

imunitního systému přicházející s věkem. Imunosenescence je totiž komplexní proces, který zasahuje víceméně všechny součásti imunitního systému. Neprojevuje se však jen poruchou mechanismů prosté obranyschopnosti proti infekcím, ale zasahuje i další systémy lidského organismu, se kterými imunitní systém úzce spolupracuje (např. systém neuroendokrinní) (4).

## Imunosenescence jako důsledek involuce thymu a chronické antigenní stimulace

Imunosenescence nevzniká primárně v důsledku nedostatečného počtu buněk imunitního systému, ale v důsledku snížení diverzity imunitního repertoáru. Na tom se podílí nedostatečná tvorba naivních a oligoklonální expanze paměťových buněk imunitního systému (5). Imunosenescence proto odkazuje na funkci thymu, který během života obratlovců prochází procesy strukturálních a funkčních změn, které se označují jako involuce thymu.

Tento proces pozvolného zániku tkáně brzlíku vede ke snižování počtu z thymu uvolněných naivních T lymfocytů o zhruba 3 % ročně do 50 let věku, kdy objem tkáně thymu dosahuje asi 10 % objemu počátečního (6), a dále o 1 % ročně do věku 85 let (7). T lymfocyty se vyvíjejí podobně jako ostatní buňky v krvi z pluripotentních kmenových buněk kostní dřeně. Následně putují do thymu, kde prochází thymovou výchovou pomocí mechanismů tzv. centrální tolerance, kdy se učí rozpoznávat antigeny našemu tělu vlastní. Jejich rozpoznání má za fyziologických podmínek vést k utlumení aktivace T lymfocytů (8). Tento proces se skládá z negativní selekce (apoptotického odstranění většiny autoreaktivních T lymfocytů) a vývoje CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulačních T lymfocytů (Treg), které mají za úkol tlumit aktivitu autoreaktivních T lymfocytů, které unikly mechanismům centrální tolerance a dostaly se do periferie (5). Involuce thymu vede k sníženému uvolňování naivních T lymfocytů do periferie, a tím ke snížení diverzity T-buněčných receptorů a repertoáru T lymfocytů v periferních lymfatických orgánech (5). Na druhou stranu se však ve stáří zvyšuje počet paměťových a dlouze žijících naivních T lymfocytů. Tyto změny v zastoupení T-lymfocytárních

subpopulací vedou k poruše T-buněčné homeostázy, a tím jejich funkcí (7). Jedním ze základních faktorů, které ovlivňují involuci thymu, jsou pravděpodobně pohlavní hormony. Snížení koncentrace testosteronu v pokusech na myších vedlo k rekonstrukci thymu a počtů T lymfocytů v periferních lymfatických uzlinách a slezině na úroveň odpovídající mladým jedincům. Podobné změny byly pozorovány i u pacientů starších 60 let léčených pro karcinom prostaty agonisty hormonů uvolňujících luteinizační hormony (LHRH), kdy dochází k zvýšení počtu lymfocytů, a to především pomocných CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T lymfocytů, a NK buněk (9).

Dalším důležitým charakteristickým rysem procesu imunosenescence je prozánětlivé nastavení vnitřního prostředí jedinců vyššího věku i bez přítomnosti akutní infekce (tzv. prozánětlivost) (10). K tomu přispívá právě i dříve zmíněný pokles efektivity mechanismů centrální tolerance a s tím spojené větší množství autoreaktivních T lymfocytů, které unikají do periferního oběhu (11). Dalším faktorem, který může být zodpovědný za prozánětlivé nastavení organismu, je chronická antigenní stimulace pomocí bakteriálních nebo zejména virových latentních infekcí. V poslední době se tedy výzkum kromě klasického mikrobiomu zaměřuje na tzv. viriom, tedy přítomnosti komenzálních virů v lidském organismu. Bylo zjištěno, že lidský viriom obsahuje velké množství různých virů se známou nebo neznámou klinickou nebo biologickou signifikancí a že lidský genom obsahuje mobilní genetické virové elementy (retrotranspozony nebo endogenní retroviry), z nichž některé mohou být stále aktivní a ovlivňovat imunitní systém (12). Bylo prokázáno, že bakteriofágy jsou schopné vyvolat tvorbu prozánětlivých cytokinů in vitro. Předpokládá se, že u starších jedinců, kdy dochází k vyšší propustnosti střeva, by se takto do vnitřního prostředí vniklé bakteriofágy nebo jiné viry mohly podílet na rozvoji prozánětlivého nastavení organismu (12). Předpokládá se, že prozánětlivé nastavení organismu by mohlo být způsobeno také chronickou aktivací vrozeného imunitního systému díky dlouhodobým latentním nebo perzistujícím virovým infekcím. Mnoho těchto perzistujících latentních virů patří do herpesvirové rodiny, z nichž nejčastěji se jedná o herpes simplex virus 1 a 2 (HSV-1, HSV-2), virus Epstein-Barrové

**Tab. 1.** Imunosenescence adaptivního imunitního systému

<b>T lymfocyty</b>	↓ počtu naivních periferních T lymfocytů a jejich dysfunkce: pravděpodobně související se sníženou proliferací a tvorbou IL-2 (prostaglandin E2, který ↓ produkci IL-2, je vysoce exprimován na periferních mononukleárních buňkách starších osob)
	↑ počtu Th17 lymfocytů (zvýšení poměru Th17/Treg): navození prozánětlivého prostředí a může souviset se zvýšením výskytu autoimunitních fenoménů
	↑ počtu specifických podtypů T lymfocytů (efektorových a paměťových buněk); ↓ rozličnost jejich repertoáru: především u CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T lymfocytů; CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T lymfocyty jsou k těmto změnám méně náchylné
	porušená proliferační odpověď na antigeny: souvisí to s porušenou odpovědí na vakcinaci ve vyšším věku
	změny počtu Treg lymfocytů nejsou zcela jasné: některé studie prokazují ↑, ale jiné ↓ jejich počtu
	↓ kostimulačních signálů a náchylnosti k indukci apoptózy
<b>B lymfocyty</b>	↓ počtu prekurzorů B lymfocytů pocházejících z kostní dřeně: počet vyzrálých B lymfocytů však zůstává nezměněn a schopnost tvořit protilátky zachována
	↓ protilátková odpověď na antigenní podnět: porušená interakce mezi B lymfocyty a CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T lymfocyty díky nižší expresi CD40 ligandu na T lymfocytech
	změna zastoupení B lymfocytárních subpopulací s věkem: ↓ počtu buněk zodpovědných za T-independentní imunitní odpověď ve prospěch paměťových B lymfocytů; i tak jsou však B lymfocyty zodpovědné za T-independentní imunitní odpověď schopny produkce protilátek, a tím vyvažovat porušenou T-dependentní tvorbu protilátek
	B lymfocyty produkují více IgM imunoglobulinů s nižší specificitou: dochází k posunu tvorby protilátek proti cizorodým antigenům směrem k antigenům tělu vlastním