

# Yaşlılık İmmunolojisi

Prof. Dr. C. İrkeç  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

İletişim:  
Prof. Dr. Ceyla İrkeç  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı Ankara

Tel: 0.312.2141000/ 5326  
Fax: 0.312.2134338  
e-mail: irkec@gazi.edu.tr



## Yaşlılık İmmunolojisi

**ÖZET** Yaşa bağlı immunolojik değişiklikler, yaşlılıkta birçok hastalığa zemin hazırlamaktadır. Çünkü immun sistemin yaşla birlikte yabancı antijenleri tanıma ve elimine etme kapasitesi giderek azalmaktadır. Neticede enfeksiyon, otoimmün hastalıklara ve tümörlere hassasiyet artmaktadır. Immüsupresif elemanların kaybı veya kontrolündeki yetersizlikler nedeniyle denge bozularak nonspesifik enflamasyon ve otoreaktivite oluşabilmektedir. Nörodejenerasyonla giden Alz-

heimer gibi hastalıklarda kronik enflamatuar süreç önem kazanmaktadır. Yaşlanma lenfopeni, T hücre disfonksiyonu, serum IL1, IL6, IL4, IL10 ve TNF seviyelerinin artması ile karakterizedir. Bu derlemede, yaşlılıkta immunolojik anormalliklerin moleküler ve hücresel temeli gözden geçirilecektir. Özellikle, immun yaşlanmada T hücrelerinin apoptozunun rolü tartışılacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Yaşlılık, immunoloji, lenfositler, sitokinler, apoptozis, antioksidan sistem.

## Immune Senescence

**ABSTRACT** Age-dependent immunological alterations are responsible for a large number of diseases in the elderly. Because the capacity of immune system to recognize and eliminate foreign antigens gradually declines with age. An increase susceptibility to infectious, autoimmune diseases and tumors are typical consequences. Due to a decrease in the efficiency of control and a lack of immunosuppressive elements, imbalanced nonspecific inflammation and autoreactivity may occur. Chronic

inflammatory processes are also of importance in the neurodegenerative process of Alzheimer's disease. Aging is characterized by increased T cell lymphopenia, T cell dysfunction, and increased serum IL1, IL6, IL4, IL10 and TNF levels. In this article, the cellular and molecular basis of immunologic abnormalities, antioxidant system in ageing is reviewed. In particular, the role of apoptosis in T-cell immune senescence is discussed.

**Key Words:** Immune senescence, immunologie, lymphocytes, cytokines, apoptosis, antioxidant system.

## GİRİŞ

Yaşa bağlı immunolojik değişiklikler sonucu oluşan hastalıklar, son yıllarda tüm dünyada sosyal ve ekonomik problemlerin başında gelmekte, çalışmalar hızla bu alana kaydırılmaktadır. Tüm bu çalışmaların amacı, immun kapasitenin azalması sonucu ortaya çıkan hastalıklarla savaşmak ve koruyucu önlemler almak, ayrıca yaşam kalitesini yükseltmektir.<sup>15</sup>

Yaşla birlikte immun sistem yabancı antijenleri tanımakta ve elimine etmekte zorlanmaya başlamaktadır.<sup>28</sup> Enfeksiyon ve tümörlere yatkınlık artmakta, nonspesifik enflamasyon ve otoreaktivite oluşmaktadır.<sup>32</sup>

Kronik inflamatuvar reaksiyonlar nörodejeratif hastalıklarda da önem kazanmaktadır. Aynı şekilde, aterosklerozda heat shock proteine karşı gelişen otoreaktivitenin, etyopatogenezde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>42,43</sup>

İlk kez 1984 yılında Ligthart yaşlılık immunolojisine dikkat çekmiştir.<sup>23</sup> Daha sonraki yıllarda bu konuya ilgi artmıştır.<sup>13,15,28,32</sup> Bu çalışmalar immun sistem hücrelerinin yaşlanması ve yaşlanma immunolojisinin moleküler mekanizmaları, yaşa bağlı immunolojik değişikliklerin sebep olduğu hastalıklar ve bu hastalıklardan korunma üzerine yoğunlaşmıştır. Bu düşünceleri gerçekleştirebilmek için yaşlanma immunolojisi alanında çalışan immunolojistlerin, yaşa bağlı immunolojik orijinli hastalıklar ile uğraşan klinisyenlerin ve klinik farmakologların birlikte ekip halinde çalışmalarının, korunma ve tedavi alanlarında yeni uygulamalara daha hızlı ulaşabilmek açısından faydalı olacaktır. **Giderek uzayan insan ömrü nedeniyle, konunun önem kazanması, bu kooperasyonun uluslararası olarak planlanmasının daha doğru olacağını düşündürmektedir.** Akademik ve endüstriyel alandaki araştırmacılar arasında aşı

alanında kurulan ve Avrupa'yı içeren bir ortak çalışma bu düşüncenin temeli olup yaygınlaştırılabilir.

### YAŞLANMA ESNASINDA İMMUN HÜCRELER VE SİTOKİNLER

İmmunolojik açıdan yaşlanma esnasında, lenfosit sayısında, mitojenle indüklenen lenfosit proliferasyonunda, IL2 konsantrasyonunda, polimorfonukleer nötrofil ve monositlerde, NK hücrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>9,24,27,37</sup> Yaşla birlikte T hücre proliferasyonunda görülen azalma, antijenik stimuluslara efektif cevabın da yetersiz olmasına yol açmaktadır. Yalın CD4 ve CD8 hücrelerinde azalma, bellek hücrelerde ise artış görülmektedir (Tablo 1,2,3). Th1 orijinli sitokinlerden IL2'e ilaveten IFNg'nın da yaşlandıkça azaldığı, Th2

grubu sitokinlerden IL4, IL10 ve proinflamatuvar sitokinlerden IL1, IL6, TNFa'nın ise yükseldiği gösterilmiştir.<sup>7,31,34</sup> (Tablo 4,5,6).

Yaşlanma esnasında B hücrelerinin kalite ve kantite olarak etkilendiği dikkati çekmektedir. B hücreleri ve sentezledikleri antijen-spesifik antikorlarda sayı, spesifite, afinite, isotip ve idiotip yönünde düşüş görülmekte, bu ise immunregülasyonda negatif etki yaratmaktadır.<sup>19</sup>

Yaş ilerledikçe humoral immunité açısından ilk görülen değişiklik yabancı antijenlere spesifik antikorlarda azalma olmaktadır. Bakterilere, virüslere, tüm aşılara karşı antikor cevabında düşüş dikkati çekmektedir.<sup>35</sup> Genç bireylerle karşılaştırıldığında, pek çok yabancı antijene karşı antikor cevabının azaldığı görülmekte ve bu durum ciddi bir immun yetmezlik tablosu yaratmaktadır.

**Tablo 1.** Yaşlanma esnasında azalanlar

Lenfosit sayısı
Mitojenle indüklenen lenfosit proliferasyonu
IL2 düzeyi
Polimorfonukleer nötrofil ve monositler
IFNg

**Tablo 2.** Yaşlı ve genç bireylerde immün sistem hücreleri

	Yaşlı	Genç	p
Lökosit	6,7 (1,5)	6,9 (2,1)	0,8
Nötrofil	58,9 (7,1)	53,2 (9,6)	0,2
Lenfosit	28,5 (6,9)	32,5 (8,0)	0,2
Monosit	7,3 (1,8)	8,6 (3,4)	0,6
Eosinofil	0,19 (0,16)	0,18 (0,07)	0,9
Bazofil	0,86 (0,41)	1,83 (1,13)	0,005

**Tablo 3.** Yaşlı ve genç bireylerde CD4+ v CD8 düzeyleri

	Yaşlı	Genç
CD4+ hücreleri	657 (481-849)	759 (629-1006)
CD62L+CD45RO-CD4+ (yalın)	91 (36-170)	183 (105-306)
CD45RO+CD4+ (bellek)	245 (154-357)	173 (128-274)
CD8+ hücreleri	256 (177-353)	402 (309-523)
CD62L+CD45RO-CD8+ (yalın)	17 (8-39)	64 (31-117)
CD45RO+CD8+ (bellek)	80 (45-152)	79 (51-116)

**Tablo 4.** Yaşlanma esnasında yükselenler

IL4
IL10
IL1
IL6
TNF $\alpha$

**Tablo 5.** Fitohemaglutininin stimulasyonundan sonra yaşlı ve gençlerde sitokin seviyeleri

	Yaşlı	Genç
IL-2 (ng/ml)	0.82 (0.74-1.11)	1.36 (1.02-2.19)
IFN $\gamma$ (ng/ml)	3.55 (1.17-11.07)	4.45 (2.52-8.16)
IL10 (ng/ml)	1.96 (0.86-2.04)	1.48 (1.10-1.99)

**Tablo 6.** Yaşlı ve genç bireylerde fitohemaglutininin stimulasyonu ile lenfosit proliferasyonu, nötrofil fagositozu, superoksit ve PGE2 salınımı

	Yaşlı	Genç	p
PHA	67 (35)	95 (29)	0.04
Fagositoz (%)	81 (8)	82 (4)	0.8
Superoksit (nm)	40.4 (10.08)	40.2 (7.6)	0.9
PGE2 (pg/ml)	177 (116)	194 (185)	0.6

Yaşlılarda, serum otoantikörleri gençlerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle, otoimmün hastalıklar açısından spesifik bir bulgu olarak kabul edilmesi hatalı bulunmaktadır. Gençlerde yabancı antijen ile immunizasyon, mevcut antijene karşı yüksek sayıda Ig sekrete eden antikörlere neden olurken, otoantijenlere karşı az sayıda antikor oluşmaktadır. Yaşlılarda ise bunun tersi olmakta, otoantijenlere karşı daha fazla sayıda antikor oluşmaktadır.<sup>20</sup> Bu otoantikörlar anti-idiotipik antikörlar olup, bunlar immunizasyonu takiben mevcut antijene karşı oluşan antikörları inhibe ederler.

Yaşla birlikte antikörlarda görülen değişiklikler enfeksiyon ve tümörlere karşı olan hassasiyeti arttırmakta ve kullanılmakta olan aşılara karşı yeterli cevap verilemediğinden korunma başarısız olmaktadır.

## YAŞLANMA, İMMÜN SİSTEM VE APOPİTOZİS

Fizyolojik hücre ölümünün bir formu olan apoptozis, immün sistemde önemli bir rol oynamaktadır. T hücre repertuarlarının seçimin-

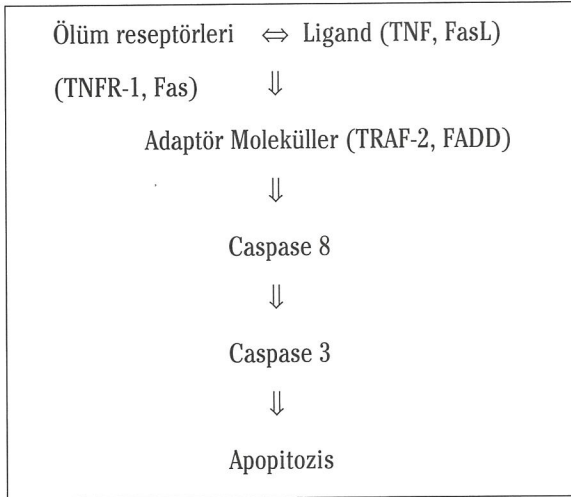
de, hedef hücre ve dokulara karşı sitotoksitite oluşumunda katkısı olduğu bildirilmiştir.<sup>21,44</sup> Spontan, fizyolojik uyarılarla ve ekzojen toksik ajanlarla ortaya çıkabilir (Tablo 7).

**Tablo 7.** Apoptotik uyarılar

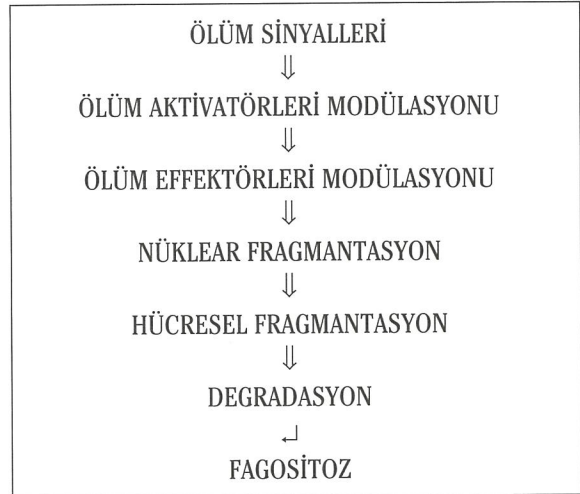
Büyüme faktörü deprivasyonu
Viral enfeksiyon
Yaygın DNA harabiyeti
İyonizan radyasyon
Kortikosteroidler
Özgül apoptozisle ilgili sitokinler

Çeşitli ölüm reseptörleri bulunmasına rağmen, özellikle TNF $\beta$  ve Fas (CD95) üzerinde çok çalışılmıştır.<sup>4</sup> TNFR-1, Fas, FasL ve TNF $\alpha$  ile interaksyonda olup, adaptör proteinlerinyardımlıyla trimerizasyona gidip, DISC (death inducing signaling complex) formunu gerçekleştirir. DISC, caspasların (sistein protezlar) aktivasyonu için bir platform oluşturup apoptozise gidiş başlar (Tablo 8). Bu olay bir grup gen tarafından regüle edilir.<sup>1</sup>

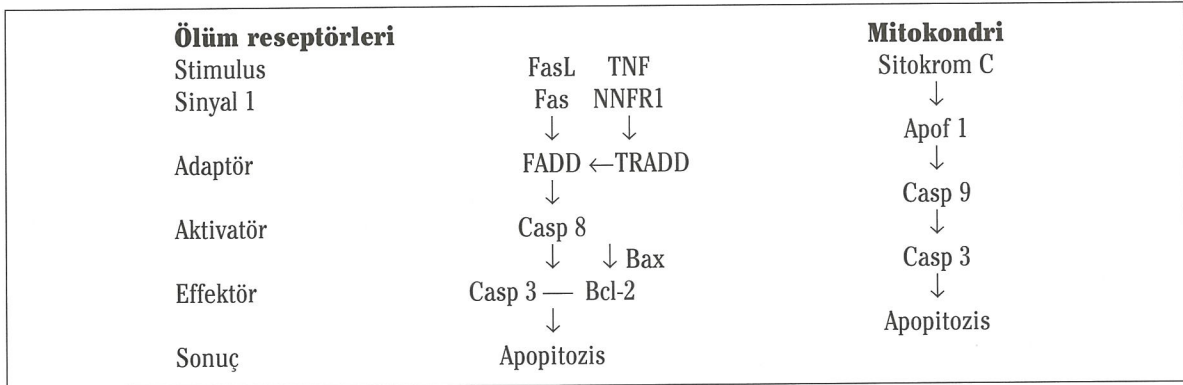
**Tablo 8.** Yaşlanma ve apoptozis



**Tablo 9.** Apoptozis ve fagositoz



**Tablo 10.** Apoptozis



Apoptoziste ölüm sinyallerini takiben, ölüm aktivatörleri modüle olmakta ve bunlar ölüm efektörlerini aktive etmektedirler. Nükleer ve hücrel fragmentasyon oluşmakta, takiben degradasyon görülmektedir. Daha sonra komşu hücreler apoptotik hücreleri kuşatıp fagosite etmektedirler (Tablo 9).

Mitokondriler reseptörlerden bağımsız olarak apoptoziste önemli rol oynarlar.<sup>14</sup> Pekçok apoptotik stimulus, bu yoldan hareket ederek mitokondrilerden sitokrom C salınımına neden olur (Tablo 10). Sitokrom C, ATP ve apof1 ve apof3 (apoptosis proteaz activating factor 1 ve 3) caspas 9'u aktive eden bir kompleks oluştururlar. Mitokondri membranında protein yapısında olan Bcl-2 bulunmaktadır. Proapopto-

tik ve antiapoptotik rolleri olduğu düşünülen Bcl-2 proteinlerinin sitokrom C salınımında rol oynadıkları gösterilmiştir. Bcl-2 sitokrom C salınımını inhibe, Bax ise stimüle etmektedir.<sup>2,3,16,17</sup>

### ANTIÖKSİDAN SİSTEM VE İMMUN YAŞLANMA

Yaşlanma ile birlikte immün sistem ve antioksidan sistem fonksiyonlarında bir azalma görülmektedir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) membran lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitleri okside ederek hücre harabiyetine ve ölümüne neden olabilirler. Bu etkiler organizmanın geliştirdiği antioksidan sistem tarafından nötralize edilerek hücreler korun-

maktadır. Antioksidanların immunstimulan etkileri olup, birçok immun fonksiyonu regüle etmektedir.<sup>28</sup>

N acetylcysteine (NAC) ve Vit E potent antioksidanlar olup, oksidatif stres sırasında düzeyleri azalmaktadır. Oksidatif stres esnasında salınan NFKB (nükleer transkripsiyon Faktörü)'nün aktivasyonunu inhibe ederek, SOR ve proinflamatuvar sitokin yapımını azaltmaktadırlar. NAC, hücreyel antioksidan olan ve immun hücrelere faydalı etkisi bulunan glutatyonu arttırmakta ve yaşlılıkta oluşan oksidatif strese karşı faydalı etki oluşturmaktadır. Vit E ise immun hücre fonksiyonlarını modüle etmektedir.

İmmun hücre fonksiyonlarında oksidan ve antioksidan oranı önemli bir rol oynamakta olup, yaşlılarda immun cevap regülasyonunda antioksidanlara gereksinim bulunmaktadır. Günde 200 mgr Vit E alınması, immun fonksiyonlarda düzelmeye neden olmaktadır. Vit E lenfosit fonksiyonlarını SOR düzeyleri üzerinden regüle edebilir. Ayrıca apopitozis üzerine inhibitör etkileri vardır. Apopitoz yaşlılıkta T hücre fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır.<sup>10</sup>

Yaşlılıkta immun fonksiyonlar inflamatuvar süreçlerde görülen bozukluklarla benzerlik göstermekte, antioksidanların aynı zamanda antiinflamatuvar etkileri de olduğu için immun fonksiyonlara bu yönden de etkili olmaktadır.<sup>26</sup>

Yaşla birlikte azalan immun sistem fonksiyonlarına bağlı olarak gelişen hastalıklardan korunma ve tedavi son yıllarda üzerinde çok çalışılan konular arasında önemli bir yer işgal etmektedir.<sup>32-38</sup> Özellikle nöral korunmada kullanılacak yöntemler dikkati çekmektedir. Bu yöntemler incelendiğinde eksersiz, antioksidan ve antiapopitotik ilaçların nöral korunmada ümit verici olduğu görülmektedir.<sup>5,6,8,12,18,22,25,33,36,38,41</sup>

## KAYNAKLAR

- Adams JM, Corey S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*-1998; 281. 1322-6.
- Aggarwal S, Gollapudi S, Gupte S. Increased TNF $\alpha$  induced apoptosis in Lymphocytes from aged humans: Changes in TNF $\alpha$  Receptor Expression and activation of caspases. *J Immunol*-1999; 162. 2154-2161.
- Aggarwal S, Gupte S. Increased activity of caspase 3 and caspase 8 in anti Fas-induced apoptosis in lymphocytes from ageing humans. *Clin Exp Immunol*-1999; 117: 285-290.
- Ashkenazi A, Dixi VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science*-1998; 281. 1322-6.
- Beverley PC, Grubeck-Loebenstien B. Is immune senescence reversible ?. *Vaccine*-2000; 18. 1721-1724.
- Bruunsgaard H, Jensen MS, Schjerling P, et al. Exercise induces recruitment of lymphocytes with an activated phenotype and short telomeres in young and elderly humans. *Life Sci*-1999; 65: 2623-2633.
- Candore G, Di Lorenzo B, Melluso M, et al. Gamma-interferon, interleukin-4 and interleukin-6 in vitro production in old subjects. *Autoimmunity*-1993; 16: 275-280.
- Ceddia MA, Price EA, Kohlmeier CK, et al. Differential leukocytosis and lymphocyte mitogenic response to acute maximal exercise in the young and old. *Med Sci Sports Exerc*-1999; 31: 829-836.
- De Greef GE, Van Staelduinen GJ, Van Doosnick H. Age-related changes of the antigen-specific antibody formation in vitro and PHA-induced T cell proliferation in individual who met the health criteria of the senieur protocol. *Mechanisms of Ageing and Development*-1992; 66: 1-14.
- Dela Fuente M, Victor VM. Antioxidants as modulators of immune function. *Immunology and Cell Biology*-2000; 78: 49-54.
- Eikelenbom P, Zhan SS, Van Gool WA, et al. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*-1994; 15: 447-450.
- Genis I, Fisher A, Michaelson DM. Site-specific dephosphorylation of tau of apolipoprotein E deficient and control mice by M1 muscarinic agonist treatment. *J Neurochem*-1999; 72: 206-213.
- Globerson A, Tomer Y, Shoenfeld Y. Natural autoantibodies: their physiological role and regulatory significance. In: *Aging, natural antibodies and autoimmunity* edit by Shoenfeld Y, Isenberg D. London: CRC Press-1993, 59-80.
- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science*-1998; 281: 1309-1312.
- Grubeck-Loebenstien B, Wick G. Proceedings of a symposium on "Immunosenescence- A major cause of disease in the elderly: from molecules to patients". *Exp. Gerontol*-1999; 34: 407-411.
- Gupte S. Molecular and biochemical pathways of apoptosis in lymphocytes from aged humans. *Vaccine*-2000; 18: 1596-1601.
- Gupte S. Molecular Steps of cell suicide: An insight in to immune senescence. *J Clin Immunol*-2000; 20: 229-239.
- Han SN, Meydeni SN. Vitamin E and infectious diseases in the aged. *Proc Nutr Soc*-1999; 58: 697-705.

19. Hodes RJ. Aging and the immune system. *Transplant Reviews-1997*; 160: 5-18.
20. Hu A, Ehleiter D, Ben Yehuda A, et al. Effect of age on the expressed B-cell repertoire: role of B-cell subsets. *Int Immunol-1993*; 5: 1035-1039.
21. Krammer PH, Behrmann I, Daiel P, et al. Regulation of apoptosis in the immune system. *Curr Biol-1994*; 6: 279-89.
22. Lesourd B. Immune response during disease and recovery in the elderly. *Proc Nutr Soc-1999*; 58: 85-98.
23. Ligther GJ, Caberand JX, Fournier C. Admission criteria for immuno-gerontological studies in man: The SENIEUR protocol. *Mech. Ageing Dev-1984*; 28: 47-55.
24. Maes M, Bosman SE, Suy E, et al. Impaired lymphocyte stimulation by mitogen in severely depressed patients. A complex interface with HPA-axis hyperfunction, noradrenergic activity and the aging process. *British Journal of Psychiatry-1989*; 155: 793-788.
25. Mazari L, Lesourd BM. Nutritional influence on immune response in healthy aged persons. *Mech Ageing Dev-1998*; 104: 25-40.
26. McArthur WP. Effect of aging on immune competent and inflammatory cells. *Periodontol-2000*; 16: 53-79.
27. McCafferty AC, Cree IA, McMurdo ME. The influence of age and sex on phagocyte. Chemiluminescence. *J. Bioluminescence and Chemiluminescence-1995*; 10: 41-48.
28. Miller RA. The aging immune system. Primer and prospectus. *Science-1996*; 273: 70-73.
29. Miquel J, Weber H. Aging and increased oxidation of the sulfur pool. In: *Glutathione : Metabolism and physiological functions* edit by Vinic J. Boca Rahn, Florida: CRC Press-1990: 187-192.
30. Omera FO, Blakley BR, Bermier J, et al. Immunomodulatory and protective effects of N-acetylcysteine in mitogen-activated murine splenocytes in vitro. *Toxicology-1997*; 116: 219-226.
31. Paganelli R, Scala E, Quinti S, et al. Humoral immunity in aging. *Aging-1994*; 6: 143-150.
32. Pawelec G, Solana R. Immunosenescence 1997: Report of the fifth international EVCAMBIS meeting, Cordobe, Spain May 1997. *Immunol Today-1997*; 18: 514-516.
33. Remarque EJ. Influenza vaccination in elderly people. *Exp Gerontol-1999*; 34: 445-452.
34. Rink L, Seyfarth M. Characteristics of immunologic test values in the elderly. *Zeitschrift für Gerontologie and Geriatrie-1997*; 30: 220-225.
35. Schwab R, Walter SCA, Wehler ME. Host defense mechanisms and aging. *Semin Oncol-1989*; 16: 20-27.
36. Shinkai S, Konishi M, Shephard RJ. Aging and immune response to exercise. *Can J Physiol Pharmacol-1998*; 76: 562-572.
37. Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine-2000*; 18: 1613-1620.
38. Song C, Vandewoude M, Stevens W, et al. Alterations in immune functions during normal aging and Alzheimer's disease *Psychiatry Res-1999*; 85: 71-80.
39. Srivastava RK, Sasaki CY, Hardwick JM, et al. Bcl-2-mediated drug resistance: inhibition of apoptosis by blocking nuclear factor of activated T lymphocytes (NFAT)-induced Fas Ligand transcription. *J Exp Med-1999*; 190: 253-265.
40. Trannoy E, Berger R, Hollander G, et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine-2000*; 18: 1700-1706.
41. Wick G, Jansen-Durr P, Berger P, et al. Diseases of aging. *Vaccine-2000*; 18: 1567-1583.
42. Wick G, Romen M, Amberger A, et al. Atherosclerosis, autoimmunity and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J- 1997*; 11: 1199-1207.
43. Wick G, Schett G, Amberger A, et al. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease ? *Immunol Today-1995*; 16: 27-33.
44. Wong B, Choi Y. Pathways leading to cell death in T cells. *Curr Opin Immunol-1997*; 9: 358-64.
45. Wood SJA, Ceddia MA, Walters BW, et al. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev-1999*; 109: 1-19