

STAREA SISTEMULUI IMUN ÎN SENESCENTĂ

Eugen DUDNIC, Ecaterina PALADI, Liuba BUDEANU

Catedra Biologie Umană și Animală

As the human body enters old age, the ability to fight off infection and other health problems diminishes significantly. The immune system, which is responsible for fighting infection, simply does not function as efficiently in older adults as in younger people.

Sistemul imun, reprezentat la nivelul întregului organism, parte integrantă a sistemului de control, este în contact cu toate celulele, țesuturile și sistemele organice. Scăderea capacității individului de adaptare la stresul mediului înconjurător se explică fiziologic și prin incapacitatea de menținere a homeostaziei [1].

De aceea, cercetările efectuate în gerontologie, care au încercat să elucideze mecanismul sau mecanismele răspunzătoare de dereglările homeostaziei, precum și metodele de combatere a bolilor, s-au dirijat spre sistemul imun. Constatarea a fost că unele funcții ale acestuia scad cu vârsta. Motivele au fost, pe de o parte, universalitatea acestui sistem și, pe de alta, faptul că modificările acestuia se răsfrâng asupra altor sisteme. Pe măsura afectării capacității sistemului imun, incidența infecțiilor, bolilor autoimune și a celor prin complexe imune, precum și a neoplaziilor crește, ca, de exemplu, la nou-născuții imunodeficienți și la adulții imunosupresați. Dovezi evidente care leagă integritatea imună afectată de boală sunt acelea ce pot demonstra că bolile pot fi prevenite și chiar inversate. Apariția imunodeficienței și autoimunității la șoarecii nou-născuți timectomizați și genetic susceptibili este oprită din evoluție sau reversată prin reconstituirea cu grefe timice sau splenice de la animal tânăr, singenic [2].

Sistemul imun poate fi analizat atât din punct de vedere celular, cât și molecular, oferind posibilități pentru manipularea experimentală. Studii numeroase au fost dedicate funcției imune, relației sale cu îmbătrânirea, influenței factorilor exogeni și endogeni asupra acesteia, pe de o parte, și relației sistemului imun cu patologia de vârstă, pe de alta, în sensul celor menționate mai sus. Până în prezent, cele mai bune dovezi au fost aduse de cercetările experimentale efectuate în special pe șoareci genetic susceptibili, la care au putut fi întârziate sau chiar prevenite afecțiunile consumptive prin reconstituire cu grefe cu celule tinere – splenice sau timice [3].

Importanța acordată sistemului imun în relația sa cu senescența a dus la apariția de teorii imunologice de sine stătătoare. Astfel, în 1959 M. Burnet a formulat ipoteza, conform căreia la baza fenomenului de îmbătrânire există un proces autoimun. Cauza ar fi reprezentată de o „involuție” a organismului vârstnic, de fenomenele legate de supravegherea imună, traduse prin apariția de clone interzise, capabile să agreseze imunologic țesuturile [4]. Referitor la neoplazii, Burnet susține că creșterea necontrolată a unor clone de celule ar putea fi datorată incompetenței mecanismelor de supraveghere imunologică, în special a celei T dependente. Însă, această ipoteză a fost revizuită, pentru că marea majoritate a tumorilor spontane este lipsită de antigene de membrană care să fie recunoscute de limfocitele T [5].

Teoria imunologică a îmbătrânirii, deși nu este complet demonstrată, se bazează pe o serie de observații experimentale și clinice care indică tulburări ale răspunsului imun la vârstnici. Experimental, s-a demonstrat că îmbătrânirea poate fi influențată prin hipofizectomie [6]. S-a analizat relația stress – hipotalamus – imunitate, precum și implicațiile reciproce dintre timus și alte glande endocrine. S-a arătat că îmbătrânirea în sine este răspunzătoare pentru declinul imunitar, atât pe linia imunității mediate celular, cât și în sectorul creșterii ratei de producere de autoanticorpi. Însă, și manifestările patologice care însoțesc frecvent senescența, cum sunt neoplaziile sau infecțiile, pot afecta statusul imun, astfel încât imunodeficiența este exagerată, în același rând factorii externi [7].

S-a sugerat ideea că anumite modificări ale sistemului imun pot fi în realitate de protecție și de prelungire a vieții, adaptative și dezadaptative. Rămâne totuși neclară problema dacă disfuncția sistemului imun legată de vârstă este consecința doar a alterărilor de vârstă ale întregului organism sau, invers, dacă modificările sistemului imun legate de vârstă produc modificări ale altor organe [8]. La mamifere există dovezi că sistemul neuroendocrin și timusul se influențează reciproc ca maturare în ontogenie și în perioada perinatală [9].

Există un acord unanim că, până la pubertate, diferite stadii ale organismului parcurg o evoluție programată genetic. Însă, după maturizarea sexuală există două posibilități fundamentale:

- atât perioada reproductivă, cât și procesul de îmbătrânire sunt genetic programate *sau*
- programul de dezvoltare se termină într-un anumit punct de maturizare sexuală. În acest caz, durata perioadei reproductive va fi determinată de gradul de perfecțiune a sistemelor homeostatice ale organismului [10].

Până în prezent, ambele posibilități rămân valabile, iar elucidarea lor rămâne una din provocările adresate gerontologiei. Studii privind durata maximă de viață animală, precum și alte dovezi, au condus la ipoteza că MHC (complexul major de histocompatibilitate) poate domina majoritatea genelor importante în determinarea acesteia. De menționat că un număr de caracteristici endocrine este influențat de MHC [11].

Ca și în alte domenii ale cercetării gerontologice, cercetarea modificărilor imune care apar în studiul senescenței se confruntă cu numeroase variabile care trebuie luate în considerație, și anume:

- factorii de variabilitate individuală și ai ritmului de îmbătrânire;
- vârsta în sine cu diferențe notabile între 60-74 de ani față de 75-90 de ani în care începe efectul de supraviețuire care se prelungește la populația longevivă, insuficient studiată;
- diferențe individuale în gradul de afectare patologică;
- terapia plurimedicațională folosită de vârstnici ș.a.

De aici decurg multiplele controverse din imunologia senescenței, existând totuși numeroase date care pot fi considerate ca demonstrate, precum scăderea numărului absolut de celule stem hematopoietice, numărul celulelor T în ganglionii limfatici, splină și sângele periferic, diminuarea hipersensibilității întârziate cutanate, citotoxicității și rezistenței la celulele tumorale pe fondul creșterii numărului de autoanticorpi, proliferării ganglionare limfatică și monoclonalității specifice. Categoriile de vârstnici care au fost și sunt folosiți pentru studiul sistemului imun sunt cei independenți funcțional, cu boli cronice necomplicate și fără impact imun evident, vârstnici spitalizați sau instituționalizați [12].

Rămâne încă neclară relația dintre prevalența crescută a autoanticorpilor și incidența reală, precum și patogenia bolilor autoimune la vârstnici. Deși nu s-a constatat nici o legătură între prezența autoanticorpilor fără specificitate de organ și bolile autoimune la vârstnici, anumite afecțiuni autoimune legate de vârstă sunt asociate prevalenței crescute a autoanticorpilor serici cu o specificitate de organ. Rolul acestor anticorpi poate fi fiziologic, cum este al autoanticorpilor eritrocitari, care apar pe măsura realizării duratei de viață a eritrocitelor de 130 zile, chiar și la tineri apărând antigenul de suprafață de senescență [13].

Potrivit unei opinii, infecțiile receptoare pot induce o boală autoimună prin mecanisme de mimetism microbian [14]. Un alt mecanism implică alterarea biochimică celulară sau expunerea fizică a antigenului normal sechestrat fără relație cu sistemul imun, produs de un proces inflamator secundar infecției. Un exemplu în acest sens este legat de prezența în ser a autoanticorpilor antineuronali care nu au acces intracerebral, dar în cazul afectării barierei hematoencefalice pot produce leziuni neuronale [12,15].

Insuficiența supravegherii imune susținută de unii autori ar explica exprimarea neoplaziilor și susceptibilitatea la infecții, care apare cu vârsta, cauză frecventă de deces, poate fi legată de modificările din sistemul imun din senescență [12,16]. Rămân încă controversate și insuficient demonstrate multe întrebări asupra relației îmbătrânire – sistemul imun. Mecanismele homeostatice sunt considerate ca având un rol fiziologic în îmbătrânirea normală, cum ar fi clearance-ul imun al hematiilor îmbătrânite, precum și al altor molecule alterate apărute ca rezultat al îmbătrânirii și al diverselor leziuni. Este posibil ca unele modificări ale sistemului imun, care apar cu vârsta, să fie realitate de protecție și de prelungire a vieții și este posibil ca încercarea de a aduce acest sistem la funcția adultă să fie nocivă.

Referințe:

1. Kay M.M. Immunobiology of aging. - Oxford: Pergamon Press, 1985, p.97.
2. Ibidem.
3. Chandar R.K. Nutrition – Immunity – Infection interaction in old age. - Oxford: Pergamon Press, 1985, p.87.
4. Burnet M. Immunological surveillance. - Sydney: Pergamon Press, 1970.
5. Allegra A., Arcuri A., Corica F. Immunita e senescenza: ruolo della neuroendocrinoimmunologia // Giorn. Geront. - 1990. - S.38. - P.179.

6. Comsa J., Leonhardt H., Wekerle H. Hormonal coordination in the immune response // *Physiol. Biochem. Pharmacol.* - 1982. - Vol.92. - P.115.
7. Ibidem.
8. Beregi E., Rajczy K. Aging of the immune system // *Cytobiologische Revue.* - 1986. - Vol.3. - P.123-127.
9. Goya R.G. Hormones, genetic program and immunosenescence. // *Exp. Clin. Immunogenet.* - 1992. - Vol.9. - P.188-194.
10. Ibidem.
11. Ivany P. Some aspects of the H₂ system, the MHC in the mouse // *Proc. R. Soc. Lond.* - 1978. - P.117-158.
12. Fillit H., Meyer M., Bona C. Immunology of aging. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992, p.71.
13. Kay M.M. Op.cit.
14. Oldstone M.B.A. Molecular mimicry: cross reactivity between microbes and host proteins as a cause of autoimmunity. - Berlin: Springer Verlag, 1989, p.68.
15. Nandy K., Nandy L.K. Immunological and autoimmune phenomena in senile brain disease. - New York: Academic Press, 1986, p.167.
16. Adler W.A., Nagel J.E. Clinical immunology. - New York: McGraw - Hill Book Inc., 1985. - 413 p.

Prezentat la 08.02.2008