

# Zmiany w mikrobiocie jelit, układzie odpornościowym i pokarmowym zachodzące wraz z wiekiem – wzajemne zależności i potencjalne interakcje

## Changes in gut microbiota, immune and digestive systems in the elderly – mutual interactions and potential implications

Barbara Macura, Aneta Kiecka, Marian Szczepanik

Katedra Nauk Biomedycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

### Streszczenie

Rola prawidłowej mikrobioty jelit w utrzymaniu zdrowia jest powszechnie uznana. Obecnie wiadomo, że wraz z wiekiem dochodzi do zmian w składzie mikrobioty jelit. Stan ten, zwany dysbiozą, może być czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zaburzeń w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego oraz niektórych chorób, takich jak na przykład reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba Parkinsona. Celem pracy jest próba przedstawienia wzajemnych zależności pomiędzy starzejącym się układem pokarmowym, starzejącym się układem immunologicznym (również starzejącymi się komórkami układu odpornościowego związanego z błoną śluzową jelita), rozwojem starczego stanu zapalnego i stanem mikrobioty jelit. Te wielokierunkowe procesy biologiczne skutkują powstaniem określonego obrazu klinicznego. Wiedza ta umożliwi w przyszłości skuteczniejsze leczenie chorób typowych dla wieku podeszłego. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 32-41) doi: 10.53139/GP.20223008

**Słowa kluczowe:** mikrobiota jelit, układ odpornościowy, przewód pokarmowy, starzenie się

### Abstract

The role of gut microbiota in human health is well-known. However, the composition of gut microbiota changes with age. This state, called dysbiosis, may favor the occurrence of digestive tract disturbances or age-related disorders, such as rheumatoid arthritis or Parkinson's disease. The aim of the current review is to show causal link between the digestive tract aging, aging of the immune system (including aging of gut-associated lymphoid tissue), inflammation and gut microbiota status. The clinical picture is an effect of these multidirectional biological processes. This knowledge has important implications regarding effective treatment of age-related disorders in the future. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 32-41) doi: 10.53139/GP.20223008

**Keywords:** gut microbiota, immune system, digestive tract, ageing.

### Wstęp

Starzenie jest wynikiem stopniowo osłabiającej się zdolności organizmu do zachowania homeostazy. Pogłębiające się zmiany biochemiczne, zachodzące w starzejącym organizmie, stopniowo zawężają zdolności adaptacyjne ustroju. W młodości narządy dysponują dużą rezerwą czynnościową, natomiast w starości poszczególne narządy osiągają granice wydolności i nawet niewielkie zaburzenie może spowodować przekroczenie możliwości kompensacyjnych organizmu. Zmiany te dotyczą

wszystkich narządów i układów w organizmie człowieka. W ciągu ostatnich lat zaobserwowano, że u osób starszych obserwuje się również zmiany w składzie mikrobioty jelit, które często prowadzą do stanu dysbiozy [1,2].

Wpływ mikrobioty jelit na funkcjonowanie układu pokarmowego, nerwowego oraz immunologicznego, a także szeroko pojęty stan metaboliczny, zarówno u osób młodych, jak i seniorów, znajduje się obecnie w centrum zainteresowania wielu ośrodków naukowych. Układ pokarmowy wraz z funkcjonującymi w jego ob-

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Barbara Macura; Katedra Nauk Biomedycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum; ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków ☎ (+48 12) 422 99 49 ✉ barbara.macura@uj.edu.pl

rębie komórkami układu odpornościowego i mikrobiotą jelit tworzy anatomicznie i czynnościowo powiązaną sieć wzajemnych interakcji, która wraz z wiekiem ulega pewnym modyfikacjom. Zmiany te mogą stanowić sprzyjające podłoże dla rozwoju wielu chorób, charakterystycznych dla wieku podeszłego. Niejasne pozostają jednak przyczyny, które wywołują zmiany w składzie mikrobioty u osób starszych. Celem niniejszej pracy jest próba nakreślenia istniejących zależności pomiędzy starzejącym się układem pokarmowym i immunologicznym a stanem mikrobioty jelit.

### Fizjologiczne starzenie się przewodu pokarmowego

Z wiekiem dochodzi do fizjologicznych zmian czynnościowych i funkcjonalnych w obrębie układu pokarmowego.

Charakterystyczny jest spadek odczuwania głodu i apetytu, wzrost uczucia sytości, a także spadek odczuwania smaku i zapachu, a co za tym idzie spadek przyjemności ze spożywania posiłków. Dodatkowo pojawiają się zmiany w obrębie jamy ustnej, takie jak spadek wydzielania śliny (ksero stomia), ubytki w uzębieniu, a także zaburzenia żucia i polykania. Ograniczenie możliwości trawienia i wchłaniania wynikają z osłabienia produkcji kwasu solnego w żołądku oraz jelitowych i trzustkowych enzymów trawiennych, spłaszczenia kosmków jelitowych oraz gorszego ukrwienia jelit. Innymi cechami charakterystycznymi starzejącego się przewodu pokarmowego są osłabienie motoryki przewodu pokarmowego, zmniejszenie procesów syntezy i detoksykacji w wątrobie oraz osłabienie siły mięśni zwieraczy odbytu. Brak apetytu może być również wynikiem niepożądanego działania przyjmowanych leków lub zaburzeń o podłożu neurologicznym, takich jak zespoły depresyjne i otępienne. Ponadto niepełnosprawność osoby starszej może być przyczyną problemów z pozyskaniem, przygotowaniem i przyjmowaniem pełnowartościowego, urozmaiconego pożywienia, dlatego też czasem potrzebna jest pomoc opiekuna, na przykład w przygotowywaniu i przyjmowaniu posiłków. Również niski status socjoekonomiczny może wpływać na ilość i jakość spożywanych posiłków [2].

Omawiając starzenie się przewodu pokarmowego należy szczególną uwagę zwrócić na zachodzące zmiany na poziomie komórkowym i molekularnym w obrębie kosmków jelitowych. Enterocyty to komórki wchodzące w skład kosmków jelitowych, które są odpowiedzialne za absorpcję substancji odżywczych, a równocześnie stanowią barierę jelitową. W procesie starzenia dochodzi do wzrostu proliferacji i apoptozy tych komórek, wzro-

stu ekspresji  $\square$ -defensyny, angiogeniny oraz białka podobnego do rezystyny w jelicie cienkim. Obserwuje się również zmniejszenie produkcji IL-8, co powoduje osłabioną odpowiedź na infekcje bakteryjne. W przypadku komórek kubkowych, produkujących śluz, widoczne jest zwiększenie liczby tych komórek w jelicie cienkim, a zmniejszenie w jelicie grubym, co powoduje zmiany w grubości warstwy śluzu powlekającego powierzchnię jelit, co zwiększa ryzyko zakażeń. Liczebność komórek enteroendokrynych, które uczestniczą w trawieniu poprzez wydzielanie m. in. cholecystokininy oraz peptydów podobnych do glukagonu, również ulega zmianie. Dochodzi do zwiększenia liczby i aktywności komórek K oraz zwiększenia liczby komórek enterochromatofilnych, zaangażowanych w wydzielanie serotoniny. Z kolei komórki macierzyste, odpowiedzialne za odnowę warstwy nabłonkowej bariery jelitowej wykazują osłabioną zdolność odnowy komórkowej składowych bariery jelitowej, gdyż cechuje je zmniejszona żywotność i proapoptotyczny fenotyp [3]. Zmiany zachodzące w komórkach prowadzą ostatecznie do spłaszczenia kosmków jelitowych.

Wraz z wiekiem dochodzi również do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej, co powoduje wzrost ryzyka szkodliwego wpływu substancji egzogennych oraz drobnoustrojów i rozwój reakcji zapalnej. Spadek wrażliwości jelita na bodźce mechaniczne doprowadza do zaburzonej reakcji na rozwijającą się patologię w świetle jelit, na przykład na stan zapalny, a stres oksydacyjny powoduje przyspieszoną degenerację komórek [3].

### Komórki układu odpornościowego w przewodzie pokarmowym

Układ immunologiczny jelita GALT (gut-associated lymphoid tissue) to część układu immunologicznego, związana z błoną śluzową przewodu pokarmowego [4].

Komórki układu immunologicznego w jelicie są rozproszone w obrębie nabłonka jelita IEC (intestinal epithelial cell) i są to tzw. limfocyty śród nabłonkowe IEL (intraepithelial lymphocytes) lub blaszki właściwej śluzówki LP (lamina propria) albo tworzą zorganizowane struktury, jakimi są samodzielne grudki chłonne ILF (isolated lymphoid follicles), kępkę Peyera PP (Peyer patches) oraz węzły chłonne krezkowe MLN (mesenteric lymph nodes) [4].

Starzejący się układ odpornościowy przewodu pokarmowego, podobnie jak cały starzejący się układ odpornościowy, charakteryzuje się zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych i osłabioną odpowiedzią humoralną. Obserwuje się m.in. zwiększenie produkcji oraz

podwyższony poziom IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 oraz TNF- $\alpha$  we krwi [3].

Liczba dojrzałych komórek M, występujących w kępkach Peyera, spada wraz wiekiem. Funkcja tych komórek ulega upośledzeniu pod wpływem starzenia się, co przejawia się m.in. znacznym obniżeniem produkcji przeciwciał przeciwko antygenom pochłoniętym przez komórki M, zahamowaniem proliferacji limfocytów T i osłabieniem produkcji cytokin przez komórki T. Inne zmiany w obrębie komórek odpornościowego układu GALT to zaburzenia migracji limfocytów T do kępek Peyera w jelicie, zahamowanie wędrówki limfoblastów z kępek Peyera w kierunku błony śluzowej oraz upośledzenie funkcji komórek dendrytycznych (DCs) [3].

Komórki Panetha, zlokalizowane w dolnych częściach krypt jelitowych, uczestniczą w reakcji obronnej organizmu, zawierają lizozym,  $\alpha$ -defenzyny, IgA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , RegIII oraz biorą udział w fagocytozie [5]. Podczas starzenia dochodzi do zmniejszenia ekspresji lizozymu (uznawanego za marker komórek Panetha) w jelicie cienkim oraz zwiększonej produkcji białka Notum, będącego inhibitorem zdolności regeneracyjnych nabłonka jelitowego [3].

Badania na myszach pokazują, że GALT wykazuje podobne, związane z wiekiem zmiany w składzie komórkowym oraz spadek funkcji, jak ma to miejsce w pozostałych częściach układu odpornościowego. Następuje spadek naiwnych komórek T i B, które są zastępowane głównie przez komórki pamięci [6]. W starzejącym się układzie GALT następuje także ilościowy spadek DCs, co prowadzi do upośledzonego pobudzania komórek T [7].

Zmiany w obrębie układu immunologicznego w przewodzie pokarmowym nie tylko mogą ułatwiać rozwój chorób oraz przyczyniać się do zwiększenia ryzyka nawracających zakażeń, występujących u pacjentów w podeszłym wieku. Upośledzone mechanizmy odpornościowe przyczyniają się również do zmiany składu mikrobioty jelitowej.

### Przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu

Charakterystyczną cechą immunosenescencji, czyli starzenia się układu immunologicznego, jest rozwój sterylno zapalenia o niskim nasileniu, zwanego przewlekłym zapaleniem starczym. Stare komórki, które utraciły zdolności proliferacji, gromadzą się w tkankach. Komórki te cechuje tak zwany fenotyp sekrecyjny, związany z wydzielaniem różnych cytokin, proteaz, czynników wzrostu i innych związków o działaniu auto i parakrynym, co przyczynia się do rozwoju sterylno zapalnego towarzyszącego starości (inflammaging). U

osób starszych obserwuje się podwyższone stężenie krążących cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP) i amyloid A (SAA). Zmiany te są typowe również dla osób starszych, które nie cierpią na żadne choroby przewlekłe. Postuluje się, że nasiloną reakcją zapalną oraz zaburzenia w regulacji działania układu odpornościowego są jednym z mechanizmów ułatwiających rozwój „chorób ze starości”, takich jak choroba Alzheimera, przewlekłe choroby sercowo-naczyniowe, oporność insulinowa i cukrzyca czy przewlekłe zapalenie stawów. Sądzi się, że zapalenie starcze może zarówno przyczyniać się do rozwoju i progresji chorób związanych z wiekiem, jak również może być ich konsekwencją [2,8].

Stare komórki tracą zdolność proliferacji, między innymi na skutek skrócenia długości telomerów do wartości krytycznej oraz uszkodzenia DNA, białek i innych biomolekuł w komórce. Stare komórki zyskują fenotyp sekrecyjny, związany ze starzeniem się (SASP; senescence-associated secretory phenotype). Istotą SASP jest wydzielanie cytokin prozapalnych, chemokin, czynników wzrostu, proteaz oraz bioaktywnych lipidów. Z jednej strony SASP wspomaga inhibicję cyklu komórkowego, hamuje kancerogenezę, ogranicza włóknienie, promuje gojenie się ran i regenerację tkanek; z drugiej strony SASP może pośredniczyć w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, chorób związanych z wiekiem oraz stymulować wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Stare komórki gromadzą się w tkankach i tworzą własne środowisko, często posiadające cechy przewlekłego stanu zapalnego o niskiej aktywności. Przewlekłe zapalenie zmniejsza potencjał regeneracyjny komórek macierzystych poszczególnych tkanek [8]. Na uwagę zasługuje fakt, że przewlekły stan zapalny w jelitach może być współodpowiedzialny za przemodelowanie składu mikrobioty z większym udziałem mikroorganizmów zaadaptowanych do środowiska zapalnego [9].

Zarówno starzeniu się, jak i chorobom metabolicznym towarzyszy środowisko zapalne, tworząc swego rodzaju błędne koło [10]. Uważa się, że u podstaw procesu zapalnego o niskim nasileniu leżą mechanizmy odporności wrodzonej [11].

Odporność wrodzona (nieswoista) jest związana z szybką reakcją organizmu głównie przeciwko patogennym bakteriom, wirusom, grzybom i pasożytom. Odpowiedź ta obejmuje m.in. zjawisko fagocytozy, generowanie stosunkowo dużych ilości zabójczych dla mikroorganizmów reaktywnych form tlenu i azotu, specyficzne dla neutrofilów zjawisko wyrzucania z komórki części DNA z przyłączonymi bakteriobójczymi białkami w postaci tzw. neutrofilowych sieci zewnętrz-

komórkowych (NET; neutrophils extracellular trap) oraz aktywację ścieżek metabolicznych, których efektem jest produkcja i wydzielanie dużych ilości cytokin prozapalnych (m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17). Cytokiny te wzmacniają reakcję poprzez mobilizację dodatkowych komórek zapalnych. Odpowiedź wrodzona jest skierowana na całe grupy (rodziny) cząsteczek typowych dla potencjalnych patogenów (wzorce molekularne związane z patogenem; PAMPs; pathogen associated molecular patterns) oraz cząsteczek typowych dla uszkodzonych własnych komórek (wzorce molekularne związane z uszkodzeniem; DAMPs; damage-associated molecular patterns) [12]. PAMPs i DAMPs mogą zatem stanowić odpowiednio produkty pochodzenia drobnoustrojowego i szczątki komórkowe, jak również nieprawidłowo sfałdowane lub utlenione białka [13]. Związki te są silnymi ligandami dla receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PRR, pattern recognition receptors). Starzenie komórkowe, rozwój przewlekłego stanu zapalnego i plastyczność składu mikrobioty jelit mogą wskazywać na możliwość istnienia związku między starzeniem się a rozwojem zaburzeń metabolicznych [10]. Ponadto zaburzenia bariery jelitowej są silnie związane z chorobami metabolicznymi [14]. Przepuszczalność jelit ma tendencję do zwiększania się wraz z wiekiem, sprzyjając wyciekowi potencjalnych substancji immunomodulujących do krążenia ogólnoustrojowego [15].

### Zmiany mikrobioty jelit u osób w wieku starszym

Mikrobiota jelitowa stanowi dynamiczny ekosystem. Główne składowe mikrobioty jelitowej stanowią typy *Firmicutes*, *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*, które mogą osiągnąć odpowiednio około 70%, 30% i 5% całkowitej liczby bakterii. Skład ten zmienia się w zależności od obszaru anatomicznego przewodu pokarmowego, pH, rodzaju wydzielin, stopnia aktywności fizycznej oraz typu diety. Stopniowy wzrost koncentracji i złożoności mikrobioty zachodzi w miarę przesuwania się w kierunku dystalnym przewodu pokarmowego, osiągając maksimum w okrężnicy [16].

Udział bakterii należących do typu *Bifidobacterium* i rodzaju *Firmicutes* jest niezwykle istotny dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego. Bakterie komensalne jelit hamują kolonizację bakterii chorobotwórczych, dzięki obniżeniu pH jelit poprzez produkcję mleczanów i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA; short-chain fatty acid) [17]. SCFA pochodzące z metabolizmu bakterii jelitowych, szczególnie maślan, reguluje zużycie tlenu wewnątrzkomórkowego, tworząc stan niedotlenienia w okrężnicy, co skutkuje

stabilizacją czynnika transkrypcyjnego HIF-1 i zwiększeniem integralności nabłonka [18]. SCFA obejmują także propionian, octan, kwas mlekowy i kwas octowy. Maślan promuje proliferację komórek nabłonka i zwiększa ekspresję białek odpowiedzialnych za ścisłe połączenia (TJ; tight junction) pomiędzy komórkami [19]. Inne SCFA są źródłem energii dla rezydujących w jelitach drobnoustrojów, wspierając w ten sposób różnorodność mikrobioty [20]. Innym sposobem ochrony jelit przez mikrobiotę jest wytwarzanie toksycznych metabolitów, które hamują wzrost lub zabijają potencjalnie chorobotwórcze bakterie pośród których znajdują się m.in. lotne kwasy tłuszczowe, które hamują kolonizację bakterii chorobotwórczych. Przykładowo fermentacja proteolityczna w dystalnej części okrężnicy może wytwarzać toksyczne metabolity, takie jak bakteriocyny, amoniak, indole i fenole przez bakterie jelitowe [21]. Bakterie jelitowe partycypują w utrzymaniu integralności nabłonka jelit poprzez regulację przepuszczalności połączeń ścisłych. Zaobserwowano, że *Lactobacillus plantarum* reguluje połączenia pomiędzy komórkami nabłonka jelit zapewniając tym samym ochronę przed chemicznie wywołanym uszkodzeniem bariery nabłonkowej [22]. Bakterie jelitowe, w tym *Bacteroides fragilis* są niezbędne dla prawidłowego rozwoju GALT i odporności na błonach śluzowych u wszystkich ssaków [23].

Prawidłowa mikrobiota jelit nie dopuszcza do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego i moduluje przebieg immunosenescencji. Jest to możliwe poprzez obniżenie poziomu IL-6, IL-8, IL-10 oraz TNF- $\alpha$ . Prawidłowa mikrobiota wykazuje również aktywność antyoksydacyjną poprzez działanie polifenoli oraz witamin z grupy B, zapobiega insulinooporności poprzez działanie SCFA, kwasu linolowego i peptydów jelitowych, utrzymuje funkcje bariery jelitowej, co ogranicza wchłanianie lipopolisacharydów (LPS; lipopolysaccharide) i prozapalnych endotoksyn bakteryjnych, poprawia metabolizm i detoksykację ksenobiotyków, poprzez zwiększoną degradację ksenobiotyków w jelitach oraz moduluje ekspresję genów gospodarza poprzez działanie maślanu i innych bakteryjnych produktów przemiany materii [24].

Mikrobiota zmienia się znacznie u starszych osób. Zmiany te są skorelowane z przewlekłym stanem zapalnym, związanym z wieloma chorobami. Przemodelowanie mikrobioty jest związane głównie ze zmniejszeniem liczebności „dobroczynnych” bakterii produkujących SCFA, zmianą dominujących gatunków lub wzrostem enteropatogenów. Wszystkie te modyfikacje są powiązane ze zmianami fizjologicznymi w przewodzie pokarmowym i zmianami dietetycznymi oraz ze spadkiem funkcji układu odpornościowego, w tym z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego [25-27]. Niezwykle istot-

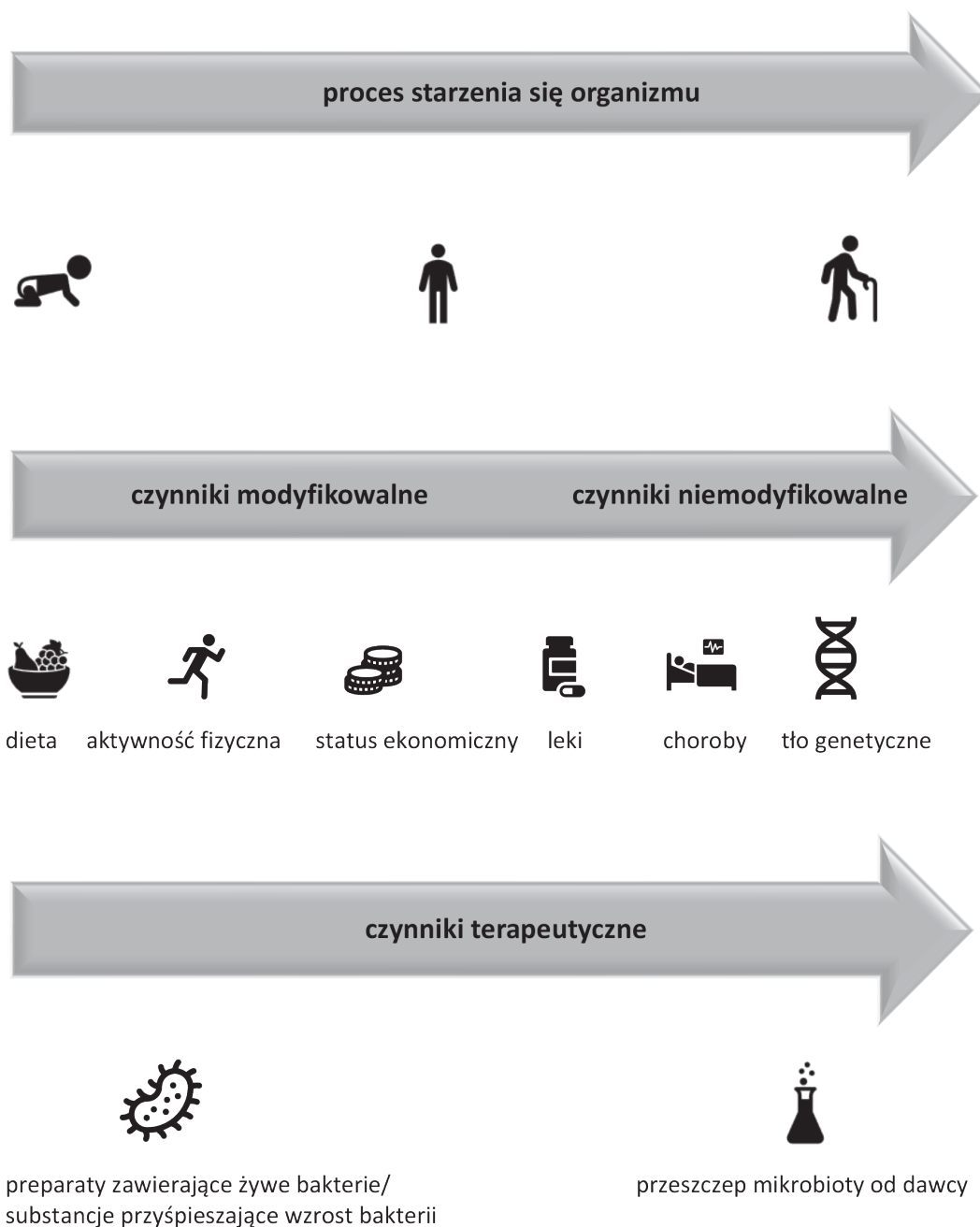


nym czynnikiem, modulującym skład mikrobioty, jest dieta, która u osób starszych ulega znacznym zmianom. Do innych czynników zaliczamy styl życia, ze szczególną rolą aktywności fizycznej, ogólny stan zdrowia, występowanie chorób współistniejących, przyjmowane leki i antybiotykoterapia, tło genetyczne, pochodzenie etniczne, czynniki socjo-ekonomiczne (przykładowo miejsce zamieszkania oraz status finansowy), a nawet narzędzia metodologiczne wykorzystane podczas oceny mikrobioty [9,11].

Wyniki badań wskazują, że wraz z wiekiem dochodzi do zmiany składu mikrobioty jelit. Okazuje się, że charakterystycznym zjawiskiem jest zmniejszanie wraz z wiekiem liczebności bakterii *Bifidobacterium*, *Lacto-*

*bacillus* oraz *Firmicutes*, przy jednoczesnym wzroście udziału fakultatywnych beztlenowców z typu *Proteobacteria* oraz bakterii z rodzaju *Enterococci* oraz *Enterobacteria*. Zmiany te określa się mianem obniżonej stabilności mikrobiomu. Różnice międzypersoniczne w składzie bakterii jelitowych, zwłaszcza w starszym wieku, mogą być znaczne. Zmiany składu mikrobioty mogą być związane ze zwiększoną podatnością na infekcje i zaburzeniami szczelności bariery śluzówkowej jelit [28,29]. Doniesienia odnośnie zmian w ilości *Bacteroidetes* z wiekiem są niejednoznaczne [11].

Obserwacje, które przeprowadzono u starszych mężczyzn wykazały, iż najbardziej rozpowszechnionymi bakteriami były kolejno: *Bacteroides*, *Faecalibacterium*,



Rycina 1. Czynniki modyfikujące stan mikrobioty jelit  
Figure 1. Overview of the main factors affecting gut microbiota

*Alistipes*, *Akkermansia* i *Prevotella*. Porównanie mikrobioty stulatków i osób w wieku 70 lat wykazało, że mikrobiota stulatków była bogatsza w fakultatywne beztlenowce oraz zaobserwowano zmniejszenie liczby bakterii należących do typu *Firmicutes* oraz bakterii z gatunku *Faecalibacterium prausnitzii*. Badania w grupie stulatków, niezależnie od miejsca zamieszkania, wykazały znaczną ilość bakterii jelitowych z rodziny *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* i rodzaju *Akkermansia*, które mogą stanowić marker długowieczności zdrowego mikrobiomu [30,31].

Co ciekawe, niektóre badania wykazały specyficzny profil mikrobioty stulatków — osób w wieku około 100 lat — wykazujący charakter przeciwzapalny i znacząco różny od tego, który powszechnie obserwuje się u osób starszych w wieku powyżej 65 lat. Różnorodność bakterii może być ujemnie skorelowana z wiekiem biologicznym, ale nie z wiekiem chronologicznym [11]. Warto zaznaczyć, że trudno jest ustalić uniwersalny skład starzejącej się mikrobioty jelitowej, również ze względu na ilość czynników, które modulują ten wewnętrzny ekosystem i mnogość zachodzących pomiędzy nimi interakcji (rycina 1).

Proces starzenia a zmiany mikrobioty jako czynniki wzajemnie na siebie wpływające

Zespół kruchości (słabości) (frailty syndrome) jest związany z nagromadzeniem różnego rodzaju dysfunkcji organizmu, które w krótkim czasie mogą doprowadzić do niesprawności i niesamodzielności starszej osoby. Ciekawym zagadnieniem jest możliwy odmienny stan mikrobioty zdrowej osoby starszej, osoby starszej, obciążonej wieloma schorzeniami i niepełnoprawnością oraz osoby z zespołem kruchości.

„Kruchość” mikrobiota charakteryzuje się nie tylko znaczną redukcją różnorodności, ale i wzrostem bakterii należących do rzędu *Clostridiales* i rodziny *Coriobacteriaceae* [9]. Utrata różnorodności to najbardziej charakterystyczna cecha „kruchości” mikrobioty [32]. Skład „kruchości” mikrobioty koreluje ze stopniem „słabości”, stanem mentalnym, sarkopenią oraz zapaleniem systemowym, jednak zależność przyczynowo-skutkowa pomiędzy nimi pozostaje niejasna [9]. Skład „kruchości” mikrobiomu różni się od „starzejącego się” mikrobiomu [32]. Obniżona różnorodność mikrobioty jest skorelowana z ryzykiem pojawienia się syndromu kruchości, markerami stanu zapalnego i gorszymi parametrami zdrowotnymi [33].

Jak już wspomniano, inne doniesienia wskazują, że skład mikrobioty jelit stulatków jest nieco odmienny od młodszych seniorów co może sugerować, że kondycja mikrobioty może być czynnikiem sprzyjającym długowieczności [34]. Rolę zróżnicowanej mikrobioty jelit

jako czynnika wpływającego na długowieczność i stan zdrowia seniorów potwierdziły też inne badania [31]. Wydaje się, że obniżenie ilości *Ruminococcus* i *Blautia spp.* oraz innych mikroorganizmów, produkujących maślan (*Clostridium cluster XIVa* i *Clostridium cluster IV*) jest charakterystyczne dla procesu starzenia się i mniej zależne od diety [11]. Innym zagadnieniem jest ewentualna zależność pomiędzy składem mikrobioty a płcią. Nieliczne badania wskazują na większą ilość bakterii *Bacteroides* i *Prevotella* u mężczyzn, w porównaniu z kobietami. Za przyczynę tej różnorodności uznaje się odmienne środowisko hormonalne obu płci. Być może różnice te zacierają się z wiekiem, co może być związane z wygasaniem czynności hormonalnej gonad u obu płci w starszym wieku. Zagadnienie to wymaga dalszych badań [9].

Wiadomo, że wraz z wiekiem stan homeostazy pomiędzy układem immunologicznym a mikrobiotą jelit ulega zachwianiu, a równocześnie zaczynają nasilać się zjawiska immunosenescencji i dysbiozy. W obrębie jelit dochodzi do wspomnianego spadku integralności bariery jelitowej, a w konsekwencji do wzrostu przepuszczalności jelit. Ilość produkowanego w obrębie układu pokarmowego śluzu maleje, a struktura mikrokosmków ulega zmianom. Powoduje to przeciekanie zawartości jelita do krążenia ogólnego. Skład mikrobioty jelit ulega zmianie- obniża się zawartość bakterii komensalnych, nasila się dysbioza jelit i przerost bakterii patogennych. Wzrost uwalniania bakteryjnego LPS wraz z uszkodzoną barierą jelitową wyzwała odpowiedź zapalną. W obrębie układu immunologicznego dochodzi do wzrostu produkcji cytokin prozapalnych oraz peptydów przeciwdrobnoustrojowych, aktywacji DC, makrofagów i limfocytów. Z kolei obniżony poziom IgA ułatwia przyleganie drobnoustrojów do nabłonka jelit i ich przenikanie przez osłabioną barierę jelitową do krążenia i wyzwolenie reakcji immunologicznej. Nieprawidłowe poziomy SCFA oraz neurotransmiterów, produkowanych przez mikrobiotę jelit, wywołują stan zapalny i nasilenie procesów patologicznych. Nie jest jasne, czy zmiany związane z wiekiem są przyczyną lub odpowiedzią mikrobioty jelitowej na immunosenescencję [35]. Sposób, w jaki mikrobiota u osób starszych oddziałuje z układem odpornościowym i moduluje jego działanie, pozostaje niejasny. Bezpośrednia aktywacja komórek układu odpornościowego przez metabolity drobnoustrojów jest ważnym elementem badań nad dysbiozą związaną z wiekiem [36].

Wiadomo, że błonnik, docierający do okrężnicy, jest metabolizowany przez mikrobiotę do SCFA, takich jak m.in. maślan, który może wpływać lokalnie na komórki układu odpornościowego, zmieniając wydzielanie cytokin i pobudzając DC oraz limfocyty T. Chociaż inte-

rakcja SCFA z komórkami układu odpornościowego nie jest w pełni wyjaśniona, u osób starszych wykazano, że spożycie błonnika powoduje zwiększenie różnorodności mikrobioty jelitowej. Z kolei spożycie białka i jego metabolizm bakteryjny może prowadzić do produkcji p-krezylosiarczanu (pCS) i p-krezolu. Przypuszcza się, że p-krezol hamuje proces zapalny, podczas gdy pCS promuje reakcję prozapalną. Doświadczenia wskazują, że zwiększone spożycie białka może poprawić odpowiedź immunologiczną na szczepienie i zmniejszyć produkcję czynników prozapalnych; jednak nie wiadomo, czy skutki te są spowodowane metabolitami bakteryjnymi pochodzenia białkowego. Wykazano także, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe *n-3* i *n-6* lub sprzężony kwas linolowy (CLA) zmniejszają wydzielanie prozapalnych cytokin i zwiększają sekrecję przeciwzapalnej IL-10 [36].

Zmiany w mikrobiocie jelit nie tylko związane są z nieuchronnymi zmianami spowodowanymi starzeniem się układu pokarmowego i immunologicznego. Fizjologiczne, zachodzące wraz z wiekiem zmiany w przewodzie pokarmowym mogą przyczynić się do rozwoju zaburzeń w odżywianiu, związanych ze zbyt małą ilością spożywanego pokarmu, jak również w nieprawidłowym zbilansowaniu składu substancji odżywczych w diecie. Zmiany w sposobie odżywiania często związane są z nadmiernym spożyciem węglowodanów i tłuszczów, przy równoczesnym obniżeniu przyjmowania pokarmów pochodzenia roślinnego. Niestety taki styl żywienia staje się również coraz bardziej powszechny wśród osób młodszych [37,38]. Pozostaje niejasne, czy związane z wiekiem spadki ilości bakterii wytwarzających SCFA, takich jak *Lachnospiraceae* i *Ruminococcus spp*, będące między innymi konsekwencją zmiany diety na ubogą w błonnik, przyczyniają się bezpośrednio do dysfunkcji bariery jelitowej w późnym wieku [9]. Ponadto wykazano, że interwencje dietetyczne mogą zwiększyć różnorodność drobnoustrojów i ilość produkowanych SCFA, co może przyczynić się do złagodzenia ogólnoustrojowego zapalenia [39,40].

Zjawisko immunosenescencji, przebudowa składu mikrobioty oraz zmiany żywieniowe, występujące u osób starszych, są powiązane z jeszcze jednym zjawiskiem, które stanowi obecnie przedmiot intensywnych badań. Uważa się, że drobnoustroje w przewodzie pokarmowym znajdują się pod presją selekcyjną, dlatego też wpływają na zachowania żywieniowe gospodarza, czasami nawet kosztem jego stanu zdrowia. Drobnoustroje mogą potencjalnie stosować dwie strategie: generować apetyt gospodarza na pokarmy, które zawierają substancje niezbędne do ich przeżycia lub na pokarmy, które hamują namnażanie innych bakterii, a także wywoły-

wać obniżenie nastroju, dopóki gospodarz nie spożyje pokarmów, które poprawią ich dobrostan. Mechanizmy wykształcone przez drobnoustroje, kontrolujące zachowania żywieniowe gospodarza, to m.in. wytwarzanie substancji wpływających na nastrój, oddziaływanie na nerw błędny, łączący jelita z mózgiem, wpływ na ścieżki nagrody i sytości oraz zmiany w ilości i aktywności receptorów smakowych [41].

Jednym z możliwych mechanizmów, dzięki którym dysforia może wpływać na jedzenie, jest ekspresja genów wirulencji bakterii i percepcja bólu przez gospodarza. Wytwarzanie toksyn bakteryjnych często jest wywoływane przez niskie stężenie substancji odżywczych ograniczających ich wzrost. Niektóre bakterie posiadają zdolność uszkodzenia nabłonka jelitowego, gdy brakuje pewnych składników odżywczych i aktywacji receptorów bólu [41].

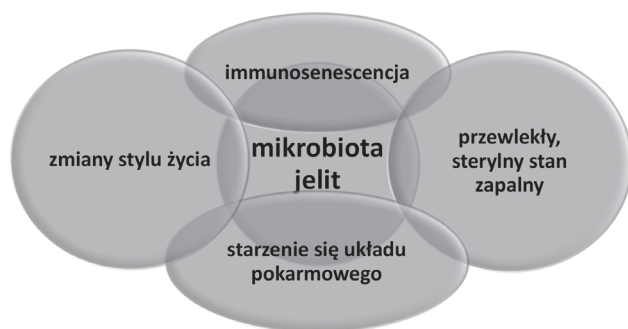
Nerw błędny łączy neurony jelitowe z rdzeniem przedłużonym. Nerwy jelitowe posiadają receptory, które reagują na obecność określonych bakterii oraz na metabolity bakteryjne, takie jak np. SCFA. Istnieją doniesienia, że drobnoustroje jelitowe wytwarzające substancje neurochemiczne mogą przyczynić się do zmian w ilości spożywanego pokarmu, poprzez zmianę aktywności nerwu błędnego [41].

Drobnoustroje wytwarzają różne substancje neurochemiczne lub ich analogi, takie jak dopamina, serotonina, noradrenalina, tryptofan, histamina oraz GABA. Drobnoustroje mają zdolność „manipulowania” ludzkimi zachowaniami żywieniowymi również za pomocą peptydów naśladujących hormony regulujące uczucie sytości lub pośrednio poprzez stymulację wytwarzania auto-przeciwciał, które zakłócają regulację apetytu [41].

Wiadomo, że niektóre bakterie skłaniają swojego gospodarza do dostarczania preferowanych składników odżywczych poprzez bezpośrednią „manipulację” komórkami jelitowymi. Przykładowo, niektóre bakterie pobudzają komórki kubkowe w jelitach do produkcji śluzu (na przykład *B. thetaiotaomicron*, *A. muciniphila*), inne bakterie, nie rozkładające śluzu (na przykład *F. prausnitzii*) hamują wytwarzanie śluzu przez komórki kubkowe. Mikrobiota posiada więc zdolność regulacji procesów fizjologicznych gospodarza, przystosowując ich przebieg do własnych wymagań życiowych [41].

Od dawna wiadomo, że skład mikrobioty jelitowej może stanowić ważny cel terapeutyczny w przypadku chorób towarzyszących procesowi starzenia [11]. Zmiana diety, stosowanie probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków oraz przeszczep mikrobioty stanowią potencjalne strategie zmiany mikrobioty jelitowej [41]. W świetle powyższych badań powstaje również pytanie, czy zmiana składu mikrobioty może zmienić zachowa-

nia żywieniowe, zarówno u osób młodszych, jak i starszych. Przewiduje się, że nadmiar dostarczonej energii zmniejsza różnorodność bakteryjną jelit, prowadząc do błędnego koła zmniejszonej różnorodności, zwiększonego wpływu mikrobioty na zachowania żywieniowe gospodarza i chronicznego nadmiaru energii. Taki mechanizm pozytywnego sprzężenia zwrotnego może prowadzić do otyłości i innych chorób metabolicznych [41].



Rycina 2. Wielokierunkowe, wzajemne interakcje mikrobiota jelit-starzenie się organizmu

Figure 2. Multidirectional, mutual interactions between gut microbiota and ageing of organism

## Wnioski

Czy zmiany w składzie mikrobioty jelit to jedna z przyczyn czy skutek starzenia się organizmu? Jaki jest wpływ starzenia się układu immunologicznego na stan mikrobioty jelit? Czy istnieje powiązanie pomiędzy stanem mikrobioty jelit a sterylnym stanem zapalnym („inflammaging”), będącym charakterystyczną cechą starzejącego się organizmu? W jaki sposób stan mikrobioty jelit wpływa na „zdrowe” lub „patologiczne” starzenie się? Odpowiedź na te pytania wymaga dalszych badań. Mechanizm odpowiedzialny za zmianę składu mikrobioty jelit wraz wiekiem nie jest jasny. Wydaje się, że to zjawisko immunosenescencji i w konsekwencji zmienionych warunków biochemicznych i molekularnych w jelicie może torować drogę do zmian w składzie mikrobioty [37]. Być może to właśnie immunosenescencja może przeważać nad przyzwyczajeniami dietetycznymi i kierunkować zmiany jakościowe i ilościowe w składzie mikrobioty [42,43,44]. Odpowiedzi na te pytania być może umożliwią optymalne i skuteczne oddziaływanie na stan mikrobioty, a przez to wpływ na stan zdrowia, nie tylko odpowiednią dietą, ale być może również nowymi środkami farmakologicznymi i terapiami.

Konflikt interesów

Brak/none

## Piśmiennictwo

1. An R, Ellen Wilms E, Masclee AAM et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut*. 2018;67:2213-22.
2. Marchewka A, Dąbrowski Z, Żołądź JA (red.). *Fizjologia starzenia się. Profilaktyka i rehabilitacja*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2012.
3. Szymaszkiewicz A, Szymaszkiewicz K, Fichna J i wsp. Ocena zmian zachodzących wraz z wiekiem w jelitowym układzie nerwowym i ich wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego. *Post Bioch*. 2021;67(1):34-43.
4. Strzępa A, Szczepanik M. Wpływ naturalnej flory jelitowej na odpowiedź immunologiczną. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)*. 2013;67:908-20.
5. Lueschow S, McElroy SJ. The Paneth cell: the curator and defender of the immature small intestine. *Front Immunol*. 2020;11: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00587>.
6. Fujihashi K, Kiyono H. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends in Immunology*. 2009;30(7):334-43.
7. Moretto MM, Lawlor EM, Imtiaz A, Khan IA. Aging mice exhibit a functional defect in mucosal dendritic cell response against an intracellular pathogen. *J Immunol*. 2008; 181: 7977-7984. doi: 10.4049/jimmunol.181.11.7977.
8. Grabowska K, Nowacka-Chmielewska M, Liśkiewicz D i wsp. Zapalenie starcze- mechanizmy i szlaki sygnałowe. *Post Bioch*. 2021;67(2):177-91.
9. DeJong EN, Surette MG, Bowdish ME. The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence. *Cell Host Microbe*. 2020;28:180-9.
10. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: A new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018;14:576-90.



11. Juárez-Fernández M, Porras D, García-Mediavilla MV et al. Aging, gut microbiota and metabolic diseases: management through physical exercise and nutritional interventions. *Nutrients*. 2021;13(1):16. <https://doi.org/10.3390/nu13010016>.
12. Witkowski JM. Mechanizmy starzenia się układu odpornościowego a niektóre choroby wieku podeszłego. *Post Bioch*. 2014;60(2):233-9.
13. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G et al. Inflammaging and ‘garb-aging’. *Trends Endocrinol. Metab*. 2017;28:199-212.
14. Delzenne NM, Knudsen C, Beaumont M et al. Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: A focus on the gut-liver axis. *Proc. Nutr. Soc*. 2019;78:319-28.
15. Sovran B, Hugenholtz F, Elderman M et al. Age-associated impairment of the mucus barrier function is associated with profound changes in microbiota and immunity. *Sci. Rep*. 2019;9:1437.
16. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut microbiome dysbiosis and immunometabolism: new frontiers for treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;9:2037838. doi: 10.1155/2018/2037838.
17. Guarner F, Malagelad J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;360(8):512-9.
18. Wang H, Wei Ch-X, Lu Min L et al. Good or bad: gut bacteria in human health and diseases. *Biotechnol Equip*. 2018;32(5):1075-80.
19. Makki K, Deehan EC, Walter J et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23:705-15.
20. Van den Abbeele P, Belzer C, Goossens M et al. Butyrate-producing Clostridium cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *ISME J*. 2013;7:949-61.
21. Beaud D, Tailliez P, Anba-Mondoloni J. Genetic characterization of the b-glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, *Ruminococcus gnavus*. *Microbiology*. 2005;151:2323–30.
22. Karczewski J, Troost FJ, Konings I et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298:G851-9.
23. Tsuji M, Suzuki K, Kinoshita K et al. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin Immunol*. 2008;20:59-66.
24. Ticinesi A, Lauretani F, Milani Ch et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut–muscle axis? *Nutrients*. 2017;9(12):1303. doi: 10.3390/nu9121303.
25. Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging: A mini-review. *Gerontology*. 2018;64:513-20.
26. García-Peña C, Álvarez-Cisneros T, Quiroz-Baez R et al. Microbiota and aging. A review and commentary. *Arch. Med. Res*. 2017;48:681-9.
27. Salazar N, Valdés-Varela L, González S et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 2017;8:82-97.
28. Jabczyk M. Mikrobiota przewodu pokarmowego osób starszych- wpływ na zdrowie i samopoczucie. *Geriatrics*. 2020;14:47-54.
29. Lahtinen SJ, Tammela L, Korpela J et al. Probiotics modulate the Bifidobacterium microbiota of elderly nursing home residents. *AGE*. 2009;31:59-66.
30. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016;26:1480-5.
31. Kong F, Hua Y, Zeng B et al. Gut microbiota signatures of longevity. *Curr. Biol*. 2016;26:R832-3.
32. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):8. doi: 10.1186/s13073-016-0262-7.
33. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488:178-85.
34. O’Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214-5.
35. Amsterdam D, Barbara E, Ostrov BE. The impact of the microbiome on immunosenescence. *Immunol Invest*. 2018;47(8):801-11.
36. Clements SJ, Carding SR. Diet, the intestinal microbiota and immune health in aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(4):651-661.
37. Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A et al. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:7404-13.

38. O'Toole PW, Jeffery IB. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol. Life Sci.* 2018;75:119-28.
39. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65:1812-21.
40. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut.* 2020;69:1218-28.
41. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays.* 2014;36(10):940-9.
42. Ostan R, Bucci L, Capri M et al. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15:224-40.
43. Guigoz Y, Dore J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:13-20.
44. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev.* 2010;9:107-16.