

Den longitudinella svenska HEXA immunstudien

Inverterad CD4/CD8 kvot och associerade parametrar hos 66-åringar i Jönköpings kommun

Ett samarbete mellan:

- Hälsöhögskolan, Högskolan Jönköping
- Medicinsk diagnostik, Ryhovs sjukhus
- Avd för Klinisk Immunologi, Hälsouniversitetet Linköping
- Avd för Molekylär genetik, Hälsouniversitetet Linköping

De tidigare svenska longitudinella OCTO- och NONA-immunstudierna

OCTO och NONA studierna identifierade en Immun Risk Profil (IRP) associerad med ökad mortalitet (prevalens 16%).

Den karaktäriserades av:

- CD8⁺ ↑, CD4⁺ ↓, CD19⁺ ↓, Mitogen respons↓
(Ferguson et al. 1995, Wikby et al. 2005)
- Inverterad CD4/CD8 kvot <1 (Wikby et al. 1998)
- CD8⁺ CD28⁻ ↑ (Olsson et al. 2000)
- Association med persisterande CMV-infektion (Olsson et al. 2000)

CD8+ T-lymfocytens karaktärisering som naiva celler och minnesceller (Saule P, et al 2005, Koch S, et al 2008)

- Naiva: CD3+, CD8+, CD27+, CD28+, CCR7+, CD45RA+
- TCM: CD3+, CD8+, CD27+, CD28+, CCR7+, CD45RA-
- TEM: CD3+, CD8+, CD27-, CD28-, CCR7-, CD45RA-
- TEMRA: CD3+, CD8+, CD27-, CD28-, CCR7-, CD45RA+

OCTO/NONA/KRIS studien (Wikby et al 2008)

- Prevalensen för IRP ökade från 8% i åldersgruppen 20-59 år till omkring 16 % i åldersgruppen 60-94 år
- Mortaliteten ökade signifikant i åldersgruppen över 60 år
- Andelen individer med inverterad CD4/CD8 kvot var signifikant högre hos män jämfört med kvinnor
- I KRIS-studien fanns ingen information om CMV-positivitet eller variationen av olika subgrupper av CD8+ T-celler tillgängliga

Den longitudinella HEXA immunstudien

Syfte: Att undersöka om den immunprofil som tidigare identifierats som en IRP bland mycket gamla också fanns bland friska yngre-äldre människor (66 år)

- En populationsbaserad studie omfattande 424 individer bosatta inom Jönköpings kommun utvaldes slumpmässigt och undersöktes map CD3, CD4, CD8 och CD19 vid starten 2009. CMV-serologi inkluderades också
- 62 individer visades sig ha en inverterad CD4/CD8-kvot (14.6%)
- Ur samplet vid starten gjordes en förnyad undersökning på 50 individer med CD4/CD8 kvot <1.00 och 101 individer med kvot >1.20
- Dessa 151 individer undersöktes med avseende på olika subgrupper av T- och NK-celler

Tabell 1. Procentuell fördelning av T-, och B-celler hos 66-åringar med CD4/CD8 kvot mindre eller större än 1.00

Celltyp	CD4/CD8<1 n=62	CD4/CD8>1 n=362	p<
CD3 (%)	76.3±1.2*	71.4±0.5	0.001
CD4 (%)	30.6±0.7	46.6±0.4	0.001
CD8 (%)	40.6±1.1	20.7±0.4	0.001
CD19 (%)	8.5±0.7	10.7±0.2	0.01

*Mean±SE

Tabell 2. Relationen av cytomegalvirusantikroppar av IgG typ hos 66-åringar med CD4/CD8 kvot mindre eller större än 1.00

CMV antikropps-status	CD4/CD8<1 n=62	CD4/CD8> 1 n=362	p<
IgG			
+	56 (90.3)*	271 (74.9)	
+/-	0 (0.0)	2 (0.6)	0.05
-	6 (9.7)	89 (24.6)	

* antal (% inom CD4/CD8)



Tabell 3. Relationen av cytomegalvirusantikroppar av IgM typ hos 66-åringar med CD4/CD8 kvot mindre eller större än 1.00

CMV antikropps- status	CD4/CD8<1 n=62	CD4/CD8> 1 n=362	p<
IgM			
+	5 (8.1) *	19 (5.2)	
+/-	3 (4.8)	7 (1.9)	NS
-	54 (87.1)	336 (92.8)	

* antal (% inom CD4/CD8)

Tabell 4. Antal (per μl) av T- och B-celler hos CMV-positiva och CMV-negativa 66-åringar

Cell Subset	CMV- IgG		p<
	Positive n=327	Negative n=95	
CD3 (antal)	1697 \pm 32 *	1326 \pm 39	0.001
CD4 (antal)	997 \pm 20	897 \pm 29	0.01
CD8 (antal)	608 \pm 20	328 \pm 19	0.001
CD19 (antal)	234 \pm 8	214 \pm 13	NS
CD4/CD8	2.12 \pm 0.08	3.55 \pm 0.22	0.001

*Mean \pm SE

Tabell 5. Antal (per μl) av T- och B-celler hos CMV-positiva och CMV-negativa 66-åringar med CD4/CD8 kvot mindre än 1.00

Celltyp	CMV- IgG		p<
	Positive n=56	Negative n=6	
CD3	2052±93 *	1702±58	0.01
CD4	817±40	710±26	0.05
CD8	1108±59	852±47	0.01
CD19	221±20	139±18	NS
CD4/CD8	0.77±0.02	0.85±0.05	NS

*Mean±SE

Tabell 6. Antal TEMRA celler bland CD3+CD8+ T-celler fördelade i relation till CD4/CD8 och CMV

Subgrupp	TEMRA (antal)	p<
CD4/CD8		
<1 (n=50)	437±44*	0.001
>1,2 (n=101)	100±10	
CMV-IgG		
Positiva (n=118)	258±24	0.001
Negativa (n=31)	50±12	
CMV-IgG (CD4/CD8<1 individer)		
Positiva (n=46)	461±46	NS (p= 0.07)
Negativa (n=4)	164±46	

*Mean±SE

Konklusion

Resultatet indikerar att immunprofilen, som tidigare visats hos individer i OCTO- och NONA-studierna och som där var associerat med ökad mortalitet (IRP) också existerar i HEXA-studien. Det blir därför viktigt att undersöka funktionella immunologiska tester på T-cellsvaret samt kliniska parametrar som morbiditet och mortalitet för att fastställa om denna immunprofil är också en immunriskprofil (IRP) hos HEXA-individerna