

na B lymfocytech) v kombinaci s poškozenou funkcí B lymfocytů drasticky brání rozvoji ochranné humorální imunity v reakci na neznámé patogeny u starších osob. S věkem se mění poměr subpopulací B lymfocytů, kdy se zvyšuje počet autoreaktivních oproti efektorovým B lymfocytům. Funkční defekty B buněk jsou zapříčiněny somatickými hypermutacemi a izotopovým přesmykem, stejně jako sníženým počtem plazmatických buněk. To vše přispívá ke snížení tvorby protilátek po očkování (10).

Podobně dochází s věkem k výrazným změnám v zastoupení T lymfocytů kvůli poklesu krvetvorby a involuci thymu (Obr. 1). Atrofie thymu je způsobena na jedné straně snížením thymopoetických cytokinů a hormonů (IL-7, KGF – keratinocyte growth factor, růstový faktor keratinocytů), na druhé straně zvýšením thymosupresivních prozánětlivých cytokinů (IL-6, TNF- α). Dramaticky snížený počet nově generovaných naivních T lymfocytů s věkem omezuje reakci na neo-antigeny (nově se objevující patogeny). Naopak paměťové T lymfocyty opakovaně stimulované známými antigeny se hromadí jako vysoce diferencované T buňky (10).

Jedním z charakteristických znaků imunosenescence T lymfocytů je ztráta kostimulačního receptoru CD28, který je rozhodující pro plnou aktivaci T lymfocytů a jeho snížená exprese je spojena s nedostatečnou imunitní odpovědí na infekce i očkování u starších osob. Při stárnutí dochází k postupné akumulaci vysoce diferencovaných paměťových T lymfocytů CD8+ T_{EM} (T_{EM} – effector memory T lymphocyte), které vykazují sníženou schopnost proliferace a zvýšenou cytotoxickou aktivitu (11). Progresivní akumulace terminálně diferencovaných paměťových buněk také ovlivňuje schopnost reagovat na podněty vyvolané infekcí nebo očkováním, protože tyto buňky vykazují sníženou reakci na nové antigeny (5).

Cytomegalovirus (CMV)

CMV je vysoce rozšířený β -herpesvirus, který vytváří celoživotní persistenci po primární infekci. Perzistující CMV infekce má hluboký dopad na zastoupení a funkci T lymfocytů a NK buněk. Dlouhodobá perzistence specifické CMV-pozitivity u starších osob vedla ke snížené imunitní reakci ve srovnání se séro negativními jedinci (3). Bylo také prokázáno, že chronická CMV infekce ovlivňuje paměť T lymfocytů, stimuluje oligoklonální expanzi CMV-specifických paměťových CD8+ T_{EM} lymfocytů. Tato inflace CMV-specifických T_{EM} lymfocytů na periférii neúměrně omezuje schopnost cirkulujících T lymfocytů reagovat na nové antigeny.

Zjištěná interakce mezi CMV a buněčnou imunitou může být podkladem pro využití CMV jako vektoru pro vakcíny další generace. Vakcíny vektorované CMV by zvýhodňovaly expanzi antigen-specifických CD8+ T_{EM} buněk, ale také dozrávání výkonných NK buněk spouštějících ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity, na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita) (12).

Vakcíny

Po infekci nebo vakcinaci dochází k aktivaci buněk přirozené a diferenciaci a klonální expanzi patogen specifických buněk adaptivní imunity. Postupujícím věkem a setkáním s mnoha antigenními stimuly

během života se vytváří převaha specifických paměťových T lymfocytů, které ve stáří převažují nad naivními T lymfocyty (Obr. 2).

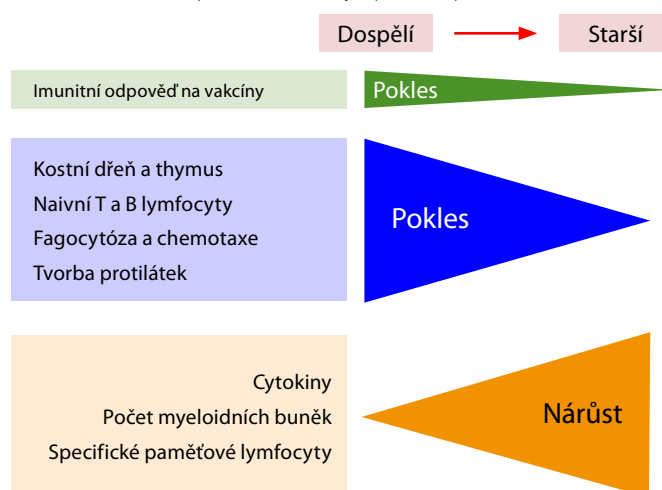
U starších lidí se uplatňuje mnoho dalších faktorů, které ovlivňují imunitní reakce na očkování. Základními komorbiditami jsou obezita, astma, cukrovka a chronická onemocnění srdce, jater nebo ledvin, ty jsou také spojeny s nižší imunitní odpovědí na očkování. Navíc byla identifikována interakce mezi humorální imunitní odpovědí na chřipku a střevním mikrobiomem (13).

Účinnost vakcíny např. při prvním setkání s pneumokokem po očkování byla v rizikové skupině snížena na 40,3 % ve srovnání s 66,7 % u zdravých probandů (14).

Chřipka a vakcinace

Virus chřipky (IFV – influenza virus) se přenáší přímým kontaktem, kapénkami a kontaminovanými předměty. Těžké formy onemocnění a smrtelnost stoupají s věkem a jsou nejvyšší u osob nad 75 let. Bohužel účinnost v současnosti používaných vakcín proti chřipce dosahuje nejvíce 50 % a u starších jedinců pouze 30–50 % (7). S věkem titry specifických protilátek proti IFV klesají, vzhledem k poklesu paměťových B buněk a plazmocytů u starších osob ve srovnání s mladými i po opakovaném očkování. Buňkami zprostředkovaná imunita je důležitá pro boj s virem chřipky (např. produkce IFN- γ a IL-10, Granzymu B) a může posílit klinickou ochranu (15). Staří lidé mají fixní repertoár paměťových B lymfocytů a postrádají adaptaci umožňující evoluci B lymfocytů proti různým kmenům IFV. V současnosti chřipkové vakcíny pro populaci starších lidí preferují (i) zvýšené množství antigenu, (ii) mukózní nebo intradermální aplikace a (iii) vývoj účinnějších adjuvancií (6).

Obr. 2. Imunitní odpověď na vakcíny, upraveno podle (7)



Imunitní odpověď na vakcíny je závislá na změnách spojených se stárnutím. Se stárnutím klesá jak přirozená, tak adaptivní imunitní reakce, což vede ke snížení reakce na očkování. Imunosenescence zahrnuje involuci primárních lymfoidních orgánů (kostní dřeň a brzlík) s redukcí progenitorů B a T lymfocytů, nefunkčních paměťových buněk v důsledku chronické antigenní stimulace, sníženou funkci fagocytárních buněk, se současným zvýšením hladin prozánětlivých cytokinů. Všechny tyto změny korelují s poklesem imunitní odpovědi na vakcinaci (7). Snížená funkce dendritických buněk, pomocných CD4 T lymfocytů a redukce B lymfocytů má za následek pokles tvorby protilátek a sníženou odpověď na vakcinaci. Dospělí – 18–60 let, starší – nad 60 let.