεμφοκύτταρα

Τα χαρακτηριστικά της γήρανσης του ανοσοποιητικού συστήματος, όσον αφορά στον Τ-κυτταρικό πληθυσμό, είναι τα εξής:<sup>24</sup>

- Συσσώρευση Τ-κυττάρων μνήμης, ειδικών συνήθως για συγκεκριμένα αντιγόνα, αλλά με χαμηλή λειτουργικότητα
- Μείωση του αριθμού των αθών Τ-λεμφοκυττάρων (CD95 αρνητικών)
- Ελάττωση του ρεπερτορίου των Τ-λεμφοκυττάρων
- Συσσώρευση CD8 θετικών CD28 αρνητικών κυττάρων.

Τα αθώα Τ-λεμφοκύτταρα, που ανευρίσκονται στο περιφερικό αίμα γηρασμένων ατόμων, όχι μόνο είναι λίγα σε αριθμό, λόγω της προαναφερθείσας θυμικής ατροφίας, αλλά παρουσιάζουν και μειωμένη ανταπόκριση σε *in vitro*

διέγερσή τους μέσω του Τ-κυτταρικού υποδοχέα.<sup>25</sup> Επίσης, συγκρινόμενα με CD4 νεότερων ατόμων, παρουσιάζουν διαφορετικό πρότυπο εκκρινόμενων κυτταροκινών. Παράλληλα, η βοηθητική δράση των CD4 των ηλικιωμένων είναι μειωμένη σε σχέση με εκείνη των νέων. Άλλωστε, έχειδειχθεί ότι και τα CD4 γηρασμένων ατόμων εκφράζουν σε μικρότερο βαθμό το CD40L, μόριο το οποίο βοηθάει την αλληλεπίδραση μεταξύ Τ- και Β-λεμφοκυττάρων.<sup>11</sup>

Τα CD28 αρνητικά κύτταρα θεωρούνται γηρασμένα Τ-λεμφοκύτταρα που έχουν διεγερθεί πολλές φορές *in vivo*, με αποτέλεσμα την απώλεια του CD28. Εμφανίζουν κανονική ή και αυξημένη κυτταροτοξικότητα, είναι ανθεκτικά στην απόπτωση, ενώ η ανταπόκρισή τους με πολλαπλασιασμό σε διέγερση του Τ-κυτταρικού υποδοχέα είναι πτωχή,<sup>18,26</sup> γεγονός που συνάδει και με το ότι έχουν πολύ βραχεία τελομερίδια.

Τα αθώα Τ-λεμφοκύτταρα είναι θετικά για CD45RA, CCR7, CD27, CD28 και αρνητικά για CD45RO και CD95. Σε αντίθεση, τα Τ-κύτταρα μνήμης είναι CD45RO θετικά, CD95 θετικά, ενώ η έκφραση των CD27, CD28 και CD62L είναι μειωμένη.<sup>27,28</sup> Κάποια από τα Τ-κύτταρα μνήμης έχουν την ικανότητα να επανεκφράζουν το CD45RA. Όμως, δεν εκφράζουν το CD27 ούτε το CCR7. Τα κύτταρα αυτά είναι στην πλειονότητά τους CD8, συσσωρεύονται ως απάντηση σε χρόνιες λοιμώξεις και δείχνουν σημάδια τελικής διαφοροποίησης, όπως και τα περισσότερα CD8 κύτταρα των ηλικιωμένων ατόμων. Τα CD8 κύτταρα των ηλικιωμένων εκφράζουν τον υποδοχέα των κυττάρων φονέων τύπου λεκτίνης –υποοικογένεια G– μέλος 1 (KLRG1), που είναι ο καλύτερος δείκτης τελικής διαφοροποίησης για τα Τ-λεμφοκύτταρα. Η τελική αυτή διαφοροποίηση πιθανότατα εξηγεί και τη μειωμένη λειτουργικότητα των κυττάρων. Για να εξισορροπήσει ο οργανισμός την υπάρχουσα ανικανότητα αναφορικά κυρίως με τα Τ-κυτταροτοξικά κύτταρα, χρησιμοποιεί άλλους μηχανισμούς οι οποίοι αναπτύσσονται παράλληλα με τη γήρανση, όπως η αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των NK-κυττάρων, αλλά και η αύξηση των CD28 αρνητικών κυττάρων που έχουν κυτταροτοξική δράση, όπως προαναφέρθηκε.

Μετά την έκπτυξη του Τ-κυτταρικού κλώνου, τα περισσότερα από τα Τ-λεμφοκύτταρα πεθαίνουν με το μηχανισμό της απόπτωσης, ενώ κάποια παραμένουν και αποτελούν τη δεξαμενή των Τ-κυττάρων μνήμης. Σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία παίζει και η IL-2, η έκκριση της οποίας είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους.<sup>29</sup> Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι τα CD45RO είναι πιο ευαίσθητα στην απόπτωση και ότι, καθώς επέρχεται η γήρανση, τα Τ-λεμφοκύτταρα γίνονται ευαίσθητα σε μηχανισμούς απόπτωσης, οι οποίοι είναι διαφορετικοί από

εκείνους που λαμβάνουν χώρα μετά από την έκπτυξη του κλώνου. Για την ακρίβεια, καθώς τα κύτταρα γηράσκουν καθίστανται ευαίσθητα σε μηχανισμούς απόπτωσης που διαμεσολαμβάνονται από την επαγωγή της p53.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω,<sup>27</sup> είναι πιθανός ο εξής μηχανισμός για την ερμηνεία του φαινομένου: οι κλώνοι που έχουν υψηλή συγγένεια για αντιγόνα συνεχώς πολλαπλασιάζονται σε μια επιμένουσα λοίμωξη και δημιουργούν κύτταρα μνήμης. Ο συνεχής πολλαπλασιασμός έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια των τελομεριδίων του κυττάρου, όπως θα αναφερθεί και παρακάτω. Τελικά, επιζούν οι κλώνοι που έχουν χαμηλή συγγένεια για τα αντιγόνα και οι οποίοι, βρίσκοντας ανοσολογικό χώρο που έχει προκύψει από την εξαφάνιση των γηρασμένων Τ-κυττάρων αλλά και από την ελαττωμένη είσοδο αθών λεμφοκυττάρων από το θύμο αδέν, εκπτώσσονται.

Μια ειδική υποομάδα των Τ-λεμφοκυττάρων είναι τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs). Ο ρόλος αυτών των κυττάρων είναι ο έλεγχος της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή και η πρόληψη βλαβών των παρακείμενων ιστών. Επίσης, προστατεύουν τον οργανισμό από αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα. Τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα προέρχονται είτε κατευθείαν από το θύμο, είτε μετά από την επίδραση της IL-2 σε Τ-μη ρυθμιστικούς πληθυσμούς, που βρίσκονται στην περιφέρεια.

Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι ο αριθμός των Tregs αυξάνεται στα ηλικιωμένα άτομα<sup>20,30</sup> –αν και υπάρχουν μερικές μελέτες που δεν συμφωνούν με αυτή την άποψη– και ότι η αυξημένη έκφραση του CTLA4 που παρατηρείται στα Tregs δεν εμφανίζει διαφορές ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νέους.<sup>30</sup> Τα Tregs που παρατηρούνται στα γηρασμένα άτομα είναι μάλλον απίθανο να προέρχονται από το θύμο, λόγω της θυμικής ατροφίας που επέρχεται με τη γήρανση. Παράγοντες που πιθανόν ενέχονται στη δημιουργία τους είναι η ελαττωμένη συνενεργοποίηση από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, καθώς και η ύπαρξη ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών.

**2.6.1. Ο ρόλος της τελομεράσης στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και ειδικά στα Τ-λεμφοκύτταρα.** Η τελομεράση είναι ένα ένζυμο το οποίο, μετά από κάθε αντιγραφή οποιουδήποτε σωματικού κυττάρου, φροντίζει ώστε να αντιγράφονται και τα ακραία κομμάτια του χρωμοσώματος –τα τελομερίδια– προκειμένου να εξασφαλιστεί η σταθερότητα του χρωμοσώματος.

Το μέγεθος των τελομεριδίων αποτελεί ένδειξη όχι μόνο του αριθμού των αντιγραφικών κύκλων που έχει ολοκληρώσει το κύτταρο, αλλά και αυτών που μπορεί να κάνει ακόμα.

Τόσο τα Τ- όσο και τα Β-λεμφοκύτταρα αυξάνουν την

έκφραση της τελομεράσης τους κατά την αρχική κλωνική έκπτυξη. Έτσι, τα κύτταρα μνήμης που απομένουν μετά από την απόπτωση των εκπτυχθέντων κυττάρων διατηρούν την αντιγραφική τους ικανότητα. Μετά όμως από επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις η ικανότητα αυτή χάνεται και τα τελομερίδια αρχίζουν να βραχύνονται. Γι' αυτόν το λόγο, άλλωστε, τα Τ-λεμφοκύτταρα που έχουν διεγερθεί πολλές φορές (CD28 αρνητικά λεμφοκύτταρα) έχουν –όπως αναφέρθηκε και παραπάνω– τα πιο βραχέα τελομερίδια.<sup>31</sup> Το πόσο γρήγορα βραχύνονται τα τελομερίδια εξαρτάται και από τη φύση του λοιμογόνου παράγοντα αλλά και από τη θέση όπου θα συμβεί η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων *in vivo*. Υπάρχουν, βέβαια, και αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι το μέγεθος των τελομερών είναι αρκετά μεγάλο (10–15 kb), ώστε να επηρεαστεί η λειτουργία των λεμφοκυττάρων από την απώλεια μερικών εκατοντάδων βάσεων το χρόνο.<sup>25</sup>

Όμως, μείωση του μεγέθους των τελομεριδίων δεν παρατηρείται μόνο στα λεμφοκύτταρα, αλλά και σε άλλα κύτταρα, όπως τα ουδετερόφιλα. Αυτά δεν πολλαπλασιάζονται σε μεγάλο βαθμό κατά τη διαφοροποίησή τους από τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα ούτε πολλαπλασιάζονται ως ώριμα κύτταρα. Επομένως, είναι λογικό να υποθεθεί ότι η μείωση αυτή του μεγέθους των τελομεριδίων τους αντικατοπτρίζει τα βραχέα τελομερίδια των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων κατά τη γήρανση. Αποδείξεις όμως που να συνδέουν το γεγονός αυτό με επιπτώσεις στα κύτταρα που διαφοροποιούνται από τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα δεν υπάρχουν.<sup>31</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα βραχέα τελομερίδια προσφέρουν προστασία έναντι των νεοπλασιών, ρυθμίζοντας προς τα πάνω την p53 και άλλους αναστολείς του κυτταρικού κύκλου, όπως η p16, ενώ υπάρχει και η εκδοχή ότι τα βραχέα τελομερίδια πυροδοτούν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA.<sup>31</sup> Άρα, τα βραχέα τελομερίδια πιθανόν προσφέρουν προστασία από κάποιες νοσολογικές οντότητες, με τίμημα όμως τη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος και την εμφάνιση άλλων νοσημάτων. Αυτό το φαινόμενο, το οποίο καλείται πλειοτροπικός ανταγωνισμός, έχει προταθεί ως θεωρία για την ερμηνεία της γήρανσης του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>32</sup> Δηλαδή, η επιτυχημένη ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στους νοσογόνους παράγοντες που προσβάλλουν τον οργανισμό σε νεαρή ηλικία θα έχει ως τίμημα την ανάπτυξη φλεγμονώδους προτύπου κατά τη γήρανση.

### 3. ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

- Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται κυρίως μέσω της:
- Οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια

- NADPH οξειδάσης από τα πολυμορφοπύρρηνα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.

Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες μετατρέποντάς τα σε ελεύθερες ρίζες και έτσι αρχίζει μια αλυσίδα, η οποία παράγει συνεχώς ελεύθερες ρίζες μέχρι να ανακοπεί. Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν και με το γενετικό υλικό και ειδικότερα με τη θυμίνη.<sup>2,33</sup>

Το κύτταρο διαθέτει μηχανισμούς αντιμετώπισης των ελευθέρων ριζών. Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται να εξασθενούν με την πάροδο της ηλικίας.<sup>2</sup>

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ενεργοποιούν την κίνηση του IκB, την IKK. Αυτή, με τη σειρά της, φωσφορυλιώνει τον IκB, ο οποίος αποικοδομείται, γεγονός που έχει ως συνέπεια τη μετανάστευση του NFκB στον πυρήνα. Ο NFκB αποτελεί έναν από τους βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Ένας πιθανός κρίκος που συνδέει τη γήρανση με την παραγωγή ελευθέρων ριζών είναι η ανθρώπινη πολυνουκλεοτιδική φωσφορυλάση (hPNPase). Η φωσφορυλάση αυτή αυξάνει κατά τη γήρανση. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών. Η συμμετοχή της αυτή ενδεχομένως σχετίζεται με τη θέση που έχει στο κύτταρο. Συγκεκριμένα, η hPNPase βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και έτσι ίσως συμμετέχει στην εκτροπή των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και η οποία οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS).<sup>2</sup>

#### 4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Η μείωση του ψευδαργύρου συνδέεται με διάφορους τρόπους με τις φλεγμονώδεις διαδικασίες που αναπτύσσονται κατά τη γήρανση.

Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για τη λειτουργία του θύμου, αφού καθιστά βιολογικά δραστική μια ορμόνη του θύμου, τη θυμουλίνη, η οποία είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση του T-λεμφοκυττάρου.<sup>34</sup>

Επίσης, ο ψευδάργυρος καθιστά ανενεργό τον NFκB, αφού καταστέλλει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών που συγκρατούν αυτόν το μεταγραφικό παράγοντα στο κυτταρόπλασμα.<sup>34,35</sup>

Κατά τη γήρανση, οι ποσότητες ψευδαργύρου στον οργανισμό είναι περιορισμένες, για δύο λόγους. Πρώτον, λόγω της ειδικής διατροφής που ακολουθούν οι ηλικιωμένοι και, δεύτερον, γιατί πρωτεΐνες που τον δεσμεύουν, όπως οι μεταλλοθειόνες (MT) και η α<sub>2</sub>-μακροσφαιρίνη (α<sub>2</sub>-M), υπερεκφράζονται σε καταστάσεις stress και στη γήρανση.<sup>34,35</sup> Αυτές οι πρωτεΐνες κατά τη νεότητα ασκούν προστατευτικό ρόλο τόσο έμμεσα, αφού αποτελούν κατά κάποιον τρόπο αποθήκες του ψευδαργύρου, όσο και άμεσα, με τον προστατευτικό τους ρόλο έναντι της κυτταρικής καταστροφής από ελεύθερες ρίζες. Στους ηλικιωμένους όμως οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες ασκούν αρνητική δράση, αφού προσδένουν τον ψευδάργυρο με μεγαλύτερη συγγένεια από άλλες πρωτεΐνες, όπως η θυμουλίνη. Επίσης, με την πάροδο της ηλικίας οι μεταλλοθειόνες προτιμούν τον ψευδάργυρο από το χαλκό, με αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου χαλκού, ο οποίος προάγει την ανοσοκαταστολή.

Η σημασία του ψευδαργύρου στην εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται και από το γεγονός ότι σε διαίτες πτωχές σε ψευδάργυρο έχουν παρατηρηθεί χαμηλός αριθμός ουδετεροφίλων, ελαττωμένη χημειοταξία μονοκυττάρων, μειωμένη λειτουργία του θύμου, χαμηλή κυτταροτοξικότητα των NK-κυττάρων και μειωμένη έκκριση της ιντερφερόνης α (IFNα), της ιντερφερόνης γ (IFNγ) και της IL-2.

#### 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, καθώς ο οργανισμός γηράσκει αναπτύσσεται ένα φλεγμονώδες πρότυπο, κυρίως λόγω του χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού που υφίσταται αλλά και λόγω άλλων παραγόντων (αύξηση των δραστικών ελευθέρων ριζών, μείωση του ποσού του ψευδαργύρου στον οργανισμό κ.ά.), το οποίο φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στις νόσους που εμφανίζονται στον ηλικιωμένο πληθυσμό.



## ABSTRACT

## Inflammation and aging

G.E. FRAGOULIS, H.M. MOUTSOPOULOS

*Laboratory and Clinic of Pathophysiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(1):24–32*

During the aging an inflammatory profile is being developed, which is confirmed by the high levels of proinflammatory cytokines and the low level of anti-inflammatory cytokines in the elderly. This change occurs mainly because of the alterations in the immune system. The alterations are summarized as following: in the bone marrow the stromal cells are less efficient to produce the cytokines that are appropriate for the production and maturation of the hematopoietic stem cells, thymus atrophies and in the peripheral lymphoid tissues are observed changes which are possible to influence the maturation of progenital B cells and the capability of immune system for antigenic presentation. As for cells of innate immunity it has been shown that in the monocytes some members of the Toll-like receptors family are underexpressed and are functionally impaired, neutrophils have impaired phagocytosis and chemotaxis and that the number of NK cells is increased and their cytotoxic activities are upregulated. Regarding to the alterations in clonotypic immunity it has been observed that there is a shift in B lymphocytes from B1 to B2, a decrease in the number of antibodies that are specific for an antigen and an increase of the autoantibodies (especially autoantibodies that are not specific for an antigen) and that there is a decrease in the number of naive T-lymphocytes and an accumulation of T memory cells which have low affinity for the antigen. It seems that the enzyme telomerase has a very important role in the changes that are observed in the T cell population (telomerase is a key enzyme for the reproductive ability of the cell). Other factors which contribute to the changing of the profile into inflammatory are the increased production of free radicals which leads to an augmented function of NFκB (basic transcription factor for the expression of proinflammatory cytokines) and other factors, such as zinc decrease that is observed in the elderly.

**Key words:** Aging, Immune system, Inflammation

## Βιβλιογραφία

1. SAURWEIN-TEISSL M, BLASKO I, ZISTERER K, NEUMAN B, LANG B, GRUBECK-LOEBENSTEIN B. An imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, a characteristic feature of old age. *Cytokine* 2000, 12:1160–1161
2. SARKAR D, FISHER PB. Molecular mechanisms of aging-associated inflammation. *Cancer Lett* 2006, 236:13–23
3. McGEER EG, KLEGERIS A, McGEER PL. Inflammation, the complement system and the diseases of aging. *Neurobiol Aging* 2005, 26(Suppl 1):94–97
4. McGEER EG, McGEER PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:741–749
5. McGEER PL, McGEER EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004, 10(Suppl 1):S3–S7
6. VASTO S, CANDORE G, BALISTRERI CR, CARUSO M, COLONNAROMANO G, GRIMALDI MP ET AL. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev* 2007, 128:83–91
7. PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N, BURING JE, RIDKER PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 286:327–334
8. KRABBE KS, PEDERSEN M, BRUUNSGAARD H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004, 39:687–699
9. De MARTINIS M, MODESTI M, GINALDI L. Phenotypic and functional changes of circulating monocytes and polymorphonuclear leucocytes from elderly persons. *Immunol Cell Biol* 2004, 82:415–420
10. ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ ΜΝ, ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ ΧΜ. Γήρανση και ανοσολογικό σύστημα. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 1991, 3:19–26
11. GRUVER AL, HUDSON LL, SEMPOWSKI GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007, 211:144–156
12. VAN DUIN D, SHAW AC. Toll-like receptors in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55:1438–1444
13. BOEHMER ED, GORAL J, FAUNCE DE, KOVACS EJ. Age-dependent decrease in Toll-like receptors 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leukoc Biol* 2004, 75:342–349
14. BOEHMER ED, MEEHAN MJ, CUTRO BT, KOVACS EJ. Aging negatively skews macrophage TLR2- and TLR4-mediated pro-inflammatory responses without affecting the IL-2-stimulated pathway. *Mech Ageing Dev* 2005, 126:1305–1311
15. GOMEZ CR, BOEHMER ED, KOVACS EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2005, 17:457–462
16. RENSHAW M, ROCKWELL J, ENGLEMAN C, GEWIRTZ A, KATZ



- J, SAMBHARA S. Cutting edge: Impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol* 2002, 169:4697–4701
17. SANSONI P, COSSARIZZA A, BRIANTI V, FAGNONI F, SNELLI G, MONTI D ET AL. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood* 1993, 82:2767–2773
  18. WEKSLER ME, SZABO P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol* 2000, 20:240–249
  19. MILLER JP, CANCRO MP. B cells and aging: Balancing the homeostatic equation. *Exp Gerontol* 2007, 42:396–399
  20. PAWELEC G. Immunity and ageing in man. *Exp Gerontol* 2006, 41:1239–1242
  21. PAGANELLI R, QUINTI I, FAGIOLO U, COSSARIZZA A, ORTOLANI C, GUERRA E ET AL. Changes in circulating B cells and immunoglobulin classes and subclasses in a healthy aged population. *Clin Exp Immunol* 1992, 90:351–354
  22. MANOUSSAKIS MN, STAVROPOULOS ED, GERMANIDIS GS, PASTERIADES CA, GARALEA KL, DONTAS AS ET AL. Soluble interleukin-2 receptors and autoantibodies in the serum of healthy elderly individuals. *Autoimmunity* 1990, 7:129–137
  23. MANOUSSAKIS MN, TZIOUFAS AG, SILIS MP, PANGE PJE, GOUDVENOS J, MOUTSOPOULOS HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987, 69:557–565
  24. FRANCESCHI C, BONAFE M, VALENSIN S. Human immunosenescence: The prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine* 2000, 18:1717–1720
  25. WENG NP. Aging of the immune system: How much can the adaptive immune system adapt? *Immunity* 2006, 24:495–499
  26. EFFROS RB. Replicative senescence of CD8 T cells: Effect on human ageing. *Exp Gerontol* 2004, 39:517–524
  27. AKBAR AN, BEVERLEY PC, SALMON M. Will telomere erosion lead to a loss of T-cell memory? *Nat Rev Immunol* 2004, 4:737–743
  28. WACK A, COSSARIZZA A, HELTAI S, BARBIERI D, D'ADDATO S, FRANCESCHI C ET AL. Age-related modifications of the human alphabeta T cell repertoire due to different clonal expansions in the CD4+ and CD8+ subsets. *Int Immunol* 1998, 10:1281–1288
  29. NIKOLICH-ZUGICH J. T cell aging: Naive but not young. *J Exp Med* 2005, 201:837–840
  30. GREGG R, SMITH CM, CLARK FJ, DUNNION D, KHAN N, CHAKRAVERTY R ET AL. The number of human peripheral blood CD4+ CD25 high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005, 140:540–546
  31. GORONZY JJ, FUJII H, WEYAND CM. Telomeres, immune aging and autoimmunity. *Exp Gerontol* 2006, 41:246–251
  32. SALVIOLI S, CAPRI M, VALENSIN S, TIERI P, MONTI D, OTTAVIANI E ET AL. Inflamm-aging, cytokines and aging: State of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des* 2006, 12:3161–3171
  33. De MARTINIS M, FRANCESCHI C, MONTI D, GINALDI L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2005, 579:2035–2039
  34. MOCCHEGIANI E, COSTARELLI L, GIACCONI R, CIPRIANO C, MUTI E, MALAVOLTA M. Zinc-binding proteins (metallothionein and alpha-2 macroglobulin) and immunosenescence. *Exp Gerontol* 2006, 41:1094–1107
  35. VASTO S, MOCCHEGIANI E, CANDORE G, LISTI F, COLONNA-ROMANO G, LIO D ET AL. Inflammation, genes and zinc in ageing and age-related diseases. *Biogerontology* 2006, 7:315–327
- Corresponding author:*
- H.M. Moutsopoulos, Laboratory and Clinic of Pathophysiology, Medical School, University of Athens, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: hmoutsop@med.uoa.gr