

JACEK M. WITKOWSKI<sup>1,2,A</sup>, EWA BRYL<sup>1</sup>

<sup>A</sup> [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-2906-1109](https://orcid.org/0000-0003-2906-1109)  
e-mail: [jacek.witkowski@gumed.edu.pl](mailto:jacek.witkowski@gumed.edu.pl)

1

Katedra i Zakład Fizjopatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk,  
Department of Physiopathology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

2

Zakład Embriologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska  
Department of Embryology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

## Starzenie się układu odpornościowego człowieka. Czy to zawsze jest dysfunkcja?

Human immune system aging. Is it always a dysfunction?

[https://doi.org/10.36921/kos.2023\\_2969](https://doi.org/10.36921/kos.2023_2969)

### Abstrakt

Osobniczemu starzeniu się towarzyszy najczęściej zmniejszenie efektywności układu odpornościowego skutkujące wzrostem częstości i nasilenia chorób zakaźnych i nowotworowych, a także redukcją skuteczności szczepień. Okazuje się jednak, że nie jest to prawda absolutna i w pewnych wypadkach procesy towarzyszące starzeniu układu odpornościowego, określane jako inflammaging i immunosenescencja, mogą mieć korzystny, adaptacyjny charakter i współuczestniczyć w osiągnięciu przez daną osobę stanu długowieczności.

Słowa kluczowe: układ odpornościowy, inflammaging, immunosenescencja, adaptacja, długowieczność

### Abstract

Individual chronological aging is generally associated with reduction of effectiveness of the immune system, resulting mainly in increased morbidity of infectious and neoplastic diseases and their severity, and in reduced effectiveness of vaccinations. However, it is not an absolute truth and sometimes the immune system-related processes called inflammaging and immunosenescence may be adaptive and beneficial, and may lead to or participate in attaining longevity.

Keywords: immune system, inflammaging, immunosenescence, adaptation, longevity

## WSTĘP

W grudniu 2019 i na początku 2020 roku na cały świat rozlała się z Chin nowa choroba zakaźna, którą nazwano COVID-19. Bardzo szybko zapoznaliśmy się z nazwą patogenu, który wywołuje tę chorobę, należącego do koronawirusów i określonego jako SARS-CoV-2.

Lekarze, do których trafiali chorzy na COVID-19, dość szybko zorientowali się, że najcięższy przebieg choroby, a także przebieg ze skutkiem śmiertelnym, dotyczy przede wszystkim osób w wieku podeszłym (Marcinkiewicz i współaut., 2021; Witkowski, 2022). Ponieważ jedną z przyczyn ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 jest zjawisko określane jako burza czy też sztorm cytokinowy (ang. cytokine storm), szybko zrozumiano, że mechanizmem choroby prowadzącym do uszkodzeń płuc i innych tkanek może być nadmierna, nieprawidłowa aktywność układu odpornościowego (Witkowski i współaut., 2022). Rozpaliło to na nowo zainteresowanie lekarzy i badaczy – immunogerontologów – procesami starzenia się układu odpornościowego człowieka. Na dodatek klinicyści zajmujący się osobami w wieku podeszłym zaczęli coraz częściej obserwować przypadki osób najstarszych – długowiecznych – określanych jako stulatki czy nawet superstulatki, które, mimo potwierdzonej infekcji przez SARS-CoV-2, nie wykazywały żadnych objawów tej ciężkiej choroby. Chyba najbardziej znany jest przypadek francuskiej zakonnicy siostry André, która dowiedziała się o tym, że była zarażona wirusem SARS-CoV-2 dopiero z badania laboratoryjnego, o które poprosiła kończąc 117 lat, dwa lata przed powstaniem tego tekstu (<https://www.nytimes.com/2021/02/10/world/europe/sister-andre-covid19.html>). Okazało się więc, że prosta konstatacja, iż z wiekiem układ odpornościowy słabnie i jego działanie przeciwbakteryjne/przeciwwirusowe jest coraz mniej efektywne, nie jest do końca prawdziwa.

## W JAKI SPOSÓB DZIAŁA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY CZŁOWIEKA?

Najprościej, można wyróżnić dwa typy odporności: odporność wrodzoną określaną jako nieswoista oraz odporność nabytą albo adaptacyjną czyli swoistą.

W pierwszej z nich uczestniczą takie komórki odpornościowe jak monocyty, makrofagi, neutrofile, naturalnie cytotoksyczne limfocyty NK (Natural Killers) i ILC (Innate Lymphoid Cells), a także komórki dendrytyczne. Natomiast druga to różne populacje limfocytów T oraz limfocyty B i powstające z nich komórki plazmatyczne. Celem działania układu odpornościowego jest neutralizacja

patogenów, takich jak bakterie, wirusy i inne mikroorganizmy, oraz pasożytów jednokomórkowych a wreszcie także komórek nowotworowych. W tym celu komórki odporności wrodzonej i nabytej ściśle współpracują ze sobą posługując się różnymi mechanizmami molekularnymi.

Ewolucyjnie starsze procesy **odporności wrodzonej** neutralizują patogeny w sposób, jak wspomniano powyżej, nieswoisty, czyli stosując podobne mechanizmy niezależnie od tego czy celem jej działania jest bakteria, patogenny grzyb, wirus czy też komórka nowotworowa. Pierwszym etapem tej neutralizacji jest „rozpoznanie przeciwnika”. Jest ono możliwe dzięki temu, że patogeny charakteryzują się specyficznymi strukturami określanymi jako „wzorce molekularne” (PAMP, Pathogen-Associated Molecular Patterns) – podobne dla całych grup systematycznych. Przykładami takich wzorców są lipopolisacharydy (LPS), występujące w ścianach bakterii Gram-ujemnych, a także bakteryjne i wirusowe kwasy nukleinowe. Z kolei, zarówno na powierzchni komórek odporności nieswoistej jak i w ich cytoplazmie, znajdują się tak zwane receptory rozpoznające wzorce molekularne określane po angielsku jako pathogen-recognizing receptors (PRR). Tu przykładami może być rodzina tzw. białek Toll-podobnych (TLR, Toll-like receptors), które występują na powierzchni i wewnątrz komórek odporności wrodzonej i rozpoznają, oprócz wymienionego LPS, także białka i kwasy nukleinowe patogenów, czy też rodzina występujących wyłącznie wewnątrzkomórkowo białek NOD-podobnych (NLR, NOD-like receptors), rozpoznających głównie patogenowe kwasy nukleinowe, oligonukleotydy itp. Związanie wymienionych receptorów z patogenowymi ligandami uruchamia kaskadę reakcji, których celem ma być neutralizacja patogenu. Zachodzi ona poprzez fagocytozę czyli wchłonięcie patogenu do wnętrza komórki takiej jak neutrofil czy makrofag, następnie jego strawienie wewnątrz komórki, a także poprzez „otrucie” patogenu znajdującego się poza komórką przy pomocy substancji bakteriobójczych wydzielanych na przykład przez neutrofile, do których należą między innymi wolne rodniki tlenowe (reaktywne formy tlenu ROS), niektóre proteolityczne enzymy a także chloraminy. Neutrofile, pobudzone przez patogenne bakterie, grzyby, a także wirusy potrafią ponadto rozluźniać swoją chromatynę, a następnie wypuszczać ją w postaci sieci – „pułapek” określanych jako NET (Neutrophil Extracellular Trap) do środowiska zawierającego patogeny, które ulegają związaniu i unieruchomieniu, a następnie uśmierceniu (a w przypadku wirusów neutralizacji) przez substancje bójcze czy w procesie fagocytozy. Trzeba tu wspomnieć, że receptory PRR rozpoznają także

niektóre substancje uwalniające się z uszkodzonych własnych komórek organizmu, tzw. alarminy, (ang. alarmins) albo Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP). Rolą tych cząsteczek, do których należą m.in. białka HMGB1, ale także uwolnione z komórek ATP czy ADP, jest uwrażliwienie układu odpornościowego na to, że w organizmie zachodzi proces, który uszkadza własne komórki (np. infekcja wirusowa, niedokrwienie itp.) i dla zachowania możliwej ciągłości i funkcjonalności tkanek może wymagać zarówno eliminacji takich komórek jak i zagojenia powstających ubytków tkankowych.

Z kolei komórki NK rozpoznają a następnie niszczą komórki nowotworowe, identyfikując charakterystyczne dla tych ostatnich tak zwane neoantygeny (antygeny nowotworowe), których powstanie jest konsekwencją mutacji zachodzących w DNA tych komórek. Rolą tych komórek, a także cytotoksycznych limfocytów ILC jest także rozpoznanie, a następnie zniszczenie komórek zainfekowanych przez patogeny wewnątrzkomórkowe (głównie wirusy).

Jak wspomniano powyżej, komórki odporności wrodzonej i nabytej współpracują ze sobą w celu optymalizacji ostatecznego efektu ich działań, jakim jest jak najszybsza neutralizacja patogenu. I tak, aktywowane przez patogen monocyty, makrofagi i pozostałe komórki wrodzonej odpowiedzi immunologicznej uruchamiają ścieżki metaboliczne, prowadzące do transkrypcji licznych genów, wśród których znajdują się geny kodujące cytokiny. Cytokiny to cząsteczki sygnalizacyjne, które po wydzieleniu przez komórki odpornościowe mogą zostać rozpoznane przez odpowiednie receptory (np. na powierzchni komórek limfoidalnych) powodując, w zależności od aktualnych potrzeb organizmu, zmiany w ich działaniu (aktywację lub inaktywację), a także w zachowaniu innych tkanek i narządów, takich jak m.in. system sercowo-naczyniowy czy ośrodkowy układ nerwowy. Część z nich to tzw. cytokiny prozapalne (najbardziej znane spośród nich to interleukiny (IL) 1, 6, 12, 17, 18 oraz czynnik martwicy nowotworów TNF $\alpha$ ). Ich wydzielenie powoduje powstanie lokalnego procesu zapalnego, którego dobroczynną rolą jest wzmocnienie przeciw-patogennej aktywności komórek odpornościowych, ale który w przypadku nadmiernego nasilenia i dłuższego czasu trwania przekształca się w ostrą, a z czasem przewlekłą chorobę zapalną. Wspomniana burza cytokinowa podczas COVID-19 to właśnie przykład takiej nadmiarowej aktywności komórek wrodzonej odporności, prowadzącej do ostrego zapalenia, często wielonarządowego a czasem kończącego się śmiercią.

Drugim niezmiernie ważnym elementem współpracy komórek odpowiedzi wrodzonej i nabytej jest

proces tzw. prezentacji antygenów. Jest to proces jednokierunkowy. Komórki odporności wrodzonej, w szczególności, choć nie wyłącznie komórki dendrytyczne i makrofagi, określane wspólnym mianem komórek prezentujących antygeny (APC, antigen-presenting cells) fagocytują i odpowiednio obrabiają fragmenty patogenu (głównie poprzez ograniczone trawienie przez odpowiednie enzymy proteolityczne) tak, aby powstawały peptydy o najczęstszej długości od 8 do kilkunastu aminokwasów. Takie peptydy wiążą się do białek określanych jako antygeny zgodności tkankowej (HLA) klas I i II, po czym kompleksy HLA-antygen są wystawiane („prezentowane”) na powierzchni APC tak, aby mogły wejść w kontakt ze swoistymi receptorami dla antygenów na odpowiednich limfocytach.

Tu przechodzimy do właściwości i działania komórek odporności nabytej (adaptacyjnej). W odróżnieniu od komórek odporności wrodzonej, których różne postaci wykazują określone, zróżnicowane cechy morfologiczne, komórki odporności nabytej–limfocyty–są pozornie bardzo do siebie podobne, przynajmniej jeśli chodzi o morfologię. Są to jednak tylko pozory–istnieje co najmniej kilkanaście klas (populacji) limfocytów T i B o różnych właściwościach i funkcjach. Limfocyty T, które aby uzyskać kompetencję immunologiczną muszą po powstaniu w szpiku kostnym przejść proces selekcji i dojrzewania w grasicy, dzielimy na limfocyty pomocnicze, charakteryzujące się obecnością na ich powierzchni antygeny CD4 i limfocyty cytotoksyczne, których charakterystycznym antygenem jest cząsteczka CD8. W każdej z tych populacji limfocytów T wyróżniamy komórki „naiwne” oraz komórki pamięci immunologicznej. Naiwne limfocyty T to takie, które po opuszczeniu grasicy nie spotkały jeszcze komórek APC z peptydem antygenowym rozpoznawanym przez ich unikatowe receptory dla antygeny (TCR). Natomiast komórki pamięci immunologicznej, powstają w wyniku takiego spotkania i licznych cykli podziałów komórkowych, w trakcie których powstają także, a może przede wszystkim, limfocyty efektorowe bezpośrednio uczestniczące w neutralizacji patogenu. Owe efektorowe, w zależności od tego, czy należą do populacji limfocytów CD4+ czy CD8+, a także jaka jest ich dalsza, bardziej skomplikowana charakterystyka antygenowo-funkcjonalna, będą pełniły zróżnicowane funkcje. Te ostatnie (CD8+) to komórki cytotoksyczne – a więc zdolne do zabicia (pod pewnymi warunkami) komórek zainfekowanych przez patogeny wewnątrzkomórkowe (przede wszystkim wirusy) oraz komórek transformowanych nowotworowo. Z kolei pomocnicze limfocyty CD4+ po aktywacji antygenowej zaangażują się w produkcję licznych cytokin,

będących czynnikami wzrostu i różnicowania dla wszystkich populacji limfocytów T i B (m.in. IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i wiele innych), a więc zapewniają szybki wzrost liczby efektorów neutralizujących patogeny. Limfocyty B i ich pochodne komórki plazmatyczne to źródło przeciwciał (immunoglobulin), które z bardzo wysoką swoistością wiążą się z antygenami (zarówno rozpuszczalnymi jak i będącymi częściami „ciał” bakterii czy zaatakowanych komórek), ułatwiając ich neutralizację. Część cytokin działa zwrotnie na komórki odporności wrodzonej. Cytokiny te, w zależności od rodzaju, mogą nasilać bądź hamować reakcje odporności wrodzonej (a także nabytej) w momencie, kiedy patogen został zneutralizowany, a dalsze utrzymywanie nasilonych reakcji immunologicznych byłoby nie tylko kosztowne metabolicznie dla organizmu, ale potencjalnie niebezpieczne (rozwój przewlekłych chorób zapalnych z jednej strony, a wspomaganie wzrostu nowotworów z drugiej). Wreszcie, kontrolę zapewniającą wyhamowanie reakcji odpornościowych pełnią też liczne populacje tzw. komórek regulatorowych, z których najlepiej znane są populacje regulatorowych limfocytów T (Treg) wywodzące się z linii T CD4+, ale obok nich istnieją i działają także hamujące limfocyty T CD8+, regulatorowe limfocyty B (Breg), a także hamujące komórki szpikowe – ang. myeloid-derived suppressor cells, MDSCs. Te ostatnie to głównie patologicznie aktywowane pochodne neutrofilów i monocytów, które mogą sprzyjać nadmiernemu wyhamowaniu odpowiedzi immunologicznej, a w konsekwencji np. rozwojowi nowotworów złośliwych.

Z powyższego, z konieczności uproszczonego, opisu składników układu odpornościowego człowieka, ich właściwości, funkcji i interakcji wynika, że aby system właściwie wypełnił swoje zadanie (neutralizację i eliminację patogenu zewnątrz- lub wewnątrzpochodnego z jak najmniejszymi skutkami ubocznymi dla organizmu) jego składniki muszą być w dynamicznej równowadze, w której tylko czasowo przewagę osiąga jeden z elementów czy ich współpracująca grupa. Zakłócenie tej równowagi przez czynniki wewnętrzne (np. genetyczne, ale także rosnący wiek osobniczy, o czym poniżej) czy zewnętrzne (nadmierna, przedłużona ekspozycja na patogeny, działanie różnych składników środowiska) prowadzi do obniżenia efektywności działania układu odpornościowego jako całości lub jego składników, a w konsekwencji osłabienia obrony przeciwko patogenom.

## JAK WŁAŚCIWOŚCI I DZIAŁANIE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

## ZMIENIAJĄ SIĘ W TRAKCIE STARZENIA?

Zarówno lekarze zajmujący się osobami w podeszłym wieku (geriatrzy) jak też opiekunowie i członkowie rodzin takich osób już dawno zaobserwowali, że w wieku podeszłym (umownie granicą między wiekiem średnim a podeszłym jest ukończenie 65 lat życia) istotnie rośnie częstość chorób zakaźnych (infekcyjnych) a także ich ciężkość (patrz wspomniany na początku COVID-19). Choroby te, zwłaszcza różnopochodne zapalenia płuc prowadzące do ostrej niewydolności układu oddechowego, są jedną z głównych przyczyn śmierci osób starszych. Osoby te częściej niż młodszy umierają także z powodu nowotworów złośliwych, powikłań miażdżycy (choroba wieńcowa i zawały mięśnia sercowego, udary mózgu) i chorób neurodegeneracyjnych (w tym zwłaszcza choroby Alzheimera). U osób w podeszłym wieku obserwuje się także większą częstość chorób autoimmunologicznych (Fulop i współaut., 2016). Wreszcie, skuteczność ogólnodostępnych szczepionek (np. przeciwko sezonowej grypie czy pneumokokowemu zapaleniu płuc) jest na ogół obniżona u osób w podeszłym wieku do tego stopnia, że nawet część lekarzy podważa sens ich szczepienia w ogóle (!).

Nasilenie chorób zakaźnych i nowotworowych, a także obniżona skuteczność szczepionek sugerują redukcję odpowiedzi odpornościowej w podeszłym wieku. Z kolei wzrost częstości powikłań miażdżycy (która patofizjologicznie jest przewlekłym zapaleniem w ścianie tętnic), zaangażowanie występujących lokalnie komórek układu odpornościowego (w szczególności wewnątrzmożgowych makrofagów – tzw. mikrogleju) w chorobę Alzheimera, a wreszcie większa częstość reakcji autoimmunologicznych, sugeruje nadmierną odpowiedź immunologiczną. Jak (i czy w ogóle) można pogodzić te pozornie wykluczające się i sprzeczne możliwości? Okazuje się, że z nowych badań immunogerontologicznych wynika, że ta sprzeczność jest rzeczywiście tylko pozorna.

## SENESCENCJA, IMMUNOSENESCENCJA I INFLAMMAGING – DETERIORACJA CZY ADAPTACJA?

Starzeniem się układu odpornościowego „rządzą” głównie dwa zjawiska: inflammaging (czasami w języku polskim niezgrabnie tłumaczony jako „starcze zapalenie”) oraz immunosenescencja (ang. immunosenescence), czyli w luźnym przekładzie stan ko-

mórkowej starości immunologicznej (Fulop i współaut., 2018). Czym są te procesy?

**Inflamming** to towarzyszący starzeniu stan, charakteryzujący się miernie podwyższonymi stężeniami wielu cytokin prozapalnych, występujący bez oczywistej przyczyny, jaką byłaby infekcja czy uraz tkankowy, prowadzący do ostrego stanu zapalnego. Stężenie owych cytokin może oscylować wokół górnej granicy normy lub ją nieco przekraczać (Fulop i współaut., 2019; 2023a). Co powoduje gromadzenie się cytokin prozapalnych w procesie inflamming i jakie mogą być tego skutki?

Jak wiemy, głównym źródłem cytokin prozapalnych są komórki odporności wrodzonej (a w pewnych warunkach także odporności nabytej) aktywowane przez kontakt ze wspomnianymi powyżej wzorcami molekularnymi pochodzącymi z patogenów (PAMP) oraz z własnych, uszkodzonych komórek (DAMP). Sekrecja tych cytokin jest jedną z najważniejszych form reakcji odporności wrodzonej ale, oczywiście, wymaga uprzedniej aktywacji tych komórek, a w przypadku inflamming mówimy o braku takiej aktywującej przyczyny. Stosunkowo niedawno odkryto jednak, występujące zwłaszcza w odporności wrodzonej osób starszych, zjawisko tzw. wytrenowanej pamięci immunologicznej (ang. trained memory). Okazuje się, że przy okazji każdej stymulacji, komórki odpowiedzi wrodzonej (makrofagi, a w mniejszym stopniu komórki NK) ulegają pewnemu wdrutowaniu (ang. imprinting) tego kontaktu i przy następnej okazji będą w stanie szybciej i bardziej efektywnie (choć nadal nieswoiście) odpowiadać na wyzwanie. Uważa się, że „produktem ubocznym” wytrenowanej pamięci immunologicznej makrofagów jest właśnie nieco podwyższona produkcja cytokin prozapalnych (zwiększająca ich gotowość do odpowiedzi) z równoczesnym zmniejszeniem produkcji cytokin i innych czynników przeciwzapalnych, co przesuwają równowagę w kierunku inflamming. Jednak opisane tu procesy nie są wystarczającą ani jedyną przyczyną zjawiska inflamming.

Kolejną przyczyną inflamming jest występujące u starych osobników (nie tylko u ludzi, ale u wszystkich badanych ssaków) starzenie komórkowe. Dotyczy ono praktycznie wszystkich komórek o potencjale proliferacyjnym i stare komórki o specyficznych cechach i metabolizmie gromadzą się praktycznie we wszystkich narządach miękkich i tkankach. Komórki określane jako senescentne (ang. senescent cells) charakteryzują się zanikiem zdolności do podziałów komórkowych związanym ze skrajnym skróceniem telomerów, większymi rozmiarami (w stosunku do „młodych” komórek tego samego typu), charakterystyczną aktywnością en-

zymatyczną beta-galaktozydazy związanej ze starzeniem komórkowym (ang. senescence-associated  $\beta$ -galactosidase (SA- $\beta$ -Gal)) a wreszcie, co jest najważniejsze dla niniejszego wywodu, specyficznym fenotypem sekrecyjnym – sekretomem (SASP, senescence-associated secretory phenotype). SASP charakteryzuje się nasiloną produkcją przez senescentne komórki cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, a także IL-12, TNF $\alpha$  oraz IL-10. Repertuar cytokin wydzielanych w ramach SASP jest do pewnego stopnia zależny od typu komórek ulegających senescencji, przy czym sekrecja IL-6 i IL-8 oraz pozostałe wspomniane cechy morfologiczne i funkcjonalne wydają się być wspólne dla wszystkich „starych” komórek, niezależnie od ich tkankowego czy narządowego rodowodu. Co ciekawe, istnieją obserwacje wskazujące na zmianę fenotypu SASP w trakcie jego rozwoju; w komórkach, które dopiero nabywają tego fenotypu przeważa sekrecja immunosupresyjnych cytokin takich jak TGF- $\beta$ 1 oraz TGF- $\beta$ 3, jednak jest to zjawisko dość krótkotrwałe i głównie obserwowane w badaniach na zwierzętach. Podsumowując, w powstaniu względnego nadmiaru cytokin prozapalnych, charakterystycznego dla zjawiska inflamming, biorą udział zarówno komórki odpowiedzi wrodzonej charakteryzujące się wytrenowaną pamięcią immunologiczną jak też, a może nawet w większym stopniu, komórki biologicznie stare (senescentne) (Pawelec i współaut., 2020).

Z kolei **immunosenescencja** to stan funkcjonalnej starości komórek odporności, w szczególności nabytej czyli limfocytów T i B (Fulop i współaut., 2016 a, b). Senescentne limfocyty, podobnie jak inne komórki, o których mowa wyżej, przestają się dzielić (mają krótkie telomery) co powoduje zmniejszenie wielkości klonów komórek efektorowych w odpowiedzi na stymulację antygenową, zmienia się ich sekretom – z typowego dla danej populacji (np. produkcja immunoglobulin przez limfocyty B lub cytokin wzrostowych (np. IL-2) przez limfocyty T) na charakterystyczny dla komórek senescentnych sekretom SASP; pojawia się aktywność SA- $\beta$ -Gal, a wreszcie dochodzi do zmniejszenia/zaniku właściwych funkcji tych komórek, czyli np. zdolności do cytotoksycznej eliminacji komórek nowotworowych czy zainfekowanych wirusem w przypadku limfocytów T CD8+, do produkcji wspomnianych wyżej cytokin wzrostowych czy wreszcie do produkcji immunoglobulin (przeciwciał) przez limfocyty B i komórki plazmatyczne. Z oczywistych względów gromadzenie się komórek immunosenescentnych w organizmach osób w podeszłym wieku obniża efektywność neutralizacji patogenów, co widzieliśmy ostatnio w przypadku COVID-19 u takich osób.

Z drugiej strony jednak widzimy tu nasilenie procesów zapalnych, czasami zdecydowanie nadmierne i prowadzące do ciężkich zapaleń a nawet śmierci (Fulop i współaut., 2016 a,b).

Czy immunosenescencja i inflammaging są zjawiskami *jedynie* szkodliwymi? Na pierwszy rzut oka wydaje się, że tak jest w istocie, gdyż obydwaj zjawiska towarzyszą (czy wręcz są esencją) starzenia się układu odpornościowego, a więc uważane są za przyczynę jego dysfunkcji związanej z podeszłym wiekiem. Jednak obserwacje osób długowiecznych – stulatków i super-stulatków (powyżej 110 roku życia), wskazują, że ich układy odpornościowe radzą sobie całkiem dobrze z patogenami zewnątrzpochodnymi a także z komórkami nowotworowymi (co zresztą sprzyja ich długiemu życiu w warunkach ciągłego kontaktu z patogenami). Jak to możliwe? Badania wykazały, że poziom cytokin prozapalnych (inflammaging) a także innych markerów stanu zapalnego, m.in. białka C-reaktywnego CRP jest u tych osób wysoki a nawet bardzo wysoki. Dlaczego więc nie rozwijają się w ich organizmach ciężkie/śmiertelne choroby zapalne (*vide* wspomniana na początku siostra Andre i jej bezobjawowy kontakt z SARS-CoV-2)? Otóż wykazano także, że wysokiemu poziomowi czynników prozapalnych towarzyszy u tych osób wysoki poziom czynników przeciwzapalnych. Jedne z drugimi pozostają w homeodynamicznej równowadze, która nie paraliżuje jednak przeciw-patogenowego działania komórek odpowiedzi wrodzonej, a wspiera także odpowiedź nabytą, będącą konsekwencją aktywacji komórek (limfocytów) pamięci immunologicznej (Fulop i współaut., 2016a; 2018, 2020. Trwają badania tych zjawisk wskazujących, że mogą one mieć podłoże genetyczne. Badania potomstwa stulatków, zwłaszcza, gdy oboje rodzice byli osobami długowiecznymi, wskazują na obecność wielu wariantów genów sprzyjających skutecznemu działaniu układu odpornościowego, w tym równowadze czynników pro- i przeciwzapalnych. Kolejnym elementem układanki mogą być zjawiska epigenetyczne, czyli warunkujące intensywność i sposób wykorzystania danych genów.

Pamiętajmy, że w ludzkim genomie tylko część genów koduje białka (oczywiście za pośrednictwem procesu transkrypcji z wytworzeniem mRNA), natomiast inne geny kodują różne formy strukturalnego RNA, takiego jak rybosomalne (rRNA), pomocnicze (tRNA) lub regulacyjne RNA (różne, na ogół dość krótkie cząsteczki RNA: miRNA, sncRNA, lncRNA itd.) Wiadomo, że z wiekiem obniża się jakość (wierność) i wydajność procesów transkrypcyjnych, czyli możliwość zwiększania liczby błędów w produkowanych cząsteczkach RNA. W przypadku mRNA skutkiem takich błędów może być wymiana jedne-

go lub więcej aminokwasów w kodowanym białku, co może niekorzystnie wpłynąć na jego strukturę i czynności (pogorszenie jakości), sprzyjając np. wewnątrzkomórkowej agregacji lub nieprawidłowemu fałdowaniu takich białek. W biologicznie młodych komórkach takie nieprawidłowe białka są szybko usuwane przez procesy autofagii zależnej od proteolitycznego działania proteasomów czy lizosomów, ale w starych komórkach procesy autofagii są zaburzone i nieprawidłowe białka gromadzą się w nich zakłócając ich działanie. Wszystkie procesy związane z wewnątrzkomórkową produkcją i losami białek, poczynając od transkrypcji genu kodującego odpowiednie mRNA, poprzez jego translację, dojrzewanie i modyfikacje powstałego białka, jego funkcjonalny czas półtrwania a wreszcie nieuniknione zużycie prowadzące do degradacji (autofagii) określane są kolektywnie jako proteodynamika (Witkowski i współaut., 2018, Frankowska i współaut., 2023). Wspomniane zaburzenia dotyczą także komórek odpornościowych osób w podeszłym wieku, ale niekoniecznie osób długowiecznych. Wykazano bowiem, że większość zjawisk i procesów należących do szeroko pojętej proteodynamiki, pozostaje w komórkach stulatków i osób starszych na poziomie porównywalnym z komórkami osób młodych i zdrowych, a jest znacznie „lepsza” od obserwowanej w ogólnej populacji osób starszych (z których tylko niewielki odsetek osiągnie status osób długowiecznych). Ta prawidłowość dotyczy także komórek odpornościowych (Frankowska i współaut., 2023). Konkludując, można przyjąć, że u tych najstarszych ludzi procesy inflammaging i immunosenescencji mają raczej charakter adaptacji sprzyjających wyjątkowo długiemu życiu, a nie prowadzą jedynie do dysfunkcji układu odpornościowego. Dlaczego jednak tak nie jest u wszystkich?

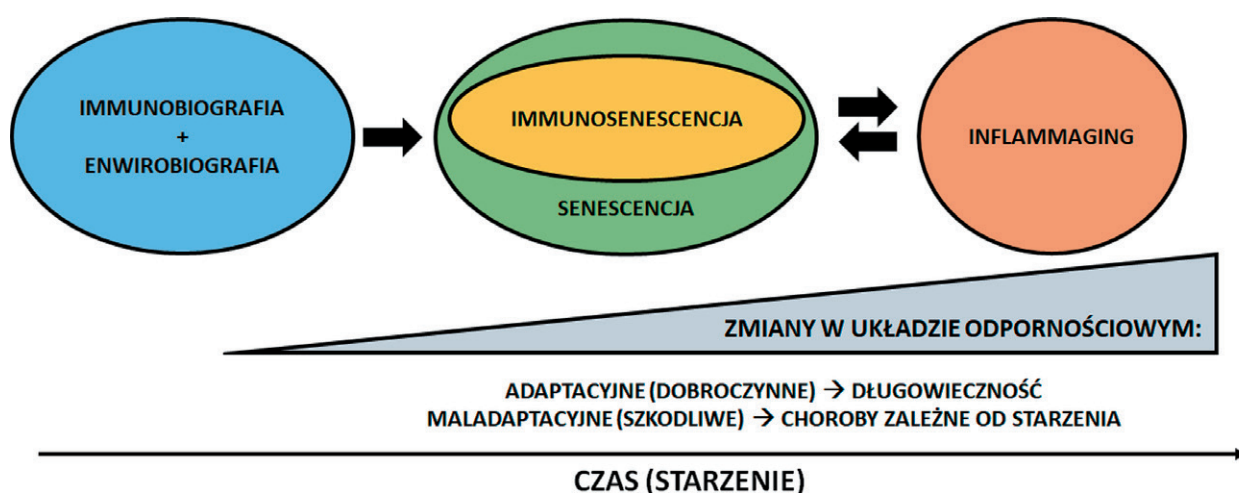
Najprawdopodobniej przyczyną jest niezdolność większości starych organizmów do utrzymania wspomnianej homeodynamicznej równowagi zjawisk prozapalnych i przeciwzapalnych. Przy niewystarczającej aktywacji tych ostatnich, zjawiska prozapalne osiągają przewagę i przestają być dobroczynnymi procesami zapalnymi, stając się (najczęściej przewlekłymi) chorobami zapalnymi doświadczanymi przez większość osób w podeszłym wieku. Trwające przez całe życie wyzwania dla układu odpornościowego w postaci patogenów zewnątrz- i wewnątrzpochodnych składają się na charakterystyczną dla każdego z nas immunobiografię (ang. immunobiography), zależną od tego, z jakimi patogenami organizm się spotykał i jak często; inny będzie np. repertuar swoistych wobec tych patogenów limfocytów pamięci immunologicznej i ich efektywność, ale także wspomniana wytrenowana

pamięć makrofagów. Nasz układ odpornościowy wraz z całym organizmem przez całe życie podlega działaniu różnych, często niekorzystnych a nawet toksycznych, czynników środowiskowych, które składają się na tzw. biografię środowiskową czyli enwirobiografię (ang. *envirobiography*). Złożoność tych „biografii” i jej skutki dla efektywności układu odpornościowego, nałożona na właściwości genetyczne i epigenetyczne danego organizmu powoduje, że – jak dotychczas – większość z nas umiera w konsekwencji infekcji, chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych i układu krążenia w wieku 65–85 lat, natomiast nieliczni stają się długowieczni (Fulop i współaut., 2016). Czy można zmienić tę proporcję?

Zidentyfikowanie na świecie tzw. błękitnych stref (ang. *blue zones*), w których odsetek stulatków i osób jeszcze starszych jest wielokrotnie wyższy od przeciętnego (Okinawa w Japonii, Nicoya w Kostaryce, Sardynia we Włoszech, Ikaria w Grecji, Loma Linda w Kalifornii) wskazuje, że być może „normą” jest właśnie to, co obecnie określamy jako długowieczność. Z badań nad stulatkami w błękitnych strefach wynika, że ich środowiska życia na ogół nie dostarczają wyzwań enwirobiograficznych. Rzadkie są infekcje i choroby nowotworowe, czyli także gromadzenie czynników immunobiograficznych jest wolniejsze od przeciętnej. Sprzyja temu także dieta – tu można wspomnieć o diecie śródziemnomorskiej, chociaż dieta osób długowiecznych w Japonii jest na ogół nieco inna – a także spokojny tryb życia i radzenia sobie ze stresami.

Immunobiografia może być także korzystnie modyfikowana, np. przez szczepienia, a także sto-

sowanie środków przeciwwzapalnych. Wydawałoby się, o czym wspomniano powyżej, że osoby w podeszłym wieku gorzej odpowiadają na szczepienia (nie uzyskują ochronnych mian przeciwciał wobec patogenów). Wykazano jednak, że modyfikacja składu szczepionek przeznaczonych dla osób w podeszłym wieku powoduje, że w przypadku niektórych tak zmodyfikowanych szczepionek (np. poliwalentnej szczepionki przeciw pneumokokowej czy też szczepionki skierowanej przeciwko wirusowi półpaśca) osiągnięte przez zaszczepione osoby starsze miana przeciwciał są nie tylko wystarczające, ale nie różnią się od obserwowanych u osób młodych (Witkowski i współaut., 2020; Fulop i współaut., 2022). Wspomniana modyfikacja szczepionki w celu uzyskania jej lepszego efektu u osób starszych może nastąpić poprzez zwiększenie dawki antygenów wirusowych czy bakteryjnych, a także podwyższenie stężenia adjuwantów stymulujących odpowiedź wrodzoną. Jeśli chodzi o długotrwałe stosowanie środków przeciwwzapalnych, to wykazano, że w grupie osób je stosujących (zwykle w kontekście przewlekłych zapaleń, takich jak m.in. reumatoidalne zapalenie stawów) istotnie zmniejsza się zachorowalność na chorobę Alzheimera (Fulop i współaut., 2023b). Oczywiście kolejnym składnikiem walki o wydłużenie zdrowego życia będzie odpowiednia, zbilansowana dieta (pamiętajmy, że prawidłowa odpowiedź proliferacyjna limfocytów, w trakcie której powstają miliardy komórek efektorowych, jest bardzo kosztowna energetycznie). Wreszcie, można się pokusić o stosowanie tzw. senolityków – substancji eliminujących komórki senescentne, a więc nieco



**Ryc. 1.** Procesy związane ze starzeniem się układu odpornościowego zależą od osobniczej historii wyzwań (Immunobiografia, enwirobiografia), oraz od tego, czy wywołane przez nie zmiany będą miały charakter adaptacyjny (dobroczynny) i będą sprzyjać długowieczności, czy też ich charakter będzie szkodliwy i będą sprzyjać rozwojowi chorób związanych z podeszłym wiekiem.

obniżających inflammaging; tu jednak w świetle tego, co o korzystnej roli immunosenescencji i inflammaging powiedziano powyżej, trzeba zachować ostrożność (Fulop i współaut., 2017; Witkowski i współaut. 2019).

## PODSUMOWANIE (RYC. 1)

Z wiekiem zachodzą różnorodne modyfikacje działania i właściwości składników układu odpornościowego.

Te modyfikacje mogą być niekorzystne (jak immunosenescencja) – obniżając efektywność układu odpornościowego osoby w podeszłym wieku w walce z patogenami, ale mogą także mieć charakter korzystnych adaptacji (jak inflammaging) warunkujących dłuższe zdrowe życie a nawet długowieczność. Jednak nasilona immunosenescencja i nadmierny proces inflammaging mogą prowadzić do rozwoju chorób zależnych od starzenia.

Działania modyfikujące immunobiografię i enwirobiografię, podjęte już u osób młodych i w średnim wieku, takie jak szczepienia, odpowiednia dieta, walka o czystość środowiska naturalnego, a także rozsądnie stosowane senolityki mogą sprzyjać wzrostowi proporcji zdrowych osób długowiecznych.

## LITERATURA

- Frankowska N., Bryl E., Fulop T., Witkowski J.M., 2023. *Longevity, Centenarians and Modified Cellular Proteodynamics*. Int J Mol Sci. Feb 2;24(3):2888. doi: 10.3390/ijms24032888.
- Fulop T., Dupuis G., Baehl S., Le Page A., Bourgade K. i współaut., 2016. *From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation*. Biogerontology. (a) Feb;17(1):147–57. doi: 10.1007/s10522-015-9615-7.
- Fulop T., Dupuis G., Witkowski J.M., Larbi A., 2016. *The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases*. Rev Invest Clin. (b) Mar-Apr;68(2):84–91.
- Fulop T., Larbi A., Pawelec G., Khalil A., Cohen A.A. i współaut., 2023. *Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging*. Clin Rev Allergy Immunol. (a) Apr;64(2):109–122. doi: 10.1007/s12016-021-08899-6.
- Fulop T., Larbi A., Pawelec G., Cohen A.A., Provost G. i współaut., 2022. *Immunosenescence and Altered Vaccine Efficiency in Older Subjects: A Myth Difficult to Change*. Vaccines (Basel). Apr 13;10(4):607. doi: 10.3390/vaccines10040607.
- Fulop T., Larbi A., Hirokawa K., Cohen A.A., Witkowski J.M., 2020. *Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive*. Semin Immunopathol. Oct;42(5):521–536. doi: 10.1007/s00281-020-00818-9.
- Fulop T., Larbi A., Witkowski J.M., 2019. *Human Inflammaging*. Gerontology. 65(5):495–504. doi: 10.1159/000497375.
- Fulop T., Larbi A., Dupuis G., Le Page A., Frost E.H. i współaut., 2018. *Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?* Front Immunol. Jan 10;8:1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960.
- Fulop T., Ramassamy C., Lévesque S., Frost E.H., Laurent B. i współaut., 2023. *Viruses—a major cause of amyloid deposition in the brain*. Expert Rev Neurother. 2023 (b) Aug 9:1–17. doi: 10.1080/14737175.2023.2244162.
- Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A., 2018. *The integration of inflammaging in age-related diseases*. Semin Immunol. Dec;40:17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
- Fulop T., Witkowski J.M., Le Page A., Fortin C., Pawelec G. i współaut., 2017. *Intracellular signalling pathways: targets to reverse immunosenescence*. Clin Exp Immunol. Jan;187(1):35–43. doi: 10.1111/cei.12836.
- Marcinkiewicz J., Witkowski J.M., Olszanecki R., 2021. *The dual role of the immune system in the course of COVID-19. The fatal impact of the aging immune system*. Cent Eur J Immunol. 46(1):1–9. doi: 10.5114/ceji.2021.105240.
- Pawelec G., Bronikowski A., Cunnane S.C., Ferrucci L., Franceschi C. i współaut., 2020. *The conundrum of human immune system „senescence”*. Mech Ageing Dev. Dec;192:111357. doi: 10.1016/j.mad.2020.111357.
- Witkowski J.M., 2022. *Immune system aging and the aging-related diseases in the COVID-19 era*. Immunol Lett. Mar;243:19–27. doi: 10.1016/j.imlet.2022.01.005.
- 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(39):4154–4162. doi: 10.2174/138161282566619111153016.
- Witkowski J.M., Fulop T., Bryl E., 2022. *Immunosenescence and COVID-19*. Mech Ageing Dev. Jun;204:111672. doi: 10.1016/j.mad.2022.111672.
- Witkowski J.M., Larbi A., Le Page A., Fülöp T., 2020. *Natural Killer Cells, Aging, and Vaccination*. Interdiscip Top Gerontol Geriatr. 43:18–35. doi: 10.1159/000504493.
- Witkowski J.M., Mikosik A., Bryl E., Fulop T., 2018. *Proteodynamics in aging human T cells—The need for its comprehensive study to understand the fine regulation of T lymphocyte functions*. Exp Gerontol. Jul 1;107:161–168. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.009.