



Dr. Bilkay BAŞTÜRK¹
Dr. Sedat BOYACIOĞLU²

İMMÜN YAŞLANMA

IMMUNOSENESCENCE

ÖZ

Yaşlanma, çeşitli vücut fonksiyonlarının azalması ve yeniden şekillenmesi ile seyreden bir süreçtir. İmmün yaşlanma, immün sistem fonksiyonlarının yaşa bağlı olarak azalmasıdır. B ve T hücre alt gruplarında belirgin değişiklikler meydana gelir. Özellikle doğal immün sistemde ve kolonotipik immünitede kronik inflamasyonun baskın olduğu değişiklikler meydana gelir. Yaşa bağlı oluşan immün sistem değişiklikleri, enfeksiyon, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi hastalıkların daha sık ortaya çıkmasına neden olur. Beslenme yaşlılıkta önemli bir etkidir. Özellikle düşük kalorili beslenme sinyal iletimi ve gen ekspresyonundaki değişiklikleri içeren mekanizmalar immün yaşlanmayı geciktirebilir.

Anabtar sözcükler: İmmün yaşlanma, Beslenme, Kanser.

Yaşlanma, vücut fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir azalma ve bu arada yeniden şekillenme ile giden, doğumla ölüm arasında yerini almış karmaşık yaşam sürecinin doğal bir parçasıdır.

Son yıllarda yaşlanma sürecinin engellenmesi ve insan yaşam süresinin uzatılabilmesi amacıyla bir çok immünolojik ve genetik çalışma yapılmış ve bu çalışmalar ışığında iki temel sonuca ulaşılmıştır (1).

Birincisi, immün yaşlanmada, immün sistemin tüm bölümleri eşit olarak etkilenmemektedir. Bütün canlılarda yaygın olarak bulunan ve doğal immüniteyi oluşturan yapılar, kazanılmış (klonotipik) immüniteyi oluşturan yapılara göre daha az etkilendirirler.

İkinci önemli sonuç ise, vücudun temel savunma mekanizmalarından birisi olan inflamasyonun, yaşlılarda kronik olarak aktif halde bulunmaya başlamasıdır.

Bu sonuçlar, immün yaşlanmada yeniden yapılanma hipotezini ve immün cevabın ve savunma mekanizmasının yaşla

ABSTRACT

Aging is a complex process which is accompanied with the decline and the reshaping of different functions of the body. Immunosenescence, the progressive decline in immune function that develops with age, results from cumulative alterations in critical B and T cell subpopulations. In particular the immune system is characterized, during ageing by a remodeling of innate immunity and clonotypical immunity and by the occurrence of a chronic inflammatory process. Age associated changes in the immune system are responsible for an increased likelihood of infection, autoimmune diseases, and cancer in elderly. Nutrition have a significant impact on aging. Caloric restriction might retard aging and immunosenescence through a mechanism involving changes in signal transduction and gene expression.

Key words: Immunosenescence, Nutrition, Cancer.

ilişkili değişiklikleri ile "inflammaging" kavramını oluşturmuştur. Her iki kavramın da oluşmasındaki en büyük güç, immün sistemin yaşamın o dönemine kadar karşılaşmış olduğu antijenik yüküdür. Antijenler klonal immün yaşlanmada etkin rol oynarlar, yaşla birlikte hafıza hücre klonları genişleyip çoğalırken, naif (virgin) T hücrelerinin azalması bunun en güzel göstergesidir. Yaşlı kişilerin periferik T hücrelerinin %10-15 inden fazlasını sitomegalovirus (CMV) gibi sık karşılaşılan virusların, epitop yapılarındaki proteinlere spesifik olduğu, bunun yanı sıra CD8+ naif T hücrelerinin sayısının yaşla birlikte belirgin olarak azaldığı bilinmektedir (2). İmmün yaşlanma düzensiz bir bozulma olmayıp, aksine yeni bir oluşumun meydana geldiği bir süreçtir (1,3).

Matematiksel bir model oluşturularak yapılan çalışmada, karşılaşılan antijenik yük miktarı ve çeşitliliğinin azalması ile immün yaşlanma arasında lineer bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu da bize temizlik kurallarına uyan, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde mortalitenin nasıl azalıp, insan ömrünün

Geliş: 7/7/2004

Kabul: 19/7/2004

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Bölümü, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İletişim: Dr. Bilkay Baştürk, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Bölümü, Fevzi Çakmak Cad. 12. Sokak No:7/5
06490 Bahçelievler / Ankara

Tel: (0312) 212 68 68 /1068 • Fax.: (0312) 212 75 72 • E-mail: bilkay@superonline.com



nasil uzadığını açıklamaktadır. Artan yaşla birlikte ortaya çıkan “inflammaging” dediğimiz kronik inflamasyon, büyük olasılıkla, yaşla sıkı ilişkileri olan, kalp damar hastalıkları, şeker hastalığı, nörodejenerasyon ve demans gibi hastalıklardan sorumlu olan etkidir. Bu hastalıkların patolojisinde inflamatuvar özellikler olduğu ve morbidite ve mortaliteyi arttırdığı Yashin ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmayla ortaya konmuştur (4). Yüz yaşını aşmış kişilerde yapılan çalışmalar, pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksek plazma düzeyleri ile uyumlu polimorfik yapıların belirgin derecede az olduğu, bunun yanı sıra anti-inflamatuvar sitokinlerin yüksek salınımı ile uyumlu polimorfik yapıların belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır (5). Bu çalışmalara dayanarak “inflammaging” kavramının genetik temele dayandığı söylenebilir.

Yaşlanma ile birlikte vücuttaki tüm organlarda ve dokularda, yaşlanmanın karakteristik özelliklerinden birisi olan, DNA yapılarında mutasyon birikimleri gibi moleküler düzeyde değişiklikler oluşur. DNA dışında protein yapılarında da mutasyon birikimlerine bağlı değişiklikler meydana gelir. İstenmeyen değişikliklerin eliminasyonunda, bütün hücresel proteinlerin ve antijenik peptidlerin dönüşümünden sorumlu, multikatalitik enzim kompleksi yapısında olan proteazomlar önemli rol oynarlar (1).

Proteinler hücresel yaşlanmanın esas elamanlarıdır. Yaşlanma sürecinin en önemli özelliklerinden birisi hasarlı protein yapılarının hücre içinde birikmesidir. Özellikle oksidasyona uğramış proteinlerin, fibroblastlarda, keratinositlerde, eritrositlerde ve beyin dokusunda birikimi yaşla birlikte artmaktadır. Oksidasyona uğramış proteinlerin, ileri yaşlarda daha sık görülen, Parkinson, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda, fazla miktarlarda biriktikleri gösterilmiştir. Yaşla doğru orantılı artan bu defektif proteinlerin birikimi, proteazomların yaşa bağlı degradasyonu sonucu, protein dönüşümünün azalmasından kaynaklanmaktadır (1,6).

İmmün sistem hücrelerinin de fonksiyonlarında ve yapılarında değişiklikler saptanmıştır.

Antikor yapımı ile savunmada önemli rol oynayan B hücrelerinin, yaşlılarda, proliferasyonları normal olmasına rağmen, çok az kısmı spesifik antikor sentezleyebilir (7). Antikor yapımı normal olmasına karşın, aşı yanıtına bağlı antikor yapımı azalmıştır. Örneğin 40 yaş altındaki kişiler hepatit B aşısına %95 oranında koruyucu antikor cevabı verirken, bu oran 65 yaş üzerindeki kişilerde %70 oranına düşer (3). Peyer plaklarındaki plazma hücrelerinden sentezlenen immünglobülin-A (IgA) farklılaşmasında da yaşa bağlı değişiklikler oluşur. Bu değişikliklerin oluş mekanizması tam bilinmemesine rağmen, yaşlılarda, intestinal sistemin enfeksiyon hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalite oranının yüksek olması, mukozal yaşlanmaya bağlanmaktadır (8).

Yaşlılarda B hücreleri tarafından sentezlenen antikorlar genellikle anti-nükleer antikorlar ve anti- IgG yapısındaki otoantikorlardır. B hücrelerinin, otoantikor üretiminden sorumlu bir alt grubu olan, B1 (CD5+) hücreleri yaşlılarda gençlere göre daha fazla bulunur. Genç grupta ise yabancı antijenlere karşı antikor oluşturan CD5- B hücre grubu daha fazladır (9). Otoantikor yapımının fazla olmasına rağmen, yaşlılarda, immün sistemin efektif ve tüm fonksiyonları ile birlikte çalıştığı otoreaktivite durumundan kaynaklanan, otoimmün hastalıklar beklenenden daha azdır. B hücreleri ile immün sistemin diğer

effektör hücre grubu olan T hücrelerinin ilişkisi, T hücrelerinde de oluşan değişiklikler nedeni ile bozulmuştur (3,9).

Somatik hücrelerde olduğu gibi, T hücrelerinin de çoğalma potansiyelleri sınırlıdır. T hücreleri yaşam süresi ve çoğalma kapasitesi ile ilişkili olan telomeraz seviyesini yükseltme yeteneğine sahiptir ve böylece kendi yaşam sürelerini uzatabilirler, bu nedenle bir T hücrenin kaç hücre siklusu tamamlayabildiği bilinmemektedir. Bununla birlikte tekrarlayan bölünmelerden sonra hücresel yaşlanma sürecine girerler. Hücresel yaşlanma üç ana özellik gösterir.

- 1- Hücre fonksiyonlarında değişiklik meydana gelir ve yüksek miktarlarda inflamatuvar sitokin salgılanır (1,3).
- 2- Telomer bölgesinde kısalma oluşur ve proliferasyon durur. Telomer kısalması 40 yaşında başlar 65 yaşından sonra bir plato çizerek sabit kalır (1).
- 3- Yaşlanan hücrelerde Fas/FasL, Bax, Bcl-2 ve p53 gibi apoptozis parametrelerinin azalması hücreleri apoptozise dayanıklı hale getirir (10,11).

Bu değişikliklerin yanı sıra hafıza T hücrelerinde fenotipik değişiklikler de meydana gelir. Bu fenotipik değişikliklerin en çok bilineni, CD8+ T hücrelerinde daha fazla olmakla birlikte, CD4+ T hücrelerinde de, yaş artışına bağlı olarak, CD28 yüzey molekülünün kaybıdır. Oluşan CD8+CD28- ve CD4+CD28- hücreler otoreaktif hücreler olup başta interferon gama (IFN-γ) olmak üzere yüksek miktarlarda inflamatuvar sitokin üretme yeteneğine sahiptir. B hücreler kronik enfeksiyon ve kronik inflamatuvar hastalık durumlarında sıklıkla saptanırlar (1,2,7).

Vücudun kendinden olanı tanımayıp, reaksiyon vermesini engelleyen self tolerans mekanizmasının tetiklenmesi ve çalışmasının sürdürülmesi için immün sistemin ve onun hücresel komponentlerinin normal fonksiyonlarını devam ettirmesi gerekir. Yaşlanma ile birlikte oluşan değişikliklere bağlı olarak self toleransın yetersiz kalması beklenen bir sonuçtur.

Yaşlanma sürecinin uzatılması ve bu dönemin daha sağlıklı geçirilebilmesi amacıyla bir çok deneysel çalışma yapılmaktadır. Yenidoğan farelerden alınıp yaşlı farelere transplante edilen timus lobları ve kemikliği kök hücreleri ile immün fonksiyonların genç fareler kadar iyileşebileceği, ayrıca antioksidanların yemlerine katılmasıyla, düşük kalorili beslenme rejimi ile ve vitamin B6, B12, folik asit, demir ve özellikle çinko gibi mikronütrientlerin diyetle eklenmesi ile de yaşa bağlı immünojenik, biyolojik ve patolojik değişiklikleri geciktirdiği ortaya konmuştur (1, 12,13,14).

Yapılan çeşitli çalışmalarla, tüm alanları incelenmekte olan yaşlılık döneminde hala pek çok bilinmeyen ve araştırılması gereken konu vardır.

Yaşlılık bilimi ile uğraşanların “organizmanın yaşam yeteneğinde azalma” olarak tanımladıkları ve ne zaman başladığını tam olarak bilemediğimiz yaşlanma sürecinde, hepimizin en iyi bildiği tek konu, yaşlanmanın, hayatın bittiği noktada sonuçlandıdır.

KAYNAKLAR

1. Mishto M, Santoro A, Bellavista E, Bonafe M, Monti D, Franceschi C. Immunoproteasomes and immunosenescence. Ageing Res Rev 2003; 2: 419-32.
2. Khan N, Shariff N, Cobbold M, Bruton R, Ainsworth JA, Sinclair AJ, Nayak L, Moss PA. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly



- individuals. *J Immunol* 2002;164:1984-1992
3. Kılıçturgay K. *İmmünoloji* 2003, 3.baskı, Bursa, Nobel&Güneş, 2003;pp 421-426.
 4. Yashin AI, Ukraintseva SV, De Benedictis G, Anisimov VN, Butov AA, Arbeev K, Jdanov DA, Boiko SI, Begun AS, Bonafe M, Franceschi C. Have the oldest old adults ever been frail in the past? A hypothesis that explains modern trends in survival. *Gerontol* 2001;10: 432-442
 5. Bonafe M, Oliveri F, Cavallone L, Giovenetti S, Marchigiani F, Cardelli M, Pieri C, Marra M, Antoncelli, Lissa R, Rizzo MR, Paolisso G, Monti D, Franceschi C A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol*. 2001;31: 2357-2361
 6. Fraker PJ, Lill-Elghanian DA. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8: 56-63.
 7. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ. Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis. *Exp Gerontol*. 2003; 38: 833-41.
 8. Schmucker DL, Owen RL, Outenreath R, Thoreux K. Basis for the age-related decline in intestinal mucosal immunity. *Clin Dev Immunol*. 2003;10: 167-72.
 9. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Scialabba G, Candore G, Lio D, Motta M, Malaguarnera M, Caruso C. B cells in the aged : Cd27, CD5, and CD40 expression. *Mech ageing Dev* 2003; 124: 389-393
 10. Yokoyama T, Du J, Kawamoto Y, Suzuki H, Nakashima I. Inhibition of Fas-mediated apoptotic cell death of murine T lymphocytes in a mouse model of immunosenescence in linkage to deterioration in cell membrane raft function. *Immunology*. 2004; 112: 64-71.
 11. Sainz RM, Mayo JC, Reiter RJ, Tan DX, Rodriguez C. Apoptosis in primary lymphoid organs with aging. *Microsc Res Tech*. 2003; 62: 524-39.
 12. Fraker PJ, Lill-Elghanian DA. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8: 56-63.
 13. Pahlavani MA. Influence of caloric restriction on aging immune system. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8: 38-47.
 14. Ahluwalia N. Aging, nutrition and immune function. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8: 2-6.