

Yaşlanma ve İmmün Sistem

Nuran TÜRKÇAPAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Yaşlanma, çeşitli organ ve sistemlerin normal fonksiyonlarının hem kantitatif hem de kalitatif olarak baskılanmasıyla karakterize yavaş ancak devamlılık gösteren bir süreçtir. Şüphesiz immün sistem de bu süreçten etkilenen sistemlerden olup, yaşlanma sırasında görülen tüm immünolojik değişiklikler 'immunosenesence (yaşlanmayla ilişkili immünolojik değişiklikler) olarak adlandırılmaktadır. Bazı immünolojik parametreler yaşlanmayla birlikte değişirken bazıları değişmez. Örneğin doğal immün sistem (makrofajlar ve nötrofiller gibi) yaşlanma süresince korunmuş görünmektedir, buna karşılık kazanılmış immün yanıtta özellikle T hücreleri ile regüle edilen mekanizmalarda yaşla azalma izlenmektedir.

Batı ülkelerinde 60 yaşın üzerindeki kişilerde mortalite hızı, 25-44 yaş arasındakilerde göre 25 kat daha fazladır. Yaşlı nüfusta ölüm nedenleri bu yaş grubundakilerle karşılaştırıldığında, kanser 43 kat, pnömoni ve influenza (grip) 89 kat, kalp hastalığı 92 kat ve inme (stroke) ve kronik akciğer hastalığı 100 kat daha fazladır. Yaşlanmanın mekanizmalarının anlaşılmasıyla ilgili çalışmalarda, bu hastalıklara duyarlılığın optimal immün fonksiyonda azalmaya bağlı olduğu ve yaşlılığın sürdürülmesinde immünitenin anahtar rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle immün sistemdeki değişimlerin daha iyi incelenmesi yaşlanmanın daha iyi anlaşılması için de önemli ipuçları verecektir.

Yaşlılarda doğal ve kazanılmış immünitede birçok değişiklikler tanımlanmıştır. Tablo 1'de bu değişiklikler özetlenmektedir.

Doğal İmmünite

Doğal immün sistem, spesifikite göstermeyen çeşitli konakçı defans mekanizmalarından oluşur. Bunlar fiziksel ve kimyasal bariyerler, refleksler, hücresel elemanlar, inflamasyon ve antibakteriyel peptitlerin üretimini içeren lokal yanıtlardır. Doğal ve kazanılmış immün sistemin farklı işlevleri olsa da, patojenlere karşı organizmanın optimum düzeyde korunmasında, aralarındaki ilişki anahtar rol oynar. Antikora bağlı opsonizasyon ve antijen sunumundaki hücre-hücre etkileşimi gibi sitokin sinyalizasyonu ile fagositoz kolaylaştırılır. Yaşla birlikte kazanılmış immünite azalırken, kronik inflamasyona bağlı doğal immün yanıtta artış görülmektedir.

Cilt, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistem epitel tabakası gibi fiziksel bariyerlerin etkinliğinin azalmasıyla birlikte yaşlı organizmaların enfeksiyonlara teması da artmaktadır. Bu sistemler içinde sindirim sistemi, mikroorganizmalara en fazla maruz kalan sistemdir. Farklı mikrop türlerinin yüzlercesi devamlı bulunur ve bir kompleks, yani dinamik bir ekosistem oluştururlar. Bu mikrofloranın içeriği, konakçının genotipi, diyet ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Gastrointestinal sisteme mikrobiyal ekosistemin yerleşmesi ve çevresel antijenlerle teması, immün sistemin eğitiminde kritik öneme sahiptir. Mikrobiyal ekosistem, fizyolojik ve eğitici fonksiyonlarına ilaveten patojenik türlerin çoğalması ve yerleşmesini önleyerek bir bariyer gibi de davranabilir. Bariyer etkisini çeşitli asit salgılayan, besinlerle yarış ve gastrointestinal sistemin nişleri (oyukları) oluşturur. Koruyucu bifido-

Tablo 1. İmmün Fonksiyonlarda Yaşla İlişkili Değişiklikler

Hücre Tipi	Parametre	Yaşla İlişkili Değişiklikler
T hücreleri	Timus	Puberteden sonra küçülür
	Dolaşanların sayısı ve oranı	Azalır veya değişmez
	Hafıza fenotipi	Artar
	Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu	Azalır
	Sitotoksosite	Azalır
	Proliferatif yanıt	Azalır
	Sitokin Üretimi	
	IL-2	Azalır
	IL-4	Artar veya değişmez
	IL-6	Artar veya değişmez
	IL-10	Azalır veya değişmez
IFN- γ	Artar, azalır veya değişmez	
B hücreleri	Dolaşanların sayısı ve oranı	Değişmez
	Spesifik antijenlere karşı antikor üretimi	Azalır
	Otoantikor üretimi	Artar
NK hücreleri	Dolaşanların sayısı ve oranı	Artar
	Bazal veya uyanılmış aktivite	Değişmez
LAK hücreleri	Uyanılmış aktivite	Azalır
Antijen sunan hücreler	Dolaşanların sayısı ve oranı	Değişmez
	Fagositoz	Azalır veya değişmez
	Sitokin Üretimi	Azalır

bakteri türleri yaşla birlikte dramatik olarak azalmaktadır. Bu durum patojenik türlerin yerleşmesine uygun ortam sağlar. Yaşla birlikte mikrobiyal floranın da değiştiği gösterilmiştir; anaerobik popülasyonda azalma olurken, enterobakterilerde artış olmaktadır. Yaşa bağlı mikrobiyal floranın değişmesinde, anoreksiya, azalmış pankreatik sekresyon ve anorektal fonksiyonlarda azalmanın katkısı olduğu düşünülmektedir.

Yaşlanma okside ve agrege olmuş proteinlerin birikimine neden olmaktadır. Proteolitik sistemin sınırlı olması veya bu ürünleri işleyememesi de, bunların kritik seviyeye ulaşmasıyla immün yanıtı uyurabilir. Artmış glikolizasyon son ürünleri, çeşitli hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörler makrofajlar üzerinde de bulunmaktadır. Hücreler bu ürünlere proinflatuar sitokinlerin sentezinde artışla yanıt verirler. Fagositoz ile hücre içine alınan hedef, toksik enzimlerin ve reaktif oksijen radikallerinin salınımı ile harap edilirler. Yaşlanma ile doğal immünite fonksiyonlarındaki azalma kazanılmış immüniteden bağımsız olarak da gelişebilir. Bazı aksini söyleyen çalışmalar olsa da

natural killer (NK) (doğal öldürücü) hücre aktivitesinde yaşla önemli azalma izlenmez. Buna karşın fagositoz kapasitesi, reaktif oksijen radikallerinin ve nötrofillerin hücre içi öldürme aktivitesi yaşlanmayla birlikte bozulmaktadır. Benzer şekilde yaşlanma makrofajlardaki fonksiyon bozukluğuyla da ilişkilidir. Ancak yine de nötrofiller ve makrofajlardaki fonksiyon bozukluğunun nedeni hala tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir.

Kazanılmış İmmünite

Kazanılmış immünite lenfositlerin 3 tipine dayanır; B hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve yardımcı (helper) T hücreleridir. B hücreleri istilacının üzerindeki spesifik epitoplara bağlanarak yok edilmesini kolaylaştıran antikorları üreterek immün sisteme katkıda bulunur. Sitotoksik T hücreleri, membranlarında infeksi ajanla ilgili yüzey antijenlerini barındıran enfekte konakçı hücrelerinin öldürülmesini yönlendiren ve onu tanımlayan reseptörleri taşırlar. Yardımcı T hücreleri, direkt etkileşerek B hücreleri ve sitotoksik T hücrelerine yardım ederler ve aynı zamanda salgıladıkları sitokinler yoluyla immün hücrelerin yönlendirilmesini ve proliferasyonu

nunu (çoğalmasını) sağlarlar. Yardımcı T hücreleri, antijen sunan hücrelerce antijenin alınıp, küçük parçacıklara ayrılıp, işlendikten sonra hücre yüzeyine taşınarak sınıf II major histokompatibilite kompleksi (MHC II) ile kendisine sunulan antijenlere karşı immün yanıt verirler. Kazanılmış immün sistemin hafızasının olması, başlangıçta enfeksiyonlara karşı naif T hücrelerinden oluşan, geniş efektör hücre havuzundan az sayıda hafıza hücrelerine dönüşen hücrelerce sürdürülür. Yabancı antijenle tekrar karşılaşıldığında, uykudaki bu hafıza hücreleri çoğalır ve efektör hücrelere dönüşürler. Böylece ilk karşılaşmadaki naire hücrelerden daha hızlı yanıt gelişir. Yaşla immün fonksiyonun azalması, fonksiyonel immün hücrelerin sayılan kadar kazanılmış immün yanıtta herhangi bir basamaktaki değişikliklerle de azalabilir.

Farklı yaşlardaki organizmaların immün hücrelerinin sayısı ve tiplerinin incelenmesiyle, bu hücrelerin immün fenotipik özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda; lenfosit topluluğunun yaşlanmayla birlikte değiştiği gözlenmiştir. Yaşlanma ile naire T hücrelerinin hafıza hücrelerine olan oranı azalmaktadır. Bu durum ömür boyu yabancı antijenlere temasın artması ve naire T hücrelerinin üretiminin azalmasından dolayı, hafıza T hücrelerinin sayısının artmasıyla ilişkili olabilir. Yaşlanmayla lenfopoez desteğini sağlayan timusun küçülmesine rağmen, bu teori son çalışmalarla desteklenmektedir. Naire/hafıza oranının önemi ancak bazı çalışmalarda desteklenmektedir. İmmün sistemin hemostazı için enfeksiyon iyileştikten sonra çoğalan T hücrelerinin apoptoza gitmesi gereklidir. Kalori kısıtlaması yapılan hayvanlarda yaşam süresi ve viral immünite üzerine olumlu etkileri ve tümör insidansında azalma izlenirken naire T hücre sayısı ve apoptoz seviyelerinin korunduğu gözlenmiştir. Üstelik uzun süre yaşayan Snell çüce farelerinde hafıza hücrelerinin sayısında artış izlenmemiştir. Düşük CD4 ve CD8 hafıza hücrelerine, yüksek CD4 naire hücrelere ve düşük CD4/P-glikoprotein seviyeli hücrelere sahip farelerin, daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir.

Lenfosit alt gruplarındaki değişikliklerin yanı sıra, immün hücreler proliferatif yanıtta azalma, sitokin üretiminde değişim ve yanıtızlık, antijen tanınmasında azalma ve sinyal iletiminde bozukluklar tanımlanmıştır. Yaşlılarda lenfositlerin mitojenik uyarılara yanıtları azalmıştır. Hafıza hücreleri havuzu arasında azalmış proliferasyon kapasitesi, daha önce karşılaşılmış olaylara immün yanıtta fonksiyonel olarak azalmaya neden olabilir. Bu tahmin

yaşlı hayvanların fazlasıyla hafıza hücrelerinin olmasına rağmen, tekrarlayan enfeksiyonlarla mücadelede daha az etkili olmasıyla desteklenmektedir.

Yaşlanmayla üretilen sitokinlerin ve onlara yanıt veren reseptörlerin etkilenmesiyle immün fonksiyonların da bozulması mümkündür. Çoğu çalışmada yaşla ilişkili olarak T hücrelerinin bölünmeleri ve sonuç olarak hücre immüniteyi uyaran sinyalizasyon sitokini interlökin-2 (IL-2)'de azalma bildirilmiştir. Benzer şekilde IL-2 reseptörlerini taşıyan hücrelerin oranlarında da azalma olurken, reseptör sayısı ve affinitesinde azalma olmamaktadır. Genellikle yaşlanmayla birlikte T helper hücrelerindeki sitokin profilinin Th1'den [interferon gama (IFN- γ) ve IL-2] Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13) tipine değiştiği kabul edilmektedir. Yaşa bağlı immün hücrelerinin dağılımlarındaki değişiklikte de sitokin profilindeki bu değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Bir enfeksiyöz antijenin doğru tanınması, immün sistemin en hayati görevidir. MHC/peptidin T hücre reseptörlerine bağlanması, fosforilasyon/defosforilasyon kaskadları, kalsiyum konsantrasyonunda değişim, hücre iskeletinin yeniden organizasyonu, spesifik genlerin transkripsiyonu ve hücre bölünmesini içeren hücre içi olaylarla karakterize T hücre aktivasyonunu başlatır. T hücre aktivasyonunun ilk birkaç dakikası içinde, çeşitli proteinlerin ve lipid kinazların aktivitesi artar. Yaşa bağlı olarak bu kinazların aktivitesindeki değişim, hem yeni yerleşimlerinde hem de işledikleri maddelerde bozukluk şeklindedir. T hücre aktivasyonu ile ilgili tüm hücre içi olaylarda, kalsiyumun yer değiştirmesi ve hücre iskeletinin yeniden organizasyonunun yaşlı hücrelerde bozulmuş olması beklenmeyen bir şey değildir.

Antikora bağlı yanıt da yaşlanmayla birlikte değişmektedir. B hücrelerinin aktivasyon için T helper hücrelerine bağımlılığı, bu yanıt üzerine yaşlanmanın direkt etkisinin bir sonucudur. Çoğu yaşlılarda antijene bağlı antikor üretiminde olduğu gibi, yabancı antijenlere spesifik doğal serum antikorlarının miktarı yaşla birlikte azalmaktadır. Bu fenomen, B hücrelerinden oluşan antikorların farklı yöne kaymasıyla ilişkilidir. Otoantijenlere karşı otoantikor üretimi arttığından dolayı, total immünglobülin seviyesi değişmez. Ayrıca yaşlıların küçük bir bölümünde, yabancı antijene özgü antikorlar, farklı ve azalmış affinite gösteren izotiplere aittir. Bu değişikliklerin yaşla ilişkili olarak B hücre değişiminin direkt bir sonuç mu, yoksa antijen sunan hücre

relerle ilişkili bir indirekt sonuç mu olduğu bilinmemektedir. Son çalışmalarda yaşlı foliküler dendritik hücrelerin antijen yakalama ve sunumunda azalmanın gösterilmesi ile sonuncu görüş desteklenmektedir.

Sonuç olarak yaşlanma ile immünite arasındaki ilişki daha iyi anlaşıldıkça, immunosenescence'in modülasyonu ile yaşlanmayla artan hastalıklar da azalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C. Ageing, longevity, inflammation and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028:1-13.
2. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000; 31:578-85.
3. Chakravarti B, Abraham GN. Ageing and T-cell-mediated immunity. *Mech Ageing Dev* 1999; 108:183-206.
4. Chandra RK. Nutrition and immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1999; 66:460-3.
5. DeVeale B, Brummel T, Seroude L. Immunity and ageing: the enemy within? *Ageing Cell* 2004; 3:195-208.
6. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-ageing. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908:244-54.
7. Fulop T, Larbi A, Douziech N, Levesque I, Varin A, Herberich G. Cytokine receptor signaling and ageing. *Mech Ageing Dev* 2006; 127:526-37.
8. Fulop T, Larbi A, Wikby A, Mocchegiani E, Hirokawa K, Pawelec G. Dysregulation of T-cell function in the elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs Ageing* 2005; 22:589-603.
9. Garcia GG, Miller RA. Age-dependent defects in TCR-triggered cytoskeletal rearrangement in CD4+ T-cells. *J Immunol* 2002; 169:5021-7.
10. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:457-62.
11. Huang H, Patel DD, Manton KG. The immune system in aging: roles of cytokines, T cells and NK cells. *Front Biosci* 2005; 10:192-215.
12. Herndler-Brandstetter D, Scwaigger S, Veel E, Fehrer C, Cioca DP, Almanzar G, et al. CD25-expressing CD8+ T cells are potent memory cells in old age. *J Immunol* 2005; 175:1566-74.
13. Leng SX, Yangm H, Walston JD. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Ageing Clin Exp Res* 2004; 16:249-52.
14. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004; 5:133-9.
15. Murasko DM, Gardner EM. Immunology of Aging. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME (Eds). *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 5. Edit. [Chapter 3; Principles of Gerontology. Part 1]. New York: Mc Graw-Hill Companies, 2003; p: 35-52.
16. Pawelac G, Hirokawa K, Fulop T. Altered T cell signaling in ageing. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1613-37.
17. Plowden J, renshaw-Hoelscher M, Engleman C, Katz J, Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Ageing Cell* 2004; 3:161-7.
18. Stout RD, Suttles J. Immunosenescence and macrophage functional plasticity: dysregulation of macrophage function by age-associated microenvironmental changes. *Immunol Rev* 2005; 205:60-71.
19. Weksler ME. Changes in the B cell repertoire with age. *Vaccine* 2000; 18: 1624-8.