

## La responsabilità del sistema immunitario nella mortalità e nella longevità

Isabella Quinti, Sapienza Università di Roma, PO Medicina Interna, Responsabile Centro di Riferimento Immunodeficienze

### 1. I cambiamenti del sistema immunitario indotti dall'invecchiamento

L'età influisce sul sistema immunitario innato e adattivo. Entrambi i sessi hanno alterazioni nella frequenza e nell'attività dei diversi tipi di cellule immunitarie con l'età, come la diminuzione di vari tipi di globuli bianchi, comprese le cellule T (così chiamate perché maturano nella ghiandola del timo), monociti (formati nel midollo osseo), e cellule citotossiche (che uccidono le cellule danneggiate, infette o cancerose).

La perdita di cellule T e B è particolarmente importante poiché sono le cellule responsabili dell'identificazione di un agente patogeno estraneo e nell'indirizzare la risposta immunitaria adattativa per innescare una risposta immunitaria protettiva.

Fattori genetici, epigenetici, ormonali e ambientali contribuiscono alle differenze nella risposta immunitaria tra i due sessi.

In generale, le donne presentano risposte immunitarie innate e adattative più forti rispetto agli uomini. In particolare, le donne mostrano rispetto agli uomini una più efficace fagocitosi e un miglior meccanismo di presentazione antigenica, una più forte produzione di citochine infiammatorie, un numero più elevato di linfociti T CD4+ e livelli più alti di anticorpi circolanti. La più forte risposta immunitaria nelle donne, da un lato, sembra essere vantaggiosa, favorendo l'eliminazione degli organismi patogeni, ma, dall'altro, può essere dannosa causando malattie autoimmuni. Un'altra scoperta importante riguarda la frequenza delle cellule B. Le donne hanno mostrato minori cambiamenti legati all'età nelle cellule B rispetto agli uomini che hanno un declino nella funzione delle cellule B.

Le differenze nelle cellule del sistema immunitario tra uomini e donne sono più evidenti dopo i 65 anni. Le donne più anziane hanno cellule B e T più attive, generando una migliore resistenza a lungo termine a particolari agenti patogeni.

Al contrario, gli uomini più anziani hanno una migliore attività nel sistema immunitario innato – la forza di difesa non specifica ma a reazione più rapida (Márquez EJ, et al. [Sexual-dimorphism in human immune system aging](#). *Nature Communications*. 2020;11(1):751. doi: 10.1038/s41467-020-14396-9).

Nelle Figure 1 e 2 sono riportati le principali modifiche dell'immunità adattiva e dell'immunità umorale che avvengono con l'avanzare dell'età







Innate Immune Cells	Age-Associated Changes
Neutrophils 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreased phagocytosis</li> <li>- Decreased chemotaxis</li> <li>- Defective apoptosis function</li> </ul>
Macrophages 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreased antigen presentation</li> <li>- Decreased superoxide anion production</li> <li>- Defective phagocytosis</li> <li>- Decreased cytokine production</li> </ul>
NK cells 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced cytolytic potential</li> <li>- Decreased cytokine and chemokine production</li> <li>- Reduced CD1 expression in NKT cells</li> </ul>
Bridging innate and adaptive immunity	
DC 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced IFN production</li> <li>- Reduced expression of CD25 and ICAM-1 in mature MODCs</li> <li>- Reduction in lymphocyte cytotoxicity and greater migratory capacity of monocyte-macrophage derived APCs.</li> </ul>
Adaptive Immune Cells	
T Cells 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced development (Thymus atrophy). Reduced numbers of naïve CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells, and increased number of effector and memory CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells</li> <li>- Decline in CD8<sup>+</sup> T cell cytotoxicity and proliferation</li> <li>- Decline in CD4<sup>+</sup> function, less generation of Th subsets (Th1 and Th2)</li> </ul>
B cells 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced development. Reduced number of naïve B cells</li> <li>- Decrease in B cell responses to new antigens</li> <li>- Decreased diversity of B cell repertoires in elderly subjects</li> </ul>

Figura 1

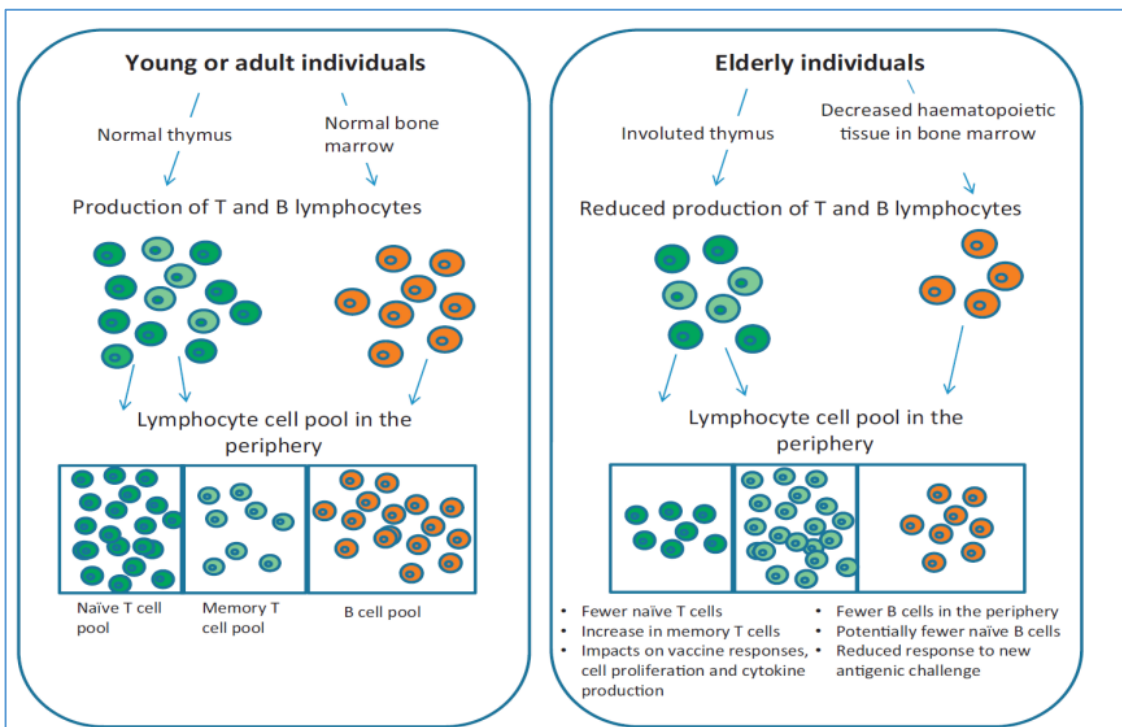
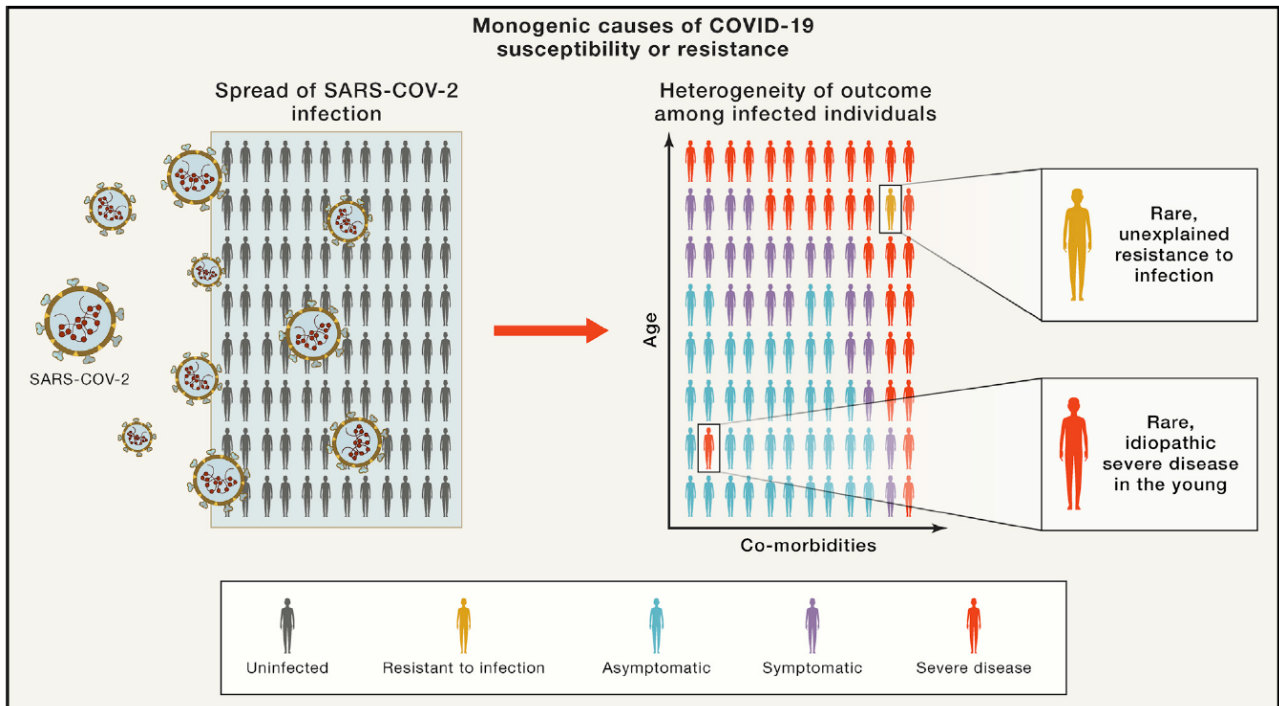


Figura 2

Studi recenti hanno dimostrato che il declino delle cellule delle cellule dell'immunità adattiva e innata è associato ad una maggiore gravità delle infezioni da COVID-19, soprattutto nei pazienti più anziani con maggior numero di co-morbidità (Casanova JL et al Cell. 2020 Jun 11;181(6):1194-1199 [www.covidhge.com](http://www.covidhge.com)).



## 2. L'invecchiamento e la risposta vaccinale

Invecchiando, anche il nostro sistema immunitario non risponde più in modo efficace alle vaccinazioni. Sappiamo che i vaccini sono il modo migliore per proteggere i pazienti anziani e fragili da malattie prevenibili. La vaccinazione protegge non solo dalle malattie in sé, ma anche dalle conseguenze pericolose che possono comportare. La vaccinazione di routine è importante per gli anziani poiché la protezione di alcuni vaccini può svanire nel tempo.

### I VACCINI FUNZIONANO PERCHÉ INDUCONO MEMORIA IMMUNOLOGICA

Molte vaccinazioni sono fondamentali per la prevenzione delle malattie infettive nella popolazione anziana. È importante però sottolineare che la definizione di "anziano" è oggi molto ampia e comprende stati di salute che vanno dall'ottimo al molto compromesso. In ogni caso, come dice il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019 «le vaccinazioni indicate per i soggetti al di sopra dei 65 anni trovano giustificazione e forte raccomandazione in tutti i possibili stati di salute del soggetto».

### Vaccino anti-pneumococcico

Si stima che ogni anno vengano ricoverati in ospedale circa 150.000 adulti con infezione pneumococcica. Lo pneumococco uccide migliaia di persone ogni anno, la maggior parte delle quali ha un'età pari o superiore a

65 anni. Gli adulti di età pari o superiore a 65 anni corrono un rischio 6 volte maggiore di sviluppare una polmonite pneumococcica rispetto agli adulti sani di età compresa tra 18 e 64 anni. I sintomi più comuni includono febbre alta, sudorazione eccessiva, tremori, brividi, tosse, difficoltà respiratorie, dolore toracico e mancanza di respiro.

È quindi importante offrire attivamente la vaccinazione con **vaccino pneumococcico coniugato** seguita da una dose di **vaccino polisaccaridico** (PCV+PPSV). La vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale, ma può pure essere somministrata indipendentemente, e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antiinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata, secondo le attuali indicazioni, in dose singola una sola volta nella vita.

Riguardo questo vaccino è importante considerare che bisogna porre attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini (induzione e richiamo), perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune.

### **Vaccino anti-influenzale**

L'influenza uccide ogni anno più di 18.000 anziani. Il 70%-85% dei decessi correlati all'influenza si verifica tra gli adulti di età pari o superiore a 65 anni. Inoltre anche il rischio di infarto negli anziani aumenta da 3 a 5 volte nelle prime 2 settimane di infezione influenzale e il rischio di ictus negli anziani aumenta di 2 o 3 volte nelle prime 2 settimane dall'infezione. Gli anziani che ricevono regolarmente il vaccino antinfluenzale sono meglio protetti contro i gravi sintomi che l'influenza può causare in quanto ad esempio, avere l'influenza aumenta il rischio di contrarre la malattia da pneumococco.

### **Vaccino anti-Herpes Zoster**

Una persona su 3 svilupperà l'herpes zoster nel corso della propria vita. Il rischio di contrarre l'herpes zoster aumenta con l'avanzare dell'età. L'herpes zoster può causare forti dolori che possono portare a ulteriori complicazioni nelle persone con un sistema immunitario indebolito. Quindi, va offerta anche la vaccinazione contro l'**Herpes zoster** che è in grado di ridurre significativamente l'incidenza dei casi di malattia e della nevralgia post-erpetica, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia. Il nuovo vaccino ricombinate è risultato efficace al 97% nel prevenire l'herpes zoster negli individui di età compresa tra 50 e 69 anni e al 91% negli adulti di età pari o superiore a 70 anni. Questo vaccino viene somministrato in due dosi a distanza di 6 mesi l'una dall'altra.

Ricordiamo infine che è opportuno somministrare periodicamente (ogni 10 anni) il vaccino anti difterite-tetano-pertosse.

### **Riferimenti bibliografici**

- Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023, March 23. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
- Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Immunization Schedule Summary. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/images/COVID19-vaccination-schedule-most-people.png>
- National Institute on Aging. Vaccinations and Older Adults. Bethesda, MD: National Institute of Health; 2022, June 14. <https://www.nia.nih.gov/health/vaccinations-older-adults>

- Tejada-Vera B, Kramarow EA. COVID-19 mortality in adults aged 65 and over: United States, 2020. NCHS Data Brief, no 446. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:121320>
- *Influenza and Older Adults*. (2019, September 4). National Foundation for Infectious Diseases. <https://www.nfid.org/infectious-diseases/influenza-and-older-adults/>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022, November 14). *Vaccine information statement*. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved March 26, 2023, from <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/current-vis.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019, October 30). *Pneumococcal polysaccharide vaccine information statement*. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved March 26, 2023, from <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/ppv.html>
- *Senior Immunizations*. Wwww.johnmuirhealth.com. <https://www.johnmuirhealth.com/health-education/health-wellness/Immunizations/senior-immunizations.html>