UNIVERSITY OF NAPLES FEDERICO II
Founded in 1224

CISI
CENTER FOR BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY RESEARCH
Founded in 2005

Center of Excellence CISI
Founded in 2016

63° CONGRESSO NAZIONALE SIGG
ROMA, 28 NOVEMBRE - 01 DICEMBRE 2018

IMMUNOSENESCENZA E MALATTIE CRONICHE ETÀ - CORRELATE

Arturo Genovese

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Centro Interdipartimentale di Scienze Immunologiche di Base e Cliniche (CISI)
Università degli Studi di Napoli
Federico II

Dichiarazione di Conflitto di Interessi

Disclosure Information

ARTURO GENOVESE

No Disclosure

Principali Teorie sull' Invecchiamento

Theory	Details
Biological theories	
Accumulation theory	Ageing is characterized by accumulation of aberrant materials
Advanced glycation theory	Ageing is characterized by accumulation of advanced glycation end products
Antagonistic pleiotropy theory	Genes with antagonistic pleiotropic effects may have benefiting effects early in life but detrimental effects in later age
Cellular theory	Ageing is characterized by cell senescence and telomere shortening
Circadian regulation theory	Ageing is characterized by an impairment and
[illegible]	[illegible] organism"
Evolutionary theory	Old people "sacrifice" themselves for group benefit; this theory is known (with some variants) also as population-benefit theory, group selection theory, kin selection theory, selfish gene theory, and evolvability theories ("ageing as an adaptive program")
Free radical theory	Free radicals interact with healthy molecules in a destructive way
Gene-controlling theory	A set of genes controls and finely tunes the ageing processes and events, in a complete, independent way
General imbalance theory	This theory postulates a general decline of body functions
Genetic/epigenetic theory	Genetic clocks (programmed cell death or apoptosis) and epigenetic clocks
Hayflick's limit	Ageing is explained at a cellular level, given that cells are not immortal but are characterized by a limited number of cell divisions
Immunological theory/ autoimmune theory	It is a programmed theory and postulates a programmed immunosenescence, leading to increased vulnerability and frailty

Theory	Details
Insulin resistance theory	Ageing is characterized by insulin resistance and impairment in glucose homeostasis
Integrative theory	Since many biological theories are conceptually overlapping, this theory aims at integrating some of them into a coherent framework
Membrane theory	Senescent cell membranes lose lipids and therefore ability to transfer chemicals, heat, electrical/ biophysical processes and other molecules, leading to toxic accumulation and reduced efficiency and functioning
Mitochondrial theory	Mitochondria lose their ability to produce and stock energy
Psychosocial theories	
Activity theory	Active engagement in social activities and leisure contribute to greater satisfaction and quality of life
Continuity theory	Old people continue the activities and leisure preferred in early life, adapting to new situations and stimuli using learned patterns and approaches
Cumulative advantage/ disadvantage theory	Inequalities become more pronounced during ageing ("the rich get richer and the poor get poorer")
Disengagement theory	Old people naturally withdraw from society
Ecological theory	Environmental resources can contribute to ageing – in a positive or negative sense
Gerotranscendence theory	Old people develop new ways of viewing and experiencing the world
Psychosocial stage theory	Generativity, ego-integration
Selective optimization with compensation theory	Selection of the most meaningful activities, strategic compensation of limitations for preserving involvement in a restricted number of preferred activities
Socioemotional selectivity theory	Activities are reduced to those most meaningful from a socioemotional point of view

Immunological theory/ autoimmune theory

It is a programmed theory and postulates a programmed immunosenescence, leading to increased vulnerability and frailty

Immunosenescenza

Si riferisce all'insieme dei cambiamenti che coinvolgono le diverse componenti del sistema immunitario:

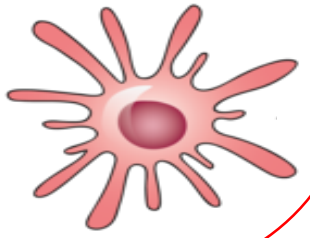
- Cellule del sistema immunitario
- Il microambiente degli organi linfoidi
- Fattori circolanti responsabili dell'omeostasi del sistema immunitario (citochine, chemochine ed altri fattori solubili)

Effetti dell'Immunosenescenza sulle Cellule del Sistema Immunitario

Immunità innata

Immunità adattiva

Cellula dendritica



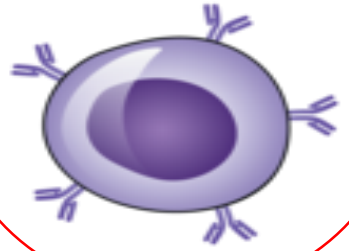
Uptake di antigeni

Maturazione e migrazione

Espressione molecole costimolatorie

Produzione citochinica

Linfocita B



Riduzione del fattore di crescita BlyS:

Linfociti B naive

Linfociti B Memory

Linfociti B della zona marginale autoreattivi

Neutrofilo

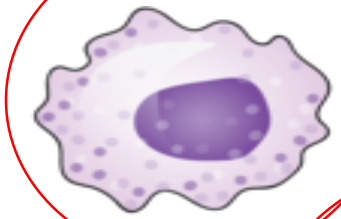
Signalling citochinico

Produzione ROS

Fagocitosi

IMMUNOSENESCENZA

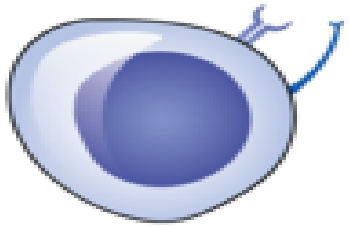
Macrofago



Fagocitosi

Risposta ai PAMPs

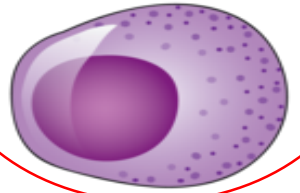
Linfocita T



Capacità proliferativa

Repertorio recettoriale

Cellula Natural Killer



Migrazione

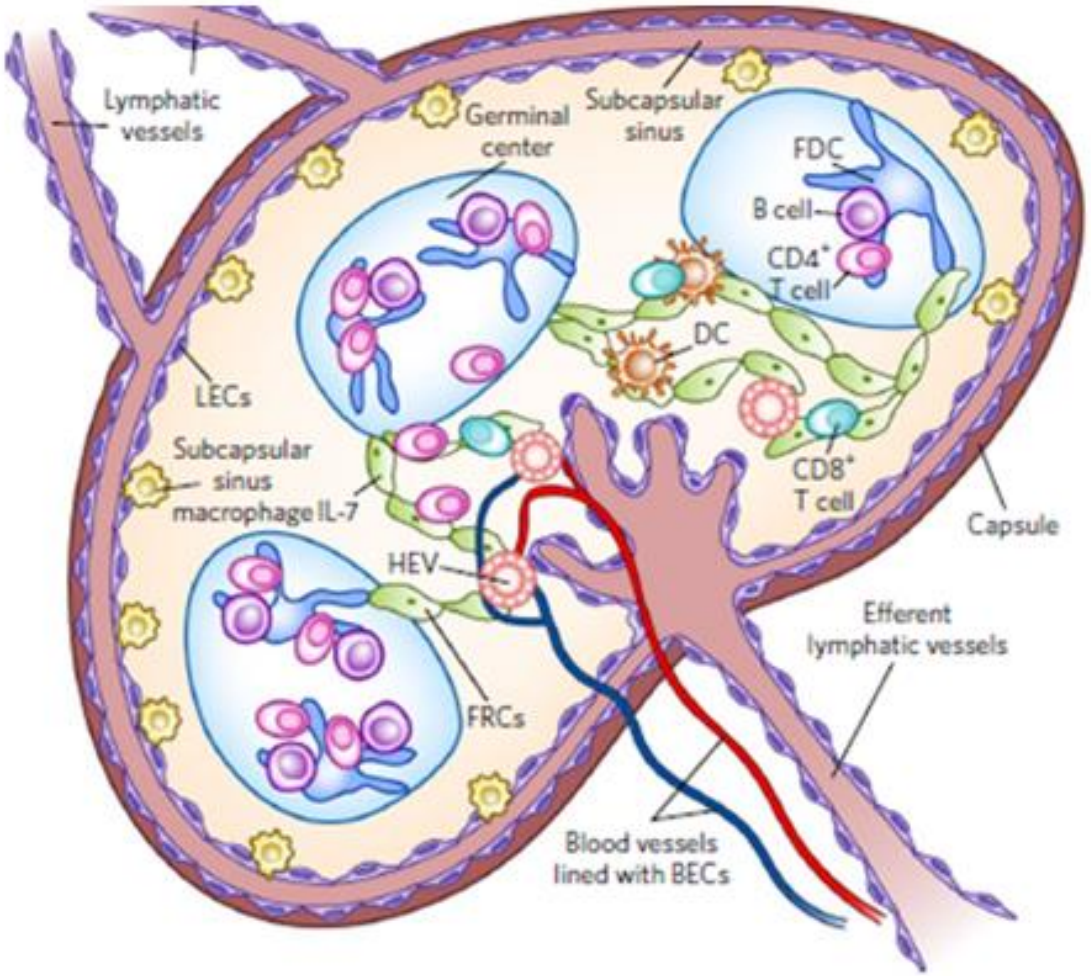
Attività citotossica

Secrezione di citochine

Invecchiamento e Linfociti B

- Ridotta avidità degli anticorpi che si associa alla diminuita protezione anticorpo-mediata
- Differenziazione dei linfociti B naive verso i linfociti memory (deficit di BlyS)
- Difetto intrinseco dei linfociti B dovuto a invecchiamento o ad alterazioni microambientali nei linfonodi

Struttura dei Linfonodi e Invecchiamento



FIBROBLASTIC RETICULAR CELLS

FRC
-Reduced and altered in aging LN (ref. 39)

LYMPHATIC ENDOTHELIAL CELLS

LECs
-LECs decrease numerically by 30-40% (H. Thompson, personal communication)

HIGH ENDOTHELIAL VENULES

HEVs
-Impaired T cell diapedesis (ref. 49)

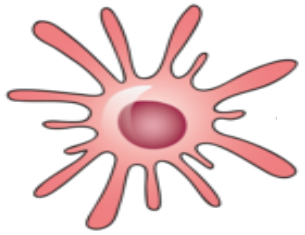
NATURE IMMUNOLOGY: 19, 10, 2018

Effetti dell'Immunosenescenza sulle Cellule del Sistema Immunitario

Immunità innata

Immunità adattiva

Cellula dendritica



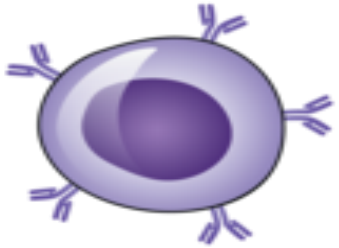
Uptake di antigeni

Maturazione e migrazione

Espressione molecole costimolatorie

Produzione citochinica

Linfocita B



Riduzione del fattore di crescita BlyS:

Linfociti B naive

Linfociti B Memory

Linfociti B della zona marginale autoreattivi

Neutrofilo

Signalling citochinico

Produzione ROS

Fagocitosi

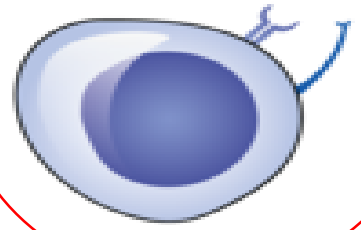
IMMUNOSENESCENZA

Macrofago

Fagocitosi

Risposta ai PAMPs

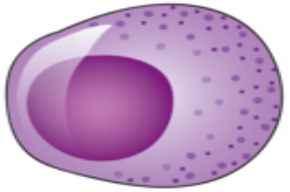
Linfocita T



Capacità proliferativa

Repertorio recettoriale

Cellula Natural Killer



Migrazione

Attività citotossica

Secrezione di citochine

Invecchiamento e Linfociti T

- Involuzione timica (15%)
- Perdita del CD28 (molecola responsabile dell'attivazione)
- Incremento dei linfociti T memory
- Espansione del subset Th17

Invecchiamento e Mediatori Solubili: “Inflamm-aging”

Condizione “pro-infiammatoria” di basso grado e persistente che può contribuire allo sviluppo di infezioni, patologie croniche e di neoplasie

Possibili Fattori Responsabili di "Inflamm-aging"

- Secrezione di citochine pro-infiammatorie dal tessuto adiposo
- Passaggio di microrganismi attraverso un'aumentata permeabilità della parete intestinale
- Attivazione dei linfociti T per infezioni persistenti

Malattie neurodegenerative

Asma

Cancro

Diabete

Immunodeficienze

BPCO

IMMUNOSENESCENZA

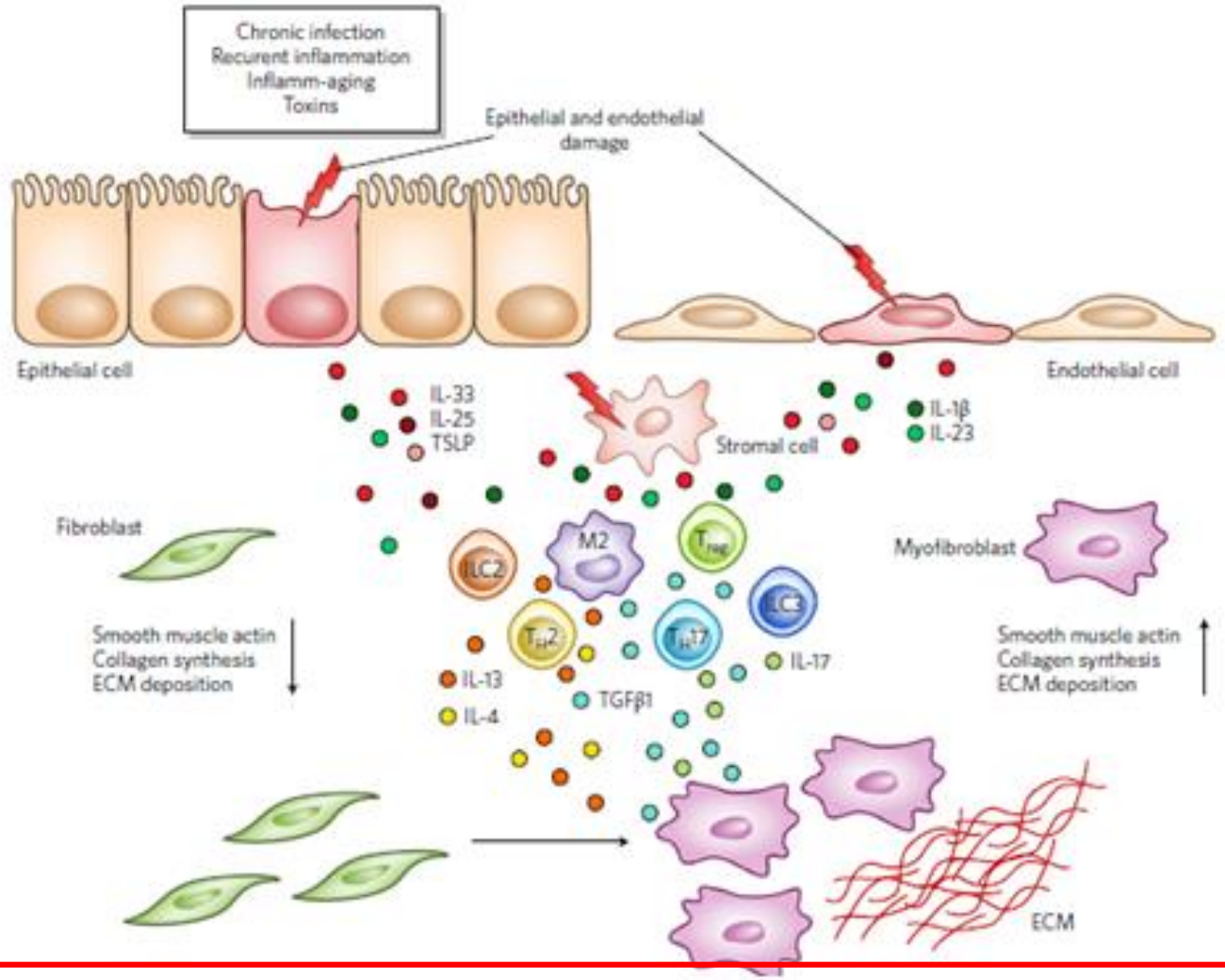
Infezioni

Arterite a cellule giganti

Patologie cardiovascolari

Infiammazione

“Inflamm-aging” ha un Ruolo nella Fibrosi Tissutale



NATURE IMMUNOLOGY: 19, 10, 2018.

Asma nell' Anziano

«Late Onset Asthma»

Si riferisce all'insorgenza dei sintomi dell'asma (*tosse, sibili e dispnea*) in pazienti di età uguale o superiore ai 60 anni

Diagnosi

Asma

- Sintomi tipici
- Esame spirometrico
- Dimostrazione della reversibilità della limitazione ai flussi aerei tramite broncodilatatori e corticosteroidi
- Iperreattività bronchiale
- Variabilità della funzione polmonare durante l'arco della giornata (misurata tramite PEF)

***Late Onset* Asma**

- Sintomi atipici o alterata percezione degli stessi
- Esame spirometrico di difficile esecuzione per decadimento cognitivo
- Perdita della reversibilità per le modifiche strutturali cui va incontro il polmone nell'anziano
- Comorbidità

Comorbidità e Asma *Late Onset*

- Scompenso cardiaco congestizio
- BPCO
- Cardiopatia ischemica
- Obesità
- Reflusso gastroesofageo
- Embolia Polmonare
- Tumori dell'apparato respiratorio
- Disfunzione laringea

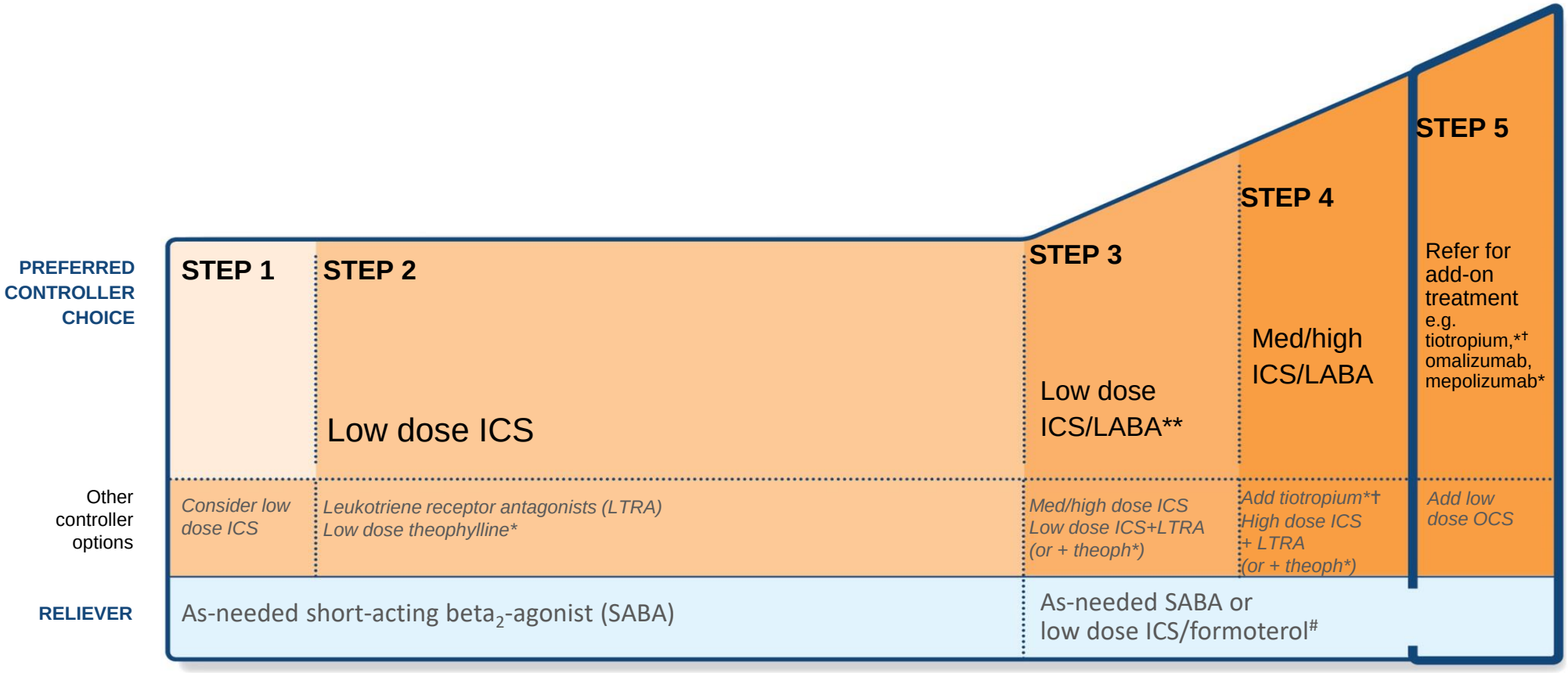
Asma *Late Onset* e BPCO: Diagnosi Differenziale

	Asma	BPCO
Sintomi	Dispnea notturna parossistica e wheezing	Dispnea da sforzo, tosse cronica ed espettorato
Storia clinica	Storia di asma ed atopia	Storia di tabagismo di oltre 10 pacchi l'anno
DLCO	Nella norma	Ridotta
Esame citologico dell'espettorato	Prevalente infiammazione eosinofilica delle vie aeree (Th2-high asthma)	Prevalente infiammazione neutrofilica delle vie aeree (Th2-low asthma)
Livelli di Ossido nitrico esalato	Elevati	Normali
Efficacia dei farmaci	LABA	LAMA
HRTC	Nella norma	Aree a bassa attenuazione

Late Onset Asma : Terapia

- ICS a basse dosi
- ICS+ LABA in caso di mancato controllo
- ICS+ Anti-Leucotrieni (buono il profilo di sicurezza, buona la compliance)
- Anticorpi Monoclonali (Anti-IgE, Anti-IL-5, Anti-IL-4Rα, etc.

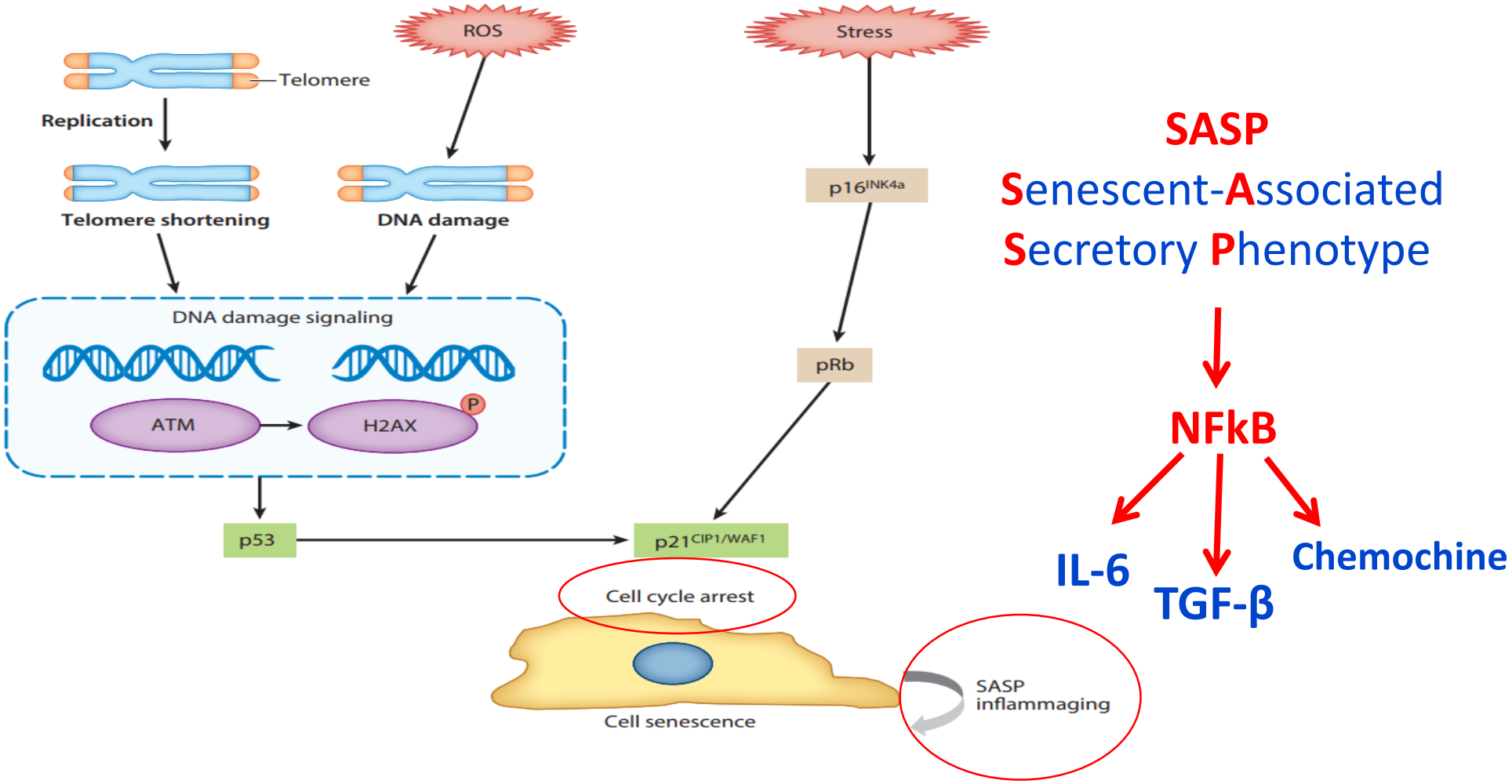
Terapia della *Late Onset* Asma



Late Onset Asma: Terapia

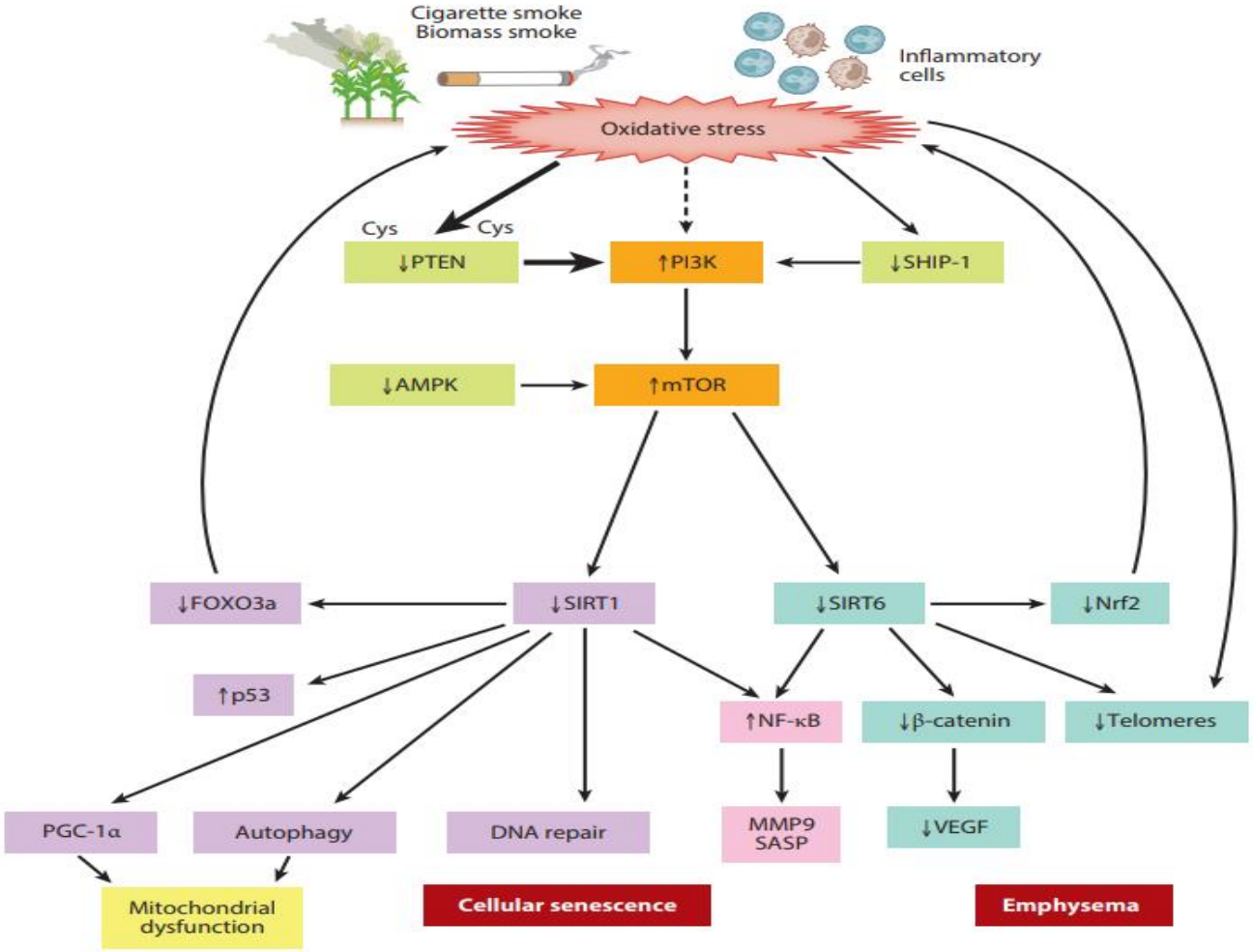
	pMDI	pMDI with holding chamber	DPI
Decreased peak inspiratory flow	✓	✓	⊘
Impaired cognition	?	?	?
Decreased manual dexterity	⊘	?	?
Decreased press and breathe coordination	⊘	✓	✓

Marcatori di Accelerato Invecchiamento Identificati nelle Cellule dei Pazienti con BPCO



Barnes *et al.* Annu. Rev. Physiol. 79: 517, 2017

Meccanismi di Senescenza Cellulare



Barnes *et al.* Annu. Rev. Physiol. 79: 517, 2017

Cefalea

VES

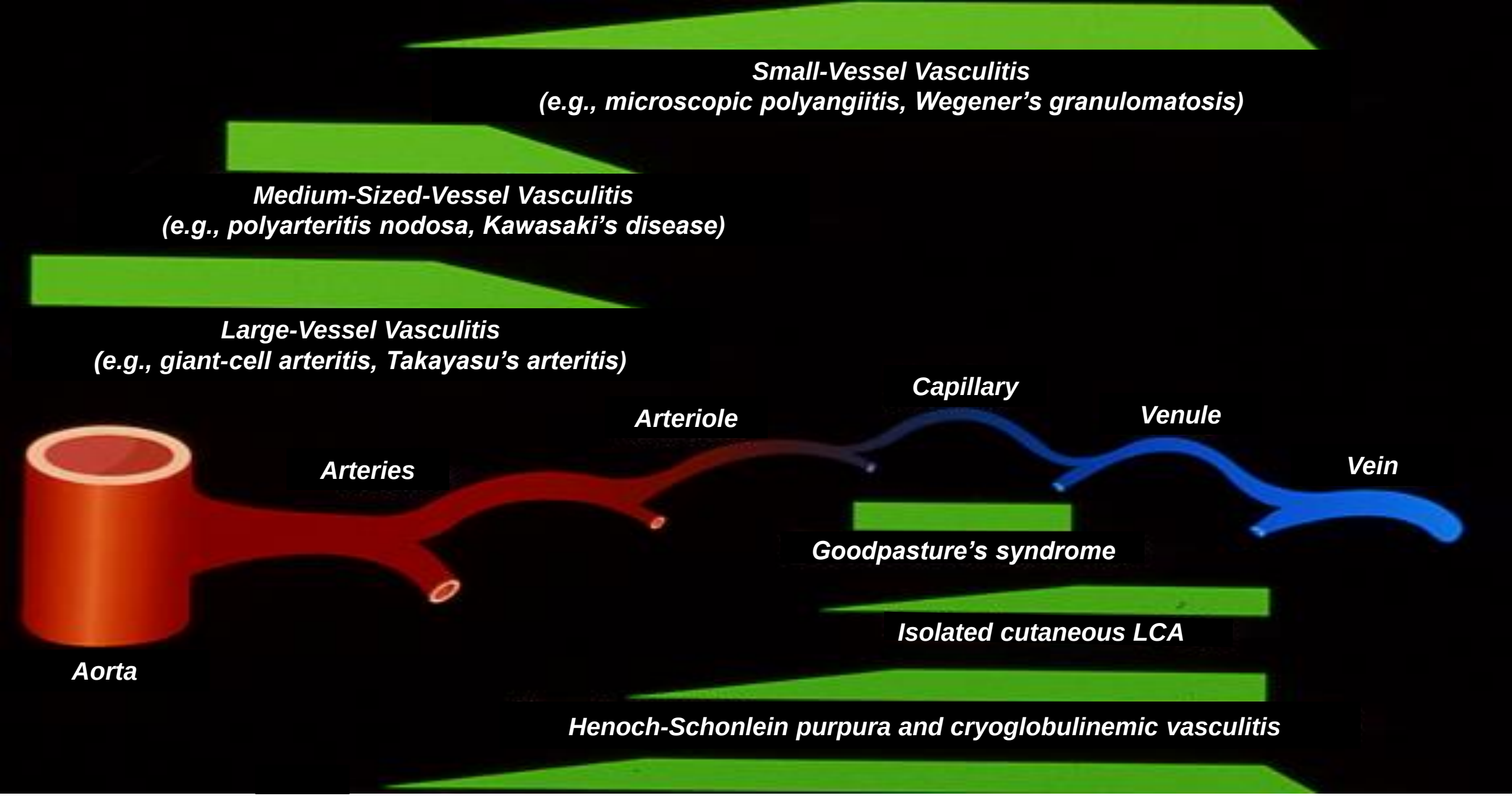
PCR

Istologia

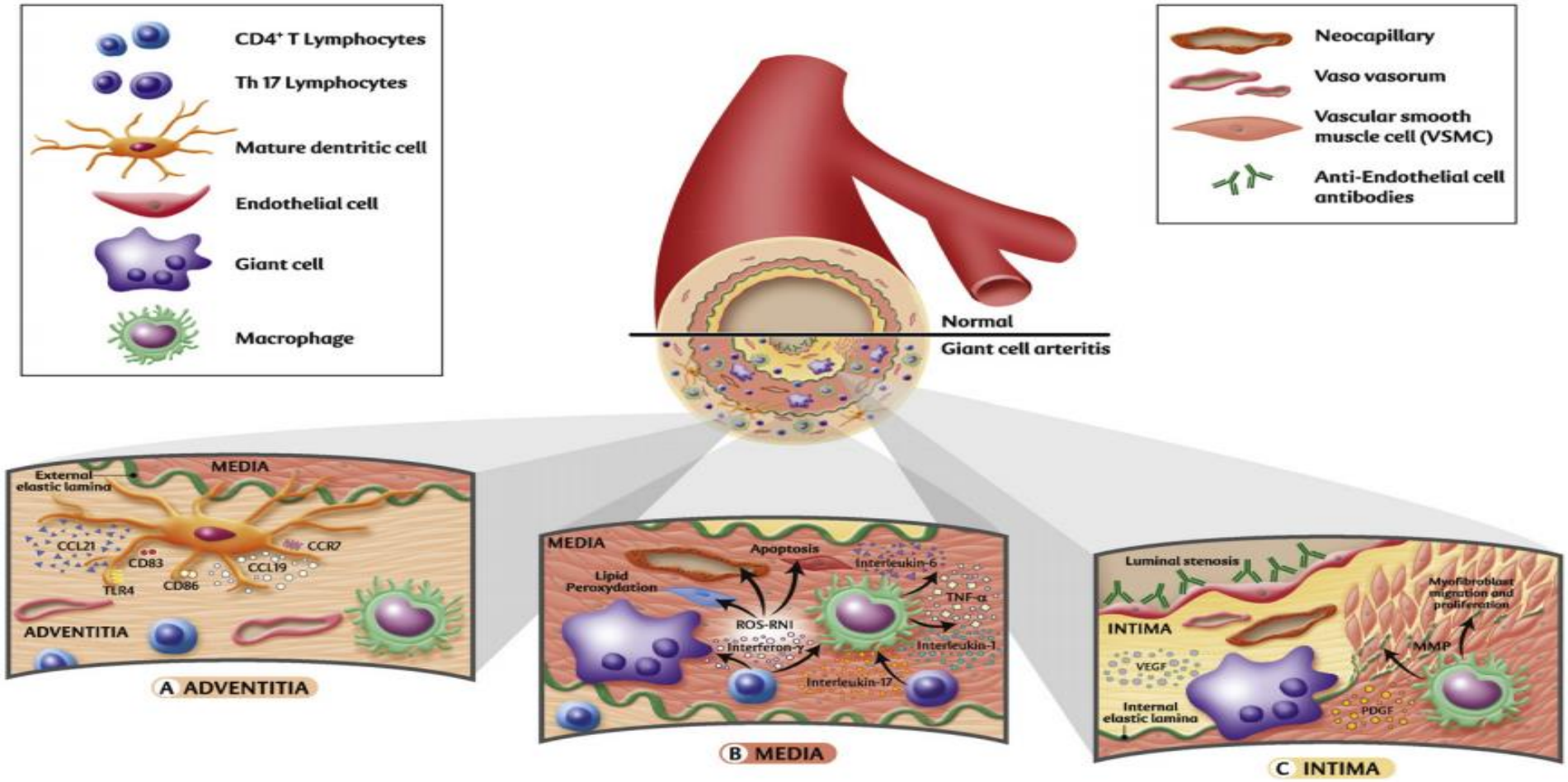
Claudicatio

Età

Visus

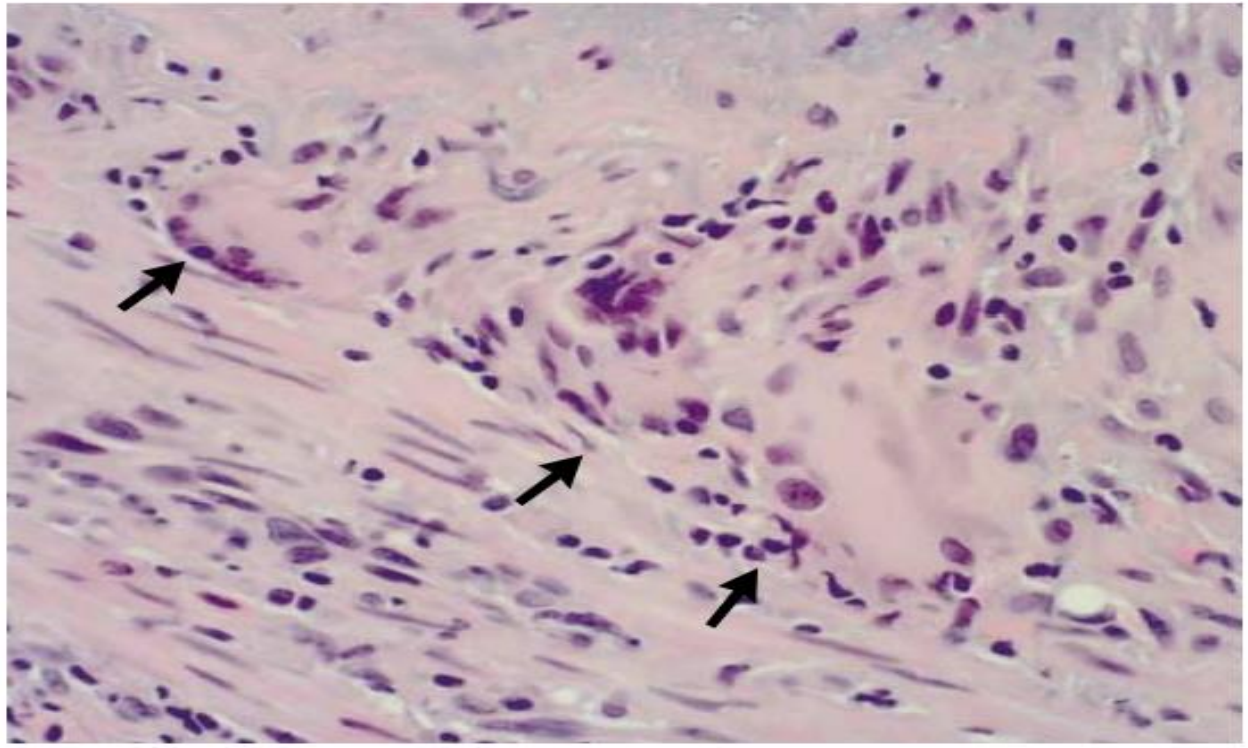

Small-Vessel Vasculitis
(e.g., microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis)
Medium-Sized-Vessel Vasculitis
(e.g., polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease)
Large-Vessel Vasculitis
(e.g., giant-cell arteritis, Takayasu's arteritis)
Capillary
Arteriole
Venule
Arteries
Vein
Goodpasture's syndrome
Isolated cutaneous LCA
Aorta
Henoch-Schonlein purpura and cryoglobulinemic vasculitis

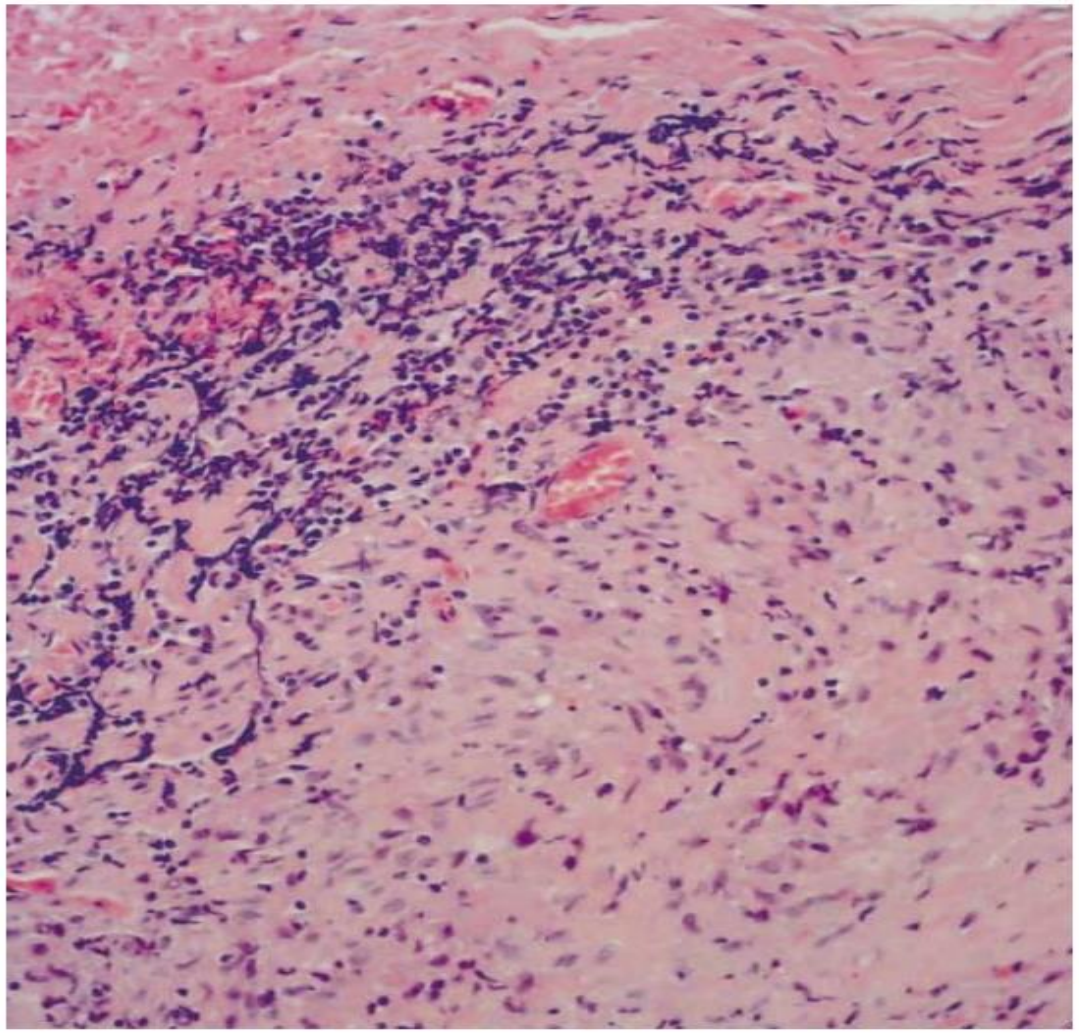
Arterite a Cellule Giganti: Patogenesi



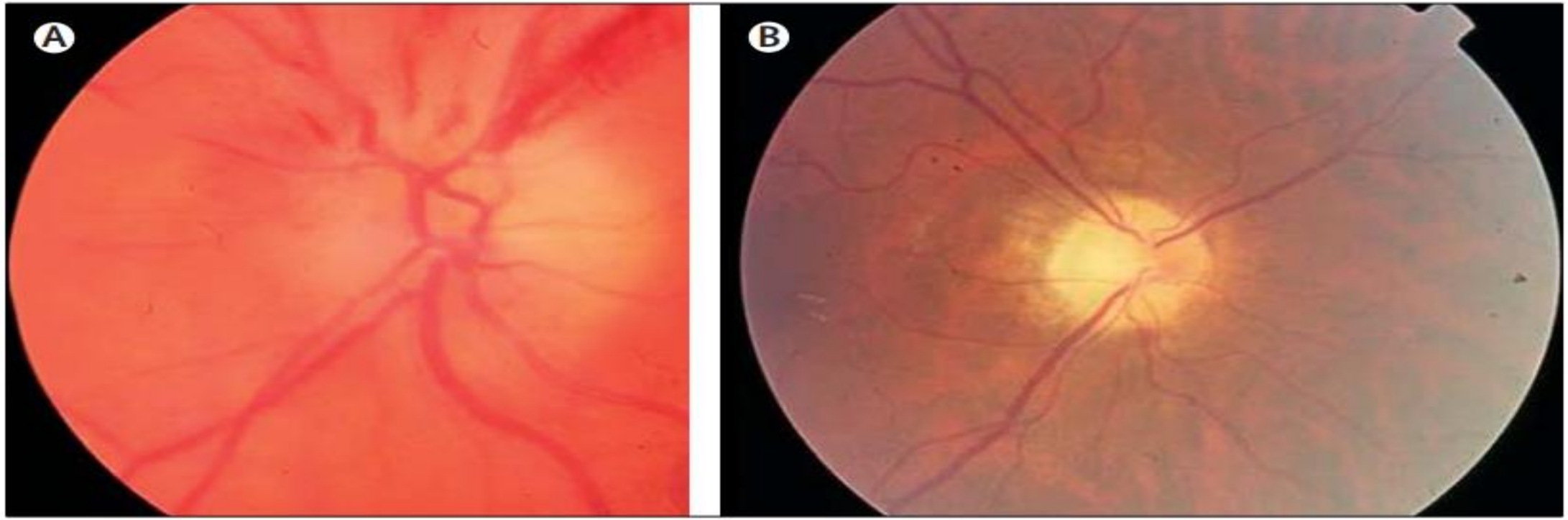
Ly *et al.* Autoimmunity Reviews. 9: 635, 2010

Arterite a Cellule Giganti: Reperto Istologico





Arterite a Cellule Giganti: Fondo Oculare



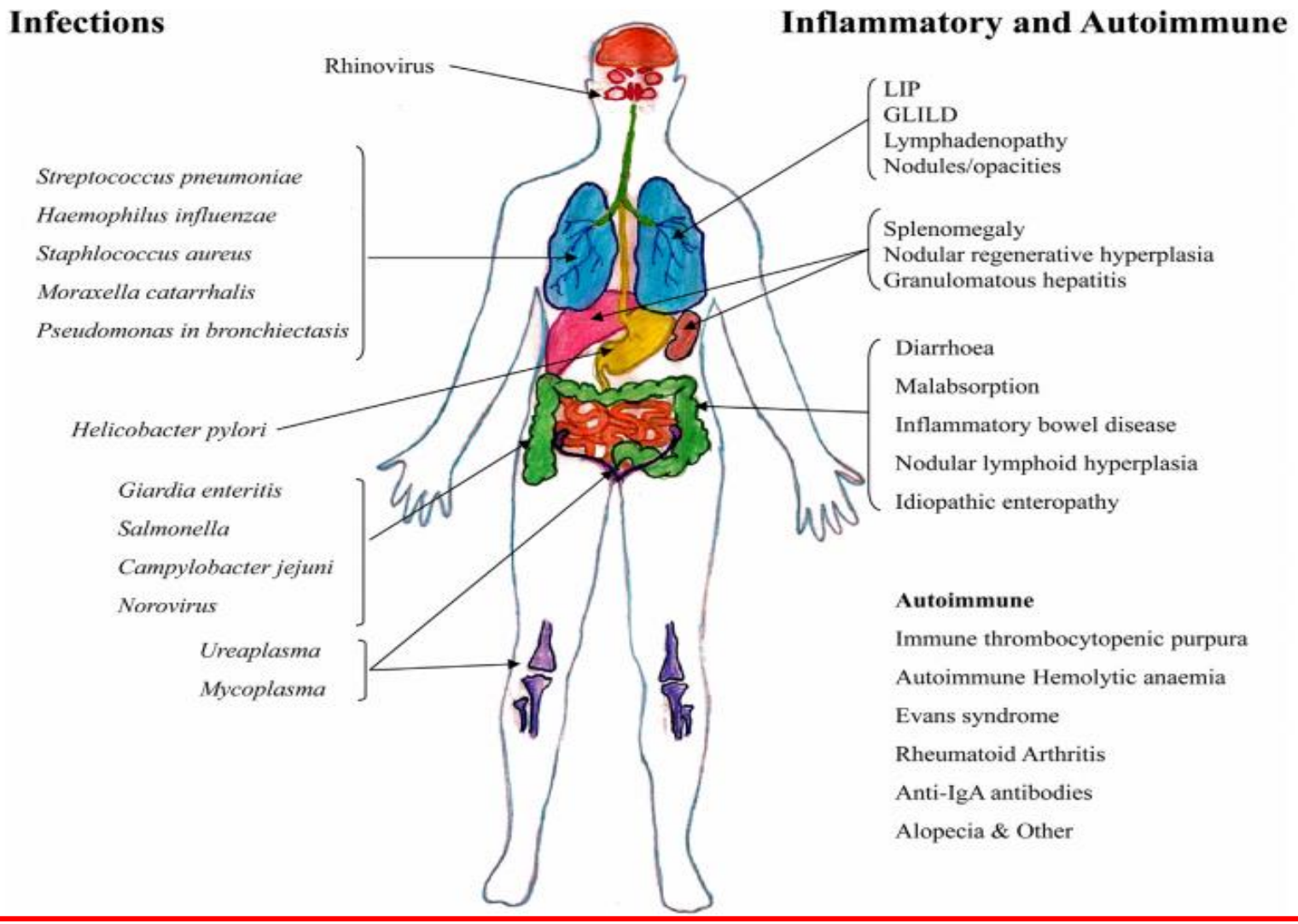
Immunodeficienza Comune Variabile (CVID)

- Immunodeficienza primitiva caratterizzata dalla riduzione di almeno due deviazioni standard dei livelli sierici di IgG e IgA ed una ridotta o assente produzione anticorpale in risposta ai patogeni

- Prevalenza: 1:10,000/1:50,000

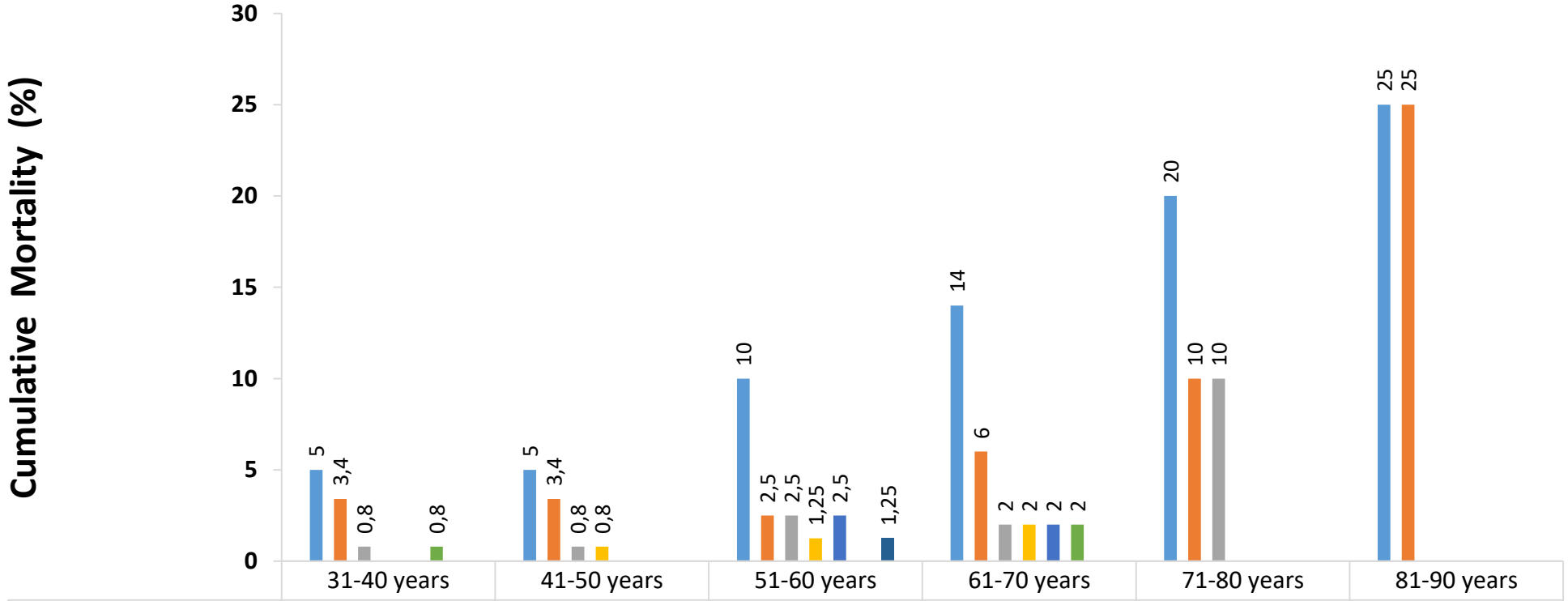
- Background genetico eterogeneo: solo 2-10% di forme monogeniche

Manifestazioni Cliniche della CVID



Jolles *et al.* JACI Pract. 2013

Mortalità in una Coorte di 120 Pazienti Affetti da Immunodeficienza Comune Variabile per Intervalli di Età



	31-40 years	41-50 years	51-60 years	61-70 years	71-80 years	81-90 years
Cumulative mortality	5	5	10	14	20	25
Solid Tumors	3,4	3,4	2,5	6	10	25
Lymphoma	0,8	0,8	2,5	2	10	
Chronic lung disease		0,8	1,25	2		
Infections			2,5	2		
Autoimmune diseases	0,8			2		
Cardiovascular disease			1,25			

IMMUNOSENESCENZA

Perdita di efficacia del sistema immunitario

Ridotta risposta immune a nuovi antigeni

Malattie infiammatorie croniche

Aumentata suscettibilità alle infezioni

Tendenza all'aumento dell'autoimmunità

Aumento del background infiammatorio

UNIVERSITY OF NAPLES FEDERICO II
Founded in 1224

CENTER FOR BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY RESEARCH
Founded in 2005

Founded in 2016

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica

Dott.ssa Letizia Barbieri

Dott.ssa Emanuela Morelli

Dott. Antonio Pecoraro

U.O.C. Medicina Interna e Immunologia Clinica

A.O.U. Federico II

Napoli