



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Ageing and immunity: unraveling the association between immunosenescence and frailty

Tran Van Hoi, E.

Citation

Tran Van Hoi, E. (2026, March 10). *Ageing and immunity: unraveling the association between immunosenescence and frailty*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4297028>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4297028>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het algemene doel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe leeftijdsgebonden veranderingen in het immuunsysteem samenhangen met kwetsbaarheid frailty en het risico op ongunstige uitkomsten bij twee veelvoorkomende leeftijdsgerelateerde ziektebeelden: kanker (in het bijzonder melanoom) en COVID-19.

Aangezien wordt aangenomen dat leeftijdsgebonden veranderingen in het aangeboren en adaptieve immuunsysteem bijdragen aan kwetsbaarheid, hebben we in **Hoofdstuk 2** de mogelijke immunologische determinanten die in de literatuur met kwetsbaarheid in verband zijn gebracht, onderzocht. De meest bestudeerde biomarkers van “inflammaging” waren IL-6, CRP en TNF- α . Verschillende subpopulaties van T-lymfocyten zijn onderzocht, maar elke subset werd slechts één keer bestudeerd. De resultaten toonden aan dat IL-6 en CRP consequent geassocieerd waren met kwetsbaarheid. Enkele studies lieten ook een verband zien tussen verschillende T-lymfocytensubpopulaties en kwetsbaarheid, waaronder lagere niveaus van naïeve CD4⁺ T-cellen en effectorgeheugen CD8⁺ T-cellen bij hogere kwetsbaarheid. Het aantal studies per celtype was echter te beperkt om sterke conclusies te kunnen trekken.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de relatie tussen kwetsbaarheid en ontstekingsmarkers, evenals de rol van kwetsbaarheid in de relatie tussen deze markers en sterfte in het ziekenhuis bij oudere patiënten die wegens COVID-19 waren opgenomen. In alle onderzochte cohorten waren lagere CRP-waarden geassocieerd met hogere kwetsbaarheidsscores, terwijl hogere CRP-waarden geassocieerd waren met een verhoogd risico op sterfte in het ziekenhuis, ongeacht de mate van kwetsbaarheid. De associatie tussen lage CRP en hogere kwetsbaarheid kan worden verklaard doordat kwetsbare patiënten zich mogelijk in een vroeger stadium van de ziekte presenteren. In de interactieanalyse bleek kwetsbaarheid de relatie tussen ontstekingsmarkers en sterfte in het ziekenhuis niet te beïnvloeden. Hoewel kwetsbaarheid een belangrijke factor was in het bepalen van de algehele uitkomst bij oudere patiënten, suggereren de bevindingen dat het verhoogde sterfterisico bij kwetsbare ouderen ten opzichte van fitte ouderen waarschijnlijk niet verklaard wordt door verschillen in ontstekingsreacties.

In **Hoofdstuk 4** richtten we ons op melanoom, met name in de context van immuuncheckpointremmers (ICI's), die steeds vaker worden toegepast bij oudere kankerpatiënten. Verschillende studies suggereren dat veroudering van het immuunsysteem de adaptieve immuunrespons, met name die van T-cellen, vermindert, wat mogelijk de effectiviteit van ICI-behandeling beperkt. Om deze hypothese te onderzoeken, bestudeerden we de relatie tussen markers van immuunsenescentie in bloedcellen en leeftijd, kwetsbaarheid en respons op

anti-PD-1-therapie bij oudere patiënten met gemetastaseerd melanoom. Oudere patiënten, ongeacht kwetsbaarheid, vertoonden lagere niveaus van naïeve CD8+ T-cellen. De groep van oude en kwetsbare patiënten vertoonde bovendien lagere niveaus van weefsel-residente effectorgeheugen CD8+ T-cellen en CD8+ mucosaal-geassocieerde invariant T (MAIT)-cellen. Deze verschillen waren niet geassocieerd met behandeluitkomsten. T-celproliferatie en de capaciteit van antigeen-presenterende cellen verschilden niet tussen de groepen. Deze bevindingen suggereren dat leeftijd en kwetsbaarheid de effectiviteit van ICI-therapie niet noodzakelijkerwijs verminderen.

Hoofdstuk 5 ging in op de bredere uitdagingen waarmee oudere kankerpatiënten die ICI-behandeling ondergaan te maken hebben. We onderzochten de relatie tussen kwetsbaarheid en immuungerelateerde behandeltoxiciteit, ziekenhuisopname en het staken van de behandeling als gevolg van immuungerelateerde toxiciteit bij oudere patiënten behandeld met checkpointremmers. De resultaten lieten consistente trends zien: patiënten met een afwijkende Geriatric-8-score (< 15 , wat wijst op aanzienlijke kwetsbaarheid) of een hoge WHO-score (≤ 1 , wat duidt op enige functionele beperking of verminderde dagelijkse zelfstandigheid) hadden een hoger risico op toxiciteit, op het staken van de behandeling wegens immuungerelateerde toxiciteit, en op ziekenhuisopname door immuungerelateerde toxiciteit, hoewel deze resultaten niet statistisch significant waren. Bovendien bleek uit een subanalyse dat het staken van de behandeling door immuungerelateerde toxiciteit vaak voorkwam bij kwetsbare patiënten met graad 1–2 toxiciteit, wat wijst op een lagere tolerantie voor toxiciteit bij kwetsbare oudere patiënten.