



UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version*

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201505051389>

Author(s): Hurme, Mikko
Title: Vanhusten immunitteetti
Year: 2013
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 129 : 18
Pages: 1878-1885
ISSN: 0012-7183
Discipline: Biomedicine; Internal medicine
School /Other Unit: School of Medicine
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201505051389
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo11224.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Vanhusten immunitetti

Vanhukset sairastuvat ja kuolevat infektioihin herkemmin kuin nuoret. Tämä johtuu elimistön puolustusjärjestelmien iän mukana tapahtuvasta heikkenemisestä. Muutokset epäspesifisessä eli luontaisessa immunitetissa eivät ole niin voimakkaita kuin hankinnaisen, adaptiivisen immunitetin puolella. Varsinkin soluvälitteisestä immunitetista vastaavat solut, T-lymfosyytit toimivat puutteellisesti: niiden kyky reagoida antigeneihinsä heikkenee, ja niiden eri toiminnallisten alaryhmien suhteissa tapahtuu merkittäviä muutoksia. Yllättäen on havaittu, että sytomegalovirusinfektio näyttää liittyvän näihin T-solumuutoksiin. Tämän lisäksi on keskeistä tulehdusparametrien suureneminen ilman havaittavaa syytä. Ilmiö tunnetaan nimellä ”inflammaging”. Tämä tason kohoaminen assosioituu merkittävästi usean eri vanhuudelle tyypillisen taudin tai oireen ilmenemiseen ja jopa odotettavissa olevan elinajan lyhenemiseen. Näiden muutosten molekylaarista taustaa ja niitä aiheuttavia mekanismeja ei vielä tunneta kunnolla, mutta olemassa olevan tiedon perusteella useita terapeuttisia keinoja näiden muutosten estämiseksi tai parantamiseksi on esitetty. Ihmisellä näitä muutoksia havaitaan tyypillisesti 65–75-vuotiailla, mutta 90:n ja 100 vuoden ikäisillä ne voivat olla lieviä ja viittaavat siihen, että toimiva immuunipuolustus on merkittävä tekijä onnistuneessa biologisessa vanhenemisessä.

Vanhukset sairastuvat ja kuolevat infektioihin huomattavasti herkemmin kuin nuoret: kuolleisuus keuhkokuumeeseen on kaksinkertainen, tuberkuloosiin kymmenkertainen ja umpilisäkkeen tulehdukseen lähes kaksikymmenkertainen verrattuna nuoriin aikuisiin (High

2004). Myös influenssaan kuolleista jopa 90 % on yli 65-vuotiaita (Thompson ym. 2003). Rokotusvastekin on huomattavasti heikompi kuin nuoremmilla. Edellä esitetyt viittaavat selkeästi siihen, että elimistön puolustusmekanismit ovat heikentyneet. On mahdollista, että varsinaisen immuunipuolustuksen lisäksi vanhusten heikentyneet elintoiminnot vaikuttavat kuolleisuuteen, mutta niiden merkitystä on vaikea arvioida. Immuunipuolustuksen häiriöt johtavat myös autoimmunitauteihin. Esimerkiksi nivelreuman esiintyvyys suurenee ikääntyessä, mutta toistaiseksi ei ole tutkimustuloksia, jotka liittäisivät tämän taudin puhkeamisen vanhuksilla todettuihin immuunijärjestelmän muutoksiin. Nivelreumapotilaiden tappaja-T-soluissa (CD8⁺) on tosin havaittu tapahtuvan samanlaisia toiminnan muutoksia kuin vanhuksilla (CD28-antigeenin vähentyminen). Vanhuksilla todetaan myös huomattavasti enemmän eri autovasta-aineita kuin nuoremmilla (Hurme ym. 2007), joten vanhenemisen aiheuttamien muutosten yhteys autoimmunitautiltiuteen vaikuttaa todennäköiseltä. Syöpätautien esiintyvyys suurenee vanhetessa merkittävästi ja ainakin eräissä syöväissä immuunipuolustuksella voi olla tärkeä tehtävä. Vielä ei ole olemassa tutkimustuloksia, jotka yhdistäisivät immuunijärjestelmän vanhenemisen indikaattorit tietyn syöpälajin esiintyvyyteen.

Ikääntymisen aiheuttamat muutokset immuunijärjestelmän soluissa

Immuunijärjestelmän toiminta perustuu usean eri solutyypin yhteistoimintaan. Hankinnaisen adaptiivisen immunitetin keskeiset solut ovat vasta-aineita tuottavat B-solut ja T-solut. T-solut jakautuvat useaan eri ala-

TAULUKKO 1. Ikääntymisen aiheuttamat keskeiset muutokset immuunijärjestelmän eri solutyypin toimintaan (Pawelec ja Larbi 2008, Wang ym. 2011, Solana ym. 2012).

Solutyyppi	Muutos
Hematopoeettinen kantasolu	Toiminta heikkenee (myelopoieesi lisääntyy, mutta lymfopoieesi heikkenee)
Vasta-aineita tuottava B-solu	Korkea-affiinisten vasta-aineiden tuotanto heikkenee Siirtyminen IgM-tuotannosta IgG-tuotantoon heikkenee Autovasta-aineiden tuotanto lisääntyy Esiasteiden (pro- ja pre-B-solut) määrä vähenee
Tappaja-T-solu (CD8 ⁺)	Osuus lisääntyy Antigeenireseptorivälitteinen signaali heikkenee Tulehdussytokiineja tuottavien terminaalisesti erilaistuneiden, reagoimattomien solujen määrä lisääntyy (CD8 ⁺ CD28 ⁻) Sytomegaloviruspesifisten muistisolujen määrä lisääntyy
Auttaja-T-solu (CD4 ⁺)	Osuus lisääntyy CD4 ⁺ CD28 ⁻ -solujen määrä nousee vähän
Säätelijä-T-solu (CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺)	Määrä nousee?
Antigeenia esittelevä dendriittisol	Esittelykyky heikkenee Kemotaksis heikkenee
Monosyytti-makrofagi	Fagosytoosi heikkenee Kemotaksis heikkenee Happiradikaalien tuotanto heikkenee Tulehdussytokiiniinien tuotanto normaali tai laskee?
Luonnollinen tappajasolu (NK)	Kyky tappaa heikkenee? Sytokiinien tuotto heikkenee
Neutrofiilinen granulosyytti	Kemotaksis heikkenee Happiradikaalien tuotto heikkenee

ryhmään, joista CD4⁺-solut auttavat B-soluja niiden vasta-ainetuotannossa ja CD8⁺-solut toimivat tappajasoluina (kohteena esim. virusten infektoimat solut). Vasteen säätelyyn osallistuvat myös niin sanotut säätelijä- eli regulatoriset T-solut (Treg), jotka tunnustetaan sekä niiden pintarakenteiden että niille spesifisen transkriptiotekijän mukaan (CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺). Nämä antigeenispesifiset solut tarvitsevat aktivoituaikseen antigeenia esitteleviä soluja, joista dendriittisolut ovat tehokkaimpia. Luontaisesta immuniteetista vastaavat useat solutyypit, jotka kykenevät hyökkääjän nopeaan torjuntaan (esim. eri fagosytoivat solut ja luonnolliset tappajasolut).

Lähes kaikissa näissä solutyypeissä on havaittu ikääntymisen aiheuttamia muutoksia (TAULUKKO 1). Tutkimustulokset ovat osittain

kuitenkin ristiriitaisia, mikä johtuu ilmeisesti eri kudosiselityksien aiheuttamista eroista – niissä solun on irrotettu luonnollisesta toimintaympäristöstään – sekä itse ikääntymisprosessin yksilö- ja eläinlajikohtaisista eroista.

Yleinen käsitys näistä eri toimintojen muutoksista on, että eri T-solujen toimintojen heikkeneminen ja niiden alaryhmien määrälliset muutokset ovat pääosin vastuussa vanhusten immuunivasteen ongelmista.

Tulehduksen voimistuminen – “inflammaging”

Ikääntymiseen liittyy selvä tulehdusparametrien suureneminen. Se on kuitenkin lievä: esimerkiksi CRP-pitoisuudet pysyvät kliinisesti merkittävän tason alapuolella (Hurme 2008).

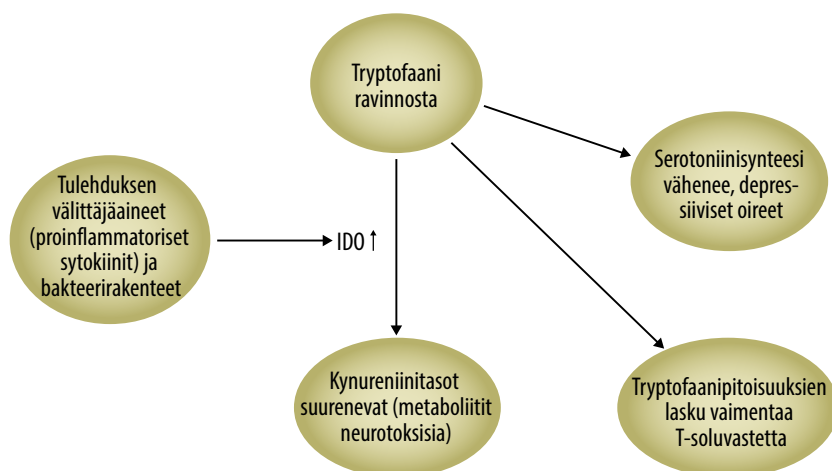
On huomattava, että suureneminen tapahtuu ilman havaittua aktivaatiota – vanhusten solujen kyky tuottaa tulehduksen välittäjäaineita in vitro -stimulaatiossa voi olla jopa heikentynyt (TAULUKKO 1). Tämä ilmiö on saanut oman nimensä ”inflammaging” (Franceschi ym. 2000, Cevenini ym. 2010). Se vaikuttaa kymmenien tunnettujen tulehdusindikaattorien tasoihin. Ilmiön voimakkuus assosioituu selvästi vanhenemiseen liittyviin tauteihin ja degeneratiivisiin muutoksiin (esim. ateroskleroosi, dementia, hauraus-raihnausoireyhtymä) ja jopa jäljellä olevaan elinikään (Cevenini ym. 2010).

Tulehduksen välittäjäaineet ovat toimintoiltaan ja alkuperältään hyvin erilaisia. Tämä selittää niiden erilaisia assosiaatioita vanhenemisen eri ilmenemismuotoihin. Laajassa kliinisessä käytössä oleva CRP on etupäässä maksasolujen tuote, ja sen tuotannon aktivoijana toimii IL-6. CRP:n mahdollista merkitystä ateroskleroosin patogeneesissä ja vanhenemisen biologiassa on käsitelty aikaisemmin tässä lehdessä (Hurme 2008). Vieläkään ei ole selvittynyt, mikä on CRP:n hyödyllisten ja haitallisten toimintojen tasapaino näissä tilanteissa.

Viime vuosina on kuvattu uusia ”inflammaging”-ilmiön indikaattoreita. Yksi niistä on sängen yksinkertainen: verenkierrossa vapaana olevien DNA-molekyylien määrä (cell-free DNA, cf-DNA). Apoptoottisen ja nekroottisen solutuhon seurauksena DNA:ta vapautuu verenkiertoon ja sitä on todettavissa

plasmassa, kunnes elimistön fagosytoivat solut poistavat sen (Mittra ym. 2012). Tämä johtaa kyseisten solujen aktivaatioon ja tulehduksen välittäjäaineiden tuotantoon. Näin cf-DNA toimii tulehduskaskadin alkuunpanijana. Vanhuksilla cf-DNA-tasot ovat selvästi kohonneet ja ne korreloivat joidenkin välittäjäaineiden tasojen kanssa (Jylhävä ym. 2012). Vaikuttaa kuitenkin siltä, että cf-DNA:n merkitys on niistä riippumaton: nousseet cf-DNA:n tasot 90-vuotiailla ennustavat lyhentynyttä jäljellä olevaa elinikää muiden välittäjäaineiden tasosta riippumatta (Jylhävä ym. 2012).

Eräs toinen molekyyli, indoliamiini-2, 3-dioksigenaasi (IDO) liittyy tulehdusreaktion aiheuttamiin psyykkisiin muutoksiin (KUVA 1). IDO-aktiivisuutta löytyy useista soluista, runsaasti esimerkiksi antigeneita esittelevistä. Sen aktivaattorina ovat tulehdusytokiinit kuten IL-1, joka toimii tulehduskaskadin loppupään vaikuttajamolekyylinä. IDO:n substraatti on aminohappo tryptofaani, ja reaktiossa muodostuu kynureniinia (Schröcksnadel ym. 2006). Tryptofaania käytetään myös serotoniinin synteesiin, joten tulehduksen aktivoima IDO voi laskea serotoniinipitoisuuksia ja siten lisätä depressiivisiä oireita. Tämä selittää siten tulehdusreaktioissa havaitut mielialamuutokset. IDO-aktiiviteetin ja depressiivisten oireiden yhteys onkin äskettäin havaittu suuressa suomalaisessa väestöaineistossa (Elovainio ym. 2012). Vanhuk-



KUVA 1. Indoliamiini-2, 3-dioksigenaasin (IDO) aktivoitumisen seuraukset.

silla IDO-aktiivisuus on suurentunut huomattavasti, mikä liittyy myös lyhentyneeseen odotettavissa olevaan elinikään 90-vuotiailla (Pertovaara ym. 2006). On myös esitetty, että IDO:lla olisi immunosuppressiivisia ominaisuuksia (Mellor ja Munn 2004), mutta sen merkitys vanhusten immuunivasteen heikkenemisessä ei ole vielä selvillä.

Vaikka ”inflammaging” on tunnettu ilmiönä jo pitkään, siihen liittyy avoimia kysymyksiä. Ei useinkaan tiedetä, mikä on tiettyyn tautiprosessiin liittyvien solu- tai molekyyli muutosten merkitys tulehdusreaktion laukaisijana. ”Inflammaging” voisi olla seurausta tällaisista muutoksista. Vaihtoehtoisesti tulehduksen välittäjäaineet olisivat kyseisen prosessin aiheuttajia. Vaikuttaisi todennäköiseltä, että syy-seuraussuhde olisi kaksisuuntainen ja vaihtelisi välittäjäaineen ja tautiprosessin mukaan.

Toinen kysymys on myös verestä mitattavien välittäjäaineiden alkuperä. Immuunijärjestelmän antigeenia esittelevät ja fagosytoivat solut tuottavat normaalissa immuunivasteessa tulehdusytokiineja, eivätkä ne ole vanhuksilla aktivoituneita, eli nämä solut eivät ole vastuussa ”inflammaging”-ilmiöstä (TAULUKKO 1). Eräiden tutkimustulosten mukaan sytokiineja tuottavat solut voisivat olla peräisin esimerkiksi rasvakudoksesta, maksasta ja suolistosta (Cevenini ym. 2010). Suoliston merkitys tulehdusvasteen säätelyssä on saanut uutta vahvistusta siitä, että vanhusten suoliston bakteerifloora on selvästi erilainen kuin nuoremmilla.

Tulehduksen geneettinen säätely

Pitkäikäisyyden määräytymisessä perinnöllisyyden osuus on noin 15–30 % (Herskind ym. 1996). Nämä geenit ovat kansainvälisen tutkimuksen kohteena. Koska tulehduksella näyttää olevan vaikutus elinikään, on pidetty mahdollisena, että tulehduksen välittäjäaineiden tuotantoon vaikuttavat geenit olisivat ”pitkäikäisyysgeenejä”. Joissakin tutkimuksissa tämä on pystyttykin osoittamaan (Jylhävä ja Hurme 2010), mutta nähtäväksi jää vahvistuuko tulos.

Ikääntymisen biomarkerit

Uusia ”inflammaging”-ilmiöön liittyviä tulehduksen mittareita löytyy jatkuvasti. Mikä näistä tai muihin biologisiin tapahtumiin liittyvistä markkereista kuvastaisi parhaiten biologista vanhenemistä eli erottaisi biologisen iän kalenteri-ikästä ja olisi ikääntymisen biomarkkeri. Markkerin tulisi olla kattava vanhenemisen biologian indikaattori – ei esimerkiksi tietyn taudin riskitekijä. Yksittäistä markkeria tuskin on, mutta erilaisten markkeriyhdistelmien informaatioarvoa tutkitaan esimerkiksi laajassa Euroopan unionin rahoittamassa Biomarkers of Aging -konsortiossa (www.mark-age.eu).

Miksi immuunipuolustus heikkenee?

Ikääntyessä tapahtuvaan solujen toiminnan heikkenemiseen ja loppumiseen johtavat molekylaariset mekanismit (esim. DNA-vaurioiden syntyminen ja telomeerien lyheneminen) vaikuttavat luonnollisesti myös immuunijärjestelmän solujen toimintaan, mutta tässä keskitytään vain eräisiin sen erityispiirteisiin.

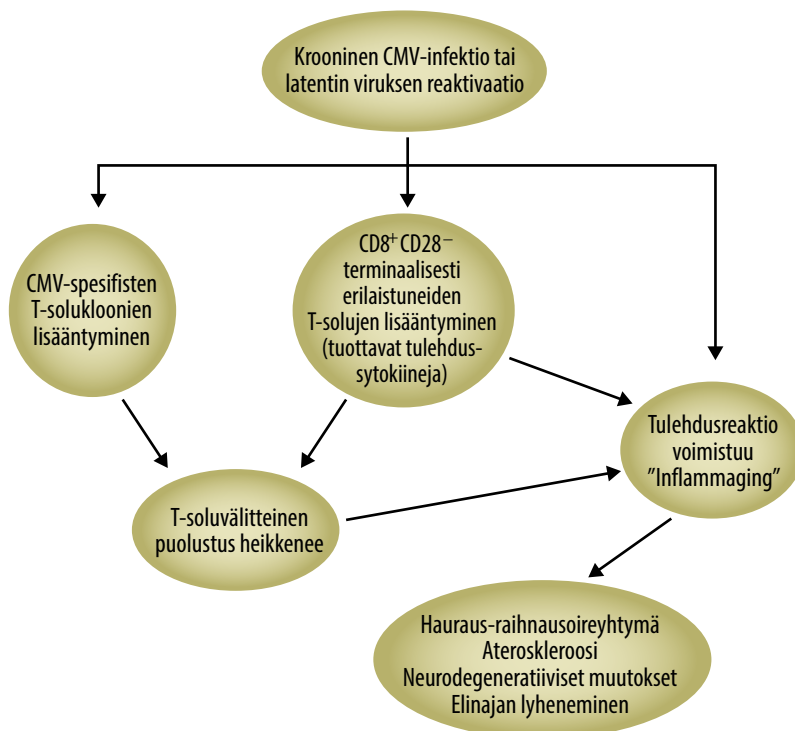
Kateenkorva on keskeinen tekijä T-solupoolin syntymisessä. Luuydinperäiset esiasteet kypsyvät siellä, ja lopullinen vieraita antigeeneja tunnistava solupopulaatio muodostuu. Kateenkorvan toiminta heikkenee lapsuuden jälkeen nopeasti niin, ettei se arvioiden mukaan pysty tuottamaan riittävästi naiiveja antigeenintunnistukseen kykeneviä soluja myöhemmän elämän tarpeisiin (Sauce ja Appay 2011). On kuitenkin mahdollista, että naiivien T-solujen uudismuodostusta tapahtuu myös periferiassa mutta riittävyttä on vaikea arvioida. Se onkin yksi kohde tutkittaessa vanhusten immunitetin parantamiskeinoja.

Toinen immuunivasteen erityispiirre, immunologisen muistin syntyminen, voisi olla myös vasteen heikkenemisen taustalla. Muisti on luonnollisesti hyödyllinen antaessaan suojan useita sairastettuja infektioita tai rokotemikrobeja vastaan, mutta on pohdiskeltu, voiko se tulla täyteen. Tämä aihe on ollut intensiivisen tutkimuksen kohteena.

Sytomegalovirusinfektion merkitys vanhusten immunitetin heikkenemisessä

Sytomegalovirus (CMV) on herpesvirus, jonka useimmat ihmiset saavat jo varhaislapsuudessa. Iän mukana sen seroprevalenssi suurenee ja on vanhuksilla eri väestöissä 80–95 %. Infektio on useimmiten oireeton. CMV jää elimistöön latenttina mutta voi aktivoitua tulehduksen tai immunosuppression seurauksena. Vanhusten CMV-seropositiivisuus liittyy selviin muutoksiin immuunijärjestelmässä (Pawelec ym. 2012). Ensinnäkin CMV-spesifisten T-muistisolujen määrä on lisääntynyt ja muodostaa 10–15 % koko muistisolupopulaatiosta, joten tämä on esimerkki muistin ”täytymisestä”. Toinen muutos on epänormaalien, terminaalaisesti erilaistuneiden CD8⁺-solujen määrän voimakas lisääntyminen. Nämä solut ovat menettäneet T-solujen aktivaatioon tarvittavan niin sanotun kostimulatorisen molekylin CD28 (eli CD28⁻, TAULUKKO 1), joten

ne eivät kykene reagoimaan antigeeneihinsa. Tämän lisäksi nämä solut tuottavat tulehdussytokiineja, mikä liittyy CMV:n ”inflammaging”-ilmiöön. Näiden CD8⁺CD28⁻-T-solujen osuus 90-vuotiailla voi olla jopa 70 %. KUVASSA 2 on esitetty kaavamaisesti CMV:n todennäköinen toimintatapa vanhusten immuunijärjestelmän muutoksissa ja niihin liittyvissä patologisissa muutoksissa. CD8⁺CD28⁻-T-solujen lisääntyminen havaitaan myös nivelreumassa (Wood ym. 2009). Tämä viittaa siihen, että kyseisellä ilmiöllä on myös merkitystä autoimmuunitautien patogeneesissä. Työryhmämme on äskettäin verrannut genomilaajuisesti geenien aktivaatioastetta CMV-seropositiivisten ja CMV-seronegatiivisten 90-vuotiaiden immuunijärjestelmän soluissa. Havaitsimme, että kummassakin populaatiossa noin 700 geenin ilmentyminen oli muuttunut, mutta vain noin 300 geeniä näistä oli yhteisiä (Kuparinen ym. 2013), mikä paljastaa sekä CMV-infektioista riippuvaisia että riippumattomia immuunijärjestelmän vanhenemismekanismeja.



Terapeuttisia mahdollisuuksia

Vanhusten immuunivasteen korjaamiseen eli rejuvenaatioon tähtääviä menetelmiä on lueteltu **TAULUKOSSA 2**.

Immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttavat useat omat hormonit, interleukiinit. Monien niistä tiedetään vaikuttavan solujen kypsymiseen ja jakautumiseen, joten ne olisivat teoreettisesti hyviä kandidaatteja rejuvenaatioon. Taulukossa mainittujen vaikutuskohteenä on T-solujen kypsyminen tai jakautuminen. Varsinaisessa kliinisessä käytössä näistä on vain interleukiini 7 (IL-7), mutta käyttöalueena on luuydinsiirron jälkeisen regeneraation tehostaminen (Holland ym. 2009). Omat tutkimuksemme viittaavat myös siihen, että IL-7-tasot eivät korreloi vanhuksilla T-solupopulaatiossa tapahtuneisiin muutoksiin vaan tulehdusreaktion voimakkuuteen (Marttila ym. 2011), joten ylimääräisellä IL-7:llä tuskin saadaan haluttua vaikutusta.

Ravinnon kalorimäärän rajoittaminen (caloric restriction, CR) (määritellään yleisesti 30–50 %:n laskuna ad libitum -määrästä) on ollut valtavan mielenkiinnon kohteena (yli 5 000 artikkelia PubMed-tietokannassa). Val-

TAULUKKO 2. Esimerkkejä immuunijärjestelmän rejuvenaatioon, immuunivasteen parantamiseen tai tulehdustason (inflammaging) laskuun tähtäävistä menetelmistä.

Immuunijärjestelmän kehittymiseen tai uudistamiseen vaikuttavat sytokiinit (interleukiinit 7, 12, 15, keratinosyyttikasvutekijä) (Holland ja van den Brink 2009).

Ravinnon kalorirajoite (CR) tai CR-mimeettiset lääkkeet (Nakagawa ym. 2012).

Dehydroepiandrosteroni (DHEA) (Hazeldine ym. 2010)

Telomeerien lyhenemisen ehkäisy lisäämällä telomeraasiaktiivisuutta (Weng 2008).

Sytomegaloviruksen (CMV) eradikaatio (rokotuksin, antiviraalisin lääkkein tai poistamalla CMV-spesifiset muistisolut) (Pawelec ym. 2012).

Tulehduskipulääkkeet (statiinit, nonsteroidaaliset) (Cevenini ym. 2010).

Aktiivinen liikunta (Simpson ym. 2012)

Dieetti (Välimeren dieetti, vitamiinit, hivenaineet, probioottiset bakteerit) (Cevenini ym. 2010, Pae ym. 2012).

YDINASIAT

- ▶ Ihmisen vanhetessa puolustuskyky mikrobeja vastaan heikkenee voimakkaasti, mikä lisää sairastuvuutta ja kuolleisuutta.
- ▶ Immuunijärjestelmässä voimakkaimmat muutokset tapahtuvat soluvälitteisessä immuniteetissa (T-lymfosyytit) sekä tulehdusvasteessa (taso nousee ja assosioituu selvästi vanhenemisen eri biologisiin muutoksiin).
- ▶ Sytomegalovirus on yllättäen osoittautunut merkittäväksi vanhusten immuunisysteemin heikentäjäksi.
- ▶ Heikentynyt immuunijärjestelmä lyhentää vanhuksen odotettavissa olevaa elinikää.

litsee laaja yksimielisyys siitä, että CR pidentää elinikää aina madoista kädellisiin (Nakagawa ym. 2012). Molekyyli-tason mekanismit alkavat selvitä. CR vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan: naiivien T-solujen määrä lisääntyy, niiden tunnistamiskirjo paranee sekä tulehdusvaste heikkenee. Tämä vaikuttaisi oivalliselta keinolta vanhusten immuunisysteemin rejuvenaatioon. Eräät tutkimustulokset ovat kuitenkin osoittaneet ongelmia: CR-dieetillä vanhojen hiirien kuolleisuus virusinfektioihin on suurentunut. Tämä johtunee siitä, että energiavaranto ei enää riitä tehokkaaseen virustorjuntaan. Ehkäpä ratkaisu löytyy niin sanotuista CR-mimeeteistä (esim. resveratrol, metformiini ja sirolimuusi).

Solujen jakautuessa kromosomin päässä oleva alue, telomeeri, lyhenee, mikä lopulta johtaa solunjakautumisen loppumiseen. Useat immuunijärjestelmän solut ovat nopeasti jakautuvia ja voivat siis muuttua toimimattomiksi telomeerien lyhentyessä (Weng 2008). Tämän estämiseksi immuunijärjestelmän solut voivat aktivoida telomeraasientsyymin, joka pidentää telomeerejä. Hiirimallissa telomeraasigeeniterapialla onkin jo saatu lupaavia tuloksia immuunijärjestelmän vanhenemisen estämisestä (Bernardes de Jesus ym. 2013).

1883

CMV-infektio on tunnetuin tekijä, joka aiheuttaa CD8-T-solujen terminaalisen erilaistumisen ja niiden toiminnan heikkenemisen. Tuntuu loogiselta, että CMV-infektion ehkäiseminen tai hillitseminen rokotteella, antiviraalisilla lääkkeillä tai poistamalla elimistöstä CMV-spesifiset muistisolut olisi tehokas rejuvenaatiomenetelmä. Toistaiseksi tiedot CMV-infektion, latenssin ja sen reaktivaation merkityksestä immuunijärjestelmälle ovat vielä puutteellisia, joten kliinisiä kokeita ei liene aloitettu (Pawelec ym. 2012).

Elintoimintoihin vaikuttavien ravintotekijöiden merkitystä immuunivasteen ja immuunisysteemin vanhenemisen kannalta on tutkittu laajasti. Yhteenvedona niistä voisi todeta, että muutenkin terveellinen dieetti on hyväksi myös immuunijärjestelmälle.

Lopuksi

Vanhusten immuunijärjestelmän heikkenemisestä ovat vastuussa solujen vanhenemiseen ja kuolemaan vaikuttavat yleiset mekanismit sekä eräät siihen vaikuttavat erityispiirteet. Jatkuva kontakti ulkoisiin hyökkäyksiin aiheuttaa

soluille stressiä, joka yhdessä tarvittavan nopean solunjakautumisen kanssa altistaa solut eri vauriomekanismeille. T-solujen kohdalla uudismuodostus on mahdollisesti riittämätöntä kateenkorvan toiminnan varhaisesta heikkenemisestä johtuen. Immunologinen muisti on puolustuksen oleellinen osa, joten muistin täytyminen olisi yksi mahdollinen heikkenemisen mekanismi. Yllättävästi CMV:n aiheuttama infektio heikentää T-soluvastetta voimakkaasti. Tulehduksenvälittäjäaineiden lisääntyminen, ”inflammaging”, on ilmiö, jonka alkuperä on vielä epäselvä, mutta joka liittyy selvästi elimistössä tapahtuviin degeneratiivisiin muutoksiin ja jopa vanhusten eliniän lyhenemiseen. On selvää, että näiden muutosten estäminen olisi oleellista tavoiteltaessa eliniän pidentämistä ja tervettä vanhuutta. Kaikki spesifiset terapiamenetelmät ovat vielä kokeiluasteella. Mutta näitä muutoksia voi sentään hidastaa terveellisillä elintavoilla. ■

MIKKO HURME, mikrobiologian ja immunologian professori
Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Immunity in the elderly

The increased morbidity and mortality due to infections among the elderly result from the age-associated decline of the body's defence systems. Changes in the nonspecific, i.e. innate immunity are not as strong as in the acquired, adaptive immunity. Especially T lymphocytes are functioning insufficiently: their reactivity towards their antigen diminishes and alterations take place in the proportions of their functional subgroups. Surprisingly, cytomegalovirus infection seems to be associated with these T cell alterations. In addition, "inflamm-aging", i.e. elevation of the basal level of inflammation in the absence of detectable activation, is a crucial factor.

KIRJALLISUUTTA

- Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, ym. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 2012; 4:691–704.
- Cevenini E, Caruso C, Candore G, ym. Age-related inflammation: the contribution of different organs, tissues and systems. How to face it for therapeutic approaches. *Curr Pharm Des* 2010;16:609–18.
- Elovainio M, Hurme M, Jokela M, ym. Indoleamine 2,3-dioxygenase activation and depressive symptoms: results from the Young Finns study. *Psychosom Med* 2012;74:675–81.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, ym. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000;908:244–54.
- Hazeldine J, Arit W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Med* 2010;120:127–36.
- Herskind AM, McGue M, Holm M, ym. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Human Genetics* 1996;97:319–23.
- High KP. Infection as a cause of age-related morbidity and mortality. *Ageing Res Rev* 2004;3:1–14.
- Holland AM, van den Brink MRM. Rejuvenation of the aging T cell compartment. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:454–9.
- Hurme M, Korkki S, Lehtimäki T, ym. Autoimmunity and longevity: Presence of antinuclear antibodies is not associated with the rate of inflammation or mortality in nonagenarians. *Mech Ageing Dev* 2007;128:407–8.
- Hurme M. C-reaktiivinen proteiini – ystävä vai vihollinen. *Duodecim* 2008; 124:5–6.
- Jylhävä J, Hurme M. Gene variants as determinants of longevity: focus on the inflammatory factors. *Pflugers Arch* 2010;459:239–46.
- Jylhävä J, Jylhä M, Lehtimäki T, Hervonen A, Hurme M. Circulating cell-free DNA is associated with mortality and inflammatory markers in nonagenarians: The Vitality 90+ study. *Exp Gerontol* 2012;47:372–8.
- Kuparinen T, Marttila S, Jylhävä J, ym. Cytomegalovirus (CMV) dependent and independent changes in aging of the human immune system: a transcriptomic analysis. *Exp Gerontol* 2013;48:305–12.
- Marttila S, Jylhävä J, Pesu M, ym. IL-7 concentration is increased in nonagenarians but is not associated with markers of T cell immunosenescence. *Exp Gerontol* 2011;46:1000–2.
- Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:762–74.
- Mittra I, Nair K, Mishra PK. Nucleic acids in circulation: are they harmful to the host? *J Biosci* 2012;37:301–12.
- Nakagawa S, Lagisz M, Hector KL, Spencer HG. Comparative and meta-analytic insights into life extension via dietary restriction. *Ageing Cell* 2012; 11:401–9.
- Pae M, Nikibin S, Wu NM. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Ageing Dis* 2012;3:91–129.
- Pawelec G, Larbi A. Immunity and ageing in man: annual review 2006/2007. *Exp Gerontol* 2008;43:34–8.
- Pawelec G, McElhaney JE, Aiello AE, Derhovanessian E. The impact of CMV infection on survival in older humans. *Curr Opin Immunol* 2012;24:507–11.
- Pertovaara M, Raitala A, Lehtimäki T, ym. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality. *Mech Ageing Dev* 2006;127:497–9.
- Sauce D, Appay V. Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults? *Curr Opin Immunol* 2011;23:543–8.
- Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta* 2006;364:82–90.
- Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, ym. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev* 2012;3:404–20.
- Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 2012;24:331–41.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, ym. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179–86.
- Wang J, Geiger H, Rudolph KL. Immunoageing induced by hematopoietic stem cell aging. *Curr Opin Immunol* 2011; 23:532–6.
- Wang L, Xie Y, Zhu LJ, Chang TT, Mao YQ, Li J. An association between immunosenescence and CD4(+)CD25(+) regulatory T cells: a systematic review. *Biomed Environ Sci* 2010;4:327–32.
- Weng NP. Telomere and adaptive immunity. *Mech Ageing Dev* 2008; 129:60–6.
- Wood KL, Twigg HL, Doseff AI. Dysregulation of CD8+ lymphocyte apoptosis, chronic disease, and immune regulation. *Front Biosci* 2009;14:3771–81.