

JACEK M. WITKOWSKI¹, EWA BRYL²

¹*Katedra i Zakład Fizjopatologii*

²*Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej*

Gdański Uniwersytet Medyczny

Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

E-mail: jacek.witkowski@gumed.edu.pl

MECHANIZMY COVID-19 A UKŁAD ODPORNOŚCIOWY I JEGO STARZENIE

WPROWADZENIE

Pierwszy przypadek nowej choroby zakaźnej nazwanej chorobą koronawirusową z 2019 r., czyli COVID-19 rozpoznano w Polsce 4 marca 2020 r. Jak wiemy, choroba pojawiła się najprawdopodobniej już w ostatnim kwartale 2019 r. w Chinach, jako odzwierzęca choroba wywołana przez koronawirusa (ostatecznie nazwanego SARS-CoV-2) mającego cechy (genetyczne i inne) bardzo zbliżone do dwóch innych koronawirusów, które zaatakowały w latach 2003 i 2012 (odpowiednio SARS-CoV-1 i MERS-CoV). Wspólnym mianownikiem w patologii infekcji tymi trzema wirusami było szybkie zajęcie płuc i wywołanie masywnej, ostrej niewydolności oddechowej (ang. severe acute respiratory syndrome, SARS; middle east respiratory syndrome, MERS), wymagającej nie tylko podawania tlenu, ale także wspomaganie oddychania za pomocą respiratora, a w najcięższych przypadkach użycia aparatu natleniającego krew pozaustrojowo (ang. extracorporeal membrane oxygenator, ECMO).

Ze względu na szybkość rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2 na całym świecie i gwałtowny wzrost nie tylko potwierdzonych przypadków osób zainfekowanych (wg danych CDC i ECDC na dzień 6 września 2021 r. w Polsce było ich 2.889.773, a na świecie 222081350), ale także liczby zgonów w związku z tą infekcją (odpowiednio

75392 i 4573243 osoby), otrzymała ona wkrótce status pandemii. Doprowadziło to m.in. do zwiększenia wysiłku badaczy w celu zrozumienia mechanizmów COVID-19, a następnie jej zapobiegania i leczenia. Dotychczas, zgodnie z informacją zawartą w bazie NIH NLM PubMed, opublikowano 174,959 prac naukowych dotyczących COVID-19 (wrzesień 2021). Skutkiem tych bardzo intensywnych badań jest nie tylko coraz lepsze rozumienie patomechanizmów interakcji SARS-CoV-2 z ludzkimi komórkami, ale także powstanie, a następnie wdrożenie naukowych pomysłów opanowania pandemii. Obecnie (wrzesień 2021) mamy już kilka bardzo skutecznych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 [powstałych w oparciu zarówno o tradycyjne, jak i nowoczesne (mRNA) technologie]. Stopniowo wdrażane są kolejne szczepionki, badane są także potencjalne leki, m.in. mające albo utrudnić infekcję, albo przeciwdziałać replikacji wirusa w komórkach.

Z podanych powyżej liczb wynika, że COVID-19 nie powoduje tylu zgonów, co osławiona grypa hiszpańska; ocenia się, że w pandemii tej choroby w 1918 r. zmarło od 20 do nawet 100 milionów osób na całym świecie. Istotne są jednak także odległe skutki przebytej infekcji SARS-CoV-2, które mogą prawdopodobnie rzutować na stan zdrowia pacjenta przez wiele lat, a być może do końca życia.

CZYM JEST COVID-19 Z PUNKTU WIDZENIA IMMUNOLOGA?

Jak wykazano, SARS-CoV-2 rzadko uszkadza lub zabija *in vivo* zainfekowane komórki w wyniku wewnątrzkomórkowej replikacji, co jest możliwe w niektórych liniach komórkowych, np. VERO E6, *in vitro* i stosowane w teście oceniającym potencjalne efekty terapeutyczne różnych związków w stosunku do wirusa (RAGAN i współaut. 2020). Jednak w trakcie produkcji białek wirusowych w takiej komórce dochodzi do ich przechwycenia przez białka zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigens, HLA) klasy I i umieszczenia fragmentów wirusowych białek na powierzchni zainfekowanych komórek. Tu wirusowe epitopy mogą być rozpoznane przez komórki odporności nabytej – cytotoksyczne limfocyty T klasy CD8+, a także przez należące do komórek odporności wrodzonej komórki naturalnie cytotoksyczne (ang. natural killers, NK). Podstawową rolą tych ostatnich jest bycie „siłą szybkiego reagowania” niszczącą zmienione (przez wirusową infekcję lub nowotworową transformację) własne komórki organizmu. Jest to możliwe, gdyż komórki NK posiadają na powierzchni aktywujące receptory, wiążące się z HLA klasy I z osadzonymi obcymi epitopami (BAO i współaut. 2021). Podobnie działają cytotoksyczne limfocyty CD8+, ale ich reakcja na zainfekowane komórki jest nieco opóźniona w stosunku do reakcji komórek NK, gdyż ich kontakt z zainfekowaną komórką przed wymierzeniem jej *coup-de-grace* wymaga pośrednictwa przeciwciała skierowanego przeciwko epitopowi pochodzącemu z wirusa. Jest to reakcja komórkowej cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Organizm odnosi bezpośrednią korzyść z działania komórek NK i CD8+, niszczących komórki zainfekowane wirusem (w tym SARS-CoV-2), gdyż przestają one być źródłem nowych cząstek wirusa i zmniejsza się szansa na infekcję kolejnych podatnych komórek. Niestety lityczna (prowadząca do rozpadu, z uwolnieniem składników cytoplazmy, jądra komórkowego i organelli) śmierć zainfekowanej komórki wymierzona przez NK czy limfocyty CD8+ jest źródłem silnego sygnału prozapalnego w postaci uwalnianych z niszczonych komórek grup cząstek zwanych wzorcami molekularnymi związanymi z uszkodzeniem komórki (ang. damage-associated molecular patterns, DAMP). Jednym z ważniejszych DAMP jest białko HMGB1, które praktycznie od początku historii COVID-19 zaczęło być uważane za istotny czynnik prozapalny, ale i potencjalny cel (target) terapii tej choroby (ANDERSSON i współaut.

2020, CHEN i współaut. 2020). Po uwolnieniu z niszczonej przez mechanizmy cytotoksyczne komórki, HMGB1 (i inne DAMP) wiąże się z receptorami na powierzchni komórek prozapalnych, takich jak monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i neutrofile, prowadząc do ich aktywacji (w tym sekrecji cytokin prozapalnych, chemokin i enzymów), co napędza proces zapalny i uszkadza tkankę. Receptorem dla HMGB1 jest białko RAGE (ang. receptor of advanced glycation endproducts), wiążące wspomniane w jego nazwie zaawansowane produkty glikacji. Ta wiedza przyda się nam do zrozumienia cięższych skutków infekcji SARS-CoV-2 u osób starszych, co zostanie wyjaśnione w dalszej części artykułu.

Uszkodzenie i lityczne zniszczenie komórki zainfekowanej przez SARS-CoV-2, czego konsekwencją jest uwolnienie HMGB1 i innych DAMP oraz podsycanie procesu zapalnego, może następować także pod wpływem humoralnego mechanizmu zależnego od kaskady białek dopełniacza. Tu klasycznie wymagane jest uprzednie związanie odpowiednich przeciwciał z antygenami wirusa na powierzchni zainfekowanej komórki; do tych przeciwciał wiążą się kolejne białka dopełniacza (kaskadowo). Związanie pierwszego z nich prowadzi do jego aktywacji i umożliwia przywiązanie i aktywację kolejnego; ostatecznie w błonie zainfekowanej komórki pojawiają się kanały utworzone z cząsteczek białka C9 kompleksu dopełniacza, przez które do wnętrza komórki napływa płyn pozakomórkowy zmieniając ciśnienie osmotyczne i rozsadzając komórkę od środka.

Jednak proces zapalny w odpowiedzi na wniknięcie do komórki wirusowego RNA (w tym pochodzącego z SARS-CoV-2) może być zainicjowany także wówczas, gdy infekowana komórka będzie zwłaszcza monocyt lub któraś forma makrofaga (napływowa infiltrująca zainfekowaną tkankę czy też rezydująca), a także komórki dendrytyczne i limfocyty B. Materiał genetyczny wirusa jest rozpoznawany przez wewnątrzkomórkowe formy receptorów Toll-podobnych (ang. Toll-like receptors, TLR): TLR3, TLR7 i TLR9. Ścieżki metaboliczne zainicjowane przez kontakt tych receptorów z materiałem genetycznym infekującego koronawirusa prowadzą do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, która inicjuje syntezę i sekrecję cytokin prozapalnych.

Z wyjątkiem limfocytów cytotoksycznych T CD8+, wszystkie pozostałe komórki wymienione jako zaangażowane w proces neutralizacji wirusów (w tym SARS-CoV-2) należą do komórek odporności wrodzonej. Ich ochronne działanie prowadzi do powstania reakcji zapalnej.

Antygeny wirusowe rozpoznawane są także przez tzw. pomocnicze limfocyty T (CD4+). W tym celu muszą być zaprezentowane kompleksowi receptora dla antygeny na limfocycie CD4+, tzw. TCR/CD3, wraz z antygenem zgodności tkankowej HLA (tym razem inaczej niż w przypadku limfocytów CD8+, czyli HLA klasy II). Ten z kolei znajduje się na tzw. komórkach prezentujących antygen, do których należą komórki dendrytyczne, monocyty/makrofagi, neutrofile, keratynocyty, a także aktywne limfocyty B i T. Skutkiem aktywacji pomocniczych limfocytów T jest produkcja wielu cytokin, które zwrótnie pobudzają komórki odpowiedzi wrodzonej do skuteczniejszej walki z wirusowym patogenem, stymulują inne pomocnicze (i oczywiście cytotoksyczne) limfocyty T, a wreszcie działają stymulująco na limfocyty B wyposażone w swoiste dla antygenów danego wirusa receptory BCR, decydując o ich klonalnej proliferacji, konwersji do komórek plazmatycznych i produkcji przeciwciał. Te ostatnie w trakcie dojrzewania odpowiedzi humoralnej, co wiąże się m.in. z dodatkowymi zjawiskami w genach części zmiennych łańcuchów ciężkich tychże przeciwciał, uzyskują coraz większą precyzję wiązania z antygenem i nabywają większego powinowactwa do odpowiednich epitopów. W trakcie dojrzewania odpowiedzi humoralnej dochodzi wreszcie do tzw. przełączania klas, co prowadzi do zastąpienia produkcji najwcześniejszej klasy immunoglobulin, czyli IgM, przez kolejne klasy (IgG, IgA, IgE), a to dalej podnosi skuteczność układu odpornościowego w walce z wirusami.

Powyższe informacje mogą się wydawać oczywiste przynajmniej części czytelników, którzy znają podstawy immunologii. Są one jednak niezbędne, aby (w dużym skrócie i uproszczeniu) pokazać, że skuteczna odporność przeciwwirusowa (w tym przeciwko SARS-CoV-2) wymaga skoordynowanej w czasie i przestrzeni (rozumianej jako miejsce infekcji i lokalne narządy limfatyczne) aktywności wielu rodzajów komórek odpornościowych oraz ich produktów. Pozwolą także zrozumieć czytelnikowi, jak wiek osoby zainfekowanej przez SARS-CoV-2 wpływa na reakcje jej układu odpornościowego, a w konsekwencji na przebieg COVID-19.

FORMY OSTREGO I PRZEWLEKŁEGO COVID-19

Wirus SARS-CoV-2 wnika do organizmu ludzkiego głównie drogą kropelkową, dostając się w kropelkach aerozolu do górnych dróg oddechowych poprzez jamę nosową czy jamę ustną; infekcja może także rozpocząć się od spojówek oka (WU i współaut. 2021).

Wykazano także, że wirus zachowuje zakaźność nawet przez kilka dni po opadnięciu aerozolu na suche powierzchnie i możliwe jest więc również zakażenie drogą dotykową. Charakterystycznym powierzchniowym białkiem wirusa, umożliwiającym mu przyczepienie się do powierzchni zarażanych komórek, jest białko kolca (ang. spike; stąd białko S). Białko to wiąże się z obecnymi na powierzchni zarażanych komórek cząsteczkami receptora z rodziny konwertazy angiotensyny o symbolu ACE2. Takie wiązanie umożliwia endocytozę cząstek wirusa, który dostaje się do wnętrza komórki w pęcherzykach endocytarnych. Te z kolei wiążą się z lizosomami, w których wnętrzu zachodzi częściowa degradacja wirionów i uwolnienie materiału genetycznego (RNA) wirusa do cytoplazmy. Alternatywna droga wnikań wymaga współpracy kompleksu białka S i ACE2 z przezłonową serynową proteazą typu II TMPRSS2, która modyfikuje białko S tak, aby zwiększyć jego powinowactwo do ACE2 (WU i współaut. 2021). SARS-CoV-2 nie jest retrowirusem, dlatego replikacja jego materiału genetycznego (a w konsekwencji całego wirusa) nie wymaga odwrotnej transkrypcji wirusowego genomu (RNA) i integracji powstałego DNA do genomu zainfekowanej komórki. Do takiej komórki wnika jednoniciowe, genomowe RNA wirusa, które natychmiast ulega translacji do dwóch polipeptydowych kompleksów ORF1a i ORF1b, z których, dzięki dalszym modyfikacjom w cytoplazmie, powstają białka tworzące „maszynę” niezbędną do replikacji wirusowego genomu, w tym białko RdRP – zależną od (wirusowego) RNA polimerazę RNA (V'KOVSKI i współaut. 2021). Nowe kopie wirusowego RNA są otaczane przez białka wirionu nowo wytworzone w komórce na bazie kodu RNA. Ostatecznie gotowe cząsteczki wirusa opuszczają komórkę drogą egzocytozy i trafiają do płynów biologicznych, skąd mogą infekować kolejne komórki. Podsumowując, wszystkie rodzaje komórek posiadających na swojej powierzchni ACE2, a tym bardziej takie, które dodatkowo mają TMPRSS2, mogą zostać zainfekowane przez SARS-CoV-2 i stać się miejscem jego replikacji. Na początku „historii naturalnej” COVID-19 badaczom i lekarzom wydawało się, że jest to względnie „typowa” (choć ostra i często niebezpieczna dla życia) infekcyjna i zapalna choroba płuc. Wkrótce jednak zaczęły pojawiać się doniesienia (opisy przypadków zachorowań na COVID-19, a potem całych ich serii), gdzie infekcja i zapalenie płuc oraz jego skutki, czyli duszność i niedotlenienie tkanek, zostawały uzupełnione o zaburzenia działania jelit, serca, nerek, wątroby, mózgu i wydłużającej się listy innych narządów, co

oczywiście pogarsza stan takich chorych i utrudnia ich leczenie. Szybko przekonano się, że zaburzenia pracy wymienionych narządów nie wynikają tylko z niedostatecznego utlenowania docierającej do nich krwi w uszkodzonych płucach, chociaż z pewnością ten element patomechanizmu COVID-19 jest również ważny. Okazało się bowiem, że ACE2 (często z towarzyszącym TMPRSS2) jest bardzo popularnym wyposażeniem powierzchni wielu typów komórek naszego organizmu [w tym nabłonka węchowego, nabłonka jelit (enterocytów), kardiomiocytów tworzących mięsień serca, komórek nefronu w nerkach, hepatocytów, a także neuronów i astrocytów w mózgu i innych] (KERSLAKE i współaut. 2020). Co gorsza, ACE2 jest obecne także na powierzchni komórek śródbłonka, wyściełających wszystkie naczynia krwionośne, i towarzyszących im pericytów, tworzących sieć kapilar (naczyń włosowatych) rozprowadzających krew bogatą w tlen i składniki odżywcze, a odbierających produkty przemiany materii ze wszystkich tkanek. SARS-CoV-2 jest zdolny do infekcji komórek śródbłonka i uszkodzenia ich funkcji, co z jednej strony bezpośrednio upośledza funkcje tkanek, z drugiej, może prowadzić do agregacji płytek krwi i procesów krzepnięcia, co dalej pogarsza sytuację w narządach (LEI i współaut. 2021). Pogarsza się ona tym bardziej, gdyż reakcje zapalne wynikające z omówionych powyżej aktywności komórek zapalnych i działania wydzielonych przez nie cytokin prozapalnych będą „uderzały” także w śródbłonki, których komórki są wyposażone w receptory dla cytokin prozapalnych. Można więc (znowu w uproszczeniu) powiedzieć, że COVID-19 jest ostrą zapalną chorobą wielonarządową o silnej komponentie uszkodzenia układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, z domieszką (często istotną klinicznie) uszkodzeń innych układów ciała, czyli do wielonarządowej niewydolności, która może się skończyć śmiercią pacjenta (LI i współaut. 2020). Najbardziej niebezpieczne stany będące konsekwencją infekcji SARS-CoV-2 to zawał serca lub jego ostra niedomoga, udar mózgu, ostra niewydolność nerek i/lub wątroby.

Jednak objawy ostrego COVID-19 to nie tylko powyższe stany zagrażające życiu. Wśród pierwszych objawów tej choroby opisywano przede wszystkim gorączkę, suchy kaszel, bóle mięśni, osłabienie i utratę wężu, a w przypadku osób wymagających hospitalizacji zwłaszcza narastającą duszność, aż do pełnoobjawowego zespołu ostrej niedomogi oddechowej ARDS, jednak ta symptomatologia zmienia się wraz z pojawianiem się nowych wariantów (mutantów) patogenu. I tak, jednym z charakterystycznych obja-

wów zakażenia wariantem brytyjskim SARS-CoV-2 jest długotrwałe, a często nieodwracalne uszkodzenie słuchu na tle neurologicznym; częstsze są także inne zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, a dotychczas dominujące objawy ostrej infekcji SARS-CoV-2 wydają się odchodzić na dalszy plan (co oczywiście nie oznacza, że znikają).

„LONG COVID” (LC), CZYLI PÓŹNE POWIKŁANIA I NASTĘPSTWA INFEKCJI SARS-COV-2

W tytule tego podrozdziału świadomie użyłem słowa „infekcji”, a nie „przechorowania”, ponieważ zaobserwowano, że LC może wystąpić także u tych, którzy ostrą fazę infekcji przeszli bezobjawowo. Badacze zagadnienia uważają, że LC dotyczy nawet ponad 10% wszystkich osób zainfekowanych przez SARS-CoV-2. Za powikłania o charakterze LC uważa się takie objawy, które trwają co najmniej 4 tygodnie od rozpoznania infekcji (bądź przechorowania), przy czym mogą one utrzymać się przez wiele miesięcy. Do tych objawów i powikłań COVID-19 o niewielkim nasileniu objawów należą: długotrwałe znaczne zmęczenie, osłabienie mięśni, stany podgorączkowe, kłopoty z koncentracją, pamięcią, zaburzenia nastroju i snu, bóle głowy, parestezje (niewłaściwe odczuwanie bodźców), kłopoty z połykaniem (dysfagia), biegunka, wymioty, przetrwała utrata węchu i/lub smaku, rumień skórny, bóle zamostkowe, palpacje serca, a także wystąpienie objawów cukrzycy i nadciśnienia tętniczego (YONG 2021).

Z kolei w przypadku osób, które przeżyły ciężki COVID-19, objawy LC dotyczą płuc (zwłóknienie, prowadzące do niedomogi oddechowej), serca (objawy wieńcowe, ale także przewlekłe zapalenia mięśnia sercowego) oraz ośrodkowego układu nerwowego, gdzie objawy LC mogą polegać na zawrotach głowy, nerwobólach, a także zaburzeniach świadomości (JESUTHASAN i współaut. 2021, YONG 2021). Potencjalnym zagrożeniem wynikającym z przetrwałego uszkodzenia składników układu krążenia, a także nasilonego stanu zapalnego (ang. *inflammaging*, patrz niżej) może być – sugerowany przez lekarzy – wzrost częstości chorób neurodegeneracyjnych wieku podeszłego, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. W przypadku tej pierwszej postuluje się, że jednym z czynników wyzwalających jej powstanie są nawracające infekcje zarówno w samym mózgu, jak też na obwodzie. Wykazano bowiem, że beta-amyloid (Ab), tworzący agregaty w tkance mózgowej wywołujące jej zapalenie, jest peptydem o aktywności skierowanej przeciwko patogenom trafiającym do mózgu:

wirusom, bakteriom czy chorobotwórczym drożdżakom (BOURGADE i współaut. 2016). Ta aktywność polega na zlepianiu ze sobą jego cząsteczek, a w takich agregatach grzęzną patogeny. Niestety agregaty Ab stymulują procesy zapalne w mózgu (aktywność mikrogleju, który jest lokalną formą makrofagów), co prowadzi do uszkodzeń neuronów i rozszczelnienia bariery krew-mózg (ang. blood-brain barrier, BBB). To umożliwia napływ do mózgu innych komórek odpornościowym z obwodu i nasila procesy zapalne. Podobnie, infekcje na obwodzie, prowadzące do odczynu zapalnego i wydzielania cytokin prozapalnych, również rozszczelniają BBB, ułatwiając zarówno komórkom odpornościowym, cytokinom, jak i krążącym patogenom dostęp do tkanki mózgowej i napędzając błędne koło prowadzące do nasilającej się neurodegeneracji i, po wielu latach, choroby Alzheimera (JOZWIK i współaut. 2012, FULOP i współaut. 2018a, LE PAGE i współaut. 2018a, MUNAWARA i współaut. 2021). Lista patogenów mogących uczestniczyć w indukcji procesów neurodegeneracyjnych nie jest w pełni poznana (badania trwają), ale na pewno choroba nie jest wynikiem jakiejś konkretnej infekcji przez określony patogen, a reakcją na sumę tych infekcji na obwodzie i w mózgu (FULOP i współaut. 2020b, 2021). Ponieważ SARS-CoV-2 jest rozpoznawany przez (i może infekować) komórki mikrogleju, a także astrogleju oraz śródbłonna tworzącego BBB, gdyż wszystkie te typy komórek posiadają na swojej powierzchni receptory ACE2 i TMPRSS2, jego dotarcie do mózgu może prowokować odpowiedź typu zapalnego nieco podobną do wywoływanej w mózgu przez wirusa HIV i prowadzącej do zmian otępiennych towarzyszących zaawansowanemu przypadkowi tej choroby (FULOP i współaut. 2019b, TORICES i współaut. 2021).

Objawy te, występujące w warunkach, gdy organizm nie powinien już zawierać replikującego się wirusa, wydają się mieć jedną wspólną cechę: u podłoża większości z nich leży przewlekły stan zapalny, być może (w przypadku osób, które przeżyły ciężki przebieg choroby) zależny m.in. od wystąpienia „burzy cytokinowej” (HU i współaut. 2021, PUM i współaut. 2021). Polega ona na gwałtownym pobudzeniu dużej liczby komórek odpornościowych zdolnych do produkcji cytokin prozapalnych (takich jak IL-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), GM-CSF, IL-8, IL-10 i inne) i ich masywnej sekrecji. W odpowiedzi, pobudzeniu ulegają inne komórki odpornościowe, a ostateczny efekt to wspomniane wyżej wielonarządowe uszkodzenia poprzez działanie samych cytokin na różne typy komórek w uszkodzanych narządach, a także w wyniku działania ak-

tywowanych przez cytokiny komórek cytotoksycznych i żernych (fagocytujących).

Z tego względu dobrze jest wiedzieć, że na szczęście tylko pewien odsetek osób zainfekowanych (wg różnych badań od kilku do parudziesięciu procent) manifestuje objawy COVID-19 i tylko kilka procent spośród chorych rozwija ciężką postać choroby. Na razie (wrzesień 2021) nie są znane przyczyny różnych reakcji poszczególnych osób na kontakt z koronawirusem. Postulowane są zróżnicowanie genetyczne, równowaga (lub jej brak) w obrębie układu odpornościowego, immunobiografia (czyli suma wszystkich wyzwań, z jakimi układ odpornościowy danej zainfekowanej osoby zetknął się wcześniej), obecność chorób współistniejących (istotna zwłaszcza, ale nie wyłącznie, dla przebiegu COVID-19 u osób w podeszłym wieku) i inne; obecnie prowadzone są liczne badania mające pomóc lekarzom i badaczom zrozumieć różnice w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 i przewidzieć ten przebieg. Na razie jednak brak jednoznacznych danych na temat potencjalnych biomarkerów pozwalających na takie przewidywania.

STARZENIE SIĘ UKŁADU ODPORNOSCIOWEGO I JEGO SKUTKI W KONTEKŚCIE COVID-19

Podobnie jak wszystkie inne systemy tworzące nasze organizmy, także układ odpornościowy ulega różnym zmianom z upływem lat, które szczególnie przyspieszają w wieku starszym (umownie po 65. roku życia). Konsekwencją tych zmian w układzie odpornościowym jest rosnąca częstość i ciężki przebieg infekcji, rosnąca liczba nowotworów (w tym nowotworów złośliwych), a także rosnąca liczba reakcji autoimmunologicznych (które jednak nie muszą oznaczać klinicznej choroby autoimmunizacyjnej). Zmniejsza się także skuteczność szczepień, chociaż to stwierdzenie jest ostatnio podważane przez badania wykazujące, że specjalnie skonstruowane szczepionki (więcej antygenów, modyfikowane adjuwanty) mogą wytworzyć u starszych osób odporność nie gorszą niż konwencjonalne szczepionki u ludzi młodych.

Przyczyny tych zmian w starzejącym się układzie odpornościowym są złożone. Z jednej strony starzeniu (senescencji) podlegają komórki odpornościowe, podobnie jak inne komórki organizmu. Senescencja komórek odpornościowych (immunosenescencja; ang. immunosenescence) dotyka wszystkich ich typów, ale w szczególności uderza w limfocyty T i B, czyli komórki odporności nabytej (adaptacyjnej). Polega ona na zmniejszonej zdolności do proliferacji (czyli wytwarzania komórek efektorowych) T CD4+ i CD8+, a

także limfocytów B w odpowiedzi na kontakt z antygenem, co oczywiście zmniejsza efektywność odpowiedzi, także przeciwko SARS-CoV-2. Mniej komórek cytotoksycznych CD8+ to zmniejszona efektywność niszczenia komórek zainfekowanych, mniej pomocniczych CD4+ to mniej czynników wzrostu (cytokin) dla limfocytów T, NK i B, czyli znowu obniżona efektywność cytotoksycznej eliminacji zarażonych komórek, ale też zmniejszone miano przeciwciał mogących ułatwić neutralizację wirusa, zarówno jeszcze znajdującego się pozakomórkowo, jak i (pośrednio poprzez wspomnianą reakcję ADCC) już replikującego się w komórkach. Klony limfocytów powstające w wyniku stymulacji przez antygeny wirusowe są coraz mniejsze. Można to oceniać poprzez pomiary częstości występowania określonych form receptora dla antygeny TCR. W uproszczeniu, wielokrotne „użycie” komórek pamięci pochodzących z danego klonu powoduje z czasem ich wyczerpanie i znaczną redukcję lub nawet zanik odpowiedzi limfocytów na dany epitop wirusowy. Ten stan określany jest jako kurczenie się repertuaru TCR u osób w podeszłym wieku (NAYLOR i współaut. 2005). Należy jednak podkreślić, że na razie nie opisano tego efektu jako czynnika redukującego efektywność odpowiedzi limfocytów T wobec SARS-CoV-2 (być może z powodu względnie krótkiego okresu koegzystencji *H. sapiens* z tym koronawirusem). Powyższym zmianom ilościowym towarzyszą zmiany jakościowe - zaburzenia w ścieżkach wewnątrzkomórkowej sygnalizacji, co zmienia (zwykle upośledza) odpowiedź indywidualnych limfocytów na stymulację; tak więc nawet jeśli liczba komórek T rozpoznających antygeny SARS-CoV-2 byłaby wystarczająca u osób w podeszłym wieku, to wielkość ich odpowiedzi będzie mniejsza niż obserwowana u osób młodych (FULOP i współaut. 2014, LE PAGE i współaut. 2018b).

Aby doszło do skutecznej (neutralizującej) odpowiedzi na antygeny nowego patogenu, jakim jest SARS-CoV-2, niezbędne jest istnienie dużej liczby naiwnych limfocytów T, posiadających receptor rozpoznający te właśnie antygeny, wytworzony w drodze hipermutacji i rekombinacji w obrębie genów tworzących łańcuchy TCR. Liczba tych komórek jest prawdopodobnie duża u dzieci, ponieważ, dzięki aktywności grasicy (tymopoeza), wśród nich limfocytów T zdecydowanie przeważają komórki naiwne. Natomiast zmniejsza się w związku z inwolucją (zanikiem) grasicy rozpoczynającą się w okresie pokwitania, tak więc wśród limfocytów krwi obwodowej (i prawdopodobnie rezydujących w narządach limfatycznych) u osób starszych może być nawet o parę rzędów wielkości mniej naiwnych limfocytów T (w tym oczywiście mogących

rozpoznać antygeny SARS-CoV-2) (KOETZ i współaut. 2000). Wśród limfocytów T osób w podeszłym wieku przeważają limfocyty pamięci immunologicznej, co oczywiście pomaga zwalczyć infekcje powodowane przez patogeny, z którymi organizm zetknął się wcześniej. W przypadku infekcji SARS-CoV-2 takie uprzednie zetknięcie mogłoby oczywiście wytworzyć komórki pamięci u ozdrowieńców, a także u osób zaszczepionych. Jednak u osób w podeszłym wieku jest mniej limfocytów naiwnych, które mogłyby odpowiedzieć na pierwszy kontakt z wirusem, zneutralizować go i wytworzyć pulę limfocytów pamięci. Dlatego także szczepienia u tych osób są (mogą być) mniej efektywne. Należy tu jednak podkreślić, że nie jest to powód zaniechania szczepień w tej grupie wiekowej. Wręcz przeciwnie, osoby ze starszych grup wiekowych powinny się zaszczepić jak najszybciej, w miarę możliwości zbadać poziom przeciwciał anti-SARS-CoV-2 i w razie potrzeby doszczepić się w celu uzyskania wystarczającej ochrony.

Oprócz wzrostu proporcji komórek pamięci immunologicznej kosztem komórek naiwnych, co zmniejsza szansę na rozpoznanie antygenów SARS-CoV-2 i swoistą reakcję w stosunku do nich, wśród limfocytów osób w podeszłym wieku dochodzi także do wzrostu odsetka komórek regulatorowych wywodzących się z limfocytów T, tzw. Treg, hamujących nadmierną i już chwilowo niepotrzebną odpowiedź immunologiczną (BRYL i WITKOWSKI 2004, BRYL i współaut. 2009). Względny wzrost odsetka Treg, nawet jeśli proces starzenia komórkowego z pewnością dotyka także i tę populację limfocytów, może wpływać hamująco na efektywność odpowiedzi anti-SARS-CoV-2 u osób starszych.

Podsumowując, w uproszczeniu immunosenescencja będzie prowadziła do zmniejszenia swoistej, adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej wobec SARS-CoV-2 u osób w podeszłym wieku. Dlaczego więc ci chorzy mają większe ryzyko rozwinięcia objawowego, a następnie ciężkiego COVID-19?

Trzeba zauważyć, że immunosenescencja limfocytów polega jednak nie tylko na zmniejszonej zdolności do proliferacji, wynikającej zarówno z zaburzeń sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, jak i niedoboru cytokin wzrostowych takich jak IL-2 i IL-4. Towarzyszy jej charakterystyczna dla wszystkich komórek starzejących się (senescentnych) nadprodukcja cytokin prozapalnych. Komórki senescentne uzyskują fenotyp z ang. określany jako senescence-associated secretory phenotype (SASP), polegający właśnie na produkcji i sekrecji cytokin prozapalnych (niezależnie od tego, jaka była rola i właściwości danej komórki zanim uległa ona senescencji). Pojawienie się i gromadzenie komórek o tym

fenotypie będzie jedną z przyczyn powstania zjawiska inflammaging, omówionego poniżej.

Należy pamiętać, że zaburzenia prowadzące do immunosenescencji i innych zmian towarzyszących starzeniu się układu odpornościowego nie są wyłącznie wynikiem zmian mających przyczynę w samym układzie odpornościowym. I tak, reakcje odpornościowe, które wymagają wytworzenia *de novo* milionów komórek i bilionów cząsteczek biologicznie aktywnych (cytokin i przeciwciał), wymagają energii umożliwiającej procesy metaboliczne, czyli ATP. Do tego potrzebne są z jednej strony sprawne, wysoko wydajne mitochondria, a trzeba pamiętać, że aktywne limfocyty przestają używać do produkcji ATP fosforylacji oksydatywnej, zastępując ją znacznie mniej wydajną glikolizą tlenową (jest to tzw. efekt Warburga) (YANG i CHI 2012, STARK i współaut. 2015). W starzejących się limfocytach obniża się liczba i wydajność mitochondriów, czyli produkują one mniej ATP w stosunku do zapotrzebowania. Skutkiem tego obniża się metabolizm limfocytów i ich funkcjonalność. Dzieje się tak zresztą nie tylko w starzejących się limfocytach, ale we wszystkich starzejących się komórkach. Z tego względu zaburzenia w mitochondriach zostały włączone do dziewięciu tak zwanych filarów (charakterystycznych cech) starzenia się, wraz ze skróceniem telomerów, zaburzeniami ścieżki mTOR, zaburzeniami proteostazy, senescencją komórkową *per se*, zaburzeniami epigenetycznymi, niestabilnością genetyczną, zaburzeniami komunikacji między- i wewnątrzkomórkowej i wreszcie wyczerpaniem komórek macierzystych (LOPEZ-OTIN i współaut. 2013). Warto tutaj powiedzieć, że praktycznie wszystkie te „filary” występują w trakcie starzenia się komórek układu odpornościowego i prowadzą do jego dysfunkcji. Drugą przyczyną zaburzonej gospodarki energetycznej, mogącej wpływać na odporność u osób w podeszłym wieku, jest niedożywienie (głównie białkowe), prowadzące do niedoboru substratów do budowy nowych komórek i ich produktów, niestety typowe w tej grupie wiekowej. Co gorsza, zmniejszonej produkcji ATP w starych komórkach (w tym odpornościowych) towarzyszy wzrost produkcji wolnych rodników tlenowych (reaktywnych form tlenu, ang. reactive oxygen species, ROS), które w nadmiarze prowadzą do stresu oksydacyjnego i uszkodzeń różnych typów cząsteczek w komórkach, co pogłębia dysfunkcje zależne od wieku.

ZABURZENIA OSI NEURO- ENDOKRYNO-IMMUNOLOGICZNEJ

Jednym ze wspomnianych filarów starzenia są zaburzenia komunikacji międzyko-

mórkowej. Należy tu wspomnieć o istnieniu integracyjnej triady układów w naszym organizmie, złożonej z układu odpornościowego, dokrewnego i nerwowego. Ich składniki komórkowe (neurony, komórki wydzielające hormony i komórki odpornościowe) komunikują się ze sobą i wzajemnie reagują na swoje sygnały (odpowiednio neuromediatory, hormony i cytokiny), dzięki posiadanym receptorom i ścieżkom metabolicznym. W przypadku starzejącego się układu odpornościowego zaburzenia tej triady mają wielkie znaczenie, gdyż z jednej strony białkowe produkty tego układu [cytokiny wydzielane w nadmiarze (inflammaging)] mogą nadmiernie interferować z funkcją układu nerwowego (prawdopodobnie prowadząc m.in. do zaburzeń neurologicznych obserwowanych w przebiegu long COVID), a z drugiej, starzejący się układ nerwowy o zmienionym spektrum neuromediatorów, a także generalnie zmniejszona produkcja wielu hormonów, mogą niewłaściwie regulować funkcje układu odpornościowego u starszej osoby, co także może wpływać na jej odporność wobec SARS-CoV-2.

INFLAMMAGING

Powyżej już parokrotnie użyto terminu „inflammaging”. Termin ten wprowadził do obiegu ponad 2 dekady temu wybitny włoski gerontolog Claudio Franceschi, definiując inflammaging jako stan, w którym w organizmie starzejącej się osoby pojawiają się podwyższone (na granicy normy lub nieco powyżej) stężenia cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF α i in.), niezwiązane z zaistnieniem infekcji, urazu, nowotworu czy jakiegokolwiek innej sytuacji indukującej proces zapalny i prowadzącej do choroby zapalnej (FRANCESCHI i współaut. 2000). Od tej pory powstały setki prac wskazujących nie tylko na względną popularność zjawiska inflammaging u starzejących się ludzi, ale także mechanizmy jego powstania i wpływ na stan ich zdrowia. Jeśli chodzi o mechanizmy inflammaging, to z jednej strony podnoszona jest rola gromadzących się w starzejącym organizmie komórek senescentnych o fenotypie SASP (wspomnianym wcześniej), polegającym właśnie na przewlekłej sekrecji cytokin prozapalnych niezależnie od tego, jakie jest pochodzenie danej komórki. Z drugiej strony, źródłem cytokin prozapalnych mogą być i oczywiście są komórki odporności wrodzonej [głównie monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i w mniejszym stopniu neutrofile (ze względu na krótki okres życia)]. Podstawowym efektem pobudzenia odporności wrodzonej (np. przez bakterie) jest uruchomienie zjawisk zapalnych jako skutecznego

sposobu ograniczania i neutralizacji infekcji. W starzejącym się organizmie gdzie, jak powiedziano wyżej, zmniejsza się efektywność odpowiedzi nabytej wobec antygenów (np. wirusowych), odporność wrodzona staje się głównym sposobem neutralizacji patogenu. Pomaga w tym niedawno odkryte zjawisko tzw. wytrenowanej pamięci (ang. trained memory, trained immunity) makrofagów, które na kolejne kontakty z patogenem odpowiadają silniej niż na poprzedzające (TERCAN i współaut. 2021). Jest ono związane ze wspomnianym wcześniej pojęciem immunobiografii, czyli historii wszystkich spotkań układu odpornościowego danej osoby z patogenami, pozostawiającej ślady zarówno w zachowaniu komórek odporności wrodzonej, jak też nabytej (tu chodzi oczywiście o komórki pamięci). W konsekwencji nawet subkliniczna infekcja może prowadzić u starszych osób do wyrzutu dużych ilości prozapalnych cytokin i podtrzymania inflammaging. Kolejnym czynnikiem mogącym stymulować komórki odporności wrodzonej (a częściowo także nabytej) jest ligacja receptorów dla końcowych produktów glikacji – RAGE (wspomnianych wyżej). Z wiekiem w organizmie starzejącego się człowieka pojawia się coraz więcej AGE, produktów nieenzymatycznego dodawania reszt glukozy do cząsteczek białek, lipidów, a nawet kwasów nukleinowych, oraz ich metabolitów. Proces zachodzi nawet u osób z normalnym stężeniem glukozy we krwi i oczywiście nasila się u chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 2. Cukrzyca, podobnie jak otyłość, nadciśnienie tętnicze i nowotwory złośliwe, należy do najistotniejszych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i śmiertelności COVID-19. Są to tzw. choroby towarzyszące, wszystkie o mniej lub bardziej oczywistym podłożu przewlekłego zapalenia, będące typowymi chorobami związanymi ze starzeniem (ang. aging-related diseases, ARDs). Wykazano, że w ich patogenie istotną rolę pełni właśnie gromadzenie się AGE. Receptory RAGE są obecne na leukocytach i ich ligacja stymuluje aktywację tych komórek i m.in. produkcję cytokin prozapalnych. Co ciekawe, RAGE odkryto także na powierzchni pneumocytów typu II w pęcherzykach płucnych, czyli komórek, które jako pierwsze zostały zidentyfikowane jako cel ataku SARS-CoV-2. Obecnie podnoszona jest możliwość, że względny nadmiar AGE u osób starszych silniej pobudza RAGE (nie tylko, co oczywiste, w leukocytach, ale także w pneumocytach), prowadząc do ich dysfunkcji i cięższego przebiegu choroby u osób starszych (SELLEGOUNDER i współaut. 2021). Podsumowując, zjawiska immunosenescencji i inflammaging są wynikiem długotrwałej interakcji komórek odpornościowych z

patogenami i rozregulowania odpowiedzi immunologicznej w kontekście działania innych układów starzejącego się organizmu (TAHAGHOGHI-HAJGHORBANI i współaut. 2020). Prowadzą one do przesunięcia „środka ciężkości” reakcji odpornościowej wobec patogenu (w tym wobec SARS-CoV-2) z reakcji adaptacyjnej (która ulega obniżeniu w drodze immunosenescencji i wyczerpania) do reakcji należących do odporności wrodzonej (która nasila się prowadząc do inflammaging, a następnie do przewlekłych chorób zapalnych ARDs). W tym kontekście inflammaging może być do pewnego stopnia traktowany jako proces adaptacji układu odpornościowego starszych osób, na swój sposób chroniący je przed infekcjami kosztem rozwoju ARDs (FULOP i współaut. 2016, 2017, 2018b, 2019a, 2020a; WITKOWSKI i współaut. 2019). Infekcje SARS-CoV-2 są groźne tylko dla niektórych osób dlatego, że dochodzi do uszkodzenia życiowo ważnych narządów w odpowiedzi na ostrą lub (w long COVID) przewlekłą, silną reakcję zapalną z kulminacją w postaci burzy cytokinowej. Dlatego proponowane i już testowane klinicznie terapie COVID-19 mają na celu nie tylko działanie utrudniające infekcję i replikację SARS-CoV-2, ale także działania hamujące zarówno przyczyny, jak też efekty burzy cytokinowej.

Co interesujące, osoby, które ukończyły 100 lat lub więcej, wbrew intuicji, nie muszą chorować na COVID-19 ciężiej niż osoby młodsze, a mogą wręcz przejść kontakt z SARS-CoV-2 bezobjawowo [tu przykładem (jednym z wielu) może być najstarsza żyjąca Europejka, która skończyła 117 lat niedługo po wykryciu w jej surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko SARS-CoV-2; <https://www.nytimes.com/2021/02/10/world/europe/sister-andre-covid19.html>]. Najstarsi ludzie często zresztą cechują się wysokim poziomem markerów procesu zapalnego (OB, CRP) i cytokin prozapalnych; uważa się, że ich długowieczność (w tym zdolność do obrony przed infekcjami) wynika z równowagi pomiędzy pożytecznymi, ale potencjalnie niebezpiecznymi zjawiskami zapalnymi a reakcjami przeciwzapalnymi.

PODSUMOWANIE

SARS-CoV-2 może zainfekować każdego, niezależnie od wieku. Najmłodsze osoby, u których wykazano infekcję nie ukończyły pierwszego roku życia, a najstarsze należą do „superstulatków”, czyli osób, które skończyły 110 i więcej lat. Konsekwencje infekcji, w tym wystąpienie objawów i ciężkość przebiegu, konieczność hospitalizacji i intensywnej terapii, zależą od wieku. Pomimo pewnych

zmian związanych z pojawianiem się nowych wariantów SARS-CoV-2, objawowy, a zwłaszcza ciężki przebieg COVID-19 jest najrzadszy u dzieci, a najczęstszy w grupie osób, które ukończyły 65 rok życia. Jest to związane głównie z inną strukturą i funkcjonalnością układu odpornościowego. U małych dzieci układ odpornościowy dopiero uczy się rozpoznawania i neutralizacji patogenów (co ułatwia m.in. wysoki odsetek naiwnych limfocytów T z grasicy) i SARS-CoV-2 jest tylko jednym z wielu nowych czynników wywołującym podobne jak inne wirusy, łagodne, a w większości bezobjawowe reakcje odpornościowe. Problem zaczyna się w wieku średnim, gdzie zaznaczają się już procesy immunosenescencji i inflammaging, pojawiają przewlekłe zapalne choroby towarzyszące starzeniu się, a stres i inne przyczyny (m.in. zła dieta, dysbiozy mikrobioty jelitowej itp.) promują stany zapalne. Sytuacja pogarsza się w wieku podeszłym, gdzie wymienione procesy i stany ulegają nasileniu, na co nakładają się procesy starzenia samych komórek odpornościowych i przesunięcie reaktywności immunologicznej wobec patogenu w kierunku reakcji zapalnej (co sprzyja ciężkiemu, zapalnemu przebiegowi COVID-19). Sposobem profilaktyki takiego przebiegu u osób starszych, podobnie jak w młodszym grupach wiekowych, może być skuteczne szczepienie, być może z dawkami przypominającymi, lub szczepionką specjalnie dostosowaną do wymagań starzejącego się układu odpornościowego. Natomiast leczenie w tej grupie wiekowej powinno koncentrować się na hamowaniu nadmiarowych reakcji zapalnych, w tym na neutralizacji cytokin prozapalnych przez już dostępne leki biologiczne neutralizujące konkretne cytokiny prozapalne.

Streszczenie

Epidemiologiczne badania dotyczące nowej choroby koronawirusowej COVID-19 jednoznacznie wykazują, że osobami bardziej niż inni narażonymi na objawowy, ciężki przebieg choroby, a także na śmierć w jej konsekwencji, są osoby w podeszłym wieku. Osoby takie często cierpią na towarzyszące, zależne od starzenia, przewlekłe choroby zapalne, określane jako choroby współistniejące. Artykuł opisuje mechanizmy infekcji wirusem SARS-CoV-2 i rozwoju ostrego COVID-19 i formy przewlekłej określanej jako „long COVID” oraz udział różnych składników układu odpornościowego w rozwoju i przebiegu tej choroby w kontekście zmieniających się właściwości (starzenia) układu odporności wrodzonej i nabytej u osób w podeszłym wieku. W szczególności uwzględniona w opisie jest rola dwóch procesów kluczowych dla starzenia się układu odpornościowego i powstawania chorób zależnych od starzenia się (w tym COVID-19): immunosenescencji i inflammaging.

LITERATURA

ANDERSSON U., OTTESTAD W., TRACEY K. J., 2020. *Extracellular HMGB1: a therapeutic target in*

- severe pulmonary inflammation including COVID-19?* Mol. Med. 26, doi: 10.1186/s10020-020-00172-4.
- BAO C., TAO X., CUI W., HAO Y., ZHENG S., YI B., PAN T., YOUNG K. H., QIAN W., 2021. *Natural killer cells associated with SARS-CoV-2 viral RNA shedding, antibody response and mortality in COVID-19 patients.* Exp. Hematol. Oncol. 10, doi: 10.1186/s40164-021-00199-1.
- BOURGADE K., LE PAGE A., BOCTI C., WITKOWSKI J. M., DUPUIS G., FROST E. H., FULOP T. JR., 2016. *Protective effect of amyloid-beta peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model.* J. Alzheimers Dis. 50, 1227-1241.
- BRYL E., WITKOWSKI J. M., 2004. *Decreased proliferative capability of CD4(+) cells of elderly people is associated with faster loss of activation-related antigens and accumulation of regulatory T cells.* Exp. Gerontol. 39, 587-595.
- BRYL E., DACA A., JOZWIK A., WITKOWSKI J. M., 2009. *Human CD4low CD25high regulatory T cells indiscriminately kill autologous activated T cells.* Immunology 128, e287-e295.
- CHEN R., HUANG Y., QUAN J., LIU J., WANG H., BILLIAR T. R., LOTZE M. T., ZEH H. J., KANG R., TANG D., 2020. *HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19.* Heliyon 6, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05672.
- FRANCESCHI C., BONAFE M., VALENSIN S., OLIVIERI F., DE LUCA M., OTTAVIANI E., DE BENEDICTIS G., 2000. *Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.* Ann. NY Acad. Sci. 908, 244-254.
- FULOP T., LE PAGE A., FORTIN C., WITKOWSKI J. M., DUPUIS G., LARBI A., 2014. *Cellular signaling in the aging immune system.* Curr. Opin. Immunol. 29, 105-111.
- FULOP T., DUPUIS G., BAEHL S., LE PAGE A., BOURGADE K., FROST E., WITKOWSKI J. M., PAWELEC G., LARBI A., CUNNANE S., 2016. *From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation.* Biogerontology 17, 147-157.
- FULOP T., LARBI A., DUPUIS G., LE PAGE A., FROST E. H., COHEN A. A., WITKOWSKI J. M., FRANCESCHI C., 2017. *Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes?* Front. Immunol. 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.01960.
- FULOP T., WITKOWSKI J. M., BOURGADE K., KHALIL A., ZERIF E., LARBI A., HIROKAWA K., PAWELEC G., BOCTI C., LACOMBE G., DUPUIS G., FROST E. H., 2018a. *Can an infection hypothesis explain the beta amyloid hypothesis of Alzheimer's disease?* Front. Aging Neurosci. 10, doi: 10.3389/fnagi.2018.00224.
- FULOP T., WITKOWSKI J. M., OLIVIERI F., LARBI A., 2018b. *The integration of inflammaging in age-related diseases.* Semin. Immunol. 40, 17-35.
- FULOP T., LARBI A., WITKOWSKI J. M., 2019a. *Human inflammaging.* Gerontology 65, 495-504.
- FULOP T., WITKOWSKI J. M., LARBI A., KHALIL A., HERBEIN G., FROST E. H., 2019b. *Does HIV infection contribute to increased beta-amyloid synthesis and plaque formation leading to neurodegeneration and Alzheimer's disease?* J. Neurovirol. 25, 634-647.
- FULOP T., LARBI A., HIROKAWA K., COHEN A. A., WITKOWSKI J. M., 2020a. *Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive.* Semin. Immunopathol. 42, 521-536.

- FULOP T., MUNAWARA U., LARBI A., DESROCHES M., RODRIGUES S., CATANZARO M., GUIDOLIN A., KHALIL A., BERNIER F., BARRON A. E., HIROKAWA K., BEAUREGARD P. B., DUMOULIN D., BELLENGER J. P., WITKOWSKI J. M., FROST E., 2020b. *Targeting infectious agents as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease*. *CNS Drugs* 34, 673-695.
- FULOP T., TRIPATHI S., RODRIGUES S., DESROCHES M., BUNT T., EISER A., BERNIER F., BEAUREGARD P. B., BARRON A. E., KHALIL A., PLOTKA A., HIROKAWA K., LARBI A., BOCTI C., LAURENT B., FROST E. H., WITKOWSKI J. M., 2021. *Targeting impaired antimicrobial immunity in the brain for the treatment of Alzheimer's disease*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 17, 1311-1339.
- HU B., HUANG S., YIN L., 2021. *The cytokine storm and COVID-19*. *J. Med. Virol.* 93, 250-256.
- JESUTHASAN A., MASSEY F., MANJI H., ZANDI M. S., WIETHOFF S., 2021. *Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19*. *J. Neurol. Sci.* 428, doi: 10.1016/j.jns.2021.117608.
- JOZWIK A., LANDOWSKI J., BIDZAN L., FULOP T., BRYL E., WITKOWSKI J. M., 2012. *Beta-amyloid peptides enhance the proliferative response of activated CD4CD28 lymphocytes from Alzheimer disease patients and from healthy elderly*. *PLoS One* 7, e33276.
- KERSLAKE R., HALL M., RANDEVA H. S., SPANDIDOS D. A., CHATHA K., KYROU I., KARTERIS E., 2020. *Coexpression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID19 symptom*. *Int. J. Mol. Med.* 46, 949-956.
- KOETZ K., BRYL E., SPICKSCHEN K., O'FALLON W. M., GORONZY J. J., WEYAND C. M., 2000. *T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 9203-9208.
- LE PAGE A., DUPUIS G., FROST E. H., LARBI A., PAWELEC G., WITKOWSKI J. M., FULOP T., 2018a. *Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease*. *Exp. Gerontol.* 107, 59-66.
- LE PAGE A., DUPUIS G., LARBI A., WITKOWSKI J. M., FULOP T., 2018b. *Signal transduction changes in CD4(+) and CD8(+) T cell subpopulations with aging*. *Exp. Gerontol.* 105, 128-139.
- LEI Y., ZHANG J., SCHIAVON C. R., HE M., CHEN L., SHEN H., ZHANG Y., YIN Q., CHO Y., AN-DRADE L., SHADEL G. S., HEPOKOSKI M., LEI T., WANG H., ZHANG J., YUAN J. X., MALHOTRA A., MANOR U., WANG S., YUAN Z. Y., SHYY J. Y., 2021. *SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2*. *Circ. Res.* 128, 1323-1326.
- LI H., LIU L., ZHANG D., XU J., DAI H., TANG N., SU X., CAO B., 2020. *SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses*. *Lancet* 395, 1517-1520.
- LOPEZ-OTIN C., BLASCO M. A., PARTRIDGE L., SERRANO M., KROEMER G., 2013. *The hallmarks of aging*. *Cell* 153, 1194-1217.
- MUNAWARA U., CATANZARO M., XU W., TAN C., HIROKAWA K., BOSCO N., DUMOULIN D., KHALIL A., LARBI A., LEVESQUE S., RAMASSAMY C., BARRON A. E., CUNNANE S., BEAUREGARD P. B., BELLENGER J. P., RODRIGUES S., DESROCHES M., WITKOWSKI J. M., LAURENT B., FROST E. H., FULOP T., 2021. *Hyperactivation of monocytes and macrophages in MCI patients contributes to the progression of Alzheimer's disease*. *Immun. Ageing* 18, doi: 10.1186/s12979-021-00236-x.
- NAYLOR K., LI G., VALLEJO A. N., LEE W. W., KOETZ K., BRYL E., WITKOWSKI J., FULBRIGHT J., WEYAND C. M., GORONZY J. J., 2005. *The influence of age on T cell generation and TCR diversity*. *J. Immunol.* 174, 7446-7452.
- PUM A., ENNEMOSER M., ADAGE T., KUNGL A. J., 2021. *Cytokines and chemokines in SARS-CoV-2 infections-therapeutic strategies targeting cytokine storm*. *Biomolecules*, 11, doi: 10.3390/biom11010091.
- RAGAN I., HARTSON L., PIDCOKE H., BOWEN R., GOODRICH R., 2020. *Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light*. *PLoS One* 15, e0233947.
- SELLEGOUNDER D., ZAFARI P., RAJABINEJAD M., TAGHADOSI M., KAPAHI P., 2021. *Advanced glycation end products (AGEs) and its receptor, RAGE, modulate age-dependent COVID-19 morbidity and mortality. A review and hypothesis*. *Int. Immunopharmacol.* 98, doi: 10.1016/j.intimp.2021.107806.
- STARK H., FICHTNER M., KONIG R., LORKOWSKI S., SCHUSTER S., 2015. *Causes of upregulation of glycolysis in lymphocytes upon stimulation. A comparison with other cell types*. *Biochimie* 118, 185-194.
- TAHAGHOOGHI-HAJGHORBANI S., ZAFARI P., MASOUMI E., RAJABINEJAD M., JAFARI-SHAKIB R., HASANI B., RAFIEI A., 2020. *The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis*. *Virus Res.* 290, doi: 10.1016/j.virusres.2020.198197.
- TERCAN H., RIKSEN N. P., JOOSTEN L. A. B., NETEA M. G., BEKKERING S., 2021. *Trained immunity: long-term adaptation in innate immune responses*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 41, 55-61.
- TORICES S., CABRERA R., STANGIS M., NARANJO O., FATTAKHOV N., TEGLAS T., ADESSE D., TOBOLSKY M., 2021. *Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection*. *J. Neuroinflammation* 18, doi: 10.1186/s12974-021-02210-2.
- V'KOVSKI P., KRATZEL A., STEINER S., STALDER H., THIEL V., 2021. *Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2*. *Nat. Rev. Microbiol.* 19, 155-170.
- WITKOWSKI J. M., BRYL E., FULOP T., 2019. *Should we try to alleviate immunosenescence and inflammaging - Why, how and to what extent?* *Curr. Pharm. Des.* 25, 4154-4162.
- WU T., KANG S., PENG W., ZUO C., ZHU Y., PAN L., FU K., YOU Y., YANG X., LUO X., JIANG L., DENG M., 2021. *Original hosts, clinical features, transmission routes, and vaccine development for coronavirus disease (COVID-19)*. *Front. Med.* 8, doi: 10.3389/fmed.2021.702066.
- YANG K., CHI H., 2012. *mTOR and metabolic pathways in T cell quiescence and functional activation*. *Semin. Immunol.* 24, 421-428.
- YONG S. J., 2021. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*. *Infect. Dis.* 53, 737-754.

KOSMOS Vol. 70, 3, 407–417, 2021

JACEK M. WITKOWSKI¹, EWA BRYL²

¹Chair and Department of Physiopathology, ²Division of Pathology and Experimental Rheumatology, Medical University of Gdańsk, 7 Dębinki Str., 80-211 Gdańsk, E-mail: jacek.witkowski@gumed.edu.pl

MECHANISMS OF COVID-19, THE IMMUNE SYSTEM AND ITS AGING

Summary

Epidemiological studies concerning the new coronavirus disease called COVID-19 show that elderly and old people are more susceptible to symptomatic, severe course of the disease, and also to death as its consequence. These age groups frequently suffer from associated, aging-related, chronic inflammatory diseases, in the case of COVID-19 described as co-morbidities. This paper describes the mechanisms of infection by SARS-CoV-2 virus and the development of acute COVID-19 and of its chronic form called long COVID, as well as the participation of various components of the immune system in the development and course of this disease in the context of changing properties (aging) of both the innate and adaptive immunity in the elderly. In particular, the role of two key phenomena occurring in the aging immune system and precipitating or at least facilitating the aging-related diseases including COVID-19, namely the immunosenescence and inflammaging, is discussed.

Key words: adaptive immunity, COVID-19, cytokine storm, immunosenescence, inflammaging, innate immunity, immune system aging