

## Veroudering van het adaptieve immuunsysteem

Aging of the adaptive immune system

K.S.M. van der Geest

### Samenvatting

Op 18 november 2015 promoveerde Niels van der Geest aan de Rijksuniversiteit Groningen op zijn proefschrift getiteld 'Aging of the adaptive immune system in health and aging-associated auto-immunity'. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie en het Vasculitis Expertise Centrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen onder begeleiding van prof. dr. A.M.H. Boots, dr. E. Brouwer, dr. W.H. Abdulahad en dr. B.J. Kroesen. Niels van der Geest is in opleiding tot reumatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen en verricht momenteel zijn vooropleiding interne geneeskunde in het Martini Ziekenhuis te Groningen.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:60-62)*

### Summary

On November 18, 2015, Kornelis (Niels) van der Geest defended his thesis, entitled 'Aging of the adaptive immune system in health and aging-associated auto-immunity' at the University of Groningen. His study was carried out at the department of Rheumatology and Clinical Immunology and Vasculitis Expertise Center of the University Medical Center Groningen under supervision of prof. dr. A.M.H. Boots, dr. E. Brouwer, dr. W.H. Abdulahad and dr. B.J. Kroesen. Niels van der Geest is a rheumatologist in training at the University Medical Center Groningen and currently works at the department of Internal Medicine in the Martini Hospital Groningen.

### Inleiding

Net als andere orgaansystemen in het menselijk lichaam, wordt ook het immuunsysteem beïnvloed door veroudering.<sup>1</sup> Deze veroudering gaat enerzijds gepaard met een verhoogde vatbaarheid voor infecties en kanker, en anderzijds met een toename van chronische inflammatoire aandoeningen. Een deel van dit verhoogde risico kan verklaard worden door het ontstaan van chronische, laaggradige inflammatie bij ouderen, ook wel 'inflammaging' genoemd.<sup>2</sup> Deze 'inflammaging' wordt gekenmerkt door een verhoogde activiteit van het aangeboren afweersysteem, dat onder andere de monocyt/macrofagen en neutrofiële granulocyten omvat. Uitingen hiervan zijn de verhoogde serumspiegels van

pro-inflammatoire cytokines bij veel ogenschijnlijk gezonde ouderen. Minder is bekend over de impact van veroudering op het adaptieve immuunsysteem, dat bestaat uit T-cellen en B-cellen. Om het effect van veroudering op het adaptieve immuunsysteem te onderzoeken, werd allereerst een longitudinaal cohort gevormd bestaande uit gezonde jonge en oude donoren (18-95 jaar). Ter vergelijking werd een cohort van ouderen met chronische inflammatoire aandoeningen opgezet. Vervolgens werden verschillende immuunparameters van het adaptieve immuunsysteem vergeleken tussen deze groepen.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. K.S.M. van der Geest, aios reumatologie, afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, e-mailadres: k.s.m.van.der.geest@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** B-cel, T-cel, veroudering

**Keywords:** aging, B cell, T cell

Ontvangen 28 januari 2016, geaccepteerd 18 maart 2016.

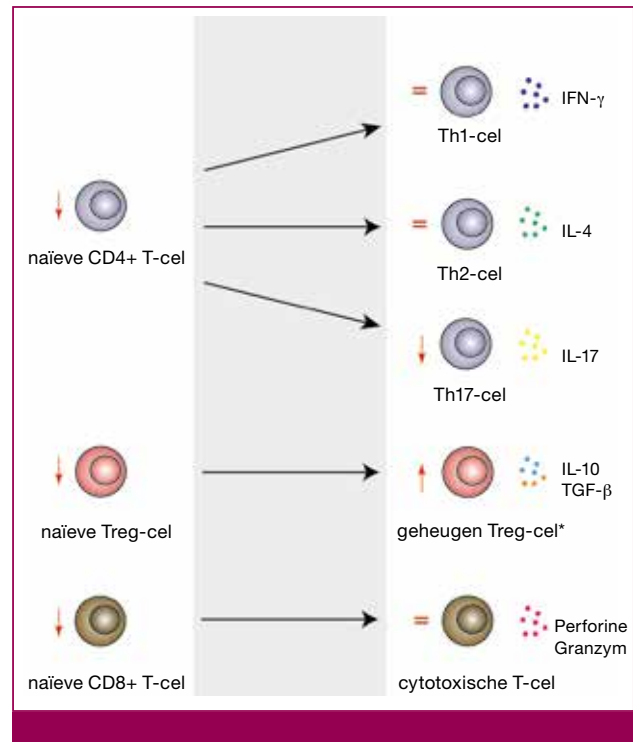
## Impact van veroudering op T-cellen

### *Naïeve T-celrepertoire*

Veroudering heeft een grote invloed op T-cellen. De productie van naïeve T-cellen neemt drastisch af na het 20<sup>e</sup> levensjaar. In dit proefschrift wordt beschreven dat er nog nauwelijks naïeve CD8<sup>+</sup>-T-cellen circuleren in het bloed van 80-jarigen. Dit is ongunstig, aangezien een groot en divers repertoire aan naïeve CD8<sup>+</sup>-T-cellen vereist is om te kunnen reageren op nieuwe virussen en tumorcellen. Lang werd gedacht dat deze afname van naïeve T-cellen bij ouderen mede wordt veroorzaakt door accumulatie van geheugen-T-cellen, die de ‘immunologisch ruimte’ van de naïeve T-cellen zouden innemen. In ons onderzoek werden hier echter geen aanwijzingen voor gevonden, aangezien het absolute aantal geheugen-T-cellen tamelijk stabiel bleef tussen de leeftijd van 18 en 95 jaar.<sup>3</sup> In tegenstelling tot de naïeve CD8<sup>+</sup>-T-cellen is bekend dat het aantal naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen slechts zeer beperkt afneemt bij ouderen. Recente onderzoeken wezen reeds uit dat naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen een lange levensduur van enkele jaren hebben en bovendien laaggradig prolifereren. Het was echter onduidelijk welke mechanismen bijdragen aan deze lange levensduur en laaggradige proliferatie. Ons onderzoek laat zien dat naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen via hun antigeenreceptor signalen ontvangen die hun overleving en celdeling bevorderen.<sup>4</sup> In de klassieke tekstboeken staat nog beschreven dat naïeve T-cellen anergisch worden, wanneer deze cellen via hun antigeenreceptor worden gestimuleerd zonder daarbij co-stimulatie te ontvangen. Dierstudies en enkele humane studies wezen er reeds op dat dit beeld genuanceerd dient te worden.<sup>5,6</sup> In het huidige proefschrift wordt nieuw bewijs getoond dat naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen bij mensen ondersteund worden in hun overleving en celdeling door zwakke herkenning van (vermoedelijk lichaams-eigen) anti-genen in de lymfeklieren en de milt. Deze signalen bleken te leiden tot het verschijnen van de interleukine (IL)-2-receptor op naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen van volwassenen. Deze naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen worden daardoor gevoelig voor IL-2, een cytokine dat ook de overleving en celdeling van geheugen-T-cellen bevordert. Deze effecten bleken uniek voor naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen, aangezien naïeve CD8<sup>+</sup>-T-cellen geen IL-2-receptor tot expressie brengen in de circulatie van volwassenen.

### *T-helpercellen en regulerende T-cellen*

Naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen die een antigeen herkennen, kunnen differentiëren tot een functionele T-helper (Th)-cel. Afhankelijk van de cytokines die aanwezig



**Figuur 1. Ontwikkeling van verschillende T-celpopulaties.** Het effect van veroudering op de frequentie van verschillende populaties T-cellen wordt aangeduid als rode pijl omhoog (toename), pijl omlaag (afname) of '=' (stabiel). De effectormoleculen van de verschillende typen T-helpercellen en cytotoxische T-cellen worden eveneens getoond. \* Zowel klassieke FOXP3-positieve Treg-cellen als IL-10-producerende Treg-cellen nemen toe met het ouder worden. IL=interleukine, Th-cel=T-helpercel, Treg-cel=regulerende T-cel.

zijn tijdens de differentiatie, kunnen de naïeve CD4<sup>+</sup>-T-cellen uitgroeien tot een pro-inflammatoire Th1-, Th2- of Th17-cel (zie *Figuur 1*). In het lichaam worden deze T-helpercellen in bedwang gehouden door zogenoemde regulerende T-cellen, met name door regulerende T-cellen die een geheugenfenotype hebben en naar dezelfde weefsels als de T-helpercellen kunnen migreren. Er was weinig bekend over het effect van veroudering op de balans tussen deze pro-inflammatoire en anti-inflammatoire T-celpopulaties. In dit proefschrift wordt aangetoond dat Th1- en Th2-cellen behouden blijven bij ouderen, terwijl het aantal Th17-cellen sterk afneemt.<sup>7</sup> De regulerende T-cellen bleken evenredig toe te nemen met de leeftijd. Dit laatste kan een gunstige ontwikkeling zijn die bijdraagt aan de demping van ‘inflammaging’ bij ouderen. Deze bevinding sluit aan bij eerdere studies waarin bleek dat succesvolle veroudering voldoende ‘anti-inflammaging’ vereist.<sup>2</sup> De toename van regulerende T-cellen kan echter ook een keerzijde hebben,

aangezien ouderen met de sterkste toename van regulerende T-cellen een verminderde respons vertoonden op influenzavaccinatie. Eerder was reeds beschreven dat regulerende T-cellen accumuleren in de huid van ouderen, waardoor 'delayed type hypersensitivity'-reacties ter plekke afnemen.<sup>8</sup> Veroudering verandert dus de balans tussen pro-inflammatoire en anti-inflammatoire T-cellen.

### Impact van veroudering op de cytokineproductie door B-cellen

Hoewel B-cellen bekend staan om de productie van antistoffen, kunnen ze ook pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cytokines afscheiden. Tot nu was niet bekend hoe deze laatste functie van B-cellen wordt beïnvloed door veroudering. In dit proefschrift werd derhalve ook het aantal B-cellen dat het pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  of anti-inflammatoire IL-10 kan produceren, onderzocht bij jongvolwassenen en ouderen.<sup>9</sup> Het aantal TNF- $\alpha$ -producerende B-cellen bleek tamelijk stabiel gedurende het ouder worden. Daarnaast waren er sterke aanwijzingen dat deze pro-inflammatoire B-cellen een rol spelen bij het ontstaan van chronische inflammatoire aandoeningen bij ouderen. Bij oudere patiënten met reuscelarteriitis en polymyalgia rheumatica zagen we dat de pro-inflammatoire B-cellen de weefsels in trekken gedurende actieve ziekte en snel terugkeren naar de circulatie bij het bereiken van remissie.<sup>10</sup> Bovendien bleken deze pro-inflammatoire B-cellen beduidend meer IL-6 te kunnen produceren bij patiënten dan bij gezonde ouderen. Daarentegen nam het aantal IL-10-producerende B-cellen sterk af met de leeftijd, terwijl deze anti-inflammatoire B-cellen niet moduleerden bij patiënten met reuscelarteriitis en polymyalgia rheumatica.<sup>9,10</sup> Veroudering verandert dus ook de balans tussen pro-inflammatoire en anti-inflammatoire B-cellen.

### Conclusie

Het adaptieve immuunsysteem ondergaat vele veranderingen gedurende het ouder worden. De balans

tussen pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cellen lijkt relevant voor het ontstaan van chronische inflammatoire aandoeningen op latere leeftijd.

### Referenties

1. Boots AM, Maier AB, Stinissen P, et al. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:604-13.
2. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
3. Wertheimer AM, Bennett MS, Park B, et al. Aging and cytomegalovirus infection differentially and jointly affect distinct circulating T cell subsets in humans. *J Immunol* 2014;192:2143-55.
4. van der Geest KS, Abdulahad WH, Teteloshvili N, et al. Low-affinity TCR engagement drives IL-2-dependent post-thymic maintenance of naive CD4+ T cells in aged humans. *Aging Cell* 2015;14:744-53.
5. Takada K, Jameson SC. Naive T cell homeostasis: From awareness of space to a sense of place. *Nat Rev Immunol* 2009;9:823-32.
6. Kimmig S, Przybylski GK, Schmidt CA, et al. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J Exp Med* 2002;195:789-94.
7. van der Geest KS, Abdulahad WH, Tete SM, et al. Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4+ T cells. *Exp Gerontol* 2014;60:190-6.
8. Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejic M, et al. Decreased TNF-alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during aging. *J Exp Med* 2009;206:1929-40.
9. van der Geest KS, Lorencetti PG, Abdulahad WH, et al. Aging-dependent decline of IL-10 producing B cells coincides with production of antinuclear antibodies but not rheumatoid factors. *Exp Gerontol* 2015;75:24-9.
10. van der Geest KS, Abdulahad WH, Chalan P, et al. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1927-38.