

schopni procesu aktivní buněčné smrti za tvorby tzv. neutrofilních extracelulárních pastí (NETs), které jsou tvořeny rozvolněným chromatinem asociovaným s jadernými a granulárními proteiny neutrofilů. Tyto sítě slouží primárně k zachycení a imobilizaci bakterií (24). Tento proces (tzv. netóza) je považován za unikátní typ aktivní buněčné smrti, která se liší od apoptózy nebo nekrózy. Není zatím jasné, jak se mechanismus netózy mění s věkem, ale zvažuje se také jeho role v prozánětlivém nastavení organismu (4). Během procesu stárnutí dochází ke snížení počtu plasmocytoidních dendritických buněk, přičemž počet myeloidních dendritických buněk zůstává zachován. Dendritické buňky vykazují také porušené fagocytární funkce, schopnost prezentace antigenů a vytvářejí větší množství prozánětlivých cytokinů. U monocytů a makrofágů byla také popsána snížená schopnost jejich antimikrobiální funkce, a to například snížená exprese Toll-like receptorů, porucha prezentace antigenů na MHC glykoproteinech II. třídy nebo poškození mechanismů respiračního vzplanutí. U NK buněk dochází ke změně zastoupení od méně vyvážených CD14⁺CD56^{dim} do vyvážených CD14⁺CD56^{bright} subpopulace. Nicméně oba tyto typy NK buněk vykazují sníženou cytokinovou sekreci a porušení mechanismů cytotoxicity, ale také porušenou schopnost migrace a diverzity aktivačních a inhibičních receptorů (tabulka 2) (2).

Role imunosenescence v rozvoji chronických onemocnění

Postupné vyhasínání a dysregulace imunitního systému a zároveň prozánětlivé nastavení organismu charakteristické pro starší populaci se pravděpodobně podílí také na rozvoji onemocnění pro tuto věkovou kategorii typických.

Neurodegenerativní onemocnění, jako je například Alzheimerova choroba (AD), se u starších osob vyskytují s vyšší prevalencí, která stoupá s věkem. Bylo prokázáno, že neurodegenerativní proces mozkové tkáně je provázen zánětem zprostředkovaným mikroglie. Ty produkují prozánětlivé cytokiny, přičemž fagocytóza amyloidu beta (A β), jehož agregace je v mozkové tkáni pro pacienty s AD příznačná, je významně snížena. Kumulace agregátů vede též k aktivaci dalších mechanismů vrozené imunity, které se podílejí na udržování zánětu mozkové tkáně. I když role zánětu v patogenezi AD musí být ještě blíže prozkoumána, už dnes je jasné, že se v mozku pacientů s AD vyskytují také vysoce diferencované CD3⁺CD4⁺ a CD3⁺CD8⁺ T lymfocyty, kterým chybí kostimulační receptor CD28 (tzv. CD3⁺CD28⁻ T lymfocyty). Výskyt CD3⁺CD28⁻ T lymfocytů u stárnoucích organismů je spojen s replikativní senescencí po opakované antigenní stimulaci a souvisí s jejich odolností vůči apoptóze (20).

Také diabetes mellitus II. typu je onemocnění, na jehož patogenезi se podílí chronické zánětlivé prostředí. Vyskytuje se s vzrůstající tendencí ve vyšším věku a většinou je spojen s nadváhou pacientů. Tuková tkáň se podílí na rozvoji inzulinové rezistence a snížení produkce inzulínu beta buňkami pankreatu. U pacientů s diabetem mellitem II. typu se vyskytuje vyšší koncentrace prozánětlivých cytokinů, jako je CRP, IL-6 nebo TNF, což je asociováno se zvýšeným oxidativním stresem (20).

Ateroskleróza je typické zánětem mediované onemocnění tvořící patogenetický podklad kardiovaskulárních onemocnění, jejichž incidence opět stoupá s věkem. Podkladem rozvoje zánětu může být reakce na autoantigeny nebo exoantigeny, které stimulují infiltraci intimy stěny arterií buňkami imunitního systému. Jedná se zejména o CD3⁺CD4⁺ T lymfocyty, které produkují INF- γ , čímž je následně stimulována také vrozená imunitní

Tab. 2. Imunosenescence vrozeného imunitního systému

| | |
|--------------------------|--|
| NK buňky | ↑ počtu vyvážených oproti nevyváženým NK buňkám: populace NK buněk směřuje k diferencovaným stadiím se sníženou proliferací |
| | ↓ funkce NK buněk: NKT buňky jsou schopny kompenzovat porušenou funkci této buněčné populace v boji proti virovým infekcím |
| dendritické buňky | ↓ migrace, fagocytózy, pinocytózy a vychytávání antigenů u myeloidních dendritických buněk: to souvisí s porušeným odstraňováním pozměněných, infikovaných nebo apoptotických buněk |
| | ↓ odpověď na viry a vakcinaci proti nim se snížením uvolňování IFN- α : tím je daná například vyšší náchylnost na infekci chřipkou |
| | ↓ počtu plasmocytoidních dendritických buněk při normálním počtu myeloidních dendritických buněk |
| | ↑ tvorba prozánětlivých cytokinů (IL-6 a TNF- α): přispívá to podobně jako porucha vychytávání antigenů k rozvoji prozánětlivého nastavení organismu |
| | kvalita schopnosti migrace dendritických buněk zůstává nejasná |
| monocyty | ↓ tvorba IFN α , IFN γ , IL-1 β , CCL20 a CCL8 a ↑ exprese CX3CR1 u stimulovaných monocytů: poškození mechanismů respiračního vzplanutí vzniká v důsledku mitochondriální dysfunkce |
| | klidové monocyty nevykazují ve stáří změny oproti produktivnímu věku |
| makrofágy | ↓ počtu a funkce makrofágů se zvyšujícím se věkem: ↓ schopnost zabít nádorové buňky a reagovat na opsonizované částice a ↓ exprese TLR |
| | ↑ počtu M2 oproti M1 typu makrofágů: M2 makrofágy jsou tvořeny po stimulaci z nevyvážených makrofágů, účastní se pozdní fáze zánětu, odstraňují zbytky buněk, kontrolují hojení ran a jsou asociovány s Th2 typem buněčné odpovědi |
| | ↓ schopnosti předkládat antigen na MHC glykoproteinech II. třídy: podílí se na tom ↓ syntéza mRNA, ale také ↑ tvorba prostaglandinu E2, který inhibuje INF- γ signální dráhu |
| neutrofilly | změny počtu neutrofilů nejsou zcela jasné: některé studie prokazují ↑, ale jiné ↓ jejich počtu |
| | ↓ chemotaxe neutrofilů při zachování jejich adhezivních a migračních schopností: porucha chemotaxe bude zřejmě v důsledku poruchy fMLP signální dráhy |
| | ↓ fagocytární schopnosti neutrofilů: pravděpodobně v důsledku poruchy funkce Fc nebo komplementových receptorů |
| | ↓ tvorby reaktivních metabolitů kyslíku: podílí se na poruše odstraňování patogenů, ale může mít i protektivní roli; reaktivní metabolity kyslíku poškozují buňky těla vlastní a mohou se podílet na stárnutí organismu; ↑ NAD ⁺ a ↓ ATP a hypotaurinu (antioxidant, který brání poškození vlastních buněk) |