

Inflamm-aging: ένας βασικός μηχανισμός γήρανσης

Δημήτρης Καρόκης
Ρευματολόγος, Πάτρα

Βόλος, 1/11/2020

Σύγκρουση συμφερόντων

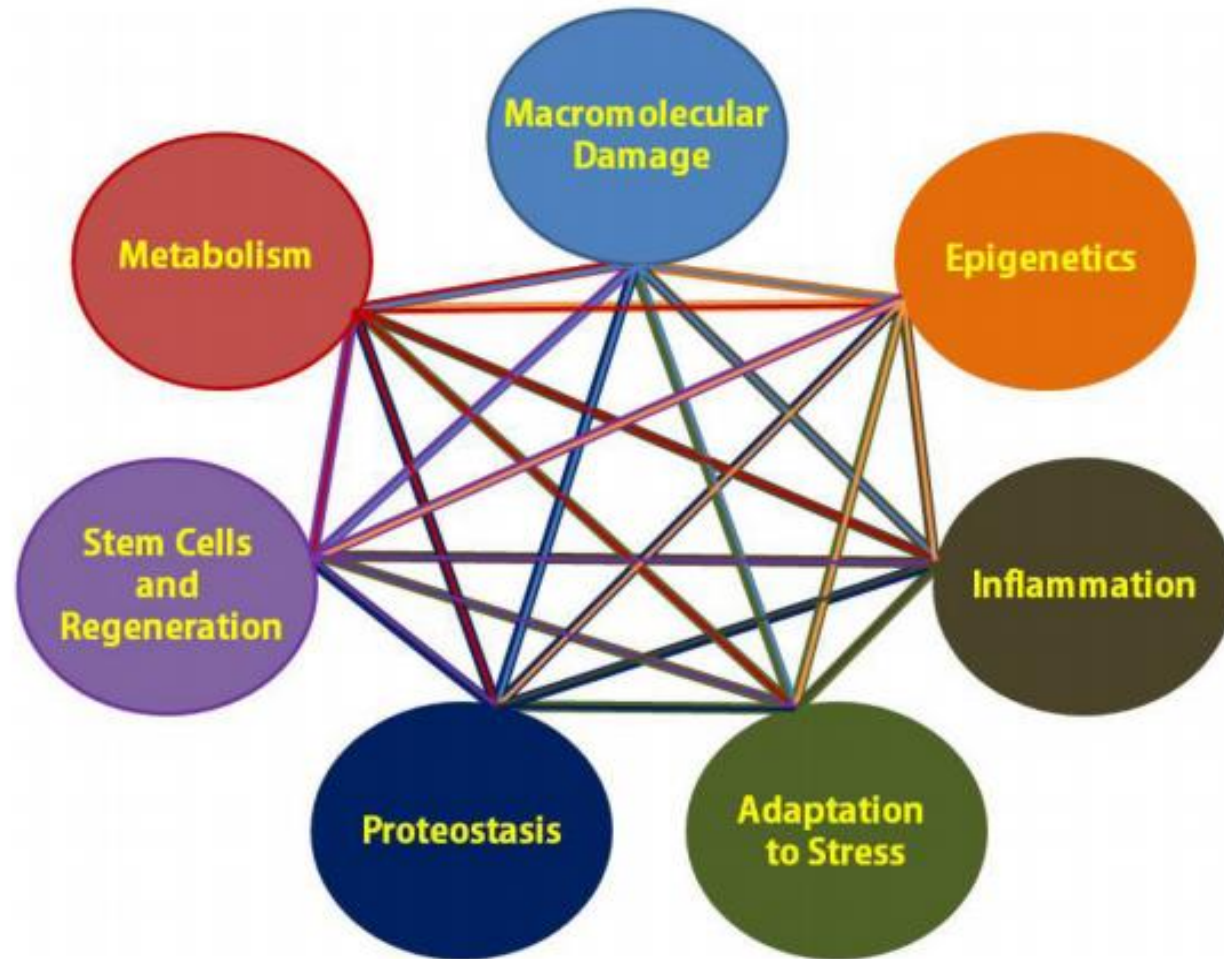
Conflict of interest

- Καμμία για αυτήν την παρουσίαση

Γήρανση

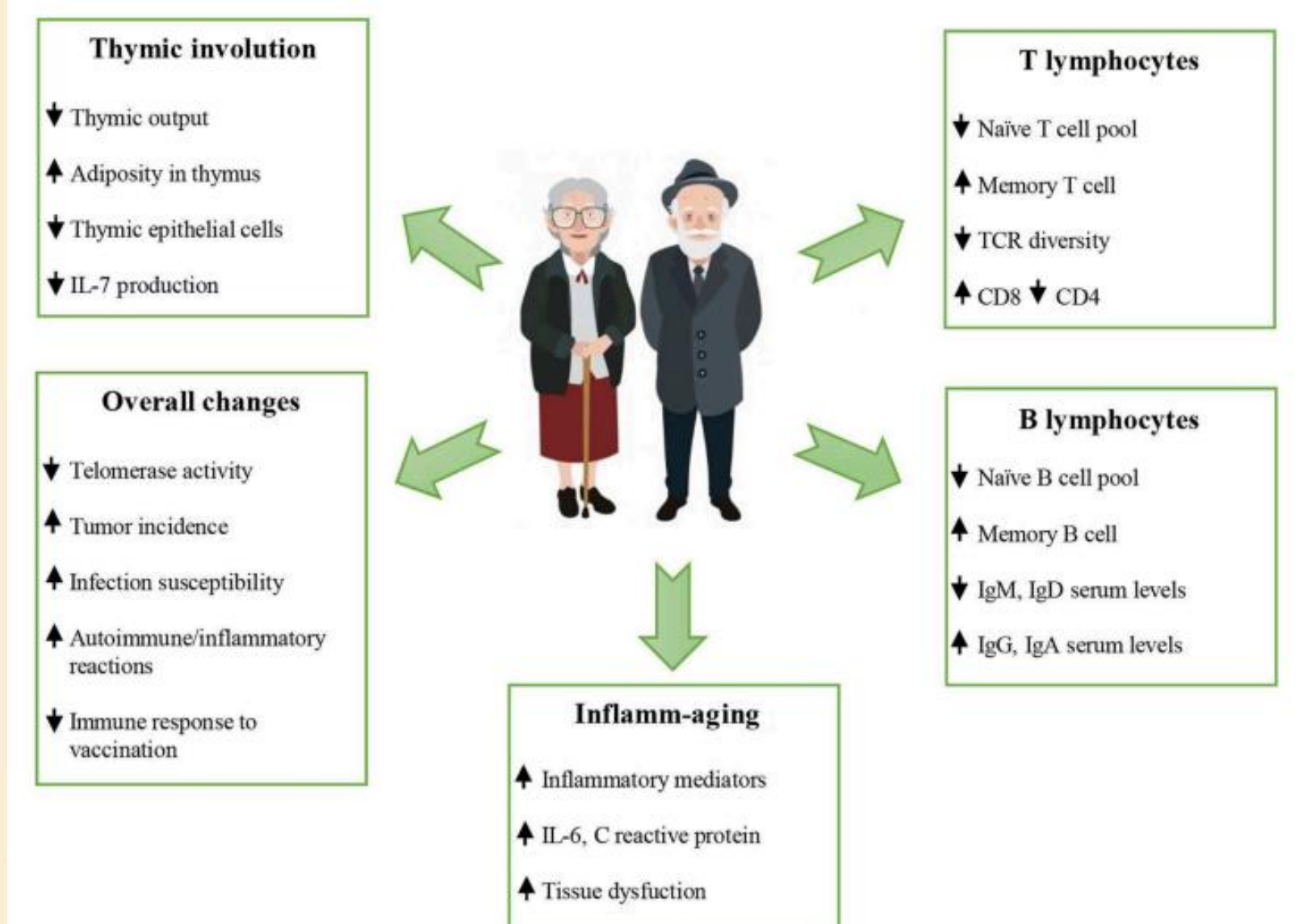
- Φυσιολογική βιολογική διαδικασία
- Σωματική και πνευματική κατάρπτωση
- Αύξηση προσδόκιμου ζωής και αριθμού ηλικιωμένων (>65) (1.5 δις το 2050)
- 1990: 6%, 2019: 9%, 2050: 16% (est)
- Δείκτης ιατρικής/κοινωνικής/οικονομικής ανάπτυξης, αλλά και επιβάρυνση συστημάτων υγείας λόγω πολλαπλών ασθενειών του γήρατος
- Ευθραυστότητα
- Δεν γερνούν όλοι το ίδιο

The seven pillars of aging

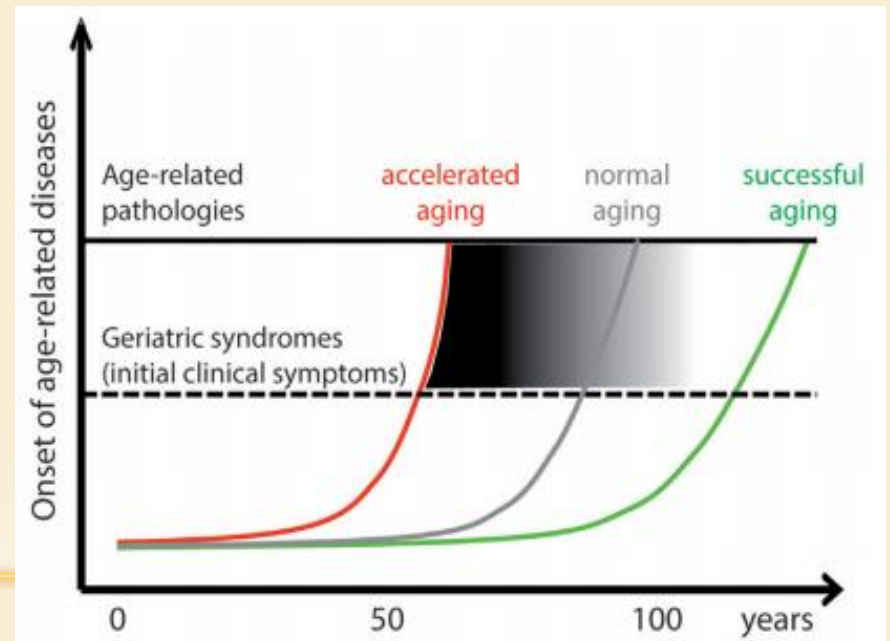
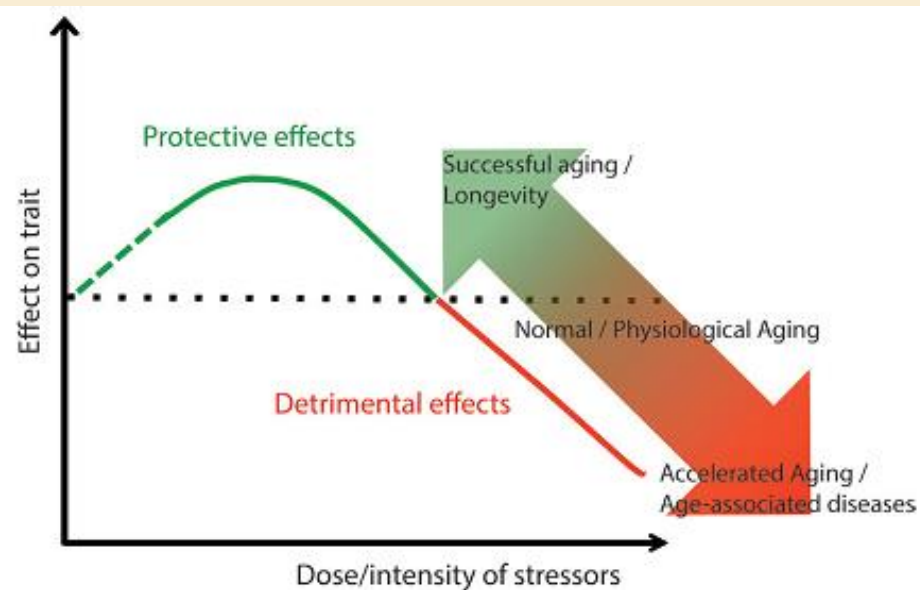


Kennedy et al, Cell. 2014 November 6; 159(4): 709–713

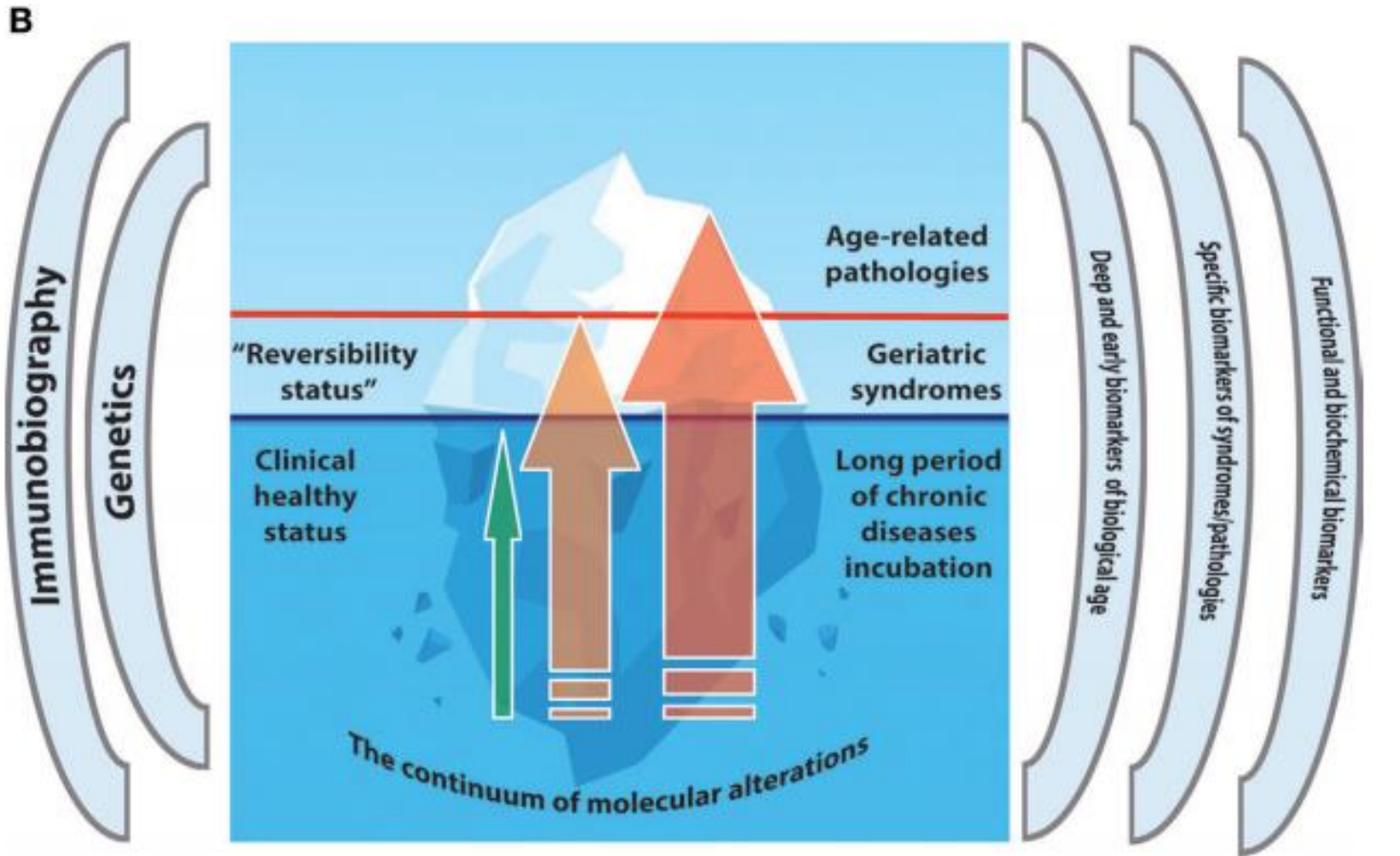
Γήρανση



Δεν γερνάμε όλοι το ίδιο...



Δεν γερνάμε όλοι το ίδιο...





Cardiovascular diseases

- Atherosclerosis
- Hypertension
- Cardiac failure



Articular damage

- Osteoporosis
- Osteoarthritis
- Arthritis



Metabolic diseases

- Type II diabetes
- Metabolic syndrome
- Obesity



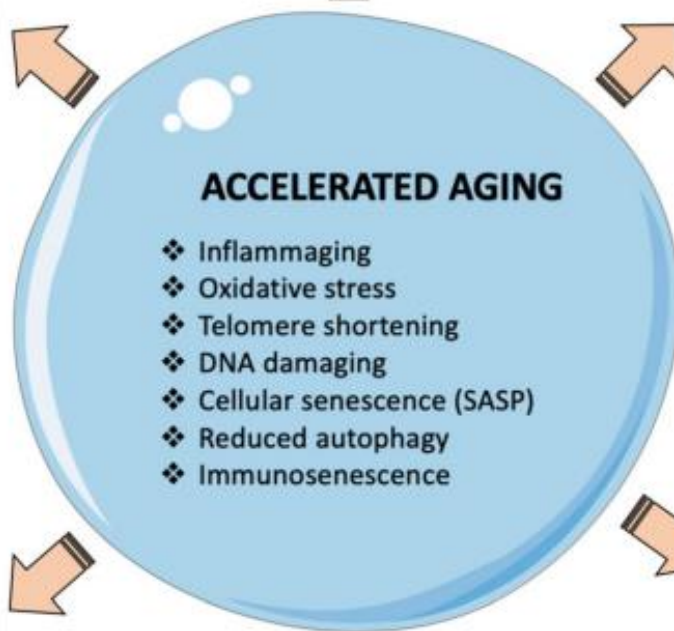
Cancers

- Carcinoma
- Melanoma
- Breast cancer



Neurological diseases

- Alzheimer's disease
- Parkinson's disease
- Depression



ACCELERATED AGING

- ❖ Inflammaging
- ❖ Oxidative stress
- ❖ Telomere shortening
- ❖ DNA damaging
- ❖ Cellular senescence (SASP)
- ❖ Reduced autophagy
- ❖ Immunosenescence

ANNALS *of* THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence

CLAUDIO FRANCESCHI ✉, MASSIMILIANO BONAFÈ, SILVANA VALENSIN, FABIOLA OLIVIERI, MARIA DE
LUCA, ENZO OTTAVIANI, GIOVANNA DE BENEDICTIS

First published: 25 January 2006 | <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x> | Citations: 1,847

Το γηράσκον ανοσολογικό σύστημα

- **Ανοσογήρανση** (immunosenescence):
 - λοιμώξεις, καρκινογένεση, μη ανταπόκριση στους εμβολιασμούς
- **Φλεγμονογήρανση** (inflammaging):
 - αυξημένη αυτοδραστικότητα, χρόνια συστηματική low-grade φλεγμονή

Γήρανση: αλλαγές στην έμφυτη ανοσία

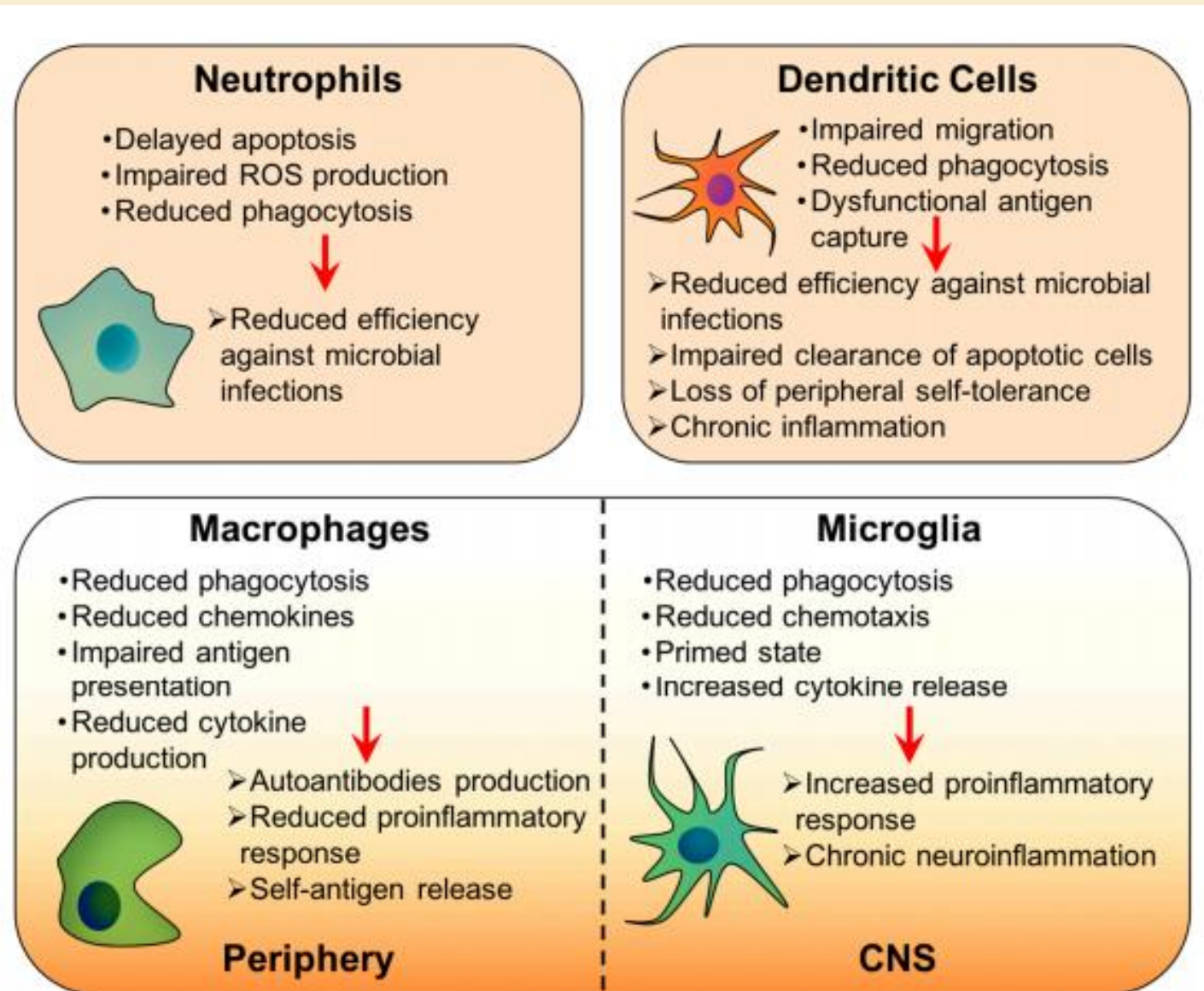
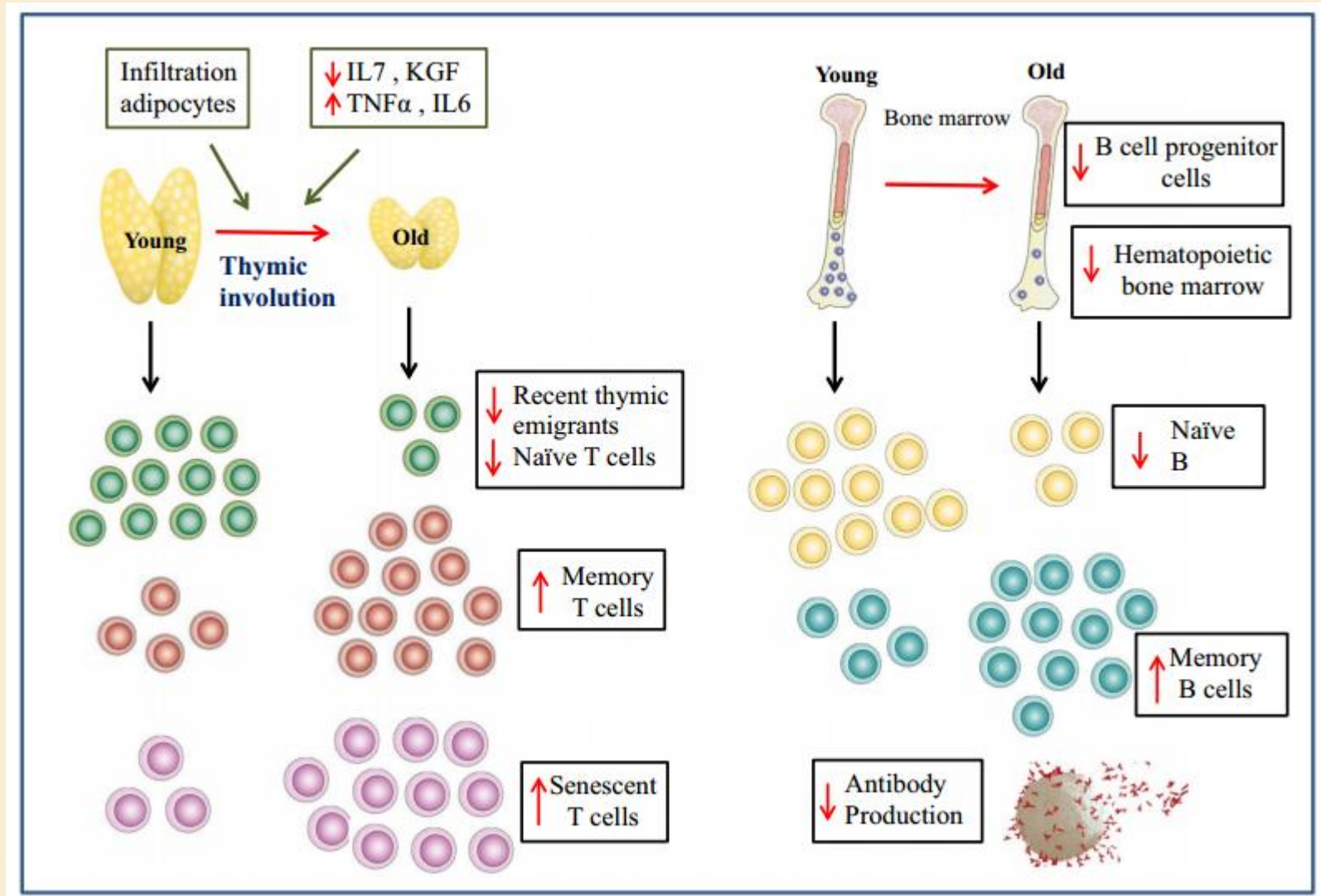
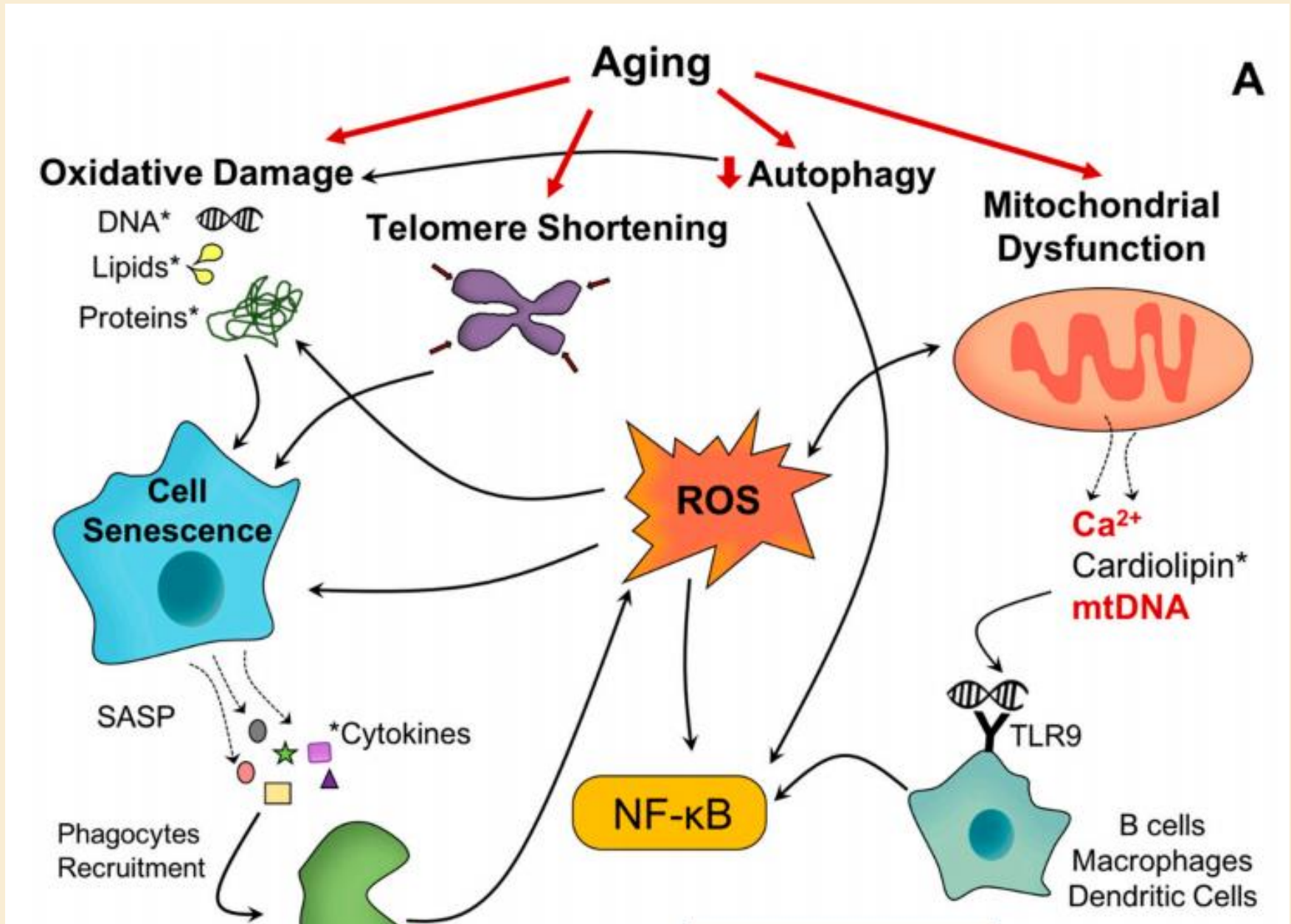


Figure 1. Age-related modifications in the cells from the innate immune system.

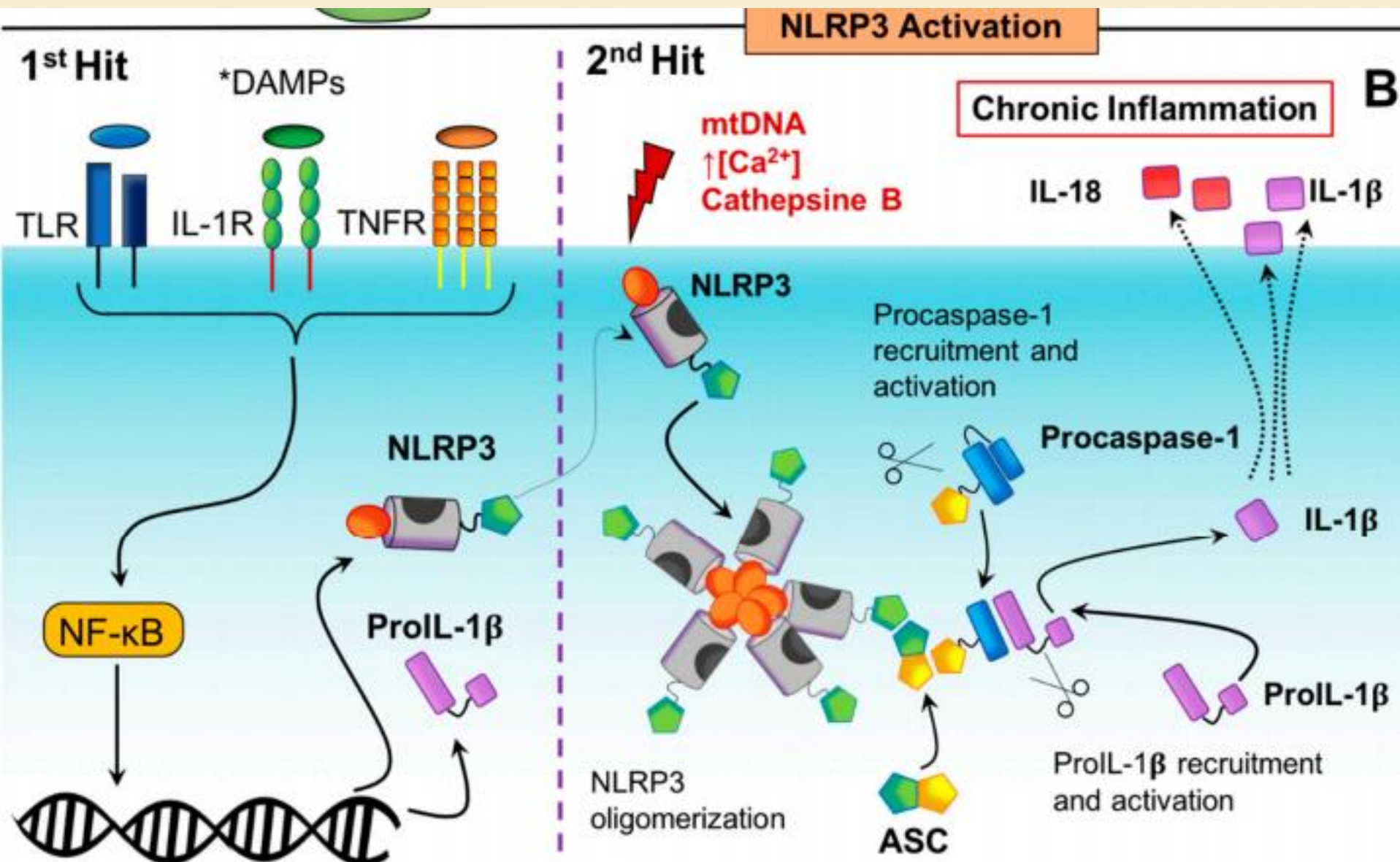
Γήρανση: αλλαγές στην επίκτητη ανοσία



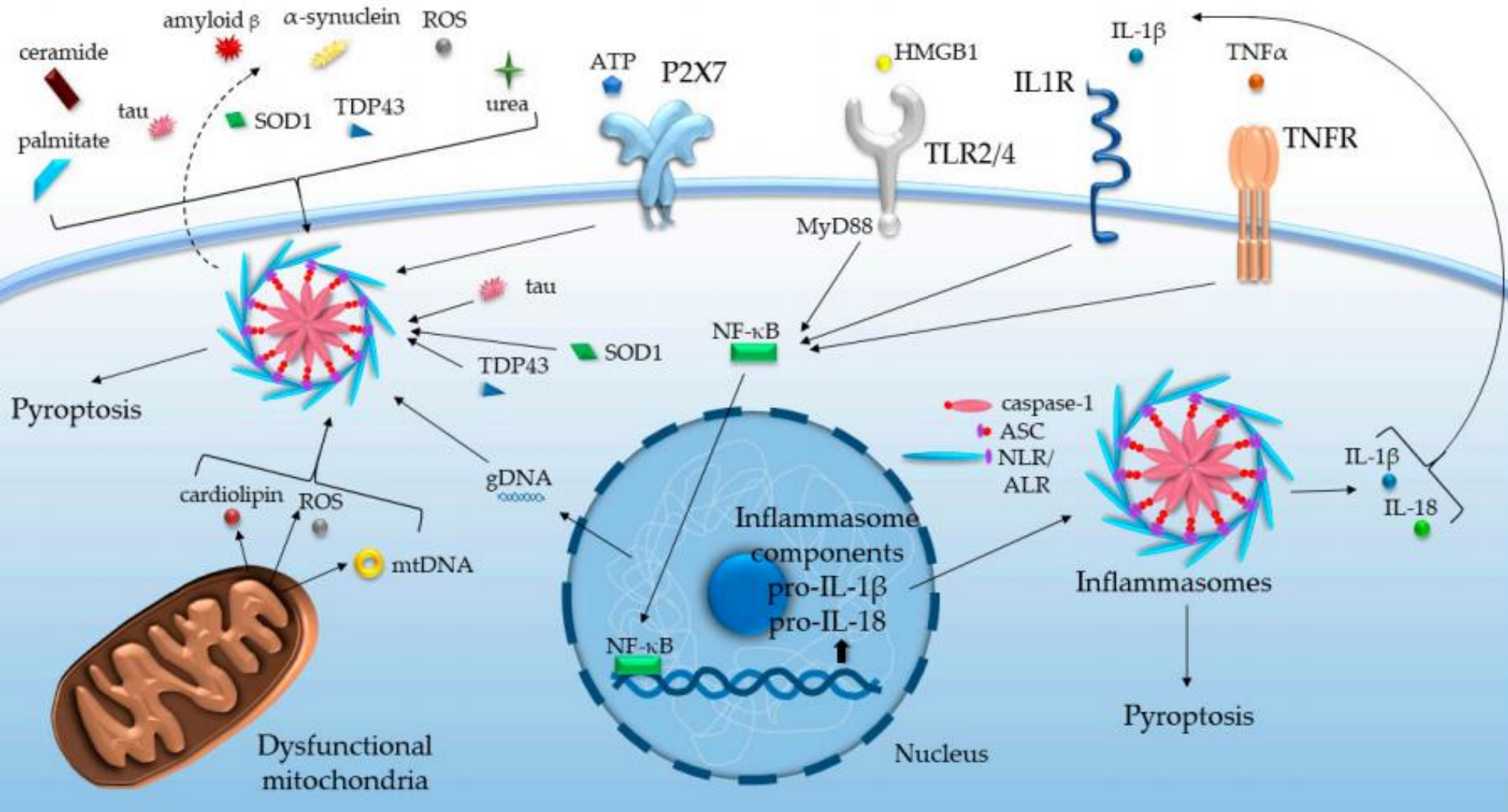
Μηχανισμοί φλεγμονογήρανσης



Μηχανισμοί φλεγμονογένεσης



Ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος



Μηχανισμοί και ρύθμιση φλεγμονογήρανσης

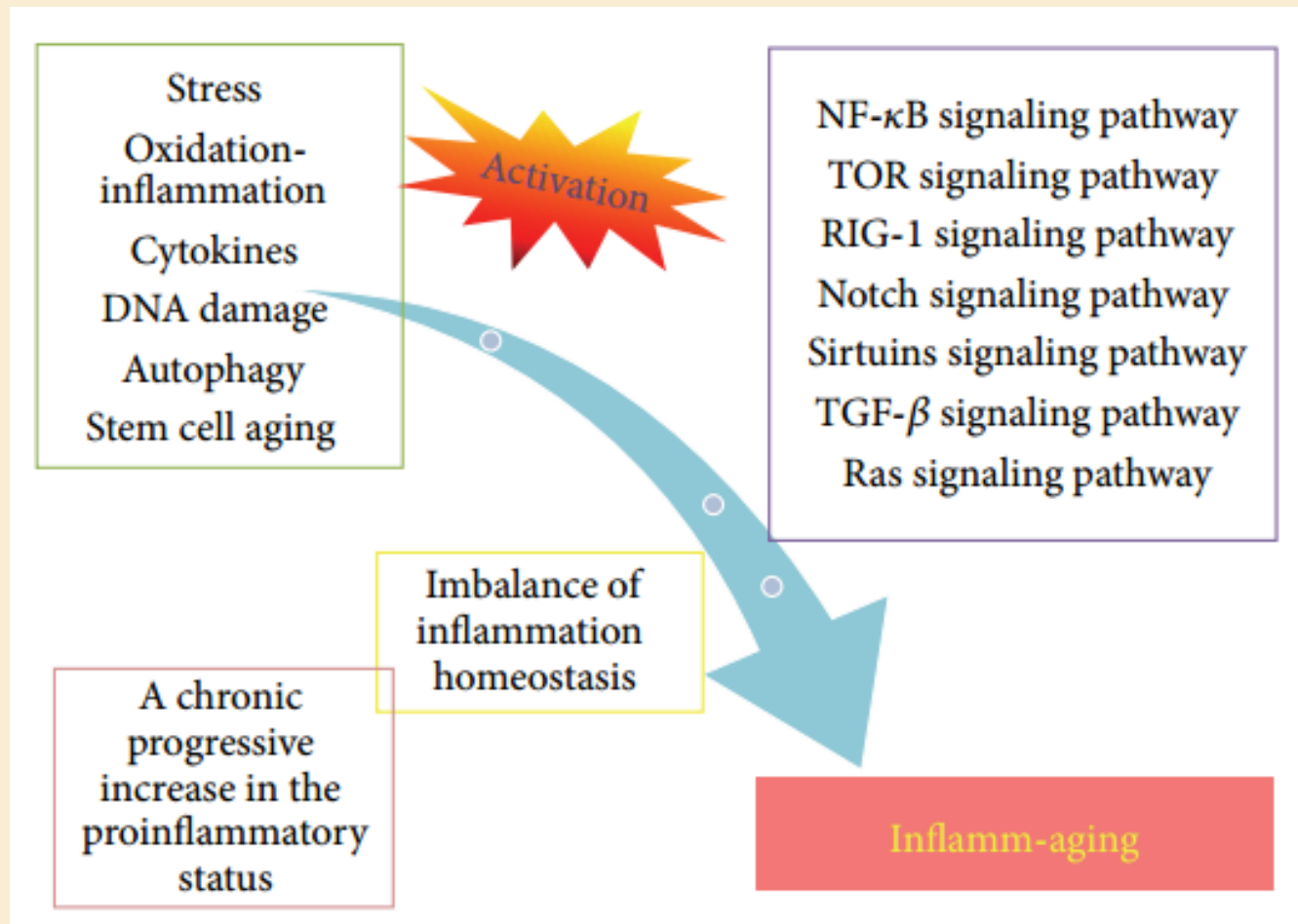


FIGURE 2: The mechanisms and regulated signaling pathways of inflamm-aging.

Μηχανισμοί φλεγμονογήρανσης

- dysfunctional mitochondria
- defective autophagy/mitophagy (disposal of dysfunctional organelles),
- endoplasmic reticulum stress
- activation of inflammasome by cell debris and misplaced self molecules
- Defective ubiquitin/proteasome system (misfolded/oxidized proteins),
- activation of DNA damage response
- senescent T cells and their senescence-associated secretory phenotype (SASP)
- age-related changes in the composition of gut microbiota (dysbiosis) .

Αιτίες φλεγμονογένεσης

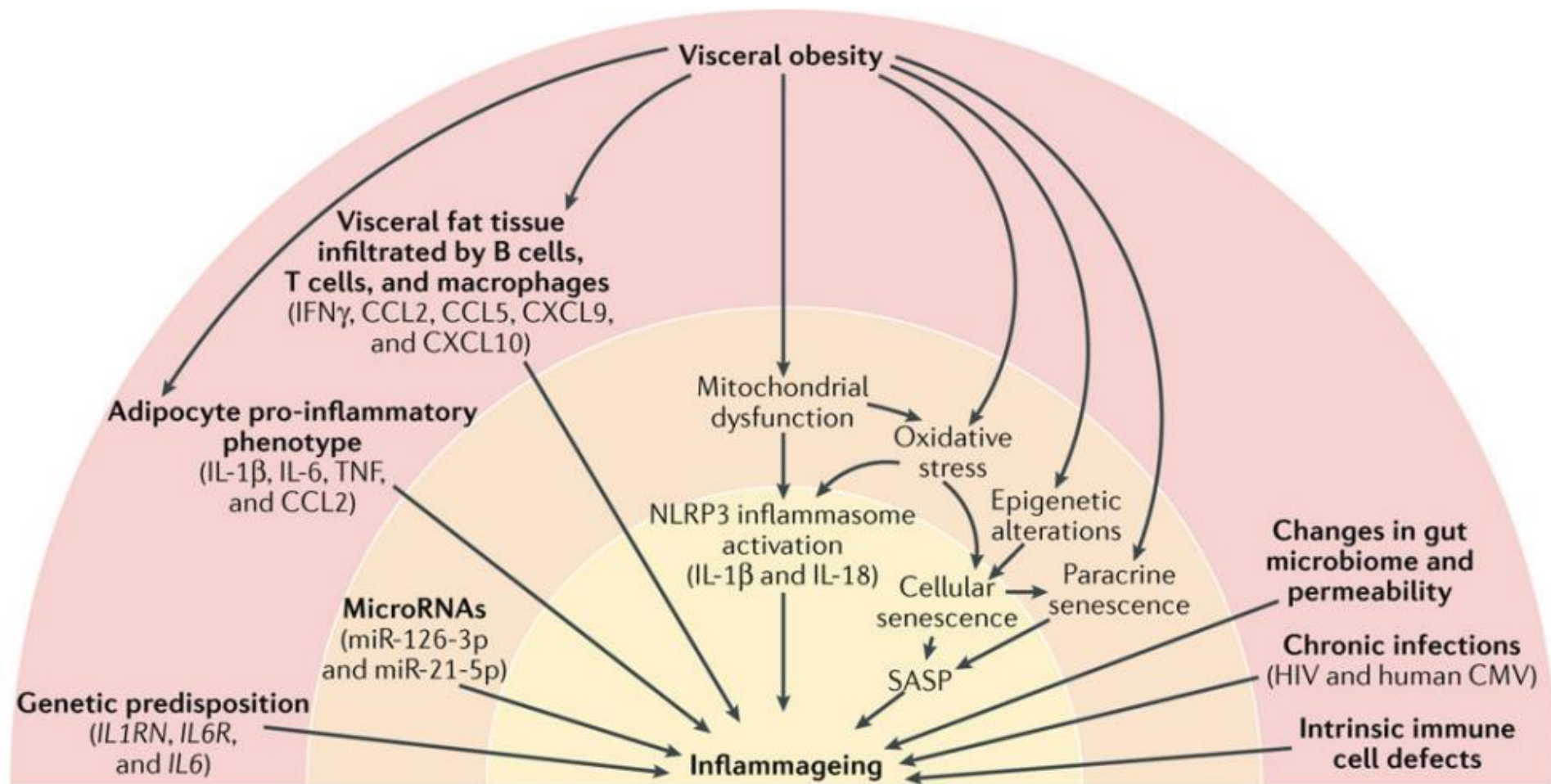


Fig. 1 |. Potential causes of inflammaging.

Inflammaging: catabolic state

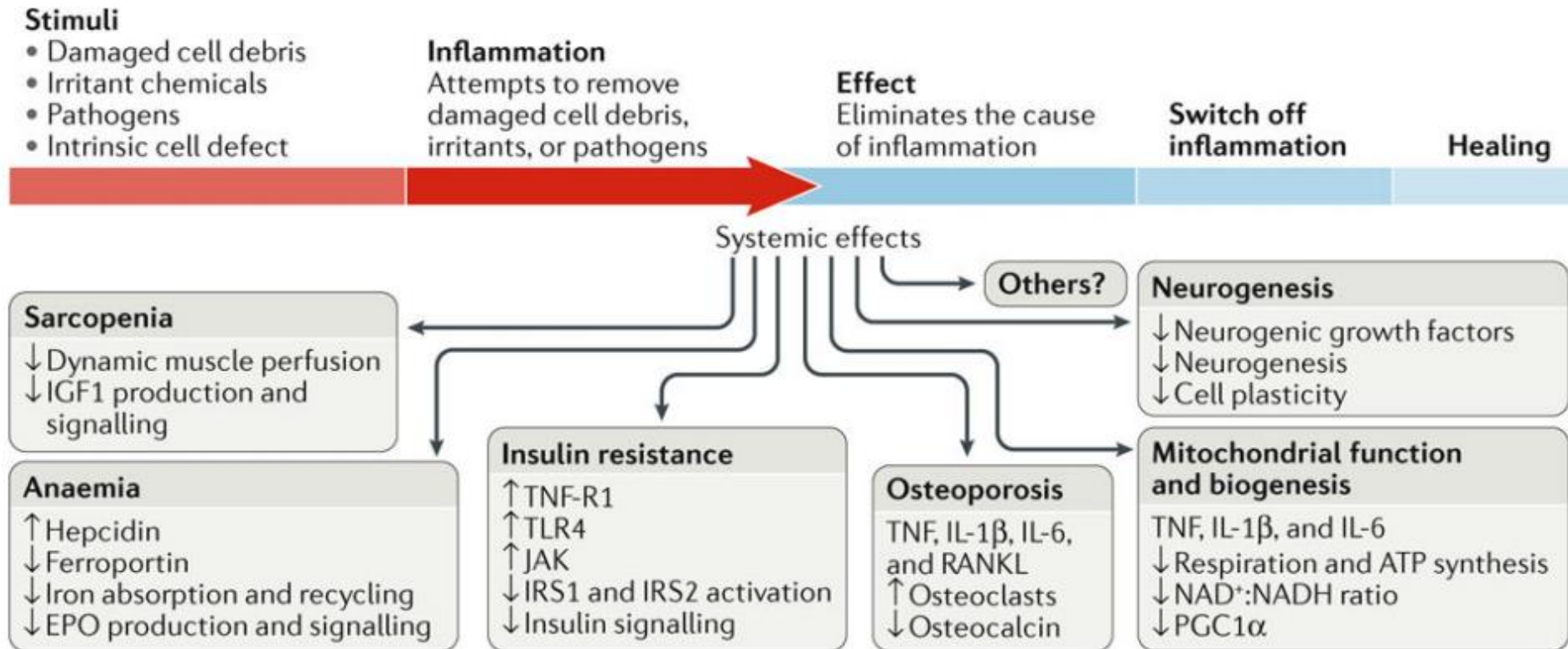


Fig. 3 |. Inflammaging induces a catabolic state.

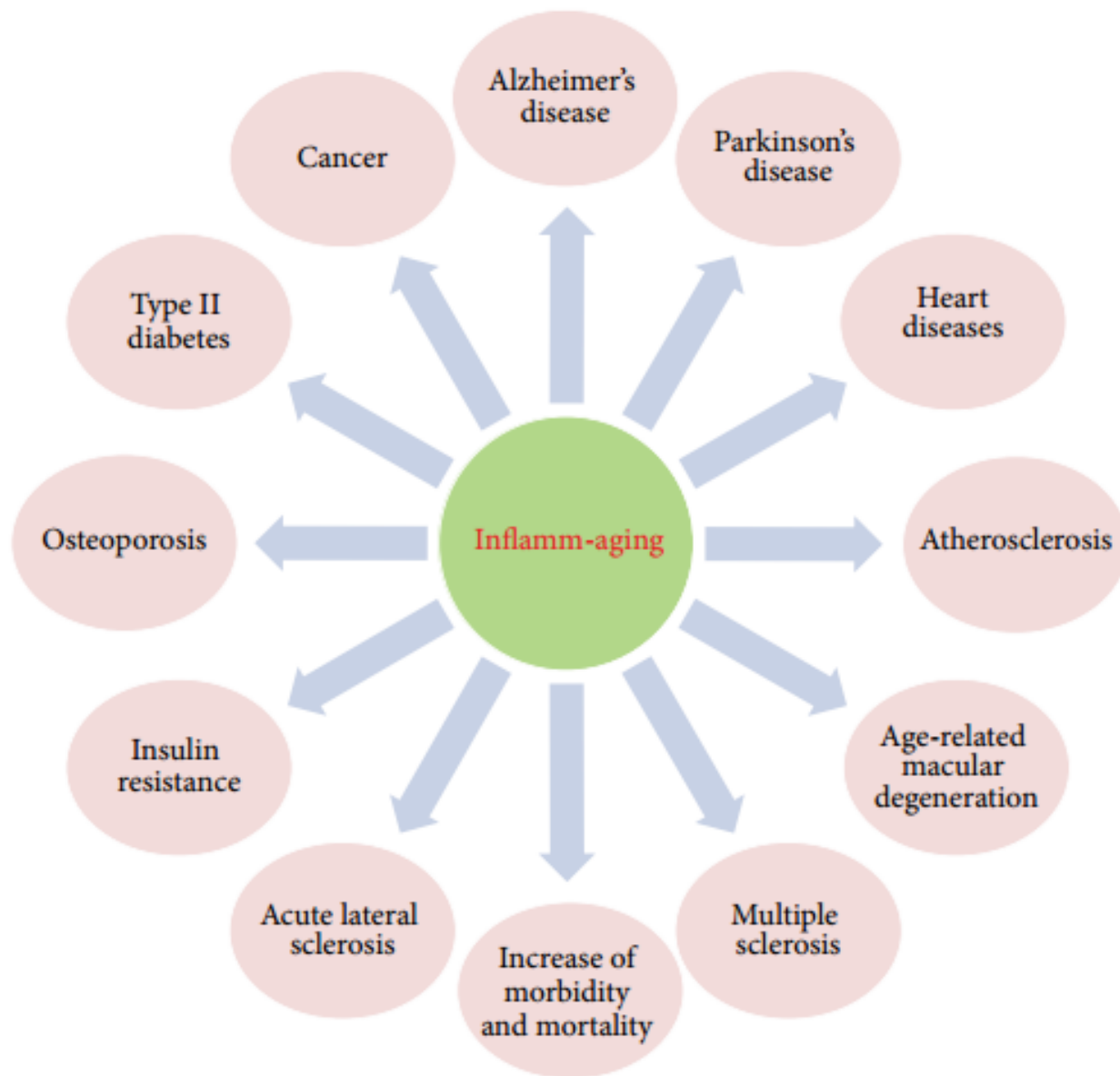


FIGURE 1: The relationship between inflamm-aging and diseases.

Table 1 Immunosenescence features shared by the most common age-related diseases

	Neurodegenerative diseases	Rheumatoid arthritis	Cancer	Cardiovascular diseases	Metabolic diseases
Innate immunity					
Inflammaging	✓	✓	✓	✓	✓
Expansion of M1 macrophages	✓	✓	✓	✓	✓
Expansion of CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ monocytes		✓	✓	✓	✓
Expansion of myeloid-derived suppressor cells		✓	✓	✓	
Adaptive immunity					
Decreased thymic function		✓			
Contraction of T cell repertoire		✓			
Expansion in late-differentiated CD28 ⁻ T cells	✓	✓	✓	✓	✓
Expansion of T _{EMRA} cells	✓	✓			
Expansion of regulatory T cells (FoxP3+)			✓	✓	
Increased CMV serology	✓	✓	✓	✓	
Increased plasma autoantibodies	✓	✓		✓	

Φαινότυπος ανοσολογικού ρίσκου

- Αναστροφή του λόγου CD4/CD8
- Αύξηση των CD8/CD28 κυττάρων μνήμης
- Αύξηση IL-6
- Ελάττωση αριθμού Β-λεμφοκυττάρων
- Ισχυρή θετικότητα για CMV

Προγνωστικός παράγοντας γνωσιακών διαταραχών
και θνητότητας 58% στην τετραετία

Ανοσογήρανση και φλεγμονογήρανση στη ΡΑ

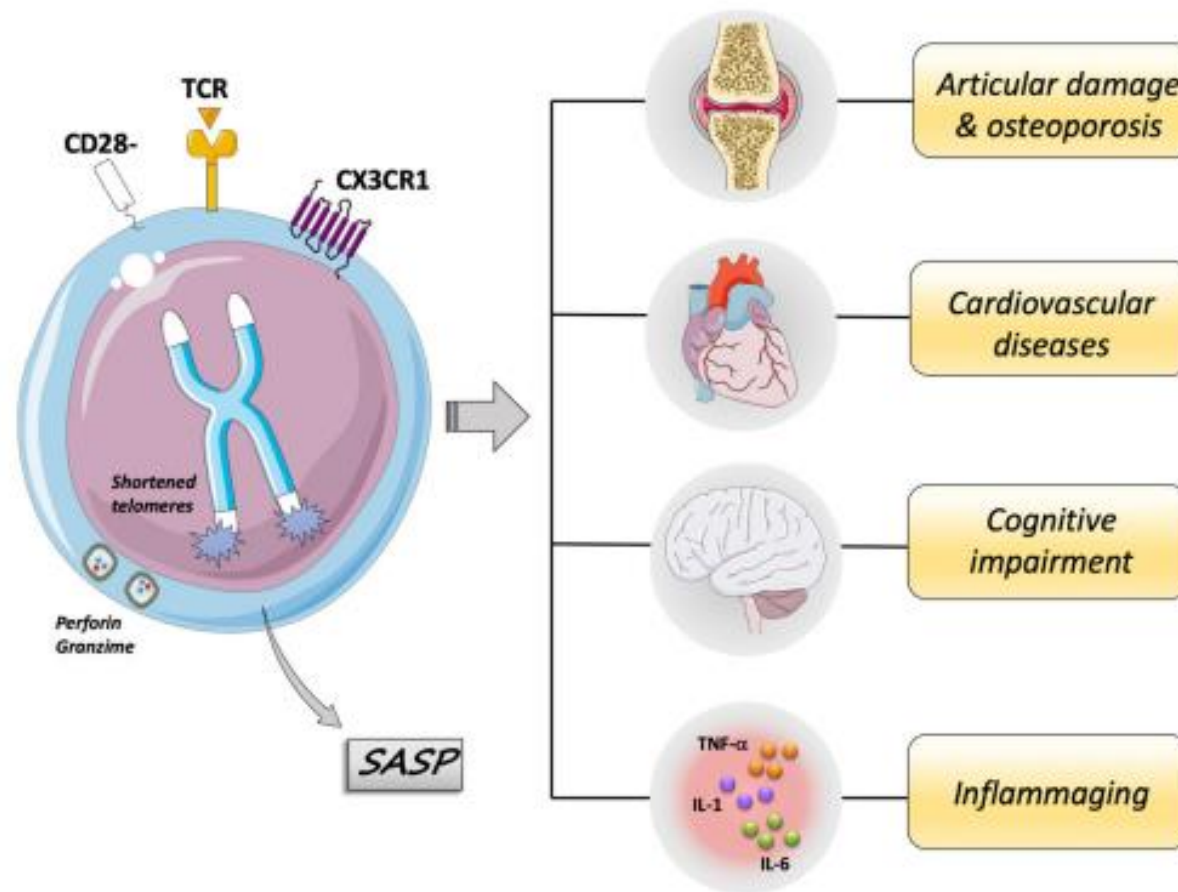
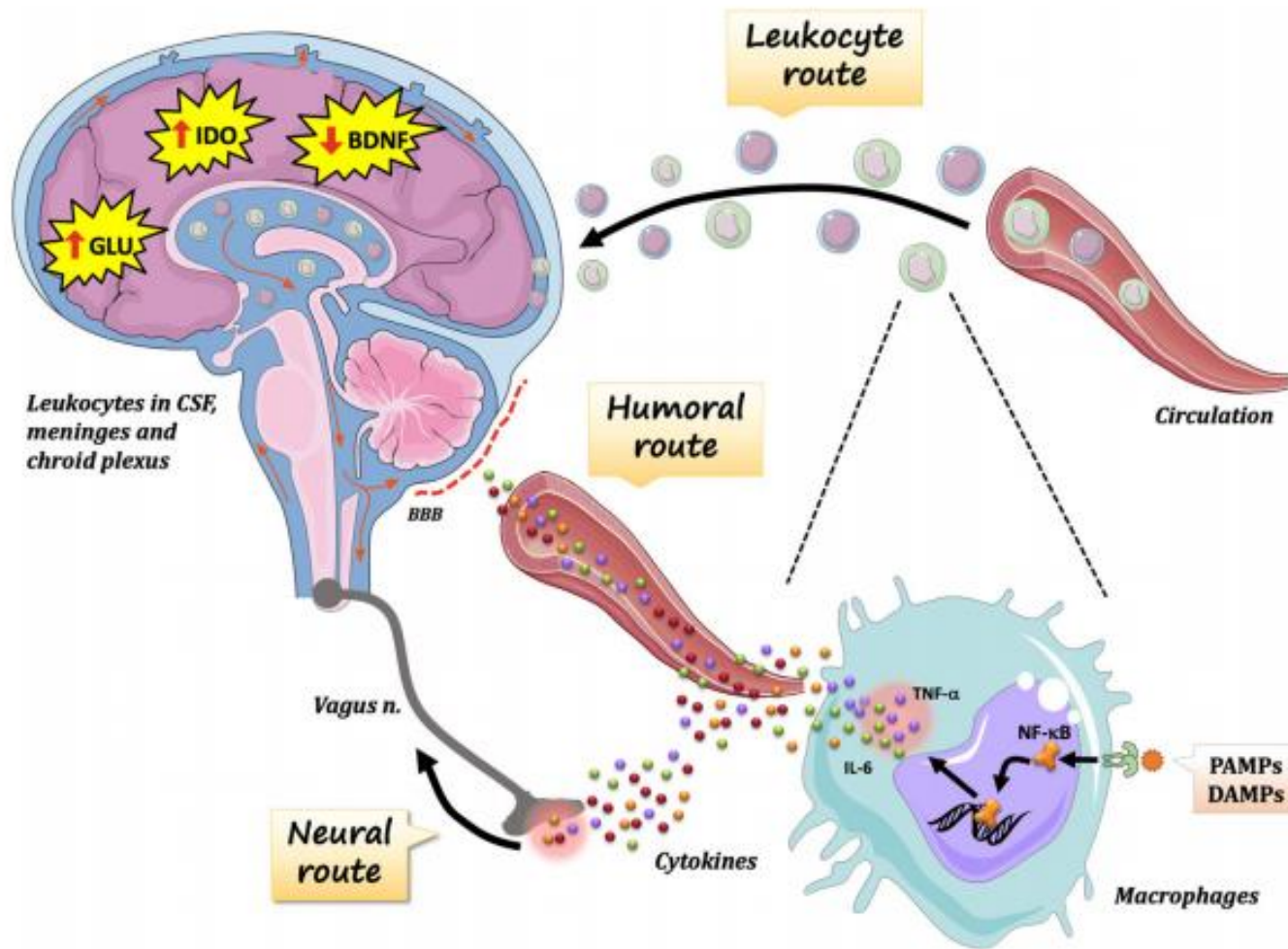
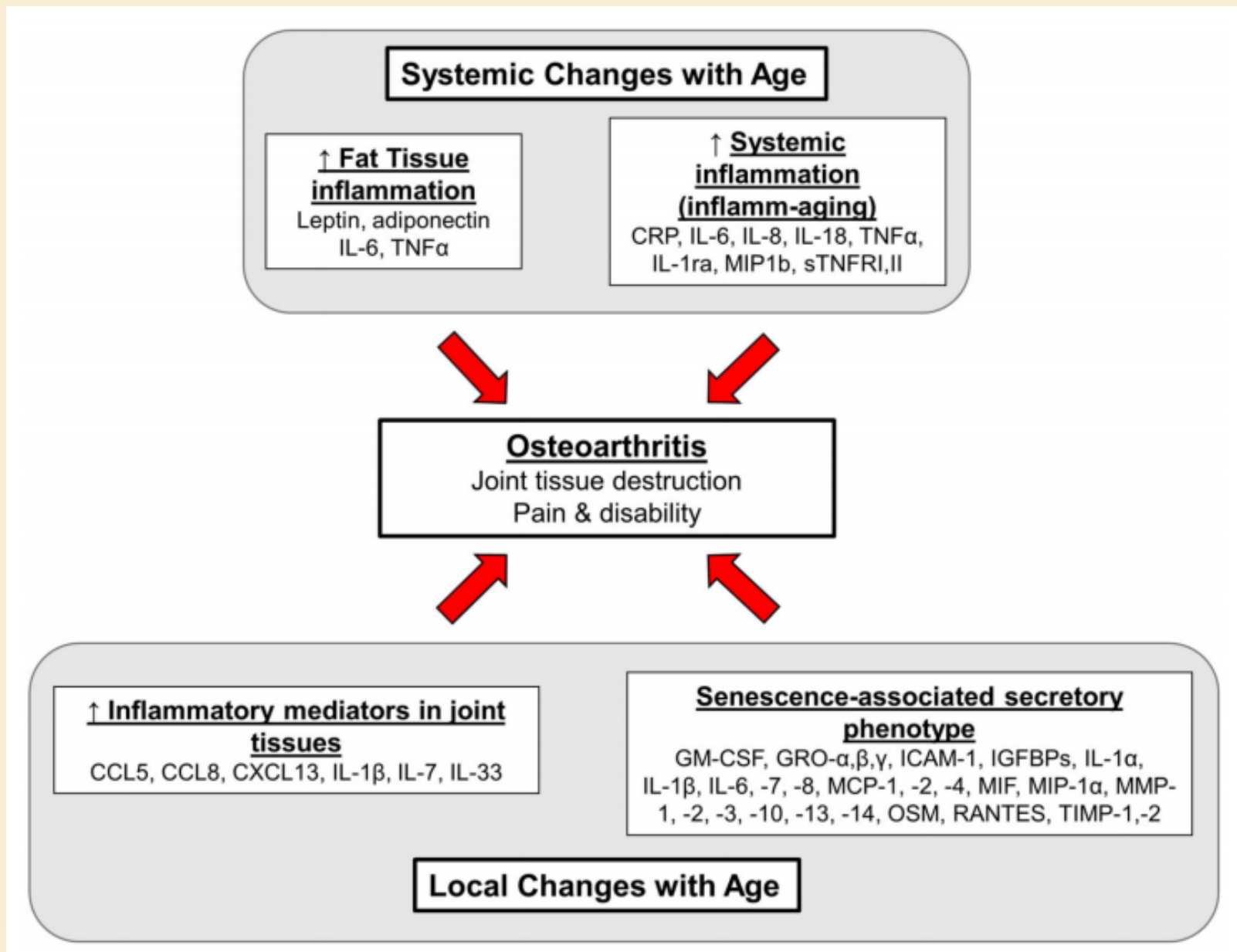


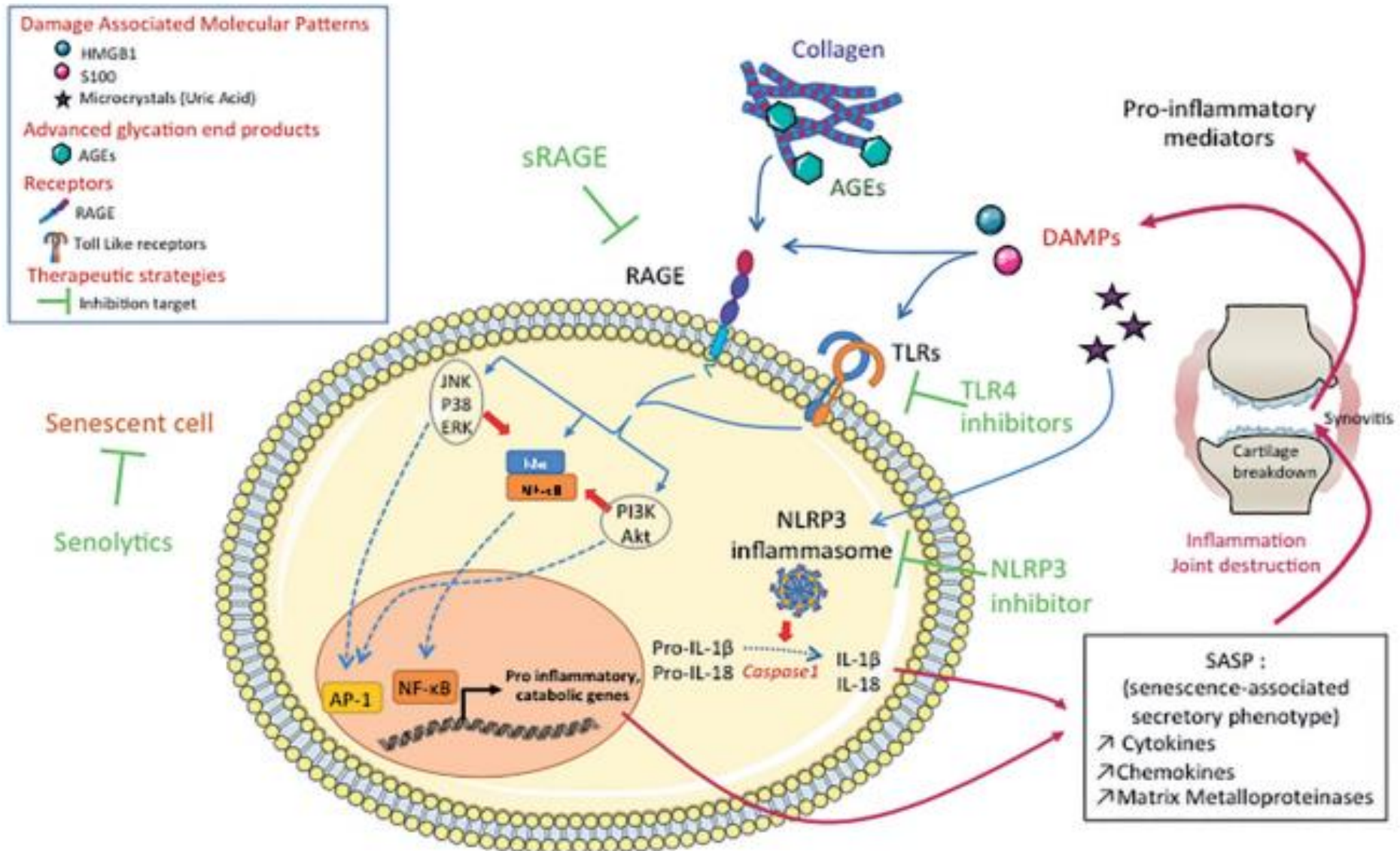
Fig. 1 The senescent T cells are associated with inflammaging and age-related morbidities in RA. The late-stage differentiated (senescent) T cells are defined by phenotypic changes including loss of CD28 expression, acquisition of inflammatory (SASP: senescence-associated secretory phenotype) and cytotoxic functions, as well as expression the chemokine receptor CX3CR1, which could underlie their ability to infiltrate peripheral inflammatory sites. These cells do not proliferate, because of shortened telomeres, but remain metabolic active. These cells have been found expanded in RA, of note during the clinical progression. They have been implicated with articular damage and osteoporosis, cardiovascular diseases and cognitive impairment

Επενέργεια στο ΚΝΣ





Inflammaging and OA



Sustaining of sterile inflammation process by the DAMPs and AGEs through the activation of the SASP by senescent cells

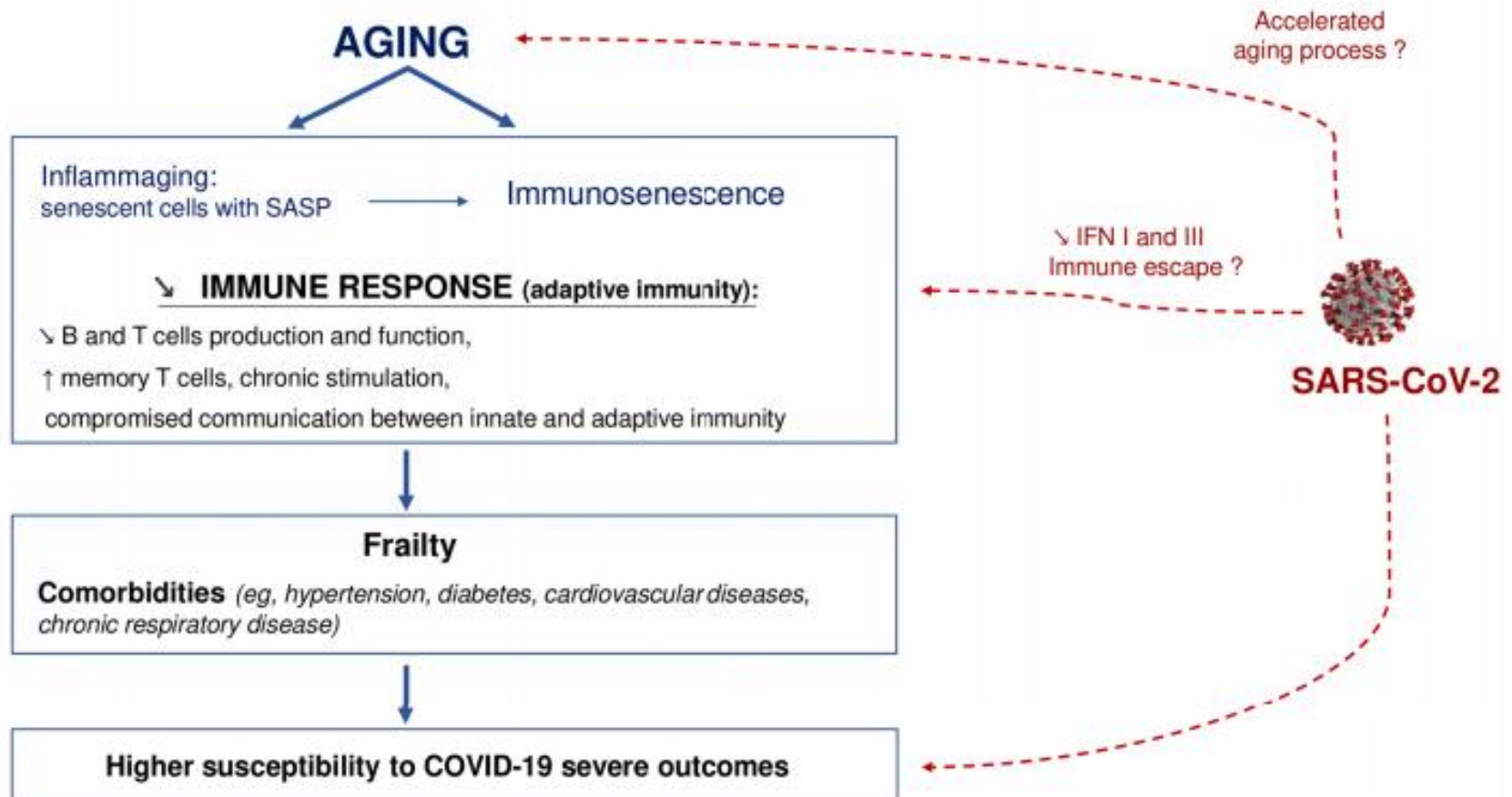
Inflammaging and SLE

Table 2. The cellular bases of inflammaging and its pathophysiological effects on patients with SLE.

Cellular Basis of Inflammaging	Pathophysiological Effects
• Decrease in the expression and function of TCR and its co-receptors for antigens in T cells [59] • Decrease in circulating B cells due to reduction of new B cell migration from bone marrow and B lymphopoiesis [60] • Shift from naïve to memory B cell [60] (naïve/memory B cell ratio ↓) • Impaired ability of memory B cell differentiation to plasma cells [60] • CD4(+)CD28(+) angiogenic T cell ↓ [61–63] CD4(+)CD28(–) angiogenic T cell ↑ • Impaired IL-6/TGF-β balance [64,65] • Th17 cell ↑	Susceptible to infections Antibody production ↓ High affinity protective antibody production ↓ Antibody production ↓ Endothelial cell damage ↑ Cardiovascular morbidity ↑ Autoimmunity ↑, IL-22 ↑ Inflammation ↑

TCR: T cell receptor; TGF: transforming growth factor; Th: helper T cell.

Γήρανση και SARS-CoV-2



Τρόποι παρέμβασης

- Άσκηση
 - Περιορισμός πρόσληψης θερμίδων
 - Μεσογειακή δίαιτα
 - Φάρμακα: ρεσβερατρόλη, μετφορμίνη, ραπαμυσίνη
-

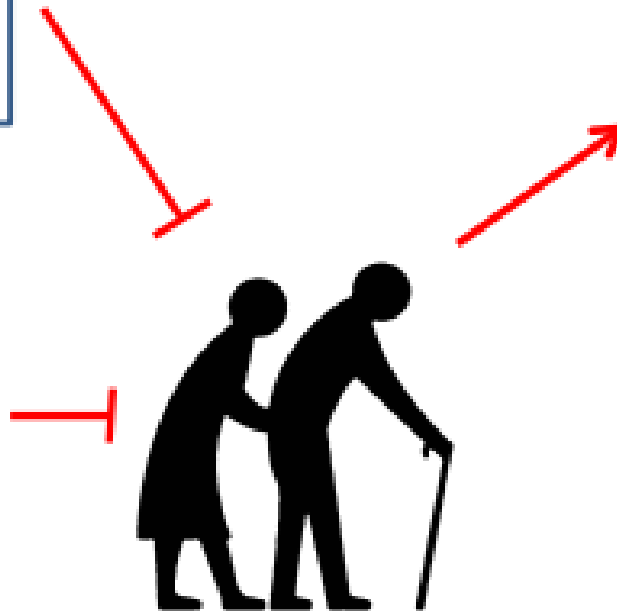
Τρόποι παρέμβασης

Modification of lifestyle

- Physical activity
- Caloric Restriction
- Maintaining optimal nutrition

Pharmacological interventions

- Caloric restriction mimics
- Reversal of thymic atrophy (IL7 therapy)
- Statins
- PI3Kinase inhibitors
- p38 MAPK inhibition



**Reducing
Immunesenescence
Inflammaging**

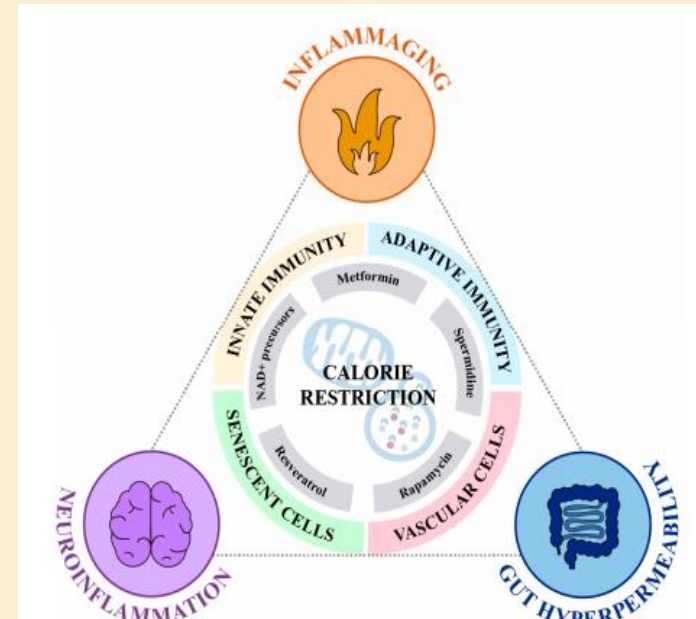
Reduced risk of
infections
chronic diseases
autoimmunity

Improved health
and well being

Reduced mortality

Calorie restriction (CR)

- Περιορισμός λιπώδους ιστού
- Επαγωγή αυτοφαγίας
- Ελαττώνει το οξειδωτικό στρες
- Αυξάνει τη βιογένεση των μιτοχονδρίων και διορθώνει την έκφραση γονιδίων που επηρεάζονται από τη γήρανση
- Καταστέλλει τα φλεγμονώδη μονοπάτια
- Επιδρά θετικά στην εντερική διαπερατότητα



CR mimetics

- **Ρεσβερατρόλη:** Δρα στην λειτουργία των μιτοχονδρίων, την αυτοφαγία, προστατεύει από το οξειδωτικό στρες, ελαττώνει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες,
- **Μετφορμίνη:** Ρυθμίζει την αυτοφαγία και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, αναστέλλει τον SASP, ελαττώνει την έκφραση των προσκολλητικών μορίων, επάγει τη διαφοροποίηση των CD8+ κυττάρων μνήμης
- **Στερμιδίνη:** αυτοφαγία, βελτίωση μιτοχονδριακής λειτουργίας, ελάττωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, αύξηση IL-10, προστασία του εντερικού φραγμού
- **Ραπαμυσίνη:** χρησιμοποιείται σαν ανοσοκατασταλτικό σε μεταμοσχευμένους. Αναστολή NF-κΒ, αύξηση αριθμού και ποιότητας CD8+ κυττάρων μνήμης

Διατροφή

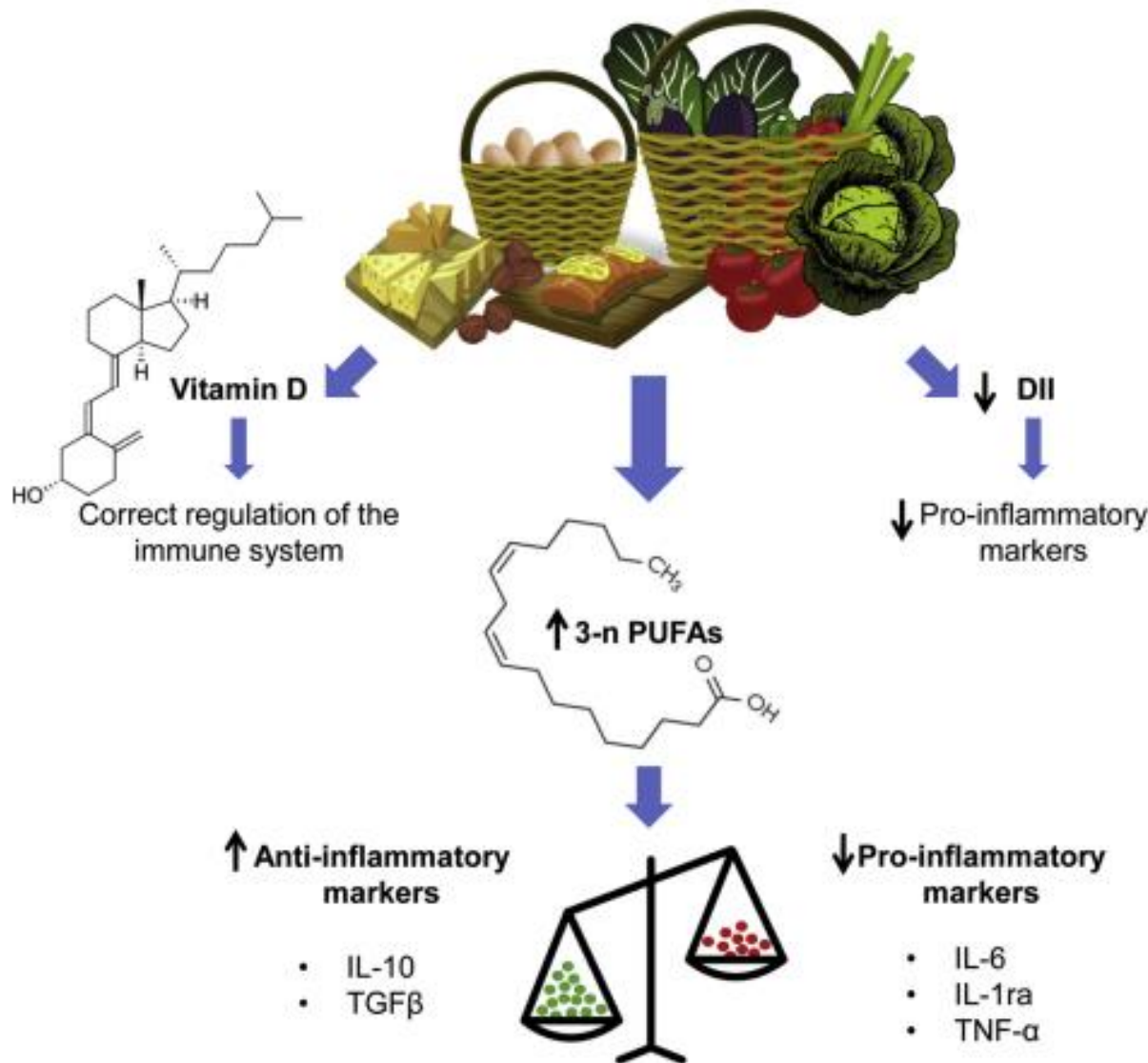
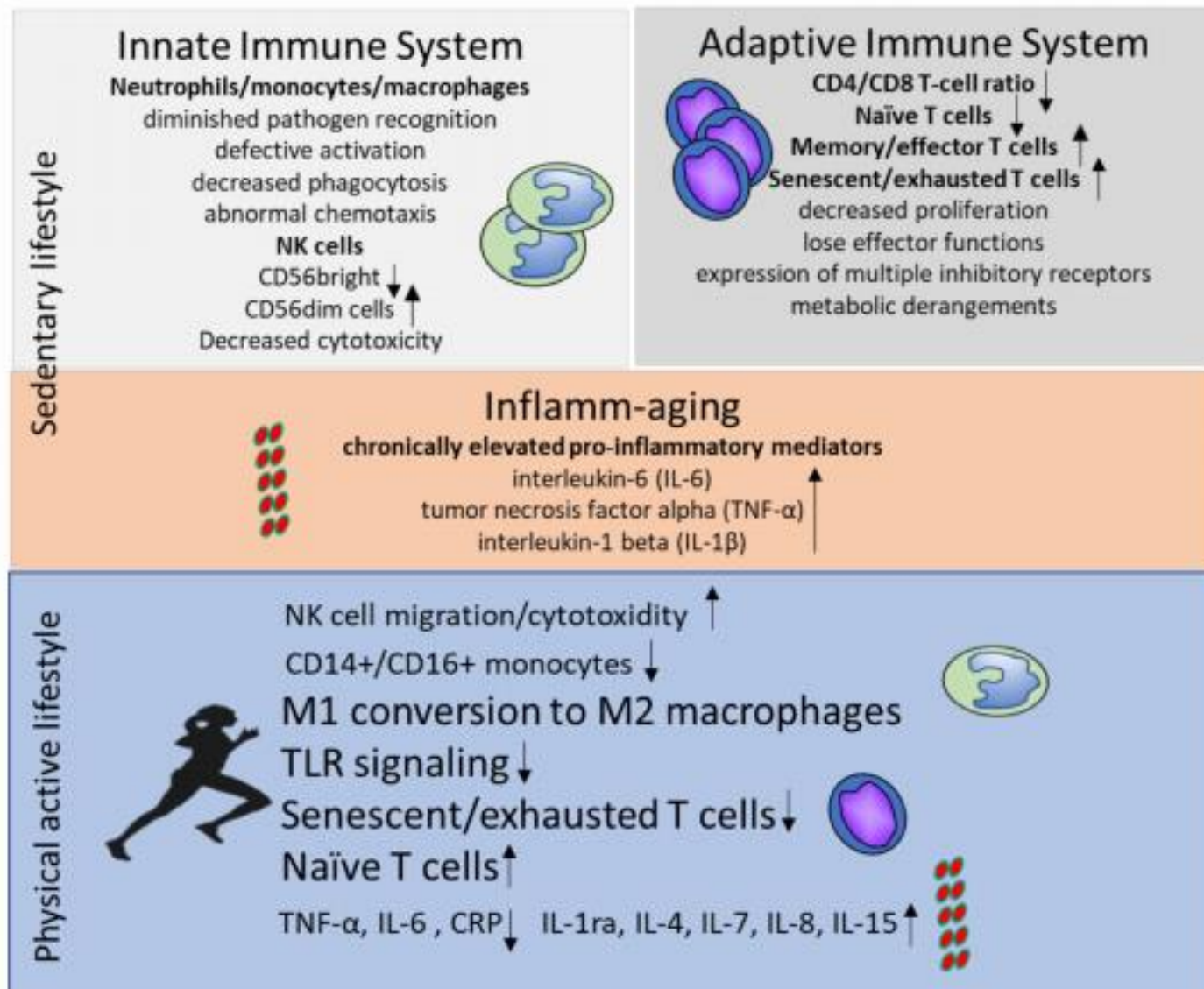


Fig. 2. A good diet may be associated with a lower frailty risk and lower frailty scores over time; this relationship may be related to the impact of diet on inflammation. n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and vitamin D are examples of nutrients involved in the inflammatory state. Serum n-3 PUFA levels are inversely associated with pro-inflammatory markers and positively associated with anti-inflammatory markers in the frail elderly population, while vitamin D has been associated with an increase in anti-inflammatory cytokines and a decrease in pro-inflammatory markers. Moreover, it is well established that this vitamin is fundamental for the correct regulation of both the innate and the adaptive immune system. In general, a higher dietary inflammatory index (DII) is associated with increased levels of inflammatory serum markers and a higher incidence of frailty.

Η επίδραση της άσκησης

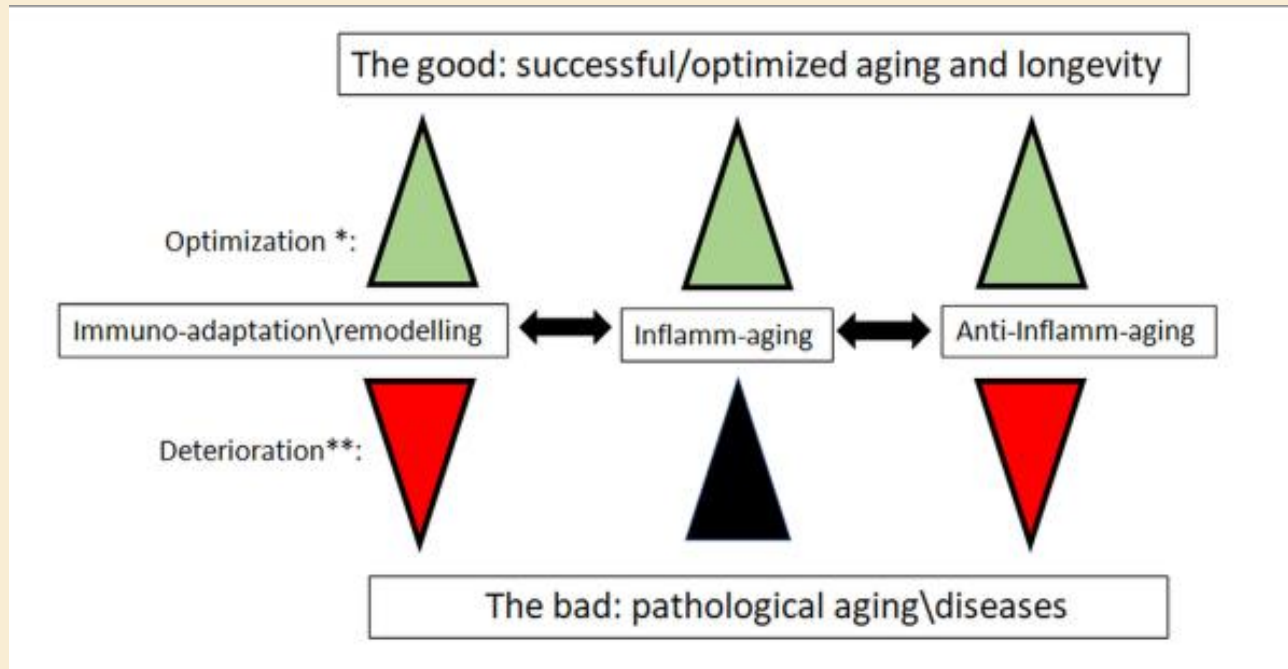
Aged (immunosenescent) > 65 years

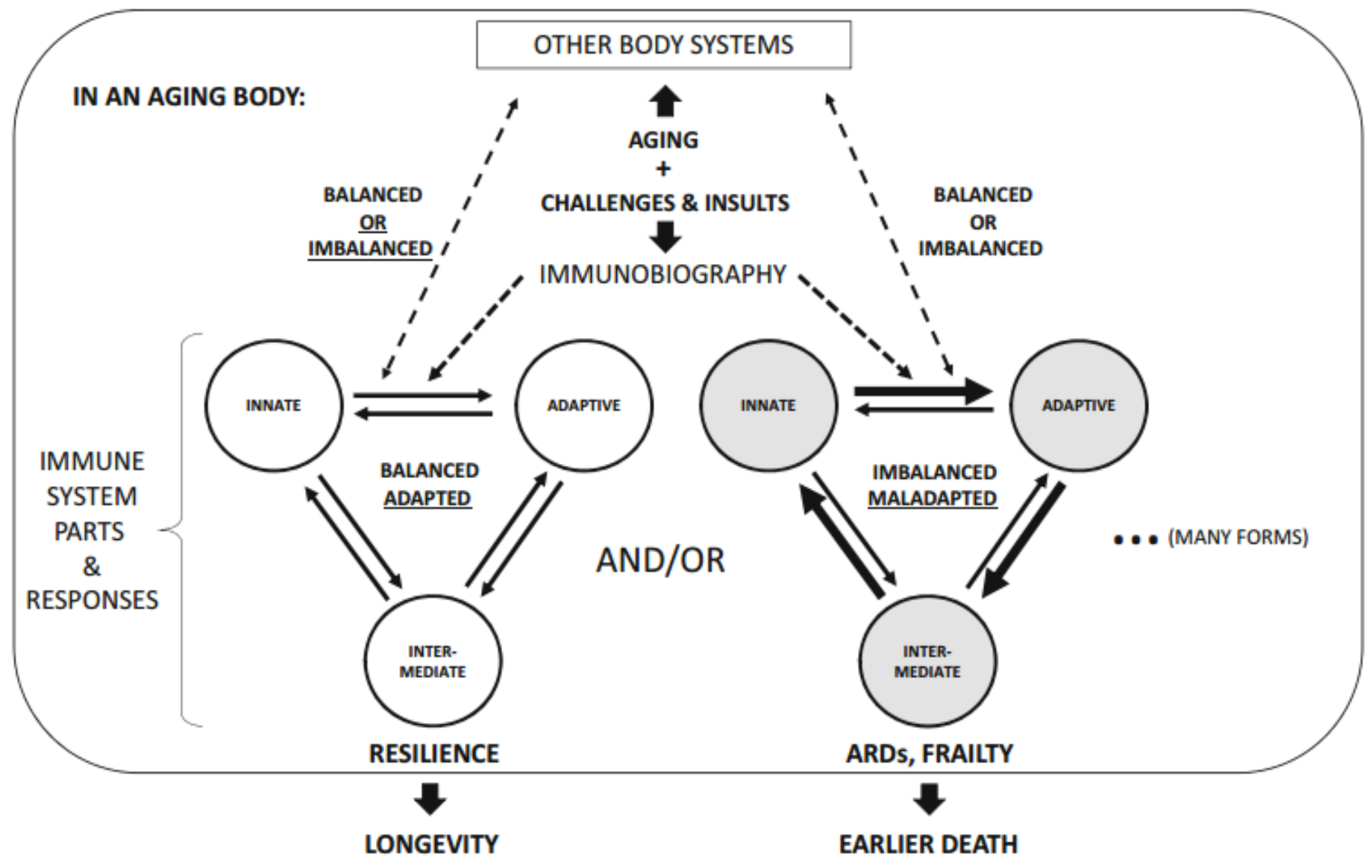


Είναι όντως η φλεγμονογήρανση κακή?

- Οι αιωνόβιοι έχουν και αυτοί αυξημένα επίπεδα φλεγμ. κυτταροκινών, ελαττωμένη αντιοξειδωτική άμυνα και υπερπηκτικότητα
 - Ελάττωση συχνότητας καρκίνου και θανάτου από λοιμώξεις σε >90 ετών
 - «επιτυχής» γήρανση
 - Ομοιοστασία pre- and anti-inflammatory process
 - Πιθανόν να πρόκειται για εξελικτική διαδικασία
-

Φλεγμονώδης ισορροπία = μακροζωία





Συμπερασματικά...

- Η γήρανση είναι μια σύνθετη πολυπαραγοντική διαδικασία
- Η φλεγμονογήρανση είναι βασικός μηχανισμός γήρανσης
- Πολλαπλή αιτιολογία-μηχανισμοί-ρύθμιση
- Πιθανόν να πρόκειται για εξελικτική-προσαρμοστική διαδικασία
- Οι αιωνόβιοι πιθανόν να κρύβουν το μυστικό (γονιδιακοί, μοριακοί, επιγενετικοί παράγοντες)
- Τρόποι αντιμετώπισης: άσκηση, δίαιτα, φάρμακα

Σας ευχαριστώ
πολύ

 **ΕΠΕΜΥ**
Επιστημονική Εταιρεία
για τη Μυοσκελετική Υγεία

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
*Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονωδών
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων*

Τελικό Πρόγραμμα



Με δωρεάν διαδικτυακή συμμετοχή

29 Οκτωβρίου - **01** Νοεμβρίου 2020
Ξενοδοχείο Valis
Βόλος
www.epemy.gr