

免疫细胞衰老的研究进展

杨波[△] 迟小华^{1△} 卢学春* 脱帅² 张峰³ 张文英 脱朝伟² 韩为东⁴ 姚善谦
解放军总医院老年血液科,⁴基础研究所免疫室,北京 100853;¹解放军第二炮兵总医院
药剂科,北京 100800;²解放军第202医院医务处,辽宁沈阳 110003;
³中国科学院北京基因组研究所,北京 100029

摘要 免疫系统随着年龄的增加而功能退化,出现免疫衰老。人的免疫系统可以分为遗传性/先天性和种系新生两大部分。前者以单核细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞为代表;后者以获得性免疫(B和T淋巴细胞)为代表。在衰老过程中,这两部分均以不同方式出现损伤,但先天性免疫保留相对完好,而获得性免疫的改变具有较强的年龄依赖性。免疫衰老与老年人群肿瘤多发性、感染的易感性和疫苗的低效性密切相关。本文就免疫系统随年龄衰老的特征进行综述。

关键词 免疫细胞;免疫衰老;淋巴细胞;肿瘤

中图分类号 R392.12

文献标识码 A

Research Progress on Immunocyte Senescence——Review

YANG Bo[△], CHI Xiao-Hua^{1△}, LU Xue-Chun^{1*}, TUO Shuai², ZHANG Feng³, ZHANG Wen-Ying,
TUO Chao-Wei², HAN Wei-Dong⁴, YAO Shan-Qian

Department of Geriatric Hematology,⁴Department of Immunology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;¹Department of Pharmacy, General Hospital of Chinese PLA Second Artillery Forces, Beijing 100800, China;²Department of Medical Office, Hospital 202 of Chinese PLA, Shenyang 110003, Liaoning Province, China;³Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, China

[△] Co-first authors: YANG Bo, CHI Xiao-Hua

* Corresponding Author: LU Xue-Chun, Senior Physician. Tel: (010) 66876237. E-mail: luxuechun@126.com

Abstract The function of immune system degenerates in an aging-dependent manner and this results in immunosenescence. Human immune system includes two parts: genetic/innate immunity and adaptive immunity. The former is involved in monocytes, nature killer cells, and dendritic cells, the later is involved in acquired B and T lymphocytes. During the aging of immunity system, the both parts of immunity are damaged to some degree. Generally, innate immunity seems well-retained and the acquired immunity is degenerative seriously with aging. Immunocyte senescence is closely related to the elderly decreased ability to control infectious disease, cancer and to their generally poor response to vaccination. This review summarized the research progress on immunosenescence characteristics in aged phase.

Key words immunocyte; immunosenescence; lymphocyte; cancer

J Exp Hematol 2012; 19(3): 782–787

免疫系统的功能随年龄的增加而减退^[1],这是免疫系统不断重塑的过程。不同功能随着年龄的变化各不相同,有些减退,有些增强,还有一些无变化^[2]。对百岁老人的研究表明,长寿的主要原因可能就在于免疫系统功能保持完好。本文就免疫衰老发生机制和老年期免疫衰老特点做一综述。

免疫系统可分为遗传性/先天性部分和种系新生部分,前者以单核细胞、自然杀伤细胞(NK)和树突状细胞(DC)为代表;后者以获得性免疫(B和T淋巴细胞)为代表。在衰老过程中,这两部分均以不同方式出现损伤。先天性免疫保留相对完好^[3],而获得性免疫比较高级而复杂,其变化具有明显的

年龄依赖性^[4]。

T 淋巴细胞

人类在衰老过程中伴随着轻度的淋巴细胞生成减少和免疫功能下降。来自老年个体的淋巴细胞存在高水平 TNF- α 诱导的凋亡^[5],这也可见于体外长期培

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号 30772597, 30873086, 81172986); 解放军总医院科技创新苗圃基金资助项目(11KMM24)

[△] 共同第一作者: 杨波 迟小华

* 通讯作者: 卢学春,主任医师。电话: (010) 66876237。E-mail: luxuechun@126.com

2011–12–08 收稿; 2011–12–26 接受

养的衰老 T 细胞^[6]。

纯真型 T 细胞没有接触过特异性抗原,在诱导抗新生肿瘤抗原的初级免疫反应中必不可少,对辅助性 T 细胞(Th1)的生成也起着至关重要的作用。老年期 T 细胞抗原受体(TCR)的多样性减少,细胞溶解能力减弱。老年期 CD8⁺ 细胞抗凋亡能力增强,分泌细胞因子的种类和功能也发生变化,对应激的反应能力下降,CD28 表达持续减少^[7]。CD28 是 T 细胞表面非抗原共刺激信号受体,在 T 细胞发生免疫反应过程中至关重要。在 CD8⁺ CD28⁻ 增多的情况下,隐性感染容易发作,急性病毒感染也容易失控。在某些肿瘤患者体内,CD8⁺ CD28⁻ 细胞会不断增多。这会影响到免疫反应对新生抗原的反应,导致老年人容易出现感染。很多研究系统检测了老年期 T 淋巴细胞亚群的变化,发现了年龄相关性细胞免疫的变化规律,在衰老过程中记忆 T 细胞的比例增加,而纯真型 T 细胞的比例下降。这是由于在病原体和外界抗原的不断刺激下,胸腺的纯真型 T 细胞数量不断消耗的结果。这也和 IL-7 和 IL-2 水平下降有关^[8]。T 细胞多样性的下降导致对新生抗原的反应下降。很多证据表明,记忆性 T 细胞的克隆性扩增是凋亡受损的结果。另外,在老年人,具有复制衰老特征的 CD8⁺ 细胞比例偏高,其特点是对疫苗的抗原反应减弱。CD4⁺ T 细胞在清除肿瘤方面作用极其重要^[9]。在分泌大多数激发免疫反应必不可少的细胞因子方面起着重要作用。有研究报道,在老年期,细胞因子种类减少或改变使得 Th1 和 Th2 调节失衡,变得更有利于 Th2 表型^[10]。与青年期相比,老年期白细胞分泌较少的 Th1 细胞因子,例如白介素-2(IL-2)和 IFN- γ ;与此相对,Th2 细胞因子却较多,如 IL-4、IL-6、IL-8 和 IL-10。

调节性 T 细胞(Treg)

Treg 细胞在保持对自身抗原的耐受方面,对抗感染性病原体入侵、调节免疫反应以对抗肿瘤和移植性抗原方面,都发挥极其重要的作用^[11]。研究表明,Treg 细胞在胸腺内产生,能够调节免疫反应以应对自身抗原^[12]。老年期的 Treg 细胞数量增多,这可能与抗肿瘤作用减弱、疫苗作用降低和感染性疾病多发有关。Treg 细胞数量的减少与自身免疫病或器官移植排斥有关^[13,14]。Treg 细胞分为两种类型,第 1 种来源于胸腺叫做自然调节 T 细胞(nTreg),第 2 种来源于外周 CD4⁺ CD25⁻ 前体细胞,叫做可诱导性调节 T 细胞(iTreg)。这两种类型细胞的活

化方式不同在功能上也有区别^[15],尤其是 iTreg 细胞需要 MHC II 配体结合才能活化,需要 IL-4 和转化生长因子- β (TGF- β)的存在才能发挥作用,属于 Th2 类。对各种表达 IL-4 和 TGF- β 受体的免疫细胞,如 T 细胞、抗原呈递细胞(APC),这两种细胞因子都具有抑制作用^[15],Th2 类细胞因子在老年期水平增高,衰老导致健康恶化的原因可能与此有关。这两种细胞因子都能抑制效应细胞的生成和功能,如细胞毒淋巴细胞(CTL)和 NK 细胞^[16]。与年轻人相比,健康状况不佳的老人体内的 Treg 细胞数量较多^[17]。这些免疫调节细胞的增多,能抑制效应细胞 CTL 和 NK 细胞发挥防御作用。

具有 $\gamma\delta$ TCR 的 T 淋巴细胞

在老年个体血液中, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞的百分率比年轻人低。且这些细胞具有活化表型(与炎症反应和获得性免疫关联)。与年轻人相比,老年人 TNF- α 的基础水平较高,但接受刺激以后却下降,说明活化 $\gamma\delta$ T 细胞的基础数量较多,这是炎症环境作用的结果,而非老年细胞更容易激活之故。研究表明,在健康志愿者中有 $\gamma\delta$ TCR 表型的 T 淋巴细胞在抗感染和抗肿瘤方面具有重要的免疫监视作用^[18]。带有 $\gamma\delta$ TCR 的 T 淋巴细胞在人类外周血中比例较小(1% - 10%),大多数有 CD34⁺ CD4⁻ CD8⁻ 表型^[19]。 $\gamma\delta$ TCR-T 细胞的特征之一是能够对非呈递的、非多肽磷酸抗原以非 MHC 限制的方式发生反应。在非肽类磷酸抗原,如异戊烯焦磷酸刺激时,T 细胞能够分泌高水平的细胞因子,尤其是 IFN- γ 和 TNF- α 。在人类,根据 TCR 的组成可以区分出两种 $\gamma\delta$ T 细胞,与 V γ 9 有关的表达 V δ 2 链的亚群和不同于 V γ 9 的链相连,表达 V δ 1 的亚群。在人刚出生时,以 V δ 1 亚群为主,在成年时则以 V δ 2 亚群为主。对老年的 $\gamma\delta$ T 细胞数量和功能研究发现, $\gamma\delta$ T 细胞的变化具有年龄依赖性,表现为随着年龄的增加,循环 $\gamma\delta$ T 细胞数量下降,细胞因子的种类发生变化,且这些细胞的体外扩增能力受损^[20]。在老年供者,能够产生 TNF- α 的 $\gamma\delta$ T 细胞所占百分比比较大,而产生 IFN- γ 的细胞数量没有年龄相关性。 $\gamma\delta$ T 细胞数量的下降是老年和百岁老人 V δ 2/V δ 1 比例倒置的结果。与年轻人相比,老年人和百岁老人的 $\gamma\delta$ T 细胞在体外扩增以后,其扩增指数要低 1/2,尤其是 V δ 2 而非 V δ 1 亚群。这证实了来自高龄个体的 $\gamma\delta$ T 细胞存在增殖缺陷。相反,老年人和百岁老人分选的 $\gamma\delta$ T 细胞,其细胞毒作用基本没有变化^[20]。有趣

的是,这些细胞来自老年者比年轻的更处于激活状态,采用活化标志物 CD69 标记 $\gamma\delta$ T 细胞可以观察到这一点。这说明,老年 $\gamma\delta$ T 细胞处于一种高度激活状态,这可能是由“炎症”环境造成的。由于 $\gamma\delta$ T 细胞能够生成细胞因子,在先天和后天获得性免疫的协同方面,尤其是在 $\alpha\beta$ T 细胞朝向 Th1 还是 Th2 表型转化方面,起着非常重要的作用。

B 淋巴细胞

体液免疫在老年期功能减退,一方面是由于细胞内部和局部微环境受损,致长期分泌免疫球蛋白的 B 细胞数量减少,另一方面由于生发中心的形成遭到破坏,免疫球蛋白的多样性和黏附性也有所降低。这些变化对 B 淋巴细胞的数量和质量都有影响(表 1)。首先,分泌免疫球蛋白或特异性免疫球蛋白的 B 细胞数量下降。虽然与青年期相比,老年期对外来抗原的免疫反应减弱,但抗体的分泌量却增加。在老年期,随着生命的延长和外周 B 细胞的不断自我更新, B 细胞亚群得以保留下来,但多样性则否。老年期 B 细胞亚群的种类相当有限,可以表现为 B 细胞的克隆性扩增,这也可能是 B 细胞淋巴瘤前体细胞容易产生的原因。此外,以小鼠为模型的研究还发现,老年鼠分泌的抗体与靶抗原的亲合力下降,在预防感染方面效果不佳。虽然老年鼠的 B 细胞生成有所减少,但外周血 B 细胞的数量还能维持相对恒定,其中的一个可能原因就是外周血 B 细胞池数量可能已经达到“饱和”状态,这与 T 细胞的情况相似。不过,另外一种可能是 B 细胞的生成虽然减少,但外周 B 细胞的寿命在延长。来自老年志愿者的 B 细胞对抗原刺激的反应性扩增能力减弱,但老年期 B 细胞分化为高亲和性、同种特异型细胞的能力保存完好。由于 B 细胞池的组成发生变化,老年期比青年期的体液免疫反应持续时间缩短。

有研究报道^[2],老年人和老年鼠的 B 细胞存在内在缺陷,包括协同刺激因子的减少, B 细胞受体信号减弱,生成的免疫球蛋白滴度和亲和性降低,使得 B 细胞的保护作用明显减弱。老年期 B 细胞受体的

亲和性也降低,这是由体细胞存在过多突变造成的。

在老年期, B 细胞对初级和次级抗原刺激产生特异性抗体反应的能力下降。会降低生发中心在抗原刺激下产生高亲和性、特异性抗体的反应能力。无论是在老年人还是老年鼠, T 细胞/ B 细胞的相互作用都存在紊乱。

NK 细胞

NK 细胞的细胞毒作用在对抗自发、化学诱发和病毒感染诱发肿瘤方面发挥主要作用。研究表明,无论是总体还是循环中 NK 细胞的相对数量,与年轻人相比,健康老人都是升高的。老年期 NK 细胞百分比的增加主要是 CD56^{dim} 细胞群,代表的是成熟 NK 细胞亚群, CD56^{bright} 和 CD56^{dim} 的比值下降^[21]。年龄相关性 NK 细胞数量增加认为是单个细胞溶解能力下降的代偿^[22]。NK 细胞整体的细胞毒作用稳定,而单个 NK 细胞的细胞毒作用下降。各种因素都可能会引起 NK 细胞功能下降,如激素水平降低或锌离子的利用率下降^[23]等,也可能与蛋白激酶-C 途径有关^[24]。

NK 细胞是淋巴因子活化杀伤细胞(LAK)的前体细胞。以健康志愿者为对象进行的研究发现,用 IL-2 短期激活^[25]或用 IL-2、IL-12 或 IFN- α 长期或多次^[26]培养以后, LAK 的活性随年龄的增加而减弱。对老年和年轻个体的 LAK 细胞动态评估发现,在增殖能力、抗 Daudi 肿瘤细胞能力和表达 p55、或 p75IL-2 受体能力方面,二者没有差别^[27]。老年人 CD56⁺ 和 CD16⁺ 细胞的比例明显高于年轻人,表明要获得与年轻人相当的 LAK 细胞毒作用,老年人需要更多数量的细胞毒细胞。在老年人,单个细胞的细胞溶解能力减低。在 IL-2 存在条件下,连续或短期冲击式培养外周血单个核细胞,可以诱生出高水平具有细胞毒活性的 LAK 细胞,即便在老年肿瘤患者也是如此。与年轻人相比,来自健康老人的无论是静息还是活化状态的 NK 细胞,产生 IFN- γ 、IL-8 和趋化因子的水平都比年轻人要低^[28]。

Table 1. Characteristics of B cells in aged people

Age-related change	Effect on function
Specific antibodies of high affinity decreased	Humoral immunity response against foreign antigens reduced
Production of low affinity antibodies increased	Incidence of MGUS raised
Production of antibodies against self Ag increased	Incidence of autoimmune diseases raised

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance.

在老年鼠,NK 细胞活性的缺陷并非不可逆,如果给予合适的激素和营养物质,其功能会恢复正常^[29]。在一项前瞻性研究中,在对日本中年和老年人随访 11 年后发现,在存在基础 NK 细胞毒性减低的人中,癌症的发病率很高^[30]。在胃癌患者当中,初诊时 NK 细胞溶解活性减低与肿瘤的大小、转移和不良预后相关^[31]。

抗原呈递细胞

APC 包括 DC 和巨噬细胞,其中以 DC 为主,在激活特异性 T 细胞和诱发获得性免疫方面有不可替代的作用。有关衰老对 APC 数量和功能的研究存在互相矛盾,需进一步加以研究^[32]。

年龄可能会影响细胞的迁移能力、抗原处理能力、局部微环境的细胞因子水平和表面协同刺激信号的表达等。实际上,APC 衰老的第 1 个改变可能是对抗原呈递关键步骤的影响,也就是说,影响内源性蛋白的水解和 I 型 MHC 分子呈递抗原肽的生成。研究证实,蛋白酶体结构和功能存在年龄相关性损伤,表达减少,代之以蛋白酶体亚单位,并形成抑制交联蛋白^[33]。也有研究显示,免疫蛋白酶体的构成有部分减少^[34]。免疫组织化学和 PCR 分析揭示,原发肿瘤细胞缺乏免疫蛋白酶体低分子蛋白 2 和低分子蛋白 7,影响 T 细胞决定簇的质量和数量,这可能是肿瘤细胞产生免疫抵抗的原因。其他研究也支持这一结论,将肿瘤细胞预先用 IFN- γ 处理以后,能部分逆转肿瘤细胞的这种免疫抵抗,IFN- γ 具有诱导蛋白酶体生成的作用^[35]。在衰老过程中,APC 出现的另一个损伤是共刺激分子的表达及其功能调节。在 APC 调节共刺激因子表达时,有一群受体分子,是非克隆性的识别系统,称为形式识别受体,例如纺锤样受体(TLR),能够识别保守的分子形式。一大群微生物元件都具有 TLR,并且能够在结构上识别自我和非我抗原,APC 据此感知病原体的存在^[36]。已经观察到老年鼠 TLR 的表达和功能有所下降,TLR 的表达水平极低(TLR1-9),并且在 TLR 配体刺激时释放的细胞因子水平也低^[37]。年老时 TLR 表达的减少和功能降低会降低抗原呈递功能,导致先天或后天获得性免疫活化过程受阻。细胞因子的生成可以影响 APC 的分化和功能发挥。已观察到 IL-10 这种具有抑制细胞介导免疫、DC 成熟和功能的细胞因子,在健康老年人体内水平升高。IL-10 对 APC 辅助功能的抑制作用包括将不成熟的 DC 转为耐受型 APC,通过激活 DC 抑制 IL-12 的合

成,下调 DC 中 CD40 的表达^[38]。另外,那些对 APC 分化和功能具有重要作用的细胞因子,如 IL-4 和 IL-12,在衰竭的老年人显著下降^[39]。老年相关性细胞因子的变化不仅直接影响免疫反应,可能也会影响 APC 亚群的成熟和平衡。另外,衰老也影响 APC 的趋化功能^[40]。

树突状细胞

无论是在抗原特异性免疫激活、耐受性维持,还是在先天和后天获得性免疫相接等方面,DC 都发挥重要作用。Sallusto 和 Lanzavecchia^[41]发现,外周血单个核细胞在 GM-CSF(粒-巨集落刺激因子)和 IL-4 共同培养时,很容易活化成 DC。研究发现,随着老年人年龄的增加,外周血 DC 数量进行性下降,尤其是髓系 DC 亚群(表 2),随之抗感染和抗肿瘤免疫反应减弱。

Table 2. Characteristics of dendritic cells in aged people

	mDC	pDC
Production of cytokine	IL-12 synthesis	IFN- α synthesis
Morphology	Mononuclear cell-like	Plasmacyte-like
Biomarker	Myeloid line marker	Absence of myeloid line marker
Function	Induce TH1 response	Involved in autoimmune diseases
Age-related change	Decline	No decrease
Cluster differentiation	CD11 +	CD123 +

mDC: myelocyte-like dendritic cell. pDC: plasmacyte-like dendritic cell.

巨噬细胞

巨噬细胞是重要的先天性免疫细胞之一,具有杀灭细菌、病毒和肿瘤细胞的作用,也能释放 IL-1、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 等介质激活其他免疫细胞。老年期随着年龄的增加巨噬细胞的数量和功能也发生变化。老年人外周血中新出现大量具有 CD14^{dim}/CD16^{bright} 表型的单核细胞,据认为这是一种活化细胞的表型^[42]。IL-1 及其 IL-1 受体拮抗剂和 IL-6 具有增加老年人单核细胞数量的作用^[42]。但最近一项筛查研究表明,在对循环中单核细胞的数量进行标准化处理以后,老年和青年人血清 IL-1 β 和 IL-6 的水平没有区别^[43]。与年轻人相比,来自老年人的单核细胞在 LPS 刺激后出现的抗肿瘤细胞毒作用

较低。这种改变与 IL-1 和活性氧介质,如 NO₂ 和 H₂O₂ 的生成减少有关^[44]。

多形核白细胞

在引发免疫反应方面,多形核白细胞(PMN)是一种重要的效应细胞,在抗肿瘤的免疫监视过程中发挥重要作用。无论在年轻还是老年阶段,在体内免疫动员以后,PMN 都能够渗透到肿瘤部位^[45]。PMN 是最多的一种细胞群。在肿瘤周围和肿瘤内部释放的细胞因子能够对抗 PMN,无论在年轻还是老年鼠,无论是 PMN 还是巨噬细胞都能够直接杀伤 IL-2 激活的肿瘤细胞。虽然在健康老年人中,G-CSF 和 IL-3 作用后早期中性粒细胞的增殖活性有所降低。但有研究发现,无论是血液还是骨髓中,中性粒细胞及其早期细胞的数量未减少,对 G-CSF 的反应性也未下降^[46]。在有关白细胞趋化性的体外研究中发现,健康老年人中性粒细胞的趋化性也无变化,或仅有轻度下降。但也有研究报道,老年人 PMN 的吞噬活性有所下降。

结 语

免疫功能的异常对老年人有多种影响,无论是抗感染还是在肿瘤防御方面,都会使老年人的生命质量降低。了解年龄增加时免疫系统发生的变化,可以更好地提高老年人的生活质量,延长寿命。免疫衰老伴随着反应能力和功能的严重减退,这与高龄人群感染和癌症相关性死亡率及病残率密切相关。

参 考 文 献

- Murasko DM, Nelson BJ, Silver R, *et al.* Immunologic response in an elderly population with a mean age of 85. *Am J Med*, 1986; 81(4): 612-618
- Franceschi C, Monti D, Barbieri D, *et al.* Immunosenescence in humans: deterioration or remodelling? *Int Rev Immunol*, 1995; 12(1): 57-74
- Malaguarnera L, Cristaldi E, Vinci M, *et al.* The role of exercise on the innate immunity of the elderly. *Eur Rev Aging Phys Act*, 2008; 5(1): 43-49
- Malaguarnera L, Cristaldi E, Lipari H, *et al.* Acquired immunity: immunosenescence and physical activity. *Eur Rev Aging Phys Act*, 2008; 5(2): 61-68
- Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans: a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp Gerontol*, 2002; 37(2-3): 293-299
- McLeod JD. Apoptotic capability in ageing T cells. *Mech Ageing Dev*, 2000; 121(1-3): 151-159
- Effros RB. Long-term immunological memory against viruses. *Mech Ageing Dev*, 2000; 121(1-3): 161-171
- Beverley PC, Grubeck-Loebenstein B. Is immune senescence reversible? *Vaccine*, 2000; 18(16): 1721-1724
- Krieger NR, Yin DP, Garrison Fathman C. CD4⁺ but not CD8⁺ cells are essential for allo-rejection. *J Exp Med*, 1996; 184(5): 2013-2018
- Shearer GM. Th1/Th2 changes in aging. *Mech Ageing Dev*, 1997; 94(1-3): 1-5
- Wing K, Suri-Payer E, Rudin A. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells from mouse to man. *Scand J Immunol*, 2005; 62(1): 11-15
- Sakaguchi S, Sakahashi T, Yamazaki S, *et al.* Immunologic self tolerance maintained by T-cell-mediated control of self reactive T cells: implications for autoimmunity and tumor immunity. *Microb Infect*, 2001; 3(11): 911-918
- Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol*, 2005; 6(4): 353-360
- Toda A, Piccirillo CA. Development and function of naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *J Leukoc Biol*, 2006; 80(3): 458-470
- Chattopadhyay S, Chakraborty NG, Mukherji B. Regulatory T cells and tumor immunity. *Cancer Immunol Immunother*, 2005; 54(12): 1153-1161
- Provinciali M, Argentati K, Tibaldi A. Efficacy of cancer gene therapy in aging: adenocarcinoma cells engineered 103 to release IL-2 are rejected but do not induce tumor specific immune memory in old mice. *Gene Ther*, 2000; 7(7): 624-632
- Trzonkowski P, Szmit E, Mysliwska J, *et al.* CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of CTL and NK cells in humans—impact of immunosenescence. *Clin Immunol*, 2006; 119(3): 307-316
- Colonna-Romano G, Equino A, Bulati M, *et al.* Impairment of gamma/delta T lymphocytes in elderly: implications for immunosenescence. *Exp Gerontol*, 2004; 39(10): 1439-1446
- Ferrarini M, Ferrero E, Dagna L, *et al.* Human T cells a non redundant system in the immune-surveillance against cancer. *Trends Immunol*, 2002; 23(1): 14-18
- Argentati K, Re F, Donnini A, *et al.* Numerical and functional alterations of circulating gamma delta T lymphocytes in aged people and centenarians. *J Leukoc Biol*, 2002; 72(1): 65-71
- Krishnaraj R. Senescence and cytokines modulate the NK cell expression. *Mech Ageing Dev*, 1997; 96(1-3): 89-101
- Borrego F, Alonso MC, Galiani MD, *et al.* NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people. *Exp Gerontol*, 1999; 34(2): 253-265
- Kutza J, Murasko DM. Age-associated decline in IL-2 and IL-12 induction of LAK cell activity of human PBMC samples. *Mech Ageing Dev*, 1996; 90(3): 209-222
- Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine*, 2000; 18(16): 1613-1620
- Bykovskaya SN, Abronina IF, Kupriyanova TA, *et al.* Down-regulation of LAK cell-mediated cytotoxicity: cancer and ageing. *Biomed Pharmacother*, 1990; 44(6): 333-238
- Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY, *et al.* Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood*, 1984; 63(3): 502-509
- Provinciali M, Di Stefano G, Fabris N. Evaluation of LAK cell development in young and old healthy humans. *Nat Immun*, 1995; 14(3): 134-144
- Mariani E, Pulsatelli L, Meneghetti A, *et al.* Different IL-8 production by T and NK lymphocytes in elderly subjects. *Mech Ageing Dev*, 2001; 122(13): 1383-1395
- Fabris N, Mocchegiani E, Provinciali M. Plasticity of neuro-endocrine-thymus interactions during aging. *Exp Gerontol*, 1997; 32(4-5): 415-429
- Imai K, Matsuyama S, Miyake S, *et al.* Natural cytotoxic activity

- of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*, 2000; 356 (9244): 1795 – 1799
- 31 Takeuchi H , Maehara Y , Tokunaga E , *et al.* Significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(2): 574 – 578
 - 32 Donnini A , Argentati K , Mancini R , *et al.* Phenotype antigen-presenting capacity , and migration of antigen-presenting cells in young and old age. *Exp Gerontol*, 2002; 37(8 – 9): 1097 – 112
 - 33 Carrard G , Bulteau AL , Petropoulos I , *et al.* Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002; 34(11): 1461 – 1474
 - 34 Mishto M , Santoro A , Bellavista E , *et al.* Immunoproteasomes and immunosenescence. *Ageing Res Rev*, 2003; 2(4): 419 – 432
 - 35 Meidenbauer N , Zippelius A , Pittet MJ , *et al.* High frequency of functionally active Melan-a-specific T cells in a patient with progressive immunoproteasome-deficient melanoma. *Cancer Res*, 2004; 64(17): 6319 – 6326
 - 36 Akira S , Takeda K , Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001; 2(8): 675 – 680
 - 37 Plowden J , Renshaw-Hoelscher M , Engleman C , *et al.* Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell*, 2004; 3(4): 161 – 167
 - 38 Castle S , Uyemura K , Wong W , *et al.* Evidence of enhanced type 2 immune response and impaired up-regulation of a type response in frail elderly nursing home residents. *Mech Ageing Dev*, 1997; 94 (1 – 3): 7 – 16
 - 39 Lio D , D'Anna C , Gervasi F , *et al.* Interleukin-12 release by mitogen-stimulated mononuclear cells in the elderly. *Mech Ageing Dev*, 1998; 102(2 – 3): 211 – 219
 - 40 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*, 1996; 105 (3): 544 – 550
 - 41 Sallusto F , Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med*, 1994; 179(4): 1109 – 1118
 - 42 Sadeghi HM , Schnelle JF , Thoma JK , *et al.* Phenotypic and functional characteristics of circulating monocytes of elderly persons. *Exp Gerontol*, 1999; 34(8): 959 – 970
 - 43 Ahluwalia N , Mastro AM , Ball R , *et al.* Cytokine production by stimulated mononuclear cells did not change with ageing in apparently healthy , well-nourished women. *Mech Ageing Dev*, 2001; 122(12): 1269 – 1279
 - 44 McLachlan JA , Serkin CD , Morrey KM , *et al.* Antitumoral properties of aged human monocytes. *J Immunol*, 1995; 154(2): 832 – 843
 - 45 Provinciali M , Smorlesi A. Immunoprevention and immunotherapy of cancer in ageing. *Cancer Immunol Immunother*, 2005; 54(2): 93 – 106
 - 46 Chatta GS , Andrews RG , Rodger E , *et al.* Hematopoietic progenitors and ageing: alterations in granulocytic precursors and responsiveness to recombinant human G-CSF , GM-CSF , and IL-3. *J Gerontol*, 1993; 48(5): M207 – M212