

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00813

免疫基因多态性与衰老和增龄相关疾病关系

阮清伟¹, 俞卓伟^{1,2}, 保志军¹, 马永兴²

1. 复旦大学上海医学院附属华东医院中心实验室, 上海 200040;
2. 复旦大学上海医学院, 上海市老年医学研究所, 衰老、抗衰老和认知功能研究室, 上海 200040

摘要: 衰老是进行性的、多细胞普遍存在的、不可逆的功能减退状态。免疫衰老主要表现为造血干细胞再生和淋巴系分化能力下降、机体对感染和疫苗的反应减弱、对炎症反应的放大和自身的免疫反应增加, 与衰老和增龄相关疾病密切相关。免疫基因变异, 影响机体免疫反应, 可加速或延缓衰老和增龄相关疾病。获得性免疫基因, 如对自身免疫性疾病起保护性作用的 *HLA II* 抗原基因 *DRB1*11* 和 *DRB*16* 相关的单倍型在长寿老人频率增加。抗炎因子 *IL-10-1082G* 等位基因频率和 *TGFβ1* 单倍型 cnd10T/C、cnd25G/G、-988C/C、-800G/A 频率的下降, 促炎因子 *TNFα* 低表达相关的扩展的 *TNF-A* 基因型 -1031C/C、-863C/A、-857C/C、*IL-6-174 CC* 基因型, 和 *IFN-γ+874 T* 等位基因频率减少与免疫炎症反应易感性, 衰老相关疾病的发病率和死亡率正相关。固有免疫基因, 如高频表达抗炎的 +896 G *KIR4* 等位基因、*CCR5Δ32* 突变、-765 C *Cox-2* 等位基因、-1708 G 和 21 C 5-*Lox* 等位基因多见于长寿老人。*KIR* 单倍型 *KIR2DS5*、*A1B10* 减少, *MBL2* 表达缺乏的单倍型 *LYPB*、*LYQC* 和 *HYPD* 增加的老年人常伴有较高血清 *CMV* 抗体滴度。高频出现的 *CRP ATG* 单倍型和 *CFH 402 His* 等位基因预示老年人高死亡率风险。文章对固有和获得性免疫基因多态性、单倍体与衰老及衰老相关疾病关系进展进行综述。加强分析扩展的单倍型、表观遗传学和造血干细胞衰老的遗传学研究将有助于更好地理解衰老和长寿的免疫遗传学基础。

关键词: 免疫基因多态性; 单倍型; 衰老; 增龄相关疾病

The relationship between the polymorphism of immunity genes and both aging and age-related diseases

RUAN Qing-Wei¹, YU Zhuo-Wei^{1,2}, BAO Zhi-Jun¹, MA Yong-Xing²

1. Central Laboratory, Huadong Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200040, China;
2. Department of Aging, Antiaging and Cognitive Function, Shanghai Institute of Geriatrics and Gerontology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: Aging is a common, progressive and irreversible state of multi-cell dysfunction. Immune aging mainly includes the declines of regenerative capacity and lymphoid lineage differentiation potential, the hyporesponsive to infection

收稿日期: 2013-01-22; 修回日期: 2013-03-26

基金项目: 复旦大学 985 平台建设基金项目(编号: 985III-YFX0603)和上海市重点学科建设项目(编号: 05III015)资助

作者简介: 阮清伟, 博士, 副研究员, 研究方向: 衰老及老年相关疾病。Tel: 021-62483180-60706; E-mail: qingweir@yahoo.com.cn

通讯作者: 俞卓伟, 教授, 研究方向: 衰老及老年相关疾病。E-mail: fdhuadong@163.com;

马永兴, 教授, 研究方向: 衰老与抗衰老, 认知功能障碍。E-mail: mayongxinghd@163.com

网络出版时间: 2013-5-2 13:23:00

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130502.1323.001.html>

and vaccination, the hyperresponsive in the context of inflammatory pathology, and the increased risk of autoimmunity. The dysfunction of aged immune system accelerates the occurrence of aging and age-related diseases. The mutation of immunity genes that affect immune responses accelerates or slows aging process and age-related diseases. The frequencies of acquired immunity genes, such as immune protective *HLA II DRB1*11* and *DRB*16*-associated haplotype, are increased in the longevity populations. The increased susceptibility of immune inflammatory response, morbidity and mortality in the elderly is often associated with decreased frequencies of anti-inflammatory factor *IL-10 -1082G* allele, *TNF- β 1* haplotype cnd10T/C, cnd25G/G, -988C/C, -800G/A, low proinflammatory factor *TNF α* level related extended *TNF-A* genotype -1031C/C, -863C/A, -857C/C, *IL-6-174 CC* and *IFN- γ +874 T* allele as well. The innate immunity genes, such as highly expressed anti-inflammatory +896 G *KIR4* allele, *CCR5 Δ 32* variant, -765 C *Cox-2* allele, -1708 G and 21 C *5-Lox* alleles are detected in centenarians. In age-related diseases, a higher CMV-specific IgG antibody level in elderly individuals is associated with a decreased frequency of *KIR* haplotypes *KIR2DS5* and *A1B10* and an increased frequency of *MBL2* haplotypes *LYPB*, *LYQC* and *HYPD* that result in the absence of *MBL2* protein. The increased frequencies of *CRP* ATG haplotypes and *CFH 402 His* allele indicate high mortality in the elderly. In the present study, we review the advances in the polymorphism and haplotype of innate and adoptive immunity genes, and their association with both aging and age-related diseases. To strengthen the analysis of extended haplotypes, epigenetic studies of immunity genes and genetic study of hematopoietic stem cell senescence will be helpful to understand the accurate basis of aging-related immune genetics better.

Keywords: polymorphism of immunity genes; haplotype; aging; age-related diseases

衰老是一个复杂的分子过程, 由遗传、环境和表观遗传学因素决定。在 60 岁以后, 遗传因素对人类寿命的影响随年龄增加而增大^[1,2]。衰老涉及免疫炎症性衰老、氧化应激损伤、糖脂代谢调节异常、DNA 修复和细胞增殖及线粒体单倍型类群等^[3~5]。不同组织细胞的衰老形式和进程不完全相同, 免疫细胞比其他细胞更易遭受氧化应激的损伤和出现免疫炎症性衰老^[1,6,7]。近年来很多学者注意到免疫与衰老的关系, 提出了免疫炎症性衰老学说。免疫系统不仅增强宿主抵抗力, 防御病原体入侵, 还能识别体内突变细胞, 起免疫监护作用。免疫系统的功能随年龄增长而减退, 老年时不能识别体内细胞或分子的细微变化, 即使能识别, 也不能调动免疫反应有效地加以清除, 因此恶变细胞的发生率增高。由于老年时免疫功能的衰退, 老人易发免疫缺陷病, 如感染、自身免疫病、癌症、脑、心、肾等重要器官的动脉硬化及神经细胞变性引起的痴呆、帕金森病等。这些证据指出免疫衰老通过细胞和分子改变, 导致细胞衰老, 引起器官和身体从机能到器质性改变的全身系统的过程^[1,7,8]。百岁老人保持相对好的健康状态是由于他们具有好的免疫系统性能, 遗传背景起重要作用。长寿老人通常过度表达免疫炎症基因的抗

炎序列变异^[4,9]。与衰老和长寿相关的获得性免疫基因包括人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)基因、促炎和抗炎的细胞因子基因。先天性免疫基因包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)基因、趋化因子受体基因、自然杀伤细胞免疫球蛋白超家族的受体基因、甘露糖结合凝集素 2(Mannose-binding lectin -2, MBL-2)基因、C 反应蛋白(C response protein, CRP) 和补体因子 H 基因^[4,7,10~12]。这些免疫系统基因多态性通过调节免疫炎症反应在衰老遗传学中起重要作用。本文对近年来衰老免疫遗传学的研究进展进行了综述。

1 HLA 基因多态性

HLA I、*HLA II* 基因是编码高度多态性的异二聚体糖蛋白, 参与免疫反应的调控。*HLA I* 和 *II* 类抗原等位基因或单倍型对人类长寿存在特异影响^[4,7,13]。*HLA I* 基因 *HFE*(也称为遗传性血色病(Hereditary hemochromatosis, HH)基因), 编码 *HLA Ia* 链, 有 3 个常见的突变——C282Y、H63D 和 S65C, 与小肠上皮过多铁离子摄取相关。表 1 显示, 拥有 C282Y 等位基因的女性老人长寿的机率显著增加^[9]。在意大利老年人群, *HLA I* 类抗原 *A31(19)*、*B7*、*Cw6* 和

HLA-DQ1 等位基因频率增加。上海地区 *HLA-A9* 与长寿高度关联, 长寿者 *A9* 型频率为 38%(77/201), 显著高于健康青、中年的 24%(51/211); *A30* 与长寿呈负相关, 长寿组频率亦显著低于健康青、中年组。第 16 届国际 HLA 和免疫遗传协作组(International HLA and Immunogenetics Workshop, IHIW)最新工作显示, 印度老年人 *B*15*、*C*07* 和 *C*15* 减少; 在无血缘关系希腊老人中 *B16* 和 *DR7* 增加, 而 *B15* 下降。*B27* 等位基因在年龄相关的黄斑变性病人中频率明显增加, 已作为该病的生物标记物。研究显示, *DR11* 等位基因与性别特异的长寿呈正相关^[4,13]。*DRB1*18* 抗原等位基因频率在西西里岛男性百岁老人中显著增加。荷兰莱顿老年女性的 *HLA-B40* 减少和 *HLA-DR11* 增加。健康的墨西哥混血老年人群 *HLA-DRB1*11* 等位基因频率预示老年女性的寿限增加(表 1)。*DRB1*11* 等位基因频率在法国家族性九旬老人增加, 而在散居的百岁老人中无此变化^[9], 但 *DR7* 和 *DR13* 频率显著增加。DR 抗原基因, 如 *DR11*

和 *DR13* 在感染性疾病, *DR11* 在自身免疫性疾病中扮演保护性作用^[4,8]。*HLA-DRB1*15* 频率在意大利撒丁岛单一族群的百岁老人中增加(但与对照组在统计上不显著); 为了排除可能混杂因素的影响, 随后进一步对 17 例百岁老人的 24 个亲属(85~97 岁) *HLA-DQA1*、*HLA-DQB1* 等位基因进行亲属配对分析, 未发现明显差异, 说明 *HLA II* 基因对长寿的复杂表型影响不明显^[4,13]。日本著名长寿地区冲绳岛上的 82 位百岁老人和 20 位 90~100 岁老人 *HLA* 等位基因检测结果显示, 长寿者 *HLA-DRW9* 频率为 8.5%, 明显低于一般成人(30.8%), 但长寿者 *HLA-DR1* 频率 6.1%, 显著高于对照组(0/159), 该结果与自身免疫疾病或免疫缺陷病患者的高 *DRW9* 和低 *DR1* 相反, 认为 *HLA-DR* 可能是与长寿相关的基因之一^[4,13]。对冲绳岛百岁老人和成年对照人群的另外一项研究显示, *HLA II* 基因 *DQB1/2* 中, *DRB1* 与对照组存在明显不同(表 1)。在不同人群出现不同的结果提示, *HLA* 基因多态性与长寿的关系是人群特异性的, 可能由

表 1 *HLA* 基因多态性与衰老和长寿的关系

遗传变异的 <i>HLA</i> 等位基因	实验组	对照组	影响
<i>HLA I</i> 基因 <i>HFE C282Y</i>	百岁女性老人(n = 28)	<55 岁女性(n = 66)	意大利撒丁岛女性老人增加 ^[9]
<i>A31(19)</i> , <i>B7</i> , <i>Cw7,DQ1</i>	>85 岁(n = 108)	血捐献对照人群(n = 749)	意大利老人增加 ^[4,13]
<i>A9</i>	93 ± 1.04 岁(n = 201)	20~50 岁(n = 211)	中国上海老人增加
<i>A30</i> , <i>Cw3</i> , <i>w6</i> , <i>w7</i>			中国上海老年人减少 ^[13]
<i>B16</i>	75~104 岁(57 男, 114 女)	18~65 岁(238 男, 167 女)	希腊老年人增加 ^[13]
<i>B15</i>			希腊老年人减少 ^[13]
<i>B27</i>	77.16 岁, 黄斑变性(n = 75)	74.65 岁, 健康对照(n = 250)	年龄相关黄斑变性病人增加 ^[14]
<i>B*15</i> , <i>C*07</i> , <i>C*15</i>	65~99 岁(n = 371)	18~57 岁(n = 385)	印度老年人减少 ^[7]
<i>B40</i>	85 岁(278 男, 686 女)	20~35 岁(n = 2444)	荷兰女性老年人减少 ^[13]
<i>DRB1*11</i>			荷兰女性老年人增加 ^[4,13]
	90 岁(n = 102)	<65 岁不相关个体(n = 429)	法国家族性九旬老人增加 ^[9]
	86.2 岁(女 38, 男 33)	35.2 岁(n = 99)	墨西哥女性老人增加 ^[9]
<i>DRB1*07</i>	75~104 岁(男 57, 女 114)	18~65 岁(男 238, 女 167)	希腊老年人增加 ^[9]
	百岁老人(女 259, 男 66)	20~60 岁(n = 2950)	法国男性长寿老人增加 ^[13]
<i>DRB1*13</i>			法国百岁老人增加 ^[13]
<i>DRB1*15</i>	百岁老人(女 79, 男 41)	60±1 岁(女 53, 男 33)	意大利撒丁岛百岁老人增加 ^[13]
<i>DRB1*18</i>	百岁老人(女 51, 男 26)	学生或职员(女 171, 男 128)	西西里岛百岁男性老人增加 ^[15]
<i>DRB1*0101</i> , <i>*1201</i> , <i>*1401 DQB1*0503</i> ; <i>DQA1*0101</i> , <i>*05[#]</i>	102.3 岁(男 25, 女 95)	63.5 岁(男 42, 女 87)	日本百岁老人增加
<i>DRB1*0403</i> , <i>*1302</i>			日本百岁老人减少 ^[4,13]

注：[#]星号(*)前为基因座位, 星号后为等位基因; 等位基因再分成若干主型, 如 *DRB1*0101* 是 *DRB1* 座位第 1 主型第 1 号等位基因。

人群特异的环境和遗传因素共同影响所致。

单倍型分析的结果比单个等位基因多态性的分析结果更能反映 HLA 与衰老和长寿的关系。1994 年对北爱尔兰 90 岁 107 例老人(女 79, 男 38, 平均年龄 93.7 岁)及对照组 150 例(女 81, 男 69, 平均年龄 33.7 岁)的一项研究发现, 男性长寿老人 A1-B8-Cw7-DR3 单倍型频率显著高于对照组, 但 A、B、C 及 DR 位点的等位基因频率在长寿和对照组中无显著差别^[4,13]。但 HLA-B8-DR3 单倍型频率在女性长寿老人中出现减少, 或无明显相关性^[13]。具有 HLA-B8-DR3 单倍型的个体是否与免疫衰老(从 I 型免疫反应转变为 II 型)相关也存在争论。对撒丁岛 123 例百岁老人和 92 例对照(60±1 岁)研究发现, 与 *HLA-DRB1*15* 连锁的单倍型 *HLA-DQA1*01-DQB1*05* 和 *HLA-DQA1*01-DQB1*06* 频率在百岁老人呈现增加趋势(但不显著), 提示此类单倍型可能与长寿有关^[4], 而在希腊的长寿老人中, *HLA-B13DR7* 单倍型频率增加^[13]。第 14 届 IHIW 以来的研究结果显示, 与年轻比利时对照人群相比, 老人 *DRB1*11* 和 *DRB*16* 相关的单倍型 *A*0101-B*5101-DRB1*1101* 和 *A*0201-B*1801-DRB1*1601* 频率显著增加。*DRB1*11* 和 *DRB*16* 相关的单倍型在该研究人群中对不同的自身免疫性疾病具有保护作用^[4,7,13]。

2 细胞因子基因与衰老和长寿

细胞因子基因的多态性通过调节细胞因子的表达水平, 从而调节疾病相关的免疫反应类型及其强度^[4,9,16]。如干扰素 γ (*IFN- γ*)和 *IL-10* 的某些单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)可能是衰老和长寿相关基因中理想的免疫遗传候选标记位点。

2.1 促炎细胞因子基因

提高促炎细胞因子分泌水平的基因变异, 如 *IL-2* 分泌水平的提高不利于长寿。研究显示, *IL-2* 基因启动子区-330T→G SNP 与长寿无相关性, 但增加的-330TT/*IL-2* 基因型频率, 涉及 *IL-2* 产生的减少, 与长寿弱相关^[4]。表 2 显示, 大多数研究关注 *IL-6-174 C/G* 多态性与老年人致病和死亡常见病因, 如 2 型糖尿病、心血管病和痴呆等易感性的关系。

IL-6-174 C/G 多态性在决定 *IL-6* 转录效率中起重要作用, 是长寿的预测指标^[17]。意大利男性百岁老人中 C 等位基因频率的增加与低 *IL-6* 表达相关; 引起 *IL-6* 表达升高的 *GG* 基因型频率, 在老年相关的炎症疾病, 如糖尿病、动脉粥样硬化、骨质疏松和神经退变性疾病中增加^[17]。*IL-6-174GG* 基因型与长寿的负相关在爱尔兰人群中得到进一步证实。然而, 在芬兰、比利时和意大利撒丁岛人群, *IL-6* 基因多态性不影响寿命^[18]。上述研究提示 *IL-6* 基因多态性对长寿的影响可能是人群特异的, 依赖于基因与环境的相互作用^[4,13,18]。

IFN- γ 是由活化的 T 淋巴细胞和 NK 细胞产生的对抗病毒和细胞内病原的细胞因子, 诱导免疫调节的炎症反应。在 *IFN- γ* 基因第一内含子 CA 重复序列区, 拥有+874A 等位基因与低水平 *IFN- γ* 相关, 有利于长寿。意大利女性百岁老人中 *IFN- γ* (+874)T/T 频率比男性百岁和 <60 岁对照女性减少, 但比利时老年人群没有显示这种差异(表 2)。意大利阿尔茨海默病(The Alzheimer's disease, AD)病人与对照组相比, *IFN- γ* +874T→A SNP 无明显差异^[19]。*TNF α* 主要由受到微生物、抗原和其他细胞因子刺激的单核巨噬细胞产生。除了抗肿瘤活性、免疫调节和宿主炎症反应外, 也与衰老相关的慢性疾病关系密切。年轻的心肌梗死病人-308A 等位基因型频率明显增加, 出现较高的 *TNF α* 表达(表 2)^[20]。但在芬兰、意大利和约旦百岁老人及健康比利时老年人中, 未发现这种 SNP。而另一些研究显示, A 等位基因频率减少与百岁老人 *TNF-A* 增加有关^[4,21]。第 15 届 IHIWS 研究发现, 引起 *TNF α* 表达减少的扩展 *TNF-A* 和 *IL-12B* 基因型在健康的老年人中表达升高, 这些基因的某些单核苷酸多态性也可能与长寿相关(表 2)。另外, 抗炎的基因型, 如低频率 *TNFA-308 GG* (与低 *TNF α* 产生相关)或高频率 *IL-10-1082 GG* (与高 *IL-10* 产生相关)与长寿正相关^[4]。

2.2 抗炎细胞因子基因

IL-10 是由树突细胞、单核巨噬细胞活化的 T 和 B 细胞产生的重要的抗炎因子。*IL-10* 的产生能下调促炎因子和主要组织相容性分子, 抑制获得性 T 细胞反应。多项研究集中在该基因调节区的多态性(5' 外侧区的 SNP, 如-592、-819、-1082)及微卫星等位

表 2 细胞因子基因多态性与衰老和长寿的关系

基因	等位基因 SNP 或基因型	实验组	对照组	影响
<i>IL-6</i>	-174C、-174G	百岁老人(n = 68) 90±3.2 岁(女 65, 男 28)	60~80 岁(n = 93) 81~99 岁(n = 57) 29±6.4 岁(女 59, 男 41)	-174C 意大利男性百岁老人增加 ^[4] -174G 爱尔兰老人减少 ^[4] ;
<i>IFN-γ</i>	+874 T、+874 A	百岁女性老人(n = 142)	< 55 岁, 对照女性(n = 90)	+874 A 意大利女性百岁老人增加 ^[4,9]
<i>TNF-α</i>	-1031C/C、-863C/A、 -857C/C、-308G/G、 489G/G -308A-308G	比利时长寿老人(n = 60) 年轻心梗病人(n = 60)	年轻对照(n = 50) 性别年龄匹配的对照(n = 130)	在比利时长寿老人增加 ^[4,18] TNFα 增加的-308A 基因型病人升高 ^[20]
<i>IL-10</i>	-1082GG、-1083GA、 -1082AA -1082GG、-1083GA、 -1082AA	百岁男性老人(n = 103) 百岁男性老人(n = 52) 男性心肌梗死病人(n = 90)	<55 岁, 对照男性(n = 276) <55 岁对照男性(n = 110)	-1082GG 在意大利男性百岁老人增加 ^[9] ; -1082G 等位基因频率在意大利男性百 岁老人增加; 但-1082A 等位基因频率 在心梗病人增加 ^[9]
<i>TGF-β1</i>	<i>cnd10T/C</i> 、 <i>cnd25G/G</i> 、 -988C/C、-800G/A <i>cnd10C/C</i> 、 <i>cnd25G/G</i> 、 -988C/C、-800G/G	比利时长寿老人(n = 60) 土耳其长寿老人(n = 237)	年轻对照(n = 40) 年轻对照(n = 90)	比利时和土耳其长寿老人增加 ^[18] 比利时和土耳其长寿老人减少 ^[18]

基因形成的单倍型与衰老和长寿的关系。*IL-10* 启动子 -1082 A/G 多态性是男性长寿的特异标记物^[4,9]。-1082 GG 基因型与血浆 IL-10 表达升高有关, 表明机体抗炎状态^[4]。-1082 GG 基因型在意大利男性百岁老人增加, 但在心肌梗死和 AD 病人出现频率减少(表 2)^[4,9]。然而爱尔兰和芬兰九旬老人研究中未发现-1082 GG 基因型与长寿的相关性, 可能原因之一是健康老年对象较意大利研究对象年轻。对比利时人群(健康老年人和年轻人各 60 例)和土耳其人群(健康老年人 237 例和年轻人 90 例)进行的研究发现两个明显不同的 IL-10 单倍型。单倍型(-1082A、-819T、-592A)和(-1082A、-819C、-592C)可能与 IL-10 低表达相关, 在健康老年人群中频率减少。而单倍型(-1082G、-819C、-592C)与该基因高表达相关, 与年轻对照组相比, 健康老年人中, 该单倍型频率增加^[18]。在 *IL-10* GCC 同源基因型个体中, 单倍型影响更为显著。这些结果被第 15 届 IHIWS 协作研究进一步证实^[18]。

转化生长因子 β1(TGF-β1)是 TGF-β 超家族的成员之一, 具有促进伤口愈合、修复、细胞生长与分化及调节免疫平衡功能。*TGF-β1* 基因型 10 号 T/T 和 25 号密码子 G/G 与高水平基因表达相关, 在长寿老人频率增加。而基因型 10 号密码子 C/C 和 25 号

密码子 G/G 与低水平基因表达相关^[18]。分析 *TGF-β1* 的 3 个 SNPs +915 G → C、-509 C → T 和 -800 G → A 显示+915 C 等位基因和 GC 基因型在健康老年人群中出现频率显著降低, CC 频率减少和 TGF-β1 表达水平提高, 但与 *TGF-β1* 基因型没有相关性^[4,18]。在土耳其和比利时人群中, 发现 *TGF-β1* 10 号和 25 号密码子基因型与长寿的相关性(表 2)。

3 先天免疫基因与衰老

高频表达抗炎的+896 G *KIR4*(Killer immunoglobulin-like receptor, KIR)等位基因、*CCR5*(CC-chemokine receptor 5, CCR5)Δ32 突变、-765 C *Cox-2* (Cyclooxygenases-2, COX-2)等位基因、-1708 G 和 21 C 5-*Lox*(Lipoxygenases, LOX)等位基因多见于长寿老人。高频表达促炎的+896 A *KIR4* 等位基因、*CCR5*wt 突变、-765 G *Cox-2* 等位基因、-1708 A 和 21 T 5-*Lox* 等位基因多见于衰老相关疾病^[7,9]。其中, *KIR* 和 *MBL2* 的遗传背景能够控制老年人 CMV 感染引起的慢性低度炎症反应^[7,9]。

3.1 Toll 样受体基因

TLRs 识别病原相关的分子模式和细胞 DNA 损伤产生的损伤相关的分子模式, 在非特异免疫系统起重要作用。该受体家族的成员 TLR4 识别革兰氏

阴性菌的脂多糖, 通过 NF- κ B 通路激活炎症细胞, 启动非特异免疫, 诱导各种细胞因子和趋化因子的表达。TLR4 基因存在+896A/G (Asp299Gly) SNP。+896G 等位基因能降低该受体信号, 是衰老相关疾病如颈动脉粥样硬化等疾病的风险因素^[22,23]。而且, 具有+896G 突变基因型人群显示较低水平的促炎因子、急性期反应物和可溶的黏附分子。如较低的 IL-6、TNF α 和较高的抗炎因子 IL-10, 使机体处于较低的促炎状态。表 3 显示急性心肌梗死患者+896G TLR4 多态性频率显著减少, 而百岁老人频率则明显增加。TLR4 基因是发展为 AD 的独立因素, +896A

TLR4 促炎等位基因频率在意大利 AD 病人显著增加。另一项对意大利人群进行的研究结果显示, 与 190 例对照组相比, 显著增加的+896A TLR4 也见于 626 例迟发 AD 病人^[24]。前列腺癌病人+896G 等位基因频率减少, TLR4_2856 (CC)基因型携带者患癌的风险增加 4 倍。通过对 700 例前列腺癌病人和 700 例年龄匹配男性对照研究发现, TLR4_1893、TLR4_2032、TLR4_2437、TLR4_7764、TLR4_11912、TLR4_16649、TLR4_17050 和 TLR4_17923 等 8 个 SNPs 的变异等位基因纯合性与显著低的前列腺癌风险密切相关^[22]。

表 3 先天性免疫基因多态性与衰老和长寿的关系

先天性免疫基因	SNPs 或基因变异的等位基因	实验组	对照组	影响
TLR4	+896A, +896G	男性百岁老人(n=55)	<55 岁男性对照(n=127)	百岁老人较高的 G 等位基因频率 ^[9]
		男性心肌梗死病人(n=105)	76.6 \pm 4.9 岁(男 148, 女 152)	男性心肌梗死病人 G 等位基因频率减少 ^[9,23]
		76.5 \pm 6.3 岁 AD 病人(男 141, 女 136)	男性对照(n=506)	健康老人比 AD 病人较高的 G 等位基因频率 ^[24]
		<55 岁前列腺癌病人(n=50)	<55 岁男性对照(n=125)	前列腺癌病人 G 等位基因频率减少 ^[9,25]
	TLR4_2856 (CC)	前列腺癌病人(n=506)	男性对照(n=506)	前列腺癌风险增加 4 倍 ^[22]
COX-2	-765G, -765C	男性百岁老人(n=96)	<55 岁男性(n=170)	百岁老人抗炎-765C COX-2、-1708G
5-LOX	-1708G, -1708A; 21C, 21T	男性心肌梗死病人(n=140)	<55 岁男性(n=125)	和 21C 5-LOX 等位基因频率较对照和男性心肌梗病人高 ^[9,23]
		男性百岁老人(n=55)		前列腺癌病人促炎-765G COX-2、-1708A 和 21T 5-LOX 等位基因频率较百岁老人和对照组高 ^[9]
		<55 岁前列腺癌病人(n=50)		较百岁老人和对照组高 ^[9]
CCR5	Delta32	男性百岁老人(n=123)	<55 岁男性对照(n=136)	百岁老人抗炎的 Δ 32 频率高 ^[9]
		<55 岁前列腺癌病人(n=50)		较百岁老人 Δ 32 频率减少 ^[9]
		男性心肌梗死病人(n=133)		较百岁老人和年轻对照组野生型 CCR5 频率高, Δ 32 频率低 ^[9,31]
ANTES	-403G, -403A Int1.1T, Int1.1C	>85 岁(女 72, 男 32)	17~40 岁(女 75, 男 35)	促炎单倍型-403A-Int1.1T 在老年男性频率高, 抗炎单倍型-403G-Int1.1C 在老年女性中频率高 ^[32]
KIR	2DS3, 2DL5	爱尔兰长寿老人(n=100)	年轻对照(n=100)	长寿老人频率增加 ^[4,33]
	2DS3, 2DL5, 2DP1	百岁老人(n=44)	学生或职员(n=57)	百岁老人比对照频率增加 ^[15]
MBL-2	-619C, -290G, -66C, cnd52C, cnd54 G, cnd57G; -619C, -290G, -66C, cnd52C, cnd54A, cnd57G	比利时, 罗马尼亚和丹麦老年人	比利时, 罗马尼亚和丹麦青年人	老年人较青年人频率减少 ^[13]
				老年人较青年人频率增加, 血清 CMV 抗体升高 ^[7,13]
CRP 单倍型	ACA(-717 A, +1444 C 和+1846A), ATG (-717 A, +1444 T 和+1846 G)	4 年后生存的九旬老人(n=113)	4 年后死亡的九旬老人(n=171)	单倍型 ACA 与九旬老人死亡率负相关, 单倍型 ATG 为正相关 ^[10]
ACAA				
CFH	+1277 T, +1277C	+1277 CC 或 CT (n=357)	+1277 TT 九旬老人(n=134)	+1277 CC 或 CT 的 402His 等位基因芬兰九旬老人死亡率增加 ^[11,12]

3.2 环氧合酶和脂氧合酶

COX 是转化膜磷脂释放的花生四烯酸为生物活性的脂质调节蛋白前体前列腺素、血栓素和环前列腺素的关键酶。环氧合酶类在炎症疾病的病理生理过程中起重要作用, 是非类固醇抗炎药物的主要靶点。COX-2 在渗入动脉粥样硬化斑块的巨细胞中强表达。在神经系统, COX-1 和 COX-2 尽管催化相同的反应, 产生前列腺素 G₂(ProstaglandinG₂, PGG₂) 和 PGH₂, PGH₂ 转化为 PGE₂、PGF₂α、PGD₂ 和 PGI₂, 但两者产生的前列腺素类化合物功能不同。环戊酮 PGs 如 PGJ₂ 和 15-脱氧-Δ^{12,14}-PGJ₂ (15dPGJ₂) 是来源于 COX-2 的 PGD₂ 的非酶降解产物。15dPGJ₂ 能抑制 iNOS 活性和促炎因子表达, 减少巨噬细胞的迁移。因而 COX-2 具有抗炎和促进炎症消退作用^[26]。其他由 COX-2 代谢的具有抗炎和促炎症消退的 ω-3 多聚不饱和脂肪酸还包括二十二碳六烯酸 (Docosahexaenoic acid, DHA) 和二十碳五烯酸 (Eicosapentaenoic acid, EPA)。LOX 是催化分子氧立体定向插入花生四烯酸的不同位置的酶。5-LOX 是白三烯通路起始关键酶。LOX 在基础条件下, 内皮细胞低表达; 促炎细胞因子能诱导 LOX 表达。COX-2 基因启动子区-765GC SNP(-765C 等位基因较-765G 低)和 5-LOX 启动子区-1708GA SNP(与较低启动子活性相关), 能降低严重动脉粥样硬化的风险^[27,28]。意大利男性百岁老人抗炎 COX-2 和 5-LOX 等位基因频率较对照和男性心肌梗病人高, 而前列腺癌病人促炎等位基因频率升高(表 3)。在-765G/C 基因型的冠状动脉搭桥术的患者, 依赖于基因型。与-765G 纯合子相比, 带有-765C 等位基因的患者在术后 1~4 d 血浆急性相蛋白 CRP 水平显著降低^[29]。

3.3 趋化因子(Chemotactic cytokines, C-C)

趋化因子在白细胞的迁移和激活过程起重要作用。C-C 趋化因子受体 5(CCR5)是 C-C 趋化因子受体家族的成员之一, 调节记忆/效应器 Th1 细胞、巨噬细胞、NK 细胞及核未成熟的树突细胞向升高的 β-趋化因子的炎症位点迁移。在病毒发病机制中, CCR5 和它的配体是重要的分子。CCR5 在人类各种疾病, 如感染和炎症疾病、肿瘤等起重要作用。CCR5 外显子 3 的 32bp 的插入或缺失多态性(CCR5Δ32)导致 CCR5 受体表达消失, 减轻其调节的促炎作用。

CCR5Δ32 缺失会延迟动脉粥样硬化和 AD 两类增龄相关疾病进程^[30,31]。意大利男性百岁老人抗炎的 CCR5Δ32 基因型频率较对照组明显增加, 而男性心肌梗死和前列腺癌病人频率明显减少(表 3)。CCR5 的配体是 C-C 序列的趋化因子配体 CCL3、CCL4 和 CCL5, 也称为 RANTES(Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted)。RANTES 基因启动子多态性(-403G/A、-403A 等位基因增加该启动子的转录活性, 提高血清 RANTES 水平)使机体处于促炎状态。而内含子多态性(Int1.1T/C、int1.1C 变异与低 RANTES 表达)与抗炎状态相关。在老年人中, 促炎状态是共同的表型。对西班牙 104 例老人和 110 例对照组研究发现, 促炎单倍型-403A-Int1.1T 在老年男性频率高, 而抗炎表型-403G-Int1.1C 在老年女性中频率较高^[32]。

3.4 自然杀伤(Natural killer, NK)细胞免疫球蛋白超家族的受体

NK 细胞在非特异免疫反应起关键作用。NK 细胞由于表达 HLA I 类特异的抑制受体, 能识别正常和 HLA I 缺陷细胞。通过 NK 细胞表达的 HLA I 特异激活的受体, 引起 NK 细胞调节的 HLA I 类缺陷细胞裂解。NK 细胞表达两类结构不同的受体, C 型凝聚素样异二聚体受体和属于免疫球蛋白超家族的受体。很多 NK 细胞表达显著的遗传变异的免疫球蛋白超家族的受体, 其中杀伤免疫球蛋白样受体(KIR)基因具有非常高的多态性。KIR 基因在感染性疾病、癌症和自身免疫性疾病显示出多态性。对 3 个不同人口研究的结果显示, KIR 位点遗传多样性与健康老龄化的关系明显^[4,7,18]。如表 3 所示, KIR2DS3 和 KIR2DL5 基因在爱尔兰健康的老年人显示增加, 但重复实验未显示改变^[33]。KIR2DS2 和 KIR2DL2 基因在老年女性较年轻女性更为常见。提示某些 KIR 基因组合在衰老过程中可能显示性别依赖的影响。2DS3、2DL5、2DP1 等位基因频率在西西里岛男性百岁老人增加, 但未能重复验证。对比比利时老年和年轻人群的 KIR 基因型分别比较显示, 在比利时老年人群, 显示较高频率的 KIR2DL2, 较低频率的 KIR2DL3 和 2DS1。通过单倍型分析, 在比利时老年人群表现为 A1B1、A1B3 和 A1B4 频率增加, A1B10 频率减少, 但结果无统计学显著差异^[4,7,13,18]。

随着年龄的增加, T 细胞表达 KIRs 增加, 传导阴性信号和抑制免疫反应, 与增龄相关疾病相关。增龄性 KIR 启动子 GpG DNA 去甲基化, 降低转录激活的阈值, 使 CD8T 细胞更易表达 KIR, 导致老年对象更易出现免疫缺陷^[34]。另一研究也显示, 在衰老和慢性炎症疾病, 如类风湿性关节炎、心肌梗死等出现的 CD4+CD28-T 细胞亚群, 对内皮细胞具有促炎和细胞毒作用, 伴异常表达 KIR 基因。研究发现该亚群 KIR2DL4 过度表达是由于启动子去甲基化和 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase1, DNMT1) 和 3a 水平减少引起^[35]。通过对巴西 248 例 1 型糖尿病患者和 250 例对照人群的 HLA 和 KIR 基因型研究发现, KIR2DL2/HLA DR3 基因型增加 1 型糖尿病风险, 而 KIR2DL1/HLA C2 则明显降低 1 型糖尿病风险^[36]。

CMV 持续感染能放大衰老相关的亚临床炎症活性。在老年人群中, 较高的 CMV 特异 IgG 抗体水平与活化的 KIR2DS5 基因和 A1B10 单倍型频率减少相关^[4,7,13,18]。16 届 IHIW 通过增加人群的样本数进一步证实此前的研究结果^[6]。KIR 遗传背景能够控制 CMV 感染, 当造血干细胞移植供者具有 KIR2DS2 和 2DS4, 或 ≥ 5 个活性的 KIR 基因, 预示受者 CMV 再激活的风险低^[37]。在低度 CMV 血清阳性(<20IU/mL) 个体, 出现 A1B20 和长寿相关的 HLA 单倍型, 如 HLA-DR11 和 DR16^[7]。某些 HLA 和 KIR 单倍型间上位相互作用很可能参与启动成功老龄化的动态免疫反应。而一些单倍体结合可能与欠佳的免疫反应和促进衰老相关。KIR、KIR/HLA 配体基因系统、NK 细胞在健康老龄化、长寿和衰老相关疾病中的作用, 尚需更进一步研究。

3.5 甘露糖结合凝聚素 2

MBL-2 是胶原凝聚素家族成员之一, 在血浆形成多聚复合物, 识别细菌、病毒、真菌和寄生虫高表达的甘露糖 N-乙酰氨基葡萄糖丰富的低聚糖。MBL 与甘露糖相关的丝氨酸蛋白酶(MASAP-1、MASAP-2)相互作用, 激活补体系统, 导致调理素作用、细胞吞噬作用和直接杀死细胞。MBL2 基因位于 10 号染色体的 q11.2-q21, 由 4 个外显子组成, 呈高度多态性。外显子 1 的 3 个独立的 SNPs——*cdn 52* (C/T; Arg/Cys, 等位基因 D)、*cdn 54*(G/A; Gly>Asp, 等位基因 B)、*cdn*(57 G/A; Gly>Glu, 等位基因 C)破坏该

蛋白的胶原结构和显著减少血清 MBL 浓度。MBL2 的这些突变称为 O, 而野生型称为 A。在启动子和 5'UTR 区 3 个调节的变异型——-619(C/G; 等位基因 L/H)、-290 (G/C; 等位基因 Y/X) 和 -66 (C/T; 等位基因 P/Q)也影响血清 MBL 的终浓度。上述 6 个 SNPs 的组合可形成多种单倍型, 决定不同的血清 MBL 水平, 如单倍型 LYPB、LYQC、HYPD 引起 MBL 缺乏, 如 LXPA 单倍型导致低水平的 MBL, LYPA 单倍型导致中等水平 MBL, HYPA 和 LYQA 单倍型引起高水平的 MBL^[4,7,13,18]。

MBL 缺乏不但增加获得性免疫缺陷和化疗后感染的易感性^[4,7,13,18], 还影响系统性红斑性狼疮和风湿性关节炎等自身免疫疾病。老年人群出现导致血清中等水平 MBL 的 LYPA 单倍型频率减少, 而导致血清 MBL 缺乏的 LYPB 单倍型频率增加(表 3)。第 16 届 IHIWS 增加样本的研究进一步证实 MBL2 缺乏单倍型(LYPB、LYQC、HYPD)与较高水平的 CMV 抗体相关(>20IU/mL), 推测 MBL2 是衰老相关的另一个候选的生物标记物^[7]。

3.6 与衰老免疫遗传学相关的其他的促炎因子

CRP 是一个广泛应用的系统炎症标记。CRP 在固有免疫具有重要功能, 如它能够通过提高吞噬消灭病原体和外源分子, 激活补体系统。在增龄相关疾病, 如动脉粥样硬化出现血浆 CRP 中度提高。老年人中血浆 CRP 轻度升高可预测死亡率。在芬兰 90 岁以上的老年人 4 年随访研究中发现, CRP 单倍型 ACA (由-717 A/G、+1444 C/T 和 +1846 G/A 单核苷酸多态性组成)与低 CRP 表达相关, 在 4 年后生存的人群更为常见, 不能活过 4 年的九旬老人中, 导致 CRP 高表达的单倍型 ATG 更常见(表 3)^[10]。补体系统参与废物和病原体处理、传递炎症信号和连接固有和获得性免疫成分。补体因子 H(CFH)通过结合 CRP, 下调补体级联。*CFH Tyr402His*SNP(+1277 T/C)引起功能性“促炎”变异, 伴随显著下降的 CRP 结合能力。由于补体下调减弱, 使携带者出现不平衡的和过度的炎症反应。带有一个或两个拷贝的 *CFH 402 His* 等位基因的芬兰九旬老人, 各种原因的死亡率增加(表 3)^[11,12]。

4 展望

影响免疫衰老的免疫基因多态性对衰老和增龄

相关疾病存在明显影响, 长寿个体具有高的抗炎基因型频率, 而衰老和增龄相关疾病个体具有较高的促炎基因型频率。HLA-DRB1*11 和 HLA-DR1*16 单倍型与长寿正相关, 对自身免疫性疾病有保护作用, 而 B*15、C*07 和 C*15 加速个体衰老^[7]。活化的 *KIR2DS5* 基因和 A1B10 单倍型频率减少, MBL2 缺乏单倍型(LYPB、LYQC、HYPD)与 CMV 持续感染相关^[7]。导致 CRP 高表达的单倍型 ATG 预示九旬老人 4 年生存率下降。在对不同种族背景老人进行的单个免疫基因, 如 *HLA*, 细胞因子基因的 SNP 研究中, 容易得出不一致的结果^[4,7]。为了达到具有普遍性的结果, 需要加强分析更多不同种族人群扩展的单倍型, 如免疫相关基因几个多态性, 或不同免疫基因的单核苷酸多态性组成的单倍型。其他免疫基因, 如 CD14、MMP3 的多态性分析有待进一步加强。影响固有和获得性免疫基因表达的表现遗传学研究和增龄性造血干细胞衰老的基因多态性研究则是免疫衰老遗传学研究的新方向。

参考文献(References):

- [1] De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(26): 3003–3026. DOI
- [2] Sebastiani P, Solovieff N, DeWan AT, Walsh KM, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, Dworkis DA, Wilk JB, Myers RH, Steinberg MH, Montano M, Baldwin CT, Hoh J, Perls TT. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PloS One*, 2012, 7(1): e29848. DOI
- [3] Ruan QW, Liu F, Gao ZJ, Kong DQ, Hu XN, Shi DM, Bao ZJ, Yu ZW. The anti-inflamm-aging and hepatoprotective effects of huperzine A in D-galactose-treated rat. *Mech Ageing Dev*, 2013; 134(3–4): 89–97. DOI
- [4] Naumova E, Ivanova M, Pawelec G. Immunogenetics of ageing. *Int J Immunogenet*, 2011, 38(5): 373–381. DOI
- [5] 孔放, 张根发, 吕泽平, 孙亮, 郑陈光, 梁积英, 朱小泉, 杨泽. 人类长寿相关基因研究进展. *遗传*, 2006, 28(7): 874–879. DOI
- [6] 俞卓伟, 保志军, 阮清伟, 马永兴. 氧化应激-炎症-衰老及其与 ApoE 基因相关性研究进展. *生理学报*, 2013, 65(3): 338–346. DOI
- [7] Naumova E, Ivanova M, Pawelec G, Constantinescu I, Bogunia-Kubik K, Lange A, Oguz F, Ozdilli K, Franceschi C, Caruso C, Mishra M, Middleton D. 16th IHIW: Immunogenetics of aging. *Int J Immunogenet*, 2013, 40(1): 77–81. DOI
- [8] Fulop T, Larbi A, Kotb R, de Angelis F, Pawelec G. Aging, immunity, and cancer. *Discov Med*, 2011, 11(61): 537–550. DOI
- [9] Balistreri CR, Candore G, Accardi G, Bova M, Buffa S, Bulati M, Forte GI, Listi F, Martorana A, Palmeri M, Pellicanò M, Vaccarino L, Scola L, Lio D, Colonna-Romano G. Genetics of longevity: data from the studies on Sicilian centenarians. *Immun Ageing*, 2012, 9(1): 8. DOI
- [10] Hurme M, Kivimäki M, Pertovaara M, Lehtimäki T, Karhunen PJ, Jylhä M, Hervonen A, Eklund C. CRP gene is involved in the regulation of human longevity: a follow-up study in Finnish nonagenarians. *Mech Ageing Dev*, 2007, 128(10): 574–576. DOI
- [11] Laine M, Jarva H, Seitsonen S, Haapasalo K, Lehtinen MJ, Lindeman N, Anderson DH, Johnson PT, Jarvela I, Jokiranta TS, Hageman GS, Immonen I, Meri S. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3831–3836. DOI
- [12] Jylhävä J, Eklund C, Jylhä M, Hervonen A, Lehtimäki T, Karhunen P, Hurme M. Complement factor H 402His variant confers an increased mortality risk in Finnish nonagenarians: the vitality 90+ study. *Exp Gerontol*, 2009, 44(4): 297–299. DOI
- [13] Naumova E, Pawelec G, Ivanova M, Constantinescu I, Bogunia-Kubik K, Lange A, Oguz F, Carin M. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the immunogenetics of aging. *Tissue Antigens*, 2007, 69(Suppl 1): 304–310. DOI
- [14] Becerril EV, Fernández RG, Torres LP, Lacombe MS, Galera JMG. HLA B27 as predisposition factor to suffer age related macular degeneration. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(4): 303–307. DOI
- [15] Listi F, Caruso C, Colonna-Romano G, Lio D, Nuzzo D, Candore G. HLA and KIR frequencies in Sicilian Centenarians. *Rejuvenation Res*, 2010, 13(2–3): 314–318. DOI
- [16] Iannitti T, Palmieri B. Inflammation and genetics: an insight in the centenarian model. *Hum Biol*, 2011, 83(4): 531–559. DOI
- [17] Jylhävä J, Hurme M. Gene variants as determinants of Longevity: focus on the inflammatory factors. *Pflugers Arch*, 2010, 459(2): 239–246. DOI
- [18] Naumova E, Ivanova M, Pawelec G, Constantinescu I, Bogunia-Kubik K, Lange A, Oguz F, Carin M, Franceschi C, Caruso C, Middleton D. ‘Immunogenetics of Aging’: report on the activities of the 15th international HLA and

- immunogenetics working group and 15th international HLA and immunogenetics workshop. *Tissue Antigens*, 2011, 77(3): 187–192. [DOI](#)
- [19] Scola L, Licastro F, Chiappelli M, Franceschi C, Grimaldi LM, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Lio D, Caruso C. Allele frequencies of +874T → A single nucleotide polymorphism at the first intron of IFN-gamma gene in Alzheimer's disease patients. *Aging Clin Exp Res*, 2003, 15(4): 292–295. [DOI](#)
- [20] Vaccarino L, Vitale S, Caruso M, Palmeri M, Scola L, Bova M, Caruso C, Massenti MF, Vitale F, Novo S, Lio D, Forte GI. Myocardial infarction marker levels are influenced by prothrombin and tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in young patients. *Cytokine*, 2013, 61(1): 218–222. [DOI](#)
- [21] Khabour OF, Barnawi JM. Association of longevity with *IL-10-1082 G/A* and *TNF- α -308 G/A* polymorphisms. *Int J Immunogenet*, 2010, 37(4): 293–298. [DOI](#)
- [22] Balistreri CR, Colonna-Romano G, Lio D, Candore G, Caruso C. *TLR4* polymorphisms and ageing: implications for the pathophysiology of age-related diseases. *J Clin Immunol*, 2009, 29(4): 406–415. [DOI](#)
- [23] Listi F, Caruso M, Incalcaterra E, Hoffmann E, Caimi G, Balistreri CR, Vasto S, Scafidi V, Caruso C, Candore G. Pro-inflammatory gene variants in myocardial infarction and longevity: implications for pharmacogenomics. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(26): 2678–2685. [DOI](#)
- [24] Balistreri CR, Grimaldi MP, Chiappelli M, Licastro F, Castiglia L, Listi F, Vasto S, Lio D, Caruso C, Candore G. Association between the polymorphisms of *TLR4* and *CD14* genes and Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(26): 2672–2677. [DOI](#)
- [25] Balistreri CR, Caruso C, Carruba G, Miceli V, Campisi I, Listi F, Lio D, Colonna-Romano G, Candore G. A pilot study on prostate cancer risk and pro-inflammatory genotypes: pathophysiology and therapeutic implications. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(6): 718–724. [DOI](#)
- [26] Aid S, Bosetti F. Targeting cyclooxygenases-1 and -2 in neuroinflammation: therapeutic implications. *Biochimie*, 2011, 93(1): 46–51. [DOI](#)
- [27] Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu HY, Mar R, Lusis AJ, Mehrabian M. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2004, 350(1): 29–37. [DOI](#)
- [28] Cipollone F, Fazia ML. COX-2 and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(Suppl. 1): S26–S36. [DOI](#)
- [29] Papafili A, Hill MR, Brull DJ, McNulty RJ, Marshall RP, Humphries SE, Laurent GJ. Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: evidence of role in acute-phase inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(10): 1631–1636. [DOI](#)
- [30] Balistreri CR, Caruso C, Grimaldi MP, Listi F, Vasto S, Orlando V, Campagna AM, Lio D, Candore G. CCR5 receptor: biologic and genetic implications in age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1100(1): 162–172. [DOI](#)
- [31] Balistreri CR, Candore G, Caruso M, Incalcaterra E, Franceschi C, Caruso C. Role of polymorphisms of *CC-chemokine receptor-5* gene in acute myocardial infarction and biological implications for longevity. *Haematologica*, 2008, 93(4): 637–638. [DOI](#)
- [32] Laplana M, Fibla J. Distribution of functional polymorphic variants of inflammation-related genes *RANTES* and *CCR5* in long-lived individuals. *Cytokine*, 2012, 58(1): 10–13. [DOI](#)
- [33] Maxwell LD, Ross OA, Curran MD, Rea IM, Middleton D. Investigation of *KIR* diversity in immunosenescence and longevity within the Irish population. *Exp Gerontol*, 2004, 39(8): 1223–1232. [DOI](#)
- [34] Li G, Yu MC, Weyand CM, Goronzy JJ. Epigenetic regulation of killer immunoglobulin-like receptor expression in T cells. *Blood*, 2009, 114(16): 3422–3430. [DOI](#)
- [35] Liu Y, Chen YX, Richardson B. Decreased DNA methyltransferase levels contribute to abnormal gene expression in “senescent” CD4⁺CD28⁻ T cells. *Clin Immunol*, 2009, 132(2): 257–265. [DOI](#)
- [36] Jobim M, Chagastelles P, Salim PH, Portela P, Wilson TJ, Curti AG, Jobim MR, João DA, Nardi NB, Tschiedel B, Jobim LF, Roesler R, Schwartzmann G. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors and human leukocyte antigen-C genotypes in South Brazilian with type 1 diabetes. *Hum Immunol*, 2010, 71(8): 799–803. [DOI](#)
- [37] Zaia JA, Sun JY, Gallez-Hawkins GM, Thao L, Oki A, Lacey SF, Dagis A, Palmer J, Diamond DJ, Forman SJ, Senitzer D. The effect of single and combined activating killer immunoglobulin-like receptor genotypes on cytomegalovirus infection and immunity after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(3): 315–325. [DOI](#)