starší generace cytomegaloviry (CMV) (3). Naopak u starších jedinců, pokud se s antigenem – patogenem již setkali, dochází k mohutnému rozvoji specifických paměťových T i B lymfocytů. Vzhledem k tomu, že u starší populace je velmi nebezpečné setkání jak s intracelulárními patogeny (viry), tak s extracelulárními patogeny (bakterie, paraziti), je nutno myslet na specifickou prevenci, a za optimální považujeme vakcinaci. Proto se v tomto přehledu budeme zabývat zkušenostmi s vakcinací starší populace, a to především u známých patogenů, jako je chřipka, herpes zoster, pneumonie apod.

Imunosenescence

Imunosenescence přispívá k dysregulaci složek vrozené a adaptivní imunity a je charakterizována neschopností vyvolat účinné (obranné) humorální a buněčné imunitní reakce proti patogenu nebo vakcíně, jakož i systémovým zánětlivým stavům (Tab. 1). Tyto projevy imunosenescence mají podklad na vrozené – genetické úrovni (4).

Nejúčinnějším preventivním opatřením proti infekcím je bezpochyby vakcinace. Za snížení její účinnosti jsou odpovědné změny imunitního systému související s věkem. Jedná se o sníženou imunogenicitu a klinickou účinnost většiny v současnosti používaných vakcín. Proto v současnosti probíhá rozsáhlý výzkum vývoje nových a vylepšených vakcín, které se zaměří konkrétně na aktivaci specifické imunity u starších osob (2, 5).

Změny vrozené imunity ve stáří

Hlavní složku vrozené imunity představují neutrofily, které přispívají k prozánětlivému prostředí v místě podání vakcíny, čímž dochází k aktivaci dalších buněk vrozené imunity, např. monocytů, makrofágů a dendritických buněk (DC – dendritic cells). U starších osob dochází ke snížené produkci některých chemokinů, cytokinů a kyslíkových radikálů, a tím k poškození jejich funkční aktivity, migrace do lymfoidních orgánů a schopnosti zpracovávat a prezentovat antigen T buňkám např. v důsledku deficitu v prezentaci MHC (major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex) proteinů a kostimulačních molekul (schéma 1). Ačkoli imunosenescence nejčastěji souvisí se selháním adaptivní imunity, stárnutí ovlivňuje také různé funkce vrozeného imunitního systému.

Neutrofily tvoří 45–75 % periferních leukocytů a plní fagocytární funkci v časných fázích infekce. Neutrofily jsou krátce žijící buňky, zánětlivé signály mohou prodloužit jejich životnost, ale poté, co byla infekce odstraněna, podléhají apoptóze. Počet neutrofilů se ve stáří nemění, ale je narušená jejich chemotaxe a tím dlouhodobě přetrvávají ve tkáních, které poškozují. Defekt v signalizaci pro tvorbu sítí usnadňuje průnik mikrobů a jejich rychlé šíření. Důsledkem dysregulace funkce neutrofilů je zvýšená vnímavost k infekcím, která je spojena s vyšším rizikem celkové morbidity a mortality při chronickém zánětu, který se vyvíjí se stárnutím (6).

Monocyty a makrofágy jsou rovněž fagocytární buňky, které jsou důležité pro imunologický dozor a vrozenou odpověď na infekci. Cirkulující monocyty jsou prekurzory makrofágů rezidentních ve tkáni; po diferenciaci tyto makrofágy slouží jako jedna z předních obranných linií vrozené imunity. Makrofágy jsou všestranné imunitní buňky, které vedle fagocytózy a opravy poškozených tkání spouštějí prozánětlivou odpověď. V klidovém stavu pomáhají udržet homeostázi organismu a regulaci imunitní odpovědi. Zde hrají významnou roli receptory rozpoznávající mikrobiální infekce a následně zvyšují produkci IFN I. typu (IFN – interferon) a expresi kostimulačních molekul CD80 a CD86 (CD – cluster of differentiation, diferenciační skupina). Jejich změny ve stáří korelují se sníženou odpovědí na vakcíny (7).

Dendritické buňky jsou profesionální antigen prezentující buňky (APC – antigen presenting cells) a slouží jako hlavní most mezi vrozenou a adaptivní imunitní odpovědí. Jejich primární funkcí je prezentace antigenů na MHC molekulách a poskytování kostimulačních signálů T lymfocytům, které jsou zásadní pro generování humorálních reakcí i pro přímé zprostředkování buněčné imunity (8). DC slouží jako dozor lokálního mikroprostředí, po zachycení antigenu migrují do lymfatických uzlin, kde předávají informace buňkám adaptivní imunity. DC buňky u starších dospělých mají sníženou expresi TLR receptorů (Toll-like receptor) a tím sníženou odpovídavost na patogeny a produkci cytokinů.

Tab. 1. *Změny buněk imunitního systému v přirozené a adaptivní imunitě, upraveno podle (2, 4, 5)*

Přirozená imunita	Věk do 60 let	Věk nad 60 let
Neutrofily	GM-CSF chrání neutrofily před apoptózou	Vyhasnuté – dochází k poškození funkcí neutrofilů
Monocyty/makrofágy	Nejdůležitější ochrana přirozené imunity, základní složka imunologického dohledu	Pokles fagocytární funkce, makroautofagie, mikroautofagie, snížená reaktivita TLR na patogeny
NK buňky	Rozpoznání a zabíjení infikovaných buněk, cytotoxická efektorová funkce (CD56dim), imunoregulační funkce, produkce cytokinů (CD56bright)	Dochází k progresivní diferenciaci, kdy se populace CD56bright zmenšuje, populace CD56dim výrazně narůstá, dochází ke snížení exprese aktivačního receptoru NKp30
Dendritické buňky	Prezentace antigenů a poskytování kostimulačních signálů T lymfocytům	NKp30 také hraje klíčovou roli v regulační signalizaci s dendritickými buňkami, která jeho ztrátou klesá
Adaptivní imunita		
B lymfocyty	Generování dlouhotrvajících ochranných protilátkových odpovědí a vývoj imunologické paměti po infekci nebo očkování	Produkce B lymfocytů s věkem klesá, pokles počtu progenitorových buněk, snížená reakce na neo-antigeny
T lymfocyty	Udržování dlouhodobé imunologické paměti	Celkový počet cirkulujících T lymfocytů zůstává s věkem relativně konstantní, ale v zastoupení subpopulací naivních a paměťových T lymfocytů (TMEM) dochází k dramatickým posunům souvisejícím s věkem ve prospěch TMEM, které ovlivňují imunitní odpověď na neo-antigeny

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, TLR – toll-like receptor, CD56dim – nízká intenzita povrchového znaku CD56, CD56bright – vysoká intenzita povrchového znaku CD56, NKp30 – natural killer protein 30, TMEM – paměťový (memory) T lymfocyt