

Veränderungen des Immunsystems im Alter

Autor: Dr. Birgit Weinberger

Institut für Biomedizinische Altersforschung, Österreichische Akademie der
Wissenschaften, Innsbruck

Adresse:

Dr. Birgit Weinberger

Institut für Biomedizinische Altersforschung

Rennweg 10

6020 Innsbruck

Austria

Tel: +43-512-583919-13

Fax: +43-512-583919-8

e-mail: birgit.weinberger@oeaw.ac.at

Abstract

Viele Infektionskrankheiten treten bei älteren Menschen häufiger auf und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu charakteristischen Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, die als Immunseneszenz bezeichnet werden. Funktionelle Defizite in Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und natürlichen Killerzellen, sowie Veränderungen in der Zusammensetzung des T- und B-Zell-Repertoires führen zu einer Abnahme der Immunfunktion.

Als Folge immunologischer Veränderungen, der sogenannten Immunseneszenz, tritt bei älteren Menschen eine Reihe von Infektionskrankheiten häufiger auf und ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Als Beispiele sind dabei Herpes zoster, Influenza, Pneumonien, Harnwegsinfekte und Infektionen der Haut zu nennen [1]. Die Immunantwort nach Impfungen ist bei älteren Menschen häufig beeinträchtigt. Für verschiedene Impfstoffe wie z.B. Influenza, Hepatitis A, Hepatitis B und FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) wurde gezeigt, daß die spezifischen Antikörpertiter nach der Impfung bei älteren Personen niedriger sind als bei jungen Erwachsenen [2]. Außerdem sinkt die Konzentration impfinduzierter Antikörper bei älteren Menschen schneller wieder ab [3].

Altersbedingte Veränderungen des angeborenen Immunsystems

Die Funktion der meisten Zellen des angeborenen Immunsystems verschlechtert sich im Alter [4]. Die Effektivität der Phagozytose von Bakterien durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten, sowie die Fähigkeit dieser Zellen phagozytierte Erreger zu eliminieren, nehmen ab. Veränderungen in der Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen führen dazu, daß auch die Präsentation von prozessierten Antigenen via Makrophagen im Alter verringert ist. Natürliche Killerzellen älterer Personen produzieren nach Aktivierung weniger Zytokine und Chemokine. Außerdem verringert sich mit zunehmendem Alter ihre Zytotoxizität, so daß infizierte Körperzellen weniger effektiv eliminiert werden.

Diese funktionellen Defizite des angeborenen Immunsystems führen dazu, daß Pathogene nicht effektiv eliminiert werden. Es kommt deshalb zu einer chronischen Aktivierung des angeborenen Immunsystems und in Folge zu subklinischen entzündlichen Prozessen, die als „inflamm-aging“ bezeichnet werden [5] und durch erhöhte Konzentrationen von IL-6, TNF- α und IL-1 β gekennzeichnet sind. Diese

Entzündungsreaktionen können zur Entstehung von alters-assoziierten Erkrankungen, wie z.B. Osteoporose, Atherosklerose und neurodegenerativen Erkrankungen beitragen.

Altersbedingte Veränderungen des adaptiven Immunsystems

Obwohl die Zahl der T-Zellen während des gesamten Lebens nahezu unverändert bleibt, kommt es mit zunehmendem Alter zu gravierenden Veränderungen in der Zusammensetzung des T-Zell-Kompartments. Der prozentuale Anteil naiver T-Zellen wird deutlich geringer. Einer der Gründe dafür ist die Involution des Thymus, des Organs in dem T-Vorläufer-Zellen zu naiven T-Zellen reifen. Bereits früh im Leben wird funktionelles Thymusgewebe durch Fett ersetzt, so daß im mittleren Erwachsenenalter kaum mehr funktionelles Gewebe zu finden ist und die Produktion reifer, naiver T-Zellen fast vollständig zum Erliegen kommt. Phänotypisch naive T-Zellen (CD45RA+CD28+) alter Personen weisen außerdem veränderte funktionelle Merkmale, wie z.B. verkürzte Telomere und ein verringertes T-Zell-Rezeptor-Repertoire auf. Dies deutet darauf hin, daß diese Zellen bereits proliferiert haben und funktionell nicht mehr vollständig naiv sind. Die Zahl von hochdifferenzierten Effektor-T-Zellen mit stark verkürzten Telomeren und einem sehr eingeschränkten T-Zell-Repertoire, das durch einzelne expandierte Klone dominiert wird, nimmt im Alter zu. Chronisch-latente Infektionen, insbesondere mit dem Zytomegalovirus (CMV) können altersbedingte Veränderungen des T-Zell-Kompartments beschleunigen und verstärken. Seneszente CD4⁺ T-Helfer-Zellen sind in ihrer Kapazität B-Zellen zu stimulieren und dadurch die Produktion von Antikörpern zu induzieren eingeschränkt [6].

Auch die Zahl naiver B-Zellen nimmt im Alter ab, wodurch es zu einer Reduktion der Diversität der Antikörper kommt. Hochaffine Antikörper werden in der Regel nach

somatischer Rekombination und „Isotype-switch“ zu IgG-Isotypen gebildet. Bei beiden Prozessen kommt es im Alter zu Defiziten, die für eine schwächere und weniger affine Antikörper-Antwort bei älteren Menschen verantwortlich sind [6].

Altersbedingte Veränderungen des kutanen Immunsystems

In der Haut findet man neben T-Zellen und Makrophagen auch spezialisierte dendritische Zellen, die als Langerhans-Zellen bezeichnet werden. Sie phagozytieren Antigene in den oberen Hautschichten, differenzieren und transportieren über die Lymphbahnen diese Antigene zu den lokalen Lymphknoten. Dort interagieren die Langerhans-Zellen mit T-Zellen und induzieren so eine adaptive Immunantwort. Die Zahl von Langerhans-Zellen in der Haut, sowie deren Fähigkeit zu den Lymphknoten zu migrieren nimmt im Alter ab. Daten aus Mausmodellen deuten darauf hin, daß es mit zunehmendem Alter zu weiteren, funktionellen Defiziten der Langerhans-Zellen kommt. Allerdings ist kaum untersucht, ob dies auch für den Menschen zutrifft [7].

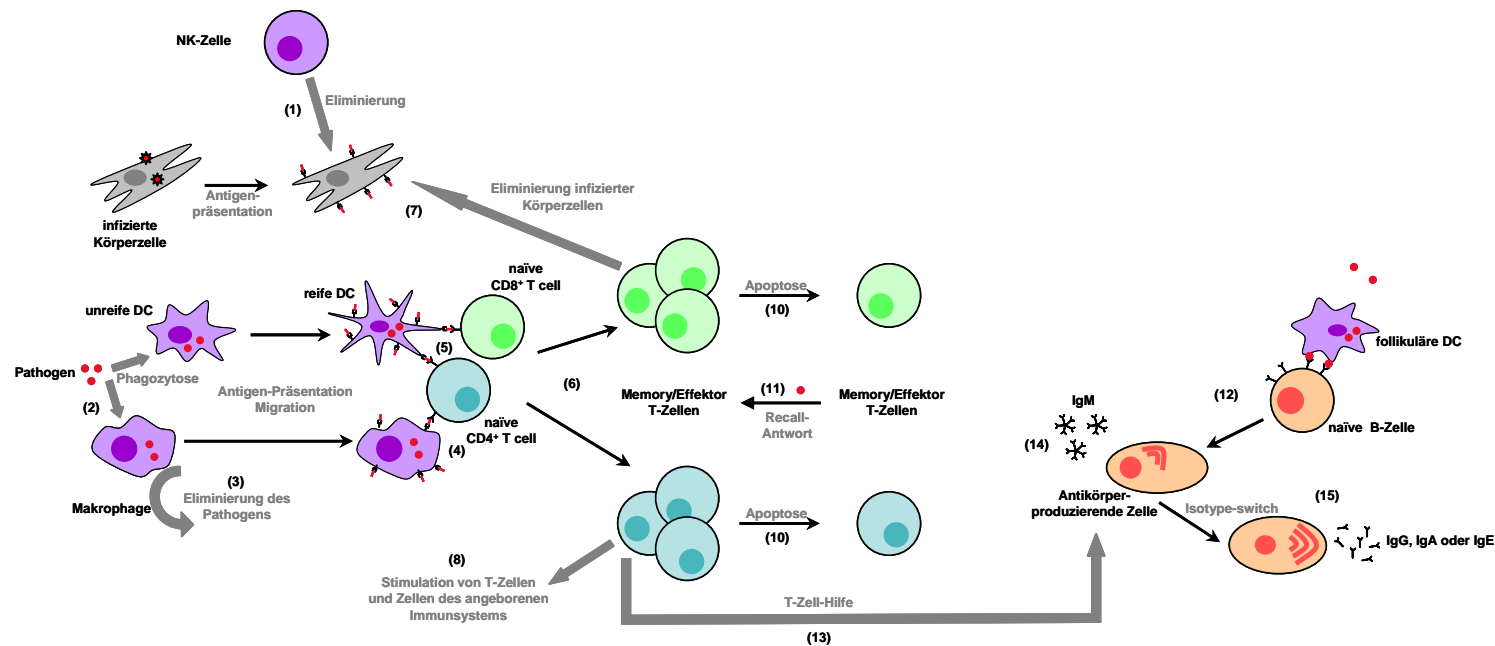
Reference List

1. Gavazzi, G and Krause, KH. Ageing and infection. *Lancet Infect.Dis.* **2002**; 2:659-666.
2. Herndler-Brandstetter, D, Cioca, DP, Grubeck-Loebenstein, B. Immunizations in the elderly: do they live up to their promise? *Wien.Med.Wochenschr.* **2006**; 156:130-141.
3. Hainz, U, Jenewein, B, Asch, E, Pfeiffer, KP, Berger, P, Grubeck-Loebenstein, B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* **2005**; 23:3232-3235.
4. Gomez, CR, Boehmer, ED, Kovacs, EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* **2005**; 17:457-62.
5. Franceschi, C, Bonafe, M, Valensin, S et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **2000**; 908:244-254.
6. Linton, PJ and Dorshkind, K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* **2004**; 5:133-9.
7. Shurin, MR, Shurin, GV, Chatta, GS. Aging and the dendritic cell system: implications for cancer. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* **2007**; 64:90-105.

Legende:

Abbildung 1

Schematische Darstellung des Immunsystems und alters-assoziierte Veränderungen.



<p>Natürliche Killerzellen (NK) erkennen infizierte Körperzellen, die dann eliminiert werden (1). Makrophagen und neutrophile Granulozyten erkennen extrazelluläre Fremdantigene (z.B. Bakterien), phagozytieren (2) und eliminieren (3) diese. Makrophagen prozessieren Fremdantigene und präsentieren diese im Lymphknoten im Kontext von MHC-II-Molekülen an T-Zellen (4). Dendritische Zellen (z.B. Langerhans-Zellen der Haut) nehmen Antigen auf und transportieren sie zu den Lymphknoten, wo sie als Komplex mit MHC-I- und-II-Molekülen an T-Zellen präsentiert werden (5).</p>	<p>Nach Antigenkontakt proliferieren und differenzieren naive T-Zellen zu Memory- und Effektor-T-Zellen (6). CD8+ cytotoxische T-Zellen erkennen und eliminieren infizierte Körperzellen (7). CD4+ Helfer-T-Zellen stimulieren die Proliferation und Aktivierung von T-Zellen und Zellen des angeborenen Immunsystems (8). Außerdem ist CD4+ T-Zell-Hilfe für die Produktion von Antikörpern essentiell. Nach der Eliminierung des Pathogens wird der Großteil der Effektor T-Zellen apoptotisch (10). Dauerhaft im Körper verbleibende Memory- und Effektor-T-Zellen garantieren eine effektive Recall-Antwort bei erneutem Kontakt mit dem selben Antigen (11).</p>	<p>Naive B-Zellen proliferieren und differenzieren nach Antigen-Kontakt zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen (12). Für die effektive Stimulation einer hochaffinen Antikörper-Antwort ist T-Zell-Hilfe durch CD4+ T-Zellen erforderlich (13). Zunächst werden IgM-Antikörper produziert (14). Durch somatische Rekombination kommt es zum „Isotype-switch“ und zur Produktion von anderen, in der Regel höher affinen Antikörper-Klassen (IgG, IgA, IgE, [15]).</p>	Funktionen des Immunsystems
<ul style="list-style-type: none"> ↓ cytotoxische Kapazität von NK-Zellen ↓ Bindung, Phagozytierung und Eliminierung von Pathogenen durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten ↓ Präsentation von Antigenen durch Makrophagen ↓ Zahl von Langerhans-Zellen in der Haut ↓ Migration von Langerhans-Zellen zu den Lymphknoten 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Zahl der naiven T-Zellen ↑ Zahl differenzierter Effektor-T-Zellen ↓ T-Zell-Hilfe für Antikörper-Produktion 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Zahl der naiven B-Zellen ↓ Isotype-switch ↓ Affinität der Antikörper 	Alters-assoziierte Veränderungen