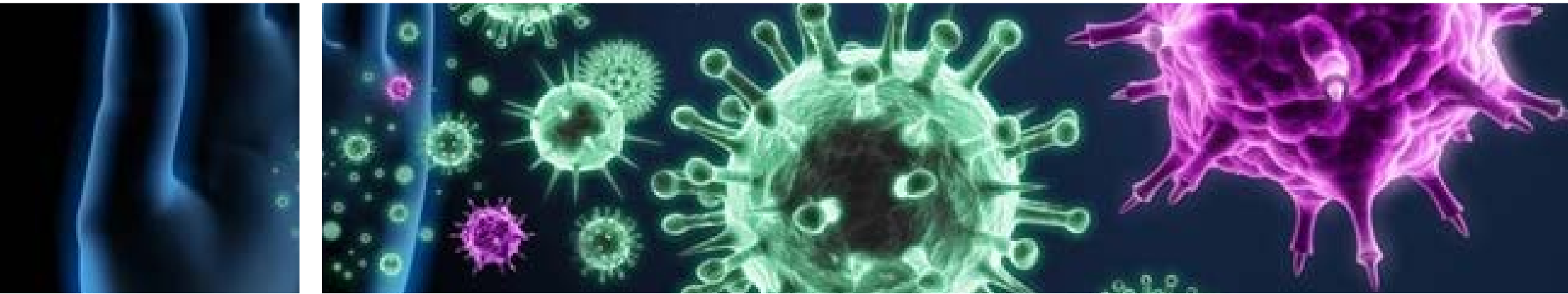
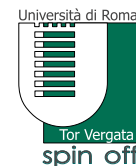


# IMMUNEBALANCE



EQUILIBRIO DEL SISTEMA IMMUNITARIO



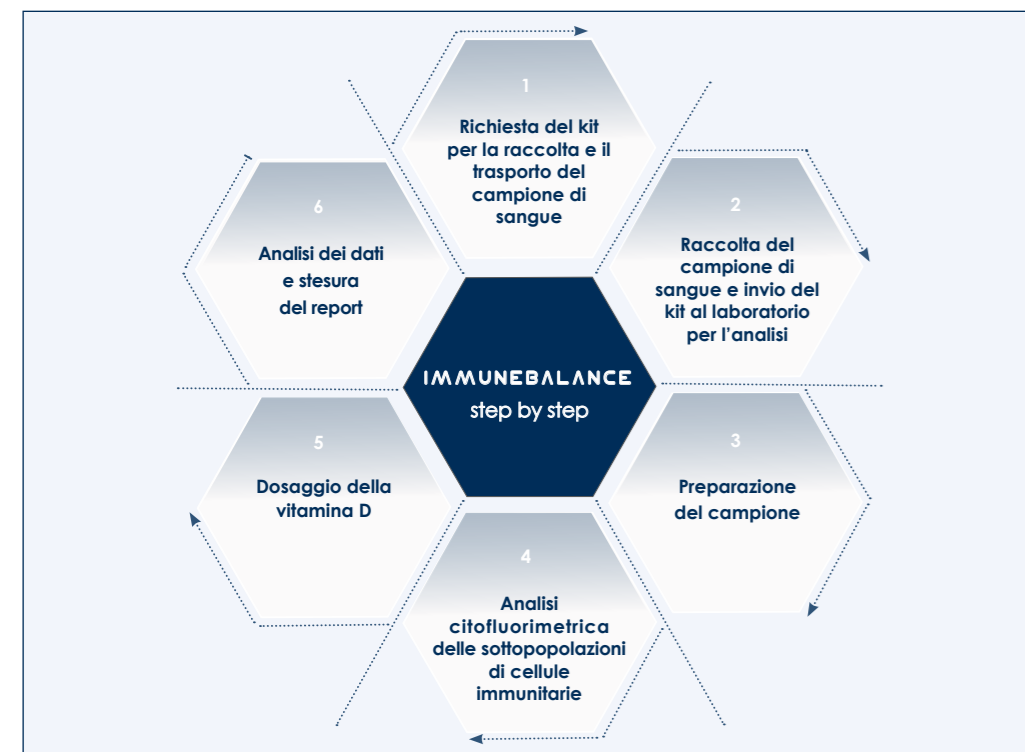
## IMMUNEBALANCE

Traumi, agenti biologici e sostanze chimiche: la salute è continuamente messa alla prova da fattori esterni. Fortunatamente, l'organismo ha a disposizione una potente arma per contrastarli: il sistema immunitario.

Purtroppo l'avanzare degli anni può compromettere il buon funzionamento di questo prezioso alleato della salute. Il lento declino delle difese dell'organismo inizia molto prima di quanto si potrebbe credere. Basti pensare che l'involuzione di alcuni dei tessuti responsabili della produzione delle cellule immunitarie è pressoché completa già fra i 40 e i 50 anni.

Promuovere l'equilibrio del sistema immunitario, ripristinando, se necessario, un profilo antinfiammatorio, aiuta a contrastare la comparsa delle malattie degenerative, infiammatorie e tumorali tipicamente associate all'avanzare dell'età.

È questo lo scopo di **IMMUNEBALANCE**, il test di Bioscience Institute che permette di intercettare i segnali dell'invecchiamento delle difese immunitarie a qualsiasi età, anche quando si è in uno stato di salute apparentemente buono, per una prevenzione attiva dei problemi di salute promossi dallo scorrere degli anni.



## IL SISTEMA IMMUNITARIO E L'INVECCHIAMENTO

Il sistema immunitario è continuamente sottoposto a sollecitazioni. Con l'avanzare dell'età questo fenomeno, unito agli effetti di anni di esposizione allo stress ossidativo, promuove il cosiddetto **inflammaging**, uno stato di infiammazione di basso grado tipico dell'invecchiamento.

L'*inflammaging* è associato a pressoché tutti i problemi di salute tipici dell'età avanzata, come le patologie cardiometaboliche e le malattie neurodegenerative. Ad esso si aggiunge il declino delle difese immunitarie – un fenomeno, noto come **immunosenescenza**, associato a un aumento della mortalità.

Considerata uno dei meccanismi alla base del legame tra invecchiamento e patologie che coinvolgono il sistema immunitario (come le malattie autoimmuni e i tumori), l'immunosenescenza compromette la capacità di rispondere a nuove minacce, aumentando così la suscettibilità alle infezioni. Inoltre è associata a un incremento della produzione di autoanticorpi – da cui deriva la tendenza a sviluppare patologie autoimmuni.

Anche i meccanismi protettivi attivati dall'esposizione allo stress ossidativo diventano meno efficienti. Il risultato è l'accumulo di cellule senescenti, disfunzionali e mutate. La risposta immunitaria diminuisce e anche il rischio di tumori e malattie degenerative aumenta.

L'invecchiamento del sistema immunitario riduce gli anni di vecchiaia vissuti in salute, senza malattie croniche e disabilità. Non tutte le persone, però, invecchiano nello stesso modo. Tutto dipende dalle sollecitazioni cui viene sottoposto il sistema immunitario nel corso della vita. Ancora più importante, uno stato di salute apparentemente normale potrebbe nascondere variazioni nei livelli delle cellule immunitarie che possono rappresentare il campanello d'allarme di immunosenescenza e *inflammaging*.

La tendenza generale è a una diminuzione di entrambi i tipi di immunità: quella innata (in cui giocano un ruolo fondamentale i **monociti** e le **cellule Natural Killer** – NK) e quella acquisita (in cui sono coinvolti **linfociti T** e B).



### IMMUNITA' INNATA E IMMUNITA' ACQUISITA

Le cellule dell'immunità innata rappresentano la prima linea di difesa del sistema immunitario. Quella che forniscono è una protezione aspecifica e incompleta, ma rapida e indispensabile nell'attesa che si stabilisca la cosiddetta immunità acquisita. Quest'ultima, infatti, richiede più tempo per rispondere alle minacce per la salute; d'altra parte, è altamente specifica e permanente.

Le cellule dell'immunità acquisita rispondono all'ambiente infiammatorio generato dall'immunità innata. Una volta portato a termine il loro lavoro, la maggior parte di queste cellule muore, lasciando però dietro di sé le cosiddette cellule della memoria, in grado di proteggere l'organismo in modo rapido e specifico nel momento in cui dovesse entrare nuovamente in contatto con lo stesso antigene che ha scatenato la risposta immunitaria.

I linfociti della memoria possono sopravvivere per decenni. Il sistema immunitario tende però a mantenere pressoché costante il numero totale di linfociti T nel sangue. Di conseguenza, stimolazioni continue del sistema immunitario possono ridurre significativamente lo spazio per nuovi linfociti e, quindi, la capacità di reagire a nuove minacce. È questo quello che succede, per esempio, in presenza di infezioni virali croniche.

## I LINFOCITI T

Fra i fenomeni responsabili della ridotta resistenza alle infezioni in età avanzata sono inclusi i cambiamenti che riguardano la popolazione dei linfociti T.

- La produzione di nuovi linfociti T che possono essere attivati da nuovi antigeni diminuisce.
- La produzione di molecole coinvolte nell'infiammazione è compromessa.
- La capacità di differenziarsi in cellule mature è ridotta.
- I linfociti T senescenti sono più resistenti all'apoptosi e si accumulano, riducendo lo spazio disponibile per nuove cellule immunitarie.

Il numero totale di linfociti T può diminuire significativamente. Tuttavia, anche in assenza di variazioni significative dei loro livelli, la riduzione dello spazio disponibile per nuove cellule immunitarie aumenta il rischio di contrarre infezioni o di sviluppare malattie tipicamente associate all'invecchiamento, come i tumori.

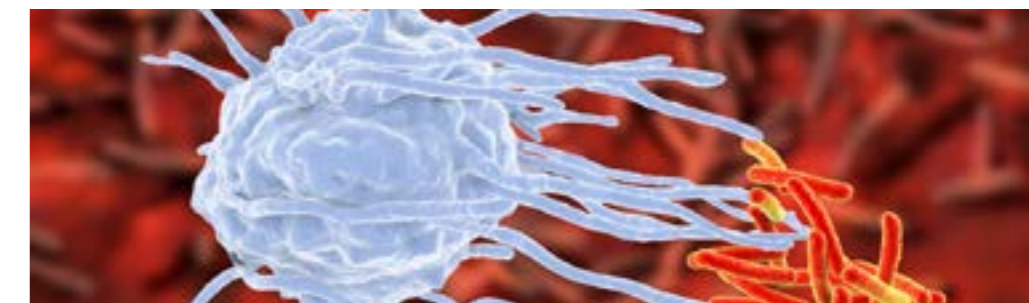
Inoltre, con l'avanzare dell'età si assiste a variazioni nelle percentuali delle due popolazioni di linfociti T: le **cellule T helper (CD4+)** e i **linfociti T citotossici (CD8+)**. Entrambe possono

diminuire. Tuttavia, a preoccupare particolarmente è l'**inversione del rapporto CD4+/CD8+**, una caratteristica di una condizione tipicamente associata all'invecchiamento – il cosiddetto **immune risk phenotype** (IRP).

**Percentuali elevate di linfociti T CD8+, combinate con bassi livelli di linfociti T CD4+ e una scarsa proliferazione dei linfociti T nel sangue periferico, sono associate a un significativo aumento della mortalità nella popolazione anziana.**

**L'analisi del rapporto CD4+/CD8+ permette di valutare lo stato delle difese immunitarie. La sua inversione (ossia valori inferiori a 1) è un indicatore di un rischio per la salute aumentato.**

Il rapporto CD4+/CD8+ può essere alterato anche in presenza di infezioni virali, inclusa quella da Citomegalovirus (CMV). In effetti **la positività al CMV è una delle più importanti cause di invecchiamento del sistema immunitario**. Il virus, che dopo la prima infezione rimane per tutta la vita nell'organismo, stimola in modo cronico i linfociti T CD8+, promuovendone l'aumento. Di conseguenza, i linfociti T CD4+ diminuiscono. Nonostante una gran parte della popolazione adulta sia positiva al CMV, in pochi ne sono consapevoli. Anche in questi casi, l'analisi del rapporto CD4+/CD8+ può fornire informazioni significative sullo stato del sistema immunitario, svelando compromissioni non sospettate.



## I LINFOCITI B

I livelli di linfociti B variano significativamente nel corso della vita. Subito dopo la nascita il loro numero totale raddoppia, per poi rimanere stabile fino ai 2 anni, quando inizia a diminuire gradualmente fino ai valori tipici dell'età adulta. Da questo momento i loro livelli si stabilizzano fino a quando, con l'invecchiamento, la produzione di linfociti B nel midollo osseo diminuisce significativamente.

**L'infiammazione cronica associata all'invecchiamento può inibire la produzione di nuovi linfociti B tramite l'azione di molecole che regolano l'infiammazione.**

## LE CELLULE NK

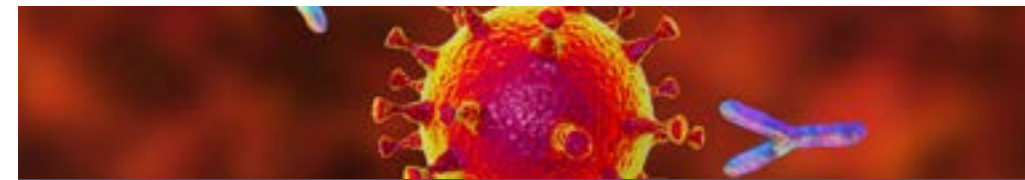
L'invecchiamento è caratterizzato da un aumento delle cellule NK nel sangue periferico. Tuttavia, a partire dai 50 anni la loro produzione diminuisce; ciò suggerisce che la popolazione anziana sia caratterizzata da una maggiore percentuale di cellule NK "invecchiate".

**La riduzione della citotossicità delle cellule NK è associata all'aumento della morbilità e della mortalità. Viceversa, una popolazione di cellule NK attiva è associata a longevità e buono stato di salute.**

Alcuni interessanti cambiamenti possono essere monitorati osservando l'espressione dei marcatori CD56 e CD16 sulla superficie delle cellule NK. Le cellule **CD56<sup>bright</sup>**, corrispondenti alla forma meno matura, diminuiscono; questo provoca un aumento compensatorio della produzione di molecole coinvolte nell'infiammazione.

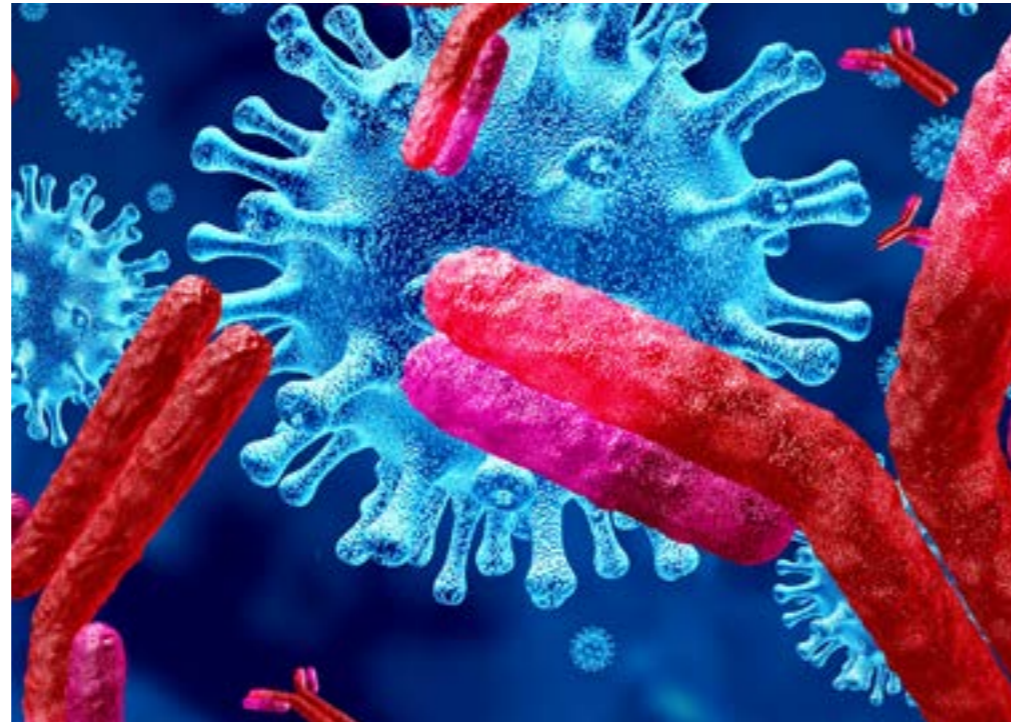
Allo stesso tempo si assiste a un aumento delle cellule **CD56-CD16+**, a loro volta caratterizzate da un'alterata produzione delle molecole che controllano l'infiammazione.

**La redistribuzione delle sottopopolazioni di cellule NK, con riduzione delle cellule CD56<sup>bright</sup> e aumento delle cellule CD56-CD16+, è un fenomeno tipicamente associato all'invecchiamento indipendente dalla positività al CMV.**



### LINFOCITI T, LINFOCITI B E CELLULE NK

- I linfociti T sono globuli bianchi che partecipano all'immunità acquisita. In particolare, i linfociti T CD4+ reagiscono alla presenza di batteri, funghi e virus attivando e reclutando altre cellule immunitarie. I linfociti T CD8+, invece, riconoscono e uccidono direttamente le cellule infettate dai virus e le cellule tumorali.
- I linfociti B sono, invece, le cellule immunitarie responsabili della produzione di anticorpi. Inoltre possono svolgere un ruolo nell'attivazione dei linfociti T e secernono sostanze in grado di modulare l'infiammazione.
- Anche le cellule NK possono attivare altre cellule immunitarie e produrre molecole che controllano l'infiammazione. Coinvolte sia nell'immunità innata sia in quella acquisita, possono distruggere cellule infettate da virus e cellule tumorali.



## I MONOCITI

Nelle persone sane, il 95% circa dei monociti è rappresentato dalla **forma "classica"**, caratterizzata da un'elevata espressione del marcatore CD14 e dall'assenza dell'espressione del marcatore CD16 (**CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>**). A partire dai 50 anni di età inizia invece ad aumentare la sottopopolazione dei **monociti "non-classici" CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>**.

Allo stesso tempo, però, la loro funzionalità diminuisce, mentre aumenta la loro capacità di produrre molecole proinfiammatorie.

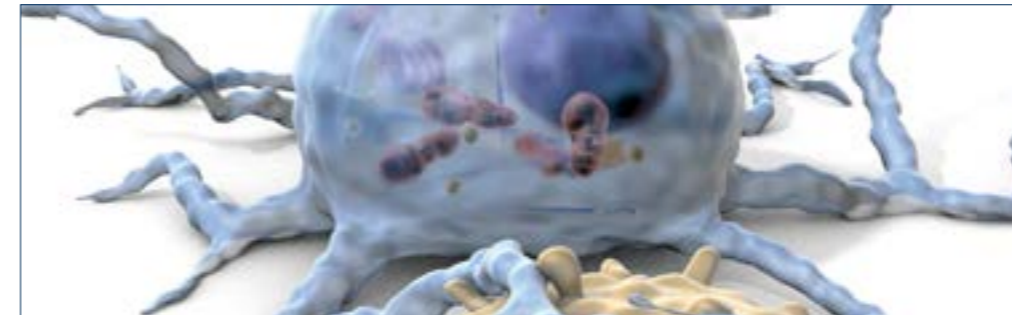
Dopo i 60 anni la riduzione dei monociti classici è significativa. Ad età più avanzate anche i monociti non-classici diminuiscono, mentre aumenta un'altra sottopopolazione di cellule CD16+, i **monociti "intermedi" CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>**.

**L'aumento delle sottopopolazioni di monociti CD16+ (non-classici e intermedi) correla con lo sviluppo di patologie associate all'infiammazione cronica (come le malattie cardiovascolari, l'obesità, il diabete, l'artrite e le patologie infiammatorie intestinali). Questo aumento può però essere efficacemente contrastato.**

In caso di obesità, per esempio, sia l'intervento dietetico sia la chirurgia bariatrica permettono di ridurre i livelli di monociti CD16+.

### MONOCITI, MACROFAGI E CELLULE DENDRITICHE

- Prodotti nel midollo osseo, i monociti circolano nel sangue, attraverso cui possono raggiungere tessuti danneggiati o infettati, e possono differenziarsi in macrofagi e cellule dendritiche.
- Una volta attivati, controllano l'infiammazione sia promuovendola, sia risolvendola. Inoltre possono inglobare cellule o sostanze tossiche da eliminare.



## VITAMINA D E SISTEMA IMMUNITARIO

La vitamina D agisce in modo complesso sul sistema immunitario. Da un lato, infatti, le cellule immunitarie rispondono alla sua presenza; dall'altro, possono sintetizzare la sua forma attiva. Il risultato della sua azione è la **promozione di uno stato di maggiore tollerogenicità**.

Nei monociti svolge un'azione antiossidante, inibisce la produzione di molecole infiammatorie e sembra regolare la risposta agli antigeni a livello epigenetico. Nei macrofagi media la produzione di molecole antimicrobiche ed esercita un'azione antinfiammatoria. Anche nelle cellule dendritiche modula la produzione di molecole coinvolte nell'infiammazione. Infine, la vitamina D regola l'attività delle cellule NK e, agendo sui neutrofili, riduce il rischio di reazioni autoimmuni e di danni indotti dai patogeni. Ma non solo: la vitamina D agisce anche sui linfociti T e B. Anche in questo caso i suoi effetti includono l'aumento della produzione di molecole antinfiammatorie e la riduzione di molecole proinfiammatorie, della risposta immunitaria e delle reazioni autoimmuni.

**Le carenze di vitamina D, rilevabili misurando i livelli ematici di 25-(OH)D, sono associate all'aumento della suscettibilità alle infezioni e della prevalenza delle malattie autoimmuni. Viceversa, evitarle promuove un miglior funzionamento del sistema immunitario.**

### LE FONTI DI VITAMINA D

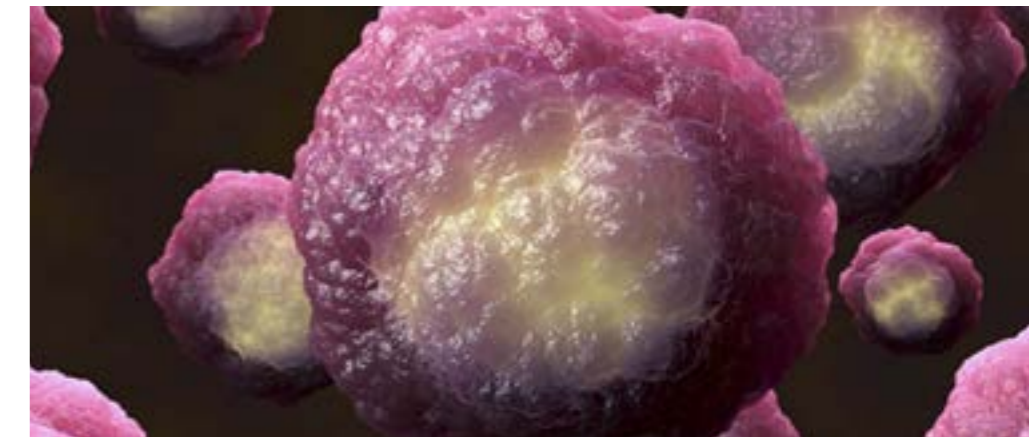
Fare il pieno di vitamina D con l'alimentazione è un'operazione tutt'altro che semplice. I cibi che ne sono ricchi sono pochi: salmone, trota salmonata, pesce spada, sgombro, aringhe, uova, tonno, latte e fegato di bovino sono le sue fonti principali. Ma la maggior parte della dose necessaria per soddisfare i fabbisogni dell'organismo non proviene dagli alimenti. Piuttosto, viene sintetizzata dall'organismo stesso grazie all'azione dei raggi UV presenti nella radiazione solare.

Purtroppo l'esposizione ai raggi UV è limitata da diversi fattori. Da un lato, si trascorre sempre meno tempo all'aria aperta. Dall'altro, è necessario proteggere la pelle dall'azione nociva degli stessi UV, associati allo sviluppo del cancro alla pelle. Infine, anche la latitudine alla quale si vive, la stagione dell'anno e la carnagione possono ridurre la produzione di vitamina D nell'organismo.

Non stupisce, quindi, che la carenza di vitamina D sia un problema molto comune.

La poca disponibilità di vitamina D di origine alimentare, unita alla scarsa produzione in seguito all'esposizione ai raggi solari, fa sì che fino al 40% della popolazione adulta possa ritrovarsi alle prese con una carenza. L'invecchiamento aumenta ulteriormente questo rischio, portandone con sé altri: fratture, infezioni, malattie cardiovascolari, retinopatia diabetica, emicrania, tumori e fragilità.

La supplementazione è una strategia efficace per correggere queste carenze e promuovere il buon funzionamento del sistema immunitario. L'assunzione quotidiana di vitamina D, per esempio, è stata associata alla protezione dalle infezioni respiratorie acute.



# IMMUNEBALANCE

Con **IMMUNEBALANCE** di Bioscience Institute è possibile monitorare l'equilibrio del sistema immunitario analizzando contemporaneamente i livelli di linfociti T e B, il rapporto CD4+/CD8+, le sottopopolazioni di monociti e di cellule NK e i livelli di vitamina D.

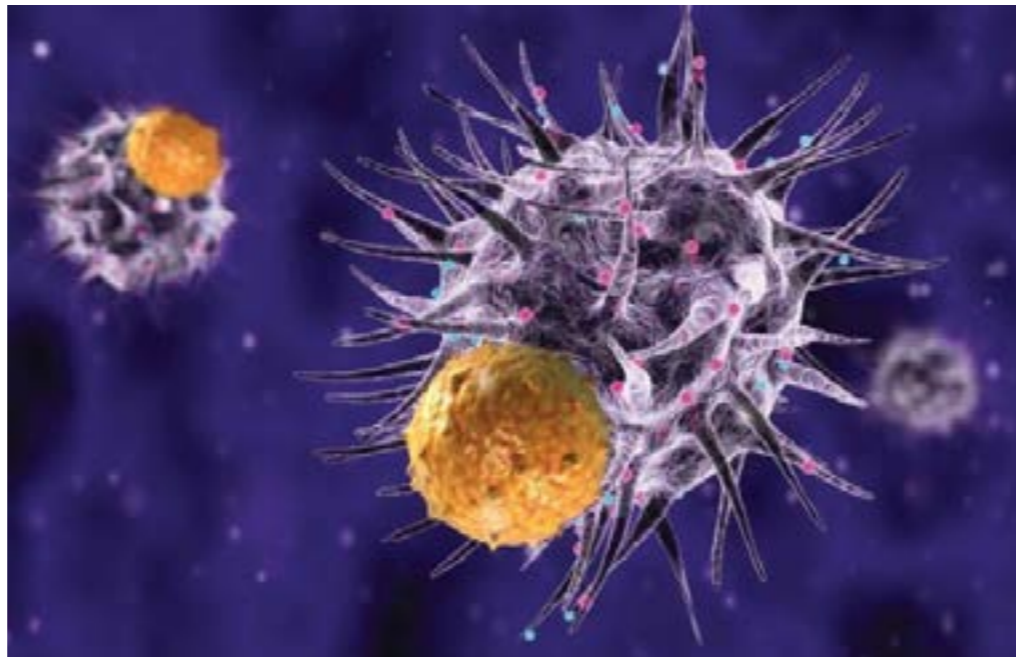
PARAMETRO	DISEQUILIBRIO
<b>Linfociti totali</b>	↓
Linfociti T	↓
Linfociti T CD4+	↓
Linfociti T CD8+	↓ ○ ↑
CD4+/CD8+	↓ ○ ↑
Linfociti B	↓
<b>Monociti</b>	
classici/intermedi	↓
intermedi/non-classici	↑
<b>Cellule NK</b>	↑
CD56 <sup>bright</sup>	↓
CD56-CD16+	↑
<b>Vitamina D</b>	
25-(OH)D	< 30 ng/ml (INSUFFICIENZA) < 20 ng/ml (CARENZA)

Il risultato non ha valenza diagnostica, ma rappresenta una fotografia delle difese immunitarie al momento del prelievo del campione di sangue utilizzato per il test.

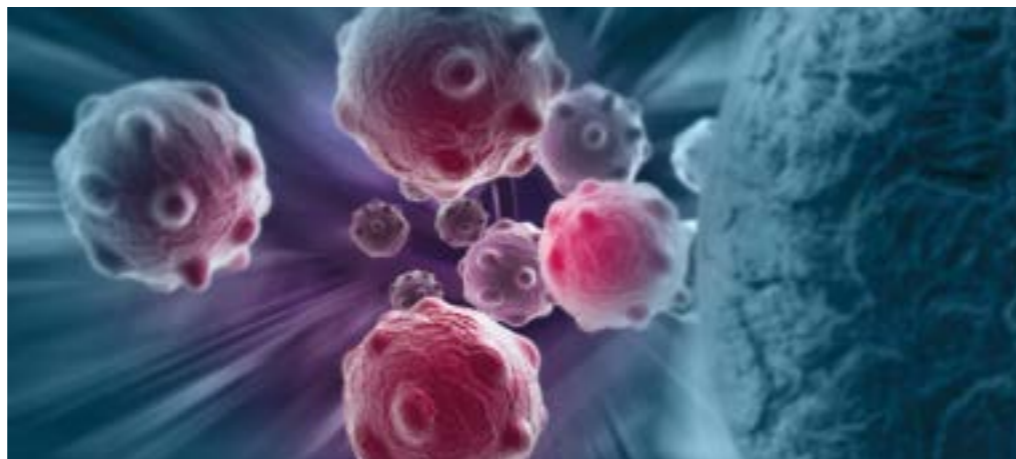
Per ogni popolazione di cellule immunitarie analizzata è possibile confrontare i livelli misurati con i valori riportati nella letteratura scientifica e valutare, di conseguenza, la presenza di una condizione di equilibrio o di disequilibrio.

I livelli di vitamina D vengono invece confrontati con le concentrazioni ematiche minime al di sotto delle quali si configurano condizioni di insufficienza o di carenza.

Grazie a IMMUNEBALANCE è possibile intercettare deviazioni rispetto ai livelli di cellule immunitarie e di vitamina D associati a buone condizioni di salute prima che queste ultime vengano compromesse. L'eventuale disequilibrio rilevato può essere corretto con approcci basati sullo stile di vita, inclusa l'assunzione di integratori alimentari specificamente studiati per promuovere il buon funzionamento del sistema immunitario.



Il report finale include una sintesi delle informazioni ottenute, un punteggio (**IMMUNE IMBALANCE SCORE**) direttamente proporzionale al livello di disequilibrio del sistema immunitario rilevato e una serie di consigli potenzialmente utili per favorire il ripristino dell'equilibrio del sistema immunitario. Tali consigli devono essere vagliati da un professionista qualificato che ne valuti l'adeguatezza all'interno di una anamnesi completa.



# BIBLIOGRAFIA

Aiello A et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2019 Sep 25;10:2247. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247

Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011 Aug; 59(6): 881–886. doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755

Benjamin JT et al. Neonatal Leukocyte Physiology and Disorders. In *Avery's Diseases of the Newborn* (Tenth Edition), 2018

Blanco E et al. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):2208-2219.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.017

Campos C et al. Effect of age and CMV on NK cell subpopulations. *Exp Gerontol.* 2014 Jun;54:130-7. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.008

Ferguson FG et al. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 Nov;50(6):B378-82. doi: 10.1093/gerona/50a.6.b378

Geissmann F et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science.* 2010 Feb 5;327(5966):656-61. doi: 10.1126/science.1178331

Kapellos TS et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019 Aug 30;10:2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035

Kverneland AH et al. Age and gender leucocytes variances and references values generated using the standardized ONE-Study protocol. *Cytometry A.* 2016 Jun;89(6):543-64. doi: 10.1002/cyto.a.22855

Li M et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immun Ageing.* 2019 Sep 11;16:24. doi: 10.1186/s12979-019-0165-8

Lin Y et al. Changes in blood lymphocyte numbers with age in vivo and their association with the levels of cytokines/cytokine receptors. *Immun Ageing.* 2016 Aug 18;13:24. doi: 10.1186/s12979-016-0079-7

Martens PJ et al. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020 May; 12(5): 1248. doi: 10.3390/nu12051248

Ma S et al. B Cell Dysfunction Associated With Aging and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 318. doi: 10.3389/fimmu.2019.00318

McBride JA and Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog.* 2017 Nov; 13(11): e1006624. doi: 10.1371/journal.ppat.1006624

Montecino-Rodriguez E et al. Lymphoid-Biased Hematopoietic Stem Cells Are Maintained with Age and Efficiently Generate Lymphoid Progeny. *Stem Cell Reports.* 2019 Mar 5; 12(3): 584–596. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.01.016

Morbach H et al. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood. *Clin Exp Immunol.* 2010 Nov;162(2):271-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04206.x

Patel AA and Yona S. Inherited and Environmental Factors Influence Human Monocyte Heterogeneity. *Front Immunol.* 2019 Nov 7;10:2581. doi: 10.3389/fimmu.2019.02581

Pennock ND et al. T cell responses: naïve to memory and everything in between. *Adv Physiol Educ.* 2013 Dec; 37(4): 273–283. doi: 10.1152/advan.00066.2013

Poitou C et al. CD14dimCD16+ and CD14+CD16+ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Oct;31(10):2322-30. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.230979

Kweder H and Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med.* 2018 Oct-Dec; 8(4): 139–146. doi: 10.4103/ajm.AJM\_20\_18

Seaborg E. Just right: how much vitamin D is enough? In *Endocrine news*, Endocrine Society. 2014 Nov. <https://endocrinenews.endocrine.org/nov-2014-just-right-how-much-vitamin-d-is-enough/>

Seidler S et al. Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC Immunol.* 2010 Jun 21;11:30. doi: 10.1186/1471-2172-11-30

Solana R et al. Shaping of NK cell subsets by aging. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:56-61. doi: 10.1016/j.coi.2014.04.002

Stockinger B et al. The concept of space and competition in immune regulation. *Immunology.* 2004 Mar; 111(3): 241–247. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01831.x

Strindhall J et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr).* 2013 Jun; 35(3): 985–991. doi: 10.1007/s11357-012-9400-3

Thaler B et al. Differential in vivo activation of monocyte subsets during low-grade inflammation through experimental endotoxemia in humans. *Sci Rep.* 2016 Jul 22;6:30162. doi: 10.1038/srep30162

Valiathan R et al. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol.* 2016 Apr;83(4):255-66. doi: 10.1111/sji.12413

Ventura MT et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clin Mol Allergy.* 2017 Dec 14;15:21. doi: 10.1186/s12948-017-0077-0

Verschoor CP et al. Alterations to the frequency and function of peripheral blood monocytes and associations with chronic disease in the advanced-age, frail elderly. *PLoS One.* 2014 Aug 8;9(8):e104522. doi: 10.1371/journal.pone.0104522

Wikby A et al. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Ageing Dev.* 1998 May 15;102(2-3):187-98. doi: 10.1016/s0047-6374(97)00151-6

Wikby A et al. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology.* 2008 Oct;9(5):299-308. doi: 10.1007/s10522-008-9138-6

Zhang Y et al. In vivo kinetics of human natural killer cells: the effects of ageing and acute and chronic viral infection.

---

| AZIENDA CERTIFICATA |  
| UNI EN ISO 9001:2015 |

---



[www.bioinst.com](http://www.bioinst.com) - [info@bioinst.com](mailto:info@bioinst.com)

**SAN MARINO**  
Strada Rovereta, 42  
47891 Falciano RSM

**MILANO**  
Ospedale San Raffaele DIBIT 1  
Via Olgettina, 58 Milano - Italy

**ROMA**  
Università di Roma Tor Vergata  
Via Ricerca Scientifica, 1 Roma - Italy

**DUBAI**  
Al Razi Building n.64 - Block B  
Dubai HealthCare City - UAE

**HONG KONG**  
Unit 802 8/F, No 15 - Science Park  
West Avenue - Hong Kong