

(EBV), virus varicely a zosteru (VZV) a cytomegalovirus (CMV) (13). Do souvislosti s procesem imunosenescence bývá dáván nejvíce právě CMV. Předpokládá se totiž, že přítomnost CMV infekce by mohla vést k replikativní imunosenescenci tímto antigenem chronicky stimulovaných T lymfocytů, snížení diverzity TCR receptorů nebo imunitní odpovědi na jiné antigeny. Nicméně dosud neexistují klinické studie, které by tyto hypotézy jasně potvrdily.

Senescence a imunosenescence

Obecná senescence (proces stárnutí organismu) a imunosenescence (dysregulace funkcí imunitního systému podmíněná věkem) jsou sice dva odlišné procesy, nicméně v nedávné době byly mezi nimi popsány jisté souvislosti. Senescentní somatické buňky (SSC) vznikají ze somatických buněk organismu po průměrném počtu asi padesáti dělení. Telomery se při každém buněčném dělení zkracují o několik nukleotidů až do okamžiku, kdy nadále buňka dalšího dělení není schopna. Buňka tím přechází do určitého klidovějšího stádia, ve kterém sice dále probíhají jednotlivé metabolické děje, ale buňka se již nedělí. Z fylogenetického hlediska se jedná o určitou formu ochrany integrity organismu, protože při procesu dělení buněk vzniká celá řada chyb, které se mohou podílet na rozvoji maligního bujení. Na druhou stranu však SSC odolávají apoptóze, takže se postupem času v těle hromadí, což je dáváno do souvislosti s procesem stárnutí (14). Při přechodu buněk do senescentního stavu začnou tyto buňky produkovat ve vyšší míře prozánětlivé cytokiny, chemokiny a faktory remodelace extracelulární matrix nebo růstové faktory. Takto parakrinně vytvořené látky zasahují do fyziologických funkcí tkáňového mikroprostředí, kde se mohou podílet na pozitivním i negativním ovlivňování okolních buněk. Tento stav je označován jako „sekreční fenotyp asociovaný se senescencí“ (SASP) (15). Jednotlivé SASP proteiny mají různé funkce, z nichž některé jsou spíše pozitivní, jiné naopak negativní. Určité SASP proteiny vedou například k zastavení buněčného cyklu dělení u senescentních buněk a podporují eliminaci těchto buněk, a tím se podílí na prevenci malignizace, pozitivně ovlivňují strukturu placenty a její funkci během těhotenství, podílí se na procesech embryonálního vývoje nebo snižují fibrotizaci tkání jako následek jejich poškození a hrají důležitou roli v urychlení hojení ran (16, 17). Na druhou stranu jiné SASP proteiny se v závislosti na biologickém kontextu mohou podílet na rozvoji chronického zánětu a/nebo tumorogenezi (18).

Ačkoli by se na první pohled mohlo zdát, že imunosenescence a prozánětlivost jsou protichůdné jevy, představují vlastně dvě strany jedné mince (10). Právě imunosenescence je zodpovědná za porušené odstraňování senescentních buněk, což vede k akumulaci těchto buněk v organismu. Je to dáno sníženou chemotaxí NK buněk, makrofágů, T lymfocytů a porušenou fagocytózou neutrofilů a makrofágů (19). To může mít za následek zvýšenou tvorbu prozánětlivých cytokinů a nastavení organismu do prozánětlivého stavu, který se zásadně podílí na rozvoji chronických onemocnění, jako jsou metabolické poruchy (diabetes mellitus II. typu), neurodegenerativní onemocnění (Alzheimerova choroba), kardiovaskulární onemocnění (ateroskleróza), osteoartritida, plicní fibróza nebo nádorová onemocnění (20).

Imunosenescence postihuje vrozený i adaptivní imunitní systém

Mezi základní znaky imunosenescence patří porušená imunitní odpověď proti bakteriálním a virovým infekcím (a to zejména dříve neprodělaným), ale také reaktivace latentních infekcí (například viru varicely a zosteru vyvolávajícího pásový opar), snížená odpověď po vakcinaci, zhoršování protinádorového imunitního dohledu a pozměněný fenotyp imunitní odpovědi (21, 22). Tyto změny jsou způsobeny dysregulací vrozené i adaptivní imunity (tabulka 1 a 2).

Procesy imunosenescence jsou v rámci adaptivní imunity velmi dobře definované, přičemž ze všech mechanismů postihují zejména T lymfocyty (tabulka 1). Během života dochází ke změně zastoupení T lymfocytárních subpopulací, což přispívá k nastavení organismu do prozánětlivého stavu. Klesá počet naivních T lymfocytů a stoupá počet T lymfocytů paměťových. Depleci naivních T lymfocytů lze považovat za marker relativního rizika úmrtí (23). Během života se také mění počet regulačních T lymfocytů (Treg), i když tendence změny jejich počtu není zcela jasná. Některé studie prokazují snížení jejich počtu, jiné zase jejich zvýšení (7). S věkem souvisí také zvyšování počtu prozánětlivých Th17 lymfocytů, přičemž zvyšování poměru Th17/Treg lymfocytů také přispívá k prozánětlivému nastavení organismu. Opakovaná antigenní stimulace a klonální proliferace paměťových buněk může vést během stárnutí organismu k akumulaci buněk, které se tak dostávají ke svému replikativnímu maximu. Postupem času dochází v organismu k akumulaci senescentních T lymfocytů, které představují populaci CD3⁺CD28⁻CD57⁺ T lymfocytů se znaky paměťových buněk. Jejich akumulace je výsledkem chronické antigenní stimulace během života. Proto by snížená expozice chronickým nálezům, kterou zažíváme v dnešní době díky zvýšené hygieně a očkování, mohla mít vliv na pozvolnější vyčerpání naivních T lymfocytů a přispět k neustálému prodloužení průměrné délky života v civilizovaných zemích (1).

Změny v důsledku imunosenescence se týkají také B lymfocytů, které tvoří protilátky (tabulka 1). Během života se snižuje počet prekurzorů B lymfocytů pocházejících z kostní dřeně, která také podobně jako jiné orgány prochází procesem senescence. Na druhou stranu počet vyzrálých B lymfocytů se zdá být stabilní. Starší lidé vykazují sníženou humorální odpověď po prodělaných infekcích nebo po vakcinaci. S přibývajícím věkem na druhou stranu dochází ke zvýšení koncentrace orgánově specifických i orgánově nespecifických autoprotilátek v periferní krvi. Přítomnost autoprotilátek v nízkém titru bez doprovodných klinických příznaků typických pro dané autoimunitní onemocnění je však ve vyšším věku fyziologickým jevem. Zvýšená tvorba autoprotilátek může souviset se zvýšením množství B lymfocytů a plazmatických buněk v samotných orgánech, jejich prodlouženou délkou života v zárodečných centrech či zvýšenou produkcí imunoglobulinů jednotlivými buňkami (1).

Ačkoli imunosenescence postihuje zejména adaptivní imunitní odpověď, změny související se stářím se týkají také mechanismů vrozeného imunitního systému (tabulka 2) (4). Neutrofilů, které se do místa zánětu z krevního oběhu dostávají obvykle jako první, fagocytují patogeny a odstraňují je prostřednictvím uvolňování proteolytických enzymů z cytoplazmatických granúl a tvorby reaktivních metabolitů kyslíku. Za určitých okolností jsou