

<https://doi.org/10.59674/pbk3>

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ W POPULACJI OSÓB STARSZYCH A STARZENIE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

VACCINATION EFFECTIVENESS IN THE POPULATION OF THE ELDERLY PEOPLE AND THE AGING OF THE IMMUNE SYSTEM

Patrycja ZUZIĄK¹, Krzysztof PRZEORSKI², Marcin DEREZIŃSKI²,
Mateusz MENDOWSKI¹, Katarzyna KLINIEC²

¹T. Marciniak Lower Silesian Specialist Hospital – Emergency Medicine Centre

²Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital

Streszczenie: Dotychczasowy postęp cywilizacyjny nie rozwiązał głównej przyczyny różnorodnych chorób zdrowotnych dotyczących seniorów, czyli procesu starzenia się. Wśród możliwych przyczyn tego zjawiska wymienia się immunostarczenie (ang. *immunosenescence*), czyli postępujące gromadzenie się patologii funkcjonowania i narastająca utrata cech typowych dla zdrowego układu odpornościowego. Przegląd ten, daleki od zamiaru wyczerpania tematu, skupia się głównie na opisie starzenia najważniejszych komórek układu odpornościowego (limfocytów T i B), zwracając szczególną uwagę na powiązanie gromadzących się w nich z czasem dysfunkcji na skuteczność szczepień w tej populacji. Autorzy mają nadzieję, że przytoczone badania okażą się pomocne w głębszym zrozumieniu implikacji starzenia się układu immunologicznego dla strategii szczepień.

Słowa kluczowe: immunostarczenie, szczepienia, proces starzenia, układ immunologiczny, starość

Summary: The progress of civilization so far has not solved the main cause of various health problems affecting seniors, which is the aging process. Among the possible causes of this phenomenon immunosenescence is mentioned, which is the progressive accumulation of functional pathology and the increasing loss of features typical of a healthy immune system. This review, although unable to exhaust the subject, focuses mainly on describing the aging of the most important cells of the immune system (T and B lymphocytes), with particular attention to the relationship between the dysfunction that accumulates in them over time and the effectiveness of vaccinations in this population. The authors hope that the studies presented will be helpful in gaining a deeper understanding of the implications of aging of the immune system for vaccination strategies.

Keywords: immunosenescence, immunoaging, aging of the immune system, vaccination efficacy in the elderly

WSTĘP

Układ odpornościowy to cały szereg elementów organizmu, którego funkcją jest między innymi unieszkodliwianie szkodliwych patogenów przy równoczesnej tolerancji wobec tkanek własnych organizmu. Odpowiedź układu odpornościowego można podzielić na swoistą i nieswoistą. Szczepienia są elementem profilaktyki chorób zakaźnych, które to mają na celu powstanie swoistej odporności na daną chorobę.

Starzenie z kolei jest zależnym od czasu procesem pogarszania się funkcji organizmu niezbędnych dla przetrwania i spłodzenia potomstwa. Proces starzenia jest niezmiennie związany z pojęciem maksymalnej długości życia oraz oczekiwanej długości życia. Starzenie się układu odpornościowego jest w większości publikacji przedstawiana jako zjawisko negatywne. Istnieją jednak przesłanki, że proces ten może nie być jedynie skutkiem upływu czasu. Immunosenescencja jest wieloczynnikowym i dynamicznym zjawiskiem, które może być fizjologicznym, długotrwałym procesem dostosowywania i przebudowy układu odpornościowego w przebiegu życia [1].

W latach 60. ub. w. gerontolog R. Walford zaobserwował, że funkcjonowanie układu odpornościowego osób starszych odbiega w sposób istotny od przyjętej normy i może zostać opisane wykorzystując pewien niezwykle paradoks tj. u osób starszych procesy autoimmunizacji i przewlekły stan zapalny są znacznie nasilone, przy jednoczesnej silnej dysfunkcji immunologicznej [2-6]. Kolejne badania potwierdziły, że układ odpornościowy nie zostaje oszczędzony w procesie starzenia się ciała, a wręcz przeciwnie – podlega on zjawisku, które zostało nazwane immunostarzeniem (starzeniem immunologicznym) [7, 8]. Postępująca utrata funkcji komórek, tkanek i narządów tego układu rozpoczyna się już w szóstej dekadzie życia i trwa nieprzerwanie do śmierci organizmu [9]. Jest to złożone zjawisko fizjologiczne tłumaczone dwoma dopełniającymi się teoriami starzenia komórkowego. „Starzenie replikacyjne” powodowane jest skracaniem się telomerów, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzeń fragmentów DNA, które są niezbędne do podtrzymania prawidłowego metabolizmu komórki. Natomiast „starzenie niereplikacyjne” związane jest m.in. z nieodwracalnymi zaburzeniami mechanizmów epigenetycznych, obniżeniem zdolności komórki do naprawy uszkodzeń DNA, upośledzaniem usuwania nieprawidłowych białek powodu zmniejszenia aktywności proteasomów oraz z bezpośrednimi uszkodzeniami struktur komórki przez wolne rodniki [2, 4].

Akumulujące się z czasem nieprawidłowości w obrębie układu odpornościowego mogą zostać zredukowane do kilku głównych cech immunostarzenia. Przede wszystkim zmiany obejmują zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immunologiczną. Zmniejsza się populacja naiwnych limfocytów T oraz B. Białka na powierzchni tych komórek ulegają modyfikacjom oraz maleje ich

różnorodność. Powstałe zmiany skutkują obniżeniem produkcji przeciwciał oraz zmniejszeniem uwalniania niektórych cytokin. Procesy fagocytozy zostają upośledzone z powodu ograniczenia różnorodności subpopulacji komórek żernych. Dodatkowo pojawiają się zaburzenia w procesach migracji komórek układu odpornościowego. Każdy z tych procesów przyczynia się do postępującej niewydolności układu odpornościowego prowadzącej do inicjacji i progresji innych stanów patologicznych, które zostaną opisane w pozostałej części pracy. Aby dobrze zrozumieć wymienione zmiany należy przyjrzeć się bliżej niektórym populacjom leukocytów osadzonym w kontekście starzenia immunologicznego.

MATERIAŁY I METODY

Autorzy niniejszej pracy poddali analizie publikacje, które zostały zindeksowane w bazie wyszukiwarki PubMed oraz Google Scholar. Szczególną uwagę zwrócono na artykuły pełnotekstowe opublikowane w latach 2017-2022 w języku angielskim oraz na pozycje przytoczone przez autorów wybranych publikacji. Do wyszukiwania odpowiednich prac użyto m.in. następujących słów kluczowych oraz fraz: “immunosenescence”, “immunoaging”, “aging of immune system”, “vaccination efficacy in the elderly”.

LIMFOCYTY T – KWESTIA JAKOŚCI I IŁOŚCI

Związane z wiekiem modyfikacje ilościowe i jakościowe występują we wszystkich liniach komórkowych układu odpornościowego; a w szczególności w części adaptatywnej tego układu [8]. Zmiany są wyraźnie widoczne w limfocytach T [7-10]. Co ciekawe, liczebność populacji obwodowych limfocytów T utrzymuje się na stałym poziomie w trakcie życia człowieka, nawet pomimo spadku ich produkcji z powodu postępującego z czasem zaniku grasicy [11]. Inwolucja tego narządu jest powodowana m.in. przez spadek aktywności i liczebności komórek nabłonkowych rdzenia grasicy (ang. *thymic epithelial cells*, TEC), które pełnią dominującą rolę w powstawaniu naiwnych limfocytów T – produkują one m.in. IL-7 (interleukina 7), która jest niezbędna do właściwego rozwoju i dojrzewania komórek prekursorowych limfocytów T. Dodatkowo inwolucja grasicy przekłada się na zmniejszenie sekrecji związków hormonalnie czynnych, jak tymopoetyna i tymozyna [12]. Oba te czynniki pełnią kluczową rolę w funkcji grasicy, a ich niedobór powoduje zaburzenia proliferacji komórek prekursorowych.

Inwolucja grasicy prowadzi do zmniejszenia produkcji limfocytów T naiwnych, co przekłada się z kolei na obniżenie całkowitej różnorodności wszystkich receptorów komórek T (ang. *T-cell receptor*, TCR) kluczowych dla odpowiedzi

immunologicznej [13, 14]. Niemniej jednak, pomimo ich mniejszego zróżnicowania, bogactwo TCR zmniejsza się nieznacznie u zdrowych starszych dorosłych i jest tylko dwu- do pięciokrotnie mniejsze w porównaniu z młodymi dorosłymi [15].

Wraz ze spadkiem produkcji limfocytów T wzrasta rola proliferacji homeostaticznej, co pozwala na utrzymanie liczebności populacji limfocytów T na stałym poziomie. Proces ten polega na tym, że niektóre limfocyty T naiwne otrzymują silniejsze sygnały z TCR przy udziale IL-7 i IL-15 (interleukina 15) i są preferencyjnie namnażane do większych klonów, które po czasie zaczynają dominować w puli limfocytów [8, 16-18]. Tak nasilona proliferacja sprawia, że u osób w starszym wieku notuje się zaburzenia w funkcjonowaniu i strukturze limfocytów T już na poziomie DNA komórki. Jądrowe kwasy nukleinowe tych leukocytów charakteryzują się zwiększoną liczbą pęknięć podwójnej helisy, nadmierną i nieproporcjonalną utratą końców telomerowych, redukcją poziomu białka kinazy naprawczej ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), zaburzeniem szlaków sygnałowych zależnych od p53, przewlekłą aktywacją kinazy naprawczej DNA-PKcs (ang. *DNA-dependent protein kinase*) oraz przetrwałą aktywacją kinazy stresowej JNK (ang. *c-Jun N-terminal kinase*) [7, 19, 20]. Efektem znacznego nasilenia wspomnianych procesów jest nadmierna śmiertelność limfocytów T, co wywiera presję na szpik kostny, który w odpowiedzi zwiększa produkcję komórek. Przekłada się to na amplifikację ryzyka rozwoju chorób rozrostowych szpiku kostnego i przedwczesnego wyczerpania jego zdolności proliferacyjnych [5]. Z tego powodu wszelkie metody lecznicze, angażujące i uszkadzające limfocyty T np. terapie wykorzystywane w onkologii (chemioterapia, radioterapia) prowadzą u osób starszych do szczególnie ciężkich powikłań [21]. Podobna sytuacja występuje u starszych dorosłych zakażonych HIV [22].

Wymóg masowej proliferacji, powiększony o konieczność przetrwania, czasami przez dekady, nakłada na komórki odpornościowe potrzebę zaspokojenia wysokiego zapotrzebowania na energię i podjednostki budulcowe. Aby możliwe było spełnienie tych wymagań limfocyty T reprogramują swój metabolizm na zwiększenie zapotrzebowania na glukozę (efekt Warburga) [23-26]. Ma to swoje przełożenie na różnice metabolizmu starzejących się limfocytów T i ich młodych odpowiedników. Starsze komórki produkują znacznie mniejsze ilości ATP z powodu zaburzeń działania dwóch głównych enzymów: PFKFB3 (ang. *6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase*) oraz G6PD (ang. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*). Aktywność pierwszego z enzymów jest zmniejszona, a drugiego zwiększona, co przekłada się niekorzystnie na produkcję pirogronionu [5, 27-30]. Opisywana dysfunkcja sprawia, że komórka zamiast wykorzystać glukozę w przemianach katabolicznych, kieruje ją do szlaków anabolicznych, jak np. szlak pentozofosforanowy. Konsekwencją metaboliczną takiego stanu jest nadmierna akumulacja: NADPH (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), zredukowanych form glutationu, pierwiastków redukujących oraz wzmożona

produkcja reaktywnych form tlenu [31]. Nadmiar tych związków powoduje zaburzenia sygnalizacji oksydacyjnej wewnątrz komórek. Niewystarczająco jest aktywowana cyklaza ATM, w wyniku czego komórka pomija fazę G2 na rzecz fazy M cyklu komórkowego. Nasila się proliferacja komórek i wzmagają się ich funkcje prozapalne. Przekłada się to na zwiększenie wrażliwości limfocytów T na apoptozę i osłabienie sygnału indukowanego przez TCR, co tłumi funkcję tych komórek. Z tego powodu stare limfocyty T tracą możliwość aktywowania limfocytów B produkujących przeciwciała, osłabiając w ten sposób odporność swoistą [5, 7, 8].

Ostatnie wyniki badań ujawniły, że profil modyfikacji epigenetycznych regulujących fenotypy limfocytów T wykazuje znaczące zmiany związane z wiekiem, ze zwiększoną heterogenicznością między poszczególnymi komórkami [32]. Zjawisko to prowadzi do dysfunkcji limfocytów T pomocniczych, co przekłada się na zmniejszenie uwalniania przez nie licznych cytokin; głównie interleukin, interferonów i czynników martwicy nowotworów [2, 7, 20]. Z tego powodu maleje cytotoksyczność i obniża się proliferacja limfocytów B i komórek NK [9]. Prowadzi to do obniżenia odpowiedzi komórkowej i humoralnej oraz nasilenia patologicznych procesów zapalnych.

LIMFOCYTY B – KWESTIA PRZECIWCIAŁ

Limfocyty B są odpowiedzialne za produkcję przeciwciał, które są niezbędne do prawidłowego działania mechanizmów swoistych układu odpornościowego [33]. Ostatnie badania udowodniły, że powstawanie nowych komórek prekursorowych limfocytów B w szpiku kostnym znacznie się zmniejsza u starzejących się ludzi [22]. Proces ten tłumaczony jest zmianami mikrośrodowiska szpiku kostnego, a przede wszystkim spadkiem stężenia IL-7, która jest czynnikiem stymulującym przeżycie wspomnianych komórek [34]. Dodatkowo wraz z wiekiem zwiększa się tendencja szpiku kostnego do produkcji komórek linii mieloidalnej, kosztem linii limfoidalnej [35]. Objawia się to zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów B przebywających w narządach obwodowych [36].

Przy użyciu właściwych markerów biochemicznych wykazano, że z czasem maleje liczebność subpopulacji limfocytów B odpowiedzialnych za optymalną produkcję przeciwciał oraz zwiększa się odsetek komórek o charakterze prozapalnym i wykazującym cechy immunostarzenia [37]. Stare limfocyty B charakteryzują się krótszymi telomerami oraz nadmierną ekspresją regulatora cyklu komórkowego p16INK4 (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), który spowalnia przejście komórek z fazy G1 cyklu komórkowego do fazy S, hamując tym samym ich proliferację [38]. Szpik osób starszych jest dodatkowo uboższy w komórki plazmatyczne względem młodszej populacji [39].

Wraz z wiekiem w limfocytach B akumulują się patologiczne zmiany prowadzące do suboptymalnej produkcji przeciwciał, i obejmują one przede wszystkim zmniejszenie ekspresji indukowanej aktywacją deaminazy cytozyny (AID) – enzymu niezbędnego do rekombinacji i przełączania klas przeciwciał oraz hipermutacji somatycznej, który jest markerem optymalnej odpowiedzi limfocytów B na stymulację [40]. Spadek stężenie AID związany jest z osłabieniem produkcji przeciwciał o wyższym powinowactwie do antygenów, a przez to o lepszej funkcji protekcyjnej i zmniejszonym ryzyku rozwoju chorób z autoagresji [38]. Wytworzone przeciwciała u osób starszych mają mniejsze powinowactwo i słabsze zdolności neutralizacji patogenów [41]. Ekspresja AID jest regulowana przez czynnik transkrypcyjny E47, którego produkcja jest obniżona w komórkach pochodzących od osób starszych [36]. Dodatkowo wykazano zależny od wieku wzrost lub spadek metylacji DNA w określonych genach limfocytów B, co przekłada się negatywnie na odpowiedź humoralna organizmu wynikłą z akumulacji zmian epigenetycznych genomu [42].

Starzenie się populacji limfocytów B związane jest z nasiloną produkcją autoprzeciwciał, których podwyższony poziom występuje u osób starszych niezależnie od występowania objawów chorób z autoagresji oraz u pacjentów starszych cierpiących z powodu chorób z autoimmunologicznych w porównaniu do młodszych pacjentów z taką samą diagnozą [43].

STARZENIE SIĘ UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO A SZCZEPIENIA OSÓB STARSZYCH

Ostatnie lata przełożyły się na znaczący postęp w opracowaniu nowych i bezpieczniejszych szczepionek. Jednakże większość z nich dedykowana jest dzieciom, a opisane dotąd w pracy badania świadczą o tym, że układ odpornościowy osób starszych znacznie się różni od układu dziecięcego. Z tego powodu konieczne jest wytworzenie szczepionek dostosowanych do osób w wieku podeszłym, co autorzy niniejszej pracy postarają się udowodnić opisując reakcje starszych pacjentów na wybrane szczepienia.

Chcemy także podkreślić, że obecnie trudno jednoznacznie zdefiniować reakcję na szczepienia oraz ją mierzyć. Wynika to z faktu, że ludzka odporność polega nie tylko na produkcji swoistych przeciwciał, których stężenia łatwo zbadać, ale także na pojawieniu się specyficznych limfocytów pamięci. Tym samym wydaje się, że najlepszą miarą reakcji na szczepienie jest nie tyle określenie wysokości poziomu przeciwciał czy też określenie liczby swoistych limfocytów, ale zmniejszenie ryzyka zachorowania oraz ciężkiego przebiegu choroby.

JAK DZIAŁAJĄ SZCZEPIENIA?

Szczepienia podawane są najczęściej domięśniowo. Komórki dendrytyczne zostają uaktywnione poprzez receptory rozpoznające wzorce (ang. *pattern recognition receptors*, PRRs), a następnie pochłaniają antygeny znajdujące się w podanym preparacie i przemieszczają się do węzłów chłonnych. Tam następuje prezentacja peptydów antygenów za pomocą głównego układu zgodności tkankowej na powierzchni komórki dendrytycznej, co aktywuje limfocyty T za pomocą ich TCR. Proliferacja limfocytów B następuje zarówno za pomocą rozpuszczonych antygenów szczepionki rozpoznawanych przez BCR (ang. *B-cell receptor*), jak i dzięki pomocy limfocytów T. Powoduje to dojrzewanie odpowiedzi humoralnej, zwiększając powinowactwo przeciwciał i wytworzenie się ich izotypów. Produkcja krótko żyjących komórek plazmatycznych, które aktywnie wydzielają przeciwciała specyficzne dla danego patogenu powodują gwałtowny wzrost poziomu przeciwciał w osoczu w ciągu kolejnych dwóch tygodni. Ponadto wytwarzane zostają komórki pamięci B. Długo żyjące komórki plazmatyczne, które mogą produkować przeciwciała przez następne lata przemieszczają się do szpiku kostnego. Komórki pamięci T CD8⁺ namnażają się gwałtownie w kontakcie z patogenem, a komórki efektorowe CD8⁺ odgrywają ważną rolę w usuwaniu zakażonych komórek [44]. Poniżej omawiamy szczepienia na wybrane patogeny, których skuteczność była badana w populacji osób starszych.

GRYPA

Grypa jest chorobą sezonową, na którą choruje według Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób aż do 50 milionów obywateli Unii Europejskiej, a w związku z nią umiera około 70 tysięcy osób [45]. W skali światowej z powodu grypy umiera rocznie 410 tysięcy osób [46]. Choroba ta jest szczególnie niebezpieczna w populacji osób powyżej 60. roku życia, gdyż to w tej grupie odnotowano 88% wszystkich zgonów z jej powodu [45].

Szczepienie przeciw grypie w populacji osób starszych zmniejsza o 2,4-6% ryzyko zachorowania na grypę [47]. Szczepienia przeciwko grypie mają skuteczność rzędu 25-53% w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc oraz grypy. Nie jest jednak jasne, czy szczepienia przeciw grypie bezpośrednio zmniejszają ryzyko zachorowania na zapalenie płuc związane z grypą [48]. Szczepienia przeciwko grypie wykazują mniejszą skuteczność w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu tej choroby w grupie powyżej 65 lat niż wśród osób młodszych [49].

TEŻEC I BŁONICA

W badaniu wykazano, że w grupie badanej powyżej 60 roku życia u uczestników poziom przeciwciał był poniżej progu ochronnego – w przypadku tężca u 12%, a w przypadku błonicy aż u 65% [50]. Po 4 tygodniach od podania szczepionki u wszystkich uczestników stwierdzono ochronny poziom przeciwciał. Po 5 latach od badania miano przeciwciał spadło poniżej progu: u 10% badanych w przypadku tężca i u 45% w przypadku błonicy. Po kolejnej dawce szczepienia poziom przeciwciał ponownie wzrósł ponad próg. Badacze nie zaobserwowali korelacji pomiędzy seroprewalencją CMV a skutecznością szczepionek.

Kolejne badanie [51] porównujące odpowiedź na szczepienia wśród osób starszych oraz młodszych wykazało, że przed szczepieniem poziom przeciwciał przeciwko błonicy jest poniżej progu u 52% osób młodszych oraz u 48% grupy starszej. Po 28 dniach od szczepienia odporności nie posiadało jedynie 9% grupy osób starszych w przypadku tężca. Po 5 latach wszyscy uczestnicy posiadali odporność przeciwko tężcowi; w przypadku błonicy odporności nie posiadało 24% osób grupy młodszej oraz 54% osób grupy starszej.

PNEUMOKOKI

Obecnie szczepienia przeciw pneumokokom dla osób w wieku 65 lat i starszych realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPV23 w odstępie przynajmniej 1 roku.

Szczepienia PPV23 wykazują skuteczność rzędu 48-64% wśród osób powyżej 60 roku życia w zapobieganiu zapalenia płuc wywołanego przez pneumokoki [52]. Zgodnie z danymi Centers for Disease Control and Prevention szczepienia PCV13 mają skuteczność rzędu 47-59% w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz 38-70% skuteczność w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanego przez pneumokoki.

JAPOŃSKIE ZAPALENIE MÓZGU

Japońskie zapalenie mózgu jest chorobą przenoszoną przez komary i występuje głównie na subkontynencie Indyjskim, w południowo-wschodniej Azji oraz północno-wschodniej Australii. Zakażenie przebiega zazwyczaj bezobjawowo lub występują objawy grypopodobne. Szczepienia są zalecane osobom podróżującym do tych regionów, jako iż swoista terapia na tę chorobę nie istnieje. Naukowcy zbadali stężenia swoistych przeciwciał za pomocą testu ELISA w populacji osób starszych (średnia wieku 69 lat) i młodych (średnia wieku 24 lata) w odpowiedzi na pierwotne szczepienie przeciwko JEV [*Japanese encephalitis virus*]. Wyniki pokazały, że starsze osoby charakteryzują się gorszą zdolnością wytwarzania przeciwciał po szczepieniu. Jednocześnie odsetek osób, które odpowiedziały na szczepienie słabo lub wcale był znacznie wyższy w tej grupie niż wśród osób młodych [9]

WPLYW CYTOMEGALOWIRUSA [CMV] NA SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ

Zakażenie CMV jest czynnikiem powodującym zmianę związaną z wiekiem w obrębie subpopulacji limfocytów T. Jednocześnie seroprewalencja CMV wzrasta wraz z wiekiem [54]. Naukowcy zajmujący się badaniem skuteczności szczepienia przeciw JEV wysnuli wniosek, że po pierwotnym szczepieniu przeciwko JEV starsi pacjenci CMV-seropozytywni mają znacząco mniejsze miano przeciwciał niż pacjenci CMV-seronegatywni z tej samej grupy wiekowej [53].

SARS-CoV-2

Przeglądowe badania prowadzone pod kątem skuteczności szczepionek na SARS-CoV-2 pokazują skuteczność kliniczną na poziomie 87,62% w grupie osób powyżej 55. roku życia w porównaniu ze skutecznością 88,89% w grupie 15-55 lat [55].

Wysokie miano przeciwciał przeciwko Sars-CoV-2 jest niezbędne, aby skutecznie zaważyć infekcję. Pacjenci w wieku powyżej 80 lat, którzy nie chorowali nigdy na COVID, po pierwotnym szczepieniu BNT162b2 mają mniejsze stężenia przeciwciał IgG przeciwko SARS-CoV-2 w porównaniu do populacji osób młodszych. Po podaniu drugiej dawki szczepionki różnica ta wciąż była obecna, chociaż w mniejszym stopniu [56].

WNIOSKI

Starzenie się układu odpornościowego związane jest ze znaczącymi zmianami w kompetencjach i rozmieszczeniu komórek odpornościowych. Prowadzi to do osłabienia odporności adaptacyjnej i intensyfikacji mechanizmów odporności nieswoistej, co sprawia, że osoby starsze są szczególnie podatne na infekcje, choroby nowotworowe przy jednoczesnym utrzymującym się zapaleniu tkanek oraz zwiększonym ryzyku rozwoju chorób z autoagresji [2-5, 57]. Część z powyższych zmian związana jest również z znacznym pogorszeniem sprawności limfocytów T regulatorowych, co prowadzi do ograniczenia zdolności starego ustroju w zakresie immunoinhibicji [58]. Dodatkowo postępujące z wiekiem zmniejszenie różnorodności receptorowej limfocytów T ogranicza zdolność układu do rozpoznawania specyficznych wrogich antygenów [59, 60]. W starzejących się komórkach T, kluczowe enzymy ATM i DNA-PKcs, przestają działać poprawnie, co skutkuje utratą zdolności naprawy uszkodzonego DNA i rozwojem niestabilności genomowej [59]. Postępująca z czasem dysregulacja szlaku enzymatycznego glikolizy prowadzi do pogłębienia spadku produkcji ATP [61]. W wyniku tego w komórkach odpornościowych rozwija się przewlekły stres energetyczny, co czyni je bardziej podatnymi na apoptozę [62]. Proces starzenia nie oszczędza również limfocytów B, prowadząc m.in. do spadku liczebności ich subpopulacji,

zmniejszenia zdolności do produkcji przeciwciał oraz ograniczenia możliwości w zakresie przełączania produkcji odpowiednich klas przeciwciał [34, 40, 41, 43].

Opisywane zmiany skutkują zmniejszeniem skuteczności szczepień u osób starszych, co przejawia się głównie osłabieniem bądź wręcz całkowitym brakiem wytwarzania długotrwałej odporności poszczepiennej [57, 63, 64]. Obecne strategie produkcji i testowania szczepionek powinny ewoluować tak, aby preparat nie tylko prowadził do wytwarzania odpowiedniej liczby przeciwciał ale również powinien wzmacniać odpowiedź komórkową i śluzówkową. Pozwoliłoby to na dodatkowe zabezpieczenie immunologiczne starszej populacji przed najczęściej spotykanymi patogenami atakującymi śluzówki. Należy pamiętać, że nasilony stan zapalny, który jest charakterystyczny dla osób starszych, ogranicza skuteczność odpowiedzi immunologicznej, więc metody ukierunkowane na ograniczanie przewlekłego zapalenia mogłyby zwiększyć skuteczność szczepień w tej grupie wiekowej. Należy również zaznaczyć, że układ odpornościowy seniorów jest przewlekłe aktywny, co prowadzi do desyntezy i wzrostu tolerancji na nową stymulację antygenową [57]. Z tego powodu silniejsze adiuwanty szczepionkowe mogłyby okazać się skuteczne w przełamaniu tego niekorzystnego stanu.

PODSUMOWANIE

Powszechne wydłużenie czasu trwania ludzkiego życia związane jest ze wzrostem znaczenia immunstarzenia we wszystkich społecznościach. Obecnie przesuniecie demograficzne w kierunku osób starszych wymaga szczególnego oraz pogłębionego zrozumienia opisywanego zjawiska. Dalsze badania są niezbędne, aby poznać dokładne mechanizmy związane ze starzeniem się układu odpornościowego i jego wpływem na inne układy oraz narządy. Być może dzięki temu wynalezione zostaną terapie mogące spowolnić lub zahamować proces immunostarzenia, a co za tym idzie – pomogą one ograniczyć podatność tej populacji na ciężkie choroby prowadzące do kalectwa i przyczynią się do polepszenia jakości życia seniorów.

FINANSOWANIE

Autorzy nie otrzymali żadnego grantu publicznego, komercyjnego lub od organizacji pożytku publicznego na opublikowanie tej pracy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak finansowych i komercyjnych konfliktów interesów.

LITERATURA

- [1] Y. Wang, C. Dong, Y. Han, Z. Gu, and C. Sun, "Immunosenescence, aging and successful aging," *Frontiers in Immunology*, vol. 13. Frontiers Media S.A., Aug. 02, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.942796.
- [2] C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, and G. Kroemer, "The hallmarks of aging," *Cell*, vol. 153, no. 6. Elsevier B.V., p. 1194, Jun. 06, 2013. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- [3] J. Lian, Y. Yue, W. Yu, and Y. Zhang, "Immunosenescence: a key player in cancer development," *J Hematol Oncol*, vol. 13, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13045-020-00986-z.
- [4] A. A. Sadighi Akha, "Aging and the immune system: An overview," *Journal of Immunological Methods*, vol. 463, Elsevier B.V., pp. 21-26, Dec. 01, 2018. doi: 10.1016/j.jim.2018.08.005.
- [5] C. M. Weyand and J. J. Goronzy, "Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets," *Ann Am Thorac Soc*, vol. 13, pp. S422-S428, Dec. 2016, doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.
- [6] D. E. Harrison et al., "Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice," *Nature*, vol. 460, no. 7253, pp. 392-395, Jul. 2009, doi: 10.1038/nature08221.
- [7] J. J. Goronzy and C. M. Weyand, "Mechanisms underlying T cell ageing," *Nat Rev Immunol*, vol. 19, no. 9, p. 573, Sep. 2019, doi: 10.1038/S41577-019-0180-1.
- [8] K. Shirakawa and M. Sano, "T Cell Immunosenescence in Aging, Obesity, and Cardiovascular Disease," *Cells*, vol. 10, no. 9, Sep. 2021, doi: 10.3390/CELLS10092435.
- [9] T. Fulop, A. Larbi, K. Hirokawa, A. A. Cohen, and J. M. Witkowski, "Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive," *Seminars in Immunopathology*, vol. 42, no. 5, pp. 521-536, 2020. doi: 10.1007/s00281-020-00818-9.
- [10] M. Dey, W. X. Huff, J. H. Kwon, M. Henriquez, and K. Fetcko, "The evolving role of CD8+CD28-immunosenescent T cells in cancer immunology," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 11, Jun. 2019, doi: 10.3390/ijms20112810.
- [11] Y. Elyahu and A. Monsonego, "Thymus involution sets the clock of the aging T-cell landscape: Implications for declined immunity and tissue repair," *Ageing Research Reviews*, vol. 65. Ageing Res Rev, Jan. 01, 2021. doi: 10.1016/j.arr.2020.101231.
- [12] B. V. Kumar, T. J. Connors, and D. L. Farber, "Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life," *Immunity*, vol. 48, no. 2, pp. 202-213, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2018.01.007.
- [13] N. Porciello, O. Franzese, L. D'Ambrosio, B. Palermo, and P. Nisticò, "T-cell repertoire diversity: friend or foe for protective antitumor response?," *J Exp Clin Cancer Res*, vol. 41, no. 1, p. 356, Dec. 2022, doi: 10.1186/s13046-022-02566-0.
- [14] K. Yoshida et al., "Aging-related changes in human T-cell repertoire over 20 years delineated by deep sequencing of peripheral T-cell receptors," *Exp Gerontol*, vol. 96, pp. 29-37, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.exger.2017.05.015.
- [15] Q. Qi et al., "Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 111, no. 36, pp. 13139-13144, 2014, doi: 10.1073/PNAS.1409155111.
- [16] P. Monti and L. Piemonti, "Homeostatic T cell proliferation after islet transplantation," *Clin Dev Immunol*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/217934.
- [17] D. Vignali and P. Monti, "Targeting Homeostatic T Cell Proliferation to Control Beta-Cell Autoimmunity," *Curr Diab Rep*, vol. 16, no. 5, May 2016, doi: 10.1007/S11892-016-0731-9.
- [18] B. Min, "Spontaneous T Cell Proliferation: A Physiologic Process to Create and Maintain Homeostatic Balance and Diversity of the Immune System," *Front Immunol*, vol. 9, no. MAR, Mar. 2018, doi: 10.3389/FIMMU.2018.00547.
- [19] J. Nikolich-Zugich, "The twilight of immunity: Emerging concepts in aging of the immune system review-article," *Nat Immunol*, vol. 19, no. 1, pp. 10-19, Jan. 2018, doi: 10.1038/s41590-017-0006-x.
- [20] L. Müller, S. Di Benedetto, and G. Pawelec, "The immune system and its dysregulation with aging," *Subcell Biochem*, vol. 91, pp. 21-43, 2019, doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_2.

- [21] M. K. Jabłońska, "Immunostarzenie – wpływ procesu starzenia na komponenty układu immunologicznego Immunoaging – impact of aging on the components of the immune system," *GERONTOLOGIA POLSKA*, vol. 4, pp. 143-147, 2013.
- [22] J. Gutierrez-San-Juan et al., "Factors associated to neurocognitive impairment in older adults living with HIV," *Eur J Med Res*, vol. 27, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s40001-022-00639-6.
- [23] R. M. Pascale, D. F. Calvisi, M. M. Simile, C. F. Feo, and F. Feo, "The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery," *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 10, pp. 1-33, Oct. 2020, doi: 10.3390/CANCERS12102819.
- [24] P. Vaupel and G. Multhoff, "Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding," *J Physiol*, vol. 599, no. 6, pp. 1745-1757, Mar. 2021, doi: 10.1113/JP278810.
- [25] M. J. Yousefzadeh et al., "An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs," *Nature*, vol. 594, no. 7861, pp. 100-105, Jun. 2021, doi: 10.1038/S41586-021-03547-7.
- [26] J. Lian, Y. Yue, W. Yu, and Y. Zhang, "Immunosenescence: a key player in cancer development," *Journal of Hematology and Oncology*, vol. 13, no. 1, *J Hematol Oncol*, Dec. 01, 2020. doi: 10.1186/s13045-020-00986-z.
- [27] F. Bieberich et al., "A Single-Cell Atlas of Lymphocyte Adaptive Immune Repertoires and Transcriptomes Reveals Age-Related Differences in Convalescent COVID-19 Patients," *Front Immunol*, vol. 12, Jul. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.701085.
- [28] S. Zhang et al., "Antigen-specific clonal expansion and cytolytic effector function of CD8+ T lymphocytes depend on the transcription factor Bcl11b," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 207, no. 8, pp. 1687-1699, Aug. 2010, doi: 10.1084/jem.20092136.
- [29] A. Gámez-García and B. N. Vazquez, "Nuclear Sirtuins and the Aging of the Immune System," *Genes (Basel)*, vol. 12, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/GENES12121856.
- [30] D. A. Mogilenko et al., "Comprehensive Profiling of an Aging Immune System Reveals Clonal GZMK+ CD8+ T Cells as Conserved Hallmark of Inflammaging," *Immunity*, vol. 54, no. 1, pp. 99-115.e12, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.11.005.
- [31] C. M. Weyand and J. J. Goronzy, "Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets," *Ann Am Thorac Soc*, vol. 13, no. December, pp. S422-S428, 2016, doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.
- [32] D. Ucar et al., "The chromatin accessibility signature of human immune aging stems from CD8+ T cells," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 214, no. 10, pp. 3123-3144, Oct. 2017, doi: 10.1084/jem.20170416.
- [33] J. S. Booth and F. R. Toapanta, "B and T Cell Immunity in Tissues and Across the Ages.," *Vaccines (Basel)*, vol. 9, no. 1, pp. 1-25, Jan. 2021, doi: 10.3390/vaccines9010024.
- [34] A. V. Rubtsov et al., "Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity," *Blood*, vol. 118, no. 5, p. 1305, Aug. 2011, doi: 10.1182/BLOOD-2011-01-331462.
- [35] C. E. Muller-Sieburg, H. B. Sieburg, J. M. Bernitz, and G. Cattarossi, "Stem cell heterogeneity: implications for aging and regenerative medicine," *Blood*, vol. 119, no. 17, p. 3900, Apr. 2012, doi: 10.1182/BLOOD-2011-12-376749.
- [36] D. Frasca et al., "Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells," *J Immunol*, vol. 180, no. 8, pp. 5283-5290, Apr. 2008, doi: 10.4049/JIMMUNOL.180.8.5283.
- [37] D. Frasca et al., "Unique biomarkers for B-cell function predict the serum response to pandemic H1N1 influenza vaccine," *Int Immunol*, vol. 24, no. 3, pp. 175-182, Mar. 2012, doi: 10.1093/INTIMM/DXR123.
- [38] M. Pinti et al., "Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination," *Eur J Immunol*, vol. 46, no. 10, pp. 2286-2301, Oct. 2016, doi: 10.1002/EJI.201546178.
- [39] T. Pritz et al., "Plasma cell numbers decrease in bone marrow of old patients," *Eur J Immunol*, vol. 45, no. 3, pp. 738-746, Mar. 2015, doi: 10.1002/eji.201444878.

- [40] S. Khurana, D. Frasca, B. Blomberg, and H. Golding, "AID Activity in B Cells Strongly Correlates with Polyclonal Antibody Affinity Maturation in-vivo Following Pandemic 2009-H1N1 Vaccination in Humans," *PLoS Pathog*, vol. 8, no. 9, Sep. 2012, doi: 10.1371/journal.ppat.1002920.
- [41] D. Frasca, A. Diaz, M. Romero, F. Ferracci, and B. B. Blomberg, "MicroRNAs miR-155 and miR-16 Decrease AID and E47 in B Cells from Elderly Individuals," *The Journal of Immunology*, vol. 195, no. 5, pp. 2134-2140, Sep. 2015, doi: 10.4049/jimmunol.1500520.
- [42] M. T. Zimmermann et al., "System-wide associations between DNA-methylation, gene expression, and humoral immune response to influenza vaccination," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, Mar. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0152034.
- [43] N. Rodriguez-Zhurbenko, T. D. Quach, T. J. Hopkins, T. L. Rothstein, and A. M. Hernandez, "Human B-1 cells and B-1 cell antibodies change with advancing age," *Front Immunol*, vol. 10, no. MAR, p. 483, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00483.
- [44] A. J. Pollard and E. M. Bijker, "A guide to vaccinology: from basic principles to new developments," *Nature Reviews Immunology*, vol. 21, no. 2. Nature Research, pp. 83-100, Feb. 01, 2021. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- [45] J. Paget, A. Danielle Iuliano, R. J. Taylor, L. Simonsen, C. Viboud, and P. Spreuwenberg, "Estimates of mortality associated with seasonal influenza for the European Union from the GLaMOR project," *Vaccine*, vol. 40, no. 9, pp. 1361-1369, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.080.
- [46] A. D. Iuliano et al., "Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study," *The Lancet*, vol. 391, no. 10127, pp. 1285-1300, Mar. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- [47] V. Demicheli et al., "Vaccines for preventing influenza in the elderly," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 2. John Wiley and Sons Ltd, Feb. 01, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
- [48] J. Y. Heo et al., "Effects of influenza immunization on pneumonia in the elderly," *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, vol. 14, no. 3. Taylor and Francis Inc., pp. 744-749, Mar. 04, 2018. doi: 10.1080/21645515.2017.1405200.
- [49] M. Rondy, N. el Omeiri, M. G. Thompson, A. Levêque, A. Moren, and S. G. Sullivan, "Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies," *Journal of Infection*, vol. 75, no. 5. W.B. Saunders Ltd, pp. 381-394, Nov. 01, 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2017.09.010.
- [50] B. Weinberger, M. Schirmer, R. M. Gothe, U. Siebert, D. Fuchs, and B. Grubeck-Loebenstien, "Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons," *PLoS One*, vol. 8, no. 12, Dec. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0082967.
- [51] M. Grasse, A. Meryk, M. Schirmer, B. Grubeck-Loebenstien, and B. Weinberger, "Booster vaccination against tetanus and diphtheria: Insufficient protection against diphtheria in young and elderly adults," *Immunity and Ageing*, vol. 13, no. 1, Sep. 2016, doi: 10.1186/s12979-016-0081-0.
- [52] G. Falkenhorst, C. Remschmidt, T. Harder, E. Hummers-Pradier, O. Wichmann, and C. Bogdan, "Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (ppv23) against pneumococcal disease in the elderly: Systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 12, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0169368.
- [53] A. Wagner et al., "Age-related differences in humoral and cellular immune responses after primary immunisation: Indications for stratified vaccination schedules," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-28111-8.
- [54] K. Fowler et al., "A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development," *BMC Public Health*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12889-022-13971-7.
- [55] C. Cai et al., "A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines," *Molecular Therapy*, vol. 29, no. 9, pp. 2794-2805, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ymthe.2021.08.001.

- [56] L. L. van den Hoogen et al., "Reduced Antibody Acquisition with Increasing Age following Vaccination with BNT162b2: Results from Two Longitudinal Cohort Studies in The Netherlands," *Vaccines (Basel)*, vol. 10, no. 9, Sep. 2022, doi: 10.3390/vaccines10091480.
- [57] B. Pereira, X. N. Xu, and A. N. Akbar, "Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly," *Frontiers in Immunology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., Oct. 14, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.583019.
- [58] C. M. Weyand and J. J. Goronzy, "Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets," in *Annals of the American Thoracic Society*, Dec. 2016, vol. 13, no. Suppl 5, pp. S422-S428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.
- [59] Q. Qi et al., "Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 111, no. 36, pp. 13139-13144, 2014, doi: 10.1073/PNAS.1409155111.
- [60] J. J. Goronzy, Q. Qi, R. A. Olshen, and C. M. Weyand, "High-throughput sequencing insights into T-cell receptor repertoire diversity in aging," *Genome Med*, vol. 7, no. 1, pp. 1-3, Nov. 2015, doi: 10.1186/S13073-015-0242-3/METRICS.
- [61] M. M. Cavanagh, C. M. Weyand, and J. J. Goronzy, "Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance," *Curr Opin Immunol*, vol. 24, no. 4, p. 488, Aug. 2012, doi: 10.1016/J.COI.2012.04.003.
- [62] J. J. Goronzy, G. Li, M. Yu, and C. M. Weyand, "Signaling pathways in aged T cells – a reflection of T cell differentiation, cell senescence and host environment," *Semin Immunol*, vol. 24, no. 5, p. 365, Oct. 2012, doi: 10.1016/J.SMIM.2012.04.003.
- [63] A. J. Pollard and E. M. Bijker, "A guide to vaccinology: from basic principles to new developments," *Nature Reviews Immunology*, vol. 21, no. 2. Nature Research, pp. 83-100, Feb. 01, 2021. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- [64] V. Demicheli et al., "Vaccines for preventing influenza in the elderly," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 2. John Wiley and Sons Ltd, Feb. 01, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 27.02.2023

Przyjęto: 21.03.2023

Patrycja Zuziak

e-mail: pat.zuziak@gmail.com

ORCID iD: 0000-0003-3612-0349