ΕΛΛΗΝΟΓΕΡΜΑΝΟΣ

ΑΥΤΟΝΟΟΥΜΕΝΟΣ ΑΛΕΚΙΠΕΔΙΑΔΗΣ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
026000200270

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος

ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αύ. εισ.: 764 200

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ημερομηνία αίτησης : 19/ 12 / 97
Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 122/ 12-1-88

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
Επιβλέπων
Χαράλαμπος Μουτσόπουλος,Καθηγητής Παθολογίας- Ρευματολογίας
Μέλη
Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας
-Αντιγόνη Σιαμοπούλου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής.

Ημερομηνία ορισμού θέματος :27/01/ 1998
Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής : 03 / 11 / 2005

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
Μουτσόπουλος Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθοφυσιολογίας, μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας,μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Κωνσταντόπουλος Σταύρος, Καθηγητής Πνευμονολογίας, μέλος Επταμελούς Εξεταστικής επιτροπής
Σιαμοπούλου-Μαυρίδου Αντιγόνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Ιωαννίδης Ιωάννης, Καθηγητής Υγιεινής, μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Η Διδακτορική Διατριβή εγκρίθηκε με το βαθμό : « ΑΡΙΣΤΑ »

Η Γραμματέας της Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλά

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ

ΣΤΟΥΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ ΜΟΥ:

Χ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟ
Α. ΔΡΟΣΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΑΝ ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία μου αυτή συνόδευσε τα πρώτα χρόνια της εξειδίκευσής μου στη Ρευματολογία υπο την καθοδήγηση του δασκάλου μου διακεκριμένου ερευνητού και ιατρού καθηγητή κ. Χ.Μ. Μουτσόπουλου.

Η διαπραγμάτευση με το θέμα: Συχνότητα αυτοαντισωμάτων σε υγιή-υπερήλικα πληθυσμό με έφερε κοντά στο εργαστήριο Ανοσολογίας, οπου η εξεικοίωση με τις εργαστηριακές τεχνικές (νεφελομετρία, αντίθετη ανοσοηλεκτροφόριση, ανοσοδιάχυση, έμμεσος ανοσοφθορισμός, ELISA) μου επέτρεψαν να κατανοήσω καλύτερα την ανοσολογία και την κλινική Ρευματολογία.

Επαγωγός,καταλύτης και εμπνευστής στην όποια πτωχή δική μου προσπάθεια γαι κατανόηση της κλινικής Ρευματολογίας, και ανοσολογίας παράλληλα με τα πρώτα βήματα ερευνιτικής προσπάθειας στο εργαστήριο αυτοάνοσων νοσημάτων, στάθηκε ο δάσκαλος και πνευματικός μου πατέρας καθηγητής Χ. Μουτσόπουλος με την ευρεία γνώση, την κριτική του στάση, την παρότρυνση και τη στοργή του.

Απο τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής καθηγητές κ. κ. Επαμ. Τσιάνο, Στ. Κωνσταντόπουλο, Αλ. Δρόσο, Αντ. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου, Μ. Ελισάφ, Ιωάν. Ιωαννίδη γαι τις πολύτιμες συμβουλές τους.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Ιωάννη Ιωαννίδη για την καθοριστική βοήθειά του για πραγματοποίηση και δημοσίευση της δεύτερης εργασίας του ειδικού μέρους : Αξιολόγηση της σχέσης των αυτοαντισωμάτων με θνησιμότητα σε υπερήλικα άτομα : Μια πληθυσμιακή μελέτη.

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθειά μου ευγνωμοσύνη στους καθηγητές Αλέξανδρο Δρόσο, Φωτεινή Σκοπούλη, Θανάση Τζιούφα, Παναγιώτη Βλαχογιαννόπουλο και Μάνο Μανουσάκη γιατί είχα την ευτυχία να μοιραστώ τις επιστημονικές τους αναζητήσεις και να αισθανθώ την αμέριστη συμπαράστασή και φιλία τους. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον καθηγητή Μάνο Μανουσάκη που επίσης έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην ολοκλήρωση και δημοσίευση της πρώτης εργασίας του ειδικού μέρους: Διαλυτοί υποδοχείς ιντερλευκίνης- 2 και αυτοαντισώματα στον ορό υγιών-υπερηλίκων ατόμων.

Θα ηταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω εγκάρδια τους συναδέλφους και φίλους στο εργαστήριο κλινικής ανοσολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Λουκία Ζέρβα, Πάνο Κατσίκη, Γιώργο Γερμανίδη, Ειρήνη Θούα, Καίτη Παυλίτου αλλά προπάντων την παρασκευάστρια Κλεοπάτρα Γκαραλέα οι οποίοι δεν εφείδοντο του χρόνου και της επιμονής τους να με διδάξουν και βοηθήσουν στη διεξαγωγή των πειραμάτων και που με τη φιλία τους, την ανταλλαγή σκέψεων και τη συνεργασία τους δημιούργησαν ενα γόνιμο περιβάλλον για ερευνητικές αναζητήσεις.

Τέλος ευχαριστώ τον ιατρό και εκλεκτό φίλο Ανδρέα Γουλέ γαι την αμέριστη βοηθειά του και τις συμβουλές του καθώς επίσης την συζυγό μου Κ. Σταυροπούλου και την κόρη μου Π. Σταυροπούλου για την ευανάγνωστη αντιγραφή των χειρογράφων μου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 1

	ΣΕΛΙΔΑ
ΓΗΡΑΝΣΗ:	3
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ	5
Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΕΙΣΑΓΩΓΗ)	7
ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ	9
Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ	11
ΘΥΜΟΣ	13
ΑΘΩΑ (NAIVE) Τ-ΚΥΤΤΡΑ	15
Τ-ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΟΙ: ΜΟΡΙΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ	15
Τ-ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ, ΠΟΙΚΙΛΟΜΟΡΦΙΑ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ	17
Β-ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ (ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ-ΠΟΙΟΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ)	19
ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	23
ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ	25
ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ	29
ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ	31
ΤΕΛΟΜΕΡΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ	33
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΗΡΑΝΣΗΣ	35
ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ	37
ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	39
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗΣ	41
ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΒΙΟΤΗΤΑ	43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 2

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗΣ	49
Α. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	49
Β. ΕΜΒΟΛΙΑ	51
Γ. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ (ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ)	53
Δ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ	55
Ε. ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ	57
ΣΤ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	61
1. ΣΥΣΤΗΜ. ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ	61
2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGRENS	62
3. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (RA)	62
4. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS)	63
5. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ	64
Η. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ	65

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 68
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ 69

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 1

- ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-2 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΟΡΟΥ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ 73

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 2

- ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ «ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ» 95
- ΣΧΟΛΙΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 103
- ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΓΓΛΙΚΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ 105
- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 107

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ι. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ

- Τα κύρια χαρακτηριστικά του ανοσολογικού συστήματος ειναι :
  1. **Ικανότητα διάκρισης ιδίων απο ξένα.**
  2. **Ειδικότητα.**
  3. **Μνήμη.**
- Το ανοσολογικό σύστημα κατα τη διάρκεια του βίου υφίσταται διαρκώς μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές.
- Η ανοσολογική απόκριση παρουσιάζει το μέγιστο της λειτουργίας της κατα την εφηβεία με σταδιακή μείωση στη συνέχεια (ανοσογήρανση).
- Δυο εκ πρώτης οψεως αντιφατικά φαινόμενα συνυπάρχουν στην ανοσογήρανση:
  1. Ελάττωση ανοσολογικής απόκρισης σε εξωγενή αντιγόνα με διευρυμένη την ειδικότητά της.
  2. Παραγωγή αυτοαντισωμάτων (αύξηση κυτταρικής και χυμικής αυτοανοσίας.)

ΙΙ. ΑΥΞΗΣΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ-ΑΥΤΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΟΣ

- Η εξαρτώμενη απο ηλικία αύξηση αυτοανοσίας-αυτοδραστικότητας οφείλεται σε :
  1. Φυσιολογική απόκριση σε αυτοαντιγόνα τα οποία εχουν βιοχημικά τροποποιηθεί απο την δια βίου έκθεση σε ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων και σε προ-μετα-μεταφραστικές αλλαγές των πρωτεϊνών (γήρανση πρωτεϊνών).
  2. Ανοσορρυθμιστικές διαταραχές σχετιζόμενες με ηλικία (μείωση αναλογίας αθώων προς μνημονικά-δραστικά Τ-λεμφοκύτταρα, περιορισμένο Τ-κυτταρικό ρεπερτόριο, προφγεγμονώδες προφίλ κυτταροκινών, ολιγο-πολυκλωνική ενεργοποίηση Β – λεμφοκυττάρων, ελάττωση της κατασταλτικής Τ- κυτταρικής δραστηριότητος).
- Η αυξημένη κυτταρική και χυμική αυτοανοσία στο γήρας δεν συνεπάγεται οπωσδήποτε αυτοάνοσο νόσημα.

<u>ΙΙΙ. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΤΙΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ</u>

- Γενική έκπτωση κυτταρικής και χυμικής ανοσολογικής απόκρισης (**<u>Λοιμώξεις, Νεοπλασίες).</u>**
- Ελάττωση ικανότητος για διάκριση ανάμεσα σε ιδιο και ξένο (**<u>Αυτοανοσία).</u>**
- Ελάττωση ειδικότητος (**<u>Λοιμώξεις, Νεοπλασίες).</u>**
- Απώλεια ανοσολογικής μνήμης (**<u>Λοιμώξεις, Αποτυχία εμβολιασμών).</u>**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 1

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΗΡΑΝΣΗ

Η Βιολογική Διεργασία Γήρανσης

Η Γήρανση αποτελεί το πλέον οξύ προσωπικό, ιατρικό και κοινωνικό-οικονομικό πρόβλημα της κοινωνίας μας.

Από αρκετά έτη η παγκόσμια οργάνωση υγείας (WHO) μαζί με το εθνικό ινστιτούτο γήρανσης (NIA) προοδιόρισε τέσσερες μείζονες περιοχές στη γεροντολογία και επικέντρωσε το ερευνητικό ενδιαφέρον στις εξής:

1. Διατροφή (υποθρεψία, αρτηριοσκλήρυνση σε αναπτυγμένες χώρες)
2. Νευρικό σύστημα (Alzheimer's και V. Parkinson)
3. Ανοσολογικό σύστημα (λοιμώξεις, όγκοι, αυτοάνοσα νοσήματα)
4. Ενδοκρινικό σύστημα (οστεοπόρωση).

Η Γήρανση αποτελεί πολυπαραγοντική διεργασία για την οποία δεν αναγνωρίζεται απλή εξήγηση ή αιτία και για την οποία δεν προσφέρεται θεραπεία.

Θεωρίες Γήρανσης

1. Στοχαστικές θεωρίες

α. Ελεύθερες ρίζες: Ρίζες οξυγόνου επιβλαβείς σε κυτταρικά μόρια όπως πρωτεΐνες D.N.A. Στους ζώντες οργανισμούς αναπτύσσονται προστατευτικοί μηχανισμοί όπως υπεροξείδιο δεσμουτάσης (SOD) καταλάση και άλλα ένζυμα[1] .

β. Γλυοζυλίωση: Γλυοζυλίωση πρωτεϊνών με αποτέλεσμα cross linking προσβεβλημένων μορίων (κολλαγόνο) και λειτουργικές διαταραχές[2].

γ. Γήρανση D.N.A.: Το DNA βλάπτεται από πλειάδα ενδογενών και εξωγενών παραγόντων και κάθε κύτταρο διαθέτει αποτελεσματικούς μηχανισμούς επαναδιόρθωσης, οι οποίοι εξασθενίζουν με τη γήρανση[3].

2. Ντετερμινιστικές θεωρίες

Οι θεωρίες αυτές βασίζονται στην υπόθεση ότι η γήρανση καθορίζεται γενετικά, η ύπαρξη «βιολογικών ωρολογίων» σε κάθε κύτταρο ή στον οργανισμό συνολικά καθορίζει την επιβίωση.

α. Το φαινόμενο Hayflick. Ο Leonard Hayflick ένας πρωτοπόρος της γεροντολογίας, έκανε ενδιαφέρουσα παρατήρηση, ότι τα φυσιολογικά κύτταρα διαδράμουν ένα περιορισμένο αριθμό διαιρέσεων εξαρτώμενο από την ηλικία[4].

β. Τελομερή: Τα τελομερή είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες D.N.A. στα άκρα των χωρωμοσωμάτων απαραίτητα για έναρξη πολλαπλασιασμού του DNA με βοήθεια της DNA πολυμεράσης. Οι αλληλουχίες αυτές συντίθενται στα άκρα της Έλικας του DNA με το ένζυμο τελομεράση μετά τη γέννηση, είναι μόνο ενεργό στα σπερματικά κύτταρα, στα πολυδύναμα μητρικά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα.

Στα σωματικά κύτταρα, τα γονίδια της τελομεράσης είναι «σιωπηλά» και μετά κάθε κύ-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κλο διαίρεσης παρατηρείται βράχυνση των τελομερών, με τελικό αποτέλεσμα διακοπή διαίρεσης των ηλικιωμένων κυττάρων [5].

γ. Έλεγχος κυτταρικού κύκλου:

Ο κυτταρικός κύκλος ελέγχεται ελέγχεται από πλειάδα αλληλοεπιδρώντων παραγόντων, οι οποίοι είτε προάγουν τη διαίρεση (κυκλίνες, εξαρτώμενες από κυκλίνες κινάσες), είτε αναστέλλουν αυτή (αναστολείς CDK, αντιογκογονίδια). Στα φυσιολογικά κύτταρα προϊόντος του χρόνου υπερισχύουν οι ανασταλτικοί παράγοντες, με αποτέλεσμα «arrest» ηρεμία κυτταρικού κύκλου και απόπτωση (κυτταρική γήρανση). Αρκετοί ογκοϊοί π.χ. ο ανθρώπινος ιός παπιλώματος – 6(HPV-6) κωδικοποιεί πρωτεΐνες, οι οποίες συνδυάζονται με CDK-αναστολείς και τις αδρανοποιούν με αποτέλεσμα τροποποίηση και αθανασία των κυττάρων στόχων [6].

Οι πρωτεΐνες που παράγονται από τα ογκογονίδια πιθανά να αποτελέσουν σπουδαίο στόχο νέων θεραπειών όγκων και ενδιαφέροντα μόρια για την επανεργοποίηση γηρασμένων φυσιολογικών κυττάρων. Ο έλεγχος κυτταρικού κύκλου και η απόπτωση παίζουν σπουδαίο ρόλο και στη νεότητα (αρνητική Τ-κυτταρική επιλογή).

δ. Γονίδια γήρανσης. Ο όρος γεροντογονίδια συνδέεται με γενετικά στοιχεία σπουδαία στην κυτταρική γήρανση[7] στα πλαίσια συνεργσίας με άλλα γονίδια αναφορικά με συντήρηση και επαναδιόρθωση των σωματικών συστατικών κάθε οργανισμού συμπεριλαμβανομένης της δράσεως στην μακροζωία του θερμιδικού περιορισμού[8]. Επίσης ασκούν υψηλή επανορθωτική δράση στο DNA, υψηλή ανθεκτικότητα στη βλαπτική δράση ελευθέρων ριζών και οξείδωσης και καλύτερη ανοσολογική αντίδραση.

Τρεις κατηγορίες γονιδίων σπουδαίας σημασίας έχουν εντοπισθεί: Γονίδια που κωδικοποιούν απάντηση στο stress, παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, και γονίδια σχετικά με μεταβολισμό[9].

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες προσέγγισης του φαινομένου γήρανσης από σκοπιά:

α. Εξέλιξης: Γονίδια φονιάδες «Killer genes». Δημιουργία χώρου για νέες γενεές με απόσυρση γονέων και παππούδων.

β. Συσσώρευση μεταλάξεων: με αποτέλεσμα κυτταρική γήρανση, οι οποίες συγκεντρώνονται χωρίς αναστολή στη διάρκεια αρκετών κυτταρικών γενεών με καταστρεπτικές συνέπειες.

γ. Ανταγωνιστικός πλειοτροπισμός: Αρκετά γονίδια είναι σπουδαία για εξασφάλιση ιδανικής επιβίωσης του οργανισμού μέχρι και την αναπαραγωγική περίοδο. Λόγω όμως της πλειοτροπικής τους δράσης τα γονίδια αυτά αργότερα στη ζωή, παίζουν κριτικό ρόλο στην ανάπτυξη νόσων σχετιζόμενων με την ηλικία.

Αναφορικά με ανοσολογικό σύστημα παράδειγμα αυτής της δράσης αποτελεί η «αυτοάνοση θεώρηση» της αθηροσκλήρυνσης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μορφολογικές και λειτουργικές κυτταρικές διαταραχές που σχετίζονται με ηλικία

Τα περισσότερα όργανα ατροφούν σε μεγαλύτερη ηλικία π.χ. Κ.Ν.Σ., γραμμωτοί μύες. Όργανα με υψηλή αναγεννητική ικανότητα (αιμοποίηση, σπερματογένεση) υφίστανται βραδύτερη διεργασία γήρανσης. Σε μεγάλη ηλικία τα όργανα που ατροφούν αντικαθίστανται από λειτουργικά κατώτερο ιστό (π.χ. λίπος ή συνδετικό ιστό) με αποτέλεσμα περιορισμό ειδικών λειτουργιών των προσβεβλημένων οργάνων.

Εν τούτοις μερικά όργανα δείχνουν υπερπλασία αντί ατροφία στο γήρας. Παράδειγμα τέτοιου φαινομένου είναι η υπερπλασία υπολειμμάτων λεμφοκυττάρων μυελού οστών, με συνέπεια παραγωγή μονοκλωνικών ή ολιγοκλωνικών ανοσφαιρινών, καλοήθης υπερπλασία προστάτου και υπερπλασία των κυττάρων έσω χιτώνα αγγείων κατά την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης.

Η διαταραγμένη λειτουργία των γηραιών κυττάρων πρωτίστως είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης επικοινωνίας με το περιβάλλον μέσω της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και των εμπεδωμένων σε αυτή ή κινητών μοριακών υποδοχέων της.

Με το γήρας προκαλείται διαταραχή σε σύνδεση συνδετών με υποδοχέα, οδών επαγωγής σήματος, απελευθέρωσης ενδοκυττάριων μορίων σωμάτων (cAMP, cGMP).

Με την πρόοδο της ηλικίας αυξάνεται το ιξώδες της μεμβράνης συνέπεια αυξημένης μοριακής αναλογίας ελεύθερης χοληστερόλης προς φωσφολιπίδια (CH/PL) και τούτο επιφέρει ελαττωμένη έκφραση υποδοχέων ή διαταραχή ή της κινητικότητός των με αποτέλεσμα διαταραγμένη επαγωγή σήματος.

Οι Jürgens et al, 1989)[10] έδειξαν ότι η πλασματική μεμβράνη λεμφοκυττάρων ηλικιωμένων ατόμων (> 65 ετών) είναι περισσότερο και ιξώδης έναντι νέων ατόμων (< 35 χρονών) λόγω αυξημένης εναπόθεσης χοληστερόλης. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται εξαιρετικά με την εξαρτώμενη από ηλικία ελάττωση απάντησης σε μιτογόνα ή αντιγόνα[11] .

Τα ενδοκυττάρια συστατικά και η κυτταρική μεμβράνη χρειάζονται χοληστερόλη όπως τα επινεφρίδια για παραγωγή στεροειδών ορμονών.

Θα πρέπει στα εμπύρηνα κύτταρα να υφίσταται λεπτή ισορροπία ανάμεσα στην χοληστερόλη που παράγουν και αυτή που προσλαμβάνουν από το περιβάλλον μέσω LDL υποδοχέων.

Έχει δειχθεί ότι λεμφοκύτταρα ηλικιωμένων υγιών ατόμων δεν απαντούν σε αυξημένη συγκέντρωση LDL του περιβάλλοντος με κατάλληλη προς τα κάτω ρύθμιση των LDL υποδοχέων, έτσι υπερφορτώνονται με χοληστερόλη, αυξάνεται το ιξώδες της μεμβράνης με λειτουργική συνέπεια μειωμένη απάντηση σε μιτογόνα[12] .

Απομάκρυνση της χοληστερόλης από την μεμβράνη μονοπύρηνων κυττάρων ηλικιωμένων ατόμων (υγροποίηση) συντελεί ώστε αυτά τότε να απαντούν σε μιτογόνα όπως και των νέων ατόμων[13].

Η παρατήρηση αυτή, δυνατόν να αποτελέσει τη βάση για μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές, ενάντια στην ανοσογήρανση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον άνθρωπο, είναι το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ ποικίλων συστατικών του ανοσολογικού συστήματος. Η βασική αιτία ύπαρξη ενός τόσο πολύπλοκου συστήματος είναι από τη μία η ανάγκη για άμυνα απέναντι σε ποικίλα παθογόνα που εδράζουν στο περιβάλλον και από την άλλη η ικανότητα διάκρισης των αυτοαντιγόνων από τα αλλοαντιγόνα, δηλαδή, ανοσολογικής ανοχής. Η γήρανση είναι στενά συνυφασμένη με μια σειρά αλλαγών στο ανοσολογικό σύστημα (**Πίνακας 1**)[14,15,16] που αναφέρονται και ως ανοσογήρανση. Υπάρχει υψηλού βαθμού μεταβλητότητα των ανοσολογικών αποκρίσεων μεταξύ των ατόμων όλων των ηλικιών και αυτή η μεταβλητότητα **αυξάνεται με την ηλικία. Έτσι άτομα της 7ης,** 8ης δεκαετίας της ζωής μπορεί να παρουσιάζουν ανοσολογικές αποκρίσεις συγκρίσιμες με εκείνες των νεαρών ενηλίκων. Δευτερογενείς αλλαγές στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος που οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι επίσης σημαντικές στους ηλικιωμένους, όπως διατροφή, φάρμακα, φυσική δραστηριότητα και παθήσεις. Γενικότερα η γήρανση σχετίζεται με μείωση της ικανότητας του οργανισμού ν' αντιμετωπίσει παθογόνους ή καρκινογόνους παράγοντες με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται στους ηλικιωμένους υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας από λοιμώξεις[16] και νεοπλασματικές νόσους[17].

Επικείμενες αλλαγές του Ανοσολογικού συστήματος στη Γήρανση

Ανοσολογικές λειτουργικές διαταραχές με γήρανση

Πίνακας 1.

- Ελαττωμένη αναλογία (naïve) αθώα/μνημονικά Τ-κύτταρα
- Υποστροφή θύμου αδένος με διαταραχή Τ κυτταρικών υποπληθυσμών
- Διαταραχή απόπτωσης / ενεργοποίησης κυτταρικού θανάτου
- Χρόνιο φλεγμονώδες προφίλ κυτταροκινών "inflamm-aging"
- Διαταραχή υπερπλασίας Τ-λεμφοκυττάρων
- Ελάττωση παραγωγής IL-2 από Τ-κύτταρα και ελαττωμένη έκφραση υποδοχέων IL-2
- Στροφή προφίλ κυτταροκινών από Th1 σε Th2
- Ελάττωση επιπέδων IL-2, IL-3 και IL-4^{a}
- Αύξηση επιπέδων IL-3^{a}, IL-4^{a}, IL-5, IL-6, IL-10, INFγ, TNFα
- Ελάττωση λειτουργίας Β κυττάρων, μακροφάγων, μονοκυττάρων απότοκος διαταραχής Τ-λεμφοκυτταρικής λειτουργίας.
- Αυξημένα αυτοαντισώματα (αδιευκρίνιστη κλινική σημασία)
- Ολιγοκλωνική έκπτυξη CD8+ Τ κυττάρων CD28-
- Ενδοκυττάριες αλλαγές Τ-κυττάρων μετά διέγερση
- Ελάττωση διαμεμβρανικής επαγωγής σήματος από υποδοχέα Τ-κυττάρου, ελάττωση φωσφορυλίωσης τυροσίνης πρωτεϊνών, ελάττωση δημιουργίας δεύτερου μηνύματος, μειωμένος σχηματισμός μεταγραφικών παραγόντων
- Αυξημένο οξειδωτικό stress, αύξηση αντιδραστικών ριζών O_2, αυξημένη βλάβη DNA, αύξηση γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών, βράχυνση τελομερών, συγκέντρωση ενδοκυττάριων πρωτεϊνών από ελαττωμένη λειτουργία πρωτεοσωματίων [14,15,16]

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

α: Μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα

Είναι γνωστό από παλιότερα πως η συχνότητα εμφάνισης αυτοαντισωμάτων είναι αυξημένη στα ηλικιωμένα άτομα. Η εμφάνιση των αυτοαντισωμάτων υποδηλώνει ένα ενεργοποιημένο ανοσολογικό σύστημα. Έχοντας σαν δεδομένο το παθογενετικό ρόλο κάποιων αυτοαντισωμάτων, αναμένει κανείς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων στα γηρασμένα άτομα. Είναι ωστόσο παράδοξο ότι η διαδικασία της γήρανσης σχετίζεται με ελαττωμένη ανοσολογική απόκριση και παραγωγή αντισωμάτων ενώ επιπλέον στατιστικά η εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων είναι χαμηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Εκ πρώτης όψεως, φαίνεται ότι η βασική αιμοποίηση δε σχετίζεται με τις αλλαγές που παρατηρούνται στο ανοσολογικό σύστημα των γηρασμένων ατόμων. Ωστόσο, η ικανότητα των κυττάρων του μυελού όσον αφορά την απόκρισή τους στο stress φαίνεται επηρεασμένη στο γηρασμένα άτομα. Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν πως δεν υπάρχει μειωμένος αριθμός προγονικών μορφών κυττάρων (π.χ. μυελώδους, ερυθράς σειράς) στο μυελό γηρασμένων ζώων[19,20]. Οι De Haan et al.[21] εξέτασαν ένα μεγάλο αριθμό στελεχών ποντικού και παρατήρησαν μειωμένο πολλαπλασιασμό πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων στα γηραιά ποντίκια. Ο ελαττωμένος πολλαπλασιασμός πολυδύναμων κυττάρων και η αντιρροπιστική αύξηση του αριθμού τους ανταποκρίνονται στην ηλικία του οργανισμού των ποντικών και την μακροβιότητα των στελεχών. Σε μια ανθρώπινη μελέτη, ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντικά ελαττωμένος αριθμός μυελοειδών κυττάρων σε άτομα ηλικίας 88 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας από 21-57 ετών[22]. Επιπρόσθετα σε άλλη μελέτη εξετάστηκε ο μυελός ασθενών με λευχαιμία που υπέστησαν αυτόλογη μεταμόσχευση και βρέθηκε πως η γήρανση σχετίζεται με ελαττωμένο αριθμό δεσμευτικών κυττάρων όπως αυτά προσδιορίστηκαν μέσω αντιγόνων επιφάνειας (CD34+, Thy1+, CD38 low) καθώς και λειτουργικότητας αυτών (μακράς διάρκειας καλλιέργειες)[23]. Η διαταραχή στην αιμοποίηση κάτω από συνθήκες stress μπορεί να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως μειωμένη παραγωγή μικρομορίων που διεγείρουν τη δημιουργία αποικιών[24], ελαττωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών κυττάρων[25], και αυξημένη παραγωγή προφλεγμονηδών κυτταροκινών[26].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τ λεμφοκύτταρα στη γήρανση

Παρόλο που οι ανοσολογικές αποκρίσεις περιορίζονται με το γήρας, ο ακριβής μηχανισμός που προκαλεί την ανοσολογική αυτή ανεπάρκεια δεν είναι σαφής. Μεταξύ διαφόρων παραγόντων, οι αλλαγές που παρατηρούνται στα Τ-λεμφοκύτταρα έχουν μελετηθεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Μελέτες σε ανθρώπους και μοντέλα ζώων υποδηλώνουν ότι η ανεπάρκεια αφορά στη λειτουργία των ενεργοποιημένων και εγκατεστημένων Τ-λεμφοκυττάρων. Ο συσχετισμός ειδικών ανεπαρκειών των Τ-λεμφοκυττάρων γηρασμένων ατόμων με συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις δεν είχε καταστεί σωστός μέχρι τώρα. Ενδεχομένως η ανεπάρκεια να οφείλεται σε επηρεασμένη αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας έναντι επανεμφανιζομένων αντιγόνων[27]. Επιπλέον η Τ-εξαρτώμενη παραγωγή αντισωμάτων ύστερα από ανοσοποίηση είναι ελαττωμένη στα γηραιά άτομα[28,29].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΘΥΜΟΣ

Τα περιφερικά Τ-λεμφοκύτταρα εγκαθίστανται κατόπιν ειδικής επιλογής κλώνων που λαμβάνει χώρα στα θυμοκύτταρα και στο μικροπεριβάλλον του θύμου αδένα οπότε και μεταναστεύουν προς τα περιφερικά όργανα, δηλαδή, τον σπλήνα και τους λεμφαδένες. Επειδή η εμπλοκή του θύμου παρατηρείται στα πρώτα χρόνια της ζωής φαίνεται πως η διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων περιορίζεται με την ηλικία. Έτσι για παράδειγμα η θυμική αναπαραγωγή των Τ-λεμφοκυττάρων μετά από χημειοθεραπεία είναι περιορισμένη ακόμη και σε νεαρούς ενήλικες[30]. Ωστόσο η θυμεκτομή προ HIV-1 λοίμωξης δεν εμποδίζει την περιφερική αύξηση των CD4+ ή την κλινική βελτίωση μετά από αντιϊκή θεραπεία[31]. Στα ποντίκια η επάνοδος των CD4+ λεμφοκυττάρων μετά από θεραπεία με μονοκλωνικό αντι-CD4+ Ab, μια θυμοεξαρτώμενη διαδικασία, είναι βραδύτερη στα ηλικιωμένα ποντίκια απ' ότι στα νεαρότερα[32]. Στον άνθρωπο, η αντικατάσταση του παρεγχύματος του θύμου αδένα από λιπώδη ιστό δε λαμβάνει χώρα πέραν της ηλικίας των 50 ετών. Το ποσό του μη λιπώδους ιστού στο θύμο επίσης, ελαττώνεται μετά την ηλικία των 30-35 ετών[33]. Η παραγωγή θυμουλίνης, μιας ανοσοδραστικής θυμικής ορμόνης, συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της ζωής, παρόλο που τα αγγεία ελαττώνονται με την ηλικία[34] χρησιμοποιώντας ευαίσθητες και ενδεδειγμένες τεχνικές για την εκτίμηση του αριθμού των Τ-λεμφοκυττάρων που πρόσφατα εγκαταστάθηκαν στην περιφέρεια μέσω γονιδιακών μεταθέσεων που αφορούν τους Τ-υποδοχείς. Οι Douek et al[35] έδειξαν ότι ηλικιωμένα άτομα μπορούν να δημιουργήσουν λειτουργικούς κλώνους Τ-λεμφοκυττάρων. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις πως ο θύμος ακόμα και σε προχωρημένες ηλικίες μπορεί να υποστηρίξει τη διαφοροποίηση «αθώων» κλώνων Τ-λεμφοκυττάρων.

Ωρίμανση Τ-λεμφοκυττάρων – Υποστροφή θύμου αδένα

Ο θύμος αδένας, κεντρικό λεμφικό όργανο είναι πλήρως ανεπτυγμένος κατά τη γέννηση, αλλά η υποστροφή του αρχίζει σύντομα μετά την εφηβεία και συνεχίζεται σ' όλη τη διάρκεια της ζωής[36].

Στον άνθρωπο στην ηλικία των 60 ετών σχεδόν όλος ο θυμικός ιστός, έχει αντικατασταθεί με λίπος και το μέγεθος του οργάνου προοδευτικά ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας[37,38], και ελάχιστες νησίδες ιστού που διατηρούν την αρχιτεκτονική φλοιώδους και μυελώδους μοίρας στη νεότητα παραμένουν ακόμη. Οι φαινότυποι όλου του φάσματος θυμικών Τ-κυττάρων υφίστανται παράλληλα με ογκώδη ανασυνδιασμό γονιδίων Τ-κυτταρικού υποδοχέα [39] ενώ η παροχή των naïve Τ-κυττάρων από τον θύμο αδένα ελαττώνεται δραματικά[37,40,41].

Πειράματα στον άνθρωπο και επίμυα υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχουν μεταβολές, σχετιζόμενες με ηλικία στον ολικό αριθμό λεμφοκυττάρων ή στον αριθμό των CD_4^+ ή CD_8^+ Τ-λεμφοκυττάρων στην περιφερική αποθήκη λεμφοκυττάρων[42]. Εκ του γεγονότος ότι τα μνημονικά Τ-λεμφοκύτταρα υπερπλάσονται για να ανταγωνισθούν την απώλεια της παροχής από το θύμο οδηγούν στην ελάττωση της αποθήκης των naïve Τ-κυττάρων.

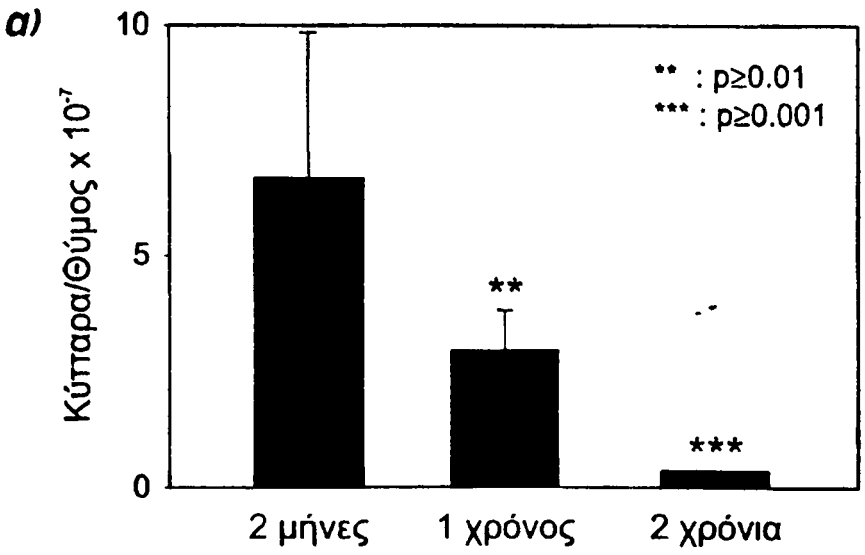
Έχει αναπτυχθεί μέθοδος για εντοπισμό πρόσφατων θυμικών μεταναστεύσεων, με βά-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

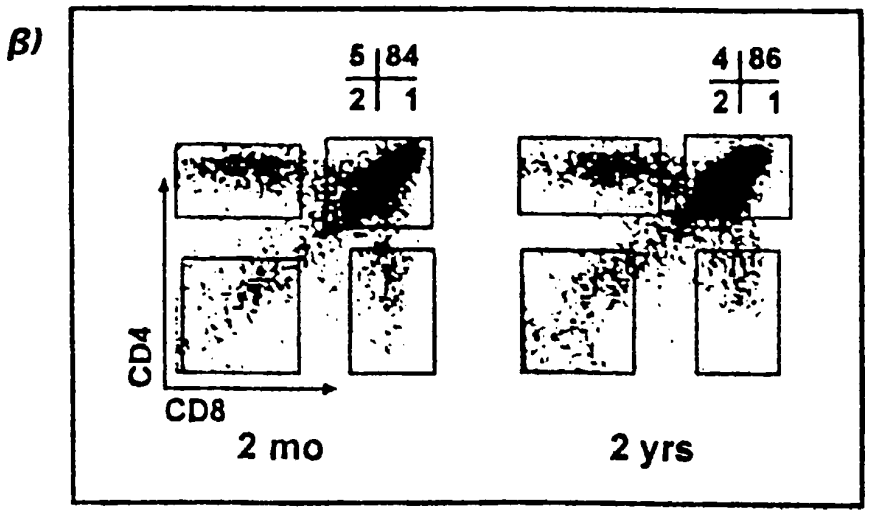
ση τον πολλαπλασιασμό με PCR των κύκλων DNA που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια ανασυνδιασμού γονιδίων του Τ-κυτταρικού υποδοχέα, αποκαλούμενη (TRECS T-Cell rearrangement exision circles) και επιτρέπει μεγάλη ανάλυση της θυμικής λειτουργίας στο γήρας[43,44].

Η τεχνολογία αυτή έδωσε σοβαρές ενδείξεις ότι οι μεταβολές, οι σχετιζόμενες με την ηλικία στο θύμο αδένα είναι ποσοτικές περισσότερο παρά ποιοτικές και ακόμη ότι ο θύμος του ενήλικα δύναται να ανασυσταθεί σε κάποιο βαθμό[45].

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΘΥΜΟΥ



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

Κυτταρική σύσταση θύμου. Υποπληθυσμοί θυμοκυττάρων εξαρτώμενη από ηλικία. α) Ελάττωση των CD8+ θυμικών κυττάρων στο ποντίκι (κορυφή) με διατήρηση των υποπληθυσμικών αναλογιών CD4- CD8-, CD4+ CD8-, CD4+ CD8+ και CD4- CD8+ αντίστοιχα (β).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΘΩΑ (ΝΑΪVE) Τ ΚΥΤΤΑΡΑ

Υπάρχουν σχετικά λίγες πληροφορίες για τα ανερέθιστα Τ κύτταρα στο γήρας, αλλά σίγουρα η ανταπόκριση σε νέα αντιγόνα είναι σημαντικά κατεσταλμένη στο γήρας λόγω της υποστροφής του θύμου αδένα πολύ ενωρίς, πράγμα που οδηγεί σε συρρίκνωση του ρεπερτορίου των Τ-ανερέθιστων (naïve) κυττάρων.

Πρόσφατη μελέτη στην οποία τα ανερέθιστα κύτταρα αναγνωρίσθηκαν φαινοτυπικά (CD95-, CD45RA+, CD 62L+) έδειξε μεγάλη ελάττωση με την πρόοδο της ηλικίας από 800 κύτταρα ανά mm^3 στους νέους ενήλικες σε 177 κυτ/mm^3 στους αιωνόβιους[46].

Σε οποιαδήποτε ηλικία τα ανερέθιστα CD8+ Τα κύτταρα είναι λιγώτερα από τα CD4+ και στα γηραιά άτομα ο υποπληθυσμός CD8+ σχεδόν εκλείπει (13 κύτταρα/mm^3).

Έχει δειχθεί ότι τα γηραιά CD4+ ανερέθιστα Τ κύτταρα παράγουν χαμηλά επίπεδα IL-2, με αποτέλεσμα ελλιπή σχηματισμό δραστικών κυττάρων. Τα κύτταρα εκπτύσσονται πτωχά, δίδουν λίγα δραστικά κύτταρα, με πτωχή έκφραση ενεργοποιημένων φαινοτύπων και ελαττωμένη ικανότητα παραγωγής κυτταροκινών. Πειράματα έχουν δείξει ότι τα ελλείμματα των ανερέθιστων CD4+ Τ κυττάρων δύνανται να υπερκερασθούν με την διάθεση μεγαλύτερης IL-2, με αποτέλεσμα έντονη πρωτοπαθή απόκριση.

Πρόσφατη μελέτη[47] έδειξε:

α. Ελάττωση αναλογίας συνδεδεμένων Τ κυττάρων/ προς αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC), ώστε να επανατοποθετηθούν πρωτεΐνες που επάγουν σήμα στην ανοσολογική σύναψη.

β. Η γήρανση ελαττώνει τη συχνότητα κυτταροπλασματικής μετανάστευσης NF-AT (πυρηνικού παράγοντα ενεργοποίησης Τ-λεμφοκυττάρων) από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα των Τ-κυττάρων, μεταξύ κυττάρων που δύνανται να σχηματίσουν συνάψεις περιέχοντας LAT, C-Cbl, PLC-γ.

Τ-ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΟΙ, ΜΟΡΙΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ

Η γήρανση σχετίζεται με ελαττωμένο πολλαπλασιασμό Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτό μπορεί να οφείλεται ή σε ελαττωμένο αριθμό και λειτουργικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων ή σε μειωμένη λειτουργικότητα αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων ή σε συνδιασμό και των δύο. Το ποσοστό των Τ-λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια δεν αλλάζει σημαντικά με την ηλικία[48]. Γενικά δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική αλλαγή στον απόλυτο ή σχετικό αριθμό CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων[49]. Ωστόσο έχουν παρατηρηθεί άλλες αλλαγές που αφορούν σε υποπληθυσμό τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά. Παρατηρήθηκε αλλαγή προς όφελος των κυττάρων μνήμης σε σχέση με τα «αθώα» κύτταρα τόσο στα CD4+ όσο και στα CD8+. Έτσι τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν περισσότερα CD29, CD45RO+ και λιγότερα CD45RA+, CD4, CD8 στο περιφερειακό αίμα, ανεξάρτητα από την κατάσταση υγείας και τη διατροφή τους[50]. Παρόμοιες αλλαγές σε «αθώα» κύτταρα (π.χ. CD62L, CD45Rbhi, 3G11) και κύτταρα μνήμης (CD44) έχουν περιγραφεί σε ποντίκια. Επιπλέον τα κύτταρα μνήμης των ηλικιωμένων ποντικών δεν παρουσιάζουν την ίδια λειτουργικότητα με κύτταρα νεαροτέρων ποντικών[51,52,53].

Σπληνικά Τ-κύτταρα ηλικιωμένων ποντικών παρουσιάζουν υψηλότερη δραστηριότητα P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgphi) σε σχέση με κύτταρα νεαρότερων ποντικών[54]. Η Pgp εμπλέκεται στη διαδικασία ανάπτυξης πολυαντοχής των καρκινικών κυττάρων έναντι φαρμάκων καθώς και στη ρύθμιση παραγωγής κυτοκινών. Αντισώματα κατά Pgp φαίνεται να μπλοκάρουν την

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

απελευθέρωση IL-2 από Τ-ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα με PHA[55]. Επιπλέον, τα κύτταρα με αυξημένη δραστικότητα Pgp ανταποκρίνονται φτωχά σε διέγερση του TCR υποδοχέα, παρουσιάζουν επηρεασμένη έκκριση IL-5 και IL-10 και αυξημένη παραγωγή IFN-γ[56]. Ο φυσιολογικός ρόλος της Pgp στα Τλεμφοκύτταρα είναι ακόμα αδιευκρίνιστος. Παρόλο που η Pgp σχετίζεται με την TAP-1 πρωτεΐνη μεταφορέα δε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στο MHC τύπου I όσον αφορά στην πρόσδεση και παρουσίαση του αντιγόνου.

Έχουν αναφερθεί και άλλες αλλαγές σε μόρια επιφάνειας που σχετίζονται με τη γήρανση. Το ποσοστό και ο αριθμός των CD28 Τ-κυττάρων μνήμης είναι αυξημένο μεταξύ ανθρώπινων CD8 και CD4 κυττάρων[57,58,59,60,61]. Επιπλέον ολιγοκλωνική επέκταση CD28 κλώνων (CD4 και CD8) έχουν περιγραφεί σε ηλικιωμένα άτομα[62,63,64]. Ενδιαφέρον είναι ότι τα μήκη των τελομερών σε CD28 – κύτταρα είναι πιο βραχεία σε σχέση με CD28+ του ίδιου ατόμου γεγονός που υποδηλώνει πως τα CD28 – κύτταρα υποβλήθηκαν σε περισσότερους κύκλους κυτταρικής διαίρεσης[65]. Φαίνεται ότι τα Τ-κύτταρα ηλικιωμένων ποντικών παρουσιάζουν μειωμένη απόκριση στη διέγερση του CD28 μονοπατιού, αν και τα δεδομένα που το υποστηρίζουν είναι λίγα[66].

Σε αντίθεση με την αντιγονική διέγερση που παρατηρείται στα κύτταρα μνήμης των νεαρών ζώων η οποία οδηγεί σε εκτεταμένο πολλαπλασιασμό και έκκριση κυτταροκινών, τα κύτταρα μνήμης των ηλικιωμένων ζώων παρουσιάζουν σθεναρότητα όσον αφορά την απόκρισή τους. Επιπλέον το δυναμικό πολλαπλασιασμού των Τλεμφοκυττάρων σε μη ειδικά μιτογόνα και ειδικούς ιούς ελαττώνεται με την ηλικία. Η ένταση της ανοσολογικής απόκρισης εξαρτάται από το αντιγόνο και τον τρόπο με τον οποίο θα παρουσιαστεί αυτό το αντιγόνο στο Τ-λεμφοκύτταρο καθώς η διαδικασία θα καθορίσει την αλληλουχία των επόμενων φάσεων και κυρίως την παραγωγή κυτταροκινών και την λειτουργικότητα των ενεργοποιημένων κυττάρων που θα προκύψουν. Ελλείμματα που σχετίζονται με τις πρώιμες φάσεις υποδηλώνονται με μειωμένη είσοδο ασβεστίου και δεικτών ενεργοποίησης στην επιφάνεια Τα-κυττάρων μετά τη διέγερσή τους[67,68,69]. Η ελαττωμένη δραστικότητα των διαφόρων ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C ενδεχομένως να συμβάλλει στο παρατηρούμενο πολλαπλασιαστικό δυναμικό των Τ-κυττάρων[70,71]. Διεγερμένα Τ-κύτταρα από ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν μειωμένη δραστικότητα τυροσινικής πρωτεϊνικής κινάσης σε σχέση με άτομα νεώτερης ηλικίας[72]. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη δραστηκότητα p59fyn στα κύτταρα αυτά[73]. Έχει αναφερθεί επίσης και ελαττωμένη φωσφορυλίωση των ZAP-70[74] και των p21 ras/MAPK μονοπατιών σε Τ-κύτταρα ηλικιωμένων ατόμων.

Η περιορισμένη ανοσολογική απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων ηλικιωμένων ατόμων μπορεί να οφείλεται και σε αλλαγές στην παραγωγή λεμφοκινών καθώς και στη ρύθμισή τους. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι στα Τ-κύτταρα γηρασμένων υπάρχει μικρότερο ποσοστό υποδοχέων IL-2, πυκνότητα IL-2R, καθώς και μείωση στην έκφραση των IL-2/IL-2R mRNAs[75]. Η παραγωγή της IL-2 ως απόκριση σε συγκεκριμένα αντιγόνα επίσης ελαττώνεται με την ηλικία. Ο εμβολιασμός για την γρίππη οδηγεί σε αυξημένη έκκριση IL-2 σαν απόκριση σε ϊικά αντιγόνα in vitro. Επιπλέον, ο αριθμός των ειδικών Τ-κυτταροτοξικών κυττάρων κατά της γρίππης ελαττώνεται με την ηλικία και αυξάνεται λίγο μετά από εμβολιασμό. Η ενεργοποίηση των γονιδίων IL-2 ρυθμίζεται από ένα ποικίλο αριθμό μεταγραφικών παραγόντων που αποτελούνται από πρωτεϊνικά συμπλέγματα όπως c-jun / efos (π.χ. AP-1, NF-AT). Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν μειωμένα επίπεδα mRNA c-jun αλλά φυσιολογικά επίπεδα mRNA efos σε γηρασμένα Τ-κύτταρα που έχουν καλλιεργηθεί και διεγερθεί με PHA[76]. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν επηρεασμένη ενεργοποίηση των AP-1 και NF-AT[77,78].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τ-ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν περιορισμένη δραστηριότητα Τ-κυτταροτοξικών κυττάρων (CTL). Οι περισσότερες μελέτες συμπεραίνουν ότι η δραστηριότητα των CTL είναι ελαττωμένη σε ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με νεώτερα άτομα. Έτσι για παράδειγμα κάποιοι ερευνητές αναφέρουν ότι Τ-κύτταρα γηρασμένων ποντικών έχουν μειωμένη κυτταροτοξικότητα εναντίον αλλογενών κυττάρων[79,80,81]. Επιπρόσθετα με την περιορισμένη απόκριση σε αλλοαντιγόνα, το σύνολο των αλλοαντιγόνων που αναγνωρίζονται από τα Τ-κύτταρα περιορίζεται με την ηλικία. Δεν γνωρίζουμε τους μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτές τις διεργασίες αλλά πιθανόν να οφείλεται σε απώλεια των ειδικών κυτταρικών υποπληθυσμών που αναγνωρίζουν τα συγκεκριμένα αντιγόνα, με το πέρασμα της ηλικίας. Ανεξάρτητα της αιτίας που οδηγεί σε απώλεια της απόκρισης απέναντι σε αλλοαντιγόνα, το φαινόμενο αυτό είναι υπεύθυνο για το γεγονός ότι η ανοχή των ηλικιωμένων ατόμων σε μοσχεύματα είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι σε νεαρώτερα άτομα[61]. Επίσης για τον ίδιο λόγο και ακριβώς επειδή υπάρχει αδυναμία αναγνώρισης νεοπλασματικών αντιγόνων τα ηλικιωμένα άτομα είναι επιρεπή στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων[82,83,18].

2. ΠΟΙΚΙΛΟΜΟΡΦΙΑ ΤΩΝ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στη γήρανση στα υγιή άτομα έχουμε μεγάλη έκπτυξη κλώνων CD8+ Τ-κυττάρων στο περιφερικό αίμα που παραμένει για μεγάλα χρονικά διαστήματα[84].

Η έκπτυξη των CD8+ Τ-κυττάρων είναι συχνά τόσο μεγάλη που αποτελεί το 50% των κυκλοφορούντων κυττάρων.

Η έκπτυξη αυτή δεν διαπιστώνεται στο αίμα ομφαλίου λώρου και στο αίμα νηπίων και αυξάνει σταδιακά με την ηλικία.

Η αιτιολογία για την έκπτυξη αυτή, είναι άγνωστη αλλά μελέτες του Τ-κυτταρικού υποδοχέα δείχνουν να οφείλεται σε συνεχή αντιγονικό ερεθισμό[85,86].

Η έκπτυξη των CD4+ Τ-κυττάρων είναι πιο σπάνια στο γήρας αλλά έχει παρατηρηθεί[87].

Ο επιφανειακός φαινότυπος της κλωνικότητας των Τ-λεμφοκυττάρων είναι συμβατός με προηγούμενη ενεργοποίηση από αντιγόνο. Συνήθως είναι CD45RO+ αλλά μερικές φορές CD45RA+, CD28-, CD95+, CD11a bright, CD57+, CD62- [88,89]. Δείκτες πρόσφατης ενεργοποίησης, όπως HLA DR, CD25, και CD69 δεν υφίστανται[90].

Κλώνος CD28- Τ-κυττάρων έχει φτωχή ανάπτυξη in vitro, αλλά φαίνεται να είναι αυτοδραστικός, πράγμα που εξηγεί γιατί παραμένουν in vivo σε μεγάλη συχνότητα για μεγάλα χρονικά διαστήματα[86,90].

Συμπερασματικά μολονότι τα Τ-κύτταρα μνήμης απόλυτα και σχετικά αυξάνουν στο γήρας, η ποικιλία (diversity) είναι εξαιρετικά περιορισμένη.

Δεν έχει διευκρινισθεί αν η μεγάλη έκπτυξη κλώνων λειτουργικά μειονεκτικών, ευθύνεται για ανοσογήρανση.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, δείχνουν ότι ηλικιωμένα άτομα χωρίς επαρκή χημική ανοσία σε εμβόλιο γρίππης, έχουν σε μεγάλη συχνότητα αυξημένη έκπτυξη CD8+ Τ-κυττάρων τα οποία παράγουν μεγάλη ποσότητα IFNγ αλλά όχι άλλες κυτταροκίνες[91], αδημοσίευτες παρατηρήσεις). Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν την άποψη ότι η έκπτυξη κλωνοτύπων επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος στο γήρας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β – ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Πολλές μελέτες δείχνουν ένα έλλειμμα στη χημική ανοσία με το πέρασμα της ηλικίας. Έτσι παρατηρείται περιορισμός στην ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων εναντίον νέων αντιγόνων ή αντιγόνων στα οποία υπάρχει προηγούμενη έκθεση (π.χ. λοιμώξεις, εμβολιασμός). Παρόλο που η λεμφοποίηση των Β-κυττάρων μπορεί να είναι επηρεασμένη στα ηλικιωμένα άτομα, δεν είναι ξεκάθαρο αν η γήρανση συνοδεύεται από μείωση της λειτουργικότητας των Β λεμφοκυττάρων. Πολλά από τα αναφερόμενα ενδογενή ελλείμματα των Β κυττάρων μπορεί να εξηγηθούν από τα αποτελέσματα γηρασμένων Β και Τ λεμφοκυττάρων στην ανάπτυξη και τη λειτουργία. Επίσης η γήρανση έχει σχετιστεί με την παρουσία αυξημένων τίτλων αυτοαντισωμάτων τα οποία όμως βρίσκονται σε ήπια θετικούς τίτλους, έχουν μικρή συγγένεια πρόσδεσης και είναι αμφισβητούμενης κλινικής σημαντικότητας [372,404].

ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στον αριθμό των Β-κυττάρων και των διαφόρων υποπληθυσμών τους. Μελέτες σε ζώα δείχνουν επηρεασμένη παραγωγή και ωρίμανση Β-κυττάρων από το μυελό των οστών[92,93]. Μελέτες σπληνικών κυττάρων από ποντίκια και περιφερικών κυττάρων από ανθρώπους, δείχνουν ασύμβατα αποτελέσματα σε άνδρες αλλά όχι στις γυναίκες[94,95,96]. Δε φαίνεται να μπορούμε να αποδώσουμε τις αλλαγές στην απόκριση των Β-κυττάρων σε αντίστοιχες αλλαγές του αριθμού τους (των Β-κυττάρων). Η εξέταση των υποπληθυσμών των Β-κυττάρων με βάση ανοσοσφαιρίνες επιφάνειας (IgD, IgM)[121] και Ia[114] σε ποντίκια δεν κατέδειξαν αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία.

Μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα και ζώα έχουν δείξει είτε μείωση είτε καμία αλλαγή στην ανοσολογική απόκριση των Β-κυττάρων σε μια ποικιλία ερεθισμάτων[97]. Λειτουργικές αλλαγές στα Β-κύτταρα σε ορισμένα στελέχη ποντικών έχουν περιγραφεί[98]. Σε μια μελέτη, σε ποντίκια, η γήρανση σχετίστηκε με αύξηση των Β-κυττάρων που δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική ανοσολογική απόκριση ύστερα από διέγερση με anti – IgM και anti – Lyb2 αντισώματα. Τα ποντίκια αυτά παρουσίαζαν λιγότερα Β-κύτταρα με υψηλή αναλογία IgD/IgM[121]. Άλλη αναφορά συσχετίζει τη γήρανση με μειωμένη την έκφραση, απόκριση και παραγωγή IgE ύστερα από διέγερση με IL-4[99]. Άλλοι ερευνητές ωστόσο δεν παρατήρησαν αλλαγές στην παραγωγή IgE μέσω IL-4, σε ηλικιωμένα άτομα[100]. Επιπλέον, η προσθήκη IL-4 σε καλλιέργειες δεν απεκατέστησε την ανεπάρκεια για απόκριση των Β κυττάρων σε μιτογόνες ουσίες[101,102].

Η ικανότητα παραγωγής ειδικών αντισωμάτων ύστερα από έκθεση σε αντίστοιχα αντιγόνα είναι περιορισμένη σε ηλικιωμένα άτομα[103,104]. Αυτό αφορά τόσο την πρωτογενή όσο και τη δευτερογενή ανοσολογική απόκριση. Η συχνότητα της Β-κυτταρική απόκρισης σε ηλικιωμένα ζώα εξαρτάται επίσης και από το συγκεκριμένο αντιγόνο. Έτσι για παράδειγμα γηρασμένα ποντίκια παρουσιάζουν μειωμένη απόκριση στη 2,4 δινιτροφαινόλη και στην ακετυλονιτροφενόλη, φυσιολογική απόκριση σε ιϊκά αντιγόνα του ιου της γρίππης και αυξημένη απόκριση στη φωσφορυλοχολίνη[105]. Επιπροσθέτως, παρατηρείται δυσανάλογη μείωση της

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ικανότητας παραγωγής αντισωμάτων υψηλής συγγένειας. Δεν είναι γνωστό αν αυτή η διαταραχή οφείλεται σε ενδογενές έλλειμμα της Β-κυτταρικής λειτουργίας ή σε περιορισμένη δραστηριότητα των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων. Η παρατήρηση ότι η ανεπάρκεια στο χημικό σκέλος με την πάροδο της ηλικίας παρά τα αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών που διεγείρουν τα Β-λεμφοκύτταρα όπως η IL-4 και IL-5, υποδηλώνει τουλάχιστον εν μέρει ενδογενές έλλειμμα στη Β-κυτταρική λειτουργία[106]. Μελέτες σε δείκτες – μόρια επιφάνειας των Β-κυττάρων όπως η έκφραση Ia αντιγόνων δεν απέδειξαν διαταραχές με την πάροδο της ηλικίας ενώ σε μια αναφορά αναφέρθηκε ελαττωμένη η παρουσία του μορίου CD23 (που δεν αναγνωρίζεται σε ανενεργά Β-κύτταρα) στους άνδρες και αυξημένη στις γυναίκες[102]. Επιπλέον προκειμένου να υπάρξει ικανοποιητική ανοσολογική απόκριση και παραγωγή του κατάλληλου αντισώματος σε ηλικιωμένα άτομα απαιτείται ενισχυμένη ανοσοποίηση αφού η απλή ανοσοποίηση δε θα οδηγήσει στην αναμενόμενη αύξηση του τίτλου του ειδικού αντισώματος.

Οι αλλαγές που σχετίζονται με την πάροδο της ηλικίας και αφορούν στα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών είναι ήπιες. Οι τιμές τους κυμαίνονται σε ικανοποιητικά επίπεδα ανοσολογικής απόκρισης[107]. Τα ηλικιωμένα άτομα αναφέρεται ότι έχουν χάσει την ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων τάξης IgG και IgA. Τα επίπεδα στον όρο των αντισωμάτων IgM και IgD τάξης είναι ήπια ελαττωμένα ενώ τα αντίστοιχα επίπεδα των IgA και λιγότερο των IgG αυξημένα όπως επίσης και τα επίπεδα της εκκρινόμενης IgA[108]. Κάποιες από αυτές τις παρατηρούμενες αλλαγές μπορεί ν' αντικατοπτρίζουν και την επίπτωση στα ηλικιωμένα άτομα της λεγόμενης μονοκλωνικής γαμμαπάθειας. Τα επίπεδα των IgE ανοσοσφαιρινών παραμένουν σταθερά στα ηλικιωμένα άτομα με εξαίρεση τα ατοπικά άτομα όπου παρατηρείται μείωση με την πάροδο της ηλικίας.

Χαμηλοί τίτλοι αυτοαντισωμάτων όπως αντιπυρηνικά, αντιθυρεοειδικά, αντισώματα κατά τοιχωματικών κυττάρων, αντι-ερυθροκυτταρικά, αντι-IgG ρευματοειδείς παράγοντες ανευρίσκονται σε ποσοστό 10% - 15% στον ηλικιωμένο πληθυσμό[109,110]. Σε μια μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της ηλικίας στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων άλλης ειδικότητας, που ακολουθεί την ανοσοποίηση με συγκεκριμένο αντιγόνο σε πειραματικό μοντέλο ζώων. Νεαρά και ηλικιωμένα ποντίκια ανοσοποιήθηκαν με ερυθροκύτταρα προβάτων (SRBC). Ο αριθμός των κυττάρων που παράγουν τα αντισώματα κατά SRBC, μετά την ανοσοποίηση, ήταν υψηλότερος στα νεαρά ποντίκια απ' ό,τι στα γηραιότερα. Αντιστρόφως, ο αριθμός των Β-κυττάρων που εκκρίνουν το αντίσωμα κατά βρωμελίνης ερυθροκυττάρων ποντικού, είναι ιδιαίτερα αυξημένος στα ηλικιωμένα ζώα απ' ό,τι στα νεαρότερα[111,112]. Πολλά αυτοαντισώματα εκκρίνονται από τα CD5+ Β κύτταρα ενώ τα αντισώματα κατά ξένων αντιγόνων παράγονται συνήθως από τα CD5- Β-κύτταρα[113]. Τα ηλικιωμένα ποντίκια παρουσιάζουν διαταραχή στην απόκριση των CD5- Β κυττάρων ύστερα από διέγερση με αντιγόνα, σε σχέση με νεαρά ποντίκια. Αντίστροφα, οι αποκρίσεις CD5+ Β κυττάρων σε ξένα αντιγόνα φαίνεται να είναι ίδια σε ηλικιωμένα και νεαρά ζώα. Υπάρχει ένδειξη για στροφή,με το πέρας της ηλικίας, όσον αφορά την λειτουργικότητα του ανοσολογικού συστήματος από τα CD5(-) προς τα CD5(+) Β κύτταρα. Οι σπλήνες ηλικιωμένων ποντικών βρέθηκε να έχουν 3 φορές περισσότερο αριθμό κυττάρων με γονίδιο Vh11, Vh οικογένεια γονιδίων των ανοσοσφαιρινών που εκφράζεται σε CD5+Β-κύτταρα, σε σχέση με νεαρότερα ποντίκια[114]. Αυτό το εύρημα συμβαδίζει με την υπόθεση ότι τα γηρασμένα ποντίκια χρησιμοποιούν τα CD5+ κύτταρα περισσότερο από τα CD5(-) όσον αφορά την παραγωγή αντισωμάτων. Δυσλειτουργίες στα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα και στην παραγωγή κυτταροκινών με την ηλικία καθώς και αλλαγές στην ανταπόκριση των Β κυττάρων στις κυτταροκίνες, συνεισφέρουν επίσης στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων στους

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ηλικιωμένους. Αξίζει να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι υπάρχει μεγαλύτερη ετερογένεια στην απόκριση των Β κυττάρων ηλικιωμένων ατόμων που ανήκουν στο ανθρώπινο είδος σε σχέση με πειραματόζωα που βρίσκονται στο εργαστήριο. Ως εκ τούτου ο συσχετισμός μελετών σε πειραματόζωα με ανθρώπινα δεδομένα είναι αβέβαιος.

Τα επίπεδα των αντι-ιδιοτυπικών αντισωμάτων που μπορούν να προσδεθούν στους Ig ιδιότυπους που φέρουν τα Β-κύτταρα και ακολούθως να καταστείλλουν την απόκριση των Β-κυττάρων σε συγκεκριμένα αντιγόνα, αυξάνονται με την ηλικία. Υποθετικά αν αυτά τα αντι-ιδιοτυπικά αντισώματα παραχθούν πριν ολοκληρωθεί η φυσιολογική ανοσολογική απόκριση είναι πιθανόν να τερματιστεί η παραγωγή αντισωμάτων πρώιμα[115,116,117]. Για παράδειγμα τα επίπεδα στον ορό των αυτό-αντιιδιοτυπικών αντισωμάτων που στρέφονται κατά του αντισώματος έναντι της τοξίνης του τετάνου, πριν και μετά την ενισχυμένη ανοσοποίηση με τετανική τοξίνη, βρέθηκαν αυξημένα σε ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε νεαρούς μάρτυρες. Έτσι εξηγείται εν μέρει η χαμηλή απόκριση και παραγωγή αντισωμάτων κατά του τετάνου σε ηλικιωμένους που έχουν υποστεί ανοσοποίηση. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ανοσοποιήσεις συμπεριλαμβανομένων του πνευμονιόκοκκου[118] και της γρίππης[119,120] είναι γενικά αρκετά ικανοποιητικές στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Η παρουσία υψηλής συχνότητας αυτοαντισωμάτων στους ηλικιωμένους έχει οδηγήσει στην υπόθεση της αυτοάνοσης θεωρίας με τη γήρανση. Ωστόσο αμφισβητείται το κατά πόσο αυτά τα αυτοαντισώματα εμπλέκονται σε παθογενετικούς μηχανισμούς ώστε να μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη είτε μεμονωμένα είτε μέσω δημιουργίας ανοσοσυμπλεγμάτων. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι κάτι τέτοιο λαμβάνει χώρα με την πάροδο της ηλικίας τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα. Αυτά τα φυσικά αυτοαντισώματα έχουν χαμηλή ειδικότητα και συγγένεια πρόσδεσης και ως εκ τούτου χαμηλό παθογενετικό δυναμικό.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα για την εμπλοκή της ηλικίας στη βιοχημεία της ενεργοποίησης των Β-κυττάρων. Σε μια μελέτη αναφέρεται ανεπάρκεια με την πάροδο της ηλικίας, των Β-κυττάρων να ενεργοποιήσουν μονοπάτια που εξαρτώνται από το ασβέστιο όταν διεγερθούν με αντί-IgM ή σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη[121]. Η ίδια ομάδα αναφέρει μείωση 50% της φωσφορυλίωσης των Β-κυττάρων που πάρθηκαν από ηλικιωμένα άτομα ύστερα από διέγερση με αντί-IgM και εστέρα της φαρμόλης. Παρόλο που υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία μεταξύ των γηρασμένων ατόμων, σε ορισμένα από αυτά εμφανίζεται έλλειμμα στην ικανότητα μετακίνησης της φωσφοκινάσης C από το κυτταρόπλασμα ως απάντηση στη αντί-IgM διέγερση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Πρόκειται για μη λεμφικά κύτταρα (ή κύτταρα εκτός λεμφικού ιστού) τα οποία είναι απαραίτητα για την επαγωγή των ανοσολογικών αποκρίσεων που εξαρτώνται από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Τέτοια κύτταρα είναι τα μακροφάγα και τα δενδριτικά και δεν είναι ειδικά για τα διάφορα αντιγόνα. Οι λειτουργίες τους είναι οι εξής: α) Παρουσιάζουν τα αντιγόνα σε Τ-λεμφοκύτταρα μέσω MHC-συστήματος, β) Παρουσιάζουν μόρια συνενεργοποιητών όπως διαλυτές κυτταροκίνες ή μεμβρανικά πεπτίδια στα Τ-λεμφοκύτταρα. Έτσι μια έκπτωση των λειτουργιών αυτών είναι δυνατό να οδηγήσει σε περιορισμένη ανοσολογική απόκριση.

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της ηλικίας στη δυνατότητα των βοηθητικών κυττάρων να επάγουν την Τ-ανοσολογική απόκριση in vitro[122,123,124,125,126,127]. Οι περισσότερες μελέτες δεν κατέδειξαν αλλαγές στη λειτουργικότητα των βοηθητικών αυτών κυττάρων. Για παράδειγμα, δενδριτικά κύτταρα τόσο από νεαρούς όσο και από ηλικιωμένους δότες μπορούν να διεγείρουν το ίδιο αποτελεσματικά τον πολλαπλασιασμό Τ-γηρασμένων κυττάρων ειδικών για την τοξίνη του τετάνου.

Την ίδια παρατήρηση επιβεβαίωσε μελέτη που αφορούσε στη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων σε σχέση με τον ιο της γρίππης. Δενδριτικά κύτταρα από νεαρούς και ηλικιωμένους δότες που εμβολιάστηκαν με ανενεργούς ιούς γρίππης παρουσίασαν ίδια αύξηση στην παραγωγή μορίων επιφάνειας και κυτταροκινών. Σε μια αναδρομική μελέτη, η απόκριση των δενδριτικών κυττάρων σε ποικίλα αντιγονικά ερεθίσματα δε φάνηκε να επηρεάζεται από την ηλικία. Ίσως μια προσεκτικότερη έρευνα σε επίπεδο πρόσληψης, επεξεργασίας και παρουσίασης αντιγόνων να αποκαλύψει κάποιες αλλαγές που να υποδηλώνουν ελλείμματα σε κάποια συστατικά των βοηθητικών κυττάρων και ως εκ τούτου έκπτωση στη λειτουργία τους.

Σε αντίθεση με τις παρατηρήσεις in vitro, μελέτες in vivo επιβεβαιώνουν ότι ο αριθμός και η λειτουργικότητα των βοηθητικών κυττάρων ελαττώνονται με την ηλικία. Η πυκνότητα των κυττάρων Langerhans (επιθηλιακά δενδριτικά κύτταρα) μειώνεται στους ανθρώπους[128]. Η έκθεση ανθρώπινου δέρματος σε υπεριώδη ακτινοβολία ωστόσο ανατρέπουν αυτές τις μελέτες. Προκειμένου να απαντηθούν τέτοια ερωτήματα, εκτιμήθηκε η πυκνότητα των κυττάρων Langerhans σε ποντίκια που δεν έχουν εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία[129,130]. Έτσι, σε συμφωνία με τα δεδομένα που αφορούν ανθρώπινες μελέτες, παρατηρήθηκε μειωμένη πυκνότητα σε σχέση με την ηλικία των κυττάρων Langerhans. Παρόλο που η πυκνότητα είναι μειωμένη, η αλλεργική αντίδραση από επαφή στην ουσία 1-χλωρο-2,4,6, τρινιτροβενζίνη δε διέφερε μεταξύ νεαρών και γηρασμένων ποντικών.

Ο ρόλος της μείωσης της πυκνότητας των κυττάρων Langerhans που συμβαίνει με την ηλικία, δεν είναι ξεκάθαρος όσον αφορά στη δερματική ανοσολογική απόκριση. Σε αντίθεση με το ανοσολογικό ιστό του δέρματος, υπάρχουν ενδείξεις in vivo, ότι τα βοηθητικά κύτταρα των λεμφανδένων παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργικότητα με την ηλικία. Η ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων σε λεμφαδένες γηρασμένων ποντικών, όσον αφορά στην επεξεργασία πρωτεϊνικών αντιγόνων είναι ελαττωματική[131,132]. Η πυκνότητα των λεμφοζιδιακών δενδριτικών κυττάρων στα πρωτογενή λεμφοζίδια επίσης μειώνεται με την ηλικία. Επίσης ο εγκλωβισμός ανοσοσυμπλεγμάτων (π.χ. σύμπλεγμα υπεροξείδασης: αντιπεροξείδασης) από τα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα είναι μειωμένος σε γηρασμένους αρουραίους σε σχέση με νεαρότερους[133]. Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν ότι η ικανότητα επαγωγής λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης περιορίζεται με την ηλικία και εν μέρει οφείλεται στη μειωμένη λειτουργικότητα των βοηθητικών κυττάρων στα πρωτογενή λεμφοζίδια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

α) Ιντερλευκίνη-2:

Υπάρχει γενική συμφωνία ότι η παραγωγή IL-2 ελαττώνεται στο γήρας[134] για περισσότερους από ένα λόγους: Πρώτο και κυριώτερο ότι ο αριθμός των ανερέθιστων (naïve) Τ-κυττάρων που κατ' εξοχήν παράγουν IL-2, είναι σημαντικά ελαττωμένος[46]. Δεύτερο χαμηλή παραγωγή IL-2, μειωμένη έκφραση υποδοχέων IL-2, και πτωχή απάντηση σε IL-2 έχει παρατηρηθεί σε δραστικά-μνημονικά Τ-λεμφοκύτταρα, τόσο σε ζώα όσο και στον άνθρωπο[135,136].

Η ελαττωμένη παραγωγή IL-2 από τα μνημονικά-δραστικά Τ-κύτταρα στο γήρας πιθανά οφείλεται σε διαταραχές των οδών επαγωγής σήματος, πράγμα όμως που απαιτεί περαιτέρω διευκρίνιση.

β) Ιντερφερόνη γ:

Υπάρχουν αντικρουόμενες έμμεσες ενδείξεις, ότι η παραγωγή της IFNγ αυξάνεται στο γήρας.

Οι πρώτες μελέτες σε συμφωνία έδειξαν ότι η νεοπτερίνη, προϊόν μακροφάγων μετά διέγερση από IFNγ, αυξάνεται στο γήρας[137].

Είναι λιγώτερο γνωστό ποιος τύπος Τ-λεμφοκυττάρων ευθύνεται για την αυξημένη παραγωγή.

Τα $CD28^-$ τελικά διαφοροποιημένα Τ-δραστικά κύτταρα, φαίνεται να είναι τα κατ' εξοχήν κύτταρα που παράγουν μεγάλη ποσότητα IFNγ τα οποία είναι σίγουρο ότι αυξάνονται στο γήρας.

Έχει δειχθεί από πολλά εργαστήρια καλή συσχέτιση αριθμού $CD28^-$ κυττάρων και παραγωγήςIFNγ[138].

Καθότι τα $CD28^-$ κύτταρα είναι αυτοδραστικά[139] η παραγωγή της IFNγ διεγείρεται συνεχώς, με αποτέλεσμα χρόνια αύξηση των βασικών επιπέδων IFNγ στους λεμφικούς ή άλλους ιστούς, έναρξη διαταραχής ισορροπίας κυτταροκινών και χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση γήρατος "Inflammage" [140].

Η παραγώμενη από τα $CD28^-$ κύτταρα IFNγ διεγείρει τα μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα να παράγουν IL-12 η οποία με τη σειρά της διεγείρει παραγωγή IFNγ από τα $CD28^+$ Τ-κύτταρα και έτσι έχουμε φαύλο κύκλο.

Η IFNγ αναστέλλει την παραγωγή και κάποιες δράσεις TH2 κυτταροκινών. Διαταραγμένη ισορροπία ανάμεσα σε προ και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα στροφής προς σχηματισμό TH1 περισσότερο από TH2 κυττάρων, μετά πρωτογενή διέγερση.

γ) Ιντερλευκίνη 4, Ιντερλευκίνη 5, Ιντερλευκίνη 10:

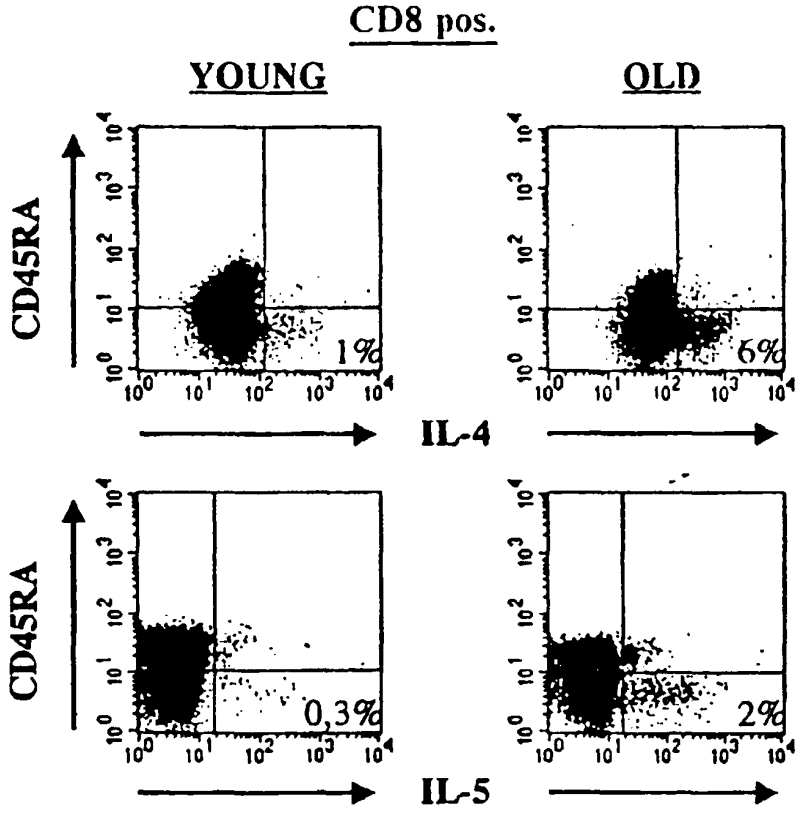
Από πάρα πολύ καιρό είναι γνωστό ότι υφίστανται αλλαγές στην ανοσολογική απόκριση με την ηλικία όπως: Φαινότυπος κυτταροκινών τύπου 2 στα νεογνά, τύπος 1 στους ενήλικες και στροφή προς τύπο 2 στο γήρας[141].

Σε ένα γκρουπ ηλικιωμένων ατόμων φάνηκε ότι η IL-4 παράγεται κατ' εξοχήν από τα $CD8^+$ και λιγώτερο από τα $CD4^+$ κύτταρα[142] και επιβεβαιώθηκε και σε άλλο εργαστήριο όπου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

έχει δειχθεί ότι η παραγωγή IL-4 από CD8$^+$ κύτταρα είναι ειδικό χαρακτηριστικό ηλικιωμένων ατόμων με ικανότητα ακόμη αυξημένης προστατευτικής χημικής ανοσολογικής απόκρισης μετά εμβολιασμό (Εικ. 3).

Εικ. 3.



Τα CD8$^+$ Τ-λεμφοκύτταρα παράγουν αυξημένες ποσότητες τύπου 2 κυτταροκίνες στα υπερήλικα άτομα. Παρατηρείται συχνά αυξημένη παραγωγή IL-4 και IL-5 από CD45RO$^+$ Τ-κύτταρα σε ηλικιωμένα άτομα. Αντίθετα σπάνια τα CD8+ Τ-κύτταρα των νέων ατόμων παράγουν τύπου 2 κυτταροκίνες. Τα περιφερικά μονοπύρηνα κύτταρα βάφτηκαν με αυτόχρωμα – αντί – CD8, PE – αντί – CD45RA, και FITC – αντί – IL-4 ή αντί – IL-5 μετά από 5 ώρες διέγερση με PMA (0.5 μgr/mL) και ιονομυσίνη (0.5 μgr/mL). Τα CD8$^+$ κύτταρα αναλύθηκαν εντός της λεμφοκυτταρικής πύλης. Η αναλογία των κυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες εντός του CD45RA- πληθυσμού φαίνεται.

Η παραγωγή κυτταροκινών τύπου 2 από τα CD8$^+$ Τκύτταρα δυνατόν να είναι ένας ικανοποιητικός μηχανισμός (ανοσολογικός) της γήρανσης ή εναλλακτικά ένα γενετικό χαρακτηριστικό, που επιτρέπει παράκαμψη στις λειτουργικές συνέπειες της ανοσογήρανσης. Είναι ενδιαφέρουσα η χαρτογράφηση γενετικών τόπων, οι οποίοι σχετίζονται με την δραστηριότητα διαίρεσης των μητρικών κυττάρων αφ' ενός και την μακροβιότητα τους αφ' ετέρου. Ένας τέτοιος τόπος χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 11 σε περιοχή όπου συγκεντρώνονται γονίδια για τις κυτταροκίνες IL-3, 4, 5, 13, GM-CSM [143].

Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την διαλεύκανση των οδών επαγωγής σήματος για

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

παραγωγή IL-4 και IL-5 από τους διάφορους υποπληθυσμούς Τ-λεμφοκυττάρων.

Η παραγωγή IL-10, αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης παραγώμενης από κύτταρα τύπου 2 (TH2) αλλά και από άλλους τύπους κυττάρων έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένα άτομα[144].

Τα αποτελέσματα είναι σχετικά αντικρουόμενα, αλλά υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για μειωμένη παραγωγή IL-10 στους ηλικιωμένους πράγμα που επίσης συνηγορεί για υπεροχή παραγωγής τύπου 1 (TH1) κυτταροκινών στο γήρας, έναντι μειωμένης παραγωγής τύπου 2 (TH2).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Τα μόρια προσκόλλησης παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις όσο και στη νόσο. Τα δεδομένα ωστόσο που αφορούν στην επίδραση της ηλικίας στην έκφραση μορίων προσκόλλησης στα λευκοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι λίγα. Έχει περιγραφεί αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα Τκύτταρα όπως LFA-1 (CD11a/CD18), CD44, CD49e, CD54 και CD62L[145,146,147]. Άλλοι ερευνητές, έχουν περιγράψει μειωμένη επικοινωνία μεταξύ κυττάρων μέσω μορίων προσκόλλησης, σε λεμφοκύτταρα υγιών, ηλικιωμένων ατόμων. Τούτο μπορεί εν μέρει να σχετίζεται με την εναλλακτική ενεργοποίηση του LFA-1[148].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ

Υπάρχουν λίγα δεδομένα αναφορικά με επίδραση του γήρατος σε ενεργοποίηση σημάτων σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ή Β-λεμφοκύτταρα. Εν τούτοις όμως υπάρχει σπουδαία εργασία για επίδραση της ηλικίας στην Τ-κυτταρική ενεργοποίηση. Η μειωμένη εισροή ασβεστίου (Ca^{++}) υποδηλεί ότι τα πρώτα γεγονότα της Τ-κυτταρικής ενεργοποίησης είναι κατεσταλμένα στο γήρας[149,150]. Οι πρώτες επιφανειακές μεταβολές που επηρεάζονται από την ενεργοποίηση όπως τα μόρια CD69 και CD71 είναι ελαττωμένες[151] που μπορεί εκ πρώτης απόψεως να είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης μετάδοσης σήματος. Οι διαταραχές δυνατόν να είναι απότοκες μεταβολών έκφρασης του Τ-κυτταρικού υποδοχέα (TCR), μεταβολών στον καταρράκτη μετάδοσης του σήματος μέσω στοιχείων του (TCR) ή συνδιεγερτικών μορίων.

Έχει δειχθεί ότι αντισώματα ενάντια στην επάγουσα σήμα πρωτεΐνη ζ, που συνδιάζεται με το μόρια CD3 του Τ-κυτταρικού υποδοχέα, καθιζάνει μια σειρά από πρωτεΐνες με φωσφορυλιωμένη τυροσίνη στα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα.

- Μολονότι τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών[152] όπως και η σχέση της πρωτεΐνης ZAP-70 με την ζ αλυσίδα[153] παραμένουν, ο βαθμός φωσφορυλίωσης μετά την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων μειώνεται με την ηλικία τόσο στον επίμυα όσο και στον άνθρωπο και κατά τον ίδιο τρόπο το επίπεδο έκφρασης της πρωτεΐνης ZAP-70 είναι αμετάβλητο, η δραστικότητά της όμως μειώνεται με την γήρανση[154].

Η επαγωγή σήματος μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) φαίνεται επίσης να επηρεάζεται από την διεργασία γήρανσης.

Στα ανθρώπινα Τ-κύτταρα μια επιλεκτική ελάττωση μιας ισομορφής της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) έχει διαφανεί.

Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η ενζυματική δράση του μορίου P59 Fyn που συνδυάζεται με τον Τ-κυτταρικό υποδοχέα, το οποίο είναι βασικό για την μετάδοση σήματος μέσω του CD2, εν αντιθέσει με το μόριο P56 lck ήταν ελαττωμένη, σε μεγάλη αναλογία, Τ-κυττάρων υπερηλίκων σε σύγκριση με νέα άτομα, μολονότι τα επίπεδα πρωτεϊνών ήταν ίδια. Ο δρόμος P56 lck φαίνεται επίσης να επηρεάζεται από τη διαδικασία γήρανσης καθότι η συνήθης συσχέτιση μεταξύ CD4 και P56 lck δυνατόν να είναι κατεσταλμένη στα Τ-λεμφοκύτταρα ηλικιωμένων ατόμων[155].

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι πρώτοι οδοί για μετάδοση σήματος για την ενεργοποίηση του Τ-λεμφοκυττάρου είναι κατεσταλμένοι στην μεγάλη ηλικία.

Φαίνεται όμως στη γήρανση να επηρεάζεται και η παραγωγή για το δεύτερο μήνυμα, με ελάττωση της IP3 και DAG [156,157].

Φαίνεται επίσης να καταστέλεται και η οικογένεια των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (MAPKS), οι οποίες θεωρούνται βασικές για φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία κυττάρων. Σε τρωκτικά η δραστικότητα MAPK/RAS είναι ελαττωμένη σε ηλικιωμένα Τ-κύτταρα καθώς και στον άνθρωπο. Σε CD3- διεγεγερμένα Τ-κύτταρα σε 50% ηλικιωμένων ατόμων φάνηκε ελάττωση στην ενεργοποίηση MAPK [158,157,159].

Οι κινάσες ERK και JNK έχει αναφερθεί να είναι ελαττωμένες σε CD3/PMA – διεγερμένα Τ-κύτταρα από ηλικιωμένα άτομα σε συνδυασμό με ελαττωμένη ενεργοποίηση της Raf-1 κινάσης. Η ενεργοποίηση ERK2 δύναται να παριστά την περιορισμένη ταχύτητα παραγωγής

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

IL-2.

Μολονότι η άποψη, για αλλαγές σε σχέση με ηλικία, στην επαγωγή σήματος είναι υψίστης σημασίας για την κατανόηση της ανοσογήρανσης αφ' ενός και ιδιαίτερα της ανοσοπαρέμβασης, οι γνώσεις μας στην περιοχή αυτή είναι διαμελισμένες για εξαγωγή καθαρών συμπερασμάτων με πρακτική σημασία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΕΛΟΜΕΡΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ

Ένας άλλος μηχανισμός που συνεισφέρει στο μειωμένο δυναμικό πολλαπλασιασμού των ανοσολογικών κυττάρων με το πέρασμα της ηλικίας είναι η βράχυνση των τελομερών. Τα τελομερή είναι προσθήκες διπλής έλικας DNA από εξαμερείς επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες (TTAGGG) στο τέλος των ευκαιριωτικών χρωμοσωμάτων τα οποία υπόκεινται βράχυνση κατά την κυτταρική διαίρεση. Είναι σημαντικά για την προστασία των χρωμοσωμάτων και εμπλέκονται στην τοποθέτηση τους και στην αντιγραφή τους[160]. Η τελομεράση ένζυμο αντίστροφης μεταγραφάσης και οι σχετικές πρωτεΐνες που συνδέονται αποτελούν τους κύριους καθοριστές του μήκους των τελομερών. Τα περισσότερα σωματικά κύτταρα στερούνται της ενζυμικής δραστηριότητας της τελομεράσης ή των αντίστοιχων σχετικών πρωτεΐνων της, όποτε παρατηρείται βράχυνση των τελομερών σε κάθε κυτταρική διαίρεση. Μόλις τα τελομερή προσεγγίζουν ένα «κριτικό» μήκος[161], το κύτταρο εξέρχεται από το κυτταρικό κύκλο και δε διαιρείται πλέον ούτε πεθαίνει.

Η όλη διαδικασία καλείται αντιγραφική γήρανση. Το μήκος των τελομερών των ινοβλαστών από διαφορετικούς ηλικιωμένους δότες είναι προγνωστικό του αριθμού των κύκλων που πρόκειται να λάβουν χώρα in vitro. Το μήκος των τελομερών φαίνεται να μειώνεται με την ηλικία στα Β,Τ, και στα κύτταρα του μυελού των οστών[162,163]. Αυτά τα ευρήματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να τεκμηριωθεί η άποψη ότι τα μήκη των τελομερών των CD4, CD8 «αθώων» και κυττάρων μνήμης μειώνονται με την ηλικία[164,165]. Το μήκος των τελομερών των «αθώων» CD4 είναι μακρύτερο από το αντίστοιχο μήκος των κυττάρων μνήμης στο ίδιο άτομο, γεγονός που πιθανόν να αντικατοπτρίζει τους προηγούμενους πολλαπλασιασμούς του κυττάρου in vivo. Εντός του CD8 πληθυσμού, εκείνα που φέρουν το φαινότυπο $CD28^-$ είναι δυνατόν να προέρχονται από τα $CD28^+$. Είναι έτσι ενδιαφέρον ότι το μήκος των $CD28^-$ $CD8^+$ είναι μικρότερο από τα $CD28^+$ $CD8^+$[166]. Ωστόσο η ρύθμιση των τελομερικών μηκών και η δράση της τελομεράσης στα Τ-κύτταρα δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Τα αδρανή Τ-κύτταρα του περιφερικού αίματος εκφράζουν χαμηλά ή και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα δραστηριότητας της τελομεράσης. Διέγερση των Τ κυττάρων in vitro συνδέεται με ταχύ πολλαπλασιασμό και αυξημένη δραστηριότητα τελομεράσης. Επιταχυνόμενη βράχυνση τελομερών, ωστόσο, δεν εμφανίζεται μέχρι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός να επιβραδυνθεί οπότε η δραστηριότητα της τελομεράσης έχει μειωθεί[167,168].

«Αθώα» κύτταρα Β, φυσιολογικά διαφοροποιούνται σε βλαστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το μήκος των τελομερών των Β κυττάρων των βλαστικών κέντρων είναι μακρύτερο απ' ό,τι στα «αθώα» κύτταρα και στα κύτταρα μνήμης στον άνθρωπο[169]. Η ερμηνεία αυτής της παρατήρησης δεν είναι ξεκάθαρη, ενδέχεται όμως να υποδηλώνει μια αύξηση του τελομερικού μήκους που μπορεί να εμφανίζεται στα φυσιολογικά σωματικά κύτταρα. Ομοίως η δραστηριότητα της τελομεράσης στα «αθώα» κύτταρα είναι μη ανιχνεύσιμη ή χαμηλή, αυξημένη στα Β-κύτταρα των βλαστικών κέντρων και μειωμένη ξανά όταν τα κύτταρα διαφοροποιούνται προς κύτταρα μνήμης[170,169]. Συνθήκες που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων, διεγείρουν επίσης τη δραστηριότητα της τελομεράσης στα Β κύτταρα. Αντίθετα η δραστηριότητα της τελομεράσης δεν αυξάνεται όταν τα Β κύτταρα εκτίθενται σε ερεθίσματα που δεν προκαλούν σημαντικό κυτταρικό πολλαπλα-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

σιασμό[171,162]. Παρόλες τις αναφορές για τις αλλαγές στο μήκος των τελομερών και στη δραστηριότητα της τελομεράσης σε διάφορους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων με το πέρασμα της ηλικίας, δεν έχει καταδειχθεί άμεσος συσχετισμός με in vivo ανοσολογικές διακυμάνσεις. Προς το παρόν η βράχυνση των τελομερών θεωρείται μέρος της κυτταρικής παρά της ανοσολογικής γήρανσης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Η ανικανότητα για μια φυσιολογική Τ-κυτταρική απόκριση με το πέρασμα της ηλικίας αντικατοπτρίζεται με μείωση της αντίδρασης επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας στο δέρμα (DTH). Ανέργια είναι η έλλειψη DTH σε ποικίλα αντιγόνα. Η ανέργια, ένα φαινόμενο που παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα, υποδηλώνει ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας. Γι' αυτό το λόγο, προκειμένου να εκτιμηθεί η DTH σε ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται η χρήση μιας μεγάλης ποικιλίας αντιγόνων. Ο αριθμός των θετικών δερματικών tests μειώνεται από 80% σε 20% σε νεαρά σε σχέση με ηλικιωμένα άτομα αντίστοιχα. Ο πληθυσμός που μελετάται είναι σημαντική παράμετρος για τον προσδιορισμό του ποσοστού ανέργιας στα ηλικιωμένα άτομα. Για παράδειγμα η μελέτη ενός νοσηλευόμενου πληθυσμού όπου υπάρχουν άτομα με χρόνια νοσήματα, μπορεί να οδηγήσει στην εκτίμηση ότι η DTH είναι επηρεασμένη. Σε αντίθεση η μελέτη ενός υγιούς περιπατητικού ηλικιωμένου πληθυσμού μπορεί ν' αποκαλύψει ισχυρή (DTH) απόκριση. Εκτός της ποικιλομορφίας του πληθυσμού, όταν εκτιμάται η λεμφοκυτταρική λειτουργία, όπως η δυνατότητα πολλαπλασιασμού, ταυτόχρονα με την DTH δεν είναι απαραίτητο όλοι οι ασθενείς με ανέργια να παρουσιάσουν επηρεασμένη λεμφοκυτταρική λειτουργία. Μπορεί να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που να προωθούν την ανέργια σε ηλικιωμένα άτομα.

Η διατήρηση της ανοσολογικής λειτουργίας, έχει συνδεθεί με την μακροβιότητα. Για παράδειγμα, μια μελέτη γηρασμένου πληθυσμού στη Σουηδία[172] αποκάλυψε ότι η αντιβίωση στα 2 χρόνια συνδέθηκε με χαμηλή Τ-κυτταρική απόκριση, υψηλό αριθμό CD8 και χαμηλό αριθμό CD4 και CD19. Επιπλέον, οι αιωνόβιοι παρουσιάζουν σαφώς καλύτερο επίπεδο ανοσολογικής λειτουργίας απ' ό,τι λιγότερο ηλικιωμένα άτομα[173]. Κάποιοι ερευνητές αποκάλυψαν χαμηλότερο αριθμό περιφερικών λεμφοκυττάρων[174], ανοσολογική ανέργια που εκτιμήθηκε μέσω DTH απόκρισης και ελαττωμένες Τ-κυτταρικές αποκρίσεις με μιτογόνα[175], προκειμένου να γίνει συσχετισμός με μειωμένη επιβίωση. Δυστυχώς, αρκετές από αυτές τις μελέτες δεν συνεκτιμούν άλλους παράγοντες όπως συνυπάρχοντα νοσήματα που συχνά εμφανίζονται σε ηλικιωμένους πληθυσμούς.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ

Από τα μέσα του 1980 πολλές μελέτες έχουν σχεδιασθεί κυρίως σε (rodents models) για τη δράση περιορισμού θερμίδων σε φυσιολογικές λειτουργίες αλλά και νόσους σε εξάρτηση με ηλικία.

Μολονότι τα μέχρι σήμερα ευρήματα του θερμιδικού περιορισμού δείχνουν μια δράση ενάντια στη γήρανση σε πειραματικά μοντέλα, σίγουρα συμπεράσματα δεν θα έχουμε πριν μία εικοσαετία.

Η ελάττωση του λίπους με το θερμιδικό περιορισμό ήταν η πρώτη ένδειξη για την δράση ενάντια στη γήρανση.

Με την πάροδο των ετών αρκετές υποθέσεις διατυπώθηκαν επί τη βάσει ειδικών δράσεων περιορισμού των θερμίδων.

Τρεις θεωρίες συγκεντρώνουν ενδιαφέρον αναφορικά με την βιολογική βάση δράσεως του θερμιδικού περιορισμού έναντι της ηλικίας.

1. Επίταση οξειδωτικής βλάβης:

Επί τη βάση αρχικών παρατηρήσεων ότι η θερμιδικός περιορισμός ελαττώνει το μεταβολισμό ο οποίος σχετίζεται αρνητικά με μακρά επιβίωση[176] επινοήθηκε ο σχηματισμός αντιδραστικών ριζών O2 από αυξημένη μεταβολική ενέργεια με αντίκτυπο οξειδωτική βλάβη.

Πράγματι ο θερμιδικός περιορισμός καθυστερεί την συγκέντρωση με πρόοδο ηλικίας ενδοκυττάρων οξειδωτικών μορίων. Ο θερμιδικός περιορισμός μειώνει την υπεροξείδωση των λιπών,[177] την συγκέντρωση οξειδωμένων πρωτεϊνών[178] και την οξειδωτική βλάβη του DNA [179].

Επί τη βάση αυτών των μελετών Sohat and Neindruch[180] υπέθεσαν ότι ο θερμιδικός περιορισμός επιβραδύνει το γήρας με ελάττωση του οξειδωτικού stress.

Πράγματι υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταχύτητα σχηματισμού αντιδραστικών ριζών O2 στα μιτοχόνδρια ελαττώνεται με τον θερμιδικό περιορισμό[181],

Ο θερμιδικός περιορισμός εμποδίζει την συσσώρευση οξειδωτικών μορίων με πρόοδο ηλικίας είτε με αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς αμύνης είτε με προαγωγή επαναδιόρθωσης των μορίων που υπέστησαν βλάβη ή απομάκρυνσή τους είτε και τα δύο.

2. Τροποποίηση Γλυκαιμίας και ινσουλιναιμίας

Τόσο η υπεργλυκαιμία όσο και η υπερινσουλιναιμία είναι γνωστό ότι με πάροδο ηλικίας προκαλούν βλάβες.

Σε πειραματικά μοντέλα ο θερμιδικός περιορισμός προκαλεί ελάττωση στη γλυκόζη και ακόμη μεγαλύτερη ελάττωση σε ινσουλίνη. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η ινσουλίνη προκαλεί βλάβη λόγω μιτογόνου δράσεως[182] και η γλυκόζη λόγω γλυκοζολίωσης και γλυκοξείδωσης[183]. (Masoro et al 1996)[184] υπέθεσαν ότι η δια βίου διατήρηση χαμηλών επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης, χωρίς να μειώνεται η καύσιμη γλυκόζη, ευθύνεται τουλάχιστον κατά ένα μέρος, για την δράση του θερμιδικού περιορισμού έναντι της ηλικίας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

3. Ορμεσις (Hormesis)

Σαν όρμεσις ορίζεται: οι ευεργετικές δράσεις που απορρέουν από την απάντηση ενός οργανισμού σε χαμηλής έντασης στρεσογόνο παράγοντα.

Ο Masoro 1998[185] υπέθεσε ότι η ορμεσις είναι η βάση για την δράση του θερμιδικού περιορισμού (ΘΠ) ενάντια στη γήρανση. Το πρώτο ερώτημα που αναφύεται είναι κατά πόσο ο ίδιος ο θερμιδικός περιορισμός αποτελεί χαμηλής έντασης στρεσογόνο παράγοντα.

Αυτό διαφαίνεται από πειράματα σε Rats όπου ο ΘΠ προκαλεί μέτρια αυξημένα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόνης το απόγευμα[186].

Το γεγονός αυτό υποστηρίζει ισχυρά ότι ο ΘΠ αποτελεί μακροχρόνιο χαμηλής έντασης στρεσσογόνο.

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας[185] υποστηρίζει ότι ο ΘΠ πράγματι αυξάνει την ικανότητα του επίμυα και τρωκτικών να αντιμετωπίσουν μια ευρεία γκάμα έντονων και όξεων στρεσογόνων παραγόντων όπως χειρουργείο, φλεγμονές, αυξημένες θερμοκρασίες και τοξικά φάρμακα.

Είναι άγνωστο ακόμη αν σχετίζεται η δράση έναντι της γήρανσης με την προστασία έναντι σε έντονους και οξύς στρεσογόνους παράγοντες.

Με ποιους μηχανισμούς η ορμεσις προωθεί την δράση της έναντι της γήρανσης, σίγουρα φαίνεται να εμπλέκονται γονίδια απάντησης στο stress.

Ο ΘΠ προκαλεί αύξηση στην έκφραση πρωτεϊνών θερμικού shock σαν απάντηση στο stress[187]. Στα θηλαστικά ο άξονας υποθάλαμος – υποφυση-επινεφρίδια, επίσης εμπλέκεται στην επιτυχή αντιμετώπιση στρεσσογόνων παραγόντων. Ο ΘΠ προκαλεί αύξηση στα ημερήσια ανώτερα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόνης στα πειραματόζωα. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για διαλεύκανση μηχανισμών γενικά ΘΠ στη γήρανση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙΑΣ

(Immune-risk phenotype IRP)

Η ιδέα του φαινότυπου ανοσολογικού ρίσκου στερείται μακροχρόνιων σε μεγάλο γεωγραφικό μήκος μελετών, σε προσπάθεια ανεύρεσης προγνωστικών ορολογικών δεικτών της ανοσολογικής λειτουργίας.

Η IRP είναι σετ με βιοπαραμέτρους που σχετίζονται με φτωχή ανοσολογική λειτουργία.

Διαλεύκανση του φαινοτύπου ανοσολογικού κινδύνου (ΦΑΚ) θα βοηθήσει στην αναγνώριση βιοπαραμέτρων που θα προδικάζουν φτωχή ανοσολογική κατάσταση με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, όπως ορίζει ο ΦΑΚ στον πίνακα (Πίνακας 2)

Πίνακας 2.

Ανοσοφαινότυπος έκπτωσης της Ανοσολογικής λειτουργίας (Ανοσοφαινότυπος επικινδυνότητας) και δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες

- **Ορισμός φαινοτύπου ανοσολογικού κινδύνου**[188,189]
  Χαμηλά επίπεδα Β λεμφοκυττάρων. Αυξημένα επίπεδα των $CD8^+/CD28^-/CD57^+$ κυττάρων
  Πτωχή απόκριση Τ-κυτταρικού πολλαπλασιασμού
  Αναλογία $CD4^+/CD8^+ < 1$
  Οροθετικότητα για CMV
- **Δυνητικοί προγνωστικοί δείκτες**[190]
  TNFα: Αυξημένα επίπεδα σε Alzheimer, διαβήτη, αθηροσκλήρυνση
  Προγνωστικός δείκτης θνητότητος στον ευπαθή και υπερήλικα πληθυσμό
  IL-6: Αυξημένα επίπεδα είναι ισχυρός δείκτης ως ανεξάρτητος παράγοντας θανάτου, ειδικά σε υγιή υπερήλικα πληθυσμό.

Αξιοσημείωτη είναι η συσχέτιση που βρέθηκε ανάμεσα σε CMV οροθετικότητα και μειωμένη ανοσολογική λειτουργία[191,192].

Έχει περιγραφεί έκπτυξη $CD8^+$ κλώνων ειδικών για CMV σε αρκετά υπερήλικα άτομα. Οι κλώνοι αυτοί είναι δυσλειτουργικοί, ανθεκτικοί στην απόπτωση, καταλαμβάνουν ανοσολογικό χώρο και παραβλάπτουν το ανοσολογικό σύστημα[193].

Ο TNFα και IL-6 (αυξημένα επίπεδα σε υπερήλικα άτομα) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θνητότητας.

Οι Mooradian et al[194] μελέτησαν 129 υπερήλικα άτομα που διέμεναν σε γηριατρικό οίκο και βρήκαν ότι ανιχνεύσιμα επίπεδα TNFα στον ορό συσχετίσθηκαν με θάνατο εντός 13 μηνών. Ο ΦΑΚ και μελέτες που συσχετίζουν ειδικό προφίλ κυτταροκινών με νοσηρότητα και θνητότητα αποτελούν πρόοδο με κλινικό αντίκτυπο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

α. ΤΕΛΟΜΕΡΗ

Τα άκρα των χρωματοσωμάτων ευκαρυωτικών κυττάρων ονομάζονται τελομερή και έχουν ειδική δομή.

Τα τελομερή σχηματίζονται από βραχείες αλληλουχίες DNA επαναλαμβανόμενες τυχαία και συνδιάζονται με ειδικές πρωτεΐνες[195,196]. Στον άνθρωπο η αλληλουχία (TTAGGG) επαναλαμβάνεται για αρκετά Κβ στο άκρο κάθε χρωμοσώματος[197]. Το μήκος της επαναλαμβανόμενης περιοχής ποικίλει πολύ μεταξύ χρωμοσωμάτων των ίδιων κυττάρων και μεταξύ διαφορετικών κυττάρων σε ένα πληθυσμό[198].

Τα τελομερή είναι βασικά για την σταθερότητα των χρωμοσωμάτων προστατεύοντας τα άκρα των χρωμοσωμάτων από την δράση νουκλεολυτικών ενζύμων και από τη συγκόλιση μεταξύ τους.

Ως εκ τούτου η επιμήκυνσή τους με το ένζυμο τελομεράση επιτρέπει στα χρωματοσώματα να παρακάμπτουν το «πρόβλημα πολλαπλασιασμού των άκρων» εξ αιτίας της αδυναμίας της DNA πολυμεράσης να πολλαπλασιάσει το 3΄ άκρο των γραμμικών DNA μορίων[199,200].

Στον άνθρωπο η τελομεράση εκφράζεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του οργανισμού στα σπερματικά κύτταρα όπου παράλληλα το μήκος των τελομερών δεν ελαττώνεται δια βίου. Αντίθετα στα σωματικά κύτταρα η δραστικότητα της τελομεράσης απουσιάζει ή μόλις ανιχνεύεται και τα τελομερή βραχύνονται με τον πολλαπλασιασμό το DNA [201,202]. Η βράχυνση των τελομερών έχει παρατηρηθεί καθαρά in vitro στα σωματικά κύτταρα και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική γήρανση[1203,204]. Σαν κυτταρική γήρανση ορίζεται η ενδογενής απώλεια της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των σωματικών κυττάρων σε συνθήκες καλλιέργειας[205,206].

Το φαινόμενο αυτό «Hayflick φαινόμενο» το παρατήρησε για πρώτη φορά ο Hayflick και Moorhead[207] οι οποίοι έδειξαν ότι ινοβλάστες από άνθρωπο σε καλλιέργεια, μετά ένα ορισμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, σταμάτησαν οριστικά να υπερπλάσσονται αλλά παρέμειναν μεταβολικά ενεργοί για μεγάλα διαστήματα. Οι συγγραφείς θεώρησαν πως η κυτταρική γήρανση δύναται να παριστά εκδήλωση της διαδικασίας γήρανσης σε κυτταρικό επίπεδο.

Πρόσφατα η αιτιολογική συσχέτιση της βράχυνσης των τελομερών με κυτταρική γήρανση ανακοινώθηκε από Bodnar et al[208] οι οποίοι έδειξαν ότι η επανεργοποίηση της τελομεράσης σε διάφορους τύπους σωματικών κυττάρων επάγει επιμήκυνση των τελομερών και παρατείνει το χρόνο ζωής της κυτταρικής καλλιέργειας.

Αρκετές θεωρίες περί εξέλιξης υποστηρίζουν ότι η γήρανση δεν βρίσκεται μόνο κάτω από γενετικό έλεγχο αλλά ακόμη μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι αποτέλεσμα απώλειας της ομοιοστασίας, γεγονός για το οποίο ακόμη λίγα είναι γνωστά. Αρκετές μελέτες έχουν γίνει σε αιωνόβιους γιατί τα εξαιρετικά αυτά άτομα αποτελούν άριστο παράδειγμα επιτυχούς γήρανσης. Οι αιωνόβιοι έχουν διαφύγει τα μεγαλύτερα νοσήματα που σχετίζονται με την ηλικία και πολλοί βρίσκονται σε καλή διανοητική και φυσική κατάσταση. Μελέτες του ανοσολογικού συστήματος αυτών των ατόμων έδειξαν ότι αρκετές ανοσολογικές παράμετροι συντηρούνται

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

α. ΤΕΛΟΜΕΡΗ

Τα άκρα των χρωματοσωμάτων ευκαρυωτικών κυττάρων ονομάζονται τελομερή και έχουν ειδική δομή.

Τα τελομερή σχηματίζονται από βραχείες αλληλουχίες DNA επαναλαμβανόμενες τυχαία και συνδιάζονται με ειδικές πρωτεΐνες[195,196]. Στον άνθρωπο η αλληλουχία (TTAGGG) επαναλαμβάνεται για αρκετά Κβ στο άκρο κάθε χρωμοσώματος[197]. Το μήκος της επαναλαμβανόμενης περιοχής ποικίλει πολύ μεταξύ χρωμοσωμάτων των ίδιων κυττάρων και μεταξύ διαφορετικών κυττάρων σε ένα πληθυσμό[198].

Τα τελομερή είναι βασικά για την σταθερότητα των χρωμοσωμάτων προστατεύοντας τα άκρα των χρωμοσωμάτων από την δράση νουκλεολυτικών ενζύμων και από τη συγκόλληση μεταξύ τους.

Ως εκ τούτου η επιμήκυνσή τους με το ένζυμο τελομεράση επιτρέπει στα χρωματοσώματα να παρακάμπτουν το «πρόβλημα πολλαπλασιασμού των άκρων» εξ αιτίας της αδυναμίας της DNA πολυμεράσης να πολλαπλασιάσει το 3΄ άκρο των γραμμικών DNA μορίων[199,200].

Στον άνθρωπο η τελομεράση εκφράζεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του οργανισμού στα σπερματικά κύτταρα όπου παράλληλα το μήκος των τελομερών δεν ελαττώνεται δια βίου. Αντίθετα στα σωματικά κύτταρα η δραστικότητα της τελομεράσης απουσιάζει ή μόλις ανιχνεύεται και τα τελομερή βραχύνονται με τον πολλαπλασιασμό το DNA [201,202]. Η βράχυνση των τελομερών έχει παρατηρηθεί καθαρά in vitro στα σωματικά κύτταρα και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική γήρανση[1203,204]. Σαν κυτταρική γήρανση ορίζεται η ενδογενής απώλεια της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των σωματικών κυττάρων σε συνθήκες καλλιέργειας[205,206].

Το φαινόμενο αυτό «Hayflick φαινόμενο» το παρατήρησε για πρώτη φορά ο Hayflick και Moorhead[207] οι οποίοι έδειξαν ότι ινοβλάστες από άνθρωπο σε καλλιέργεια, μετά ένα ορισμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, σταμάτησαν οριστικά να υπερπλάσσονται αλλά παρέμειναν μεταβολικά ενεργοί για μεγάλα διαστήματα. Οι συγγραφείς θεώρησαν πως η κυτταρική γήρανση δύναται να παριστά εκδήλωση της διαδικασίας γήρανσης σε κυτταρικό επίπεδο.

Πρόσφατα η αιτιολογική συσχέτιση της βράχυνσης των τελομερών με κυτταρική γήρανση ανακοινώθηκε από Bodnar et al[208] οι οποίοι έδειξαν ότι η επανεργοποίηση της τελομεράσης σε διάφορους τύπους σωματικών κυττάρων επάγει επιμήκυνση των τελομερών και παρατείνει το χρόνο ζωής της κυτταρικής καλλιέργειας.

Αρκετές θεωρίες περί εξέλιξης υποστηρίζουν ότι η γήρανση δεν βρίσκεται μόνο κάτω από γενετικό έλεγχο αλλά ακόμη μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι αποτέλεσμα απώλειας της ομοιοστασίας, γεγονός για το οποίο ακόμη λίγα είναι γνωστά. Αρκετές μελέτες έχουν γίνει σε αιωνόβιους γιατί τα εξαιρετικά αυτά άτομα αποτελούν άριστο παράδειγμα επιτυχούς γήρανσης. Οι αιωνόβιοι έχουν διαφύγει τα μεγαλύτερα νοσήματα που σχετίζονται με την ηλικία και πολλοί βρίσκονται σε καλή διανοητική και φυσική κατάσταση. Μελέτες του ανοσολογικού συστήματος αυτών των ατόμων έδειξαν ότι αρκετές ανοσολογικές παράμετροι συντηρούνται

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

καλά, πράγμα που υποδηλεί ότι υφίσταται ένα σύνθετο σύστημα αναδόμισης σε πολλές ανοσολογικές παραμέτρους με την ηλικία[209]

Ανάλυση της γονιδιακής περιοχής του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητος (MHC) σε ιάπωνες αιωνόβιους έδειξε μια σημαντικά χαμηλή συχνότητα στο HLA-DRw9 και μια αυξημένη συχνότητα στο DR1 [210]. Επειδή η υψηλή συχνότητα του DRw9 και η χαμηλή συχνότητα του DR1 συνδιάζονται με αυτοάνοσα νοσήματα ή νόσους ανοσοανεπαρκείας η γενετική προστασία ενάντια σε αυτά τα νοσήματα δύναται να ευθύνεται για μακροζωΐα.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί τα τελευταία έτη για μελέτη – αναγνώριση γονιδίων τα οποία συσχετίζονται με μακροζωία, και για το λόγο αυτό έχουν μελετηθεί εκτεταμένα αιωνόβιοι.

Ένα τέτοιο γονίδιο είναι το αλλήλιο ε2 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης Ε (Apo E).

Το γονίδιο της Apo E έχει τρία κοινά αλλήλια Ε2, Ε3 και Ε4. Schächter και συνεργάτες[211] έχουν δείξει σε γάλλους αιωνόβιους το αλλήλιο ε4 να απαντά στη μισή αναλογία και το αλληλίο ε2 στη διπλάσια αναλογία στον πληθυσμό που μελέτησαν. Η χαμηλή αναλογία του ApoE ε4 στους αιωνόβιους είναι συμβατό με την επικινδυνότητά του για καρδιακή νόσο, ενώ η αυξημένη του ε2 είναι ενδεικτική για μακρά προστατευτική δράση του αλλήλιου αυτού, αργότερα στη ζωή. Επιπρόσθετα άνθρωποι με το αλλήλιο ε4 είναι περισσότερο επιρρεπείς για νόσο Alzheimer έναντι αυτών με το αλλήλιο ε2 που έχουν μικρότερο κίνδυνο.

Στην ίδια μελέτη βρέθηκε, ότι μία μορφή του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης που προδιαθέτει σε στεφανιαία νόσο, ήταν εκπληκτικά πολύ συχνή σε αιωνόβιους, με σημαντική αύξηση στην ομοζυγωτική γονοτυπική μορφή.

Μια ακόμη μελέτη σε ιταλούς αιωνόβιους[212,213] έδειξε ότι η συχνότητα της απολιποπρωτεΐνης Β (Apo BVNTR) είναι 50% σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου. Ένα άλλο μέλος της οικογένειας των γονιδίων των απολιποπρωτεϊνών το Apo J γονίδιο, είναι παρόμοιο με εκείνο της ApoE από πλευράς λειτουργίας δομικών "motifs" και ιστικής κατανομής.

Μολονότι το γονίδιο Apo J δεν έχει μελετηθεί τόσο πολύ αναφορικά με την δυνητική σχέση του με την μακροζωΐα στον άνθρωπο, σε κυτταρικό επίπεδο βρέθηκε να υπερεκφράζεται κατά το γήρας τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε κύτταρα πειραματοζώων[214,215].

Συγκέντρωση του Apo J mRNA ακόμη έχει παρατηρηθεί κατά την επαγωγή απόπτωσης, και έχει παρατηρηθεί ότι κύτταρα που επιβιώνουν της απόπτωσης εκφράζουν το γονίδιο[216]. Αυτά και τα αποτελέσματα άλλων μελετών[217] συνηγορούν για αυξημένη πιθανότητα το γονίδιο Apo J να σχετίζεται με μακροζωΐα, ασκώντας προστατευτική κυτταρική λειτουργία.

Συμπερασματικά οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν τις πλειοτροπικές σε εξάρτηση με ηλικία γονιδιακές δράσεις στην μακροζωΐα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΒΙΟΤΗΤΑ

ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

β. HLA

Τα τελευταία 25 χρόνια ένας επαρκής αριθμός μελετών έχει ερευνήσει την επίδραση της πολυμορφίας των HLA γονιδίων τάξεως I και II επάνω στην ανθρώπινη μακροζωΐα[218,-234] (ΠΙΝΑΚΑΣ 3.).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. HLA αντιγόνα και γήρανση

ομάδα ηλικιωμένων		Ομάδα νέων				
άτομα αριθμός	Ηλικία	άτομα αριθμός	Ηλικία	Προέλευση	HLA	Αναφορές
126	> 75	148	< 36	USA	No change	218*
83	> 80	350	40 (mean)	Czecj	↑ B40 ↓A1, B27	219*
		100	< 20			
182	70-93	169	0-10	Germany	↑ A1 ↓ B40	220*
46	> 71	39	30-50	USA	No change	221*
162	> 60	326	< 40	Denmark	↑ A1 ↓ B40	222*
		100	< 20			
110	> 65	183	< 45	UK	No change	223*
356	> 70	403	Adult	UK	↑ B40	224*
104	> 90	70	Adult	USA	No change	225*
193	70-79	49	1	Japan	↑ A10, Aw19, Bw35	226*
93	79	177	13	-		
		93	22			
		33	30-49			
228	58-86	1465	Adult	Chicago	No change	227*
		606		Canadian		
		545		California		
136	76	Panel	Adult	Hungary	↑ A3	228*
171	75-104	405	18-65	Greece	↑ B16, DR7 ↓ B15, DR4	229
108	86-94	749	45 (mean)	Lombardy	↑ A31, Cw7, B7, DQ1	230
17	> 100	Panel	Adult	USA	↑ A29, B7, B35	231
20	90	159	58 (mean)	Japan	↓ DR9, ↑DR1	232
82	> 100					
120	100-110	129	20-75	Japan	↑DRB1* 1401, DR1 *01, DQB*0503	233
22	> 100	211	20-50	Shanghai	↑ A9	234
179	93			Chinese	↓ A30, Cw3 Cw6, Cw7	

Η συχνότητα των HLA αντιγόνων από ομάδες ηλικιωμένων και νέων ανθρώπων συγκρίθηκε και βρέθηκε σημαντική ελαττωμένη (↓) ή αυξημένη (↑). "no change" όχι σημαντική διαφορά
** Μελέτες στις οποίες έγινε τυποποίηση μόνο για HLA-A και B*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, και έτσι παρά τον εντυπωσιακό όγκο πληροφοριών που έχουν δώσει, δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ρόλο του HLA – πολυμορφισμού στην μακροζωϊα. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν ότι η επίδραση του HLA – συστήματος στην μακροβιότητα είναι μάλλον μικρή.

Παρ' όλα αυτά εξ' αιτίας μεγάλων μεθοδολογικών προβλημάτων δεν επιτρέπουν προς το παρόν να εξαχθούν καθαρά συμπεράσματα, αλλά κάποια ενδιαφέροντα δεδομένα έρχονται στην επιφάνεια.

α) Δύο μελέτες[235,36] δείχνουν πως κάποιοι αλλήλοι τύποι HLA συσχετίζονται με την μακροζωϊα, ενώ φαίνεται να σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση κάποιων παθήσεων,

β) Η μακροζωϊα μπορεί να συνδέεται με μεγάλη ομοζυγωτία σε κάποιους HLA-τόπους.

γ) Η 8.1 AH η οποία έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με πολλά αυτοάνοσο νοσήματα και ανοσολογικές διαταραχές, φαίνεται να είναι ειδικός για το φύλο παράγοντας μακροζωϊας[237,238]

γ. ΚΟΙΝΑ ΑΛΛΗΛΙΑ (ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΤΟΠΟΙ) ΣΕ ΜΑΚΡΟΖΩΪΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στους αλλήλους γονιδιακούς τόπους στα άτομα των ομάδων που μελετήθηκαν σε δύο μελέτες[235,236] παρέχοντας μια πρώτη ένδειξη πως κάποια αλλήλια της HLA-DR περιοχής μπορούν να επηρεάσουν τη μακροζωϊα. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν στατιστική σημασία για τρείς αλληλικές μορφές DR7, DR11 και DR13 οι οποίες έδειξαν τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο X2 test για την ετερογένεια.

Η αλληλεπίδραση με το φύλο ήταν σημαντική για το DR7 και το DR11. Το DR13 δεν έδειξε αλληλεπίδραση με το φύλο καθόσον η συχνότητά του ήταν αυξημένη στους αιωνόβιους και των δύο φύλων.

Οι συγγραφείς προτείνουν πως αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως διαφορετικά αλληλία του HLA-DR συστήματος, ενδέχεται να εμπλέκονται στην ατομική και οικογενειακή μακροζωϊα.

Η ικανότητα για διαχωρισμό μεταξύ ατομικής και οικογενειακής μακροζωϊας βασίζεται στην απλοϊκή υπόθεση πως τα δύο φαινόμενα μπορούν να διαχωρισθούν επί τη βάσει της παρουσίας ή της απουσίας κάποιου μακρόβιου συγγενή. Όλα αυτά τα στοιχεία για μακρόβιους ανθρώπους αξίζουν μια γενική θεώρηση. Η αυξημένη συχνότητα HLA-DR7[235] στα μακρόβια άτομα είναι ενδιαφέρουσα διότι αυτό το γονιδιακό αλλήλιο συνδέεται με διάφορα νοσήματα όπως ιογενείς λοιμώξεις[239] (Πίνακας 4) γεγονός που δείχνει τη σπουδαία συσχέτιση HLA – συστήματος με ανοσολογικά ή λοιμώδη νοσήματα. Αντίθετα η αυξημένη συχνότητα του DR13 που βρέθηκε σε αιωνόβιους και των δύο φύλων[235] συνδέεται με την προστατευτική ικανότητά του στα λοιμώδη νοσήματα (Πίνακας 4).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Συσχέτιση HLA με λοιμώδη νοσήματα

Νόσος	HLA - μόρια
CMV infection	↑ DR7
HBV persistence	↓ DR13, ↑ DR7
HCV persistence	↓ DR11, ↓ DR13
HIV progression	↓ B27, ↓ DR11, ↓ DR13, ↑ B8, DR3
HPV induced neoplasias	↓ DR13
Leprosis	↑ DR2
Malaria	↓ B53, ↓ DR13
Tuberculosis	↑ DR2

Η συχνότητα αντιγόνων από ομάδα ασθενών συγκρίθηκε με ομάδα υγιών και βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη (↓, προστατευτικό αλλήλιο) η αυξημένη (↑, αλλήλιο με προδιάθεση για νόσηση).

Από την αυξημένη συχνότητα του DR5 που παρατηρήθηκε σε μακρόβιες γυναίκες και στις δύο ομάδες[235,236] φαίνεται η προστατευτική δράση του γονιδιακού αυτού τόπου σε λοιμώξεις από ιούς. (Μειωμένη συχνότητα του DR5 όσο και του υποτύπου του DR11 σε ιογενείς λοιμώξεις). (Πίνακας 4).

Ο αλληλόμορφος αυτός γονιδιακός τόπος αυξάνει την ευπάθεια σε μια ποικιλία αυτοάνοσων νοσημάτων, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί κατά πόσο αυτά τα νοσήματα επιδρούν στις στατιστικές επιβιώσεις ούτως ή άλλως.

δ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΑΚΡΟΒΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΠΛΟΤΥΠΟ HLA-B8, DR3 (8.1 AH)

Λίγες είναι οι μελέτες που σχεδιάσθηκαν για μελέτη HLA απλοτύπων με μακροβιότητα, ενώ τέτοιοι συνδυασμοί έχουν συσχετισθεί με αυτοάνοσα και άλλα νοσήματα.

Μερικές μελέτες έχουν εξετάσει τον ρόλο του 8.1 AH στην μακροζωΐα.

Οι Rea και Middleton[240] έχουν δείξει πως ο φαινοτυπικός συνδυασμός A1B8 Cw7 DR3 ήταν πιο κοινός στους άρρενες >90 ετών σε σύγκριση με νεαρούς άρρενες και πιο ηλικιωμένες γυναίκες. Η αυξημένη συχνότητα του 8.1 AH στους πιο ηλικιωμένους άνδρες στις δύο μελέτες που προαναφέρθηκαν πρέπει να αποτιμηθεί σε συναφή έκφραση με την αυξημένη θνησιμότητα στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες στις μεταγενέστερες δεκαετίες της ζωής όταν οι γυναίκες υπερτερούν αριθμητικά των αντρών σε αναλογία 4:1.

Έτσι έχει προταθεί πως το 8.1 AH μπορεί να συνεισφέρει στην αυξημένη βιωσιμότητα των πιο ηλικιωμένων αντρών.

Σε μία πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκε μια χαμηλή συχνότητα του απλότυπου HLA – B8, DR3 σε ενήλικες γυναίκες.

Οι μηχανισμοί του 8.1 AH που μπορεί να αυξάνουν την βιωσιμότητα στους άντρες αλλά όχι στις γυναίκες δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά η σχέση του απλότυπου με την ανοσολογική αντίδραση είναι ίσως μεγάλης σημασίας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – 2

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗΣ

Α. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Στο γήρας η συχνότητα και βαρύτητα των λοιμώξεων είναι το κύριο χαρακτηριστικό[241] με παράδειγμα την υψηλή συχνότητα πνευμονίας από influenza ή πνευμονιόκοκκο. Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ για την επίπτωση της στρεπτοκοκκικής πνευμονίας έδειξε υψηλότερη νόσηση σε παιδιά κάτω από δύο έτη και σε ηλικιωμένους 65 ετών και πάνω[242]: Το 28,6% των ασθενών ήταν τουλάχιστον 65 ετών. Η influenza σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα στους ηλικιωμένους[243]. Κάθε χρόνο δεκάδες χιλιάδες θάνατοι αποδίδονται στην influenza και σχετικές επιπλοκές όπως πνευμονία και 80% των θανάτων από influenza παρατηρούνται σε άτομα μεγαλύτερα από 65 χρονών. Άλλες συχνές λοιμώξεις στους ηλικιωμένους είναι οι ουρολοιμώξεις, δερματικές λοιμώξεις, οι νοσοκομειακές και οι λοιμώξεις γηριατρικών οίκων.

Επί πλέον στην αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους βοηθάει η μειονεκτική λειτουργία των πρωτοπαθών μηχανισμών αμύνης όπως αντανακλαστικός βήχας (πνευμονία εισροφήσεως), ανικανότητα ούρησης (ουρολοιμώξεις), ακινητοποίηση (λοιμώξεις κατακλίσεων).

Τα ηλικιωμένα άτομα δεν ανταποκρίνονται φυσιολογικά στη θεραπεία λοιμώξεων και εκδηλώνουν δευτεροπαθείς λοιμώξεις από ασυνήθιστα μικρόβια (ευκαιριακές λοιμώξεις) υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από ίδιο μικρόβιο, η αναζοπύρωση λανθάνοντος νοσήματος (π.χ. μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, έρπητα ζωστήρα).

Σχετικά πρόσφατα έχει δοθεί ενδιαφέρον στην αθηροσκλήρυνση σαν νόσημα σχετιζόμενο με ηλικία ως επιπλοκή λοιμώδους νοσήματος. Είναι γνωστό από παλαιά ότι για την ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης λαμβάνουν χώρα ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διεργασίες αλλά δεν έχει διευκρινισθεί η πρωτοπαθής η δευτεροπαθής φύση τους.

Την τελευταία δεκαετία έχει υποστηριχθεί μια νέα «αυτοάνοση» υπόθεση για την αρτηριοσκλήρυνση με βάση κοινό παρανομαστή για όλους τους τύπους λοιμώξεων που ενοχοποιούνται για την έναρξη και διαιώνιση της αθηριοσκλήρυνση[244,245,246].

Έχει δειχθεί ότι αντισώματα και Τ-κύτταρα που αντιδρούν με την πρωτεΐνη θερμικού stress 60(HSP 60) φαίνεται να είναι οι δραστικοί μηχανισμοί οι οποίοι προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων που υφίσταται stress[247] με επακόλουθο μονοκυτταρική διήθηση του έσω χιτώνα των αγγείων και σχηματισμό αθηροσκληρυντικών πλακών με την παρατεταμένη δράση παραγόντων κινδύνου (π.χ. αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης).

Η οικογένεια της πρωτεΐνης 60 του θερμικού stress (HSP 60) έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθότι αυτές αποτελούν μεγάλο μέρος των ολικών πρωτεϊνών του περιβλήματος ιων, μικροβίων και παρασίτων. Ανάμεσα σε άλλες φυσιολογικές ιδιότητες δρουν σαν τσαπερόνια (chaperones), εκφράζονται μετά μέτριο stress, συνδυάζονται με άλλες πρωτεΐνες του οργανισμού που τις προστατεύουν από μετουσίωση. Ανάλογα με ότι συμβαίνει στα μικρόβια και τα ανθρώπινα κύτταρα κάτω από συνθήκες stress, εκφράζουν (HSP 60) με λειτουργία τσαπερονίων.

Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση (υψηλή αρτηριακή πίεση, κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερχοληστεριναιμία, διαβήτης) προκαλούν έκφραση της (HSP 60)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ιδιαίτερα σε περιοχές αγγείων με μεγάλο αιμοδυναμικό stress (στροβιλισμός) σε σημεία διακλαδώσεως των αγγείων.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών εκτίθενται επί μακρόν στη ζωή, σε υψηλή αρτηριακή πίεση συγκρινόμενα με εκείνα του φλεβικού δικτύου και για το λόγο αυτό επιδεικνύουν χαμηλότερο ουδό έκφρασης της πρωτεΐνης 60 του θερμικού stress (HSP 60) [248].

Έχει διαφανεί ότι η αθηροσκλήρυνση δυνατόν να είναι το τίμημα της προστατευτικής άνοσης αντίδρασης έναντι της μικροβιακής (HSP 60) μέσω σταυρωτής αντίδρασης (cross – reactivity) με αυτόλογο (HSP 60) που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών όταν αυτά υποβάλλονται σε stress από αθηροσκληρυντικούς παράγοντες κινδύνου.

Μια δεύτερη εκδοχή είναι η αυτοάνοση αντίδραση σαν απόκριση σε βιοχημικές αλλαγές στην αυτόλογο (HSP 60) οι οποίες εκλύονται σε περιπτώσεις κυτταρικής βλάβης και τροποποίησης πρωτεϊνών όταν μπαίνουν στην κυκλοφορία[249].

Η αρτηριοσκλήρυνση αποτελεί τέλειο παράδειγμα της εξελικτικής άποψης του Δαρβίνου για την ανάπτυξη νόσων εξαρτώμενων από ηλικία. Γενετικά στοιχεία τα οποία είναι ευεργετικά στη νεότητα όπως η ικανότητα για ογκώδη προστατευτική αντιμικροβιακή (HSP 60) απαίτηση, αποβαίνουν επιβλαβείς στην μετααναπαραγωγική περίοδο της ζωής μας όταν επιλεκτική πίεση δεν είναι περαιτέρω δραστική.

Η ιδέα αυτή ευθυγραμμίζεται με την άποψη (Grubeck – Loebenstein, G. Wick) ότι το δια βίου μικροβιακό φορτίο δείχνει σημαντική αύξηση σε (Odds ratio) για ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης. Ακόμη το μικροβιακό φορτίο (κυρίως αντανακλώμενο από αναπνευστικές λοιμώξεις) συσχετίζεται σημαντικά με αντισώματα έναντι μικροβιακών (HSP 60) τα οποία αντιδρούν σταυρωτά (cross – react) με ανθρώπινη (HSP 60) [250,251].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

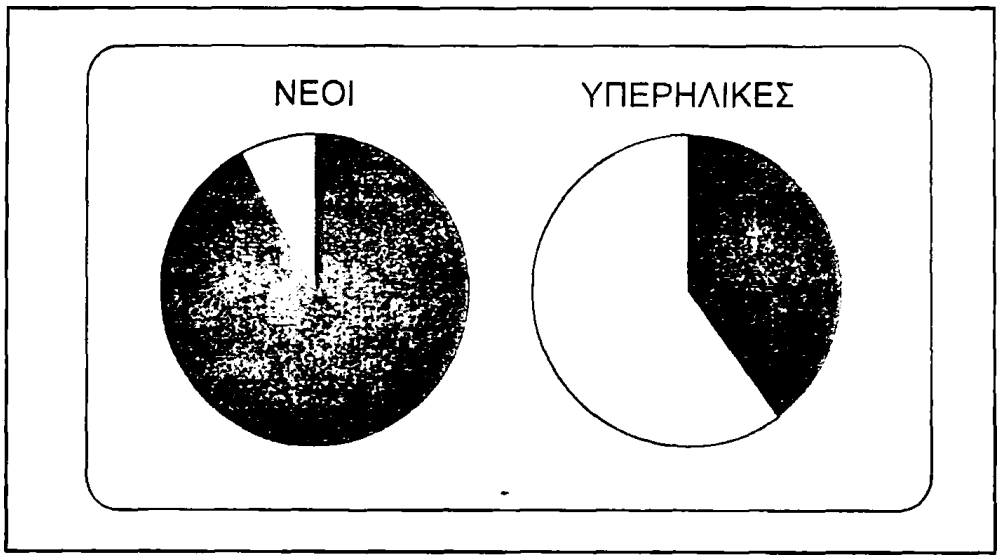
Β. ΕΜΒΟΛΙΑ

Τα λοιμώδη νοσήματα στο γήρας δυνατόν να εμποδίζονται από τα εμβόλια τα οποία όμως προστατεύουν πτωχά τους ηλικιωμένου[252].

Σε άτομα μεγαλύτερα των 60 χρόνων παρατηρείται ελαττωμένη παραγωγή αντισωμάτων και βραχύτερη διάρκεια χημικής ανοσίας μετά εμβολιασμό[253].

Κατ' εξοχήν ελλειπής προστασία στα ηλικιωμένα άτομα καταλείπεται με τα εμβόλια κατά της γρίππης και του πνευμονιοκόκκου[254] καθώς επίσης και με εμβόλια τα οποία είναι αποτελεσματικά στα παιδιά και τους νέους ενήλικας (Εικ. 4).

Εικ. 4



Αναλογία ατόμων με (■) και χωρίς (□) προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων στον τέτανο. Νέοι < 30 ετών, n= 30, ηλικιωμένοι > 65 ετών, n= 32, υγιείς εθελοντές σύμφωνα με τα κριτήρια του SENIEUR πρωτοκόλλου για ανοσολογικές μελέτες σε ηλικιωμένους.

Ομάδα 300 ηλικιωμένων (>60 ετών) και ομάδα 300 νέων (< 35 ετών) πρόσφατα αναλύθηκε για ύπαρξη ειδικών αντισωμάτων έναντι τετάνου, διφθέριας, εγκεφαλίτιδος από τσιμπούρια και γρίππης.

Διαπιστώθηκε έλλειψη προστασίας σε αρκετά ηλικιωμένα άτομα παρά τους τακτικούς εμβολιασμούς τόσο σε ευπαθείς όσο και σε υγιείς ηλικιωμένους.

Ένα άλλο πρόβλημα, απότοκο της πρώιμης υποστροφής του θύμου αδένα, είναι ο εμβολιασμός ηλικιωμένων ατόμων με νέα αντιγόνα όπως για κίτρινο πυρετό, ερυθρά ή νέα στελέχη ινφλουένζας με τα οποία δεν έχουν έλθει σε επαφή προηγουμένως. Τα εμβόλια αυτά γίνονται ολοένα και πιο δημοφιλή λόγω της μεγάλης μετακίνησης υπερήλικου πληθυσμού στις ημέρες μας. Ο προσδιορισμός του τίτλου των αντισωμάτων είναι χρήσιμο να γίνεται πριν ένα ηλικιωμένο άτομο θεωρείται ότι είναι επαρκώς προστατευμένο απέναντι σ' αυτό το παθογόνο.

Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων επίσης ενδείκνυται για αξιολόγηση της διάρκειας προστασίας μετά τον εμβολιασμό.

Συμπερασματικά δεν πρέπει άκριτα να διενεργούνται εμβολιασμοί στους ηλικιωμένους.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γ. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ (ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ)

Έχοντας υπ' όψη το ευρύ φάσμα ανοσολογικών διαταραχών που συνοδεύουν το γήρας, είναι απορίας άξιον ποιος είναι ο ρόλος των διαταραχών αυτών στην προδιάθεση για καρκίνο.

Μελέτες σε Knockout ποντίκια έχουν δείξει καθαρά ότι το ανοσολογικό σύστημα παίζει καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο αυτόματων όγκων έως 50% ηλικιωμένων IFN-$\gamma^{-/-}$ η περφορίνη$^{-/-}$ ποντικιών αναπτύσσουν αυτόματα λεμφώματα, αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα ή σάρκωμα[255].

Διασταυρώνοντας ετερόζυγο P53$^{+/-}$ κατασταλτικό όγκου ποντίκι σε έδαφος (background) περφορίνης$^{-/-}$ αυξάνεται σημαντικά η συχνότητα και μειώνεται η ηλικία έναρξης λεμφώματος πράγμα που υποδηλεί ότι η ελλειπής ογκοκατασταλτική δράση που εγκαθίσταται προοδευτικά με την φυσιολογική γήρανση πολλαπλασιάζεται με την απουσία ανοσολογικής επιτήρησης. Ανοσοανεπάρκεια στον άνθρωπο εν τούτοις δεν έχει τις σοβαρές συνέπειες που παρατηρούνται στα knockout ποντίκια.

Τα άτομα με επίκτητη ανοσοανεπάρκεια (HIV) δεν έχουν αυξημένη συχνότητα προσβολής από όλες τις κακοήθειες εκτός από λέμφωμα και σάρκωμα Kaposi βασιζόμενο σε ιό. Οι σχετικοί με την ηλικία καρκίνοι αντίθετα είναι κυρίως καρκινώματα[256]. Σαφώς παραμένουν πολλά ακόμη να διευκρινισθούν γύρω από την ανοσολογική επιτήρηση στο γήρας.

Η συχνότητα του μεταστατικού καρκίνου από αυτοψίες κορυφώνεται στα έτη 75-90 και μειώνεται στα έτη 95-99 και στους αιωνόβιους[257].

Οι ανοσολογικές μεταβολές στο γήρας ευθύνονται για νωθρή ανάπτυξη όγκων και λιγώτερες μεταστάσεις συγκριτικά με τα νέα άτομα όπως σε καρκίνο μαστού και προστάτου.

Πιθανά η καλύτερη κατανόηση των ανοσολογικών διαταραχών στο βαθύ γήρας θα δώσει νέες διαστάσεις στην πολύπλοκη σχέση ανάμεσα στην ανοσία και τον καρκίνο[258]

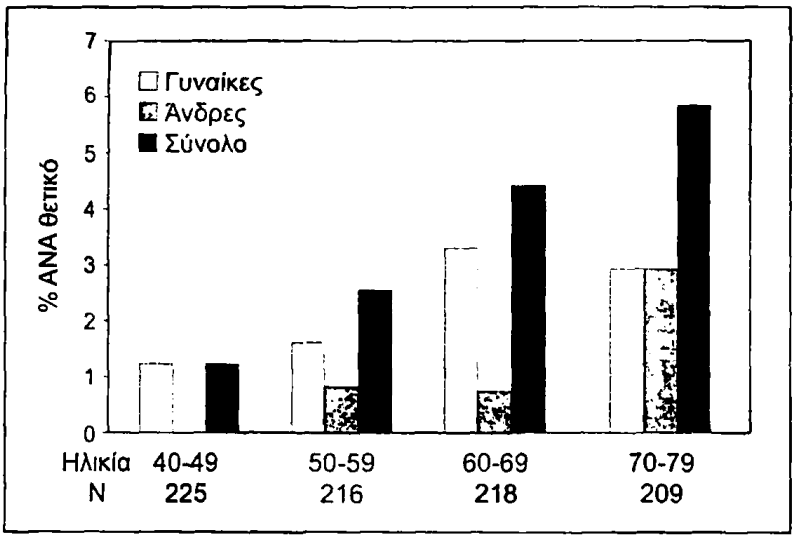
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Από τα προηγούμενα συνάγεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα είναι επιρρεπή στις λοιμώξεις αφ' ενός και δεν απαντούν καλά στα εμβόλια αφ' ετέρου σαν συνέπεια περιορισμένου Τ-κυτταρικού ρεπερτορίου και στενότητος ανοσολογικής μνήμης.

Η ανοσολογική απόκριση σε εξωγενή αντιγόνα είναι ελαττωμένη στο γήρας και η ειδικότητά της διευρισμένη "broadened", δηλαδή η ικανότητα διάκρισης ιδίων στοιχείων από ξένα είναι διαταραγμένη. Στον άνθρωπο η κυτταρική και χημική αυτοανοσία αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας ακόμη και σε τελείως υγιή άτομα (Εικ. 5).

Εικ. 5



Αντιπυρηνικά αντισώματα στο γήρας. Αύξηση της συχνότητος αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) προϊούσης της ηλικίας σε μεγάλο αριθμό ανδρών και γυναικών τυχαία επιλεγμένων, κλινικά υγιών εθελοντών που συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα πρόληψης αθηροσκλήρυνσης (Bruneck-Study, Xu et al, 1993)[259].

Η ανάπτυξη εν τούτοις αυτοαντισωμάτων δεν συνοδεύεται από νόσο π.χ. αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα. Σημειώνεται η έναρξη αυτοάνοσων νοσημάτων σε νέες ηλικίες με εξαίρεση τη Ρευματοειδή αρθρίτιδα και την αθηρομάτωση όπως προαναφέρθηκε. Αρκετές ερμηνίες έχουν δοθεί για την αυξημένη αυτοανοσία σε εξάρτηση με ηλικία όπως: φυσιολογική απόκριση σε αυτοαντιγόνα τα οποία έχουν βιοχημικά μεταβληθεί από την δια βίου επί μακρόν έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή σε γνωστές πριν ή μετά-μεταφραστικές αλλαγές (Γήρανση πρωτεϊνών).

Επί πλέον προκαλείται αυξημένη αυτοδραστικότητα από εξαρτώμενες από την ηλικία διαταραχές ανοσορύθμισης με μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν και που αντανακλούν α) μεταβολή στην αναλογία ανερέθιστων (naïve) προς μνημονικά / δραστικά Τ κύτταρα β) Περιορισμένο Τ-κυτταρικό ρεπερτόριο γ) στροφή σε προφλεγμονώδες προφίλ κυτταροκινών δ) ολίγο και πολυκλωνική ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων και ε) αν και αντικρουόμενα αποτελέσματα ελάττωση σε κατασταλτική κυτταρική δραστηριότητα[260].

Η ηλικία στην οποία θα απολεσθεί η ανοχή στα ίδια στοιχεία (self-talerance) προσδιορίζει τη χρονολογία της αυτοανοσίας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε επιθετική νόσο, προχωρημένη οργανική βλάβη και κλινικές συνέπειες εμφανίζονται ταχέως και εντοπίζονται εύκολα όπως σε διαβήτη τύπου Ι, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, και νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τυπικά βραδείας έναρξης νοσήματα είναι η θυρεοειδοπάθεια και θυρεοειδίτιδα Hashimoto, πνευμονική ίνωση, σύνδρομο Sjogrens. Ο Hsu και Mountz[261] υποστηρίζουν δύο παράγοντες υπεύθυνους για βραδεία έναρξη.

α) Απώλεια της ανοχής έναντι ιδίων στοιχείων σε προχωρημένη ηλικία, ελαττωμένη απόπτωση και αύξηση ολιγοκλωνικής ενεργοποίησης Τ-λεμφοκυττάρων, απότοκος διαταραχής κυτταρικού θανάτου προαγώμενου από ενεργοποίηση.

β) (Αποδοχή λάθους) λόγω υποκλινικής έκφρασης με βραδεία εξέλιξη στα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα με έναρξη σε μεγάλη ηλικία, πριν να εκδηλωθούν κλινικά.

γ) Ο κυτταρικός θάνατος αποτελεί σπουδαίο μηχανισμό που εμποδίζει έκπτυξη ανεπιθύμητων κυτταρικών σειρών και δυσλειτουργία αυτού του μηχανισμού οδηγεί σε συσσώρευση κλωνών Τ-κυττάρων.

Μελέτες αναφορικά με απόπτωση, σχετιζόμενη με ηλικία στον άνθρωπο, έχουν δείξει αύξηση[262,263,264] και ελάττωση[265,266] σε Τ-κυτταρικούς πληθυσμούς.

Διαταραχές στην απόπτωση των Τ-λεμφοκυττάρων αποτελούν σπουδαίο μηχανισμό αυτοάνοσων νοσημάτων και ανοσολογικής γήρανσης[261].

Όπως προαναφέρθηκε στο γήρας υφίσταται μια συνεχής προφλεγμονώδης κατάσταση η οποία φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην ανάπτυξη νοσημάτων σχετικών με ηλικία. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η νόσος Alzheimer. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι σε καταστάσεις με χρόνια χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η Ρευματοειδής αρθρίτιδα, η επίπτωση νόσου Alzheimer ήταν λιγώτερο συχνή[267,268].

Η εκπληκτική αυτή παρατήρηση ερμηνεύεται από το γεγονός, ότι μη ειδικοί φλεγμονώδεις παράγοντες ευθύνονται για την ωρίμανση αμυλοειδών πλακών στον εγκέφαλο και μετάδοση της παθολογικής διεργασίας στους γύρω ιστούς. Για το λόγο αυτό μεγάλος αριθμός μικρογλοιακών κυττάρων ανευρίσκονται γύρω από τις ώριμες πλάκες σε νόσο Alzheimer[269].

Τα κύτταρα αυτά είναι ενεργοποιημένα καθότι εκφράζουν αυξημένα επίπεδα Fc υποδοχέων, μορίων ιστοσυμβατότητος τάξεως Ι και ΙΙ (MHC class I και II), β2 ιντεγκρίνη και υποδοχέα βιτρονεκτίνης [270], παράγουν δε κυτταροκίνες όπως IL-1, IL-6 και TNFα[271]. Ο TNFα έχει δειχθεί ότι πυροδοτεί την παραγωγή τοξικών ελεύθερων ριζών στα γλοιακά κύτταρα και αυξάνει την κυτταροτοξικότητα των συσσωρευμένων σε Alzheimer Αβ τμημάτων (25-35) στα νευρωνικά κύτταρα[272].

Οι κυτταροκίνες μεταβάλλουν το μεταβολισμό της προγονικής πρωτεΐνης Αβ (β-APP) καθότι συνδυασμοί από TNFα ή IL-1β και INFγ έχει δειχθεί ότι διεγείρουν παραγωγή Αβ πεπτιδίων και αναστέλλουν την έκκριση του διαλυτού νευροπροστατευτικού πεπτιδίου APPS από τα ανθρώπινα νευρωνικά κύτταρα και αστροκύτταρα[273].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

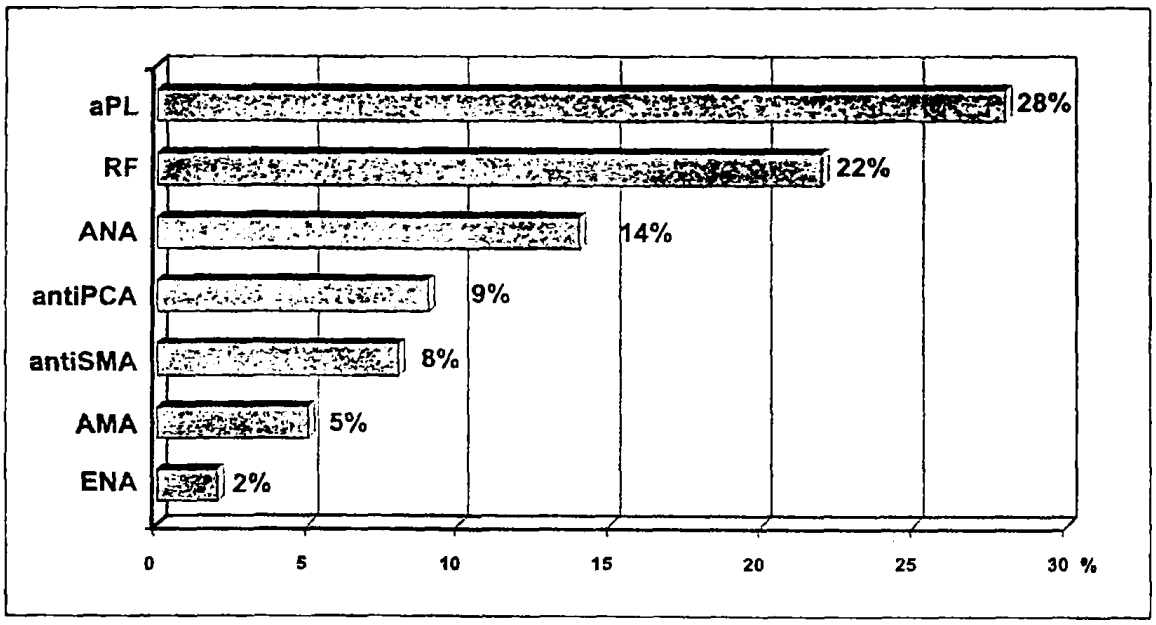
Ε. ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ

Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες μελέτες αναφορικά με την κλινική έκφραση των αυτοάνοσων νοσημάτων στο γήρας, όπου αυτά εκφράζονται άτυπα, με λίγα εργαστηριακά ευρήματα.

Μολονότι η αυτοανοσία δεν μπορεί να θεωρηθεί πρόδηλο χαρακτηριστικό της μεγάλης ηλικίας, σ' ένα σημαντικό μέρος ηλικιωμένων ατόμων ανιχνεύονται αυτοαντισώματα[274,275], τα οποία όπως προαναφέρθηκε σχετίζονται με υψηλή έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες όπως ιογενείς λοιμώξεις ή από χρόνια λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Μερικά φάρμακα προάγουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ενώ άλλα προκαλούν φαρμακογενή αυτοάνοσα ιοσήματα (όπως φαρμακογενής λύκος).

Στην (Εικόνα 6) φαίνεται συνοπτικά η συχνότητα αυτοαντισωμάτων στους υπερήλικες από την ανάλυση των κύριων μελετών[276]. όπως φαίνονται στον Πίνακα 5. [277-301] .

Εικ. 6
Συχνότητα αυτοαντισωμάτων
Σε ηλικιωμένα άτομα από διάφορες μελέτες



1. Ρευματοειδής Παράγοντας:

Ο Ρευματοειδής παράγοντας είναι το πιο συχνό αυτοαντίσωμα που ανευρίσκεται στους ηλικιωμένους από 9-48% στις διάφορες σειρές που αναλύονται στον Πίνακα 5. Από τους 1974 ηλικιωμένους ασθενείς που μελετήθηκαν οι 393 (22%) ήταν θετικοί για RF.

Αντικρουόμενα αποτελέσματα (διαφορές) αποδίδονται στα διαφορετικά κριτήρια αποκλεισμού (όπως Διαβήτης, λοίμωξη, φλεγμονή) [285,297].

Σε μελέτη από αφρικανικό πληθυσμό η ύπαρξη του RF συσχετίσθηκε καλά με υψηλά επίπεδα γαμμασφαιρινών πράγμα που καταδεικνύει την υψηλή συχνότητα ανεύρεσης του με

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

την υψηλή επίπτωση χρόνιων λοιμώξεων όπως ελονοσίας, φιλαρίασης, εντερικές ή συστηματικές παρασιτικές λοιμώξεις ή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Έτσι πιθανολογείται, ότι η παραγωγή του IgM – RF παριστά την πρώτη γραμμή αμύνης απέναντι σε μικροβιακές ή ιογενείς λοιμώξεις μέχρι να ενεργοποιηθεί η παραγωγή ειδικών αντισωμάτων[302,303].

2. Αντιπυρηνικά αντισώματα

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) αποτελούν ένα από τα πιο κοινά μη οργανοειδικά αυτοαντισώματα στο γήρας και ανευρίσκονται σε 491 (14%) από τα 3462 άτομα των μελετών του Πίνακα 5.

Έχει γίνει ανάλυση στο πάτερν ανοσοφθορισμού των θετικών ANA και της αντιγονικής ειδικότητος σε κάποιες μελέτες με προεξάρχουσες τις μορφές λεπτός στικτός και πυρηνισκικός

Xavier et al[292] βρήκαν υψηλή συχνότητα αντισωμάτων έναντι μονής έλικας DNA (α-ss-DNA) και αντισώματα έναντι ιστονών σε άτομα με θετικά ANA έναντι αρνητικών για ANA ατόμων και αυτό συσχετίσθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε HLA-DRB1 0901 και DQB 0602, 0302, 0303 αλλήλια.

Οι συγγραφείς συνεφώνησαν ότι τα θετικά ANA στο γήρας παραμένουν επί μακρό και στρέφονται σε στοιχεία χρωματίνης με κοινά αντιγόνα ιστοσυμβατότητος (MHC) όπως και σε αυτοάνοσα νοσήματα.

Άλλοι συγγραφείς υποθέτουν ότι τα ANA στην προχωρημένη ηλικία δυνατόν να αποτελούν σπουδαίο συστατικό του φυσικού ρεπερτορίου αυτοαντισωμάτων και πιθανά συμμετέχουν στην ανοσοεπίβλεψη έναντι καρκινογένεσης[304]. Οι Naschitr et al[305], βρήκαν κυκλοφορούντα ANA σε 30% των ασθενών με καρκίνο μερικοί από τους οποίους ανέπτυξαν αυτοάνοσα νοσήματα.

Δύο μονοκλωνικά ANA από ηλικιωμένα μη αυτοάνοσα ποντίκια έχουν αναγνωρισθεί ως ειδικά για νουκλεοσώματα και ο στόχος τους φάνηκε ότι ήταν νουκλεοσώματα συνδεδεμένα στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων.

Σε αντίθεση μερικά ANA με ειδικότητα σε DNA ή ιστόνες αναγνωρίζουν στοιχεία της επιφάνειας τόσο καρκινικών κυττάρων όσο και φυσιολογικών κυττάρων [306].

Τα νουκλεοσώματα δυνατόν παριστούν απανταχού μοριακό στόχο της επιφανείας καρκινικών κυττάρων ενώ το ελεύθερο DNA, μόνες τους οι ιστόνες ή σταυρωτά αντιδρώντα (crossreactive) στοιχεία συνδυάζονται με την επιφάνεια εξ ίσου καλά φυσιολογικών κυττάρων[307].

3. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Σε πέντε μελέτες αναλύθηκε η συχνότητα αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης (acL) στους ηλικιωμένους και βρέθηκαν θετικοί σε 163 (28%) από τους 588 που μελετήθηκαν[2283,286,289,297,300] (Πίνακας 5).

Η υψηλή συχνότητα aCL αντισωμάτων πρόσφατα συνδυάσθηκε με την ανεύρεση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) όπως στη μελέτη Fields et al[286] όπου σε 23% από 300 υγιή υπερήλικα άτομα (> 65 χρόνων) βρέθηκαν acL αντισώματα σε συνδυασμό με ANA.

Η κλινική συσχέτιση των αντισωμάτων καρδιολιπίνης (aCL) στο γήρας παραμένει αδιευ-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

κρίνιστη μολονότι βρέθηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αποπληξία (stroke) τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους νέους.

Τα αντισώματα καρδιολιπίνης είναι σημαντικά αυξημένα σε ηλικιωμένα άτομα με εγκεφαλική προσβολή και άνοια από πολλαπλά έμφρακτα[308].

Mosek et al[309] βρήκαν επίπτωση aCL αντισωμάτων σε 6% από 87 ανοϊκούς ασθενείς έναντι 0% από 69 χωρίς άνοια.

Έχει επίσης παρατηρηθεί συσχέτιση των αντισωμάτων καρδιολιπίνης (aCL) με αγγειακά – εγκεφαλικά επεισόδια.

Θετικά αντισώματα καρδιολιπίνης (aCL) (20-40 gr/l) συνεχώς σε ασθενείς με ισχαιμικό stroke έχει δειχθεί ότι αποτελούν δείκτη αυξημένης θνητότητος σε Follow-up των ασθενών, μολονότι η ηλικία και αυξημένοι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων και κακοηθειών επίσης επεισέρχονται για την υψηλή θνητότητα[310].

Παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστο κατά πόσο τα αντισώματα καρδιολιπίνης αποτελούν παθογενετικό παράγοντα ή είναι το αποτέλεσμα αυξημένης επίπτωσης στο γήρας καταστάσεων όπως κακοήθειες και λήψη φαρμάκων.

Άλλα αυτοαντισώματα όπως αντιμιτοχονδριακά, αντιλείων μυϊκών ινών, αντιτοιχωματικά κ.λ.π., ανευρίσκονται λιγώτερο συχνά στο γήρας σε ποσοστά 6,5 και 4% αντίστοιχα (Πίνακας 5). Αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA και έναντι αντιγόνων από εκχύλισμα πυρήνων (αντί – RO/SSA, αντί – La/SSB, αντί – Sm, αντί – n – RNP) ανευρίσκονται πολύ σπάνια στο γήρας και συσχετίζονται στενά με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 5
Αυτοαντισώματα σε υπερήλικα άτομα
Σύμφωνα με διάφορες μελέτες

Ανσφορές	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Κριτήριο (έτη)	Ασθενείς	ANA	RF	aPL	PCA	SMA	AMA
277	Hallgren et al	1973	USA	>60	124	—	26(21)	—	—	—	—
278	Andersen et al	1977	Denmark	>60	40	10(25)	—	—	—	4(10)	—
279	Pandey et al	1979	USA	>50	727	73(20)	—	—	87(12)	—	—
280	Delespesse et al	1980	Belgium	57	134	7(5)	—	—	—	5(4)	—
281	Goodwin et al	1982	USA	>65	279	50(18)	39(14)	—	—	—	—
282	Ockhuizen et al	1982	USA	>60	51	4(8)	—	—	3(6)	0(0)	1((2)
283	Manoussakis et al	1987	Greece	>67	64	20(31)	9(14)	33(52)	—	—	—
284	Moulias et al	1984	France	≥90	150	15(10)	—	—	—	—	—
285	Hijmans et al	1984	Netherlands	>95	65	12(28)	20(31)	—	5(8)	4(6)	0(0)
286	Fields et al	1989	USA	>65	300	—	—	69(23)	—	—	—
287	Ruffatti et al	1990	Italy	>65	300	46(15)	124(41)	—	—	—	—
288	Manoussakis et al	1990	Greece	>67	119	—	24(20)	—	—	—	—
289	Chakravarty et al	1991	UK	≥60	100	5(5)	10(10)	0(0)	10(10)	18(18)	13(13)
290	Perez et al	1991	Spain	>65	102	19(19)	12(12)	—	—	17(17)	1(1)
291	Oyeyinka et al	1995	Nigeria	>65	212	18(8)	20(9)	—	—	—	—
292	Xavier et al	1995	Japan	>65	419	48(11)	—	—	—	—	—
293	Azizah et al	1995	Malaysia	NS	101	7(7)	—	—	1(1)	0(0)	10(10)
294	Teo et al	1995	Singapore	>65	96	32(33)	15(16)	—	—	—	—
295	Slater et al	1996	USA	>60	153	46(30)	—	—	—	—	—
296	Mailefert et al	1997	France	Mean=82	137	52(38)	16(12)	—	—	—	—
297	Candore et al	1997	Italy	>71	80	13(16)	—	31(39)	10(13)	—	—
298	Velluzi et al	1998	Italy	NS	91	—	—	—	—	—	—
299	Andersen et al	1999	Denmark	>100	59	—	—	—	—	—	—
300	Richaud-Patin et al	2000	Mexico	Mean=86	44	——	21(48)	30(68)	—	—	—
301	Njemini et al	2002	Cameroon	≥60	152	14(9)	57(38)	—	0(0)	14(9)	1(1)
	Total				4199	491/3462 (14)	393/1794 (22)	163/588 (28)	116/1276(9)	62/745 (8)	26/571 (5)

NS: Δεν προσδιορίσθηκαν
ANA: Αντιπυρηνικά αντισώματα
RF: Ρευματοειδής παράγοντας
aPL: Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
PCA: Αντισώματα έναντι τοιχωματικών κυττάρων στομάχου
SMA: Αντι-λείων μυϊκών ινών αντισώματα
AMA: Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΤ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα στο γήρας αξιολογούνται με διαφορετικές κλινικές προσεγγίσεις όπως:

α. Τα αυτοάνοσα νοσήματα τα οποία συνήθως προσβάλουν άτομα νέας ή μέσης ηλικίας (κυρίως SLE, RA, SS), η έκφρασή τους στους ηλικιωμένους είναι άτυπη

β. Μερικές συστηματικές αγγειϊτιδες όπως οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN), η κοκκιωμάτωση Wegener's δίνουν παρόμοια κλινική εικόνα τόσο σε ασθενείς μέσης ηλικίας, όσο και στους ηλικιωμένους, αλλά πολύ συχνά σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.

γ. Η διάγνωση μερικών αυτοάνοσων νοσημάτων στο γήρας (όπως, δερμοτομυοσίτιδα και σύνδρομο καρδιολιπίνης) επιβάλλει περαιτέρω διερεύνιση για υποκείμενη νεοπλασία.

1. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Η διάγνωση του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου αργά στο γήρας αποτελεί πρόβλημα λόγω έλλειψης γνώσης για το νόσημα σε αυτές τις ηλικίες[311].

Στο 20% των περιπτώσεων η διάγνωση ΣΕΛ γίνεται στην Πέμπτη δεκαετία της ζωής ή αργότερα.

Η συχνότητα του νοσήματος και στις ηλικίες αυτές είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες αλλά σε μικρότερη αναλογία έναντι των ανδρών (5:1) απ' ότι σε νεώτερους ασθενείς. Σε διάφορες εργασίες έχει αναφερθεί ότι η καθυστερημένη ηλικία έναρξης της νόσου, έχει τροποποιητική δράση στην εξέλιξη της νόσου, καθότι η έναρξη σε τέτοια ηλικία είναι ύπουλη με άτυπες εκδηλώσεις που επιβραδύνουν τη διάγνωση.

Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να είναι γενικά, όπως απώλεια βάρους, μυϊκός πόνος και διανοητικές διαταραχές, μολονότι νοσήματα συχνά σε τέτοιο πληθυσμό όπως λοιμώξεις, νεοπλασία και ενδοκρινοπάθειες πρέπει να αποκλείονται.

Η συχνότητα των αυτοαντισωμάτων σε ερυθηματώδη λύκο καθυστερημένης έναρξης φαίνεται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6.
Συχνότητα αυτοαντισωμάτων σε ερυθηματώδη λύκο καθυστερημένης έναρξης (ΣΕΛ)

	Ολικός αριθμός ασθενών με ΣΕΛ (n)	Θετικοί ασθενείς (n)	Συχνότητα %
ANA	238	222	93%
Υψηλά a-DNA (διπλής)	238	152	64%
Χαμηλό συμπλήρωμα	60	32	53%
Ro/SSA	238	79	33%
RF	183	54	30%
a-CL (καρδιολιπίνη)	142	22	15%
La/SSB	238	34	14%
LA	90	8	9%
Sm	238	20	8%
n-RNP	238	16	7%

ANA: Αντιπυρηνικά αντισώματα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

a-ds-DNA: Αντισώματα διπλής έλικας DNA
RF: Ρευματοειδής παράγοντες
a-CL: Αντισώματα καρδιολιπίνης
LA: Αντιπηκτικό λύκου

Η μεταανάλυση δείχνει: ANA (93%) το πλέον συχνό ανοσολογικό εύρημα σε ΣΕΛ υπερηλίκων, a – DNAs (64%) και χαμηλό συμπλήρωμα (53%).

Σε λιγώτερη συχνότητα ανευρίσκονται άλλα αυτοαντισώματα όπως a-Ro/SSA (33%), RF (33%), a-La/SSB (14%) Sm (8%) και RNP (7%). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aCL και LA) ανευρίσκονται σε ποσοστά 15% και 9% αντίστοιχα.

2. Σύνδρομο Sjögren's

Λίγες μελέτες έχουν γίνει αναφορικά με την κλινική έκφραση και ανοσολογικό προφίλ ασθενών με σ. Sjogren's με καθυστερημένη έναρξη (> 65 ετών). Garcia–Carrasco et al[312] μελέτησαν 223 ασθενείς με πρωτοπαθές σ. Sjogren's σε 14% από τους οποίους η συμπτωματολογία εκδηλώθηκε μετά τα 70 έτη.

Οι κύριες εξωαδενικές εκδηλώσεις ήταν αρθρική προσβολή σε 29%, νευροπάθεια σε 16%, πνευμονική προσβολή σε 13%, αγγειΐτιδα σε 7% και σε 7% Raynaud's φαινόμενο.

Το ανοσολογικό προφίλ ήταν: ANA σε 42%, RF σε 38%, a – Ro/SSA σε 17%, a-La/SSB σε 17%, κρυοσφαιρίνες σε 14% και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος σε 4%.

Οι συγγραφείς δεν βρήκαν ανάμεσα στα δύο groups στατιστικά σημαντικές διαφορές, αναφορικά με το φύλο, τα κλινικά χαρακτηριστικά, συμπτωματολογία, ανοσολογικό προφίλ και τα ιστολογικά ευρήματα από βιοψία σιελογόνων αδένων.

Ο κος Δρόσος και συνεργάτες του[313] πραγματοποίησαν βιοψίες σιελογόνων αδένων σε 62 υγιή υπερήλικα άτομα και βρήκαν θετικά ευρήματα συμβατά με 6. Sjogren's μόνο σε τέσσερα άτομα (6.5%), τα οποία παραδόξως όλα ήταν ασυμπτωματικά και σε κανένα δεν ανιχνεύθηκε οποιοδήποτε αυτοαντίσωμα π.χ. a-Ro/SSA η a-La/SSB.

Η επίπτωση ξηροστομίας αυξάνεται με ηλικία και ανέρχεται σε 30% σε άτομα πάνω από 65 χρόνων[314].

Αρκετοί παράγοντες σχετίζονται με την ξηροστομία στο γήρας όπως χημικές μεταβολές σύστασης σιέλου (ελαττωμένη πτυαλίνη, αυξημένη γλοιότητα) και ελαττωμένη διέγερση περιφερικών υποδοχέων[315].

Πριν να αποδοθεί η ξηροστομία σε αυτοάνοσο νόσημα και να διενεργηθεί ανάλογος επεμβατικός και ανοσολογικός έλεγχος, θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλα νοσήματα ή θεραπείες όπως: (ακτινοβολία κεφαλής-τραχήλου, χημειοθεραπεία) και φάρμακα όπως: διουρητικά, αντιχολινεργικά, ψυχοτρόπα φάρμακα, αντιϊσταμινικά.

Επίσης άλλες καταστάσεις που μειώνουν την έκκριση σιέλου είναι η αναπνοή με ανοιχτό στόμα, αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης.

3. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η *Ρευματοειδής αρθρίτιδα κυρίως* εκδηλώνεται μεταξύ 40 και 50 ετών. Εν τούτοις εκδηλώνεται και μετά τα 65 με ίδια επίπτωση και στα δύο φύλα με άτυπη έκφραση συμπτωματολογίας και ανοσολογικών δεικτών.

Από τις κλινικές μελέτες με διαφορές σε σχεδιασμό, ομάδες ελέγχου και Follow-up προκύπτει ένα νέο προφίλ για PA με έναρξη αργά στην ηλικία[316,317,318,319,320,321,322,323].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μερικοί ασθενείς με ΡΑ πάνω από 65 ετών εμφανίζουν πρωϊνή δυσκαμψία, πυρετό αγνώστου αιτιολογίας, ερύθημα, πόνο σε εγγύς αρθρώσεις με ελαφρά αύξηση σε ΡΠ πράγμα που δυσκολεύει τη διάγνωση ακόμη και αν υφίσταται οστεοπενία περιαρθρικά με υποχόνδριες κύστες στις μετακαρποφαλαγγικές και εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις. Η προσβολή των εγγύς αρθρώσεων μιμείται τη ρευματική πολυμυαλγία ενώ η μεγάλη συχνότητα άτυπων εκδηλώσεων όπως αδυναμία, απώλεια βάρους, αύξηση Τ.Κ.Ε. με σπάνια θετικό ΡΠ, παρατηρείται αρχικά σε ΡΑ με επικαλυπτόμενες άλλες ρευματικές καταστάσεις συχνές στο γήρας όπως εκφυλιστική αρθρίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία και συμμετρική οροαρνητική υμενίτιδα με οίδημα που αφήνει εντύπωμα (RS3PE σύνδρομο)[324].

4. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο στο γήρας

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1987 σε νέες γυναίκες με υποτροπιάζουσες φλεβικές, αρτηριακές θρομβώσεις και απώλεια εμβρύων[325].

Σε σειρά δημοσιεύσεων αναφέρεται ότι το πρώτο αγγειακό επεισόδιο συνήθως εμφανίζεται σε νέους ενήλικες και σπάνια σε άτομα μεγαλύτερα από 60 ετών. Επειδή το σύνδρομο έχει περιγραφεί συγκριτικά πρόσφατα, λίγα είναι γνωστά για τη νόσο σε ηλικιωμένα άτομα. Είναι όμως σίγουρο ότι η μεγάλη ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φλεβικές θρομβοεμβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα[326] με τάση να αυξάνονται με την ηλικία σε φυσιολογικά άτομα.

Σε τέτοιο πληθυσμό αρκετές (Cross-sectional) μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία αντισωμάτων καρδιολιπίνης (aCL) πιθανά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ακριβές θρομβωτικό γεγονός, όπως ισχαιμικό επεισόδιο εγκεφάλου[327].

Σε επιδημιολογική μελέτη σε 1014 ασθενείς (μέση ηλικία 69 ετών) βρέθηκαν θετικά αντισώματα aCL σε 70 ασθενείς με συχνότερη σχετιζόμενη πάθηση τον καρκίνο σε 14 ασθενείς[328]. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) ανευρίσκονται συχνά σε ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με διάφορες καταστάσεις και η σημασία τους είναι αβέβαιη.

Τα aPL αντισώματα συχνά ανευρίσκονται σε μια ευρεία γκάμα καταστάσεων που συχνά απαντώνται στο γήρας όπως μακροχρόνια χορήγηση φαρμάκων, προχωρημένη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ρευματική πολυμυαλγία – κροταφική αρτηρίτιδα ή νεοπλασία.

Σε ανάλυση πέντε μελετών[276] για τη συχνότητα των αντισωμάτων καρδιολιπίνης (acL) σε ηλικιωμένους βρέθηκαν θετικά αντισώματα καδιολιπίνης (aCL) σε 163 (28%) από 588 ασθενείς.

Η επίπτωση κακοήθειας σε aPL θετικούς ασθενείς έχει εκτενώς μελετηθεί και βρέθηκε 20 και 17% αντίστοιχα σε δύο εξακολουθητικές σειρές ασθενών[329,330].

Μια μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη για την εμφάνιση νεοπλασίας σε θετικούς για αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων (aPL) ολοκληρώθηκε πρόσφατα στο Montpellier, Γαλλία[329]. Ελέγχθηκαν με την είσοδο στη μελέτη 1014 ασθενείς και αρκετά ενδιαφέρον, καρκίνωμα ήταν η πλέον συχνή συνοδός πάθηση. Από τους 72 θετικούς για αντισώματα (aPL) ασθενείς οι 14 είχαν ιστορικό καρκινώματος, 9 είχαν ενεργό κακοήθεια και 5 ήταν σε κλινική ύφεση.

Κανένας από τους ασθενείς που ήταν θετικοί για αντισώματα και είχαν κακοήθεια είχε ιστορικό θρόμβωσης, ούτε έλαβε φάρμακα που να επάγουν παραγωγή αντισωμάτων καρδιολιπίνης.

Στον πίνακα 7 φαίνεται η κλινική συσχέτιση αντισωμάτων καρδιολιπίνης (acL) με κακοήθειες.

Μια μεγάλη ποικιλία κακοηθειών (συμπαγείς όγκοι, αιματολογικές και λεμφοϋπερπλα-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

στικές κακοήθειες) έχει αποδειχθεί ότι συνοδεύονται με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) και σύνδρομο καρδιαλιπίνης (APS) με συχνές εκδηλώσεις θρομβώσεις (φλεβικές-αρτηριακές) συνοδευόμενες από αιματολογικές διαταραχές όπως θρομβοπενία ή αιμολυτική αναιμία.

Ένας μεγάλος αριθμός περιπτώσεων έχει αναφερθεί με τοπικές εκδηλώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και στην πραγματικότητα ήταν προάγγελος κακοήθειας που ακολούθησε.

Αυτό ιδιαίτερα ισχύει για ασθενείς μέσης ή μεγάλης ηλικίας, με πρωτοπαθές σύνδρομο καρδιολιπίνης όταν μάλιστα εκδηλώνεται πρώτη φορά[331].

Έτσι εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή ή αγγειακές αποφράξεις του περιφερικού αρτηριακού δικτύου ιδιαίτερα, όταν συνοδεύονται από θετικά (aPL) αντισώματα επιβάλλουν πάντοτε ενδελεχή έλεγχο για κακοήθεια η οποία δεν είναι κλινικά εμφανής.

Πίνακας 7
Σχέση αντισωμάτων έναντι φωσφολιπιδίων με συμπαγείς όγκους και αιματολογικές κακοήθειες

α. Συμπαγείς όγκοι	β. Αιματολογικές κακοήθειες
• Πνεύμονες	• Λευχαιμία
• Παχύ έντερο	• Λευχαιμία τριχωτών κυττάρων
• Τράχηλος	• Λέμφωμα Β-λεμφοκυττάρων
• Προστάτης	• Λέμφωμα Hodgkin
• Ήπαρ	• Μονοκλωνικές γαμμοπάθειες
• Υπερνέφρωμα	• Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
• Θύμωμα	• Πολλαπλούν μυέλωμα
• Οισοφάγος	• Πολυκυτταραιμία vera
• Ωοθήκες	• Μυελοΐνωση (29,30)
• Μαστοί	

5. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΟ ΓΗΡΑΣ

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα υπάρχει υψηλή συσχέτιση με κακοήθειες[332,333] και μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν μυοπάθεια μέχρι 5-10 έτη μετά τη διάγνωση της νεοπλασίας.

Οι ασθενείς με δερματομυοσίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια, περισσότερο συχνά έχουν φυσιολογικά μυϊκά ένζυμα και αγγειΐτιδα δακτύλων και λιγώτερο συχνά έχουν θετικά και ειδικά για μυοσίτιδα αυτοαντισώματα σε αντίθεση με αυτούς που δεν νοσούν από νεοπλασία.

Hill et al[334] ανασκόπησαν τα αρχεία υγείας Σκανδυναυϊκών χωρών και βρήκαν 618 περιπτώσεις δερματομυοσίτιδος (ΔΜ) και 914 παλυμυοσίτιδος με αντίστοιχη επίπτωση νεοπλασίας 32% και 15% αντίστοιχα.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με (ΔΜ) υπάρχει υψηλός κίνδυνος για κακοήθεια ωοθηκών, πνευμόνων, στομάχου, παχέος εντέρου, παγκρέατος, μαστού και Hodgkin λέμφωμα και τούτο επιβάλλει αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας, πυέλου, σπινθηρογράφημα, έλεγχος κοπράνων για αίμα και γυναικολογική εξέταση πέρα από τον έλεγχο ρουτίνας (φυσική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Η γήρανση αποτελεί το πλέον οξύ, προσωπικό, ιατρικό και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Στην παρούσα παρουσίαση συζητήθηκαν οι μοριακές και κυτταρικές πτυχές της γήρανσης και έγινε σύντομη αναφορά στις στοχαστικές και τετερμινιστικές θεωρίες της γήρανσης αντίστοιχα, και μετά περιγραφή των γενικών κυτταρικών μορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών που εξαρτώνται από την ηλικία, με κατάληξη στο κατάλληλο θέμα: «Γήρανση του ανοσολογικού συστήματος».

Στο γήρας η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων είναι υψηλή και η προστασία από τους εμβολιασμούς χαμηλή.

Προσέτι η αυτοάνοση αντιδραστικότητα αυξάνει με την ηλικία. Εν τούτοις οι μηχανισμοί, οι υποκείμενοι των ανοσολογικών δυσλειτουργιών της γήρανσης, δεν έχουν για πολύ καιρό διευκρινισθεί. Προς επίρρωση των πιο πάνω αναφέρεται ότι το κομμάτι αυτό της ανοσολογίας δέχεται τις πιο πολλές αντικρουόμενες απόψεις και παρατηρήσεις.

Οι λόγοι αυτοί των αντικρουόμενων παρατηρήσεων συζητήθηκαν με ιδιαίτερη έμφαση στην δυσκολία διάκρισης πρωτοπαθών από δευτεροπαθείς ανοσολογικές αποκρίσεις σε εξάρτηση με ηλικία.

Τα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών φαίνεται να μην θίγονται ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα, εν τούτοις υφίσταται σημαντικά μειωμένη ικανότητα του μικροπεριβάλλοντος να υποστηρίξει αναγέννηση αιμοποιητικών κυττάρων.

Το πρώτο σημείο ανοσογήρανσης είναι η υποστροφή του θύμου αδένα με αποτέλεσμα απώλεια αθώων (naïve) Τ-κυττάρων από την περιφέρεια. Η απουσία του θύμου αδένα συνοδεύεται από διαρκή επαναδραστηροποίηση, κλωνική έκπτυξη και εξάλειψη μνημονικών δραστικών Τ-κυττάρων διαφόρων ειδικοτήτων, με αποτέλεσμα μεταβολές στο ρεπερτόριο των Τ-κυττάρων με χαρακτηριστικές αλλαγές στους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων π.χ. στροφή από τον $CD45RA^+$ $CD45RO^-$ σε $CD45RA^-$ $CD45RO^+$ υπότυπο σε υπερήλικα άτομα.

Η βράχυνση των τελομερών είναι περισσότερο προφανής στα CD28- από ότι στα CD28+ κύτταρα δοτών, πράγμα που σημαίνει ότι τα πρώτα έχουν υποστεί περισσότερους κύκλους κυτταρικής διαίρεσης από τα δεύτερα, κατάσταση συμβατή με τελική διαφοροποίηση των δραστικών κυττάρων.

Σε προχωρημένη ηλικία, τα υγιή άτομα συχνά παρουσιάζουν μεγάλη κλωνική έκπτυξη των $CD8^+$ Τ-κυττάρων στην περιφέρεια η οποία παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Διαφάνηκε ότι το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε μακροχρόνια αντιγονική διέγερση. Πρόσφατα δεδομένα από εργαστήριο των Grubeck-Lobenstein et al δείχνουν ότι τα ηλικιωμένα άτομα που δίνουν πτωχή ανοσολογική απόκριση σε εμβόλια γρίππης, δείχνουν αυξημένη συχνότητα από έκπτυξη $CD8^+$ κλώνων, οι οποίοι παράγουν μεγάλες ποσότητες από IFNγ πράγμα που ισχυροποιεί την υπόθεση ότι οι κλώνοι αυτοί ευθύνονται για την ανοσογήρανση.

Αναφορικά με την παραγωγή κυτταροκινών στη μεγάλη ηλικία η βιβλιογραφία είναι σε μεγάλο βαθμό αντικρουόμενη, αλλά τα τελευταία έτη έχει διαμορφωθεί πιο καθαρή εικόνα η οποία δείχνει διαταραχή ισορροπίας που ευνοεί το TH1 προφίλ κυτταροκινών με ελαττωμένη παραγωγή των TH2 κυτταροκινών.

Το γεγονός αυτό μαζί με ελαττωμένους αριθμούς των $CD28^+$ και $CD40L^+$ Τ κυττάρων,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

θέτουν σε κίνδυνο την φυσιολογική Τ/Β κυτταρική επικοινωνία, των Β-κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση και παραγωγή αντισωμάτων στο γήρας.

Η κυτταροτοξικότητα που περιορίζεται από αντιγόνα ιστοσυμβατότητος κλάσεως Ι είναι ελαττωμένη στους ηλικιωμένους αλλά η διεργασία αυτή φαίνεται να αντιρροπείται με λιγώτερο ειδικούς φονικούς μηχανισμούς, όπως αυξημένος αριθμός και λειτουργική δραστηριότητα στα NKT κύτταρα, NK κύτταρα και μακροφάγα. Η λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων φαίνεται να θίγεται σε μικρό βαθμό στο γήρας ενώ αυτό δεν έχει διευκρινισθεί για τα μακροφάγα.

Στο ηλικιωμένο ποντίκι μολονότι ο βαθμός διαφοροποίησης προερχόμενων από τον μυελό των οστών μακροφάγων είναι αμετάβλητος, εν τούτοις παρουσιάζουν πολύ χαμηλή έκφραση αντιγόνων ιστοσυμβατότητος τάξεως ΙΙ μετά πρόκλιση με IFNγ αποτέλεσμα διαταραγμένης μεταγραφής. Γενικά οι συνέπειες της υπερδραστηριότητας του φυσικού (innate) ανοσολογικού συστήματος του υπερήλικα έχει γίνει πρόσφατα αντικείμενο υψηλού ενδιαφέροντος.

Από τη μια πλευρά μια διαρκής προφλεγμονώδης κατάσταση αναδύεται σαν σπουδαίος παράγοντας στην ανάπτυξη νοσημάτων που σχετίζονται με την ηλικία και για τα οποία προηγουμένως ήταν άγνωστο αν εσχετίζοντο με ανοσολογική διέγερση όπως η νόσος Alzheimer και η αθηροσκλήρυνση. Από την άλλη πλευρά, μελέτες σε αιωνόβιους έχουν αποδείξει ότι η χρόνια ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας είναι συμβατή με μακροζωΐα και καλή υγεία.

Πολύ λίγη προσοχή προσέλαβε η μελέτη διαταραχών επαγωγής σήματος στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος ηλικιωμένων ατόμων, παρά τη σπουδαιότητα που αυτό έχει για την κατανόηση της ανοσογήρανσης.

Αυτή τη στιγμή από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν καθαρά συμπεράσματα.

Στο τελευταίο μέρος έγινε αναφορά και επίφαση στις κλινικές διαστάσεις της ανοσογήρανσης όπως μειωμένη αντοχή των υπερηλίκων στις λοιμώξεις και στο ρόλο της χρόνιας προφλεγμονώδους κατάστασης του αμυντικού συστήματος για την ανάπτυξη εκτεταμένων νόσων.

Κυρίαρχη πρακτική σημασία αυτής της άποψης είναι το πρόβλημα παράκαμψης της χαμηλής προστασίας των ηλικιωμένων από τους εμβολιασμούς με δεδομένο την κυκλοφορία νέων εμβολίων και πρακτικών εμβολιασμών.

Προσέτι η αθηροσκλήρυνση φαίνεται να αποτελεί τέλειο παράδειγμα πλειοτροπικού ανταγωνισμού γονιδίων που έχουμε να πληρώσουμε με νόσους σε σχέση με ηλικία για γενετικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι ευεργετικά στα νεανικά χρόνια μέχρι την αναπαραγωγική ηλικία, τα οποία όμως γίνονται επιβλαβή αργότερα στη ζωή.

Στην περίπτωση της αθηροσκλήρυνσης έχει φανεί ότι ανοσολογική απόκριση απέναντι σε μικροβιακή πρωτεΐνη 60 του θερμικού stress (HSP 60) οδηγεί σε σταυρωτή αντίδραση (Gross-reactivity) με ευκαιριωτική (HSP 60) η οποία εκφράζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών, τα οποία υποβάλλονται σε stress από κλασσικούς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης με κατάληξη έναρξη του νοσήματος.

Νοσήματα απότοκα εκσεσημασμένης ειδικής ανοσίας είναι σπάνια στο γήρας παρά το γεγονός ότι η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων είναι αυξημένη. Στην πραγματικότητα τα αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηριστικά εκδηλώνονται σε νέα ηλικία αλλά οι συνέπειες τους εμπειρώνται σε μεγαλύτερη ηλικία.

Η υπερδραστηριότητα του μη ειδικού φυσικού αμυντικού συστήματος που μόλις αναφέρθηκε φαίνεται να σχετίζεται με μια ποικιλία νοσημάτων σε σχέση με ηλικία όπως η νόσος

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Alzheimer και η οστεοπόρωση.

Με βάση τις γνώσεις που διαρκώς αποκτούμε για τους μηχανισμούς ανοσογήρανσης μοιάζει πολύ πιθανό στο μέλλον να γίνεται κάποιο είδος παρέμβασης π.χ. με ορμόνες, κυτταροκίνες, μηχανική των ιστών για αντιμετώπιση νοσημάτων ηλικίας από ανοσολογική αντιδραστικότητα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη συχνότητα αυτοαντισωμάτων σε ηλικιωμένα άτομα.
- Συσχέτιση κάποιων αυτοαντισωμάτων (RF, a-ss-DNA) με αυτοάνοσα, νεοπλασματικά, λοιμώδη νοσήματα[357].
- Αμφίβολης γενικά προγνωστικής και κλινικής σημασίας η ανεύρεση αυτοαντισωμάτων σε ηλικιωμένα άτομα.
- Προηγούμενες μελέτες υποστήριζαν πχ οτι τα αντισώματα καρδιολιπίνης αποτελούν ανεξάρτητους δείκτες θνητότητος σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο και θρομβοεμβολικά επεισόδια[380].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

SUMMARY IN ENGLISH

Aging represents the most incisive personal, medical, and socioeconomic problem in developed countries. In the present review, I first discuss molecular and cellular aspects of aging followed by a brief summary of the most popular examples for stochastir and deterministic theories of aging respectively, and a description of general cellular age-dependent morphological and functional changes leading to the proper topic: the aging of the immune system.

In the aging, the incidence of severe infections is high and the protective effect of vaccination low.

Furthermore, autoimmure reactivity increases with age. However, the mechanisms underlying age-related immune dysfunctions are far from being clear. As a matter of fact,, there are few fields in immunology that are less controversial than immunosenescence. Reasons, for these controversial observations are discussed with special emphasis on the difficulty to differentiate primary from secondery age-dependent alterations of immune reactivity.

Although bone marrow progenitor cells seem to be little affected in old individuals, there is a significantly reduced ability of the microenvironment to support hematopoietic regeneration. The first indication of immunosenescence is the involution of the thymus entailing a loss of naïve T cells in the periphery.

The absence of the thymns is accompanied by continuous reactivation, clonal expansion, and elimination of memory effector T –cells of various specificities leading to changes in the T-cells repertoire reflected by characteristic changes of lymphocyte subropulations, eg, a shift from the CD45 RA^+CD 45 RO^- to the CD45RA^- CD 5RO^+ subset in elderly humans.

Telomere scortening is more pronounced in $CD28^-$ than in $CD28^+$ cells from a donor, indicating that the former hare undergone more rounds of cell division than the latter consistent with a state of terminal effector cell differentiation.

With advancing age, healthy humans often desplay large clonal expansion of the CD_8^+ T-cells in the periphery persisting for a long period of time.

It has been suggested that this phenomenon is due to lifelong continued antigenic stimulation. Recent data from the biomedical research institute for aging Innsbruck, Austria (Director Mrs B. Grubeck-Loebenstein) indicate that elderly donors who fail to mount a humoral immune response to influenza vaccines show an increased frequency of expanded CD8+ clones that produce large amounts of IFNγ strongly favoring the hypothesis that the presence of these clonotypes does play a role in immunosenescence.

With respect to cytokine production in older age, the ligerature is also most controversial but in recent years a more clear-cut general picture haw emerged showing an imbalance in faver of th1 cytokines and decreased production of Th 2 cytokines. These facts together with decreased numbers of CD 8^+ and $CD40^+$ L T-cells, are likely to endanger normal T-cell/B-cell communication B-cell growth differentiation, and antibody production tn the elderly.

Antigen-specific MHC class I restricted cytotoxicity is derceased in the elderly but this process seems to be counterbalanced by less specific killing mechanisms, such as increased

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

numbers and functional activity of NKT cell, NK cells, and macrophages. The function of dendritic cells seems to be affected only to a minor degree in older age while the situation is less clear with respect to macrophages. In old mice, despite an unchanged degree of differentiation, bone-marrow-derived macrophages present only low levels of MHC class II gene expression upon induction by IFNγ due to impaired transcription.In general, the consequences of an overactivity of the aged innate immune system has recently become a matter of major interest.

On one hand, a continuous proinflammatory status has emerged as an important factor in the develop ment of age-related disorders previously not get associated with immune reactivity, such as Alzheimer's disease and atherosclerosis. On the other hand, studies in centenarians have documented that the chronic activation of innate immunity is compatible with extreme longevity and good health. Alterations of signal transduction in cells of the immune system of older age have, surprisingly, received very little attention in spite of the importance of this issue for the understanding of immunosenescence. At this moment, we do not yet dare to draw clear-cut conclusions from the data that are available so far.

In the final part I reference to the clinical consequences of immunosenescence, the most important being the decreased resistance of the elderly to infections and the role of the proinflammatory state of the defense system for the development in this respect is the problem of overcoming the low efficiency of vaccination in the elderly by devising new vaccine formulations and vaccination strategies.

Furthermore, atherosclerosis seems to be a perfect example for the antagonistic pleiotropism of genes, ie that we have to "pay" by age-related diseases for genetic traits that are beneficial in younger years up to the age of reproduction, but become deleterious later in live.

In the case of atherosclerosis, we have shown that immune reactivity against microbial HSP 60 may result in a cross-reactivity with eukaryotic HSP60 expressed by endothelial cells of arteries that have been stressed by classical atherosclerosis risk factors, thus leading to the initiation of this disease.

Disordrs due to excess of specific immunity are rare in the elderly in spite of the fact that the incidence of autoantibodies is increased. It is emphasized that the presence of humoral and cellular antoimmune reactions does not equal the occurence of antoimmune disease.

As a matter of fact, autoimmune diseases characteristically begin to develop at younger age but the consequences are often experienced only in later years.

However, the already mentioned hyperactivity of the nonspecific innate defense system seems to be associated with a variety of age-related diseases, such as Alzheimer's disease and osteoporosis.

Finally on the basis of progressively increased knowledge about immunosenescence, it is possiple in the future we have some kind of intervention with age-related problems of the immune reactivity. This includes treatment with hormones, cytokines, and by tissue engineering.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 1

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ 2 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΟΡΟΥ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της γήρανσης σε ανθρώπους και πειραματόζωα έχει συσχετισθεί με αρκετές Παρεκκλίσεις στην κυτταρική και χημική ανοσία, περιλαμβανομένων, της αυξημένης συχνότητας αυτοαντισωμάτων, της ελαττωμένης αντισωματικής απάντησης σε εξωγενή αντιγόνα και της επηρεασμένης απάντησης πολ/σμού σε μιτογόνα και σε άλλες ανοσολογικές απαντήσεις κυτταροεξαρτώμενες[335,336]. Τα παραπάνω φαινόμενα που παρατηρούνται σε κατά τα άλλα υγιείς ηλικιωμένους, δείχνουν μία ανοσορυθμιστική διαταραχή κατά τη διάρκεια της γήρανσης, η οποία πιθανώς ευθύνεται για την αυξημένη συχνότητα λοιμωδών, αυτοάνοσων και νεοπλαστικών διαταραχών που απαντώνται στους ηλικιωμένους[337].

Αν και υπάρχουν αντιρρήσεις[338-340], η συχνή παρουσία αυτοαντισωμάτων στους ηλικιωμένους έχει τεκμηριωθεί αρκετά καλά[341-346]. Σε προηγούμενη μελέτη υγιών ηλικιωμένων πληθυσμών βρήκαμε σημαντικά αυξημένη συχνότητα μειζόνων αυτοαντισωμάτων, όπως ρευματοειδή παράγοντα, αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα έναντι μονών και διπλών αλύσεων DNA και καρδιολιπίνης[347]. Στην παρούσα μελέτη, με σκοπό την περαιτέρω εξέταση του αυτοαντισωματικού προφίλ των ηλικιωμένων και των επιπτώσεων των διαφορών στην αυτοαντισωματική έκφραση κατά τη διάρκεια της γήρανσης εξετάσαμε μια πρόσθετη σειρά δειγμάτων ορού άλλου ηλικιωμένου πληθυσμού.

Επιπλέον προσπαθήσαμε να καθορίσουμε την κατάσταση κυτταρικής διέγερσης κατά τη διαδικασία της γήρανσης. Κατά την διάρκεια των προσφάτων χρόνων, αρκετά ενδεχόμενα της διέγερσης και απάντησης του ανοσολογικού συστήματος έχουν κατανοηθεί καλύτερα. Κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης τα λεμφοκύτταρα παράγουν και απαντούν στην ιντερλευκίνη 2 (IL-2), που αποτελεί την αυξητική ορμόνη των λεμφοκυττάρων[348]. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ξεκάθαρα ότι η ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων οδηγεί επίσης στην απελευθέρωση ενός διαλυτού τύπου του κυτταρικού υποδοχέα για την IL-2[349]. Επιπλέον, εμείς και άλλοι έχουμε δείξει πρόσφατα ότι διαταραχές που συνδέονται με την κυτταρική ενεργοποίηση, όπως αυτοάνοσες, νεοπλαστικές και λοιμώδεις νόσοι, χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα στον ορό διαλυτού υποδοχέα για την IL-2 (sIL-2R) που σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου[350-353]. Έτσι, σε αυτή τη μελέτη προσπαθήσαμε να καθορίσουμε τα επίπεδα ορού του sIL-2R σαν πιθανό δείκτη ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος στους ηλικιωμένους, εξετάζοντας δείγματα ορού από υγιείς ηλικιωμένους που ανήκουν στους δύο γηριατρικούς πληθυσμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Τα ευρήματα επανεπιβεβαιώνουν την αυξημένη παρουσία αυτοαντισωμάτων στους ηλικιωμένους. Πάντως, αντίθετα με την σχεδόν συνολική εμφάνιση μειζόνων αυτοαντισωμάτων που παρατηρήθηκαν προηγούμενα[347], το αυτοαντισωματικό προφίλ του ηλικιωμένου πληθυσμού που εξετάστηκε τώρα, αποτελούνταν κυρίως από ρευματοειδή παράγοντα και αντισώματα έναντι μονής αλύσου DNA. Επιπλέον βρέθηκε ότι οι υγιείς ηλικιωμένοι παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα sIL-2R στον ορό, πιθανώς αποδεικνύοντας την ύπαρξη κυτταρικής ενεργοποίησης κατά της διάρκεια της διαδικασίας γήρανσης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Υποκείμενα

Σε αυτή τη μελέτη περιελήφθησαν δύο ξεχωριστοί γηριατρικοί πληθυσμοί. Ο πρώτος (ομάδα Α) αποτελούνταν από 64 υγιείς ηλικιωμένους (32 γυναίκες και 32 άνδρες με ηλικίες από 67 έως 97 χρόνων, μέση ηλικία 81,0) οι οποίοι διαμένουν σε δημόσιο νοσηλευτικό ίδρυμα στα Ιωάννινα και ανήκουν σε χαμηλή κοινωνικοοικονομική τάξη. Το αυτοαντισωματικό προφίλ αυτού του πληθυσμού έχει μελετηθεί παλαιότερα[347]. Σε αυτή την ανακοίνωση μελετήθηκαν 62 δείγματα ορού για επίπεδα sIL-2R. Ο δεύτερος γηριατρικός πληθυσμός (ομάδα Β) αποτελούνταν από 119 υγιείς ηλικιωμένους (97 γυναίκες και 22 άνδρες, με ηλικίες από 67 έως 99 χρόνων, μέση ηλικία 82,0) οι οποίοι διαμένουν σε ίδρυμα ηλικιωμένων στην Αθήνα και ανήκουν σε μέση κοινωνικοοικονομική τάξη. Οι ηλικιωμένοι των δύο αυτών γηριατρικών πληθυσμών επελέγησαν και περιελήφθησαν σε αυτή τη μελέτη με βάση τα παρακάτω κριτήρια: 1) ηλικία ≥ 65 χρονών, 2) μη ενδείξεις σοβαρών ιατρικών προβλημάτων μετά από αναλυτικό ατομικό αναμνηστικό και φυσική εξέταση, 3) μη λήψη φαρμάκων σε καθημερινή ή όχι βάση.

Ορολογικές μελέτες

Τα δείγματα ορού αποθηκεύθηκαν στους –30°C μέχρι την εξέτασή τους. Η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα (RF, με latex fixation, θετικός RF τίτλος ≥ 1:40, αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) με έμμεσο ανοσοφθορισμό, θετικός ANA τίτλος ≥ 1:80 και αντισωμάτων έναντι κυτταρικών αντιγόνων Ro (SSA), La (SSB), Sm, U1nRNP (με αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση έναντι θύμου μοσχαριού) καθορίστηκαν όπως προηγουμένως[347]. Τα επίπεδα sIL-2R των δειγμάτων ορού καθορίστηκαν με μέθοδο sandwich-ELISA χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα έναντι διακριτών επιτόπων των IL-2R π.χ. αντί – Tac και 7G7/B6, παραχωρήθηκαν με ευγένεια από Drs T.A. Waldmann και D.L. Nelson, NIH, Bethesda, Maryland αντίστοιχα, όπως περιεγράφησαν προηγούμενα[353] με ορισμένες μεταβολές. Εν συντομία, τα πλακάκια μικροτίτλων πολυστυρενίου επικαλύφθησαν κατά τη νύκτα, στους 4°C με 100 μl anti Tac μονοκλωνικού αντισώματος που είχε υποστεί προπαρασκευή με 1 μ/ml σε διττανθρακικό ρυθμιστικό διάλυμα, με pH: 9,6. Τα πλακάκια πλύθηκαν τρεις φορές με PBS – 0,05% Tween 20 και 100 μl αδιάλυτων δειγμάτων προσετέθησαν σε διπλασιασμό. Μετά από επώαση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου πλύθηκαν πέντε φορές όπως προηγουμένως και έλαβαν 100 μl αναφρεάτιο βιοτυνιλικού 7G7/B6 μονοκλωνικού αντισώματος (1:1000 σε PBS ορό βοοειδούς 1%). Μετά από επώαση 90 min σε θερμοκρασία δωματίου πλύθηκαν 5 φορές και 100 μl διαλύματος στριπταβιδίνης – αλκαλικής φωσφατάσης (1:2000 σε PBS ορό βοοειδούς 1%) προσετέθησαν. Μετά από πρόσθετη επώαση 90 min σε θερμοκρασία δωματίου, τα πλακίδια πλύθηκαν πέντε φορές και 100 μl αναφρεάτιο διαλύματος ρ-νιτροφαινυλφωσφορικού (1 mg/ml σε ρυθμιστικό διάλυμα διαιθανολαμίνης pH: 9,8) προσετέθησαν. Η ενζυμική αντίδραση αφέθηκε να προχωρήσει για 45 min στους 37 °C και μετά από πρόσθεση 50 μl αναφρεάτιό 4M NaOH διαβάστηκε η οπτική πυκνότητα στα 405 mm σε αναγνώστη μικροπλακιδίου. Ένας συμπαράγοντας αναφοράς που αποτελούνταν από καλλιέργεια φυσιολογικών περιφερικών λεμφοκυττάρων νεογνού διεγειρόμενη από φυτοαιμαγλοντινίνη χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες.

Σε κάθε προσπάθεια, η ποικιλία μεταξύ των τιμών οπτικής πυκνότητας ανάλογα με την

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ημέρα, εξαλείφθηκε αναφέροντας τις τιμές οπτικής πυκνότητας σαν μονάδες σύνδεσης (BU) όπως περιεγράφησαν προηγούμενα[347]. Τελικά, τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν κατάλογος σύνδεσης (BI) υπολογιζόμενος με διαίρεση των (BU) του κάθε δείγματος με το μέσο BU της ομάδος ελέγχου, συν τρεις σταθερές παρακάμψεις (για anti – ss DNA, anti – ds DNA και sIL-2R) ή τέσσερις σταθερές παρακάμψεις για (anti – CL) πολ/ζόμενες με 100. Σύμφωνα με αυτό το σχέδιο, ο BI 100 καθορίστηκε σαν το σημείο ορίου.

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ IgG και IgM ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΚΑΡΔΙΟΛΙΠΙΝΗΣ, ΔΙΠΛΗΣ ΕΛΙΚΑΣ DNA ΚΑΙ ΜΟΝΗΣ ΕΛΙΚΑΣ DNA, ΜΕ ΑΝΟΣΟΕΝΖΥΜΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΣΤΕΡΕΑΣ ΦΑΣΕΩΣ (ELISA)

α. Αρχή της μεθόδου

Χρησιμοποιήθηκε τεχνική ανοσοενζυμικού προσδιορισμού αντισωμάτων (μη-συναγωνιστική έμμεση ανσοενζυμική μέθοδος στερεάς φάσεως, non-competitive indirect solid phase enzyme immunoassay, ή όπως συχνά συναντάται στη διεθνή βιβλιογραφία: enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, ανοσοπροσροφητικός προσδιορισμός μετά ενζύμου). Η βασική αρχή της ανοσοενζυμικής μεθόδου συνίσταται στη χρησιμοποίηση ενζύμου για τη σήμανση και ανίχνευση του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος (ανοσοσύμπλεγμα). Η τεχνική αυτή προσφέρεται σαν μέθοδος εκλογής για την ποσοτική ανίχνευση αντισωμάτων κατά ειδικών αντιγόνων, όπως τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης (αντι-ΚΛ), δεδομένου ότι παρέχει υψηλή ευαισθησία ειδικότητα και επαναληψιμότητα. Επιπλέον, είναι δυνατόν να είναι ισοτυπική, δηλαδή με τη χρησιμοποίηση κατάλληλων αντιδραστήρων είναι δυνατή η ποσοτική ανίχνευση αντισωμάτων μιας συγκεκριμένης τάξεως ανοσοσφαιρινών (π.χ. IgG ή IgM). Τέλος, σε αντιδιαστολή με τις εξίσου ευαίσθητες και ειδικές ραδιοανοσολογικές μεθόδους (radio immunoassays, RIA, όπου σαν ουσία σήμανσης χρησιμοποιείται ραδιενεργή ουσία), η ανοσοενζυμική μεθοδος έχει σχετικά χαμηλότερο κόστος και δεν απαιτεί ειδικούς χειρισμούς ασφαλείας του προσωπικού.

Όπως θα αναλυθεί διεξοδικά στη συνέχεια, η διαδικασία της μεθόδου περιλαμβάνει μια σειρά (Σχήμα 1) από διαδοχικά βήματα. Για την καλύτερη όμως κατανόηση της μεθόδου, δύο βασικά στάδια (Σχήμα 1) μπορούν να διακριθούν:

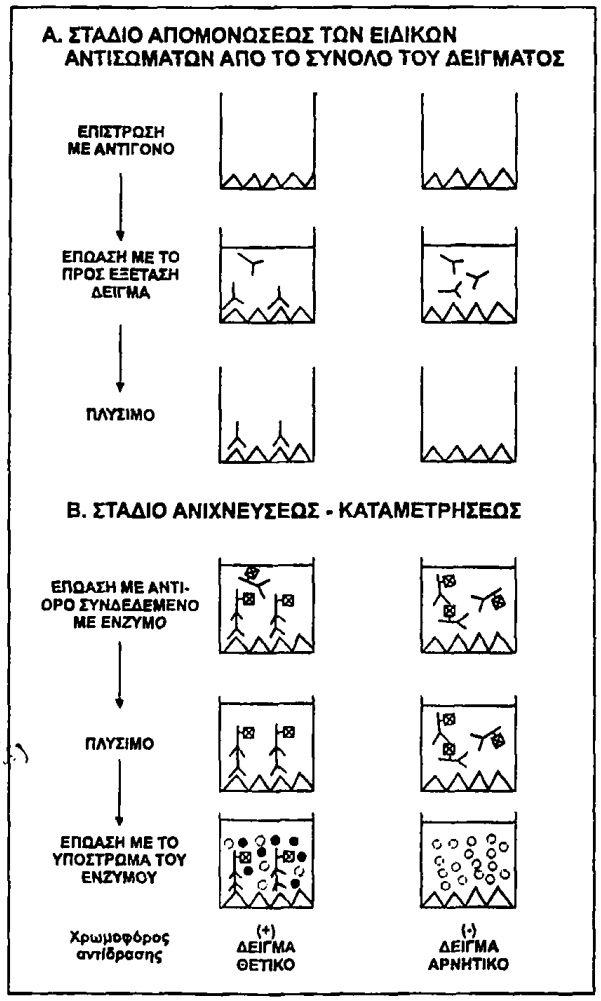
1. Το στάδιο της απομονώσεως των υπό ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων από το σύνολο των ποικίλων στοιχείων του βιολογικού υγρού που εξετάζεται (Σχήμα 1-Α).
2. Το στάδιο της ανίχνευσης – καταμέτρηση αυτών των ειδικών αντισωμάτων (Σχήμα 1-Β).

Κατά το πρώτο στάδιο, η απομόνωση των ειδικών αντισωμάτων επιτυγχάνεται μετά από την επώαση των προς εξέταση δειγμάτων σε πλαστικό φρεάτιο (στερεά φάση) η επιφάνεια του οποίου προηγούμενα έχει επιστρωθεί (προσκόλληση με φυσικό ή χημικό τρόπο) με κάποια κεκαθαρμένη ουσία (αντιγόνο). Η ύπαρξη ειδικών αντισωμάτων κατά του συγκεκριμένου αντιγόνου σε εξεταζόμενο δείγμα, συνεπάγεται την ενεργητική προσκόλλησή τους στην επιφάνεια του φρεατίου (αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος). Μετά την έκπλυση του φρεατίου, τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά παραμένουν προσκολλημένα σταθερά, ενώ τα υπόλοιπα στοιχεία του εξεταζόμενου δείγματος (συμπεριλαμβανομένων άλλων αντισωμάτων κατά μη σχετικών αντιγόνων) απομακρύνονται. Κατά το στάδιο της ανίχνευσης-καταμέτρησης (Σχήμα 1-Β) τα φρεάτια αρχικά επωάζονται με αντι-ορό (αντιανοσοσφαιρίνη) που Παράχθηκε με δια-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

φορετικό είδος π.χ. γίδινος αντι-ορός κατά ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG ή IgM. Ο αντι-ορός που χρησιμοποιείται είναι εκ των προτέρων σεσημασμένος (μη-αναστρέψιμα συνδεδεμένος) με κάποιο ένζυμο (όπως αλκαλική φωσφατάση, περοξειδάση ή B- D- γαλακτοσιδάση). Στη φάση αυτή η επικόλληση του συμπλέγματος αντι-ορός – ένζυμο (enzyme-conjugated anti-serum) στο φρεάτιο προϋποθέτει την ύπαρξη ήδη προσκολλημένων ανοσοσφαιρινών στο πλακίδιο (αντισώματα από το προηγούμενο στάδιο). Μετά την εκ νέου έκπλυση του φρεατίου, η τελική ποσότητα του ενζύμου που παραμένει προσαρτημένη στην επιφάνεια του φρεατίου είναι ανάλογη της ποσότητας του ειδικού αντισώματος στο εξεταζόμενο βιολογικό δείγμα. Στη συνέχεια με την προσθήκη του κατάλληλου ενζυμικού υποστρώματος, η ποσότητα του ενζύμου στο τελικό σύμπλεγμα (αντιγόνο-ειδικό αντίσωμα – αντι-ορός με ένζυμο) είναι δυνατόν να ανιχνευθεί ελέγχοντας φωτομετρικά τη χρωμοφόρο αντίδραση (ενζυμική υδρόλυση του υποστρώματος) που προκαλείται. Ειδικότερα, η ενδεχόμενη χρωμοφόρος ενζυμική αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί για καθορισμένο χρονικό διάστημα και, στη συνέχεια διακόπτεται με την προσθήκη διαλύματος οξέος ή βάσεως (ανάλογα με το ενζυμικό σύστημα που χρησιμοποιείται). Στη συνέχεια καταμετρείται η απορρόφηση (οπτική πυκνότητα) κάθε φρεατίου χωριστά, η οποία είναι ανάλογη της έντασης της χρωμοφόρου ενζυμικής αντίδρασης και κατ' επαγωγή ανάλογη της συγκέντρωσης του υπό ανίχνευση αντισώματος στα δείγματα που εξετάσθηκαν.

Σχημα 1
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ELISA ΣΤΕΡΕΑΣ ΦΑΣΕΩΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

β. Ανοσοενζυμική μέθοδος για την ποσοτική ανίχνευση των IgG και των IgM αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης

Υλικά:

- Πλακίδια από πολυστυρένιο 96 θέσεων (φρεάτια) επίπεδης βάσης Nunc-Immuno Plate I – high binding capacity Cat No 439454 Nunc, Denmark.
- Καρδιολιπίνης, C-1649, SIGMA Chem Co, St Louis, MO, USA.
- Ορός ταύρου από αίμα ταύρου τοπικής προμήθειας.
- Γίδινος αντι-ορός ειδικός για την ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgM – συνδεδεμένος με αλκαλική φωσφατάση D-337, DAKOPATTS, Denmark.
- Διαιθανολαμίνη (bis [2-Hydroxyethyl] amine), D-8885, SIGMA, Chem Co, St Louis, MO, USA.
- Φωσφορικό ρ-Νιτροφαινύλιο, δισκία των 5 mg SIGMA, Chem Co, St. Louis, MO, USA.
- Microplate Reader, MR-600, DYNATECH, W. Germany.

Μέθοδος:

Το πρωτόκολλο της ανοσοενζυμικής μεθόδου που χρησιμοποιήσαμε για την ποσοτική ανίχνευση των IgG και των IgM αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης[354] όπως τελικά διαμορφώθηκε μετά από τα προκαταρκτικά πειράματα έχει ως εξής: Τα φρεάτια των πλακιδίων επιστρώθηκαν με 25 μL/φρεάτιο καρδιολιπίνη (50 μg/ml σε απόλυτη αιθανόλη) και αφέθηκαν για 12 ώρες στους 4° C σε σκοτάδι (πλήρης εξαέρωση της αιθανόλης). Στην συνέχεια τα πλακίδια πλύθηκαν τρεις φορές με διάλυμα 0.15M phosphate-buffered saline pH 7.3 (PBS), 100μL/φρεάτιο και ακόλουθα έγινε δέσμευση (blocking) των ενδεχόμενα ακάλυπτων περιοχών των φρεατίων με 100 μL/φρεάτιο διαλύματος ορού αίματος ταύρου 10% σε PBS με επώαση μιας ώρας σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν, μετά από ένα πλύσιμο με PBS (όπως προηγούμενα) τα υπό εξέταση δείγματα ορού αίματος (σε αραίωση 1:50 σε 10% ορό αίματος ταύρου σε PBS) τοποθετήθηκαν εις διπλούν στα φρεάτια (50 μL/φρεάτιο) διάλυμα γίδινου αντι-ορού κατά ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG (ή IgM, αντίστοιχα) συνδεδεμένου με αλκαλική φωσφατάση (σε αραίωση 1:1000 σε 10% ορό αίματος ταύρου σε PBS και τα πλακίδια επωάσθηκαν για 90 πρώτα λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακόλουθα, μετά από 5 πλυσίματα με PBS (όπως προηγούμε), στα φρεάτια προστέθηκε (50 μL/φρεάτιο) το υπόστρωμα της αλκαλικής φωσφατάσης (φωσφορικό ρ-νιτροφαινύλιο) σε συγκέντρωση 1mg/mL σε ρυθμιστικό διάλυμα διαιθανολαμίνης (10% διαιθανολαμίνη, 0.5mM $MgCl_2$ $6H_2O$, pH 9.8) και το πλακίδιο επωάσθηκε για 25+5 πρώτα λεπτά στους 37° C στο σκοτάδι. Σε κάθε πείραμα παρακολουθήθηκε η χρωμοφόρα ενζυμική αντίδραση σε δείγμα θετικού μάρτυρα (αραίωση 1:50). Όταν η τιμή οπτικής πυκνότητας (405) ανερχόταν σε 0.9 μονάδες οπτικής πυκνότητας η ενζυμική αντίδραση διακοπτόταν με την προσθήκη 3M NaOH (50μL/φρεάτιο) και η οπτική πυκνότητα μετρήθηκε στα 405 nm σε Microplate reader. Σε κάθε πλακίδιο υπήρχε τυφλό δείγμα (blank) εις διπλούν. Τα τυφλά αυτά δείγματα αντιστοιχούσαν σε φρεάτια τα οποία είχαν υποστεί ακριβώς την ίδια επεξεργασία με τα υπόλοιπα, με τη διαφορά ότι αντί για το υπό εξέταση δείγμα ορού αίματος χρησιμοποιήθηκε διάλυμα 10% ορού αίματος ταύρου σε PBS. Επιπλέον, κάθε πλακίδιο περιείχε οκτώ δείγματα υποδιπλάσιων αραιώσεων (από 1:50 ως 1:6400 εις διπλούν) δείγματος ορού αίματος από έντονα θετικό μάρτυρα (για IgG ή IgM αντι-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

σώματα κατά καρδιολιπίνης, αντίστοιχα). Οι τιμές των δειγμάτων αυτών (καμπύλη αναφοράς) χρησιμοποιήθηκαν, όπως περιγράφεται παρακάτω, για την έκφραση των αποτελεσμάτων.

γ. Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και αξιοπιστίας της μεθόδου

Μία ποσοτική μέθοδος, όπως η ανοσοενζυμική μέθοδος, χαρακτηρίζεται από αποτελεσματικότητα και αξιοπιστία όταν τα αποτελέσματα της μεθόδου ανταποκρίνονται αποκλειστικά και κατά ποσοτική αναλογία στην παρουσία της υπό ανίχνευση ουσίας (π.χ. αντισώματα κατά καρδιολιπίνης σε δείγματα ορού αίματος). Τα χαρακτηριστικά αυτά, όπως αναλύεται στη συνέχεια, καθορίζονται από την ειδικότητα, την ευαισθησία και την επαναληψιμότητα της μεθόδου. Επιπλέον, είναι επιθυμητό, η διαδικασία της μεθόδου να είναι απλή ώστε να επιτρέπει την ενδεχόμενη χρησιμοποίηση της από τεχνικό προσωπικό σαν καθημερινή εργαστηριακή εξέταση (ρουτίνας) για την ορολογική εκτίμηση των ασθενών.

Α. Ειδικότητα

Η ειδικότητα μιας μεθοδολογίας συνίσταται στο ποσοστό (%) των εξεταζόμενων δειγμάτων στα οποία η μέθοδος ανευρίσκει αρνητικά αποτελέσματα από το σύνολο των αληθώς αρνητικών δειγμάτων (δηλαδή των δειγμάτων που πραγματικά δεν περιέχουν την υπό ανίχνευση ουσία). Προκειμένου για την ανοσοενζυμική μέθοδο στερεάς φάσεως, για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων, η ειδικότητα της μεθόδου εξασφαλίζεται όταν:

1. Το αντιγόνο που χρησιμοποιείται είναι κεκαθαρμένο.
2. Η μη ειδική προσκόλληση ανοσοσφαιρινών στα πλακίδια είναι η ελάχιστη δυνατή.
3. Είναι δυνατή η επίτευξη αναστολής της προσκόλλησης των ανιχνεύσιμων αντισωμάτων στο πλακίδιο όταν στο εξεταζόμενο δείγμα προστεθεί ποσότητα από την ίδια αντιγονική ουσία με την οποία επιστρώθηκε το φρεάτιο (υγρή φάση) (πείραμα ανταγωνιστικής αναστολής) και τέλος
4. Όταν είναι γνωστή η ύπαρξη ή μη, άλλων αντισωμάτων που παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση (cross-reaction) με το χρησιμοποιούμενο αντιγόνο. Δεδομένου ότι είναι πιθανόν ίδιοι ή Παρόμοιοι αντιγονικοί επίτοποι να ευρίσκονται σε διαφορετικές μοριακές δομές, είναι δυνατόν διαφορετικές αντιγονικές ουσίες να αναγνωρίζονται από τα ίδια αντισώματα ή, αντίστροφα, διαφορετικά αντισώματα να αντιδρούν με το ίδιο αντιγόνο.

Β. Ευαισθησία

Σαν ευαισθησία, γενικά, μιας μεθόδου ορίζεται το ποσοστό (%) των εξεταζόμενων δειγμάτων στα οποία η μέθοδος ανευρίσκει θετικά αποτελέσματα από το σύνολο των αληθώς θετικών δειγμάτων (δηλαδή των δειγμάτων που πραγματικά περιέχουν την υπό ανίχνευση ουσία). Προκειμένου για μια ποσοτική μέθοδο, όπως η ανοσοενζυμική μέθοδος, η ευαισθησία εξασφαλίζεται με την καλύτερη δυνατή απεικόνιση των συγκεντρώσεων της υπό ανίχνευση ουσίας στα διάφορα δείγματα και με την δυνατόν μεγαλύτερα διαφοροποίηση των έντονα θετικών τιμών από τη βασική τιμή του πειράματος (background, που οφείλεται κυρίως σε μη ειδική προσκόλληση των ανοσοσφαιρινών στην επιφάνεια του φρεατίου). Οι παραπάνω συνθήκες επιτυγχάνονται:

1. Με τη χρησιμοποίηση των ευνοϊκότερων (optimal) συγκεντρώσεων των διαφόρων α-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ντιδραστηριών.

2. Με τον καθορισμό του ευνοϊκότερου χρονικού διαστήματος επωάσεως του ενζυμικού υποστρώματος, έτσι ώστε να αποφευχθεί τόσο η πρόωρη διακοπή όσο και η υπερβολική εκδήλωση της χρωμοφόρου ενζυμικής αντίδρασης, και
3. Όταν τόσο οι τιμές (οπτική πυκνότητα τόσο των τυφλών δειγμάτων (blank) όσο και η βασική τιμή του πειράματος (background, σήματα «θορύβου») είναι χαμηλές.

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία γίνεται κατανοητό ότι η ειδικότητα και η ευαισθησία της ανοσοενζυμικής μεθόδου βρίσκονται σε στενή αλληλεξάρτηση.

Γ. Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα μιας ποσοτικής μεθόδου, όπως η ανοσοενζυμική μέθοδος, αναφέρεται στη διακύμανση (%) των ποσοτικοποιημένων αποτελεσμάτων που ανευρίσκονται στην εξέταση ίδιων δειγμάτων όταν αυτά εξετάζονται κατ' επανάληψη τόσο στο ίδιο πείραμα (intra-experiment variation) όσο και σε διαφορετικά πειράματα (inter-experiment variation, between day variation). Η επαναληψιμότητα της ανοσοενζυμικής μεθόδου εξασφαλίζεται από:

1. Την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη τυποποίηση και έλεγχο των πειραματικών συνθηκών.
2. Την πιστά επαναλαμβανόμενη μεθοδολογία και τεχνική και
3. Την χρησιμοποίηση ποιοτικά αξιόπιστων αντιδραστηρίων.

Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην ανοσοενζυμική μέθοδο συχνά παρατηρείται μια σημαντική διακύμανση των τιμών οπτικής πυκνότητας που λαμβάνονται στην εξέταση ίδιων δειγμάτων σε διαφορετικά πειράματα (between-day variation). Η διακύμανση αυτή δεν υποδηλώνει κατ' ανάγκη αναξιοπιστία της μεθόδου που χρησιμοποιείται και συνήθως οφείλεται στην επίδραση τεχνικών παραγόντων που είναι δύσκολο να ελεγχθούν. Αυτή η διακύμανση είναι ανεπιθύμητη όταν επιχειρείται συγκριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων από μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Είναι δε δυνατόν να ελαχιστοποιηθεί με την μετατροπή (έκφραση) των τιμών οπτικής πυκνότητας των δειγμάτων που εξετάζονται σε σταθερές μονάδες (π.χ. μονάδες σύνδεσης, binding units) με τη χρησιμοποίηση δειγμάτων αναφοράς (θετικών ή/και αρνητικών μαρτύρων ή καμπύλης αναφοράς, standard curve).

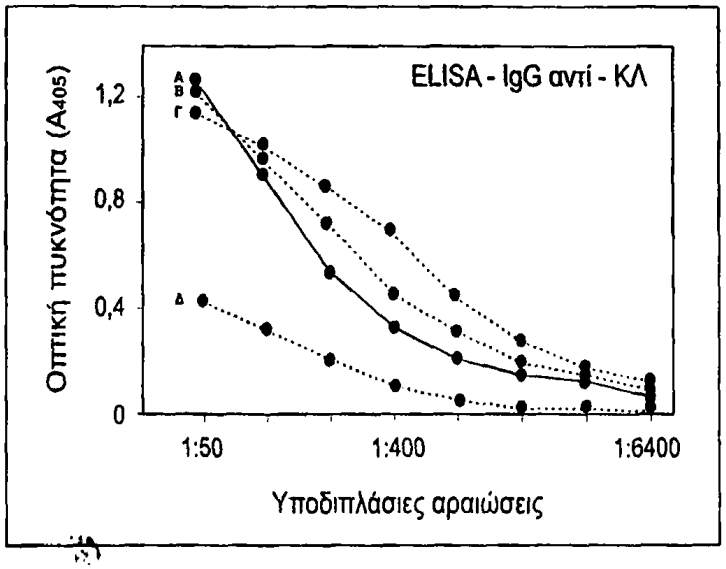
Οι ευνοϊκότερες (optimal) πειραματικές συνθήκες καθώς και η ειδικότητα, η ευαισθησία και η επαναληψιμότητα της ανοσοενζυμικής μεθόδου που χρησιμοποιήσαμε ελέγχθηκαν σε προκαταρκτικά πειράματα. Στα πειράματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν σαν δείγματα αναφοράς δύο δείγματα ορού αίματος έντονα θετικά για την παρουσία IgG και IgM αντί-ΚΛ, αντίστοιχα (ελεγμένα με RIA και ευγενώς προσφερθέντα από τον Dr. E.N: Harris, St Thomas Hospital, Λονδίνο). Αναλύθηκαν τα αποτελέσματα της μεθόδου όταν τα θετικά δείγματα αναφοράς εξετάστηκαν σε διαδοχικές αραιώσεις (από 1:50 έως 1:6400 σε 10% ορό ταύρου σε PBS) σε φρεάτια επικαλυμμένα με ποικίλες συγκεντρώσεις καρδιολιπίνης (0.4 μg/mL, 2 μg/mL, 10 μg/mL, 50 μg/mL, και 125 μg/mL σε απόλυτη αιθανόλη).

Διερεύνηση των χαρακτηριστικών και των πειραματικών συνθηκών της ανοσοενζυμικής μεθόδου για την ανίχνευση των αντι-ΚΛ, ads-DNA και a-ss-DNA αντισωμάτων.

Η ειδικότητα της ανοσοενζυμικής μεθόδου που χρησιμοποιήσαμε για την ανίχνευση των IgG και IgM αντί-ΚΛ a-ss-DNA και a-ds-DNA τεκμηριώνεται από τα αποτελέσματα των πειραμάτων αναστολής. Στα πειράματα αυτά επιχειρήθηκε ανταγωνιστική αναστολή της δέ-

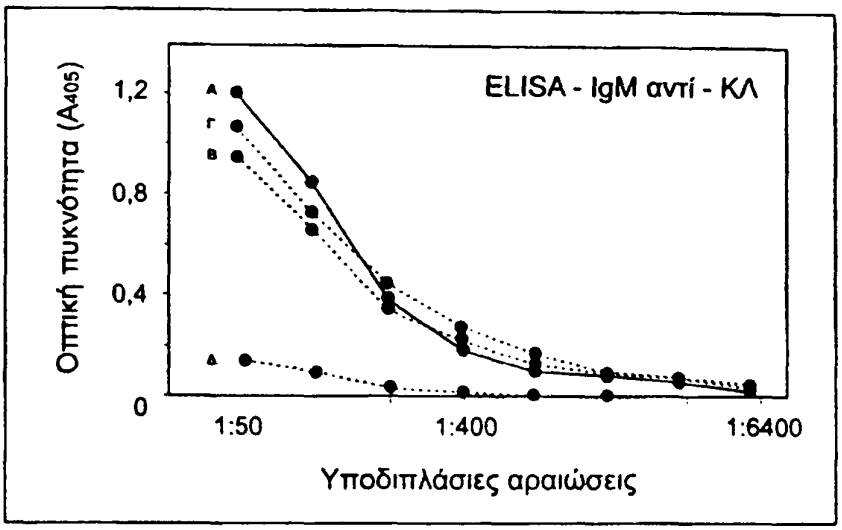
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

σμευσης των ανιχνεύσιμων αντισωμάτων από διάφορα αντιγόνα (καρδιολιιπίνη, DNA μονής έλικας και DNA διπλής έλικας) τα οποία προστέθηκαν στα δείγματα αναφοράς πριν την εξέταση τους. Όπως φαίνεται στα Σχήματα 2.1 και 2.2 η επώαση των θετικών δειγμάτων αναφοράς (για IgG και IgM αντί-ΚΛ, αντίστοιχα) με καρδιολοπίνη (250 μg/mL) έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των τιμών που λαμβάνονται (IgG αντί-ΚΛ: κατά 67%, Σχήμα 2.1, Καμπύλη Δ και IgM αντί-ΚΛ: κατά 88%, Σχήμα 2.2, καμπύλη Δ) σε σύγκριση με τα δείγματα αναφοράς-μάρτυρες χωρίς καρδιολιπίνη (IgG αντί-ΚΛ: Σχήμα 2.1, καμπύλη Α, και IgM αντί-ΚΛ: Σχήμα 2.2, καμπύλη Α). Αντίθετα παρατηρείται ότι η επώαση των δειγμάτων με μονής έλικας DNA (250 μg/mL, καμπύλες Β στα Σχήματα 2.1 και 2.2 αντίστοιχα) ή διπλής έλικας DNA (250 μg/mL, καμπύλες Γ στα Σχήματα 2.1 και 2.2 αντίστοιχα) δεν παρουσιάζει καμία σημαντική επίδραση στην προσκόλληση των ανιχνευόμενων αντισωμάτων. Ανάλογα πειράματα αναστολής με αντίστοιχα αντιγόνα έγιναν για τεκμηρίωση ειδικότητας μεθόδου ανίχνευσης ads DNA και a-ss-DNA (IgG και IgM ισοτύπων) αντισωμάτων. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι: π.χ. για ανίχνευση αντισωμάτων καρδιολιπίνης α) Τα αντισώματα που ανιχνεύονται αναγνωρίζουν ειδικά την καρδιολιπίνη. Ας σημειωθεί ότι λόγω της φωσφολιπιδικής φύσεως της καρδιολιπίνης, στα πειράματα αναστολής που διενεργήθηκαν η καρδιιολιπίνη που χρησιμοποιήθηκε ήταν σε μορφή μικυλίων (υδρόφοβα συσσωματώματα). Είναι πιθανό ένα ποσοστό από την συνολική ποσότητα της καρδιολιπίνης που προστέθηκε να δεσμεύθηκε στον πυρήνα αυτών των μικυλίων και συνεπώς να μην συμμετείχε αντιγονικά στην ανταγωνιστική αναστολή που επιχειρήθηκε. β) Τα αντισώματα που ανιχνεύονται δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με DNA είτε μονής έλικας, είτε διπλής έλικας. Το γεγονός αυτό υποσημαίνει ότι μεταξύ των ποικίλων αντισωμάτων που αναγνωρίζουν ίδια φυσιολογικά στοιχεία του οργανισμού (αυτό-αντισώματα ποικίλης αντιγονικής ειδικότητας), η ειδίκευση για την καρδιολιπίνη (δηλαδή η έκφραση των αντιγονο-ειδικών περιοχών στα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης) υφίσταται σαν ξεχωριστή οντότητα.



ΣΧΗΜΑ 2.1 Πειράματα αναστολής με θετικό δείγμα αναφοράς για IgG αντί-ΚΛ σε διαδοχικές αραιώσεις (από 1:50 έως 1:6400). Δείγματα: μάρτυρας (Α) και μετά από επώαση με ssDNA (250μg/mL, Β), ds DNA (250 μg/mL, Γ) και καρδιολιπίνη (250μg/mL, Δ)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



ΣΧΗΜΑ 2.2 Πειράματα αναστολής με θετικό δείγμα αναφοράς για IgM αντί-ΚΛ σε διαδοχικές αραιώσεις (από 1:50 έως 1:6400). Δείγματα: μάρτυρας (Α) και μετά από επώαση με ssDNA (250μg/mL, Β), dsDNA (250 μg/mL, Γ) και καρδιολιπίνη (250μg/mL, Δ)

Η ειδικότητα της μεθόδου για την ανίχνευση των αντί-ΚΛ επιπλέον επιδεικνύεται από τα αποτελέσματα της διερεύνησης της επίδρασης της συγκέντρωσης-καρδιολιπίνης στα φρεάτια, όσον αφορά τις τιμές που λαμβάνονται. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση καρδιολιπίνης που χρησιμοποιήθηκε για την επίστρωση των φρεατίων (αντιγόνο) επηρεάζει ανάλογα την προσκόλληση των αντισωμάτων που ανιχνεύονται (Σχήμα 2.3). Μεταξύ των ποικίλων συγκεντρώσεων αντιγόνου [καρδιολιπίνη, 125 μg/mL (καμπύλη Α), 50 μg/mL (καμπύλη Β), 10 μg/mL (καμπύλη Γ), 2 μg/mL (καμπύλη Δ) και 0.4 μg/mL (καμπύλη Ε) Σχήμα 2.3] η συγκέντρωση 50 μg/mL επιλέχθηκε δεδομένου ότι συνδυάζει ικανοποιητική διαφοροποίηση των θετικών τιμών από τις αρνητικές (Σχήμα 2.4) με τιμή οπτικής πυκνότητας για το θετικό δείγμα αναφοράς –1.0 –1.2 μονάδες οπτικής πυκνότητας, γεγονός που επιτρέπει την ενδεχόμενη ανίχνευση ακόμη υψηλότερα θετικών δειγμάτων (ανώτατη μετρήσιμη οπτική πυκνότητα: 2.0 μονάδες οπτικής πυκνότητας) και τέλος οικονομία αντιδραστηρίου.

Για την αποτελεσματικότερη μείωση της ενδεχόμενης μη ειδικής προσκόλλησης των ανοσοσφαιρινών (η οποία θα επιδρούσε αρνητικά τόσο στην ευαισθησία όσο και στην ειδικότητα της μεθόδου), μελετήσαμε συγκριτικά τα αποτελέσματα που λαμβάνονται όταν για τη δέσμευση (blocking) των τυχόν ακάλυπτων περιοχών στην επιφάνεια των φρεατίων μετά την επίστρωση με καρδιολιπίνη και για την αραίωση των δειγμάτων, χρησιμοποιείται 1% βόεια αλβουμίνη ή 10% πλήρης ορός αίματος ταύρου. Προηγούμενα, οι Charavi και συν.[354] βασιζόμενοι στην προηγούμενη χρησιμοποίηση βόειας αλβουμίνης[336] ή ορό αίματος νεογέννητου μοσχαριού[356] σαν παράγοντες αναστολής της μη-ειδικής προσκόλλησης ανοσοσφαιρινών (blocking-factors), έδειξαν ότι η χρησιμοποίηση πλήρους βόειου ορού αίματος προσφέρει τα χαμηλότερα βασικά επίπεδα τιμών (background levels) σε ανοσοενζυμική μέθοδο. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι ενώ και οι δύο αυτοί παράγοντες αναστολής (βόεια αλβουμίνη και ορός αίματος ταύρου) προσφέρουν ικανοποιητική διαφοροποίηση των αρνητικών από τις θετικές τιμές (Σχήμα 2.4) η χρησιμοποίηση του ορού αίματος ταύρου (10% σε PBS) υπερέχει, αφού ουσιαστικά εξαφανίζει την μικρή μη-ειδική προσκόλληση ανοσοσφαιρινών που παρατηρείται στο αρνητικό δείγμα (Σχήμα 2.4, καμπύλες Γ και Δ).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Καθορισμός HLA

42 από τους ηλικιωμένους της ομάδος Β (12 άνδρες και 30 γυναίκες) εξετάστηκαν για όλα τα γνωστά HLA –A, -B, και –DR αντιγόνα. 17 από αυτούς ήταν θετικοί για τουλάχιστον ένα από τα εξεταζόμενα αυτοαντισώματα (ομάδα Β-Ι) ενώ οι υπόλοιποι 25 ηλικιωμένοι ήταν αρνητικοί γι' αυτά τα αυτόοαντισώματα (ομάδα Β-ΙΙ). Η εξακρίβωση HLA –A, -B και –DR έγινε με τη γνωστή μικρολεμφοκυτταροτοξική τεχνική, ενώ σαν μάρτυρες (controls) χρησιμοποιήθηκαν 236 HLA – καθορισμένοι υγιείς ενήλικες.

Στατιστική ανάλυση

Οι πληροφορίες αναλύθηκαν με Student's + test και chi-square test με διορθώσεις του Yate όπου χρειαζόταν.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

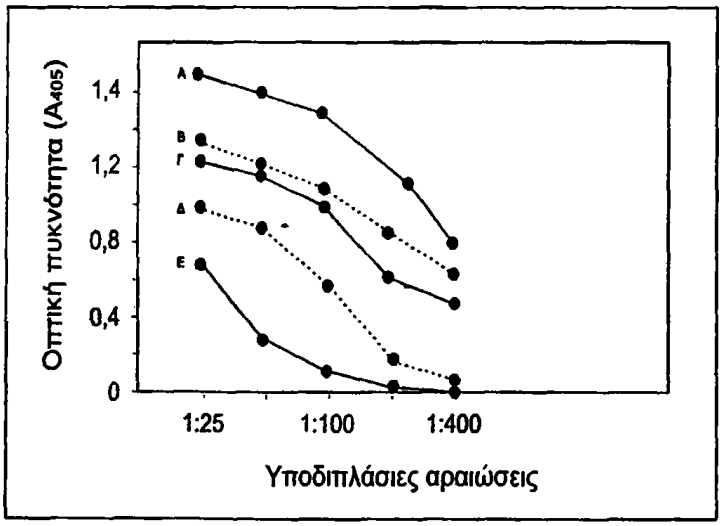
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μάρτυρες

Μελέτες στο εργαστήριό μας δειγμάτων ορού μη ηλικιωμένων υγιών αιμοδοτών (από 12 έως 53 ετών) δεν αποκάλυψαν παρουσία RF, ANA, αντισωμάτων έναντι κυτταρικών αντιγόνων. (170 δείγματα ορού), anti-ds DNA (119 οροί) ή anti-ss DNA (40 οροί), ενώ μόνο η μειοψηφία έδειχνε χαμηλά επίπεδα αντικαρδιολιπίνης (6/261, 2,3%, 3 με IgG και 3 με IgM αντικαρδιολιπίνη, όλες νεαρές γυναίκες ηλικίας 17 έως 26 ετών) και χαμηλά επίπεδα sIL-2R (1/63, 1,6%, ένας άνδρας ηλικίας 54 ετών).

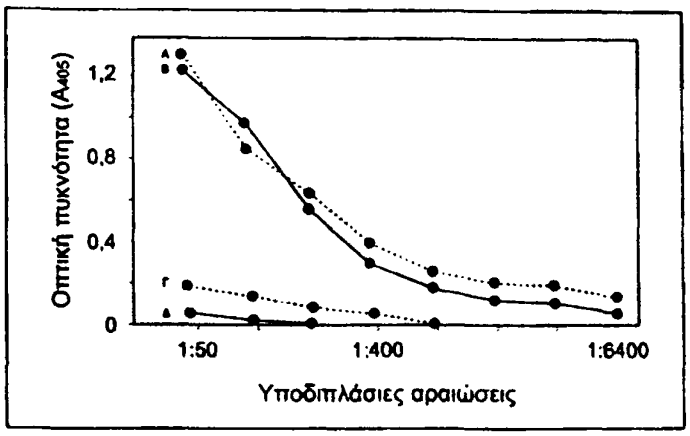
Ηλικιωμένοι εξετασθέντες

Το ορολογικό προφίλ των ηλικιωμένων που εξετάσθηκαν παρουσιάζεται στον πίνακα 8 (Το προφίλ αυτοαντισωμάτων των ηλικιωμένων από ομάδα Α διερευνήθηκε από κ. Μανουσάκη και συνεργάτες, 1987[347]).



ΣΧΗΜΑ 2.3 Επίδραση της συγκεντρώσεως του αντιγόνου (καρδιολιπίνη) που επιστρώνεται στα φρεάτια, στα αποτελέσματα: 125μg/mL, (Α), 50μg/mL, Β), 10μg/mL, Γ), 2μg/mL (Δ) και 0.4 μg/mL Ε).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



ΣΧΗΜΑ 2.4 Επίδραση του παράγοντα αναστολής της μή-ειδικής προσκόλλησης ανοσοσφαιρινών (blocking agents): 1% βόεια αλβουμίνη (διακεκομμένες γραμμές), και 10% ορός αίματος ταύρου (πλήρεις γραμμές), θετικό δείγμα αναφοράς για IgG αντί-ΚΛ (Α,Β) και δείγμα φυσιολογικού ορού αίματος (Γ,Δ). Η χρησιμοποίηση 10& ορού ταύρου ελαχιστοποιεί την μη-ειδική προσκόλληση που παρατηρείται στην καμπύλη Γ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.
Αυτοαντισώματα και υψηλά επίπεδα sIL-2R σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς υπερηλίκων

Ορολογικοί Παράμετροι[1]	Υγιείς Υπερήλικες	
	Ομάδα Α2 (n=64)	Ομαδα Β (n=119)
	% Θετικοί	
Ρευματοειδής παράγοντας	14.1	20.2
Αντιπυρηνικά αντισώματα	31.3	ND
Αντί-DNA μονής έλικας (IgG και η IgM)	17.2	13.5
Αντί-DNA διπλής έλικας (IgG και η IgM)	14.1	4.2*
Αντι-καρδιολιπίνη (IgG και η IgM)	51.6	5.1**
Αντι-Ro (SSA)	1.6	1.7
Αντι-U1 nRNP	0.0	0.9
S-IL-2 R (διαλυτοί υποδοχείς IL-2	30.7(19/62)	9.3(8/86)***

1.Υψηλά επίπεδα όπως αναφέρονται στο κείμενο
2.Εκτός από διαλυτό υποδοχέα IL-2 τα δεδομένα της ομάδας Α ελήφθησαν από εργασία 347 στη βιβλιογραφία

ND: Δεν έγιναν
**: p<0.05*
***: p<0.001*
****: p<0.005*

Αυτοαντισώματα (Ομάδα Β)

Ανάμεσα στους ηλικιωμένους της ομάδος Β, 42 (35,3%) είχαν τουλάχιστον έναν τύπο αυτοαντισωμάτων από αυτά που εξετάστηκαν. RF παρατηρήθηκε σε 20,2% ορών (24/119, 21 γυναίκες και 3 άνδρες). Τρεις οροί παρουσίασαν καθορισμένα καθιζημένα αντισώματα έ-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ναντι εκχυλισμάτων κυτταρικών αντιγόνων περιλαμβανομένων anti – Ro (SSA) αντισωμάτων σε 2 (1,7%, δύο γυναίκες 82 και 87 χρόνων) και anti – U_1nRNP αντισωμάτων σε 1 (0,8%, μία γυναίκα 80 ετών). Anti – ss DNA αντισώματα βρέθηκαν σε 16 ορούς (13,5%, 14 γυναίκες και 2 άνδρες) περιλαμβανομένων δύο και με IgG και IgM anti – ss DNA (δύο γυναίκες), πέντε με μόνο IgG anti ss DNA (τρεις γυναίκες και δύο άνδρες) και 9 με μόνο IgM anti – ss DNA (όλες γυναίκες). Η παρουσία anti-ds DNA αντισωμάτων φάνηκε σε πέντε ορούς (4,2%, τρεις γυναίκες και δύο άνδρες) περιλαμβανομένων τριών με μόνο IgG anti-ds DNA)μία γυναίκα και δύο άνδρες) και δύο με μόνο IgM anti-ds DNA (2 γυναίκες). Τελικά, έξι ηλικιωμένοι (5,0%, 4 γυναίκες και 2 άνδρες) είχαν αντισώματα αντι-καρδιολιπίνης της IgG ανοσοσφαιρινικής τάξης. Όλα τα δείγματα ορού των ηλικιωμένων με θετικά επίπεδα αυτοαντισωμάτων με ELISA έδειξαν ελάχιστα ή καθόλου σύνδεση (OD < 0,045) σε πλακίδια χωρίς επικάλυψη αντιγόνου (αλλά δεσμευμένου με BS 10% όπως περιγράφεται στα υλικά και μέθοδοι).

Συγκρινόμενοι με μη ηλικιωμένους μάρτυρες, οι ηλικιωμένοι της ομάδας Β παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα RF ($p < 0,001$) και anti – ss DNA αντισωμάτων ($p < 0,05$). Δεν αποδείχθηκε στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στα αυτοαντισώματα και το φύλο ή την ηλικία του ηλικιωμένου πληθυσμού.

Διαλυτοί υποδοχείς της IL-2

Τα μέσα επίπεδα sIL-2R στον ορό 62 ηλικιωμένων της ομάδος Α (± σταθερή απόκλιση: 89,8±57,9) και στον ορό 86 ηλικιωμένων της ομάδος Β (48,0±35,6) ήταν σημαντικά υψηλότερα (p< , 0,001) συγκρινόμενα με 63 μη ηλικιωμένους μάρτυρες (26,4±21,6). Αυξημένα επίπεδα sIL-2R (υψηλότερα από τις τρεις σταθερές αποκλίσεις ανάμεσα στη μέση τιμή των μαρτύρων) παρατηρήθηκαν στο 30,7% (19/62) ομάδος Α και στο 9,3% (8/86) της ομάδος Β, συγκρινόμενο με το 1,6% (1/63) των μαρτύρων. Η συχνότητα των αυξημένων επιπέδων sIL-2R συσχετίστηκε στατιστικά με τη συνολική συχνότητα αυτοαντισωμάτων στην ομάδα Α (υψηλά sIL-2R επίπεδα σε 18/47, 38,3% των ηλικιωμένων με αυτοαντισώματα έναντι 1/15, 6,7% αυτών χωρίς αυτοαντισώματα, $p < 0,05$). Επιπρόσθετα, στους δύο ηλικιωμένους πληθυσμούς σαν σύνολο, η συχνότητα υψηλών επιπέδων sIL-2R βρέθηκαν να έχει σχέση με την παρουσία αντικαρδιολιπίνης (σε 13/35, 37% ηλικιωμένων με καρδιολίνη έναντι 14/113, 12,4% ηλικιωμένων χωρίς καρδιιολιπίνη $p<0,005$. Εξ ίσου καλά με ολική συχνότητα αυτοαντισωμάτων (σε 21/73, 28.8% με θετικά αυτοαντισώματα έναντι 6/75, 8.0% με αρνητικά αυτοαντισώματα, $p < 0,005$). Καμία σχέση δεν αποδείχθηκε ανάμεσα στα επίπεδα sIL-2R και την ηλικία ή το φύλο των ηλικιωμένων πληθυσμών.

HLA Αντιγόνα

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στη συχνότητα των HLA A ή – B αντιγόνων ανάμεσα στους ηλικιωμένους που εξετάστηκαν και στους μάρτυρες, όπως και ανάμεσα στην ομάδα B-I (θετικοί σε αυτοαντισώματα) και την ομάδα B-II (αρνητικοί για αυτοαντισώματα). Για τα HLA –DR αντιγόνα, (Πίνακας 9) το HLA – DR7 αντιγόνο βρέθηκε συχνότερα στους ηλικιωμένους που εξετάστηκαν (34,1%, ομάδα B-I: 29,4%, ομάδα BII: 37,5%) συγκρινόμενο με τους μάρτυρες (15,6%, $p < 0,01$). Επιπροσθέτως, η εμφάνιση του HLA – DR1 βρέθηκε χαμηλότερη στην ομάδα B-II (4,1%) συγκρινόμενη με την ομάδα B-I (29,4%)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

και τους μάρτυρες (17,3%), πάντως οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9
Συχνότητα HLA-DR αντιγόνων σε 42 υπερήλικες

	Συχνότητα (%)			
HLA αντιγόνα	Υπερήλικες Ομάδες B-I (n=17)	Υπερήλικες Ομάδες B-II (n=25)	Υπερήλικες Ολικός αριθμός (n=42)	Ομάδα ελέγχου (n=236)
DR 1	29.4	4.1	14.6	17.3
DR 2	41.1	33.3	36.5	41.1
DR 3	23.5	25.0	24.3	24.1
DR 4	17.6	20.8	19.5	24.1
DR 5	29.4	33.3	29.2	36.4
DR 6	5.8	16.6	12.1	9.7
DR 7	29.4	37.5	34.1*	15.6

Ομάδα υπερήλικων B-I: Υπερήλικες θετικοί για ένα τουλάχιστον από τα αυτοαντισώματα που ελέγχθη-σανΟμάδα υπερήλικων B-II: Υπερήλικες αρνητικοί για αυτοαντισώματα
** : p<0.01 σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματά μας και από τους δύο γηριατρικούς πληθυσμούς που εξετάστηκαν δείχνουν ότι οι ηλικιωμένοι, πράγματι εκφράζουν αυξημένη συχνότητα αυτοαντισωμάτων, όπως και εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα sIL-2R στον ορό. Μάλιστα η αυξημένη συχνότητα αυτοαντισωμάτων στους ηλικιωμένους βρέθηκε ότι σχετίζεται με την παρουσία αυξημένων επιπέδων sIL-2R στον ορό, δείχνοντας μία βιολογική σχέση ανάμεσα σε αυτά τα διαφορετικά ορολογικά φαινόμενα.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο αυτών διαφορετικών ηλικιωμένων πληθυσμών αποκάλυψε συγκεκριμένες διαφορές. Οι ηλικιωμένοι της ομάδος Β βρέθηκε ότι είχαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα αυτοαντισωμάτων και χαμηλότερα επίπεδα sIL-2R στον ορό σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους της ομάδος Α. Το αυτοαντισωματικό προφίλ της ομάδος Β, βρέθηκε ότι αποτελούνταν πρωταρχικά από ρευματοειδή παράγοντα και anti – ss DNA αντισώματα.

Πραγματικά αυτοί οι ιδιαίτεροι τύποι αυτοαντισωμάτων είναι γνωστό ότι συχνά και μη ειδικά ανευρίσκονται σε μια ποικιλία διαταραχών που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, όπως οι αυτοάνοσες, νεοπλαστικές και λοιμώδεις νόσοι[357]. Πάντως, το αυτοαντισωματικό προφίλ που παρατηρήθηκε στην ομάδα Β έρχεται σε αντίθεση με τη γενική έκφραση διάφορων αυτοαντισωμάτων, περιλαμβανομένων αυτών έναντι ds – DNA και της καρδιολιπίνης που είχαμε παρατηρήσει παλιότερα στην ομάδα Α[347]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αντισώματα καρδιολιπίνης παρατηρήθηκαν περίπου στο ήμισυ του πληθυσμού των ηλικιωμένων της ομάδος Α, ενώ στην παρούσα μελέτη στο 5% του πληθυσμού της ομάδος Β. Επιπλέον, σε αντίθεση με την προτιμώμενη IgG ισοτυπική έκφραση των αυτοαντισωμάτων που παρουσιάστηκαν προηγούμενα στην ομάδα Α, οι ηλικιωμένοι της ομάδος Β παρουσίαζαν αυτοαντισώματα και της IgG και IgM ανοσοσφαιρινικής τάξης. Αυτές οι διαφοροποιήσεις δεν είναι εύκολα ερμηνεύσιμες. Κατά τη γήρανση τα αποτελέσματα μας δείχνουν μια ετερογένεια ανάμεσα σε διαφορετικούς γηριατρικούς πληθυσμούς σε σχέση με την αυτοαντισωματική έκφραση, γεγονός που επίσης ήταν γνωστό ενωρίτερα σε κλινικές και εργαστηριακές εκτιμήσεις[358]. Πιθανώς αυτή η ετερογένεια να ευθύνεται για την προαναφερθείσα χαμηλή αυτοαντισωματική έκφραση σε συγκεκριμένους ηλικιωμένους πληθυσμούς[338-340]. Εκτός από την πιθανή ανάμιξη των γενετικών ποικιλιών, την οποία ερευνάμε σήμερα, ένας αριθμός άλλων πληθυσμιακών χαρακτηριστικών πιθανόν να ευθύνεται για τις διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται, περιλαμβανομένων και των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη γήρανση[359].

Πάντως, ο συγκεκριμένος γηριατρικός πληθυσμός επελέγη προσεκτικά με βάση με εμφανείς ενδείξεις νόσων και την απουσία ιστορικού σοβαρής νόσου. Φυσικά, το δείγμα βασίστηκε αναμφισβήτητα σε θετικό ερωτηματολόγιο, γι' αυτό και η πιθανότητα προηγούμενων λοιμωδών διαταραχών δε μπορεί να αποκλειστεί ολοκληρωτικά. Σε σχέση με τις Παραμέτρους της ηλικίας και φύλου, οι γηριατρικοί πληθυσμοί που μελετήθηκαν είχαν σχεδόν παρόμοια κατανομή ηλικίας αν και η αναλογία γυναικών ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα Β (82%) παρά στην ομάδα Α (50%). Αν και οι άνδρες παρουσίαζαν ελαφρώς αυξημένη συχνότητα συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων, η στατιστική ανάλυση δε μπορούσε να αποδείξει σημαντική επίδραση του φύλου στην επαγωγή αυτοαντισωμάτων στους ηλικιωμένους, γεγονός που επίσης έχει αναγνωριστεί παλαιότερα[347,360,361]. Το μοναδικό διαχωριστικό χαρακτηριστικό των

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

δύο γηριατρικών πληθυσμών που μελετήθηκαν ήταν η κοινωνικοοικονομική τάξη που ήταν χαμηλή για την ομάδα Α και μεσαία για την ομάδα Β. Δυστυχώς, περισσότερες λεπτομερείς πληροφορίες δεν διατίθενται. Με αυτό το ενδεχόμενο, παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλά δεδομένα ζωής μπορούν να σχετίζονται με αυξημένο βαθμό έκφρασης διαταραγμένων ανοσολογικών φαινομένων κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, τέτοια επίδραση των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων δεν έχει επιδειχθεί ακόμα. Πάντως, η φτωχή υγιεινή, διατροφή και προσωπική φροντίδα υγείας που κλασσικά συνδέονται με χαμηλά κοινωνικοοικονομικά δεδομένα, είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων και με μεταβολές στην ανοσολογική απάντηση[362].

Αν και τα αυξημένα επίπεδα sIL-2R που βρέθηκαν στους ορούς των ηλικιωμένων που μελετήθηκαν θα μπορούσε να εξηγηθεί κατά μία έννοια με τον αυξημένο ρυθμό κυτταρικού θανάτου κατά τη διάρκεια της γήρανσης, έχει προηγουμένως αποδειχθεί ότι η απελευθέρωση sIL-2R δε φαίνεται να είναι αποτέλεσμα κυτταρικής καταστροφής[349]. Από την άλλη πλευρά έχει αποδειχθεί ότι η απελευθέρωση sIL-2R in vitro όπως και σε συνθήκες in vivo αντανακλά ένα γεγονός που σχετίζεται με την ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων[349-353,363]. Έτσι, φαίνεται πιθανό ότι τα αυξημένα επίπεδα sIL-2R στους ηλικιωμένους μπορεί να δείχνουν την παρουσία μίας ογκωτικής λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Από τη στιγμή κατά την οποία, οι ηλικιωμένοι που εξετάστηκαν δεν παρουσίαζαν εμφανή ένδειξη νόσου, η προέλευση μιας τέτοιας in vivo ενεργοποίησης παραμένει υπό διερεύνηση και άλλες παράμετροι μιας in vivo λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης θα πρέπει επίσης να μελετηθούν. Πιθανώς, αυτά τα in vivo παρεκκλινόμενα φαινόμενα ανοσίας στους ηλικιωμένους, όπως η παραγωγή αυτοαντισωμάτων και η έκκριση sIL-2R, μπορεί να αποδοθούν στην μεταβεβλημένη ανοσολογική λειτουργία των βοηθητικών και κατασταλτικών μηχανισμών κατά τη διάρκεια της γήρανσης[364,365]. Είναι ενδιαφέρον ότι ένας αριθμός ανοσολογικών παρεκκλίσεων που αρχικά βρίσκονται σε νοσήματα που σχετίζονται με κυτταρική ενεργοποίηση όπως σε νεοπλασίες και αυτοάνοσες διαταραχές έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνουν επίσης και κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Ανάμεσα σε άλλα, η Παρουσία αυτοαντισωμάτων, μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών και επηρεασμένων κυτταροεξαρτώμενων απαντήσεων έχουν αποδειχθεί ότι είναι συνήθη στους ηλικιωμένους[335-337,341,366]. Όπως και στα αυτοάνοσα νοσήματα, αρκετά ελαττώματα στη βιολογία του IL-2/ IL-2R συστήματος, περιλαμβανομένης της ελαττωμένης παραγωγής και της επηρεασμένης απάντησης στην IL-2 έχουν αποδειχθεί ότι χαρακτηρίζουν το γηράσκον ανοσολογικό σύστημα και έχουν ενοχοποιηθεί στην έκπτωση των κυτταρικών απαντήσεων κατά τη γήρανση[367,368]. Χρειάζονται μελέτες προκειμένου να καθοριστεί η συσχέτιση αυτών των διαταραγμένων ανοσολογικών φαινομένων με την κατάσταση ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος, όπως φάνηκε από τα επίπεδα sIL-2R. Πραγματικά, αν και ο ακριβής βιολογικός ρόλος των sIL-2R παραμένει ασαφής, η έκκριση sIL-2R έχει προταθεί ότι ενέχεται στην προς τα κάτω ρύθμιση των απαντήσεων που εξαρτώνται από την IL-2.[369] Πρόσφατα, τα επίπεδα sIL-2R σε αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με λειτουργική αναστολή των in vitro ανοσολογικών απαντήσεων που καθοδηγούνται από IL-2.[352] Με αυτό το ενδεχόμενο, είναι πιθανό ότι η ελαττωματική κυτταρική απάντηση που εξαρτάται από την IL-2, που παρατηρείται σε ηλικιωμένους, θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στην έκκριση μεγάλων ποσοτήτων sIL-2R λεμφοκυττάρων που έχουν ήδη ενεργοποιηθεί in vivo.

Είναι γνωστό ότι τα HLA γονίδια και τα παράγωγά τους συμμετέχουν στην ανοσολογική ρύθμιση και απάντηση. Σύμφωνα με τα ευρήματα μας και λαμβάνοντας υπόψη τον εξαιρετικά

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

μικρό αριθμό ηλικιωμένων που μελετήθηκαν για τους HLA απλότυπους, φαίνεται ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στην παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά τη διάρκεια της γήρανσης και των HLA αντιγόνων. Παρ' όλα αυτά, σ' αυτή τη μελέτη ένα σημαντικά υψηλό ποσοστό ηλικιωμένων ήταν θετικοί για το HLA – DR7 ασχέτως της παρουσίας ή όχι αυτοαντισωμάτων. Αρκετά στοιχεία συνηγορούν στο γεγονός ότι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στη διαδικασία γήρανσης.[370,371] Πάντως, μέχρι τώρα οι γνώσεις μας για της σχέσης των HLA απλότυπων με τη μακροζωία είναι συγκριτικά περιορισμένες. Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η σημαντικά αυξημένη συχνότητα HLA – DR7 που παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους που μελετήθηκαν μπορεί να αντανακλά ένα είδος επιλογής που απορρέει από την προστατευτική επιρροή ενός δυνητικά HLA – DR7 σχετιζόμενου παράγοντα, έναντι σε επιβαρυντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - 2

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ «ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ»

Οργανοειδικά και μη οργανοειδά αυτοαντισώματα απαντώνται συχνά σε ηλικιωμένα άτομα τα οποία δεν εμφανίζουν ωστόσο αυτοάνοσο νόσημα[372-378]. Επιπέλον η εμφάνισηγ των αυτοαντισωμάτων αυξάνεται μεταξύ 6^{ης} και αρχές της 9^{ης} δεκαετίας της ζωής και ακολούθως τα επίπεδά τους ελαττώνονται[378]. Η κλινική σημασία αυτών των αυτοαντισωμάτων δεν έχει υποσαφηνιστεί.

Διατυπώθηκε έτσι το ερώτημα αν και κατά πόσο η παρουσία των αυτοαντισωμάτων αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου[379]. Κάποιες μελέτες υποστήριξαν αυτή την άποψη σε σχέση με τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης[380,381], ειδικώτερα επί εδάφους αγγειακής νόσου και η θνησιμότητα σχετίστηκε με την αύξηση των καρδιαγγειακών θανάτων. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο θανάτου που σχετίζεται με την παρουσία «ψευδώς θετικών» υψηλών τίτλων ρευματοειδούς παράγοντα[382]. Προηγούμενες μελέτες περιέλαβαν επιλεγμένα άτομα μέσης ηλικίας ή ηλικιωμένους της 6^{ης}-7^{ης} δεκαετίας. Δεν υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα για μη επιλεγμένες ομάδες πολύ ηλικιωμένων ατόμων. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε εάν η παρουσία αυτοαντισωμάτων αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε πληθυσμό πολύ ηλικιωμένων ατόμων, τα οποία παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα 15 ετών.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς που μελετήθηκαν

Τα άτομα που μελετήθηκαν ήταν άνω των 67 ετών, έμεναν σε νοσηλευτικό ίδρυμα (οίκο ευγηρίας) μεσαίας κοινωνικο-οικονομικής τάξης, ήταν λειτουργικά και σε καλή γενική κατάσταση υγείας.

Δεν παρουσίαζαν επικείμενο κίνδυνο να καταλήξουν την στιγμή που μετρήθηκε ο τίτλος των αυτοαντισωμάτων τους. Άτομα με καρκίνο, βαριά νεφρική διαταραχή, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, βαριά αναπνευστική νόσο, κίρρωση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στα άτομα αυτά εκτιμήθηκε η συχνότητα εμφάνισης αυτοαντισωμάτων το 1987[372]. Λεπτομέρειες της μελέτης αυτής έχουν περιγραφεί αλλού, μαζί με στοιχεία που αφορούσαν στα άτομα τα οποία δεν έπασχαν από κάποια νόσο και δεν λάμβαναν κανενός είδους φαρμακευτικής αγωγής[372]. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλα τα άτομα στα οποία μετρήθηκαν τίτλοι αυτοαντισωμάτων. Ο τελευταίος έλεγχος των ατόμων έγινε τον Μάρτιο του 2002, οπότε υπήρχε ένας συνολικός χρόνος παρακολούθησης 14,6 χρόνων από τη μέτρηση των αυτοαντισωμάτων.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Οι λεπτομέρειες και τα χαρακτηριστικά των εργαστηριακών μετρήσεων για τα αυτοαντισώματα έχουν περιγραφεί αλλού[372,373]. Συνοπτικά, ο ρευματοειδής παράγων μετρήθηκε με τη μέθοδο της συγκόλλησης Latex και θεωρήθηκε θετικός για τίτλους ≥1:40 (40 IU/ml) η υψηλότερους. Τα αντισώματα κατά των αντιγόνων Ro (SSA), La (SSB), Sm και U1 nRNP μετρήθηκαν με αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση έναντι εκχυλίσματος θύμου από μοσχάρι.

Τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgG, IgM κατά μονής έλικας DNA, διπλής έλικας DNA και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

καρδιολιπίνης καθορίστηκαν με ποσοτική ανοσοπροσφορητική ανάλυση στερεάς φάσης με σύνδεση ενζύμου (ELISA). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν μέσον ενός «δείκτη πρόσδεσης» ο οποίος αποτελεί το πηλίκο των μονάδων «σύνδεσης» του δείγματος προς τη μέση τιμή των μονάδων «σύνδεσης» των μαρτύρων συν 3 σταθερές αποκλίσεις (για τα μονής και διπλής έλικας DNA) ή 4 σταθερές αποκλίσεις (για αντισώματα κατά καρδιολιπίνης). Ο λόγος στη συνέχεια πολλαπλασιάζεται επί 100. Σύμφωνα με το παραπάνω μοντέλο ο «δείκτης πρόσδεσης» 100 θεωρήθηκε ως όριο. Οι οριακές τιμές ήταν περίπου 15IU/ml για τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης και 7u/ml για τα αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ηλικία των ατόμων (υποκειμένων της έρευνας) με και χωρίς αυτοαντισώματα συγκρίθηκε μέσω του t-test.

(Επεξήγηση: Εγινε σύγκριση, μέσω του t-test, των ηλικιών της ομάδας των ατόμων που παρουσιάζουν αυτοαντισώματα με τις ηλικίες της ομάδας χωρίς αυτοαντισώματα)

Προγραμματίσθηκε, επίσης, ανάλυση [χρόνου προς το συμβάν] –time to event-του θανάτου μέσω των διαγραμμάτων Kaplan-Meier, μέσω του log-rank test καθώς και μέσω των μοντέλων Cox.

Τα διαγράμματα Kaplan-Meier μελετήθηκαν, προκειμένου να διασφαλίσουν την καταλληλότητα (της μεθόδου) των <αναλογικών κινδύνων> [λόγος επικινδυνότητας]

Σε ολα τα μοντέλλα Cox έγινε χρήση μιας προσαρμογής σε οτι αφορά την ηλικία η οποία θεωρήθηκε ως μια συμμεταβλητή εξαρτώμενη απο τον χρόνο, καθώς η ηλικία αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα πρόβλεψης θανάτου σε άτομα προχωρημένης ηλικίας.

Αξιολογήσαμε την επίδραση στην ολική θνησιμότητα κάθε ενός ξεχωριστά αυτοαντισώματος που εντοπίσθηκε σε περισσότερα απο δέκα άτομα, όπως επίσης και τη συγκεκριμένη επίδραση που ασκεί κάθε ενα απο τα εντοπισμένα αυτοαντισώματα.

Σε οτι αφορά τα αυτοαντισώματα που παρατηρήθηκαν σε δέκα άτομα, η ισχύς του ελέγχου ανίχνευσης ενος λόγου επικινδυνότητας της θνησιμότητας της τάξεως περίπου 2,5, ανήλθε σε 80%με (επίπεδο σημαντικότητας) α=0.05, υποθέτοντας ταυτόχρονα οτι το 90% των ατόμων επρόκειτο να αποβιώσουν κατά τη διάρκεια της επαναληπτικής εξέτασης (follow up).

Σχετικά με τα αυτοαντισώματα που παρατηρήθηκαν σε 20,30, και 50 άτομα και με τις ίδιες υποθέσεις, η ισχύς του ελέγχου ανίχνευσης λόγων επικινδυνότητας της τάξεως, περίπου 2.0,1.8, και 1,65, αντίστοιχα, ανήλθε σε 80%.

Κατ'αυτόν τον τρόπο ,η μελέτη (με τα παραπάνω αποτελέσματα) ενισχύθηκε επαρκώς έτσι ώστε να προσδιορίζει αποφασιστικά συσχετίσεις οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν αντίστοιχη κλινική αξία (βαρύτητα-μέγεθος).

Εκτός απο την ηλικία, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις με τις αντίστοιχες κάθε φορά προσαρμογές σε ότι αφορά το φύλο,την παρουσία ενός γενικού ιατρικού ιστορικού,καθώς και συγκεκριμένου ιατρικού ιστορικού, όπως πχ σακχαρώδους διαβήτου, νεφρικής δυσλειτουργίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπαρκείας, και στεφανιαίας νόσου.

Σημειώνεται οτι σε κάθε περίπτωση η ηλικία χρησιμοποιήθηκε ως μία συμμεταβλητή εξαρτώμενη απο τον παράγοντα χρόνο.

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω του πακέττου SPSS εκδοση 10.0.(Statistical Package for Social Scienses).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 157 άτομα με μετρήσεις στα επίπεδα αυτοαντισωμάτων, ένα άτομο αποκλείσθηκε από την παρούσα μελέτη, λόγω έλλειψης πληροφοριών. Έτσι 156 άτομα περιλήφθηκαν στην ανάλυση, 4 άτομα παρέμειναν ζωντανά μέχρι το Μάρτιο του 2002. Οκτώ άτομα εγκατέλειψαν το χώρο διαμονής και ως εκ τούτου δεν ήταν γνωστή η κατάσταση υγείας τους, μετά την αποχώρησή τους.

Η παρακολούθηση των ατόμων αυτών θεωρήθηκε ότι ολοκληρώθηκε την στιγμή που εγκατέλειψαν το νοσηλευτικό ίδρυμα. Οι υπόλοιποι 144 απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Η μέση τιμή της ηλικίας των ατόμων τη στιγμή της μέτρησης των αυτοαντισωμάτων ήταν 82,2 έτη (S.D, 6.2) και της διάμεσης τιμής 84 έτη (εύρος: 78-86). 26 άτομα ήταν αρσενικά (16,7%). 38 άτομα (24,4%) είχαν τουλάχιστον ένα επίσημο νόσημα όπως σακχαρώδη διαβήτη (n=21), περιφερική αγγειοπάθεια (n=1), στεφανιαία νόσο (n=4), ήπια νεφρική διαταραχή (n=10), ψύχωση (n=1), φυματίωση (n=2), αρύθμιστη υπέρταση (n=1), ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (n=3), μέτριας βαρύτητας χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (n=1), ελονοσία (n=1), Δαγγειο πυρετό (n=2), παρατρωτεϊναιμία (n=2) και άνοια (n=1).

Σε ολόκληρο τον πληθυσμό η διάμεση τιμή τίτλων της IgGαντικαρδιολιπίνης ήταν 40 (με εύρος 28-53), της IgM αντικαρδιολιπίνης 39 (με εύρος 22-49), της IgG κατά μονής έλικας DNA 25(12-45) της IgM κατά μονής έλικας DNA 31(17-58) της IgG κατά διπλής έλικας DNA 9(4-19) και της IgM κατά διπλής έλικας DNA 6(0-16).

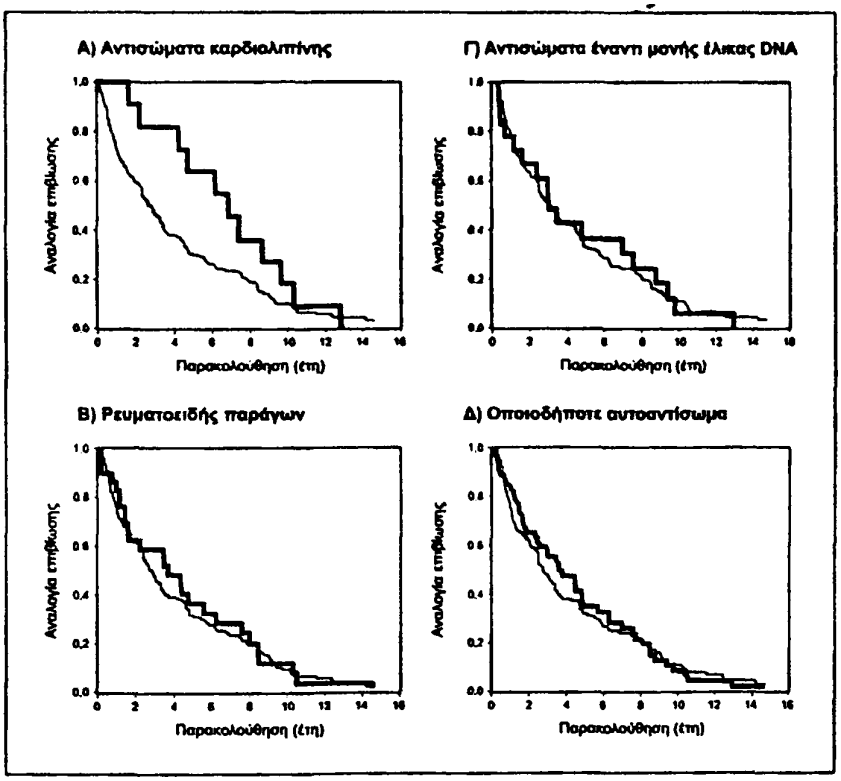
Αντισώματα κατά καρδιολιπίνης βρέθηκαν σε 11 άτομα (IgG σε 6, IgM σε 5) ρευματοειδής παράγων σε 30 άτομα (1:40 σε 18 άτομα, 1:80 σε 6, 1:160 σε τρία (3) και 1:320, 1:640 ή 1:1280 από ένα άτομα). Αντισώματα κατά μονής έλικας DNA σε 19 άτομα (IgG σε 5, IgM σε 12, IgG και IgM σε 2), αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA σε 5 (IgG σε δύο, IgM σε τρία), αντί-U_1 RNP σε ένα και αντι-Ro σε δύο, αντι-La και αντι-Sm δεν ανευρέθηκαν σε κανένα άτομο. Ένας συνολικός αριθμός 54 ατόμων (34,6%) είχαν τουλάχιστον ένα από αυτά τα αυτοανατισώματα σε θετικούς τίτλους.

Η μέση ηλικία ατόμων με αντισώματα κατά καρδιολιπίνης ήταν ελαφρώς μικρότερη από την αντίστοιχη μέση ηλικία ατόμων που δεν είχαν αυτοαντισώματα κατά καρδιολιπίνης (79,4 vs 82,4 έτη, P = (0,45), χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρόμοιες διαφορές δεν ανευρέθηκαν σε αντίστοιχες συγκρίσεις που αφορούσαν στο ρευματοειδή παράγοντοι (81,5 Vs 82,4 P=0,47), στα αντισώματα κατά μονής έλικας DNA (82,0 Vs 82,2 έτη P=0,88), ή σε οποιοδήποτε αυτοαντίσωμα (81,8 Vs 82,4 έτη, P=0,59). Τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης ήταν λιγώτερο συχνά σε άτομα ηλικίας > 85 ΄ετη (1/42) απ' ότι σε άτομα ηλικίας ≤ 85 έτη (10/115) αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P=0,29). Παρόμοια διαφορά αλλά μη στατιστικά σημαντική παρατηρήθηκε στο ρευματοειδή παράγοντα (5/42 vs 25/114, P=0,18).

Η διάμεση επιβίωση στον πληθυσμό μελέτης ήταν 30 έτη (εύρος: 1.0-6.9). Όπως φαίνεται στην (Εικόνα 7), δεν υπήρχε ισχυρή ένδειξη ότι κάποιο από τα αυτοαντισώματα που μετρήθηκαν, σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, σύμφωνα με ανάλυση Kaplan-Meier χωρίς προσαρμογή ρύθμιση για άλλους παράγοντες. Αντίθετα παρατηρήθηκε μια τάση για μειωμένη θνησιμότητα με την παρουσία αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης (log-rank P=0,13), γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην μικρή διαφορά ηλικίας κατά την έναρξη της μελέτης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Αναλύσεις βασιζόμενες στην ηλικία (πίνακας 10) έδειξαν ότι κανένα από τα αυτοαντισώματα δεν αύξανε τον κίνδυνο θανάτου και στα «όρια αξιοπιστίας 95%» αποκλείστηκε ο σχετικός κίνδυνος που θα μπορούσε να αντιστοιχεί ανταποκρίνεται σε μια μέτρια αύξηση του κινδύνου όπως ο διπλασιασμός της θνησιμότητας. Αντίστροφα «στα όρια αξιοπιστίας» αποκλείστηκε μια τάση μείωσης της θνησιμότητας στο ήμισυ, με εξαίρεση τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης όπου δεν μπορούσε ν' αποκλειστεί μια τέτοια προστατευτική δράση. Η ανάλυση όλων των αυτοαντισωμάτων κατέδειξε σχετικό κίνδυνο ακριβώς 1, γεγονός που δεν υποδηλώνει καμιά επίδραση (επιβλαβή ή προστατευτική). Το φύλο δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο θανάτου σ' αυτό τον πληθυσμό (σχετικός κίνδυνος 0,91) ενώ αναλύσεις για το φύλο κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα (δεν αναγράφονται). Αναλύσεις για τη συνολική παρουσία ιατρικών νοσημάτων καθώς και για ειδικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ήπια νεφρική διαταραχή, η στεφανιαία νόσος και η ήπια καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα για την δράση των αυτοαντισωμάτων (πίνακας 10). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μεταξύ των 118 ατόμων τα οποία δεν είχαν ιστορικό κάποιας νόσου και δεν ελάμβαναν καμία φαρμακευτική αγωγή (δεν αναγράφονται).



Εικόνα 7

(Διαγράμματα) Kaplan-Meier για τη θνησιμότητα ανάλογα με την παρουσία ή όχι α) αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης β) ρευματοειδούς παράγοντα γ) αντισωμάτων κατά μονής έλικας DNA δ) οποιοδήποτε αυτοαντισώματος μεταξύ αυτών που αξιολογήθηκαν (βλέπε ΜΕΘΟΔΟ). Σε κάθε διάγραμμα η επιβίωση των ατόμων που εμφανίζουν αυτοαντισώματα σημειώνεται με έντονη γραμμή ενώ η επιβίωση των ατόμων χωρίς αυτοαντισώματα σημειώνεται με λεπτή γραμμή. Οι τιμές P σύμφωνα με το log-rank test είναι 0.13, 0.64, 0.93 και 0.73 αντίστοιχα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 10.
Συσχέτιση των αυτοαντισωμάτων με τον κίνδυνο θανάτου με διάφορες προσαρμογές.

Προσαρμογές σε πολυπαραγοντικό αναλογικό μοντέλο κινδύνων[α]

	Μόνο ηλικία		Ηλικία+οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση		Ηλικία + Ειδικές καταστάσεις	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
ACL	0.71 (0.38-1.32)	0.27	0.71 (0.38-1.34)	0.29	0.74 (0.39-1.39)	0.35
RF	0.93 (0.60-1.41)	0.72	0.93 (0.61-1.43)	0.82	0.89 (0.58-1.38)	0.62
Anti-ssDNA	1.07 (0.65-1.79)	0.78	1.08 (0.65-1.79)	0.78	1.14 (0.67-1.86)	0.68
Any antibody[b]	0.99 (0.70-1.42)	0.96	0.99 (0.70-1.41)	0.97	0.99 (0.70-1.40)	0.94

α. Η ηλικία χρησιμοποιήθηκε ως χρονο-εξαρτώμενη συμμεταβλητή σε όλα τα μοντέλα με πάντοτε υψηλή στατιστική σημαντικότητα, με ένα λόγο κινδύνου (hazard ratio) της τάξης του 1.06 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1.03 – 1.09) ανά έτος; οι ειδικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο.

β. Οποιοδήποτε αντίσωμα

HR: Λόγος κινδύνου
CI: Διάστημα εμπιστοσύνης
ACL: Αντισώματα καρδιολιπίνης
RF: Ρευματοειδής παράγοντας
ssDNA: Αντισώματα μονής έλικας DNA

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πληθυσμιακή αυτή μελέτη με μακροχρόνια παρακολούθηση (Follow-up) για σχεδόν 15 χρόνια δείχνει ότι η παρουσία αυτοαντισωμάτων όπως καρδιολιπίνης, ρευματοειδή παράγοντα, και έναντι μονής έλικας DNA δεν αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου σε υπερήλικα άτομα όταν δεν συνυπάρχουν σοβαρά νοσήματα.

Έτσι βέβαια ο έλεγχος για αυτοαντισώματα σε υπερήλικα άτομα όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυτοάνοσο νόσημα δεν ενδείκνυται.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντισώματα καρδιολιπίνης αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητος σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο και φλεβική θρομοεμβολική νόσο[380-381].

Η επιπλέον θνητότητα έχει αποδοθεί σε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων και πνευμονικής εμβολής.

Οι μελέτες αυτές έγιναν σε επιλεγμένο πληθυσμό όπου υπήρχε ιστορικό αγγειακής νόσου, και ήταν πολύ νεώτεροι από την πληθυσμιακή ομάδα που εμείς μελετήσαμε. Τα αντισώματα καρδιολιπίνης έχουν συνδεθεί με την διεργασία της αθηροσκλήρυνσης σε πολλές μελέτες και είναι δυνατόν να συμμετέχουν σε στεφανιαία επεισόδια, πρωταρχικά και υποτροπιάζοντα[384,385] σε μεσήλικα άτομα. Δεν έχει διευκρινισθεί πόσο ισχυρή είναι η επίδρασή τους ώστε να ισχυροποιήσουν το δείκτη θνητότητος σε πληθυσμιακό επίπεδο. Ακόμη και αν αυτό ισχύει φαίνεται ότι περιορίζεται σε μεγαλύτερα άτομα μέσης ηλικίας και σε νεώτερους υπερήλικες.

Η επίπτωση των αντισωμάτων καρδιολιπίνης φαίνεται να μειώνεται στους πολύ υπερήλικες και δεν συσχετίζονται επί μακρόν με κακή πρόγνωση. Πράγματι στη μελέτη μας δεν παρατηρήσαμε σημαντική τάση για μακρά επιβίωση παρουσία αντισωμάτων καρδιολιπίνης.

Η ελάττωση των αντισωμάτων καρδιολιπίνης στους πολύ υπερήλικες φαίνεται συμβατή με μια δράση επιβίωσης «survivor» εφ' όσον άτομα με αντισώματα καρδιολιπίνης έχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου αργά στη μέση ηλικία και ενωρίς στο γήρας και έτσι δεν είναι δυνατόν να επιβιώσουν πέρα των 80 ετών. Εναλλακτικά το φαινόμενο μπορεί να είναι συμβατό με ανοσολογικές μεταβολές γήρανσης, και παρόμοια δράση έχει δημοσιευθεί για τα θηρεοειδικά αυτοαντισώματα[378]. Η παρουσία ρευματοειδή παράγοντα σε απουσία αυτοάνοσου νοσήματος έχει επίσης περιγραφεί στη βιβλιογραφία σαν προγνωστικός δείκτης θνητότητος. Μια πληθυσμιακή επισκόπιση στην Φιλανδία[382] παρατήρησε ένα λόγο κινδύνου 1.74 μετά προσαρμογή για ηλικία και κάπνισμα παράγοντες που δυνατόν να προκαλέσουν σύγχυση για την παρουσία ρευματοειδή παράγοντα. Η επί πλέον θνητότητα αποδόθηκε σε αιτίες από το καρδιαγγειακό. Η επισκόπηση αφορούσε άτομα ηλικίας μεγαλύτερη των 30 ετών και αφορούσε ένα εύρος ηλικιών πολύ διαφορετικό από αυτό της μελέτης μας.

Στην δική μας ομάδα φάνηκε ότι ο ρευματοειδής παράγοντας είναι απίθανο να επιφέρει οποιαδήποτε αξιοσημείωτη αύξηση στον κίνδυνο θανάτου στους υπερήλικες.

Ο Ρευματοειδής παράγοντας δυνατόν συχνά να ελέγχεται σαν εξέταση ρουτίνας σε ένα τέτοιο υπερήλικα πληθυσμό, αλλά καθ' όλα δεν είναι χρήσιμος στις περισσότερες περιπτώσεις.

Δεν βρήκαμε συσχέτιση των αντισωμάτων έναντι μονής έλικας DNA με θνητότητα πέρα πέρα. Τα αντισώματα έναντι μονής έλικας DNA (αντί-ss-DNA) απαντώνται συχνά στους υπερήλικες αλλά δεν υπάρχει κανένας λόγος να αναζητούνται σε έλεγχο ρουτίνας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Όταν όλα τα αυτοαντισώματα θεωρήθηκαν σύνολο, ο λόγος κινδύνου ήταν κοντά στο 1.0 πράγμα που υποδηλεί ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στην θνητότητα. Δεν είναι γνωστό γιατί όλα αυτά τα αυτοαντισώματα κλινικά φαίνονται αβλαβή στο γήρας.

Υπάρχουν διαθέσιμα μερικά πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η πειραματική επαγωγή αυτοάνοσου νοσήματος, όπως συστηματικού ερυθηματώδους λύκου σε BALB/C ποντίκι, γίνεται πολύ δύσκολα στη μεγάλη ηλικία.

Τα αυτοαντισώματα στο ηλικιωμένο ποντίκι επάγονται στον ίδιο τίτλο η κατάτι λιγώτερο απ' ότι στα νέα ηλικίας ποντίκια αλλά οι κλινικές εκδηλώσεις (λευκωματουρία και ουδετεροπενία) στο ηλικιωμένο ποντίκι είναι μέτριας βαρύτητος.[386]

Τα αυτοαντισώματα από μόνα τους δεν επαρκούν να επάγουν παθογενετικούς μηχανισμούς – διεργασίες σε πολύ ηλικιωμένα άτομα.

Η μελέτη μας αφορούσε ένα υπερήλικα πληθυσμό χωρίς μείζονα προβλήματα υγείας. Τα αυτοαντισώματα δυνατόν να απαντούν συχνότητα σε υπερήλικα άτομα με χειρότερη κατάσταση υγείας και πιθανά δέχονται την δράση εξωγενών παραγόντων–επιδράσεων όπως έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες[387]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει απουσία συσχέτισης με κλινική αυτοάνοσο νόσο[388,389].

Παρά το γεγονός ότι σε λίγους ασθενείς η έναρξη αυτοάνοσου νοσήματος, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθυματώδης λύκος, σύνδρομο φωσφολιπιδίων-καρδιολιπίνης, γίνεται σε μεγάλη ηλικία (late onset)[390-392]. Οι περιπτώσεις αυτές είναι σπάνιες, και για την πλειονότητα των υπερηλίκων ατόμων σε καμιά περίπτωση τα αυτοαντισώματα δεν προαναγγέλουν αυτοάνοσο νόσημα.

Τα αντισώματα καρδιολιπίνης ιδιαίτερα είναι τα πλέον συνήθη αντισώματα σε υπερήλικα άτομα με αναπηρίες και ιδιαίτερα εγκεφαλικό επεισόδιο και άνοια από πολλαπλά εμφράκτα[376,393]. Ακόμη όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις η κλινική τους εφαρμογή είναι αβέβαιη.

Οφείλουμε ακόμη να κάνουμε γνωστό ότι σε αυτή τη μελέτη εξετάσαμε τη συσχέτιση των αυτοαντισωμάτων με τη συνολική θνητότητα, και δεν ζητήσαμε να διερευνηθεί εάν ειδικά αυτοαντισώματα δύνανται να αυξήσουν ειδικούς τύπους θνητότητος π.χ. καρδιοαγγειακή ή εγκεφαλοαγγειακή θνητότητα. Οι περισσότεροι θάνατοι στα πολυηλικιωμένα άτομα της μελέτης μας δεν είναι δυνατόν να αποδοθούν με βεβαιότητα σε ειδικές αιτίες έτσι δεν είναι διαθέσιμα αξιόπιστα στοιχεία για την ειδική αιτία. Αυτό είναι πολύ συχνό σε πληθυσμούς με αυτό το εύρος ηλικίας. Πολύ πιο σπουδαίο σε έλλειψη καθ' ολοκληρίαν δράσεως της θνητότητος, η προσεκτική εξέταση θανάτων ειδικών ομάδων, θα οδηγήσει σε πλαστά αποτελέσματα ως συνέπεια πολλαπλών συγκρίσεων και δεδομένων εκ βάθους (dredging = εκβάθυνση).

Τα συμπεράσματα από αυτή τη μελέτη δεν είναι ωφέλιμο αναγκαστικά να επεκταθούν σε άλλα οργανοειδικά αυτοαντισώματα.

Μέχρι να συγκεντρωθούν ενδείξεις που να δείχνουν ότι άλλα οργανοειδικά αυτοαντισώματα δυνατόν να έχουν προγνωστική αξία σε πολύ ηλικιωμένα άτομα, θα συνιστούσαμε προσοχή για την αναζήτησή τους σε έλεγχο ρουτίνας εκτός και εάν συντρέχουν σοβαρές κλινικές ενδείξεις.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΙΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κλινικές συνέπειες της διαταραγμένης ανοσολογικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους αφορούν αυξημένη προδιάθεση σε λοιμώξεις, νεοπλασίες, και αυτοάνοσα νοσήματα. Στην πραγματικότητα τα αυτοάνοσα νοσήματα αρχίζουν να αναπτύσσονται σε νεαρώτερες ηλικίες αλλά οι συνέπειές τους ειναι σπουδαίοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων.

Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή αυτοαντισωμάτων, πράγμα που έρχεται σε αντίφαση με την καλά γνωστή μειωμένη ανοσολογική απόκριση σε σχέση με ηλικία.

Στα ηλικιωμένα άτομα προεξάρχουν τα μη οργανοειδικά αυτοαντισώματα έναντι των οργανοειδικών με πιο συχνά τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, το Ρευματοειδή παράγοντα, (ΡΠ) και τα αντιπυρηνικά (ANA) αντισώματα.

Κύριο χαρακτηριστικό της ανοσογήρανσης ειναι ο συνδιασμός διαταραγμένης κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης και χαμηλού βαθμού φλεγμονώδους καταστάσεως. Εν τούτοις παραμένει αδιευκρίνιστο αν οι διεργασίες αυτές αλληλοεπηρεάζονται. Θεωρητικά η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης δραστηριότητα δύναται να προκαλέσει εξάντλιση των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω μακροχρόνιας ενεργοποίησης και υπερπλασίας.

Η υπόθεση αυτή συνάδει με τα αυξημένα επίπεδα ,στο πλάσμα των ηλικιωμένων ατόμων, του TNFa ο οποίος σχετίζεται θετικά με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος διαλυτού υποδοχέα ιντερλευκίνης-2 (sIL-2R), ο οποίος είναι δείκτης ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων, όπως και στη δική μας μελέτη[372].

Τα επίπεδα (sIL-2R) σχετίσθηκαν αρνητικά με τα επίπεδα IL-2 στο ολικό αίμα ,μετά διέγερση με PHA in vitro,που ως γνωστόν ειναι δείκτης Τ-κυτταρικής λειτουργίας[394].

Επι πλέον φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές, που παράγονται σαν αποτέλεσμα ενεργοποίησης του φλεγμονώδους καταράκτη,ειναι δυνατόν να αναστείλουν την Τ-κυτταραρική λειτπουργία άμεσα πχ η παραγωγή του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1ra) επάγεται απο την IL-6[395] και ο (IL-1ra) αναστέλει την παραγωγή IL-2 και την in vitro Τ-κυτταρική υπερπλασία [396].

Εν τούτοις η συσχέτιση μεταξύ TNFa και λεμφοκυτταρικής λειτουργίας εξ ίσου καλά μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι η αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα στο γήρας μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης αποτελεσματικής λειτουργίας των Τ-κυττάρων, ένεκα χρόνιων λοιμώξεων.

Ταυτόχρονα αύξηση στα επίπεδα TNFa και sIL-2R εχει περιγραφεί και σε άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με διαταραγμένη Τ-λεμφοκυτταρική λειτουργία (μειωμένη παραγωγή IL-2) οπως HIV λοίμωξη και καρκίνος[397,398,399,400]. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος (sIL-2R) υποδηλεί υπερδραστήριο ανοσολογικό σύστημα, ενω πτωχή παραγωγή (IL-2) υποδραστήριο ανοσολογικό σύστημα.

Ο λόγος για αυτή την αντίφαση δυνατόν να πηγάζει από χρόνια ανοσολογική ενεργοποίηση η οποία συνδυάζεται με στροφή των Τ-λεμφοκυττάρων από φαινότυπο αθώων (CD45RA+) σε φαινότυπο μνημονικών κυττάρων (CD45RO+)[401], με μικρότερη παραγωγή IL-2 από τα τελευταία[402] τα οποία υφίστανται (in vitro) απόπτωση μετά διέγερση[403].

Σχετικά με τη σχέση αυτοαντισωμάτων, χωρίς κλινική έκφραση αυτοάνοσου νοσήματος, και θνητότητα στους ηλικιωμένους δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα αυτοαντισώματα από μόνα τους δεν επαρκούν να επάγουν παθογενετικούς μηχανισμούς – διεργασίες σε πολύ ηλικιωμένα άτομα, εκτός και αν παρεμβαίνουν άλλοι παράγοντες πχ για την περίπτωση αντισωμάτων καρδιολιπίνης να συντρέχουν λόγοι stress του ενδοθηλίου των αγγείων (υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) 'αν και ο λόγος κινδύνου (Hazard Ratio) δεν αυξήθηκε όταν οποιοδήποτε αυτοαντίσωμα (και τα αντισώματα καρδιολιπίνης) συνδυάσθηκε με νόσο (πχ σακχαρώδη διαβήτη), (δικιά μας εργασία,[404]).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες τα αντισώματα, ειδικά καρδιολιπίνης συσχετίσθηκαν με αυξημένη θνησιμότητα σε περιπτώσεις υποκείμενων νοσημάτων οπως καρδιαγγειακών,και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [381,384,385].

Η αναζήτηση αυτοαντισωμάτων σε ηλικιωμένα άτομα, εφ οσον δεν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις αυτοάνοσου νοσήματος, δεν ενδείκνυται.[404]

Παρά το γεγονός οτι αυτοάνοσα νοσήματα μερικές φορές εκδηλώνονται σε μεγάλη ηλικία (οψίμου έναρξης) εν τούτοις η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων δεν υποδηλεί υψηλή πιθανότητα υποκλινικού αυτοάνοσου νοσήματος το οποίο θα εκφρασθεί σύντομα[388, 389, 390, 376, 393]

Η μελέτημας έρχεται να συμφωνήσει με την άποψη αυτή, εκ του γεγονότος οτι σε άτομα μεγάλης ηλικίας σε καλή ιατρική και λειτουργική κατάσταση, δεν προέκυψε συσχέτιση αυτοαντισωμάτων με αυξημένη θνησιμότητα.[404]

Σε γηριατρικούς πληθυσμούς του ιδίου ηλιακού φάσματος αλλά διαφορετικής γεωγραφικής προέλευσης και κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, ανεξαρτήτως, φύλου, παρατηρούνται ανοσολογικές διαταραχές και αυτοαντισώματα που ποικίλουν σε ένταση και συχνότητα αντίστοιχα, αποτέλεσμα αντιγονικής πρόκλισης με διαφορετικό αντιγονικό φορτίο λόγω διαφορών στις υγειονοδιαιτητικές συνθήκες. (μελέτη μας,[372])

Η σπουσαιότητα αυτής της παρατήρησης θέτει αρκετά ερωτηματικά σχετικά με τη μεθοδολογική προσέγγιση του προβλήματος για πλυθυσμιακές ομάδες του ιδίου ηλιακού φάσματος.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

COMMENTS-CONCLUSIONS

Au: Efthimios Stavropoulos.

Clinically the consequences of impaired immune function in the elderly include increased susceptibility to infectious diseases or neoplasia, as well as an increase in autoimmune diseases. In fact, autoimmune diseases begin to develop at younger ages, but their consequences are major factors affecting the quality of life of the elderly. Furthermore, aging has been associated with increased production of autoantibodies which contrasts with the well known age-related decrease in immune responsiveness.Elderly people usually show high predominance of organ specific autoantibodies, with anti-phospholipid antibodies, RF,, and ANA being the most frequent.

The mean characteristic feature of immunosenescence is the association of impaired cellular immune response with low-grade inflammatory status. Hower, it is unclear if these processes are interrelated in aging.

Theoretically the increased inflammatory activity in elderly subjects, may induce chronic lymphocyte activation. Chronic lymphocyte activation may lead to accelerated immunosenescence and exhaustion of T-cell function wich is a characteristic feature of human aging.In accordance with above hypothesis, were the increased levels in the sera of elderly people TNFa associated positively with increased levels of soluble Interleukin-2 recertors (sIL-2R) wich is an index of lymphocyte activation (as in our study,[372]).

Increased plasma levels of TNFa in elderly humans were positively associated with high circulating levels of sIL-2R in vivo, which is a marker of lymphocyte activation, and negatively associated with IL-2 levels in whole blood after PHA stimulation in vivo, which is a marker of T-cell function[394].

Furthermore, inflammatory as well as anti-inflammatory mediators resulting from activation of the inflammatory cascade may inhibit T-cell function directly, e.g, production of IL-1 receptor antagonist (ra) is induced by IL-6[395] and IL-1 ra inhibits IL-2 production and Tcell proliferation in vitro[396].

Alternatively the correlation between TNFa and lymphocyte function as well can be interpreted from the fact that increased inflammatory activity in aging may result from impaired effector functions of T-cells leading to chronic infections.

Concomitant increases in serum levels of both sIL-2R and TNFa have been described in other clinical disorders associated with impaired T lymphocyte function including decreased IL-2 production such as HIV infection and cancer[397,398,399,400].Increased circulating levels of sIL-2R indicates a hyperactive immune system wheres poor IL-2 production indicates a hypoactive immune system.The reason for this discrepancy may result from chronic immune activation which is accompanied by a switch from T lymphocytes with a naïve phenotype (CD45RA+) to a memory phenotype (CD45RO+)[401] and memory T cells produce less IL-2 compared to naïve T cells[402] and tend to undergo apoptosis in vitro upon stimulation[403].

Relative to the association of autoantibodies with mortality, without autoimmune disease, in the elderly there aren't enough studies.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Autoantibodies alone may not suffice to induce pathogenetic processes in very elderly subjects except there are concomitant factors, for example anticardiolipin antibodies and heamodynamic stress of endothelial cells with classical risk factors (hypertension, hyrercholisterinemia, diabetes mellitus, smoking) although the Hazard Ratio for death don't increased when any autoantibody adjusted for age only, age and any medical condition or age and specific medical conditions[404].

A lot of previous studies suggested that anticardiolipin antibodies are independent predictors of mortality among patients with peripheral vascular disease, cardiovascular, and cerebrovascular events[381, 384, 385].

Measuring autoantibodies in very elderly subjects without clinical evidence for autoimmune disease is certainly not indicated[404].

Although some times autoimmune diseases develop late in the age (late onset) however the presense of autoantibodies do not equal aytoimmune disease nor subclinical autoimmune disease which may be express in the feature[388,389,390,376,393].

Our study comes to agree with the above consumption with respect that in very elderly subjects in good medical and functional condition, the Hazard Ratios of autoantibodies with mortality don't increased[404].

In elderly populations with the same spectrum of age but different geographic origin and socioeconomic level, independent sex, observed immunologic dysfunctions and autoantibodies which variable in severity and incidence respectively, resulted from chalange with different antigenic load due to different diet and health conditions[372].

The importance of that inspection borns enough questions about methodologic approaches in problems relative cohorts with the same spectrum of age .

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Finkel, T., and Holbrook, N.J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 408 (6809) 239-247.*
2. *Brownlee, M., Vlassara, H., Kooney, A., Ulrich, P., and Carami, A. (1986). Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. Science 232(4758), 1629-1632.*
3. *Hart, R.W., and Setlow, R.B. (1974). Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life – span in a number of mammalian species. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71 (6), 2169-2173.*
4. *Hayflick, L., and Moorehead, P.S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp. Cell Res. 25, 585-621.*
5. *Harley, C.B., Futcher, A.B., and Greider, C.W. (1990). Telemeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 345 (6274), 458-460.*
6. *Jansen-Dürr, P. (1998). The making and the breaking for senescence: Changes of gene expression during cellular aging and immortalization. Exp. Gerontol. 33, 291-301.*
7. *Sohal, R.S. (1988). Effect of hydrogen peroxide administration on life span, superoxide dismutase, catalase, and glutathione in the adult housefly, Musca domestica. Exp. Gerontol. 23(3), 211-216.*
8. *Masoro, E.J. (2000). Caloric restriction and aging: An update. Exp. Gorontol. 35, 299-305.*
9. *Lee, C.K., Klopp. B.G., Weindruch, R., and Prella, T.A. (1999). Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. Science 285 (5432), 1390-1393.*
10. *Jürgens, G, Xu, Q., Huber, L.A., Böck, G., Howanietz, H., Wick, G., and Traill, K.N. (1989). Promotion of lymphocyte growth by high density lipoproteins (HDL): Physiological significance of the HDL binding site. J. Biol. Chem 264 (15), 8549-8556.*
11. *Schwarz, S., Berger, P., Frisch, H., Moncayo, R., Phillips, J.A., 3rd, and Wick, G. (1987). Growth hormone blocking antibodies in a patient with deletion of the GH –N gene. Clin Endocrinol. 27 (2), 213-224.*
12. *Huber, L.A., Xu, Q.B., Jürgens, G., Böck, G., Buhler, E., Gey, K.F., Schönitzer, D., Traill, K.N., and Wick, G. (1991). Correlation of lymphocyte lipid composition membrane microviscosity and mitogen response in the aged. Eur. J. Immunol. 21, 2761-2765.*
13. *Traill, K.N., Huber, L.A., Wick, G., and Jürgens, G. (1990). Lipoprotein interactions with T cells: An update. Immunol. Today 11 (11), 411-417.*
14. *Whisler, R.L., Beiging, L., Chen, M. Age – related decreases. in Il-2 production by human T cells are associated with impaired activation of nuclear transcriptional factors AP-1 and NF-AT. Cell Immunol. 1996; 169:185-95.*
15. *Candore, G., ||||di Lorenzo, G., Melluso, M., Cigna, D., Calucci, A.T., Modica M.A., et al. Gamma – interferon, interleukin-4 and interleukin-6 in vitro production in old subjects. Autoimmunity 1993; 16:275-80.*
16. *Hobbs, M.V., Weigle W.O., Noonan, D.J., Torbett, B.E., McEvilly, R.J., Koch, R.J., et al. Patterns of young and old mice. J. Immunol. 1993; 150:3602-14.*
17. *Ben-Yehuda, A., Weksler M.E.: Host resistance and the immune system. Clin Geriatric Med 8:701-711, 1992.*
18. *Miller, R.A.: Gerontology as oncology research on aging as the key to understanding of cancer. Cancer 68:2947-2951, 1991.*
19. *Coggle, J.E., Proukakis, C.: The effect of age on the bone marrow cellularity of the mouse Gerontologia 16:24-29, 1970.*
20. *Everitt, A.V., Webb, C.: The blood picture of the aging male rat. J. Gerontology 13:255, 1958.*
21. *De Haan, G., Nijhof, W., Van Zant, G.: Mouse strain-dependent changes in frequency and proliferation of hematopeietic stem cells during aging correlation between lifespan and cycling activity. Blood 89:1543-1550, 1997.*
22. *Nilsson-Ehle, H., Swolin, B., Westin, J.: Bone marrow progenitor cell growth and haryotype*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Changes in healthy 88-year old subjects. Eur J. Haematol 55:14-18, 1995.

23. *Keating, A.: The hematopoietic stem cell in elderly patients with leuvemia. Leukemria 10 (suppl): 30-32, 1996.*
24. *Buchanan, J.P., Peters, C.A., Rasmussen, C.J., et al.: Impaired expression of hematopoietic growth factors: a candidate mechanism for the hematopoietic defect of aging. Exp Gerontol 31:135-144, 1996.*
25. *Lansdorp, P.M., Gragowska, W., Thomas, T.E., et al.: Age-related decline in proliferative potential of purified stem cell candidates. Blood Cells 20:376-381, 1994.*
26. *Cheleuitte, D., Mizuno, S., Glowacki, J.: In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: Effects of age and estrogen status. J. Clin Endocrinol Metab 83:2043-2051, 1998.*
27. *Dworsky, R., Paganini – Hill, A., Arthur, M., et al.: Immune responses of healthy humans 83-104 years of age. Journal of the National Cancer Institute 71:265-268, 1983.*
28. *Fagiolo, U., Amadori, A., Biselli, R., et al.: Quantitative and qualitative analysis of anti-tetanus toxoid antibody response in the elderly: Humoral immune response enchancement by thymostimulin. Vaccine 11:1336-1340, 1993.*
29. *Mastroeni, I., Vescia, N., Pompa, M.G., et al.: Immune response of the elderly to rabies vaccines. Vaccine 12:518-520, 1994.*
30. *Mackall, C.L., Fleisher, T.A., Brown, M.R., et al.: Age, thymopoiesis, and CD4 + T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. N. Engl. J. Med. 332:143-149, 1995.*
31. *Haynes, B.F., Hale, L.P., Weinheld K.J., et al.: Analysis of the adult thymus in reconstitution of l lymphocytes in HIV-1 infection. J. Clin Invest 103:453-460, 1999.*
32. *Jendro, M.C., Ganten, T., Matteson, EL, et al.: The hepatopoietic stemcell in elderly patients with leukemia. Leukemia 10 (Suppl): 30-32, 1996.*
33. *Kendall, MD, Johnson, HRM, Singfh, J.: The weight of the human thymus gland at necropsy. J. Anatomy 131:485-499, 1980.*
34. *Kendall, MD.: Functional anatomy of the thymic microenvironment. J. Anatomy 177:1-29, 1991.*
35. *Douek, DC, McFarland, RD, Keiser, PH, et al.: Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. Nature 396:690-695, 1998.*
36. *Steinmann, G. (1986). Changes in the human thymus during aging. Curr. Top. Pathol. 75, 43-80.*
37. *Aspinall and Adrew (2000a) Thumic atrophy in the mouse is a soluble problem of the thymic environment. Vaccine 18, 1629-1637.*
38. *Aspinall, R., and Andrew, D. (2000b). Thymic involution in aging. J. Clin Immunol 20 (4), 250-256.*
39. *Jamieson, B.D., Douek, D.C., Killian, S., Hultin, L.E., Scripture-Adams, D.D., Giorgi, J.V., Mareli, D., Koup, R.A., and Zack, J.A. (1999). Generation of functional thymocytes in the human adult. Immunity 10(5), 569-575.*
40. *Mackall, C.L., Fleisher, T.A., Brown, M.R., Andrich, M.P., Chen, C.C., Feuerstein, I.M., Horowitz, M.E., Mougrath, I.T., Shad, A.T., and Steinberg, S.M. (1995). Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. N. Engl. J. Med. 332(3), 143-149.*
41. *Kampinga, J., Groen, H., Klatter, F.A., Pater, J.M. van Petersen, A.S., Roser, B., Nieuwenhuis, P., and Aspinall, R. (1997). Pest-thymic T-cell development in the rat. Thymus 24(3), 173-200.*
42. *Stulnig, T., Macrek, C., Böck, G., Majdic, O., and wick, G. (1995a). Reference intervals for human peripheral blood lymphocyte subpopulations from "healthy" young and aged subjects. Int. Arch. Allergy Immunol. 108, 205-210.*
43. *Douek, D.C., McFfarland, R.D., Keiser, P.H., Gage, E.A., Massey, J.M., Haynes, B.F., Polis M.A. Haase, A.T., Feinberg, M.B., Sullivan, J.L., Jamieson, B.D., Zack, J.A., Picker, L.J., and Koup, R.A. (1998). Changes in thymic function with age and during the freatment of HIV infection Nature 396, 690-695.*
44. *Douek, D.C., and Koup, R.A. (2000). Evidence for thymic function in the elderly. Vaccine 18, 1638-1641.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

45. *Peulin, J.F., Viswanathan, M.N., Harris, J.M., Komaanduri, K.V., Wieder E., Rinquette, N., Jenkins, M., McCune, J.M., and Sekaly, R.P. (1999). Direct evidence for thymic function in adult humans. J. Exp. Med 190 (4), 479-486.*
46. *Fagnoni, F.F., Vescovini, R., Passeri, G., Bologna, G., Pedrazzoni, M., Lavagetto, G., Casti, A., Franceschi, C., Passeri, M., and Sansoni, P. (2000). Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. Blood 95 (9), 2860-2868.*
47. *Garcia, G.G. and Miller, R.A. (2001). Single-cell analyses reveal two defects in peptide-specific activation of naïve T cells from aged mice. J. Immunol 166 (5), 3151-3157.*
48. *Huppert FA, Solomou, W, O'Connor S., et al.: Aging and lymphocyte subpopulations: Whole blood analysis of immune markers in a large population sample of healthy elderly individuals. Exp. Gerontol 33:593-600, 1998.*
49. *Miller R.A.: Aging and immune function. In Paul WE (ed): Fundamental immunology, ed 4. Philadelphia, Lippincatt-Reven Publishers, 1999, pp. 947-966.*
50. *Mazari L., Lesourd BM: Nutritional influences on immune response in health aged persons. Mech Ageing Dev 104:25-40, 1998.*
51. *Flurkey, K, Stadecker M., Miller R.A.: Memory lymphocyte- T hyporesponsiveness to non-cognate stimuli – a key factor in age – related immunodeficiency. Eur J. Immunol 22:931-935, 1992.*
52. *Lerner, A, Yamada, T., Miller RA: Pgp-1 hi lympocytes accumulate with age in mice and respond poorly to concanavalin A. Eur J Immunol 19:977-982, 1989.*
53. *Witkowski JM, Li SKP, Gorgas G, et al: Extrusion of the P glycoprotein substrate rhodamine – 123 distinguishes CD4 memory T cell subsets that differ in IL-2-driven IL-4 production. J. Immunol 153:658-665, 1994.*
54. *Witkowski JM, Miller RA: Increased function of P-glycoprotein in T lymphocytes of aging mice. J Immunol 150:1296-1306, 1993.*
55. *Drach J, Gsur A, Hamilton G, et al.: Involvement of p-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-1 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. Blood 88:1747-1754, 1995.*
56. *Bining, N., Miller R.A.: Cytokine production by subsets of CD4 memory T cells differing in P-glycoprotein expression: Effects of aging. J Gerontol Ser A – Biol Sci Med 52:B137-B145, 1997.*
57. *Boucher N, DufeuDuchense T, Vicaut E, et al.: CD 28 expression in T cell aging and human lengevity. Exp Gerontol 33:267-282, 1998.*
58. *Effros RB, Boucher N, Porter V, et al: Decline in CD 28 (+) T cells in centenarians and in long-term T cell cultures: A possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence. Exp. Gerontol 29:601-609, 1994.*
59. *Miller RA: Age-related changes in T cell surface markers: A longitudinal analysis in genetically haterogenous mice. Mech Aging Dev 96:181-196, 1997.*
60. *Pawelec G, Adibzadeh M, Solana R, et al: The T cell in the ageing individual. Mech Aging Dev 93:35-45, 1997.*
61. *Pawelec G, Solana R.: Immunosenescence. Immunol Today 18:514-516, 1997.*
62. *Mosley RL, Koker MM, Miller RA: Idiosyncratic alterations of TCR size distributions affecting both CD4 and CD8 T cell subsets in aging mice. Cell Immunol 189:10-18, 1998.*
63. *Posnett DN, Sinha R, Kabak S, et al: Clonal populations of T cells in normal elderly humans – the T cell equivalent to benign monoclonal gammapathy. J Exp Med 179:609-618, 1994.*
64. *Schwab R, Szabo P, Manavalan JS, et al: Expanded CD4+ and CD8+ T cell clones in enderly humans. J Immunol 158:4493-4499, 1997.*
65. *Effros RB: Replicative senescence in the immune system: Impact of the hayflick limit on T cell function in the elderly. Am J Hum Genet 62:1003-1007, 1998.*
66. *Engwerda CR, Handwerger BS, Fox BS: Aged T cells are hyporesponsive to costimulation mediated by CD28. J. Immunol 152:3740-3747, 1994.*
67. *Gupta S.: Membrane signal transduction in T cells in aging humans. Ann NY Acad Sci 568:277-282, 1989.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

68. *Lio D, Candore G, Cigna D, et al: In vitro T cell activation in elderly individuals: failure in CD69 and CD71 expression. Mech Ageing Dev 89:51-58, 1996.*
69. *Whisler RL, Newhouse YG, Donnerberg RL, et al: Characterization of intracellular ionized caleium responsiveness and inositol phosphate production among resting and stimulated peripheral blood T cells from elderly humans. Aging: Immunology and Infections Disease 3:27-36, 1991.*
70. *Fulop T, Leblanc C, Lacombe G, et al: Gellular distribution of protein kinase C isozymes in CD3-mediated stimulation of human T lymphocytes with aging FEBS Left 375:69-74, 1995.*
71. *Whisler RL, Newhouse YG, Grants IS, et al: Differential expression of the alpha – and beta – isoforms of protein kinase Cin peripheral blood T and B cells from young and elderly adults. Mech Ageing Dev 77:197-211, 1995.*
72. *Whisler RL, Chen M, Beiging L, et al: Impaired induction of c-fos/c-jun genes and of transcriptional regulatory proteins binding distinct c-fos /c-jun prometer elements in activaled human T cells during aging. Cell Immunol 175:41, 1997.*
73. *Whisler RL, Bagenstose SE, Newhouse YG, et al: Expression and catalytic activities of protein tyrosine kinases (PTKs) Fyn and Lack in peripheral blood T cells from elderly humans stimulated through the T cell receptor TCR/CD3 complex. Mech Ageing Dev 98:57-73, 1997.*
74. *Chakravarti B, Chakravarti DN, Devecis J, et al: Effect of age on mitogen induced protein tyrosine phosphorylation in human T cell and its subsets: Down-regulation of tyrosine phosphorylation in human T cell its subsets: Down regulation of tyrosine phosphorylation of ZAP-70. Mech Ageing Dev 104:41-58, 1998.*
75. *Gillis S, Kozak R, Durante M: Immunological studies of aging: Decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans. J Clin Invest 67:937-942, 1981.*
76. *Song LJ, Stephens JM, Kittur S, et al: Expression of c-fos, c-jun and jun-b in peripheral blood lymphocytes from young and elderly adults. Mech Ageing Dev 65:149-156, 1992.*
77. *Whisler RL, Liu BQ, Wu LC, et al: Reduced activation of transcriptional factor-AP-1 among peripheral blood T cells from elderly humans after PHA stimulation – restorative effect of phorbal diesters. Cell Immunol 152:96-109, 1993.*
78. *Whisler RL, Liu BQ, Chen M: Age-related decreases in IL-2 production by human T cells are associated with impaired activation of nuclear transcriptional factors AP-1 and NF-AT. Cell Immunol 169:185-195, 1997.*
79. *Bach MA: Influence of aging on T cell subpopulations involved in the in vitro generation of allogeneic cytotoxicity. Clin Immunol Immunopath 13:220-230, 1979.*
80. *Bach MA: Influence of aging on T cell subpopulations involved in the in vitro generation of allogeneic cytotoxicity. Clin Immunol Immunopath 13:220-230, 1979.*
81. *Hirano T, Nordin AA: Age-associated decline in the in vitro development of cytotoxic lymphocytes in NZB mice. J Immunol 117:1093-1098, 1976.*
82. *Ershler WB: The influence of an aging immune system on cancer incidence and progression. J Gerontol Biol Sci 48:B3-B7, 1993.*
83. *Goodman SA, Makinodan T: Effect of age on cell-mediated immunity in long-lived mice. Clin Exp Immunol 19:533-542, 1972.*
84. *Chamberlain, W.D., Falta, M.T. and Kotzin, B.Z. (2000) Functional subsets within clonally expanded CD8 (+) memory T cells in elderly humans. Clin Immunol 94(3), 160-172.*
85. *Wack, A, Cossarizza, A, Heltai S, Barbieri, D, D'Addato, S, Fransceschi, C, Dellabona, P. and Casorati, G. (1998). Age-related modifications of the human alphabeta T cell repertaire due to different clonal expansions in the CD4 + and CD8 + subsets. Int. Immunol 10(9), 1281-1288.*
86. *Fitzaerald, J.E., Ricalton, N.S., Meyer, A.C., West, S.G., Kaplan, H., Behrendt, C, and Kotzin, B.L. (1995) Analysis of clonal CD8+ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis. J. Immunol 154 (7), 3538-3547.*
87. *Schwab, R, Szabo, P, Manavalan, J.S., Weksler, M.E., Posnett, D.N., Pannetier, G, Kourilsky, P. and Even, J. (1997). Expanded CD4+ and CD8+ T cell clones in elderly humans. J Immunol*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

158 (9), 4493-4499.

88. *Posnett, D.N. Sinha, R, Kabak, S, and Russo, C. (1994). Clonal populations of T cells in normal elderly humans. The T cell equivalent to "benign monoclonal gammapathy" J. Exp. Med. 179(2), 609-618.*
89. *Hamann, D, Baars, P.A., Rep, M.H., Hooibrink, B, Kerkhof-Garde, S.R., Klein, N.R., and van Lier, R.A. (1997). Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8+ T cells. J. Exp. Med. 186(9), 1407-1418.*
90. *Azuma, M, Phillips, J.H., and Lanier, L.L. (1993) CD28 – T Lymphocytes: Antigenic and functional properties. J. Immunol. 150(4), 1147-1159.*
91. *Grubeck-Loebenstein, B, Lechner, H, and Trieb, K. (1994). Long term in vitro grouth of human T cell clones Can postnutotic "senescent" cell populations be defined? Int. Arch. Allergy Immunol 104(3), 232-239.*
92. *Francus T, Chen, YW, Staiano-Caico L, et al: Effect of age on the capacity of the bone marrow and the spleen cells to generate B lymphocytes. J Immunol 137:2411-2417, 1986.*
93. *Zharhary, D.: Age-related changes in the capability of the bone marrow to generate B cells. J. Immunol 141:1863-1869, 1988.*
94. *Kay MMB, Mendoza J, Diven J, et al: Age – related changes in the immune system of nice of eight medium and long-lived strainsand hybrids. I. organ, cellular and activity changes. Mech Ageing Dev 11:295-346, 1979.*
95. *Subbarao, B, Morris J, Kryscio RJ: Phenotypic and functional properties of B lymphocytes from aged mice. Mech Ageing Dev 51:223-241, 1990.*
96. *Utsuyama M, Hirokawa K, Kurashima C, et al: Differential age-change in the numbers of CD4+CD45RA+ and CD4+CD39+ T-cell sub sets in human peripheral blood. Mech Ageing Dev 63:57-68, 1992.*
97. *Miller RA: Immune system. In Masoro E (ed): Hand book of Physiology New York, Oxford University Press, 1995, pp 555-590.*
98. *Nicoletti C, Cerry J.: The repertiore diversity and magnitude of antibody responses to bacterial antigens in aged mice: I. Age-associated changes in antibody responses differ according to the mouse strain. Cell immunol 133:72-83, 1991.*
99. *Thoman ML, Keogh, Weigle WD: Response of aged T and B lymphocytes to IL-4. Aging Immunol Infect Dis 1:245-253, 1988.*
100. *Al-Rayes H, Pachas W, Mirza N, et al: IgE regulation and lymphokine patterns in aging humans. J. Allergy Clin Immunol 90:630-636, 1992.*
101. *Whisler RL, Williams JW, Newhouse YG: Human B cell proliferative responses during aging: Reduced RNA synthesis and DNA replication after signal transduction by surface immunoglobulins compared to B cell antigenic determinants CD20 and CD40. Mech Ageing Dev 61:209-222, 1991.*
102. *Whisler RL, Newhouse YG, Chen JR: Proliferative responses of B cells from elderly humans: Abnormalities in early responsiveness are related to alterations in B cell activation molecules Lymphokine Cytokine Res 10:1-6, 1991.*
103. Callard RE, Basten, A, Waters LK: Immune function in aged mice: II.B cell function. Cell Immunol 31:26-36, 1977.
104. Miller RA: Aging and immune function. Int Rev Cytol 124:187-215, 1991.
105. *Zharhary D, Klinman NR: A selective increase in the gerieration of phosphorylcholine-specific B cells associated with aging J. Immunol 136:368-370, 1986.*
106. *Antonaci S, Polignano A, Tortorella C, et al: Role of interleukin 2, interleukin 4 and interleukin 5 in the T helpercell driven B cell polyclonal differentiation in the elderly Cytobies 70:77-85, 1992.*
107. *Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, et al: Reference distributions for immunoglobulins A,G, and M: A practical, simple, and clinically revelant approach in a large cohort. J. Clin Lab Analysis 12:363-370, 1998.*
108. *Buckley CE III, Dorsey FC: Effect of aging on human serum immunoglobulin concentrations. J. Immunol 105:964-972, 1970.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

109. Silvestris F, Anderson W, Goodwin JS, et al: Discrepancy in the expression of autoantibodies in healthy aged individuals. Clin Immunol Immunopathol 35:234-244, 1985.
110. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, et al: Antinuclear antibodies in healthy aging people: A prospective study. Mech Ageing Dev 78:145-154, 1995.
111. Bovbjerg DH, Kim YT, Schwab R, et al: "Cross-wiring" of the immune response in old mice: Increased autoantibody response despite reduced antibody response to nominal antigen. Cell Immunol 135:519-525, 1991.
112. Weksler ME, Schwab R, Huetz F, et al: Cellular basis for the age – associated increase in autoimmune reactions. Int Immunol 2:329-335, 1990.
113. LeMaoult J, Szabo P, Weksler ME: Effect of age on humoral immunity: Selection of the B cell repertaire and B cell development. Immunol Rev 160:115-126, 1997.
114. Ben-Yehuda A, Szabo P, Le Maoult J. et al: Increased Vh11 and VhQ52 gene use by splenic B cells in old mice associated with oligoclonal expansions of CD5+ B cells. Mech Ageing Dev 103:111-121, 1998.
115. Goidl EA, Thorbecke GJ, Weksler ME, et al: Production of auto-anti-idiotypic antibody during the normal immune response: Changes in the auto-anti-idiotypic antibody response and the idiotype repertoire associated with aging. Proc Natl Acad Sci USA 77:6788-6792, 1980.
116. Kim YT, Goidl EA, Samarut C, et al: Bone marrow function: I. Peripheral T cells are responsible for the increased auto-anti-idiotypic response of older mice. J Exp Med 161:1237-1242, 1985.
117. McElvoy SJM, Goidl EA: Studies on immunological maturation: II. The absence of high-affinity antibody producing cells early in the immune response is only apparent. Aging Immunol Infect Dis 1:47-54, 1988.
118. Sims RV, Steinman WC, McConville JH, et al: The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. Ann Intern Med 108:653-657, 1988.
119. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al: Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. JAMA 253:1136-1139, 1985.
120. Zharhary D, Klinman NR: B cell repertoire dirersity to PR8-influenza virus does not decrease with age. J Immunol 133:2285-2287, 1984.
121. Whisler RL, Beiging L, Newhouse YG, et al: Signal transduction in human B cells during aging: Alterations in stimulus-induced phosphorylations of tyrosine and serine-theonine substrates and in cytosolic calcium responsiveness. Lymphokine Cytokine Res 10:463-473, 1991.
122. Antel JP, Oger JFDE, Richman DP, et al: Reduced T lymphocyte cell reactivity as a function of human aging. Cell Immunol 54:184-192, 1980.
123. Effros RB, Walford RL: The effect of age on the antigen-presenting mechanism in limiting dilution precursor cell frequency analysis. Cell Immunol 88:531-539, 1984.
124. Gottesman SRS, Walford RL, Thorbecke GJ: Prolifeerative and cytotoxic immune functions in aging mice: III. Exogenous interleukinrich supernatant only partially restores alloreactivity in vitro. Mech Ageing Dev 31:103-111, 1985.
125. Perkins EH, Massucci JM, Glover PL: Antigen presentation by peritoneal macrophages from young adult and add mice. Cell Immunol 70:1-10, 1982.
126. Saurwein-Teissl M, Schonitzer D, Grubeck-Loebenstein B: Dendritic cell responsiveness to stimulation with influenza vaccine is unimpaired in old age. Exp. Gerontol 33:625-631, 1998.
127. Steger MM, Maczek C, Grubeck-Loebenstein B: Morphologically and functionally intact dendritic cells can be derived from the peripheral blood of aged individuals. Clin Exp. Immunol 105:544-550, 1996.
128. Gilchrist BA, Murphy GF, Soter NA: Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human epidermis. J. Invest Dermatol 79:85-88, 1982.
129. Belsito DV, Derarkissian RM, Thorbecke GJ, et al: Reversal by lymphokines of the age-related hyporesponsiveness to contact sensitization and reduced Ia expession on langerhans cells. Arch Dermatol Res 279(suppl): 76-80, 1987.
130. Choi KL, Sauder DN: Epidermal Langerhans cell density and contact sensitivity in young and

aged BALB/c mice, Mech Ageing Dev 39:69-79, 1987.

131. *Burton GF, Kosco MH, Szakal AK, et al: Iccosomes and the secondary antibody response. Immunol 73:271-276, 1987.*
132. *Holmes KL, Schnizlein CT, Perkins EH, et al: The effect of age on antigen retention in lymphoid follicles and in collagenous tissue of mice. Mech Ageing Dev 25:243-255, 1984.*
133. *Sato H, Dobashi M: The distribution, immune complex trapping ability and morphology of follicular dendritic cells in popliteal lymph nodes of aged rats. Histol Histopathol 13:99-108, 1998.*
134. *Miller, R.A. (1996a). Aging and the Immune response. In "Handbook of the Biology of Aging" (E.L. Schneider and J.W. Rowe, Eds), p.p. 355-392. Academic Press, San Diego.*
135. *Flurkey, K, Stadecker M, and Miller R.A. (1992). Memory T lymphocyte hyporesponsiveness to non-cognate stimuli: A key factor in age-related immunodeficiency. Eur J. Immunol 22(4), 931-935.*
136. *Miller R.A. (1984). Age – associated decline in precurson frequency for different T cell – mediated reactions, with preservation of helper or cytotoxic effect per precursor cell. J. Immunol 132 (1), 63-68.*
137. *Stulnig T, Mair A, Jarosch, E, Schober, M, Schonitzer, D, Wick, G, and Huber, L.A. (1993). Estimation of reference intervals from a SENIEUR protocol compatible aged population for immunogerontological studies. Mech Ageing Dev 68(1-3), 105-115.*
138. *Bandres, E, Merino, J, Vazquez, B, Inoges, S, Moreno, C, Subira, M.L., and Sanchez – Ibarrola, A (2000). The increase of IFN-γ production through aging correlates with the expanded CD8+ CD28- CD57+ subpopulation. Clin Immunol 96(3), 230-235.*
139. *Nociari, M.M. Telford, W, and Russo, C. (1999). Postthymic de velopment of CD28- CD8+ T cell subset. Age – associated expansion and shift from memory to naïve phenotype. J. Immunol. 162 (6), 3327-3335.*
140. *Franceschi, C, Bonafe, M, Valensin, S, Olivieri, F, De Luca, M, Ottavians, E, and De Benedictis G. (2000a) Inflammaging: An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann. N.Y. Acad. Sci. 908, 244-254.*
141. *Shearer, G.M. (1997). Th1/Th2 changes in aging. Mech. Ageing Dev 94, 1-5.*
142. *Yen, C.J., Lin, S.L., Huang, K.T. and Lin, R.H. (2000). Age-associated changes in interferon-γ and interleukinß4 secretion by purified human CD4+ and CD8+ T cells. J. Biomed. Sci 7(4), 317-321.*
143. *DeHaan, G, and VanZaant, G. (1999). Genetic analysis of hemopoietic cell cycling in mice suggesis its involvement in organismal life span. FASEB J. 13, 707-713.*
144. *Saunvein-Teissl, M., Blasko, I, Zisterer, K, Neuman, B, Lang, B, and Grubeck-Loebenstein, B. (2000). An imbalance between pro – and – inflammatory cytokines, a characteristic feature of old age. Cytokine 12(7), 1160-1161.*
145. *Chiricolo M, Morini MC, Mancini R, et al: Cell adhesion molecules CD11a and CD18 in blood monocytes in old age and the consequences for immunological dysfunction: Preliminary results. Gerontology 41:227-234, 1995.*
146. *Okumura M, Fujii Y, Takeuchi Y, et al: Age – related accumulation of LFA-1 high cells in a CD8+CD45 Rahigh T cell population Eur J Immunol 23:1057-1063, 1993.*
147. *Orme IM, Roberts AD: Changes in integrin / adhesion molecule expression, but not in the T-cell receptor repertoire, in old mice infected with tuberculosis. Mech Age Dev 105:19-29, 1998.*
148. *Jackola DR, Hallgren HM: Diminished cell-cell binding by lymphocytes from healthe, elderly humans: evidence fro altered activation of LFA-1 function with age. J Gerontol 50A:B368-B377, 1995.*
149. *Gupta, S (1989). Membrane signal transduction in Tcells in aging humans. Ann N.Y. Acad. Sci 568, 277-282.*
150. *Whisler R.L., Newhouse Y.G., Donnerberg R.L., and Tobin C.M. (1991). Characteriration of intra cellular ionized calcium responsiveness and inositol phosphate production among resting and stimulated peripheral blood T cells from elderly humay. Aging: Immunol Infect. Dis. 3, 27-*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

36.
151. Lio D, Candore, G, Cigna, D, D'Anna, C, Di Lorenzo, G, Giordano, C, Lucania, G, Mansueto, P, Melluso, M. Modica, M.A, and Caruso, C. (1996). In vitro T cell activation in elderly individuals: Failure in CD69 and CD71 expression. Mech Ageing Dev 89(1), 51-58.
152. Whisler, R, L, Karanfilov, C. I, Newhouss, YG, Fox, C.C. Lakshmanan R,R, and Liu, B. (1998) Phosphorylation and coupling of J-chains to activated T-cell receptor (TER) /CD3 complexes from peripheral blood T-cells of elderly humans. Mech Ageing Dev 105 (1-2), 115-135.
153. Garcia G,G, and Miller R.A. (1997) Differential tyrosine phosphorylation of J chain dimers in mouse CD4 T lymphocytes: Effect of age. Cell Immunol 175(1), 51-57.
154. Whisler, R.L., Chen, M., Liu B, and Newhouse, Y.G. (1999). Age-related impairments in TCR/CD3 activation of ZAP-70 are associated with reduced tyrosine phosphorylations of J-chains and p59 fyn/p56 lck in human T cells. Mech Ageing Dev 111(1), 49-66.
155. Tinkle, C.W., Lipschitz, D., and Ponnappan, U. (1998) Decreased association of p56lck with CD4 may account for lowered tyrosine kinase activity in mitogen-activated human T lymphocytes during aging. Cell Immunol 186(2), 154-160.
156. Utsuyama, M., Wakikawa, A., Tamura, T., Nariuchi, H., and Hirokawa, K. Impairment of signal transduction in T cells from old mice (1997). Mech Ageing Dev 93, 131-144.
157. Hirokawa, K. (1999). Age-related changes of signal transduction in T cells. Exp Gerontol 34(1), 7-18.
158. Miller, R.A. (2000) Effect of aging on T lymphocyte activation. Vaccine 18, 1654-1660.
159. Whisler, R,L, Newhouse, Y.G. and Bagenstose, S.E. (1996). Age-related reductions in the activation of mitogen-activated protein kinases p44 mapk/ERK1 and p42 mapk/ERK2 in human T cells stimulated naligation of the T cell receptor complex. Cell. Immunol 168(2), 201-210.
160. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al: Specific association of human telomerase activity with immoratl cells and cancer. Science 266-2011-2015, 1994.
161. Hayflick L.: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Exp Cell Res 37:614-636, 1965.
162. Weng N, Granger L, Hodes RJ: Telomere lengthening and telomerase activation during human B cell differentiation. Proc Natl Acad Sci USA 94:10827-10832, 1997.
163. Weng N, Hathcock KS, Hodes RJ.: Regulation of telomere length and telomerase in T and B cells: A mechanism for maintaining replicative potential. Immunity 9:151-157, 1998.
164. Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI: Genetic determination of telomere size in humans: A twin study of three age groups. Am I Hum Genet 55:876-882, 1994.
165. Weng N, Levine BL, June CH, et al: Human naïve and memory T lymphocytes differ in telomeric lenngth and repli ative potential. Proc Natl Acad Sci USA 92:11091-11094, 1995.
166. Monteiro J, Batliwalla F, Ostrer H, et al: Shortened telomeres in clonally expanded CD28-CD8+ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28+ CD8+ counterparts. J Immunol 156:3587-3590, 1996.
167. Bodnar AG, Kim NW, Efros RB, et al: Mechanism of telomerase induction during T cell activation. Exp Cell Res 228:58-64, 1996.
168. Ogoshi M, Takashima A, Taylor RS: Mechanisms regulating telomerase activity in murine T cells. J Immunol 158:622-628, 1997.
169. Weng N, Palmer L, Levine BL, et al: Tales of tails: Regulation of telomere length and telomerase activity during lymphocyte devepment, differentiation, activation, and aging. Immunol Rev 160:43-54, 1997.
170. Hu BT, Lee SC, Marin E, et al: Telomerase in up-regulated in human germinal center B cells in vivo and can be re-expressed in memory B cells ativated in vitro. J Immunol 159:1068-1071, 1997.
171. Igarashi H, Sakaguchi N.: Telomerase activity is induced in human peripheral B lymphocytes by the stimulation to antigen recoptor. Blood 89:1299-1207, 1997.
172. Wikby A, Maxson P, Olsson J, et al: Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, Y cell proliferative responses and non-survival in the very old: The Swedish longitudinal OCTO-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

immune study. Mech Ageing Dev 102:187-198, 1998.

173. *Franceschi C, Monti D, Sansoni P, et al: The immunology of exceptional individuals: The lesson of centenarians. Immunol Today 16:12-16, 1995.*
174. *Bender BS, Nagel JE, Alder WH, et al: Absolute peripheral blood lymphocyte count and subsequent mortality of elderly men: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. I Am Geriatr – Soc 34:649-654, 1986.*
175. *Murasko DM, Weiner P, Kaye D.: Association of lack of mitogen-induced lymphocyte proliferation with increased mortality in the elderly. Aging Immunol Infect Dis 1:1-6, 1988.*
176. *Sacher, G.A. (1977). Life table modifications and life prolongation. In C.E. Finch, L. Hayflick, (Eds). Handbook of the biology of aging (pp. 582-638). New York: Van Nostrand Rhein hold.*
177. *Matsuo, M., Gomi, F., Kuramoto, K., Sagai. M. (1993). Food restriction suppresses an age – dependent increase in exhalation rate of pentane from rats: A longitudinal study. J Gerontol: Biol. Sci 48, B133-B138.*
178. *Dubey, A., Forster, M.J., Lal, H., Sohal, R.S. (1996). Effect of age and caloric intake on protein oxidation in different brain regions and on behavioral functions of the mouse. Arch Biochem Biophys. 333, 189-197.*
179. *Sohal, R.S., Agarawal, S., Candas, M., Forster, M., Lal, H. (1994). Effect of age and caloric restriction on DNA oxidative damage in different tissues of C57BL/6 mice. Mech Ageing Dev 76, 215-224.*
180. *Sohal, R.S., Weindruch, R. (1996). Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science 273, 59-63, (Λ)*
181. *Sohal, R.S., Dubey, A. (1994). Mitochondrial oxidative damage, hydrogen peroxide release, and aging. Free Rad Biol Med 16, 921-926.*
182. *Lev-Ran, A. (1998). Mitogenic factors accelerate later-age disease: Insulin as a paradigm. Mech Ageing Dev 102, 95-103.*
183. *Kristal, B.S., Yu, B.P. (1992). An emerging hypothesis: Synergistic induction of aging by free radicals and Maillard reactions. J Gerontol: Biol Sci 47 B107-B114.*
184. *Masoro, E.J. (1996). Possible mechanisms underlying the antiaging actions of caloric restriction. Toxicol Path 24, 738-741.*
185. *Masoro, E.J. (1998). Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. Exp Gerontol 33, 61-66.*
186. *Sabatino, F., Masoro, E.J. McMahan, C.A., Kuhn, R.W. (1991). An assessment of the role of the glucocorticoid system in aging processes and in the action of food restriction. J Gerontol: Biol 54, 46, B171-B179.*
187. *Heydari, A.R., Wu, B., Takahashi, R., Strong, R., Richardson, A. (1993). Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription. Mol Cell Biol 13, 2909-2918.*
188. *Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23:15-39.*
189. *Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinnoj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with demantia in centenarians. J Gerontol, Ser A, Biol Sci Med Sci 1999; 54:M357-64.*
190. *Gupta S. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in T cells from aged humans: a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. Exp Gerontol 2002; 37:293-9.*
191. *Olsson J, Wikby A, Johansson B, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. Mech Ageing Dev 2000; 121:187-201.*
192. *Wikby A, Johansson B, Olsson J, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson F. Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomega lovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. Exp. Gerontol 2002; 37:445-53.*
193. *Pawelec G, Ouyang Q, Wagner W, Biol D, Wikby A. Path-ways to a robust immune response in the elderly. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23:1-13.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

194. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Scuderi P. Detectable serum levels of tumor necrosis factor alpha may predict early mortality in elderly institutionalized patiens. J Am Geriatr Soc 1991; 39:891-4.

195. Smith, S., and de Lange, T. (1997). TRF1, a mammalian telomeric protein. Trends Genet. 13, 21-26.

196. Brun, C., Marcard, S., and Gilson, E., (1997). Proteins that bind to double – stranded regions of telomeric DNA. Trends Cell Biol. 7, 317-324.

197. Moyzis, R.K., Buckingham, J.M., Cram, L.S., Dani, M., Deaven, L.L., Jones, M.D., Meyne, J., Ratliff, R.-L., and Wu, J.R. (1988). A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG) n, present at the telomeres of human chromosomes. Proc Natl. Acad. Sci. USA 85, 6622-6626.

198. Landsorp, P.P.M., Verwoerd, N.P., van de Rijke, F.M., Dragowska, V., Little, M.T., Dirks, R.W., Raap, A.K., and Tanke, H.J. (1996). Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. Hum. Mol. Genet. 5, 685-691.

199. Greider, C.W., and Blackburn, E.H. (1985). Identification of a specific terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. Cell 43, 405-413.

200. Nugent, C.I., and Lundblad, V. (1988). The telomerase reverse transcriptase: Components and regulation. Genes Dev. 12, 1073-1085.

201. Cooke, H.J., and Smith, B.A. (1986). Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. LI, 213.

202. Kim, N.W., Piatyszek, M.A., Prowse, K.R., Harley, C.B., West, M.D., Ho, P.L., Coviello, G.M., Wright, W.E., Weinrich, S.L., and Shay, J.W. (1994). Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Sciene 266, 2011-2015.

203. Harley, C.B., Futcher, A.B., and Greider, C.W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 345, 458-460.

204. Allsopp, R.C., Chang, E., Kasheti – Aazam, M., Rogaev, E.I., Piatyszek, M.A., Shay, J.W., and Harley, C.B. (1995). Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo. Exp. Cell Res. 220, 194-200.

205. Smith, J.R., and Pereira-Smith, O.M. (1996). Replicative senescence: Implication for in vivo aging and tumor suppression. Science 273, 63-67.

206. Campisi, J. (1997). Aging and cancer: The double-edged sword of replicative senescence. J. Am. Geriatr. Soc. 45, 482-488.

207. Hayflick, L., and Moorhead, P. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp. Cell Res. 25, 585-621.

208. Bodnar, A.G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S.E., Chiu, C.-P., Morin, G.B., Harley, C.B., Shay, J.W., Lichtsteiner, S., and Wright, W>E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science 279, 349-352.

209. Franceschi, C, Monti, D, Sansoni, P, & Cossarizza A. (1995). The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. Immunol Today 16, 12-16.

210. Takata, H, Suzuki, M, Ishii, T. Sekiguchi, S. & Iri, H. (1987). Influence of major histocompatibility complex region genes on human longevity among okinawan – Japanese centenarians and nonagenarians. Lancet 8563, 824-826.

211. Schächter, F, Faure-Delanef, L, Guenot, F, Rouger, H, Froquel, P, Lesueur – Ginot, L, & Cohen, D. (1994). Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loei. Nature Genet. 6, 29-32.

212. De Benedectis, G, Falcone, E, Rose, G, Ruffelo, R, Spadatora, P, Baggio, G, Bertolini, S, Mari, D, Mattache, R, Monti, D, Morellini, M, Sansoni, P. and Franceschi C. (1997). DNA multiallelic systems reveal gene/longevity associations not detected by diallelic systems. The APOB locus. Hum Genet 99, 312-318.

213. De Benedectis, G, Carotenuto, L, Carrieri, G, De Luca, M, Falcone, E, Rose, G, Yashin, A.I, Bonafe, M, & Franceschi, C. (1998). Age related changes at the 3' APO B VNTR genotype pool in ageing horts. Ann Hum Genet 62, 115-122.

214. Gonos, E.S., Burns, J.S., Mazars, G.R., Kobrna, A, Riley, T.E.W, Barnet, S.C, Zafarana, G,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ludwig, R, Ikram, Z, powell, A.J, & Jat, P.S. (1996). Rat embryo fibroblasts immortalized with SV40 large T antigen undergo senescence upon its inactivation. Mol Cell Biol 16, 5127-5138.

215. *Gonos, E.S, Devventzi, A, Kveiborg, M, Agiostratidou, G, Kassem, M, Clark, B.F.C., Jat, P.S., & Rattan, S.I.S (1998). Cloning and identification of genes that associate with mammalian replicative senescence. Exp Cell Res 240, 66-74.*
216. *French, L.E., Wohlwend, A, Sappino, A.P, Tscchopp. J, & Schifferli, J. (1994) Human clustering gene expression is confined to surviving cells during in vitro programmed cell death. J. Clin Invest 93, 877-884.*
217. *Koch-Brandt, C. & Morgans, C. (1996). Clustering: a role in cell survival in the face of apoptosis. Prog. Mol Subcell Biol 16, 130-149.*
218. *Gerkins VR, Ting A, Menck HT, Casagrande JT. Terasaki PT, Pike MC, Henderson BE: HL-A heterozygosity as a genetic marker of long term survival. J Natl Cancer Inst 52:1909, 1974.*
219. *Macurova H, Ivanyi P, Sajddlova H, Trojan J.: HL-A antigens in aged persons. Tissue Antigens 6:269, 1975.*
220. *Bender K, Mayerova A, Klotzbucher B, Burckhardt K, Hiller C.: No indication of postnatal selection at the HL-A loci. Tissue Antigens 7:118, 1976.*
221. *Pandey JP, Fudenberg HH, Loadholt CB: HLA antigens in different are groups. Ric Clin Lab 7:220, 1977.*
222. *Hansen HE, Sparck JV, Larsen SO: An examination of HLA frequencies in three are groups. Tissue Antigens 10:49, 1977.*
223. *Converse PJ, Williams DR: Increased HLA-B heterozy-gosity with age. Tissue Antigens 12:275, 1978.*
224. *Yournell JW, St Leger AS, Balfour IC, Russell RB: The distribution, age effects and disease associations of HLA antigens and other blood group markers in a random sample of an elderly population J. Chronic Dis 32:555, 1979.*
225. *Hodge SE, Walford RL: HLA distribution in aged normals. In terasaki PE (ed): Histocompatibility testing. Los Angeles. UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980.*
226. *Yasuda N, Tsuji K, Itakura K.: HLA heterozygosity in children and old people. J Exp Clin Med. 5:165, 1980.*
227. *Blackwelder WC, Mittal KK, McNamara PM, Payne FJ: Lack of association between HLA and age in an aging population. Tissue Antigens 20:188, 1982.*
228. *Batory G, Onody C, Gyody E, Nemeskeri J, Petranyi GG: HLA and T-lymphocyte function in old age. Hum Immunol 7:187, 1983.*
229. *Papasteriades C, Boki K, Pappa H, Aedonopoulos S, Papasteriadis E, Economidou J: HLA phenotypes in healthy aged subjucts. Gerontology 43:176, 1997.*
230. *Ricci G, Colombo C, Ghiazza B, Illeni MT: Association between longevity and allelic forms of human leukocyte antigens (HLA): population study of aged Italian human subjects. Arch Immunol Ther Exp 46:31, 1998.*
231. *Thompson JS, Wekstein DR, Rhoades JL, Kirkpatrick C, Brown SA, Roszman T, Straus R, Tietz N: The immune status of healthy centenarians. J Am Geriatr Soc 32:274, 1984.*
232. *Takata H, Suzuki M, Ishii T, Sekiguchi S, Iri H: Influence of major histocompatibility complexregion genes on human longevity among. Okinawan – Japanese cenfenarians and nonagenarians. Lancet 2:824, 1987.*
233. *Akisaka M, Suzuki M, Inoko H: Malecular genetic studies on DNA polymorphism of the HLA class II genes associated with human longevity. Tissue Antigens 50:389, 1997.*
234. *Yong-Xing M, Yue Z, Zan-Shun W, Chuan-Fu W, Su-Ying C, Mao-Tong Z, Gong-Liang Z, Su-Quin Z, Jian-Gang Z, QiG, Li H: HLA and longevity or aging among Shangai Chinese. Mech Ageing Dev 94:191, 1997.*
235. *Ivanova R, Henon N, Lepage V, Charron D, Vicaut E, Schachter F: HLA-DR alleles display sex-dependent effects on survival and discriminate between individual and familiar long evity. Hum Mel Genet 7:187, 1998.*
236. *Lagaay AM, D'Amaro J, Ligthart GJ, Schreuder GM, van Rood JJ, Hijmans W: Longevity and*

heredity in humans. Association with the human leucocyte antigen phenotype. Ann NY Acad Sci 621:78, 1991.

237. *Candore G, Celonna Romano G, D'Anna C, Di Lorenzo G, Gervasi Fi Lio D, Modica MA, Potestio M, Caruso C: Biological basis of the HLA-B8, DR3 associated progression of acquired immune deficiency virus syndrome Pathobiology 66:33, 1998.*
238. *Dawkins R, Leelayuwat C, Gaudieri S, Tay G, Hui J. Cattley S, Martinez P, Kulski J: Genomics of the major histocompatibility complex: haplotypes, duplication, retroviruses and disease Immunol Rev 167:275, 1999.*
239. *Hill AVS: The immunogenetics of human infections diseases. Annu Rev Immunol 16:593, 1998.*
240. *Rea IM, Middleton D: Is the phenotypic combination A1 B8 Ccw 7DR3 a marker for male longevity? J Am Geriatr. Soc 42:978, 1994.*
241. *Gravenstein, S., Fillit, H., and Ershler, W.B. (1998). Clinical Immunology of Aging. In "Geriatric Medicine and Gerontology" (R. Tallio, H. Fillit and J.C. Brocklehurst, Eds.), pp. 109-121.*
242. *Robinson, K.A., Baughman, W., Rothrock, G, Barett, N.L., Pass, M., Lexau, C., Damaske, B., Stefonek, K., Barnes, B., Patterson, J., Zell, E.R., Schuchat, A., and Whitney, C.G. (2001). Epidemiology of invasive streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. JAMA 285 (13), 1729-1735.*
243. *Nichol, K.L., Margolis, K.L., Wuorenma, J., and Von Sternberg, T. (1994). The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N. Engl. J. Med. 331 (12), 778-784.*
244. *Wick, G., Kleindienst, R., Dietrich, H., and Xu, Q. (1992). Is atherosclerosis an autoimmune disease? Trends Food Sci. Technol. 3, 114-119.*
245. *Wick, G., Schett, G., Amberger, A., Kleindienst, R., and Xu, Q. (1995). Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? Immunol. Today 16(1), 27-33.*
246. *Wick, G., and Xu, Q. (1999). Atherosclerosis – An autoimmune disease. Exp. Gerontol. 34, 559-566.*
247. *Schett, G., Xu, Q., Amberger, A., Van der Zee, R., Recheis, H., Willeit, J., and Wick, G. (1995). Autoantibodies against heat shock protein 60 mediate endothelial cytotoxicity. J. Clin. Invest. 96(6) 2569-2577.*
248. *Amberger, A., Maczek, C., Jürgens, G., Michaelis, D., Schett, G., Trieb, K., Eberl, T., Jindal, S., Xu, Q., and Wick, G. (1997). Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. Cell Stress Chaperones 2(2), 94-103.*
249. *Xu, Q., Schett, G., Perschinka, H., Mayr, M., Egger, G., Oberhollenzer, F., Willeit, J., Kiechl, S., and Wick, G. (2000). Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. Circulation 102(1), 14-20.*
250. *Mayr, M., Kiechl, S., Willeit, J., Wick, G., and Xu, Q. (2000). Infections immunity, and atherosclerosis: Associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. Circulation 102 (8), 833-839.*
251. *Kiechl, S., Eggev, G, Mayr, M, Wiedermann, C.J, Borona, E, Oberhollenzer, F, Muggeo, M, Xu, Q, Wick, G, Poewe, W, and Willeit, J. (2001). Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study. Circulation 103(8), 1064-1070.*
252. *Grubeck-Leobenstein, B., Berger, P., Saurwein-Teissl, M., Zisterer, K., and Wick, G. (1998). No immunity for the elderly. Nat. Med. 4, 870.*
253. *Stein, B.E. (1994). Vaccinating elderly people. Protecting from avoidable disease. Drugs Aging 5(4), 242-253.*
254. *Christenson, B., Lundbergh, P., Hedlund, J., and Ortqvist, A. (2001). Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valend pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: A prospective study. Lancet 357 (9261), 1008-1011.*
255. *Street SE, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ: Suppression of lymphoma and epithelial*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

malignancies effected by interferon gamma. J Exp Med 2002, 196:129-134.

256. *DePinho RA: The age of cancer. Nature 2000, 408:248-254.*
257. *Stanta G, Campagner L, Cavallieri F, Giarelli L: Cancer of the oldest old. What we have learned from autopsy studies. Clin Geriatr Med 1997, 13:55-68.*
258. *Ershler WB, Longo DL: Aging and cancer: issues of basic and clinical science. J Natl Cancer Inst 1997, 89:1489-1497.*
259. *Xu, Q., Kleindienst, R., Waitz, W., Dietrich, H., and Wick G. (1993). Increased expression of heat shock protein 65 coincides with a population of infiltrating T lymphocytes in atherosclerosic lesions of rabbits specifically responding to heat shock protein 65. J Clin Invest 91, 2693-2702.*
260. *Globerson, A. (1999). Hematopoietie stem cells and aging. Exp. Gerontol 34(2), 137-146.*
261. *Hsu H.C., Mountz JD. Origin of late-onset autoimmune disease. Immunol. Allergy Clin North Am 2003; 23:65-82 [vi].*
262. *Aggarwal S., Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-in duced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. J Immunol 1999; 162:2154-61.*
263. *Gupta S. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in T cells from aged humans: a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. Exp Gerontol 2002; 37:293-9.*
264. *Phelouzat MA, Arbogast A, Laforge T, Quadri RA, Proust JJ. Excessive apoptosis of mature T lymphocytes is a characteristic feature of human immune senescence. Mech Ageing Dev 1996; 88:25-38.*
265. *Bryl E, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. Down – regulation of CD 28 expression by TNF-alpha. J. Immunol 2001; 167:3231-8.*
266. *Spaulding C, Guo W, Effros RB. Resistance to apoptosis in human CD8+ T cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation. Exp Gerontol 1999; 34:633-44.*
267. *McGeer, P.L., McGeer, E., Rogers, J., and Sibley, J. (1990). Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. Lancet 335(8696), 1037.*
268. *McGeer, P.L., Schulzer, M., and McGeer, E.G. (1996). Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. Neurology 47 (2), 425-432.*
269. *Itagaki, S., McGeer, P.L., Akiyama, H., Zhu, S., and Selkoe, D. (1989). Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. J. Neuroimmunol 24(3), 173-182.*
270. *McGeer, P.L., Kawamata, T., Walker, D.G., Akiyama, H., Tooyama, I., and McGeer, E.G. (1993). Microglia in degenerative neurological disease. Glia 7(1), 84-92.*
271. *Walker, D.G., Kim, S.U., and McGeer, P.L. (1995). Complement and cytokine gene expression in cultured microglial derived from postmortem human brains. J. Neurosci. Res 40, 478-491.*
272. *Blasko, I., Schmitt, T.L., Steiner, E., Trieb, K., and Grubeck-Loebenstein, B. (1997). Tumor necrosis factor a augments amyloid b protein (25-35) induced apoptosis in human cells. Neurosci. Lett. 238(1-2), 17-20.*
273. *Blasko, I., Veerhuis R., Stampfer-Kountchev, M., Saurwein-Teissl, M., Eikelenboom, P., and Grubeck-Loebenstein, B. (2000). Costimulatory effects of interferon-γ and inderleukin-1 b or tumor necrosis factor a on the synthesis of Aβ1-40 and Aβ1-42 by human astrocytes. Neurobiol. Dis 7(6), 682-689.*
274. *Pandey PJ, Fudenberg HH, Ainsworth SK, Loadholt BC. Autoandibodies in healthy subjects of different age groups. Mech Aging Dev 1979; 10:399-404.*
275. *Giordon J, Rosenthal M. Failure to detect age-related increase of non-pathological autoantibodies. Lancet`1984; 1:231.*
276. *Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Lopezsato A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. Lupus 2003; 12:341-55.*
277. *Hallgren HM. Buckley CE III, Gilbertsen VA, Yunis EJ. Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans. J. Immunol*

1973;111:1101-1107.

278. Andersen P. Correlation of smooth-muscle and nuclear antibodies in normal subjects. Clin Exp Immunol 1977;27:74-77.
279. Pandey PJ, Fudenberg HH, Ainsworth SK, Loadholt BC. Autoantibodies in healthy subjects of different age groups. Mech Aging Dev 1979; 10:399-404.
280. Delespesse G, Gausset P, Sarfati M, Dubi-Rucquoy M, Debisschop MJ, van Haelst L. Circulating immune complexes in old people and in diabetics: correlation with autoantibodies. Clin Exp Immunol 1980; 40:96-102.
281. Goodwin JS, Searles RP, Tung KS. Immunological responses of healthy elderly population. Clin Exp Immunol 1982; 48:403-410.
282. Ockhuizen TH, Pandey JP, Galbraith GMP, Fudenberg HH, Hames CG. Autoantibodies and immunoglobulin allotypes in healthy north American blacks of different age groups. Mech Aging Dev 1982; 19:103-111.
283. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJ, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. Clin Exp Immunol 1987; 69:557-565.
284. Moulias R, Proust J, Wang A et al. Age-related increase in autoantibodies. Lancet 1984; 1:1128-1129.
285. Hijmans W, Radl J, Bottazzo GF, Doniach D. Autoantibodies in highly aged humans Mech Ageing Dev 1984; 26:83-89.
286. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. J Rheumatol 1989; 16:623-625.
287. Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. Gerontology 1990; 36:104-111.
288. Manoussakis MN, Stavropoulos ED, Germanidis GS et al. Soluble interleukin-2 receptors and autoantibodies in the serum of healthy elderly individuals. Autoimmunity 1990; 7:129-137.
289. Chakravarty KK, Gray RE, Webley M, Byron MA, Wozniak J. Prevalence of anticardiolipin antibodies in the elderly. British population. Postgrad Med J 1991; 67:358-361.
290. Perez L, Rodriguez C, Sepulveda JA, Silva MC. Autoimmune phenomena in the elderly. Rev Med Chil 1991; 119:287-292.
291. Olujide-Oyeyinka G, Samusa-Salimonu L, Olufunmilayo-Ogunsile M. The role of circulating immune complexes; antinuclear and rheumatoid factor autoantibodies in aging in Nigerians. Mech Aging Dev 1995; 85:73-81,
292. Xavier RM., Yamauchi Y, Nakamura M, Tanigawa Y, Ishikura H, Tsunematsu T, Kobayashi S. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. Mech Ageing Dev 1995; 78:145-154.
293. Azizah MR, Shahnaz M, Zulkifli MN, Nasuruddin BA. Anti-nuclear, anti mitochondrial, anti-smooth muscle and anti-parietal cell antibodies in the healthy Malaysian population. Malays J Pathol 1995; 17:83-86.
294. Teo SK, Soon PC, Ng SC. Auto-antibodies in the hospitalised Oriental elderly. Singapore Med J 1995; 36:609-611.
295. Slater CA, Davis RB, Shemerling RH. Antinuclear antibody testing: a study of clinical utility. Arch Intern Med 1996;156:1421-1425.
296. Maillefert JF, Pfitzenmeyer P, Thenet M et al. Prevalence of ANCA in a hospitalized elderly French population. Clin Exp Rheumatol 1997; 15:603-607.
297. Candore G, Di Lorenzo G, Mansueto P. et al. Prevalence of organspecific and non organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. Mech Ageing Dev 1997; 94:183-190.
298. Velluzzi F, Caradonna A, Boy MF. et al. Thyroid and celiac disease: clinical, serological, and echographic study. Am J Gastroenterol 1998; 93:976-979.
299. Andersen-Ranberg K, Jeune B, Hoier-Madsen M, Hegedus L. Thyroid function, morphology and prevalence of thyroid disease in a population – based study of Danish centenarians. J Am

Geriatr. Soc 1999; 47:1238-1243.

300. *Richaud-Patin Y, Cabiedes J, Jakez-Ocampo J, Vidaller A, Llorente L. High prevalence of protein-dependent and protein-independent antiphospholipid and other autoantibodies in healthy elders. Thromb Res 2000; 99:129-133.*
301. *Njemini R, Meyers I, Demanet C, Smitz J, Sosso M, Mets T. The prevalence of autoantibodies in an elderly sub-Saharan African population. Clin Exp Immunol 2002; 127:99-110.*
302. *Newkirk MM. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? Clin Immunol 2002; 104:1-13.*
303. *Yung L, in Loeser RF Jr, O'Rourke KS (eds), Rheumatic disease clinics of North America (spanish edition). Panamericana: Madrid, pp 475-494.*
304. *Iakoubov LZ. Torchilin VP. A novel class of antitumour antibodies: nucleosome-restricted antinuclear autoantibodies (ANA) from healthy aged nonautoimmune mice. Oncol Res 1997; 9:439-446.*
305. *Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Cancer-associated rheumatir disorders: clues to occult neo plasia. Semin Arthritis Rheum 1995; 24:231-241.*
306. *Raz E, Ben-Bassat H, Davidi T, Shlomai Z, Eilat D. Cross reactions of anti-DNA autoantibodies with cell surface proteins. Eur J Immunol 1993; 23:383-390.*
307. *Torchilin VP. Iakoubov LZ, Estrov Z. Antinuclear autoantibodies as potential antineoplastic agents. Trends Immunol 2001; 22:424-427.*
308. *Juby A, Davis P, Genge T, McEthaney J. Anticardiolipin antibodies in two elderly subpopulations. Lupus 1995; 4:482-485.*
309. *Mosek A, Yust I, Treves TA, Vardinon N, Korczyn AD, Chapman J. Dementia and antiphospholipid antibodies. Dement Geriatr. Cogn Disord 2000; 11:36-38.*
310. *Tanne D, D'Olhaberriague L, Trivedi AM, Salowich-Palm L, SLR, Levine SR. Anticardiolipin antibodies and mortality in patients with ischemic stroke: a prospective follow-up study. Neuroepidemiology 2002; 21:93-99.*
311. *Gary M. Kammer and Nilamadhab Mishra Lupus Eritematoso Sistemico en el anciano. In: Loeser RP, O'ourkc KS, Editors. Rheumatic Disease Clinics of North America (Spanich Edition). Ed. Panamericana (Madrid); 495-513.*
312. *Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morla RM, Siso A, et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. Lupus 1999; 8:20-3.*
313. *Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitrou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. Br J Rheumatol 1988; 27:123-127.*
314. *Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. JAGS 2002; 50:535-43.*
315. *Astor FC, Hanft KL, Cioron JO. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. Ear Nose Troat J 1999; 78:476-9.*
316. *Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR, Dick-Smith JB, Walters D. Benign reumatoid arthritis of the aged. Br Med J 1974; 1:444-6.*
317. *Van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. J. Rheumatol 1993;20:45-52.*
318. *Van Schaardenburg D, Lagaay AM, Otten HG, Breedveld FC. The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. Br J Rheumatol 1993; 32:546-9.*
319. *Hozes JM, Dijkmans BA, Hoevers JM, Janson JJ, de Vries RR, Vandenbroucke JP. DR4 prevalence related to the age at disease onset in female patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1989; 48:406-8.*
320. *Van der Heijde DM, van Riel PL, van Lecuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older vs. younger onset rheumatoid arthritis; results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18:1285-9.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

321. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, Portioli I. Polymyalgia rheumatica and scronegative rheumatoid arthritis: some considerations based on a northern Italian population. J Rheumatol 1993; 20:756-7.
322. Terkeltaub R, Esdaile J, Decary F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arhritis with comparison to a younger onset group. J Rheumatol 1983; 10:412-24.
323. Healey LA, Sheets PK. The relation of polymyalgia rheumatica to rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15:750-2.
324. Yacizi Y, Paget SA. Onset of rheumatoid arthritis in the elderly, in: Rheumatic disease clinics of North America (Spanish Edition). Ed. Panamericana (Madrid); 549-49.
325. Godfrey T, D'Cruz D. Antiphospholipid Syndrome: General Features in Hughes Syndrome (Antiphospholipid syndrome). Khamashta Ed. London: Springer; 8-19.
326. Andre E, Siguret V, Alhenc-Gelas M, Saint-Jean O, Gaussem P. Venous thrombosis in older people: prevalence of the factor V gene mutation Q506. J Am Geriatr Soc 1998; 46:1545-9.
327. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. Neurology 1993; 43:2069-73.
328. Adrean SD, Schwab IR. Central retinal vein occlusion and renal cell carcinoma. Am J Ophthalmol 2003; 136:1185-6.
329. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quere I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. Haemostasis 1994; 24(3):175-82.
330. Jude B, Goudemand J, Dolle I, Caron C, Watel A, Tiry C, et al. Lupus anticoagulant: a clinical and laboratory study of 100 cases. Clin Lab Haematol 1988; 10:41-51.
331. Van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. J Rheumatol 1993;20:45-52.
332. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot ME, Michon-Pasturel U. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. Medicine (Baltimore) 1999; 78:139-47.
333. Callen JP. Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. Lancet 2001; 357:85-6.
334. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357:96-100.
335. Makidonan T. Kay MMB. Age influence of the immune system. Adv Immunol 1980; 29:287-3.
336. Bach JF. Immunosenescence. Triangle 1986; 25:25-31.
337. Finkelstein MS. Aging immunocytes and immunity. Characteristics and significance (Symposium hematologic disorders). Clin Geriatr. Med 1985; 1:899-911.
338. Pandey JP, Fudenberg HM, Ainsowrth SK, Loadholt CB. Autoantibodies in healthy subjects different age groups. Mech Ageing Dev 1979; 10:399-405.
339. Gordon J, Rosenthal M. Failure to detect age-related increase of non-pathological autoantibody (Letter). Lancet 1984; I:231.
340. Silvestris F, Anderson W, Goodwin JS, Williams RC. Jr Discrepancy in the expression of autoantibodies in healthy aged individuals. Clin Immunol Immunopathol 1985; 35:234-244.
341. Hallgren HM, Buckley CE, Gilbersten VA, Yunis EJ. Lymphocyte-phytohemagglutin responsiness, immunoglobulins and autoantibodies in ageing humans. J Immunol 1973; 111:1101-1107.
342. Delespesse G, Gaussset PH, Sarfati M, Dubi-Rucquou M, Debisschop MJ, Van Haelst L. Circulatin immune complexes in old people and in diabetics: correlation with autoantibodies. Clin H Immunol 1980; 40:96-102.
343. Shuller E, Allinquant B, Rebout J, Fournier C, Derdenne M, Bach JF. Immunological studies human ageing. II Associated increase in anti-RNA and anti-DNA antibodies. J Clin Lab Immun 1981; 6:107-112.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

344. Goodwin JS, Searles RP, Tung KSK. Immunological responses of a healthy elderly population. C. Exp Immunol 1982; 48:403-410.
345. Kasjanov A, Cebecauer L, Baiaz V. Antibodies against ss-DNA in persons of various age. M Ageing Dev 1984; 28:289-295.
346. Hijmans W, Radl J, Bottazzo GF, Doniach D. Autoantibodies in highly aged humans. Mech Agen Dev 1984; 26:83-89.
347. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJE, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. Clin E Immunol 1987; 69:557-565.
348. Smith KA. Interleukin-2: inception, impact and implications. Science 1988; 240:1169-1176.
349. Rubin LA, Kirman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutia B, Yarchoan R, Nelson DL. Solub interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. J Immunol 198; 135:3172-3177.
350. Wagner DK, Kiwanuka J, Edwards BK, Rubin LA, Nelson DL, Magrath IT. Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas: correlation survival. J. Clin Oncol 1987; 5:1262-1274.
351. Campden Dh, Horwitz DA, Quismorio FPJr, Ehresmann GR, Martin WJ. Serum levels of interleukin-2 receptor and activity of rheumatic diseases characterized by immune system activiation Arthritis Rheum 1988; 31:1358-1364.
352. Symons JA, Wood NC, Di Giovine FS, Duff GW. Soluble IL-2 receptor in reumatoid arthritis Correlation with disease activity, IL-I and IL-2 inhibition J Immunol 1988; 141:2612-2618.
353. Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Soluble interleukin-2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. Clin Immunol Immunopath. 1989; 50:321-332.
354. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA et al. Ann Rheum Dis 1987, 46:1.
355. Harris En, Gharavi AE, Loizou S et al. J Clin Lab Immunol 1985, 16:1.
356. Tincani A, Meroni PL, Brucato A et al. Clin Exp Rheumatol 1985, 3:321.
357. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): Their immunobiology and Medicine. Ad Immunol 1982; 33:167-240.
358. Rossman I. Mortality and morbidity overview. In: Rossman I, ed., Clinical Geriatrics. Philadelphia J.A. Lipincott. 1979.
359. Moulias R, Proust J, Wang A, Gongy F, Marescot MR, Chabrolle AD, Hamelin AP. Lesourd Age-related increase in autoantibodies (Letter). Lancet 1984; ii:1128-1129.
360. Delespesse G, Duchateau J, Bastenie PA, Lauvaux JP, Collet H, Covactis A. Cell-mediated immunity in diabetes mellitus. Clin Exp Immunol 1974; 18:451-465.
361. Mascart-Lemone F, Delespesse G, Servais G, Kunstler M. Characterization of immunoregulatory T-lymphocytes during ageing by monoclonal antibodies. Clin Exp Immunol 1982; 48:148-154.
362. Chandra RK. (Symposium). Nutritional deficiency, immune responses, and infectious illness. Fed Proc 1980; 39:3086.
363. Greene WC, Leonard WJ, Depper JM, Nelson DL, Waldmann TA. The human interleukin-2 receptor: Normal and abnormal expression in T-cells and in leukemias induced by the human T-lymphotropic retroviruses. Amm Intern Med 1986; 105:560-572.
364. De Weck AL. Lymphoid cell functions in ageing. De Weck AL. ed. Eurage Rijswijk. Netherlands. 1984.
365. Thoman ML, Weigle WO. Deficiency in suppressor T cell activity in aged animals. J Exp Med 1983; 157:2184-2189.
366. Parekh R, Roitt I, Isenberg D, Dwek R, Rademacher T. Age-related galactosylation of the N-linked oligosaccharides of human serum IgG. J Exp Med 1988; 167:1731-1736.
367. Gillis S, Kozak R, Durante M, Weksler ME. Immunological studies of aging. Decreased production of and rresponse to T-cell growth factor by lymphocytes from aged humans. J Clin Invest 1981; 67:937-942.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

368. Gilman SC, Rosenberg JS, Feldman JD. T-lymphocytes of young and aged rats. II. Functional defects and the role of interleukin-2. J. Immunol 1982; 128:644-650.
369. Rubin LA, Jay G, Nelson DL. The released interleukin-2 receptor binds interleukin-2 efficiently J Immunol 1986; 137:3821-3844.
370. Takata H, Suzuki M, Ishii T, Sekiguchi S. Iri H. Influence of Major Histocompatibility Complex Region genes on human longevity among Okinawan-Japanese Centenarians and Non-agerians. Lancet 1987; ii:824-826.
371. Walford RI. In: Werner HR, Butler RN, Sproff RI. Schneider EL, eds. Modern Biological Theories of Ageing, Raven Press, 1987:243-250.
372. Manoussakis MN, Stavropoulos ED, Germanidis GS et al. Soluble interleukin-2 receptors and autoantibodies in the serum of healthy elderly individuals. Autoimmunity 1990; 7:129-37.
373. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP et al. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. Clin Exp Immunol 1987; 69:557-65.
374. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP et al. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. J Rheumatol 1989; 16:623-5.
375. Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly Gerontology 1990; 36:104-11.
376. Juby AG, Davis P, McElhaney JE et al. Prevalence of selected autoantibodies in different elderly subpopulations. Br J Rheumatol 1994; 33:1121-4.
377. Franceschi C, Monti D, Barbieri D et al. Successful immunosenescence and the remodelling of immune responses with ageing. Nephrol Dial Transplantation 1996;11(Suppl. 9):18-25.
378. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G. et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. Lancet 1992; 339:1506-8.
379. Aho K. Autoantibodies and the risk of death. Med Biol 1980; 58:8-13.
380. Puisieux F, de Groote P, Masy E et al. Association between anticardiolipin antibodies and mortality in patients with peripheral arterial disease. Am J Med 2000; 109:635-41.
381. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, for the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulation therapy. Am J Med 1998; 104:332-4.
382. Heliovaara M, Aho K, Knekt P et al. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. Ann Rheum Dis 1995; 54:811-4.
383. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall, 1984.
384. Vaarala O, Manttari M, Manninen V et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. Circulation 1995; 91:23-7.
385. Bili A, Moss AJ, Francis CW et al. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. Thrombogenic Factors, and Recurrent Coronary Events Investigators. Circulation 2000; 102:1258-63.
386. Tomer Y, Mendlovic S, Kukulansky T et al. Effects of aging on the induction of experimental systemic lupus erythematosus (SLE) in mice. Mech Ageing Dev 1991; 58:233-44.
387. Njemini R, Meyers I. Demanet C et al. The prevalence of autoantibodies in an elderly sub-Saharan African population. Clin Exp Immunol 2002; 127:99-106.
388. Andersen-Ranberg K, Jeune B et al. Thyroid function, morphology and prevalence of thyroid disease in a population-based study of Danish centenarians. J Am Geriatr Soc 1999; 47:1238-43.
389. Szabolcs I, Bernard W, Horster FA. Thyroid autoantibodies in hospitalized chronic geriatric patients: prevalence, effects of age, nonthyroidal clinical state, and thyroid function. J Am Geriatr Soc 1995; 43:670-3.
390. Rainfray M, Hamon-Vilcot B, Nasr A et al. A 90-year-old- woman with acaute renal failure revealing an anti-phospholipid syndrome. J Am Geriatr Soc 1997; 45:200-1.
391. Hsu CY, Pu C, Sewell KL. Systemic lupus erythematosus as a cause of failure to thrive in older

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

people. J Am Geriatr Soc 1996; 44:337-8.

392. *Nesher G, Moore TL, Zuckner J. Rheumatoid arthritis in the elderly. J Am Geriatr Soc 1991; 39:284-94.*
393. *Juby A, Davis P, Genge T et al. Anticardiolipin antibodies in two elderly subpopulations. Lupus 1995; 4:482-5.*
394. *Bruunsgaavd H, Pedevsen AN, Schroll M. et al.: TNFa, Leptin, and lymphocyte function in human againg. Life Sci 2000, 67:2721-2731.*
395. *Richards C, Gauldie J. Role of cytokines in the acute-phase response. In: Aggarwal BB, Puri RK, eds. Human Cytokines: Their roles in disease and therapy. Cambridge. Massachussetts, USA: Blackwell Science, 1995:253-269.*
396. *Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. N. Engl J Med 1993;328:106-113.*
397. *Salazar GJ, Martinez MO, Aziz N, Kolberg JA, Yeghiazarian T, Shen LP, Fahey JL. Relationship of plasma HIV-RNA levels and levels of TNF-alpha and immune activation products in HIV infection. Clin Immunol Immunopathol 1997; 84:36-45.*
398. *Noronha IL, Daniel V, Schimpf K, Opelz G. Soluble IL-2 receptor and tumour necrosis factor-alpha in plasma of haemophilia patients infected with HIV. Clin Exp Immunol 1992; 87:287-292.*
399. *Abbate I, Correale M, Gargano G, Tedone T, Izzi G, Catino A, Musci MD, Dragone D, Cramarossa A. Tumor nercrosis factor and soluble interleukin-2 receptor: two immunological biomarkers in female neoplasms. Eur J Gynaecol Oncol 1992; 13:92-96.*
400. *Maccio A, Lai P, Santoma MC, Pagliava L, Melis GB, Mantovani G. High serum levels of soluble IL-2 receptor, cytokines, and C reactive protein correlate with impairment of Tcell response in patients with advanced epitherial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1998; 69:248-252,*
401. *Bell EB, Spartshott S, Bunce C. CD4+ T-cell memory, CD45R subsets and the persistence of autigen-a unifying concept. Immunol Today 1998; 19:60-64.*
402. *Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. Science 1996; 273:70-74.*
403. *Hebib NC, Deas O, Rouleau M, Durrbach A, Charpentier B, Beaujean F, Vernant JP, Senik A. Peripheral blood T cells generated after allogeneic bone marrow transplantation: lower levels of bcl-2 protein and enbanced sensitivity to spontaneeus and CD95 – mediated apoptosis in vitro. Abrogation of the apoptotic phenotype coincides with the recovery of normal naïve/primed T-cell profiless. Blood 1999; 94:1803-1813.*
404. *Ioannidis J, Katsifis G, Stavropoulos E, Manousakis M, Moutsopoulos H. Evaluation of the association of antoantibodies with mortality in the very elderly: a cohort study. Rheumatology 2003; 42:357-361.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ