

## STRESZCZENIE

Starzenie się jest złożonym i wieloetapowym procesem, angażującym mechanizmy na poziomie molekularnym, komórkowym i tkankowym. Podczas procesu starzenia się obserwowany jest rozwój przewlekłego, sterylnego stanu zapalnego, który jest określanym terminem *inflammaging*, czyli zapalenie starcze. Zapalenie starcze jest wymieniane jako czynnik ryzyka wystąpienia i progresji chorób przewlekłych, nie tylko tych związanych z wiekiem. Ponadto, zapalenie starcze sprzyja wzrostowi zachorowalności i śmiertelności, tym samym wpływając na jakość życia osób starszych. Do rozwoju zapalenia starczego przyczyniają się: starzenie komórkowe oraz zaburzenia w regulacji aktywacji inflammasomów, pracy mitochondriów, autofagii i mitofagii, działania systemu ubikwityna-proteasom i odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Powyższe procesy wzajemnie na siebie oddziałują oraz są modulowane poprzez komórkowe szlaki sygnałowe uczestniczące w regulacji odpowiedzi zapalnej, tj.: szlak mTOR, RIG-I, Notch, TGF- $\beta$ , Ras, oraz regulacja aktywności sirtuin. Szczególną uwagę przypisuje się czynnikowi transkrypcyjnemu NF- $\kappa$ B. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie procesów oraz szlaków sygnałowych leżących u podstaw zapalenia starczego z uwzględnieniem badań klinicznych i eksperymentalnych.

## WPROWADZENIE

Rosnąca w ostatnich latach zachorowalność na przewlekłe choroby związane z wiekiem, w tym zaburzenia metaboliczne, takie jak zespół metaboliczny, otyłość, cukrzyca typu 2 i choroby układu krążenia jest odzwierciedleniem obserwowanego na całym świecie starzenia się populacji. Starzenie się jest wieloczynnikowym procesem zachodzącym na poziomie molekularnym, komórkowym i tkankowym [1,2]. Dynamika i charakter tych zmian kształtowane są poprzez wzajemne oddziaływanie czynników środowiskowych, genetycznych i epigenetycznych [1]. Procesy starzenia się i patogenezy chorób wieku podeszłego dzielą wspólne mechanizmy, tzw. filary starzenia się, do których należą m.in. stan zapalny, zaburzenia szlaków regulatorowych metabolizmu, zmieniona odpowiedź na stres, zmiany epigenetyczne, uszkodzenia makromolekularne, zmniejszenie potencjału regeneracyjnego komórek i potencjału komórek macierzystych oraz proteostaza. Filary te tworzą zintegrowaną sieć wzajemnie oddziałujących na siebie procesów, których zrozumienie jest krytyczne dla poznania procesu starzenia się [3]. Mimo, iż starzenie się jest głównym czynnikiem ryzyka chorób związanych z wiekiem, naukowcy często zaniedbują ten proces, badając mechanizmy leżące u podstaw tych chorób. I odwrotnie, udział chorób związanych z wiekiem w przyspieszeniu starzenia się bywa niedoceniany.

W procesie starzenia się obserwuje się rozwój przewlekłego, sterylnego zapalenia – zapalenia o niskim stopniu nasilenia, przebiegającego bez widocznej infekcji, wywołanego przez czynniki środowiskowe, mechaniczne czy stresowe [4,5]. W 2000 roku Franceschi i wsp. (2000) wprowadzili termin *inflammaging*, czyli zapalenie starcze określający to zjawisko. Zapalenie starcze jest przewlekłym stanem zapalnym, wzmacnianym przez narastającą ilość czynników stresowych wynikających z osłabienia umiejętności organizmu do ich zwalczania, w wyniku starzenia się organizmu [6,7].

Zapalenie starcze przyczynia się do wzrostu zachorowalności i śmiertelności osób starszych oraz wpływa na ich jakość życia. Sądzi się, że zapalenie starcze może zarówno przyczyniać się do rozwoju i progresji chorób związanych z wiekiem, jak i może być ich konsekwencją. Badania pokazują, że zapalenie starcze odgrywa rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, miażdżycy, chorób serca, zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem, cukrzycy typu II, insulinooporności, osteoporozy, reumatoidalnego zapalenia stawów, przewlekłej choroby nerek, nowotworów oraz zmian skórnych [8-14].

mgr Konstancja Grabowska<sup>1,2</sup>,  
dr n. med. Marta Nowacka-  
-Chmielewska<sup>1,3,✉</sup>,

dr n. med. Daniela Liśkiewicz<sup>1,3</sup>,

prof. dr hab. n.med. Jarosław  
Barski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Medycyny Doświadczalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Laboratorium Badań Molekularnych, Instytut Badawczo-Rozwojowy Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu, Akademia Wychowania Fizycznego im. J. Kukuczki w Katowicach

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_375](https://doi.org/10.18388/pb.2021_375)

✉ autor korespondujący: m.nowacka@awf.katowice.pl

**Słowa kluczowe:** inflammaging, zapalenie starcze, starzenie się, starzenie komórkowe, NF- $\kappa$ B, inflammasom

**Wykaz skrótów:** DAMPs – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (ang. *danger-associated molecular patterns*); DDR – szlak odpowiedzi na uszkodzenia DNA (ang. *DNA damage response*); mTOR – kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*); NF- $\kappa$ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B (ang. *nuclear factor kappa B*); NLRP3 – inflammasom NLRP3 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR) family pyrin domain containing 3*); PAMPs – wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen associated molecular patterns*); PRR – receptory rozpoznające wzorce molekularne (ang. *pattern recognition receptors*); ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); SASP – fenotyp sekrecyjny związany ze starzeniem się (ang. *senescence-associated secretory phenotype*); SIRT – sirtuina (ang. *sirtuin*); TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor beta*); UPS – system ubikwityna – proteasom (ang. *ubiquitin proteasome system*)

**Finansowanie:** Praca finansowana w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pod nazwą „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” w latach 2019-2022 nr projektu 019/RID/2018/19.

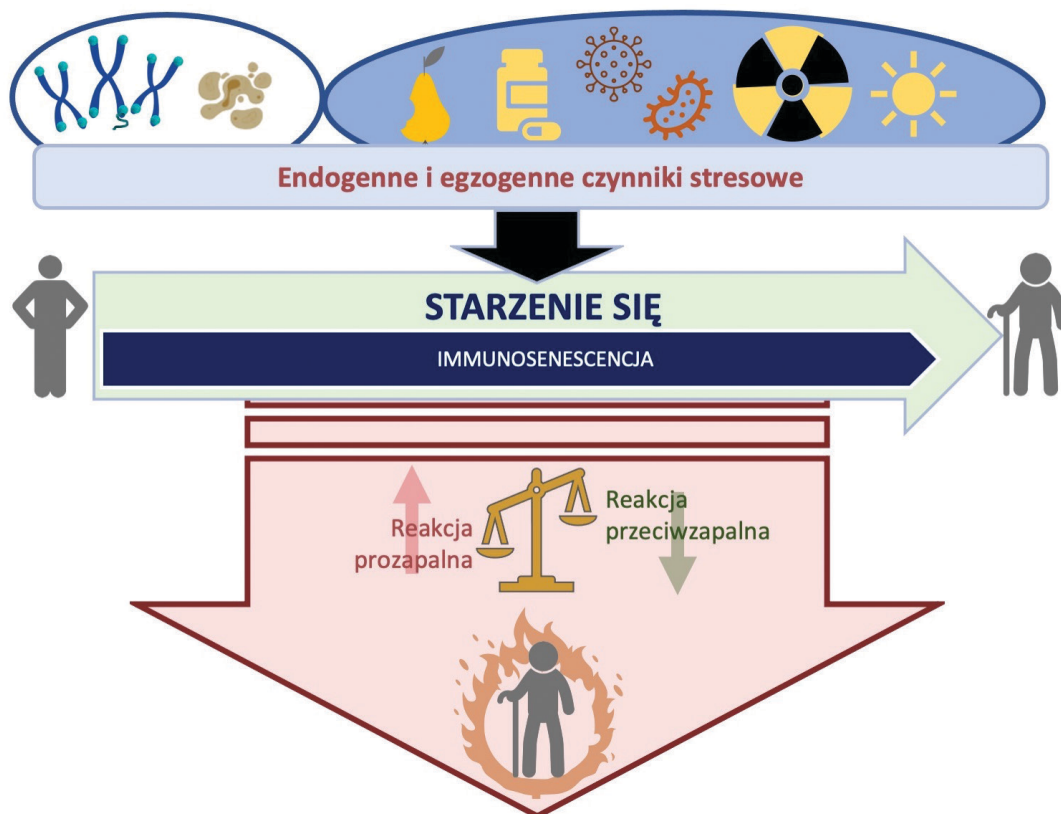
Celem niniejszej pracy było przedstawienie charakterystyki wybranych procesów komórkowych leżących u podstaw zapalenia starczego oraz szlaków sygnałowych zaangażowanych w te procesy. W przeglądzie tym omówiono wyniki badań doświadczalnych i klinicznych podejmujących temat wzajemnych relacji między mechanizmami komórkowymi, a molekularnymi w procesie starzenia się, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia starczego.

## ZWIĄZANE Z WIEKIEM ZMIANY FUNKCJONOWANIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

W wyniku starzenia się komórek układu immunologicznego, tzw. immunosenescencji, dochodzi do zmniejszenia jego reaktywności względem antygenów oraz zwiększenia jego autoreaktywności, a także rozwoju zapalenia starczego [15,16,18]. Z wiekiem wrodzona i nabyta odpowiedź immunologiczna ulegają osłabieniu powodując większą podatność na choroby zakaźne oraz słabszą odpowiedź na szczepienia ochronne [16,17]. Pogorszenie zdolności adaptacyjnych i efektywności działania układu odpornościowego wymienia się jako jedną z przyczyn zwiększonej zachorowalności i śmiertelności osób starszych (>85 lat) w wyniku zakażeń i nowotworów [8].

Mechanizmy odporności nieswoistej są zaangażowane w zapalenie starcze, którego mediatorami są cytokiny prozapalne, reaktywne formy tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*), endogenne wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs, ang. *danger-associated molecular patterns*) i wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs,

ang. *pathogen associated molecular patterns*) [19-22]. W licznych pracach klinicznych wskazano na kluczowe znaczenie zachowania równowagi pomiędzy działaniem cytokin prozapalnych takich jak interleukiny (np. IL-1, IL-2, IL-6), TNF- $\alpha$  (czynn timer martwicy nowotworów, ang. *tumor necrosis factor*), IFN- $\alpha$  (interferon, ang. *interferon*), a przeciwzapalnych takich jak: antagonist receptor IL-1 (IL-1Ra, ang. *interleukin-1 receptor antagonist*), IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1 (transformujący czynnik wzrostu, ang. *transforming growth factor*). Utrzymanie tej równowagi przyczynia się do adaptacji organizmu do procesu starzenia się oraz opóźnienia rozwoju chorób związanych z wiekiem (Ryc. 1) [23]. W badaniu prowadzonym w grupie kobiet i mężczyzn (20-102 lata) obserwowano korelację procesu starzenia się z narastającym poziomem IL-6, IL-18, IL-1, IL-1Ra, białka C - reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*), fibrynogenu w surowicy krwi u obu płci, a wśród mężczyzn ze wzrostem rozpuszczalnego receptora IL-6 (sIL-6r, ang. *soluble IL -6 receptor*) [24]. Wykazano, że starzenie się prowadzi do ogólnej aktywacji układu immunologicznego, ale nie bezpośrednio do wzrostu stanu zapalnego. Analiza statystyczna 19 biomarkerów stanu zapalnego przeprowadzona w pracy Morrisette-Thomas i wsp. (2014) wykazała, że rozpuszczalny receptor dla TNF I i II (STNF-RI, STNF-RII, ang. *soluble tumor necrosis factor receptor*), IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-18 i IL-1Ra tworzą grupę markerów ściśle związanych z chorobami przewlekłymi i śmiertelnością u osób starszych. Natomiast, wzrost markerów aktywacji odpowiedzi nieswoistej: MCP (białko chemotaktyczne monocytów ang. *monocyte chemoattractant protein-1*), IL-8, IL-12, wykazuje ujemną korelację z chorobami przewlekłymi niezależnie od wieku. Uwzględniając powyższe dane autorzy stwierdzili, że zapalenie starcze



Rycina 1. Rozwój zapalenia starczego w procesie starzenia się wynika z przesunięcia równowagi czynników odpowiedzi zapalnej w kierunku reakcji prozapalnej.

nie tylko charakteryzuje się wzrostem ekspresji czynników prozapalnych, ale również zaburzeniem utrzymania odpowiedniej równowagi pomiędzy nimi [25].

## PROCESY LEŻĄCE U PODŁOŻA ROZWOJU ZAPALENIA STARCZEGO

### STARZENIE KOMÓRKOWE

Starzenie komórkowe jest mechanizmem nieodwracalnie zatrzymującym cykl komórkowy, który poprzez uniemożliwienie dalszego przekazania uszkodzonego materiału genetycznego zapobiega potencjalnym transformacjom nowotworowym. Ponadto, komórki starzejące się charakteryzują się utrzymaniem aktywności metabolicznej, zmianami w ekspresji białek, odpornością na śmierć komórkową oraz wydzielaniem czynników pozakomórkowych [26,27]. Do czynników stresowych wywołujących starzenie komórkowe zalicza się uszkodzenie lub skracanie się telomerów podczas każdego podziału komórki, stres oksydacyjny, uszkodzenia struktury DNA, podwyższoną ekspresję onkogenów, niestabilność chromatyny czy nadekspresję inhibitorów cyklu komórkowego [26]. Trwała aktywacja szlaku odpowiedzi na uszkodzenia DNA (DDR, ang. *DNA damage response*) prowadzi do wykształcenia przez komórki fenotypu sekrecyjnego związanego ze starzeniem się (SASP, ang. *senescence-associated secretory phenotype*). Ponadto, indukcja SASP może nastąpić poprzez aktywację szlaku p38MAPK/NF- $\kappa$ B (kinaza białkowa p38 aktywowana przez mitogeny/jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B, ang. *p38 mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa B*) niezależnie od szlaku DDR [28]. Istotą SASP jest wydzielanie cytokin prozapalnych, chemokin, czynników wzrostu, proteaz oraz bioaktywnych lipidów [10,26,27]. Czynniki wydzielane przez komórki starzejące się mogą mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na wiele procesów zachodzących w organizmie. SASP wspomaga inhibicję cyklu komórkowego, hamuje kancerogenezę, ogranicza włóknienie, promuje gojenie się ran i regenerację tkanek. Z drugiej strony SASP może pośredniczyć w wystąpieniu przewlekłego stanu zapalnego, chorób związanych z wiekiem oraz stymulować wzrost i przeżycie komórek nowotworowych [26,27]. Wykazano, że starzejące się komórki gromadzą się w ciągu życia gryzoni laboratoryjnych, naczelnych, a także ludzi, tworząc własne mikrośrodowisko, czemu może towarzyszyć przewlekły stan zapalny o niskiej aktywności [10]. W krwi osób starszych (>55 lat) w porównaniu do osób młodszych (22-35 lat) wykazano wzrost ilości monocytów, a w szczególności monocytów nieklasycznych. Ponadto, autorzy obserwowali w osoczu osób starszych wzrost poziomu cytokin oraz istotny statystycznie wzrost TNF- $\alpha$  i IL-8. Wyniki sugerują, że starzejące się monocyty akumulują się wraz z wiekiem i mogą prowadzić do zmian w profilu cytokinowym krwi u osób starszych [29]. Franceschi i wsp. (2018) zaproponowali matematyczny model, oparty na dowodach potwierdzających wpływ starzenia komórkowego na rozwój zapalenia starczego i jego rozszerzania się na komórki oraz tkanki sąsiadujące. Model zapalenia starczego autorzy wyjaśnili na przykładzie szpiku kostnego, w którym proces starzenia się prowadzi do wykształcenia przez różne typy komórek fenotypu prozapalnego, czyli zmniejszenia heterogeniczności komórek. Utrzymanie heterogeniczności komó-

rek hamuje rozwój zapalenia starczego. Natomiast, wzrost homogeniczności w obrębie tkanki może prowadzić do rozprzestrzeniania fali reakcji prozapalnej na dalsze tkanki i rozwoju zapalenia starczego [7]. Przewlekłe zapalenie zmniejsza potencjał regeneracyjny komórek macierzystych powodując zaburzenia w ich różnicowaniu, otoczeniu, homeostazie oraz indukując ich starzenie się [9,30].

Kontrola procesu autofagii, funkcjonowania mitochondriów i aktywacji inflamasomów jest niezwykle istotna z punktu widzenia rozwoju zapalenia starczego. Autofagia i mitofagia modulują odpowiedź zapalną poprzez usuwanie ciałek apoptotycznych lub hamowanie aktywacji inflamasomu NLRP3 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR) family pyrin domain containing 3*). Natomiast, obniżenie wydajności mitofagii skutkować będzie zwiększoną produkcją ROS przez dysfunkcyjne mitochondria, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji inflamasomów [31].

### AKTYWACJA INFLAMASOMÓW

Komórki mieloidalne posiadają receptory rozpoznające wzorce molekularne (PRR, ang. *pattern recognition receptors*), które są aktywowane przez PAMPs i DAMPs, prowadząc do kaskadowej reakcji prozapalnej. Wśród PRR można wyróżnić receptory Toll-podobne (TLR, ang. *Toll-like receptors*) oraz receptory Nod-podobne (NLR, ang. *Nod-like receptors*). W efekcie procesu starzenia się następuje rozregulowanie funkcji receptorów TLR oraz ich niewłaściwa, stała aktywacja. Aktywacja receptorów TLR przyczynia się do sekrecji czynników zapalnych przez aktywację szlaku NF- $\kappa$ B [20,32]. Podrodzina receptorów NLR tworzy wewnątrzkomórkowe kompleksy białkowe, tzw. inflamasomy, modulujące wydzielanie cytokin prozapalnych [20,21]. Najlepiej poznany inflamasomem, w kontekście indukcji zapalenia starczego i chorób o podłożu zapalnym, jest inflamasom NLRP3 [33-35]. Aktywacja inflamasomu NLRP3 przebiega dwuetapowo. W wyniku pierwszego sygnału następuje aktywacja czynnika NF- $\kappa$ B, przez PAMPs i DAMPs, który kontroluje transkrypcję NLRP3 oraz pro-IL-1 $\beta$ . Drugi sygnał wyzwala oligomeryzację i aktywację inflamasomu NLRP3. Aktywacja inflamasomu NLRP3 prowadzi do zależnego od kaspazy uwalniania cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$  i IL-18, jak również do śmierci komórek na drodze piroptozy, w której pośredniczy gasdermina [36,37]. W pęcherzu moczowym starych (24-miesięcznych) szczurów obserwowano zmniejszoną ekspresję białka Sirt3 oraz wzrost aktywacji inflamasomu NLRP3, w porównaniu do młodych (2-miesięcznych) szczurów. Powyższe zmiany przyczyniają się do starzenia się komórek wskazując, że zapalenie starcze jest mechanizmem prowadzącym do dysfunkcji pęcherza moczowego [38]. W mózgu wyizolowanym z młodych (3 miesięcznych) i starych (18-miesięcznych) myszy zaobserwowano związaną z wiekiem zwiększoną aktywację inflamasomu NLRC4 (ang. *NLR family CARD domain-containing protein 4*), która przyczynia się do rozwoju zapalenia starczego oraz obumierania komórek na drodze piroptozy w starzejącym się mózgu [39]. Ponadto, zależną od wieku aktywację inflamasomu NLRC4 wykazano w ludzkich fibroblastach i surowicy krwi [39].



## DYSFUNKCJA MITOCHONDRIOW

Mitochondria są źródłem specyficznych DAMPs, a ich dysfunkcja istotnie przyczynia się do indukcji zapalenia starczego [40]. Ze względu na swoje pochodzenie bakteryjne, mitochondria cechują się posiadaniem kołowego mitochondrialnego DNA (mtDNA), kardiolipin, formylowanych peptydów, mitofuzyny, oraz mitochondrialnego przeciwwirusowego białka sygnałowego (MAVS, ang. *mitochondrial antiviral signaling protein*). Podobnie do bakterii, mitochondrialne DAMPs wykazują zdolność do wiązania się z PRR i aktywacji inflammasomu NLRP3 oraz indukcji stanu zapalnego [41]. Ponadto, mitochondria są głównym źródłem ROS (mtROS), a zarazem pierwszym celem narażenia na ich działanie. ROS mogą prowadzić do uszkodzeń mtDNA oraz kompleksów łańcucha oddechowego, tym samym przyczyniając się do ich zwiększonej produkcji [42]. Uszkodzone mitochondria usuwane są na drodze mitofagii [40]. Wraz z wiekiem pojawiają się zmiany w funkcjonowaniu mitochondriów, w tym wzrost krążącego mtDNA, produkcja mtROS, wyciek protonów, fuzja mitochondriów oraz obniżenie wydajności mitofagii, potencjału błony mitochondrialnej i podziału mitochondriów. Powyższe zmiany wynikają z akumulacji komórek starzejących się, które obniżają wydajność usuwania dysfunkcyjnych mitochondriów na drodze mitofagii poprzez hamowanie pro-mitofagicznego szlaku PINK1/Parkin (ang. *serine/threonine-protein kinase PTEN-induced putative kinase 1/E3 ubiquitin ligase Parkin*) [43]. Dysfunkcja mitochondriów wywołana deficytem genu TFAM (ang. *mitochondrial transcription factor A*) w limfocytach T pobranych od młodych myszy indukuje przedwczesne starzenie się komórek oraz nasila stan zapalny [44]. U osób starszych (60-80 lat), w porównaniu z osobami młodszymi (18-35 lat), w subpopulacji klasycznych monocytów obserwuje się zaburzenia oddychania wewnątrzkomórkowego, ale nie samego funkcjonowania mitochondriów [45].

## AUTOFAGIA I MITOFAGIA

W procesie autofagii dochodzi do usuwania wielkocząsteczkowych składników cytoplazmy, zwłaszcza białek o długim okresie półtrwania oraz całych organelli z komórek w celu utrzymania ich wewnątrzkomórkowej homeostazy i prawidłowego metabolizmu [46]. W komórkach ssaków wyróżnia się trzy typy autofagii: mikroautofagię, makroautofagię i autofagię zależną od białek opiekuńczych [31,47]. Z wiekiem efektywność autofagii maleje, z czym wiąże się akumulacja dysfunkcyjnych mitochondriów, uszkodzonych białek oraz zwiększona produkcja ROS [31]. Produkcja ROS skutkuje aktywacją NF- $\kappa$ B [48]. Aktywacja NF- $\kappa$ B poprzez receptor p62/SQSTM1 prowadzi do hamowania aktywacji inflammasomu NLRP3 w mysich makrofagach. Zapobiega to przewlekłemu zapaleniu powstałemu na skutek stałego uwalniania IL-1 $\beta$ . Aktywację inflammasomu NLRP3 powiązano również z indukcją uszkodzeń mitochondriów, co skutkowało rekrutacją p62 do mitochondriów [49]. Zaburzenia autofagii powiązano ze starzeniem komórkowym. Autofagia oceniana była w hodowlach makrofagów uzyskanych od myszy pozbawionych genu *Atg7* (ang. *autophagy related 7*), niezbędnego w kontroli autofagii w układzie krwiotwórczym. Zaobserwowano, że brak genu *Atg7* związany był z pojawieniem się zmian morfologicznych charakterystycz-

nych dla starzejących się makrofagów, zwiększeniem ilości makrofagów z jednoczesnym obniżeniem ich zdolności do fagocytozy oraz zwiększonym stanem zapalnym. Ponadto, zahamowanie autofagii związane jest z zaburzeniem funkcji mitochondriów i metabolizmu glukozy [50]. Stymulacja komórek CD4+, wyizolowanych z krwi osób młodych (średnia wieku 31,2 lata) i osób starszych (średnia wieku 62 lata) prowadzi do zwiększonego wydzielania cytokin charakterystycznych dla limfocytów Th17 u osób starszych w porównaniu z osobami młodszymi. W populacji limfocytów od osób starszych metformina zapobiega wydzielaniu cytokin o profilu Th17 poprzez poprawę związanych z wiekiem zaburzeń bioenergetyki mitochondriów i autofagii [51].

## SYSTEM UBIKWITYNA - PROTEASOM

System ubikwityna - proteasom (UPS, ang. *ubiquitin proteasome system*) zaangażowany jest w degradację prawidłowych białek o krótkim okresie półtrwania oraz białek uszkodzonych i nieprawidłowo sfałdowanych. Stopniowe gromadzenie się wraz z wiekiem czynników stresowych wpływa na wydajność funkcjonowania UPS [46]. Proteasomy, które stanowią główny element katalityczny systemu UPS, są m.in. zaangażowane w regulację śmierci komórkowej, cyklu komórkowego, odpowiedzi immunologicznej czy metabolizmu komórkowego [46]. Starzenie się indukuje zmiany w ekspresji genów związanych z systemem UPS. Zmniejszona aktywność proteasomu prowadzi do zwiększenia ilości uszkodzonych białek łańcucha oddechowego, a w następstwie do dysfunkcji mitochondriów i uwolnienia ROS [52]. Zwraca się uwagę na osłabienie funkcjonowania systemu UPS w chorobach neurodegeneracyjnych [53].

Narastający wraz z wiekiem stres oksydacyjny, a także wzrost czynników prozapalnych tj.: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , lipopolisacharyd (LPS, ang. *lipopolysaccharide*) mogą promować syntezę immunopodjednostek, które wbudowują się do konstytutywnych proteasomów tworząc immunoproteasomy. Immunoproteasomy zaangażowane są głównie w tworzenie antygenów peptydowych prezentowanych przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I (MHC klasy I). Ponadto są zaangażowane w degradację utlenionych białek [54-56]. W swoich badaniach Pickering i wsp. (2015) oceniali fibroblasty ze skóry 13 różnych gatunków naczelnych. Badania pokazały, że u naczelnych długoletniość korelowała ze wzrostem aktywności proteasomów, a także ekspresją immunoproteasomów zarówno na poziomie mRNA, jak i białka. Autorzy zauważyli również podwyższenie aktywności immunoproteasomu w hepatocytach myszy Snell, które charakteryzują się zwiększoną długością życia. Powyższe badania sugerują, że zwiększona aktywność immunoproteasomu może przyczyniać się do różnic w długości życia zarówno myszy, jak naczelnych [57]. W bioptatach wątroby pobranych od pacjentów w trzech przedziałach wiekowych: <40 lat, 41-70 lat, >70 lat, nie obserwowano akumulacji białek ulegających utlenieniu oraz białek sprężonych z poliubikwityną. Trzy główne aktywności enzymatyczne proteasomu: chymotrypsynopodobna, trypsynopodobna i kaspazopodobna nie uległy zmianie w grupach osób starszych w porównaniu z grupą młodszą. Obserwowano ponadto

zależne od wieku zmiany w podjednostkach tworzących proteasom w kierunku zwiększonej ekspresji immunopodjednostek [54]. W badaniach prowadzonych na ludzkim mięśniu sercowym pobranym *post mortem* od mężczyzn w grupach wiekowych <45 lat oraz 45-65 lat, obserwowano zwiększoną ekspresję mRNA i białka podjednostki LMP7 immunoproteasomu [56]. Wnioskuje się, że w te zależne od wieku zmiany mogą być zaangażowane mechanizmy kompensacji, mające na celu utrzymanie aktywności proteasomu oraz usuwanie utlenionych białek akumulujących się wraz z wiekiem [54,55].

#### USZKODZENIA DNA

Uszkodzenia genomowego DNA wywołane czynnikami endogennymi i egzogennymi mogą prowadzić do aktywacji szlaku DDR. Szlak DDR stanowi mechanizm regulacji punktów kontroli cyklu komórkowego oraz zatrzymania podziałów komórkowych z jednoczesną indukcją naprawy DNA. W przypadku, gdy naprawa jest niemożliwa, komórki prowadzone są na szlak apoptozy lub następuje indukcja procesu starzenia komórkowego [58]. Stała aktywacja DDR wpływa na promowanie SASP [59]. Aktywacja DDR indukuje produkcję cytokin prozapalnych, które pobudzają sąsiadujące komórki do odpowiedzi zapalnej [9,60]. Uszkodzenia DNA na drodze pobudzania DDR mogą prowadzić do aktywacji NF- $\kappa$ B, a w następstwie do formowania inflamasomu NLRP3 [33].

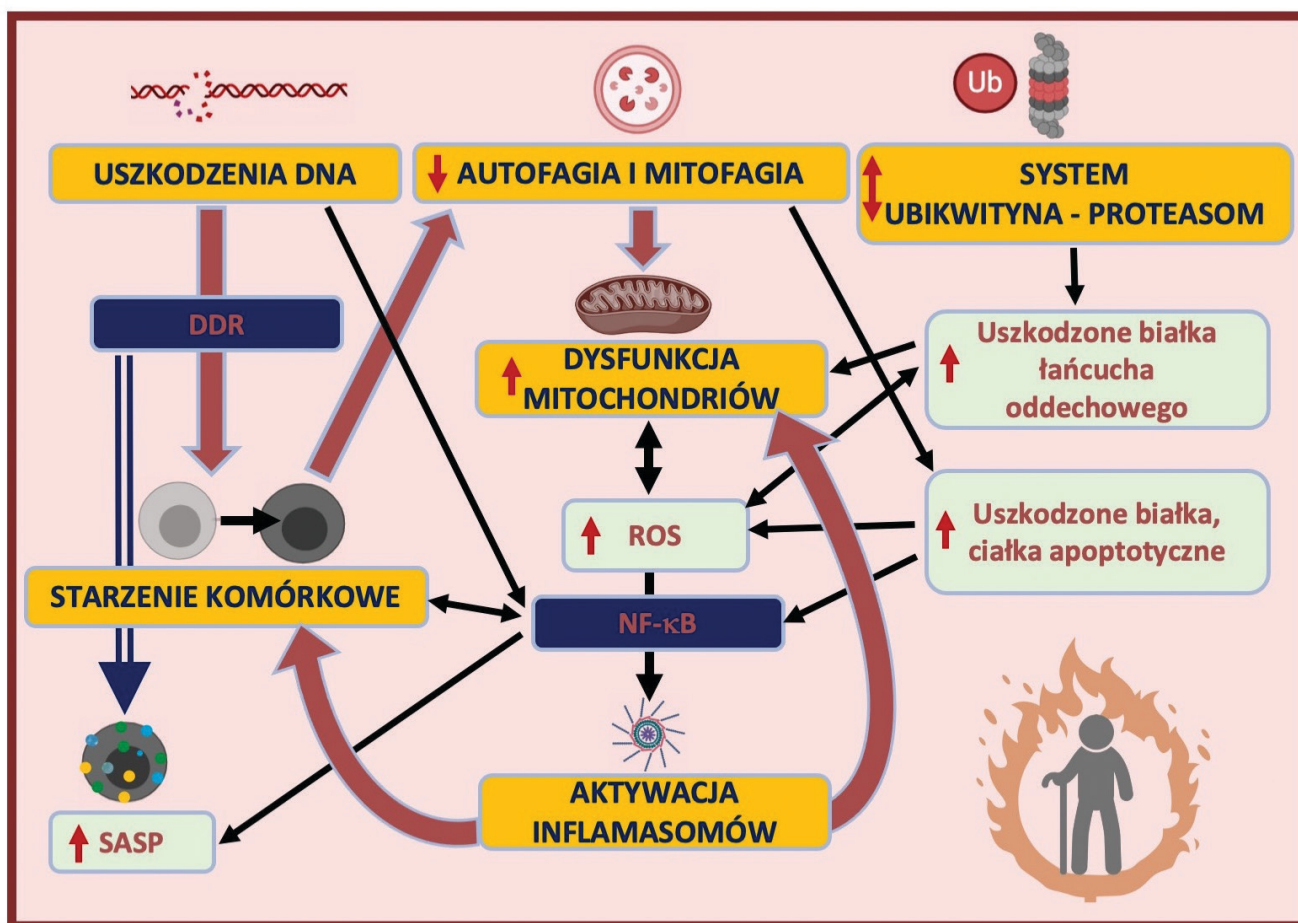
W komórkach macierzystych jelit starych myszy (>19-miesięcy) obserwuje się zaburzenia w odpowiedzi DDR, w porównaniu do młodych (3-miesięcznych) myszy. Zmiany obserwowano niezależnie od zastosowania czynnika stresowego, uszkadzającego strukturę DNA. Co więcej, u starych myszy odpowiedź zapalna indukowana aktywacją DDR była słabsza niż u młodych zwierząt [61]. W celu oceny korelacji wieku zwierząt z aktywacją szlaku DDR, u myszy w różnym wieku indukowano uszkodzenia DNA przez dootrzewnowe podanie dietylonitrozoaminy. Aktywacja szlaku DDR w wątrobie ulegała osłabieniu już u 6-cio miesięcznych zwierząt [62]. Ponadto, sugeruje się, że związane z wiekiem zmiany w powstawaniu stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia oraz osłabiona odpowiedź DDR w wątrobie myszy wynikają ze zmian w mikrobiocie jelitowej tych zwierząt [63].

Na rycinie 2 przedstawiono wzajemną zależność pomiędzy wyżej opisanymi procesami leżącymi u podnóża rozwoju zapalenia starczego.

#### SZLAKI SYGNAŁOWE ZAANGAŻOWANE W REGULACJĘ ZAPALENIA STARCZEGO

##### SZLAK SYGNAŁOWY NF- $\kappa$ B

Czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B ogrywa istotną rolę w regulacji odporności wrodzonej i nabytej oraz jest głów-

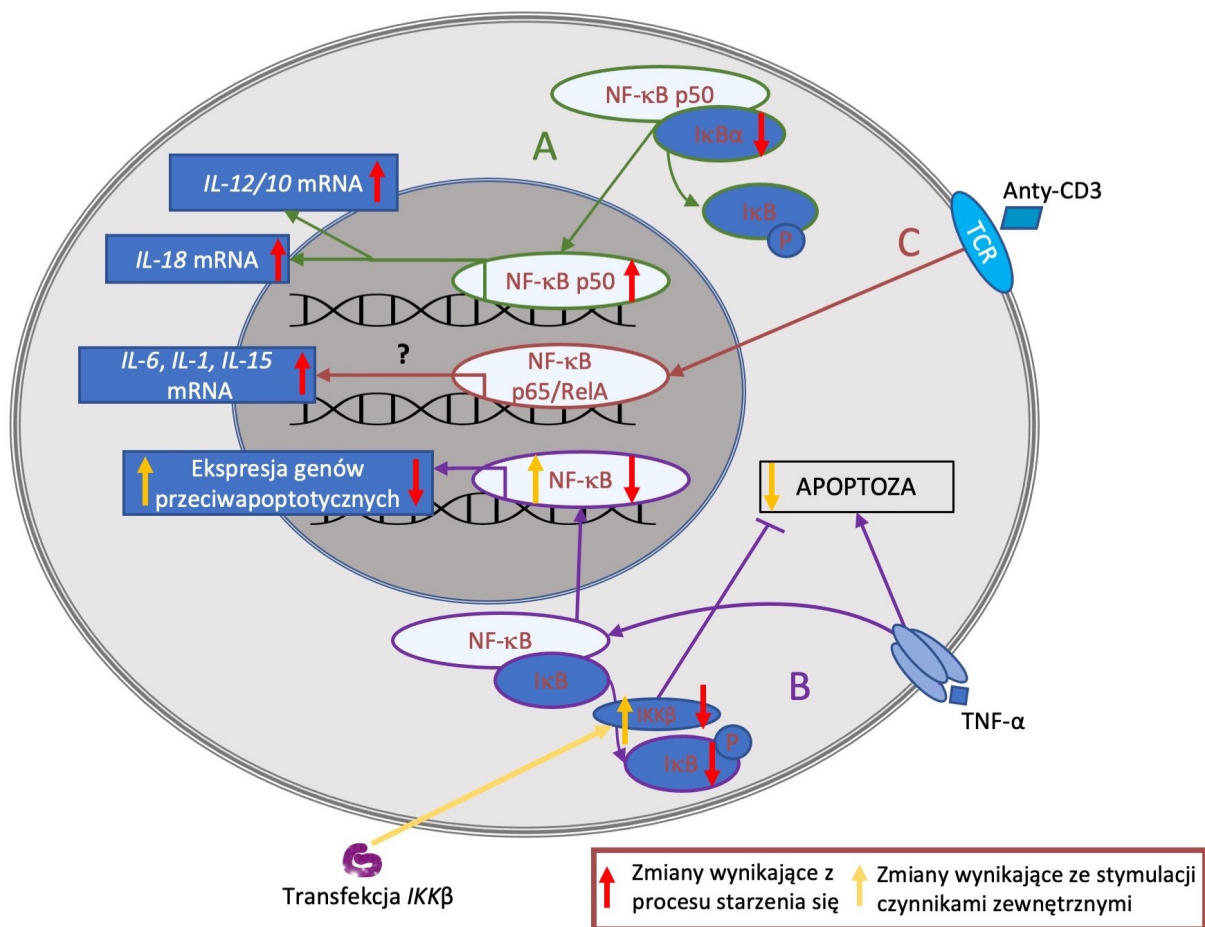


Rycina 2. Wzajemne oddziaływania procesów leżących u podnóża zapalenia starczego. DDR – szlak odpowiedzi na uszkodzenia DNA, NF- $\kappa$ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B, SASP – fenotyp sekrecyjny związany ze starzeniem się, Ub – ubikwityna.

nym mediatorem procesów zapalnych. Rodzina NF- $\kappa$ B u ssaków składa się z 5 białek: NF- $\kappa$ B1 (p50 oraz jego prekursor p105), NF- $\kappa$ B2 (p52 oraz jego prekursor p100), RelA (p65), RelB oraz c-Rel. Pełnią one funkcję czynników transkrypcyjnych po utworzeniu homo- lub heterodimerów w różnych konformacjach [64]. NF- $\kappa$ B w formie nieaktywnej jest związany z inhibitorami z rodziny I $\kappa$ B (ang. *inhibitor kappa B*) w cytoplazmie. Po zadziałaniu czynników aktywujących NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B ulega degradacji, a wolne dimery NF- $\kappa$ B ulegają translokacji do jądra komórkowego [65]. Wiele czynników może prowadzić do aktywacji NF- $\kappa$ B, np. antygeny bakteryjne czy wirusowe mogą aktywować NF- $\kappa$ B poprzez receptory TLR. Cytokiny prozapalne tj.: TNF czy IL-1, czynniki wzrostu czy stres oksydacyjny również są aktywatorami NF- $\kappa$ B. Ponadto, wtórnym aktywatorem NF- $\kappa$ B może być kinaza ATM (ang. *ataxia telangiectasia mutated*), której działanie jest odpowiedzią na uszkodzenia DNA [66]. NF- $\kappa$ B reguluje m. in. transkrypcję genów kodujących białka zaangażowane w prezentację antygenów, adhezję komórek, progresję cyklu komórkowego, kontrolę śmierci komórkowej oraz genów kodujących cytokiny i chemokiny tj., TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6 [66,67]. Zwraca się uwagę

na kluczową rolę NF- $\kappa$ B w regulacji starzenia się, rozwoju zapalenia starczego oraz zaburzeń związanych z wiekiem [68,69]. NF- $\kappa$ B aktywowany jest poprzez czynniki przyczyniające się do starzenia się tj.: ROS, komórki starzejące się i uszkodzenia DNA. Ponadto, białka kodowane przez docelowe geny czynnika NF- $\kappa$ B mogą uczestniczyć w zwrotnych pętlach regulatorowych. Aktywacja czynnika NF- $\kappa$ B prowadzi do ekspresji cytokin zapalnych TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8. Białka te wzmacniają na drodze aktywacji klasycznej sygnalizację czynnika NF- $\kappa$ B, potęgując zaburzenia równowagi zapalnej [67,70]. Inhibitory szlaku NF- $\kappa$ B powiązane z długowiecznością [71]. Badania eksperymentalne wskazują na zależną od wieku konstytutywną aktywację NF- $\kappa$ B w różnych tkankach [68,71].

W warunkach *in vitro*, na komórkach macierzystych SSPC (ang. *skeletal stem and progenitor cells*) pozyskanych od myszy młodych (30-tygodniowych) i w średnim wieku (52-tygodniowych), wykonano oznaczenia jądrowego poziomu NF- $\kappa$ B (p65). Wykazano wzrost aktywacji tego czynnika jedynie w komórkach SSPC pobranych od myszy w średnim wieku [72].



**Rycina 3.** Regulacja aktywacji czynnika NF- $\kappa$ B w wybranych badaniach klinicznych dotyczących molekularnych mechanizmów starzenia się. **A)** Zmiany obserwowane w sercach kobiet w przedziale wiekowym 50-68 lat w porównaniu do kobiet młodych (17-40 lat) [74]. **B)** Aktywacja NF- $\kappa$ B w limfocytach stymulowanych TNF- $\alpha$ , uzyskanych od osób starszych (66-80 lat), jest znacząco mniejsza niż u osób młodych (18-30 lat), co wynika ze spadku poziomu ufosforylowanej formy białka I $\kappa$ B. Transfekcja komórek *IKK $\beta$*  wykazała działanie stymulujące na aktywację szlaku NF- $\kappa$ B [65]. **C)** W limfocytach T (CD4<sup>+</sup>) wyizolowanych z krwi obwodowej pacjentów w przedziale wiekowym 25-81 lat, oznaczano białko p65/RelA po 2 i 4 godzinach od stymulacji poprzez receptor limfocytu T (anty-CD3). Aktywacja NF- $\kappa$ B nie jest utrzymywana na tym samym poziomie u osób starszych, jak u osób młodych. Utrzymujący się wzrost ekspresji genów związanych z rozwojem zapalenia starczego u osób starszych nie był bezpośrednio związany z poziomem p65/RelA, co sugeruje, że ekspresja ta mogła być niezależna od szlaku NF- $\kappa$ B [76]. I $\kappa$ B – inhibitor  $\kappa$ B, IKK $\beta$  – kinaza inhibitora  $\kappa$ B, IL – interleukina, NF- $\kappa$ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ .



Myszy NF- $\kappa$ B1<sup>-/-</sup> są niezdolne do ekspresji białek p105 i p50, co uniemożliwia powstawanie w ich organizmach homodimerów p50 pełniących funkcję represora ekspresji genów prozapalnych. Jednakże, tworzenie dimerów zawierających białko RelA jest nadal możliwe, dzięki czemu może zachodzić aktywacja genów prozapalnych, a w konsekwencji wzmocniona reakcja na czynniki zapalne. 30-tygodniowe myszy NF- $\kappa$ B1<sup>-/-</sup> wykazują oznaki przedwczesnego starzenia się. U myszy tych obserwuje się ataksję, kifozę, sarkopenię, przerost mięśnia sercowego oraz inne zależne od wieku zaburzenia związane z aktywnym przewlekłym stanem zapalnym [72]. W mysim modelu starzenia się (ang. *senescence-accelerated prone mice* – SAMP8) wykazano spadek poziomu ATP oraz translokację podjednostek czynnika NF- $\kappa$ B p50, p52, p65 z cytozolu do frakcji jądrowej wyizolowanej z serc starych myszy SAMP8 (Ryc. 4) [73].

Badania doświadczalne sugerują, że zmiany w aktywności NF- $\kappa$ B mogą wpływać na starzenie się w przewidywalny sposób. Trudniej jest jednak dostarczyć bezpośrednich dowodów na rolę NF- $\kappa$ B podczas fizjologicznego starzenia się, szczególnie u ludzi [67,68].

W sercach kobiet w przedziale wiekowym 50-68 lat zaobserwowano wzrost NF- $\kappa$ B p50 w porównaniu do kobiet młodych (17-40 lat). Zmian takich nie obserwowano wśród mężczyzn (Ryc. 3) [74]. W badaniach Piber i wsp. (2019) nie wykazano korelacji wzrostu poziomu aktywnego NF- $\kappa$ B (p65) w populacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC, ang. *peripheral blood mononuclear cell*) z wiekiem pacjentów. Jednak zaobserwowano korelację między wiekiem, a ogólnym stanem zapalnym [75]. Aktywacja NF- $\kappa$ B w limfocytach stymulowanych TNF- $\alpha$ , uzyskanych od osób starszych (66-80 lat) jest znacząco mniejsza, niż u osób młodych (18-30 lat), co wiąże się ze spadkiem poziomu ufosforylowanej formy białka I $\kappa$ B (Ryc. 3) [65]. W limfocytach T (CD4+) wyizolowanych z krwi obwodowej pacjentów w przedziale wiekowym 25-81 lat, oznaczano białko p65/RelA, po 2 i 4 godzinach od stymulacji poprzez receptor limfocytu T (podanie anty-CD3). Wykazano, że aktywacja NF- $\kappa$ B w komórkach uzyskanych od osób starszych (>65 lat) oraz młodszych (<65 lat) jest podobna po 2 godzinach od podania anty-CD3. Natomiast, po 4 godzinach od stymulacji, aktywacja NF- $\kappa$ B ulega osłabieniu w komórkach pobranych od osób starszych (>65 lat), w porównaniu z komórkami osób w średnim wieku (50-64 lat). Aktywacja NF- $\kappa$ B nie jest utrzymywana na tym samym poziomie u osób starszych, jak u osób młodych, co dodatkowo potwierdziły badania transkryptomu u tych samych pacjentów (Ryc. 3) [76].

#### SZLAK SYGNAŁOWY mTOR

Kinaza mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*), tzw. ssaczy cel rapamycyny, jest kinazą serynowo-treoninową, której funkcją jest regulacja wzrostu, proliferacji i migracji komórek, transkrypcji, translacji, degradacji białek oraz metabolizmu komórkowego [77]. Kinaza mTOR występuje w postaci dwóch różnych katalitycznych kompleksów białkowych: mTORC1 i mTORC2 (ang. *mammalian*

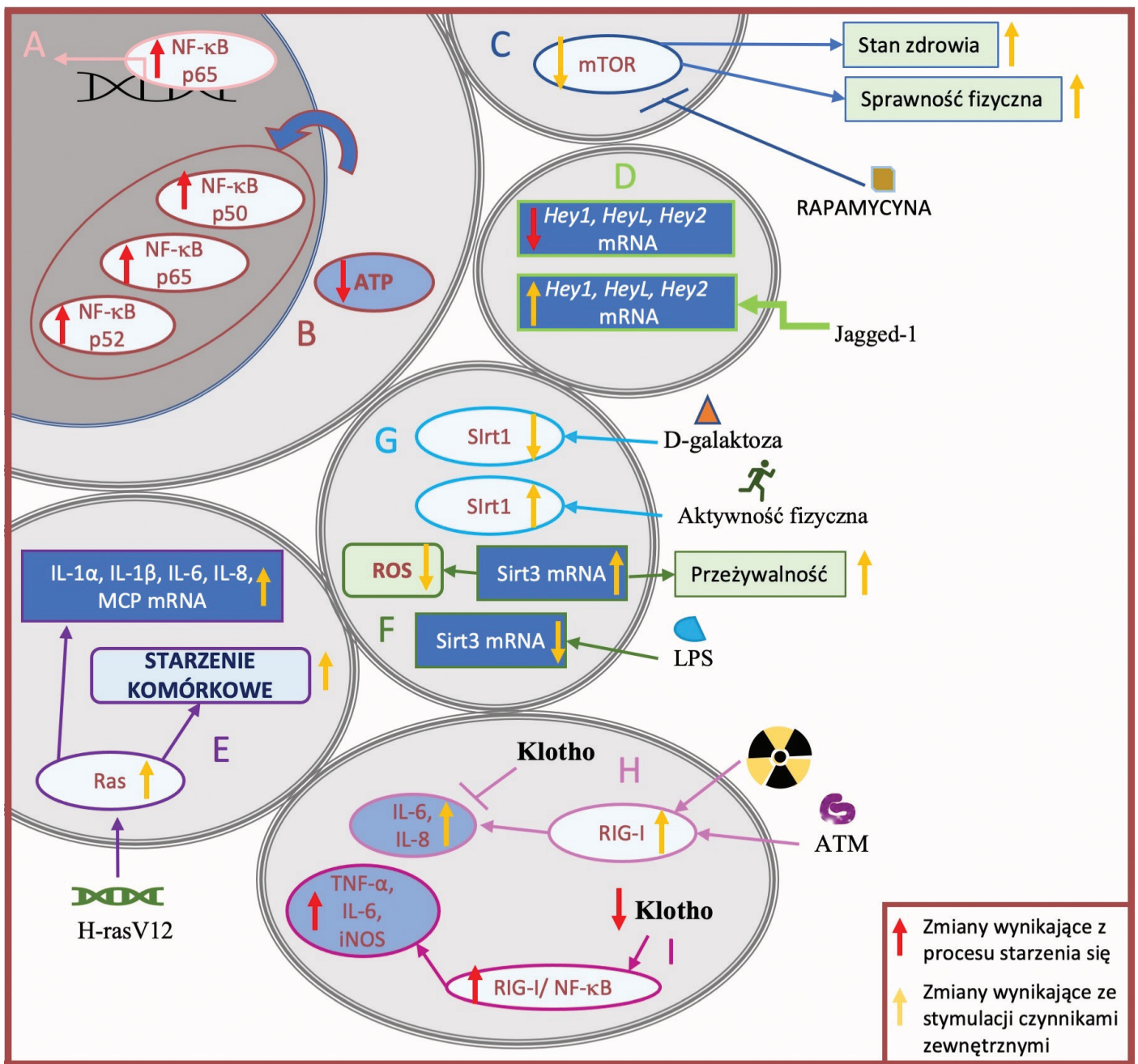
*target of rapamycin complex 1, 2*). Sirolimus (Rapamycyna) tworzy kompleks z białkiem FKBP12 (FKBP12, ang. *FK506-binding protein*) i w tej postaci hamuje aktywność mTOR przez związanie się z wewnątrzkomórkowym receptorem FKBP12. Kompleks FKBP12-rapamycyna wiąże się bezpośrednio do domeny wiążącej cząsteczki kinazy mTOR [78].

Szlak sygnalizacji mTOR moduluje wewnątrz komórek przebieg licznych chorób powstających jako wynik starzenia się – choroby Alzheimera, nowotworów, chorób serca i nerek oraz chorób autoimmunizacyjnych [79]. Hamowanie aktywności mTOR (np. przez podawanie rapamycyny i jej syntetycznych odpowiedników – rapalogów) spowalnia proces starzenia się oraz wydłuża życie zwierząt doświadczalnych [80-85].

W badaniach eksperymentalnych wykazano korzystny wpływ rapamycyny na obniżoną sprawność fizyczną u starych (16-22 miesięczne) szczurów [86]. W badaniach zespołu Correia-Melo i wsp. (2018) analizowano wpływ podawania rapamycyny u myszy z knockoutem podjednostki NF- $\kappa$ B1 (myszy NF- $\kappa$ B1<sup>-/-</sup>). U myszy tych obserwuje się przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia oraz przyspieszone starzenie się. Autorzy zauważyli, że pomimo braku wpływu na wydłużenie życia i osłabienie zapalenia starczego, rapamycyna pozytywnie wpływała na ogólny stan zdrowia myszy (Ryc. 4) [87]. Osłabienie układu odpornościowego wraz z wiekiem jest spowodowane, m.in. nagromadzeniem się defektów, w tym wzrostu liczby „wykończonych/zmęczonych” limfocytów T (Tex, ang. *exhausted T lymphocytes*), w których zachodzi ekspresja receptora programowanej śmierci-1 (PD-1, ang. *programmed cell death 1*). Ponadto, Tex wykazują osłabioną odpowiedź na stymulację antygenową [88]. Mannick i wsp. (2014) ocenili skuteczność inhibitora szlaku mTOR (RAD001) w łagodzeniu immunosenescencji w komórkach PBMC osób starszych (> 65 lat), na podstawie ich odpowiedzi na szczepienie przeciwko grypie. Podanie doustne RAD001 wzmocniło odpowiedź na szczepionkę przeciw grypie o około 20% przy dwóch różnych dawkach, które były stosunkowo dobrze tolerowane. Podanie inhibitora mTOR1 zmniejszało odsetek limfocytów T (CD4+ i CD8+) zawierających receptor PD-1, który hamuje sygnalizację limfocytów T i ulega zwiększonej ekspresji wraz z wiekiem. Wyniki te wskazują, że hamowanie szlaku mTOR może mieć korzystny wpływ na immunosenescencję u osób starszych [88].

#### SZLAK SYGNAŁOWY RIG-I

Receptory RIG-I podobne (RLR, ang. *retinoic acid-inducible gene I-like receptors*) to rodzina cytoplazmatycznych helikaz RNA, które rozpoznają obce, wprowadzone do komórki wirusowe RNA, poprzez inicjowanie i modulowanie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [89]. Receptor RIG-I jest białkiem zawierającym domenę regulatorową RD (ang. *regulatory domain*), zależną od ATP domenę helikazy RNA oraz dwie domeny CARD (ang. *caspase recruitment domain*) [90]. RIG-I w komórce utrzymywany jest w stanie nieaktywnym, a jego regulacja zachodzi na drodze modyfikacji potranslacyjnych – poliubikwitynacji lub fosforylacji. RIG-I jest aktywowany poprzez poliubikwitynację domen CARD i RD za pomocą białek TRIM25, MEX3C i Riplet.



**Rycina 4.** Schematyczne przedstawienie udziału wybranych szlaków sygnałowych w rozwoju zapalenia starczego, na podstawie wyników wybranych badań eksperymentalnych. **A)** Wzrost aktywacji NF-κB opisano w komórkach macierzystych SSCP pozyskanych od myszy w średnim wieku, w porównaniu do myszy młodych [72]. **B)** W sercach starych myszy SAMP8 wykazano spadek poziomu ATP oraz translokację podjednostek czynnika NF-κB p50, p52, p65 z cytozolu do frakcji jądrowej [73]. **C)** Podawanie rapamycyny wpływa pozytywnie na sprawność fizyczną u starych szczurów [86] oraz ogólny stan zdrowia u myszy NF-κB1<sup>-/-</sup> [87]. **D)** Komórki MSC starych myszy mimo zmniejszonej ekspresji genów docelowych Notch: Hey 1, Hey L i Hey 2 w pełni reagują na stymulację ligandem Jagged-1 [112]. **E)** W komórkach VSMC w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* aktywacja Ras promowała starzenie komórkowe oraz zwiększony stan zapalny [128]. **F)** Ekspresja genu Sirt3 ulega osłabieniu w odpowiedzi na stymulację indukowaną podaniem LPS do hodowli komórek BV-2. Nadekspresja genu Sirt3 w modelu neuroinflamacji *in vitro* skutkuje zwiększeniem przeżywalności tych komórek oraz obniżeniem produkcji ROS [133]. **G)** Podawanie D-galaktozy indukuje w sercach szczurów obniżenie poziomu białka Sirt1. Aktywność fizyczna przeciwdziała tym zmianom [135]. **H)** W komórkach HUVEC białko RIG-I jest indukowane w wyniku transfekcji plazmidem ATM oraz traktowania komórek wysoką dawką promieniowania, a sygnalizacja RIG-I pośredniczy w ekspresji IL-6 i IL-8 [92]. **I)** Zmniejszona ekspresja białka Klotho prowadzi do aktywacji sygnalizacji RIG-I/NF-κB oraz zwiększonej ekspresji markerów prozapalnych w nerkach 12-miesięcznych myszy SAMP8 w stosunku do myszy SAMR1 [100]. ATM – kinaza ATM, ATP – adenylozotrifosforan, HUVEC – komórki śródbłonka żyły pępowinowej, IL – interleukina, iNOS – syntaza tlenku azotu, LPS – lipopolisacharyd, MCP – białko chemotaktyczne monocytów, MSC – mezenchymalne komórki macierzyste, mTOR – kinaza mTOR, NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB, RIG-I – receptor RIG-I, ROS – reaktywne formy tlenu, SAMP8 – myszy SAMP8, SAMR1 – myszy SAMR1, Sirt – sirtuina, SSCP – komórki macierzyste SSCP, TNF-α – czynnik martwicy nowotworów α.

Dzięki czemu uwolniona od domeny RD domena CARD, może związać się z domeną CARD białka MAVS [91]. Interakcja CARD-CARD prowadzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych m.in. NF-κB, IRF3, a w następstwie uwolnienia IFNα i IFNβ, cytokin zapalnych oraz transkrypcję

genów odpowiedzi na interferon (ISG, ang. *IFN stimulated genes*) [88,90].

Sugeruje się, że trwałe uszkodzenia DNA wywołują immunosenescencję komórek. Liu i wsp. (2011) badali czy



uszkodzenie DNA wywołane promieniowaniem będzie indukować ekspresję białka RIG-I oraz sekrecję IL-6. Autorzy w komórkowym modelu starzenia się (HUVEC, komórki śródbłonna żyły pępowinowej, ang. *human umbilical vein endothelial cells* oraz fibroblasty) wykazali, że białko RIG-I jest indukowane w wyniku transfekcji plazmidem ATM oraz traktowania komórek wysoką dawką promieniowania, a sygnalizacja RIG-I pośredniczy w ekspresji dwóch ważnych mediatorów zapalenia – IL-6 i IL-8. W mózgu oraz nerkach 60-tygodniowych myszy, wykazano zwiększoną ekspresję RIG-I, IL-6 oraz p16INK4a (ang. *inhibitor of cyclin-dependent kinases 4 and 6*), uznanego markera starzenia komórkowego, w stosunku do myszy młodych. Ponadto, autorzy wskazali, że wewnątrzkomórkowa, ale nie sekrecyjna forma Klotho (białko zaangażowanego w procesy związane ze starzeniem się) oddziałuje z RIG-I, a ta interakcja hamuje indukowaną przez RIG-I ekspresję IL-6 i IL-8 zarówno *in vitro*, jak *in vivo*. Autorzy wskazują na mechanizm, w którym Klotho działa jako czynnik przeciwstarzeniowy poprzez tłumienie zapalenia, w którym uczestniczy RIG-I (Ryc. 4) [92]. Badania eksperymentalne dowodzą, że niedobór Klotho lub FGF23 (ang. *fibroblast growth factor 23*) u myszy indukuje fenotyp przedwcześniego starzenia się (m.in. miażdżycę, nadciśnienie, osteoporozę, rozednię płuc, osłabioną regenerację mięśni, zaburzenia słuchu i zaburzenia poznawcze) [93-96]. Natomiast, zwiększona ilość Klotho pozytywnie wpływa na długość życia, stan zapalny, poprawę funkcji poznawczych i pracę serca [97-99]. Zeng i wsp. (2015), powiązali zmniejszoną ekspresję białka Klotho z aktywacją sygnalizacji RIG-I/NF- $\kappa$ B oraz zwiększonym poziomem markerów prozapalnych TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS (syntaza tlenu azotu, ang. *inducible nitric oxide synthase*) w nerkach 12-miesięcznych myszy SAMP8 w stosunku do myszy SAMR1 (ang. *senescence-accelerated-resistant mice*) (Ryc. 4) [100]. W splocie naczyniówkowym myszy obserwuje się związaną z wiekiem zwiększoną immunoreaktywność cząsteczek MHC II, co wiąże się ze spadkiem ekspresji genu oraz białka Klotho. Ponadto, starzenie się powiązane ze zwiększeniem poziomu czynnika IFN $\gamma$ , a zależność ta prawdopodobnie wynika z niedoboru Klotho. Jednak, nie obserwowano ekspresji genów kodujących IFN- $\beta$  i receptor IFNAR-1. Ponadto, sugeruje się, że brak genu *Klotho* nasila aktywację mikrogleju u starych myszy poddanych stymulacji LPS [101].

W ludzkich monocytach po transfekcji ligandem dsRNA specyficznym dla RIG-I, oceniano sygnalizację RIG-I. Ekspresja genów oraz białka IFN $\gamma$  była obniżona u osób starszych (65-89 lat), w porównaniu do młodszych osób (21-30 lat). Zmiany te powiązane ze wzmożoną proteosomalną degradacją białka TRAF3, odpowiedzialnego za modyfikacje postranslacyjne IRF. W konsekwencji prowadziło do zaburzeń w fosforylacji czynników transkrypcyjnych IRF3 i IRF8 zaburzając sekrecję IFN $\gamma$  [102].

#### SZLAK SYGNAŁOWY NOTCH

Szlak sygnałowy Notch jest szlakiem transdukcji komórkowej, który odgrywa rolę w różnicowaniu komórek oraz komunikacji międzykomórkowej [103]. Szlak ten uczestniczy w regulacji genów kontrolujących procesy różnicowania komórek, w tym komórek ośrodkowego układu nerwo-

wego [104]. U ssaków aktywacja szlaku sygnałowego Notch jest wyzwalana w wyniku ligacji receptorów Notch1-4 z ich ligandami (Delta i Jagged) [105,106]. Prowadzi to do proteolitycznego rozszczepienia Notch i uwolnienia domeny wewnątrzkomórkowej Notch (NICD, ang. *Notch intracellular domain*) [105]. NICD wnika do jądra komórkowego i przylącza się do białka wiążącego DNA - Rbp-j (ang. *recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region*). Ta interakcja przyczynia się do utworzenia kompleksu aktywującego transkrypcję, który reguluje ekspresję genów docelowych Notch [103]. Sygnalizacja Notch odgrywa istotną rolę w procesie starzenia się organizmu [107]. Aktywność Notch została powiązana z rozwojem nowotworów takich jak: białaczka limfoblastyczna, kostniakomięsak, nowotwór piersi, prostaty, trzustki czy szyjki macicy [108,109]. Badania Maniati i wsp. (2011) sugerują, że jedna ze składowych klasycznej drogi aktywacji szlaku NF- $\kappa$ B - kinaza inhibitora  $\kappa$ B (IKK2, ang. *inhibitor of  $\kappa$ B kinase 2*), działa synergistycznie z sygnalizacją Notch, wzmacniając ekspresję genów docelowych szlaku Notch. W efekcie promuje to hamowanie uwalniania czynników przeciwzapalnych oraz karcynogenezę w trzustce myszy [105]. Notch może przyczyniać się do niektórych związanych z wiekiem chorób naczyniowych, charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym [110]. Badania na gryzoniach pokazują, że szlak Notch reguluje aktywność kardiomiocytów, fibroblastów i komórek progenitorowych serca, a zatem może brać udział w powstawaniu chorób serca związanych z zaawansowanym wiekiem, zwłaszcza niewydolności mięśnia sercowego [105,111]. W mezenchymalnych komórkach macierzystych (MSC, ang. *mesenchymal stem cells*) nie obserwowano istotnych różnic w ekspresji ligandów i receptorów Notch między młodymi (5-miesięcznymi) i starymi (25-miesięcznymi) myszami. MSC starych myszy wykazywały zmniejszoną ekspresję genów docelowych Notch: Hey 1, Hey L i Hey 2, jednak w pełni reagowały na stymulację ligandem Jagged-1 (Ryc. 4) [112].

#### SZLAK SYGNAŁOWY TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  jest plejotropową cytokiną, która bierze udział w regulacji wielu procesów komórkowych, takich jak wzrost i różnicowanie się komórek, wejście na szlak apoptozy czy zachowanie prawidłowej homeostazy komórkowej. Ponadto, TGF- $\beta$  wpływa na syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej czy gojenie się ran [113]. Potencjalna rola TGF- $\beta$ 1 w starzeniu się i długowieczności została zasugerowana w wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* [9]. Osteoporoza charakteryzuje się nadmierną łamliwością kości wynikającą z utraty masy kostnej i zmienionej mikroarchitektury kości. Wiadomo, że utrata masy kostnej występuje najczęściej podczas starzenia się lub po okresie menopauzy u kobiet. TGF- $\beta$  i FGF są ważnymi czynnikami sprzyjającymi proliferacji komórek osteoprogenitorowych w osteogenezie. Zmniejszoną ekspresję TGF- $\beta$  w kościach stwierdzono w kilku zwierzęcych modelach osteopenii. Ponadto zauważono, że zarówno FGF, jak i TGF- $\beta$  wywierają działanie anaboliczne na tworzenie się kości w modelach zwierzęcych i redukują utratę masy kostnej w modelach eksperymentalnych osteoporozy. Manipulacje genetyczne TGF- $\beta$  i jego receptorów u myszy oraz mutacje lub polimorfizm genu

TGF- $\beta$ 1 sugerują, że sygnalizacja TGF- $\beta$  przyczynia się do kontroli osteogenezy i masy kostnej *in vivo* [114].

Gunin i Golubtzova (2019) oceniali poziom TGF- $\beta$  w mikronaczyniach skóry właściwej oraz fibroblastach od 20 tygodnia ciąży do 85 roku życia. Poziom TGF- $\beta$  w mikronaczyniach ulegał znacznemu obniżeniu od 41 roku życia, czemu towarzyszyło zależne od wieku zmniejszenie liczby tych naczyń w skórze właściwej. Ponadto, wzrost poziomu TGF- $\beta$  w fibroblastach korelował ze związanym z wiekiem obniżeniem liczby fibroblastów i ich proliferacji [115]. Wzrost ekspresji genu TGF- $\beta$ 1 zaobserwowano w badaniu ludzkich fibroblastów, które charakteryzują się SASP po ekspozycji na stres oksydacyjny [116]. Zauważono, że zmienność genu TGF- $\beta$ 1 może wpływać na długowieczność, odgrywając rolę w zapaleniu starczym. Carrieri i wsp. (2004) badali polimorfizmy genu TGF- $\beta$ 1: G/A 800; C/T 509; T/C 869 i G/C 915 u 419 osób, w tym 172 stułatków i 247 z młodszej grupy wiekowej, stanowiącej kontrolę. Autorzy zauważyli, że poziom TGF- $\beta$ 1 w osoczu był znacząco wyższy w grupie osób starszych, jednak nie obserwowali związku z genotypami TGF- $\beta$ 1. Ponadto, wyniki sugerują, że polimorfizm G/C 915 genu TGF- $\beta$ 1, w tej populacji jest związany z długowiecznością [116]. Inne badania pokazują, że u ludzi po dziewiątej dekadzie życia, poziom TGF- $\beta$ 1 jest podwyższony, co dodatnio koreluje z wskaźnikiem zachorowalności na chorobę Alzheimera. Proponuje się hipotezę, że powodem, dla którego zaawansowany wiek jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, jest postępujący wraz z wiekiem spadek liczby receptorów TGF- $\beta$  w mózgu, a w konsekwencji spadek neurotroficznej aktywności TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2, pomimo ich podwyższonego poziomu [117]. Do podobnych wniosków doszli Halper i wsp. (2015) w badaniu na grupach kobiet w przedziałach wiekowych 22-28 lat i 65-92 lat, u których oceniano, czy sygnalizacja TGF- $\beta$  w PBMC zmienia się wraz z wiekiem. Stężenie TGF- $\beta$  w surowicy i poziom ekspresji mRNA w PBMC nie różnił się pomiędzy obiema grupami. Poziomy receptorów TGF- $\beta$  typu I i TGF- $\beta$  typu II obniżyły się wraz z wiekiem. Wyniki sugerują, że wiek wpływa na sygnalizację TGF- $\beta$  poprzez modulację ekspresji ich receptorów [118].

## SZLAK SYGNAŁOWY RAS

Układ renina – angiotensyna (RAS, ang. *renin-angiotensin system*) odpowiada za utrzymanie prawidłowej gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu, skurcz naczyń krwionośnych oraz regulację ciśnienia krwi [119,120]. Zmiany w aktywności oraz odpowiedzi ze strony układu RAS zachodzą wraz z wiekiem. Ostatnie badania potwierdzają udział RAS, a w głównej mierze angiotensyny II (Ang II) w regulacji stanu zapalnego, zaburzeniach autoimmunologicznych oraz starzeniu się [121]. Ang II wykazuje swoje działanie farmakologiczne poprzez dwa receptory dla angiotensyny typu 1 oraz 2 (AT1, AT2) [119]. Efekt prozapalny wywołany aktywacją systemu RAS jest głównie modulowany przez wiązanie się Arg II do receptora AT1. Aktywacja receptora AT1 wiąże się ze zwiększonym stanem zapalnym poprzez indukcję ekspresji cytokin, chemokin, cząstek adhezyjnych komórek związaną z aktywacją m.in. szlaku NF- $\kappa$ B, szlaków sygnałowych związanych z małymi białkami G, szlaku sygnałowego endoteliny 1 czy sygnalizację redoks

[122]. Ang II może regulować szlaki sygnałowe m.in. szlak MAPK, szlak JAK/STAT (ang. *Janus kinase-signal transducers and activators of transcription*), szlak PI3K-AKT (*phosphatidylinositol 3-kinase – AKT*), indukując aktywację czynników transkrypcyjnych c-Fos, c-Jun i c-Myc [122].

Układ RAS w znacznym stopniu jest zaangażowany w regulację szlaku sygnalizacyjnego białek Ras, głównie poprzez wzrost produkcji ROS indukowanej Ang II [122,123]. Białka Ras należą do rodziny małych białek G, które pełnią rolę w transdukcji sygnału poprzez powierzchniowe receptory o aktywności kinazy tyrozynowej w odpowiedzi na różne czynniki zewnątrzkomórkowe tj.: czynniki wzrostu, hormony, cytokiny. Białka Ras są zaangażowane w regulację proliferacji, różnicowania, apoptozy, starzenia się oraz metabolizm komórek [123]. Zwraca się uwagę na rolę szlaku sygnalizacji Ras w rozwoju zapalenia starczego [9]. Aktywacja szlaku sygnalizacji Ras indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1, co jest cechą charakterystyczną komórek starzejących się. Ponadto, aktywacja Ras wiąże się ze zwiększoną produkcją czynników prozapalnych [123]. Rola sygnalizacji Ras w starzeniu się została potwierdzona w kilku badaniach eksperymentalnych [123,124-127].

Minamino i wsp. (2003) wprowadzili aktywny allel genu H-rasV12 do pierwotnych hodowli ludzkich komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC, ang. *vascular smooth muscle cell*) pozyskanych z aorty. Obserwowana aktywacja Ras promowała starzenie komórkowe, zatrzymanie cyklu komórkowego oraz wzrost ekspresji cytokin i chemokin prozapalnych (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP, który był związany z aktywacją kinazy ERK (ang. *extracellular signal-regulated kinase*). Badania te wspomniani autorzy potwierdzili w warunkach *in vivo*. U szczurów transgenicznych, poddanych transfekcji H-rasV12, zaobserwowano indukcję starzenia się komórek VSMC oraz zwiększony stan zapalny. Wnioskuje się, że aktywacja szlaku Ras związana jest z rozwojem miażdżycy poprzez indukowanie starzenia się komórek VSMC (Ryc. 4) [128].

## REGULACJA AKTYWNOŚCI SIRTUIN

Sirtuiny (SIRT, ang. *sirtuins*) u ssaków lub Sir2 (ang. *silent information regulator 2*) u organizmów niższych to rodzina białek o aktywności deacetylazy lub ADP-rybozylotransferazy zależnych od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD). U ssaków, opisano siedem białek należących do rodziny sirtuin (SIRT1-7), które zlokalizowane są w cytoplazmie (SIRT1, 2), jądrze komórkowym (SIRT1, 2, 6, 7) lub mitochondriach (SIRT3, 4, 5) [129]. Sirtuiny wykazują działanie protekcyjne w procesie starzenia się, zapalenia starczego oraz rozwoju chorób zależnych od wieku [130].

Sirtuiny zaangażowane są w takie procesy jak regulacja cyklu komórkowego, naprawa DNA, odpowiedź zapalna, czy apoptoza, poprzez wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych m.in. PGC-1 $\alpha$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator alpha*), NF- $\kappa$ B, p53, FoxO (ang. *forkhead box O*) i białek regulatorowych [130,131]. Zależność od NAD<sup>+</sup> wiąże aktywność enzymatyczną sirtuin ze stanem metabolicznym komórki, czyniąc je swoistymi czujnikami stresu (poprzez kontrolę komórkowego stanu

redoks) [131]. Wykazano, że wysiłek fizyczny lub restrykcje kaloryczne indukują rosnący stosunek NAD<sup>+</sup>/NADH prowadząc do ich aktywacji [132].

Ekspresja genu Sirt3 ulega osłabieniu w odpowiedzi na stymulację indukowaną podaniem LPS do hodowli komórek BV-2. Nadekspresja genu Sirt3 w modelu neuroinflamacji *in vitro* skutkuje zwiększeniem przeżywalności tych komórek oraz obniżeniem produkcji ROS (Ryc. 4) [133]. W badaniu *in vivo* porównywano wpływ naturalnej wydolności aerobowej oraz starzenia się na ekspresję sirtuin w mięśniu brzuchatym łydki szczurów. Nie zaobserwowano wpływu aktywności fizycznej ani starzenia się na ekspresję sirtuin. Jednak zauważono, że zwierzęta charakteryzujące się wrodzoną wysoką wydolnością tlenową miały zwiększoną ekspresję białka Sirt3, co również korelowało z wydłużeniem życia w porównaniu do zwierząt o mniejszej wydolności tlenowej [134]. W szczurzym modelu starzenia się, indukowanym podawaniem D-galaktozy, obserwowano nadekspresję białek pFoxO3a i pAMPK $\alpha$ 1 (ang. *5'AMP-activated protein kinase*) oraz obniżenie poziomu białek Sirt1, PGC-1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*) i SOD1 (ang. *superoxide dismutase 1*) w sercach zwierząt. Aktywność fizyczna przeciwdziała tym zmianom, skutkując zwiększeniem poziomu białek pFoxO3a, Sirt1 i PGC-1 $\alpha$  (Ryc. 4) [135]. Ekspresja białka Sirt1 w wątrobie ulega osłabieniu u starych myszy w porównaniu z młodymi, sugerując, że myszy starsze mogą być bardziej narażone na rozwój alkoholowego uszkodzenia wątroby i włóknienia wątroby [136]. Ponadto, w sercu 12-miesięcznych myszy poziom białka Sirt1 obniża się w porównaniu z grupą młodszą (1-tygodniowe, 1 i 3-miesięczne) [137].

W badaniu zdrowych mężczyzn powyżej 70 roku życia nie wykazano zależności pomiędzy obecnymi w surowicy czynnikami stymulującymi ekspresję białka SIRT1, a wiekiem czy śmiertelnością badanych, ale zauważono ujemną korelację z parametrami związanymi z żywieniem (zmniejszona masa ciała, masa tkanki tłuszczowej, poziom albumin). Pacjentów, u których wykluczono zespół słabości (ang. *frailty*) powiązano z mniejszą ekspresją białka SIRT1 [138]. Co ciekawe, badania Kumar i wsp. (2014) pokazują, że obniżone poziomy białek SIRT1 i SIRT3 w surowicy mogą służyć jako markery rozwoju zespołu słabości [139]. Ekspresja białka SIRT1 była znamiennej mniejsza w sercu kobiet, w przedziale wieku 50-68 lat, w porównaniu z grupą kobiet w wieku 17-40 lat. Zmian takich nie zaobserwowano u mężczyzn [74].

## PODSUMOWANIE

Starzenie się organizmów jest nieuchronnym, fizjologicznym procesem, prowadzącym do zmian w budowie oraz funkcji narządów i układów. Starzenie komórek układu odpornościowego określane jest mianem immunosenescencji. Rozwijające się w procesie starzenia się zapalenie o niskim nasileniu zostało określone jako zapalenie starcze. W ciągu ostatnich 20 lat przeprowadzono szereg badań na stulatkach, jak i w modelach zwierzęcych, które pokazały, że zapalenie starcze jest zjawiskiem szerszym i bardziej złożonym, niż pierwotnie przypuszczano. U podstaw zapalenia starczego leżą zmiany w odpowiedzi zapalnej, wywołanej

przez różnego rodzaju bodźce endogenne i egzogenne. Istotnym zjawiskiem przyczyniającym się do wystąpienia zapalenia starczego jest zachwianie równowagi czynników pro- i przeciwzapalnych.

Starzenie komórkowe wynika z działania czynników stresowych m.in. narastającego stresu oksydacyjnego czy uszkodzeń DNA. Wraz z wiekiem pojawiają się niekorzystne zmiany w funkcjonowaniu mitochondriów wynikające z akumulacji komórek starzejących się, co prowadzi do zmniejszonego usuwania dysfunkcyjnych mitochondriów na drodze mitofagii. Ponadto, stopniowe gromadzenie się wraz z wiekiem czynników stresowych wpływa na wydajność funkcjonowania systemu ubikwityna - proteasom. Zmniejszona aktywność proteasomu prowadzi do dysfunkcji mitochondriów i uwolnienia ROS. Zaangażowanie receptorów PRR, aktywowanych przez DAMPs lub PAMPs jest szczególnie istotne dla rozwoju zapalenia starczego. Receptory NLR tworzą wewnątrzkomórkowe kompleksy białkowe, tzw. inflamasomy, które modulują wydzielanie cytokin prozapalnych, a ich aktywacja wiąże się z indukcją starzenia komórkowego oraz obumieraniem komórek w starych tkankach. Uszkodzenia DNA na drodze pobudzenia DDR mogą prowadzić do aktywacji NF- $\kappa$ B, a w następstwie formowania inflamasomu NLRP3. Z wiekiem efektywność autofagii maleje, z czym wiąże się akumulacja dysfunkcyjnych mitochondriów, uszkodzonych białek oraz zwiększona produkcja ROS, które będą pobudzać odpowiedź zapalną poprzez receptory PRR. W regulację powyższych procesów zaangażowane są komórkowe szlaki sygnałowe, których to aktywację, w licznych badaniach klinicznych i eksperymentalnych, powiązano z regulacją starzenia się organizmów oraz modulacją odpowiedzi zapalnej. Szczególną uwagę w rozwoju zapalenia starczego przypisuje się czynnikowi transkrypcyjnemu NF- $\kappa$ B, który uczestniczy, pośrednio lub bezpośrednio, w opisanych procesach. Przedstawione procesy leżące u podstaw zapalenia starczego, wzajemnie na siebie oddziałują, sprawiając, że zjawisko rozwoju zapalenia starczego musi być rozpatrywane na wielu płaszczyznach badawczych.

## LITERATURA

1. Sikora E (2014) Starzenie i długowieczność. *Post Bioch* 60: 125-137
2. Millerand M, Berenbaum F, Jacques C (2019) Danger signals and inflammation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 37: 48-56
3. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F (2014) Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 159: 709-713
4. Feldman N, Rotter-Maskowitz A, Okun E (2015) DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies. *Ageing Res Rev* 24: 29-39
5. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A (2018) Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 14: 576-590
6. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908: 244-254
7. Franceschi C, Zaikin A, Gordleeva S, Ivanchenko M, Bonifazi F, Storci G, Bonafè M (2018) Inflammaging 2018: An update and a model. *Semin Immunol* 40: 1-5
8. Witkowski JM (2014) Mechanizmy starzenia się układu odpornościowego a niektóre choroby wieku podeszłego. *Post Bioch* 60: 233-239



9. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J, Wan W, Tai X (2016) An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res* 2016: 1-12
10. Krajewska-Włodarczyk M (2017) Modyfikacje chrzęstki stawowej w procesie starzenia. *Geriatrics* 11: 135-141
11. Madej JA (2019) Udział zapalenia starczego w procesie onkogenezy. *Med Weter* 75: 78-87
12. Costantini E, D'Angelo C, Reale M (2018) The Role of Immunosenescence in Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm* 2018: 1-12
13. Bellei B, Picardo M (2020) Premature cell senescence in human skin: dual face in chronic acquired pigmentary disorders. *Ageing Res Rev* 57: 1-24
14. Franceschi C, Campisi J (2014) Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69: 4-9
15. Drela N (2014) Immunologiczna teoria starzenia. *Post Bioch* 60: 221-232
16. Roży A (2016) Układ immunologiczny osób starszych. *Alergia* 1: 29-33
17. Frasca D, Blomberg BB (2016) Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology* 17: 7-19
18. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S (2007) Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 128: 92-105
19. Bullone M, Lavoie JP (2017) The Contribution of Oxidative Stress and Inflamm-Aging in Human and Equine Asthma. *Int J Mol Sci* 18: 1-23
20. Latz E, Duewell P (2018) NLRP3 inflammasome activation in inflammation. *Semin Immunol* 40: 61-73
21. Grzywa RH (2017) Rola receptorów NOD-podobnych (NLRs) w patogenezie chorób metabolicznych. *Post Bioch* 63: 205-209
22. van Beek AA, Van den Bossche J, Mastroberardino PG, de Winther MPJ, Leenen PJM (2019) Metabolic Alterations in Aging Macrophages: Ingredients for Inflammaging? *Trends Immunol* 40: 113-127
23. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, Morabito N, Lasco A, Gangemi S, Basile G (2016) Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 64: 111-126
24. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, Guralnik JM, Longo DL (2005) The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 105: 2294-2299
25. Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, Riesco É, Legault V, Li Q, Milot E, Dusseault-Bélanger F, Ferrucci L (2014) Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev* 139: 49-57
26. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J (2010) The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5: 99-118
27. Lopes-Paciencia S, Saint-Germain E, Rowell MC, Ruiz AF, Kalegari P, Ferbeyre G (2019) The senescence-associated secretory phenotype and its regulation. *Cytokine* 117: 15-22
28. Freund A, Patil CK, Campisi J (2011) p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype. *EMBO J* 30: 1536-1548
29. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, Yeap WH, Tan CT, Ng TP, Larbi A, Wong SC (2018) The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death Dis* 9: 1-12
30. Jones DL, Rando TA (2011) Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nat Cell Biol* 13: 506-512
31. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A (2012) Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Ageing (Albany NY)* 4: 166-175
32. Shaw AC, Panda A, Joshi SR, Qian F, Allore HG, Montgomery RR (2011) Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging. *Ageing Res Rev* 10: 346-353
33. Sebastian-Valverde M, Pasinetti GM (2020) The NLRP3 Inflammasome as a Critical Actor in the Inflammaging Process. *Cells* 9: 1-28
34. Gritsenko A, Green JP, Brough D, Lopez-Castejon G (2020) Mechanisms of NLRP3 priming in inflammaging and age related diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 55: 15-25
35. Meyers AK, Zhu X (2020) The NLRP3 Inflammasome: Metabolic Regulation and Contribution to Inflammaging. *Cells* 9: 1-22
36. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G (2019) Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med* 11: 1-16
37. Hu MY, Lin YY, Zhang BJ, Lu DL, Lu ZQ, Cai W (2019) Update of inflammasome activation in microglia/macrophage in aging and aging-related disease. *CNS Neurosci Ther* 25:1299-1307
38. Chen L, He PL, Yang J, Yang YF, Wang K, Amend B, Stenzl A, Zhang YM, Wang ZL, Xing SS, Luo X (2019) NLRP3/IL1 $\beta$  inflammasome associated with the aging bladder triggers bladder dysfunction in female rats. *Mol Med Rep* 19: 2960-2968
39. Mejias NH, Martinez CC, Stephens ME, de Rivero Vaccari JP (2018) Contribution of the inflammasome to inflammaging. *J Inflamm (Lond)* 15: 1-10
40. Picca A, Lezza AMS, Leeuwenburgh C, Pesce V, Calvani R, Landi F, Bernabei R, Marzetti E (2017) Fueling Inflamm-Aging through Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci* 18: 1-15
41. Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD (2015) Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends Mol Med* 21: 193-201
42. Romero Cabrera AJ (2016) Inflammatory Oxidative Aging: A New Theory of Aging. *MOJ Immunol* 3: 1-5
43. Yarbro JR, Emmons RS, Pence BD (2020) Macrophage Immunometabolism and Inflammaging: Roles of Mitochondrial Dysfunction, Cellular Senescence, CD38, and NAD. *Immunometabolism* 2: 1-30
44. Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, Blanco EM, Alfranca A, Cussó L, Descò M, Ibañez B, Gortazar AR, Fernández-Marcos P, Navarro MN, Hernaez B, Alcami A, Baixela F, Mittelbrunn M (2020) T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science* 368: 1371-1376
45. Pence BD, Yarbro JR (2018) Aging impairs mitochondrial respiratory capacity in classical monocytes. *Exp Gerontol* 108: 112-117
46. Tsakiri EN, Trougakos IP (2015) The amazing ubiquitin-proteasome system: structural components and implication in aging. *Int Rev Cell Mol Biol* 314: 171-237
47. Parzych KR, Klionsky DJ (2014) An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 20: 460-473
48. Franceschi C, Capri M, Garagnani P, Ostan R, Santoro A, Monti D, Salvioli S (2019) Inflammaging, W: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G (red) Handbook of Immunosenescence. Springer, Cham, str. 1599-1629
49. Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, Liang S, Shalapur S, Wong J, He F, Boassa D, Perkins G, Ali SR, McGeough MD, Ellisman MH, Seki E, Gustafsson AB, Hoffman HM, Diaz-Meco MT, Moscat J, Karin M (2016) NF- $\kappa$ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell* 164: 896-910
50. Stranks AJ, Hansen AL, Panse I, Mortensen M, Ferguson DJ, Puleston DJ, Shenderov K, Watson AS, Veldhoen M, Phadwal K, Cerundolo V, Simon AK (2015) Autophagy Controls Acquisition of Aging Features in Macrophages. *J Innate Immun* 7: 375-391
51. Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, Nicholas DA, Hasturk H, Liu J, Jiang K, Liu R, Guo Z, Deeney J, Apovian CM, Snyder-Cappione J, Hawk GS, Fleeman RM, Pihl RMF, Thompson K, Belkina AC, Cui L, Proctor EA, Kern PA, Nikolajczyk BS (2020) Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. *Cell Metab* 32: 44-55

52. Blasiak J, Pawlowska E, Szczepanska J, Kaarniranta K (2019) Interplay between Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System and Its Role in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci* 20: 1-23
53. Smith DM (2018) Could a Common Mechanism of Protein Degradation Impairment Underlie Many Neurodegenerative Diseases? *J Exp Neurosci* 12: 1-5
54. Bellavista E, Martucci M, Vasuri F, Santoro A, Mishto M, Kloss A, Capizzi E, Degiovanni A, Lanzarini C, Remondini D, Dazzi A, Pellegrini S, Cescon M, Capri M, Salvioli S, D'Errico-Grigioni A, Dahlmann B, Grazi GL, Franceschi C (2014) Lifelong maintenance of composition, function and cellular/subcellular distribution of proteasomes in human liver. *Mech Ageing Dev* 141-142: 26-34
55. Johnston-Carey HK, Pomatto LC, Davies KJ (2015) The Immunoproteasome in oxidative stress, aging, and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 51: 268-281
56. Kasacka I, Piotrowska Ż, Niezgoda M, Lewandowska A, Łebkowski W (2020) Ageing-related changes in the levels of  $\beta$ -catenin, CacyBP/SIP, galectin-3 and immunoproteasome subunit LMP7 in the heart of men. *PLoS One* 15: 1-17
57. Pickering AM, Lehr M, Miller RA (2015) Lifespan of mice and primates correlates with immunoproteasome expression. *J Clin Invest* 125: 2059-2068
58. Olivieri F, Albertini MC, Orciani M, Ceka A, Cricca M, Procopio AD, Bonafè M (2015) DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage
59. Malaquin N, Carrier-Leclerc A, Dessureault M, Rodier F (2015) DDR-mediated crosstalk between DNA-damaged cells and their microenvironment. *Front Genet* 6: 1-8
60. Bonafè M, Storci G, Franceschi C (2012) Inflamm-aging of the stem cell niche: Breast cancer as a paradigmatic example: Breakdown of the multi-shell cytokine network fuels cancer in aged people. *BioEssays* 34: 40-49
61. Watanabe K, Ikuno Y, Kakeya Y, Ikeno S, Taniura H, Kurono M, Minemori K, Katsuyama Y, Naka-Kaneda H (2019) Age-related dysfunction of the DNA damage response in intestinal stem cells. *Inflamm Regen* 39: 1-7
62. Guedj A, Geiger-Maor A, Galun E, Benyamini H, Nevo Y, Elgavish Sh, Amsalem H, Rachmilewitz J (2016) Early age decline in DNA repair capacity in the liver: in depth profile of differential gene expression. *Aging (Albany NY)* 8: 3131-3146
63. Guedj A, Volman Y, Geiger-Maor A, Bolik J, Schumacher N, Künzel S, Baines JF, Nevo Y, Elgavish S, Galun E, Amsalem H, Schmidt-Arras D, Rachmilewitz J (2020) Gut microbiota shape 'inflamm-aging' cytokines and account for age-dependent decline in DNA damage repair. *Gut* 69: 1064-1075
64. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC (2017) NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2: 1-9
65. Gupta S, Bi R, Kim C, Chiplunkar S, Yel L, Gollapudi S (2005) Role of NF-kappaB signaling pathway in increased tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of lymphocytes in aged humans. *Cell Death Differ* 12: 177-183
66. Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, Robbins PD (2011) NF- $\kappa$ B in Aging and Disease. *Aging Dis* 2: 449-465
67. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L (2017) Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol* 102: 977-988
68. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T (2008) Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev* 7: 83-105
69. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M (2015) Mechanizmy starzenia: uszkodzenie cząsteczek i zapalenie starcze. *Gerontol Pol* 23: 74-79
70. Wiśnik E, Koter-Michalak M (2015) Komórkowy szlak sygnalizacyjny zależny od jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B i jego zaburzenia w wybranych chorobach nowotworowych. *Post Biol Kom* 42: 559-572
71. Kanigur Sultuybek G, Soydas T, Yenmis G (2019) NF- $\kappa$ B as the mediator of metformin's effect on ageing and ageing-related diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 46: 413-422
72. Josephson AM, Bradaschia-Correa V, Lee S, Leclerc K, Patel KS, Munos Lopez E, Litwa HP, Neibart SS, Kadiyala M, Wong MZ, Mizrahi MM, Yim NL, Ramme AJ, Egol KA, Leucht P (2019) Age-related inflammation triggers skeletal stem/progenitor cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 6995-7004
73. Forman K, Vara E, García C, Kireev R, Cuesta S, Acuña-Castroviejo D, Tresguerres JA (2016) Influence of aging and growth hormone on different members of the NFkB family and Ikb expression in the heart from a murine model of senescence-accelerated aging. *Exp Gerontol* 73: 114-120
74. Barcena de Arellano ML, Pozdniakova S, Kühl AA, Baczkó I, Ladilov Y, Regitz-Zagrosek V (2019) Sex differences in the aging human heart: decreased sirtuins, pro-inflammatory shift and reduced anti-oxidative defense. *Aging (Albany NY)* 11: 1918-1933
75. Piber D, Olmstead R, Cho JH, Witarama T, Perez C, Dietz N, Seaman TE, Breen EC, Cole SW, Irwin MR (2019) Inflammaging: Age and Systemic, Cellular, and Nuclear Inflammatory Biology in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 74: 1716-1724
76. Bektas A, Zhang Y, Wood WH 3rd, Becker KG, Madara K, Ferrucci L, Sen R (2013) Age-associated alterations in inducible gene transcription in human CD4+ T lymphocytes. *Aging (Albany NY)* 5: 18-36
77. Saxton RA, Sabatini DM (2017) mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell* 168: 960-976
78. Li M, Zhou Y, Chen C, Yang T, Zhou S, Chen S, Wu Y, Cui Y (2019) Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 14: 1-9
79. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M (2013) mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 493: 338-345
80. Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, Kovacs AL, Orosz L, Müller F (2003) Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature*. 426: 1-2
81. Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S (2004) Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Curr Biol* 14: 885-890
82. Anisimov VN, Zabezhinski MA, Popovich IG, Piskunova TS, Semenchenko AV, Tyndyk ML, Yurova MN, Antoch MP, Blagosklonny MV (2010) Rapamycin extends maximal lifespan in cancer-prone mice. *Am J Pathol* 176: 2092-2097
83. Wu JJ, Liu J, Chen EB, Wang JJ, Cao L, Narayan N, Fergusson MM, Rovira II, Allen M, Springer DA, Lago CU, Zhang S, DuBois W, Ward T, deCabo R, Gavrilova O, Mock B, Finkel T (2013) Increased mammalian lifespan and a segmental and tissue-specific slowing of aging after genetic reduction of mTOR expression. *Cell Rep* 4: 913-920
84. Hurez V, Dao V, Liu A, Pandeswara S, Gelfond J, Sun L, Bergman M, Orihuela CJ, Galvan V, Padrón Á, Drerup J, Liu Y, Hasty P, Sharp ZD, Curiel TJ (2015) Chronic mTOR inhibition in mice with rapamycin alters T, B, myeloid, and innate lymphoid cells and gut flora and prolongs life of immune-deficient mice. *Aging Cell* 14: 945-956
85. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, LeTexier NJ, Huang HZ, Sutlief E, Tung H, Vizzini N, Chen B, Smith K, Meza D, Yajima M, Beyer RP, Kerr KF, Davis DJ, Gillespie CH, Snyder JM, Treuting PM, Kaeberlein M (2016) Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife* 5: 1-17
86. Xue QL, Yang H, Li HF, Abadir PM, Burks TN, Koch LG, Britton SL, Carlson J, Chen L, Walston JD, Leng SX (2016) Rapamycin increases grip strength and attenuates age-related decline in maximal running distance in old low capacity runner rats. *Aging (Albany NY)* 8: 769-776
87. Correia-Melo C, Birch J, Fielder E, Rahmatika D, Taylor J, Chapman J, Lagnado A, Carroll BM, Miwa S, Richardson G, Jurk D, Oakley F, Mann J, Mann DA, Korolchuk VI, Passos JF (2019) Rapamycin improves healthspan but not inflammaging in *nfkB1<sup>-/-</sup>* mice. *Aging Cell* 18: 1-11
88. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, Valiante NM, Praestgaard J, Huang B, Lonetto MA, Maecker HT, Kovarik J, Carson S, Glass DJ,

- Klickstein LB (2014) mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 6: 1-7
89. Quicke KM, Diamond MS, Suthar MS (2017) Negative regulators of the RIG-I-like receptor signaling pathway. *Eur J Immunol* 47: 615-628
  90. Barik S (2016) What Really Rigs Up RIG-I? *J Innate Immun* 8: 429-436
  91. Xu XX, Wan H, Nie L, Shao T, Xiang LX, Shao JZ (2018) RIG-I: a multifunctional protein beyond a pattern recognition receptor. *Protein Cell* 9: 246-253
  92. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J (2011) Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol* 13: 254-262
  93. Masuda H, Chikuda H, Suga T, Kawaguchi H, Kuro-o M (2005) Regulation of multiple ageing-like phenotypes by inducible klotho gene expression in klotho mutant mice. *Mech Ageing Dev* 126: 1274-1283
  94. Sahu A, Mamiya H, Shinde SN, Cheikhi A, Winter LL, Vo NV, Stolz D, Roginskaya V, Tang WY, St Croix C, Sanders LH, Franti M, Van Houten B, Rando TA, Barchowsky A, Ambrosio F (2018) Age-related declines in  $\alpha$ -Klotho drive progenitor cell mitochondrial dysfunction and impaired muscle regeneration. *Nat Commun* 9: 1-14
  95. Kuro-O M (2019) The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 15: 27-44
  96. Kawarazaki W, Mizuno R, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Ueda K, Kawakami-Mori F, Oba S, Marumo T, Fujita T (2020) Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency. *J Clin Invest* 130: 4152-4166
  97. Dubal DB, Zhu L, Sanchez PE, Worden K, Broestl L, Johnson E, Ho K, Yu GQ, Kim D, Betourne A, Kuro-O M, Masliah E, Abraham CR, Mucke L (2015) Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. *J Neurosci* 35: 2358-2371
  98. Hui H, Zhai Y, Ao L, Cleveland JC Jr, Liu H, Fullerton DA, Meng X (2017) Klotho suppresses the inflammatory responses and ameliorates cardiac dysfunction in aging endotoxemic mice. *Oncotarget* 8: 15663-15676
  99. Massó A, Sánchez A, Bosch A, Giménez-Llort L, Chillón M (2018) Secreted  $\alpha$ Klotho isoform protects against age-dependent memory deficits. *Mol Psychiatry* 23: 1937-1947
  100. Zeng Y, Wang PH, Zhang M, Du JR (2016) Aging-related renal injury and inflammation are associated with downregulation of Klotho and induction of RIG-I/NF- $\kappa$ B signaling pathway in senescence-accelerated mice. *Aging Clin Exp Res* 28: 69-76
  101. Zhu L, Stein LR, Kim D, Ho K, Yu GQ, Zhan L, Larsson TE, Mucke L (2018) Klotho controls the brain-immune system interface in the choroid plexus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115: 11388-11396
  102. Molony RD, Nguyen JT, Kong Y, Montgomery RR, Shaw AC, Iwasaki A (2017) Aging impairs both primary and secondary RIG-I signaling for interferon induction in human monocytes. *Sci Signal* 10: 1-12
  103. Bray SJ (2006) Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7: 678-689
  104. Louvi A, Artavanis-Tsakonas S (2006) Notch signalling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* 7: 93-102
  105. Maniati E, Bossard M, Cook N, Candido JB, Emami-Shahri N, Nedospasov SA, Balkwill FR, Tuveson DA, Hagemann T (2011) Crosstalk between the canonical NF- $\kappa$ B and Notch signaling pathways inhibits Ppary expression and promotes pancreatic cancer progression in mice. *J Clin Invest* 121: 4685-4699
  106. Rizzo P, Bollini S, Bertero E, Ferrari R, Ameri P (2018) Beyond cardiomyocyte loss: Role of Notch in cardiac aging. *J Cell Physiol* 233: 5670-5683
  107. Quillard T, Charreau B (2013) Impact of notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci* 14: 6863-6888
  108. Zanotti S, Canalis E (2016) Notch Signaling and the Skeleton. *Endocr Rev* 37: 223-253
  109. Li L, Tang P, Li S, Qin X, Yang H, Wu C, Liu Y (2017) Notch signaling pathway networks in cancer metastasis: a new target for cancer therapy. *Med Oncol* 34: 1-10
  110. Shang Y, Smith S, Hu X (2016) Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease. *Protein Cell* 7: 159-174
  111. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA (2005) Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433: 760-764
  112. Mutyaba PL, Belkin NS, Lopas L, Gray CF, Dopkin D, Hankenson KD, Ahn J (2014) Notch signaling in mesenchymal stem cells harvested from geriatric mice. *J Orthop Trauma* 28: 20-23
  113. Tominaga K, Suzuki HI (2019) TGF- $\beta$  Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *Int J Mol Sci* 20: 1-18
  114. Fromigüé O, Modrowski D, Marie PJ (2004) Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for fibroblast growth factor and transforming growth factor beta. *Curr Pharm Des* 10: 2593-2603
  115. Gunin AG, Golubtzova NN (2019) Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in human skin in the process of aging. *Adv Gerontol* 32: 12-19
  116. Carrieri G, Marzi E, Olivieri F, Marchegiani F, Cavallone L, Cardelli M, Giovagnetti S, Stecconi R, Molendini C, Trapassi C, De Benedictis G, Kletsas D, Franceschi C (2004) The G/C915 polymorphism of transforming growth factor beta1 is associated with human longevity: a study in Italian centenarians. *Aging Cell* 3: 443-448
  117. Fessel J (2019) Ineffective levels of transforming growth factors and their receptor account for old age being a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 5: 899-905
  118. Halper B, Hofmann M, Oesen S, Franzke B, Stuparits P, Vidotto C, Tschan H, Bachl N, Strasser EM, Quittan M, Wagner KH, Wessner B (2015) Influence of age and physical fitness on miRNA-21, TGF- $\beta$  and its receptors in leukocytes of healthy women. *Exerc Immunol Rev* 21: 154-163
  119. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G (2010) Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med* 2: 247-257
  120. Chaszczewska-Markowska M, Sagan M, Bogunia-Kubik K (2016) Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – fizjologia i molekularne mechanizmy funkcjonowania. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 70: 917-927
  121. Yoon HE, Choi BS (2014) The renin-angiotensin system and aging in the kidney. *Korean J Intern Med* 29: 291-295
  122. Capettini LS, Montecucco F, Mach F, Stergiopoulos N, Santos RA, da Silva RF (2012) Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging. *Curr Pharm Des* 18: 963-970
  123. Slack C (2017) Ras signaling in aging and metabolic regulation. *Nutr Healthy Aging* 4: 195-205
  124. Case ME, Griffith J, Dong W, Tigner IL, Gaines K, Jiang JC, Jazwinski SM, Arnold J; Georgia Centenarian Study (2014) The aging biological clock in *Neurospora crassa*. *Ecol Evol* 4: 3494-3507
  125. Slack C, Alic N, Foley A, Cabecinha M, Hoddinott MP, Partridge L (2015) The Ras-Erk-ETS-Signaling Pathway Is a Drug Target for Longevity. *Cell* 162: 72-83
  126. Huang K, Chen W, Zhu F, Li PW, Kapahi P, Bai H (2019) RiboTag translomic profiling of *Drosophila* oenocytes under aging and induced oxidative stress. *BMC Genomics* 20: 1-19
  127. Basisty N, Kale A, Jeon OH, Kuehnemann C, Payne T, Rao C, Holtz A, Shah S, Sharma V, Ferrucci L, Campisi J, Schilling B (2020) A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol* 18: 1-26
  128. Minamino T, Yoshida T, Tateno K, Miyauchi H, Zou Y, Toko H, Komuro I (2003) Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in human atherosclerosis. *Circulation* 108: 2264-2269
  129. Kida Y, Goligorsky MS (2016) Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can J Cardiol* 32: 634-641
  130. Wątroba M, Szukiewicz D (2016) The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci* 61: 52-62
  131. van de Ven RAH, Santos D, Haigis MC (2017) Mitochondrial Sirtuins and Molecular Mechanisms of Aging. *Trends Mol Med* 23: 320-331



132. Frydzińska Z, Owczarek A, Winiarska K (2019) Sirtuiny i ich rola w regulacji metabolizmu. *Post Bioch* 65: 1-10
133. Zhou D, Jiang Y (2019) Sirtuin 3 attenuates neuroinflammation-induced apoptosis in BV-2 microglia. *Aging (Albany NY)* 11: 9075-9089
134. Karvinen S, Silvennoinen M, Vainio P, Sistonen L, Koch LG, Britton SL, Kainulainen H (2016) Effects of intrinsic aerobic capacity, aging and voluntary running on skeletal muscle sirtuins and heat shock proteins. *Exp Gerontol* 79: 46-54
135. Chen WK, Tsai YL, Shibu MA, Shen CY, Chang-Lee SN, Chen RJ, Yao CH, Ban B, Kuo WW, Huang CY (2018) Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in D-galactose induced-aging rats. *Aging (Albany NY)* 10: 4166-4174
136. Ramirez T, Li YM, Yin S, Xu MJ, Feng D, Zhou Z, Zang M, Mukhopadhyay P, Varga ZV, Pacher P, Gao B, Wang H (2017) Aging aggravates alcoholic liver injury and fibrosis in mice by downregulating sirtuin 1 expression. *J Hepatol* 66: 601-609
137. Lu TM, Tsai JY, Chen YC, Huang CY, Hsu HL, Weng CF, Shih CC, Hsu CP (2014) Downregulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure. *J Biomed Sci* 21: 1-9
138. Razi S, Cogger VC, Kennerson M, Benson VL, McMahon AC, Blyth FM, Handelsman DJ, Seibel MJ, Hirani V, Naganathan V, Waite L, de Cabo R, Cumming RG, Le Couteur DG (2017) SIRT1 Polymorphisms and Serum-Induced SIRT1 Protein Expression in Aging and Frailty: The CHAMP Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72: 870-876
139. Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, Singh AP, Sahu V, Dwivedi S, Dey AB, Dey S (2014) Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell* 13: 975-980

## Inflammaging - contributing mechanisms and cellular signaling pathways

Konstancja Grabowska<sup>1,2</sup>, Marta Nowacka-Chmielewska<sup>2,3✉</sup>, Daniela Liśkiewicz<sup>2,3</sup>, Jarosław Barski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department for Experimental Medicine, Medical University of Silesia in Katowice

<sup>2</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Medical University of Silesia in Katowice

<sup>3</sup>Laboratory of Molecular Biology, The Jerzy Kukuczka Academy of Physical Education in Katowice

✉corresponding author: [m.nowacka@awf.katowice.pl](mailto:m.nowacka@awf.katowice.pl)

Key words: inflammaging, aging, cell senescence, NF-κB, inflammasom

### ABSTRACT

Aging is a multifunctional process which is characterized by many changes on molecular, cellular and tissue levels. The chronic, sterile and low-grade inflammation process that occurs during aging is referred to as 'inflammaging'. Inflammaging is mentioned as a risk factor for the onset and progression of chronic diseases, not only age-related. Inflammaging contributes to increased morbidity and mortality in elderly individuals, and also affects the lifespan and quality of life. Cell senescence and disturbances in the regulation of inflammasome activation, mitochondrial function, autophagy and mitophagy, ubiquitin-proteasome system and the response to DNA damage contribute to the development of inflammaging. The above processes interact with each other and are modulated by signaling pathways involved in the regulation of the inflammatory response, i.e. NF-κB, mTOR, RIG-I, Notch, TGF-β, Ras pathways, and regulation of sirtuin activity. The aim of the study is to present the processes and signaling pathways underlying inflammaging, including clinical and experimental studies.

