

Alterung des Immunsystems – Bedeutung für den Kliniker

1. Was ist Altern und wieso werden wir älter?

Definition: „Altern ist ein fortschreitender, nicht umkehrbarer, biologischer Prozess der meisten Organismen, der mit ihrem Tod endet.“ Der Alterungsprozess wird von intrinsischen (genetischen) als auch von extrinsischen (lifestyle) Faktoren beeinflusst.

Auch das Immunsystem altern: Wagner, A. et al. Age-related differences in humoral and cellular immune responses after primary immunisation: indications for stratified vaccination schedules. Sci Rep 8, 9825 (2018).

2. Wie altert unser Immunsystem?

Alterung der primären und sekundären Lymphorgane: strukturelle Veränderungen im Knochenmark und Thymus Involution => weniger Zell-Output

Alterung des angeborenen und erworbenen Immunsystems: Verschiebung der Hämatopoiese in Richtung myeloider Differenzierung => weniger Gedächtnis und ineffiziente Impfungen

Nikolic-Zugich, J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. Nature Publishing Group 19, 10–19 (2018).

Zelluläre Ursachen des Alterns: Telomerverkürzung, Ansammlung von Mutationen, fehlerhafte Proteinherstellung, Energieengpass, deregulierte Nährstoffaufnahme, Stammzellerschöpfung, Zelluläre Seneszenz.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. The hallmarks of aging. Cell 153, 1194–1217 (2013) und López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M. P., Madeo, F. & Kroemer, G. Metabolic Control of Longevity. Cell 166, 802–821 (2016).

3. Kann unser Immunsystem verjüngt werden/ wo steht die (klinischen) Forschung?

a) Entfernen von seneszenten Zellen: Baker, D. J. et al. Clearance of p16^{Ink4a}-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature 479, 232–236 (2011).

b) Nährstoff-Regulation:

- Kalorische Restriktion: Weindruch, R., Walford, R. L., Fligiel, S. & Guthrie, D. The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. J. Nutr. 116, 641–654 (1986) und Colman, R. J. et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 325, 201–204 (2009).

- mTOR inhibition with Rapamycin: Miller, R. A. et al. Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction. Aging Cell 13, 468–477 (2014). Clinical Trial: Mannick, J. B. et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. Sci Transl Med 10, eaaq1564 (2018).