
Aldringsprosesser påvirkes av immunregulering

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

HAAKON B. BENESTAD

Universitetet i Oslo

Immunsystemet kan spille en rolle i aldringsprosesser ved at det fjerner senescente celler – aldringsceller – fra vev.



Illustrasjonsfoto: tuk69tuk/iStock

Senescente celler er celler som har endret karakter og utseende permanent og som har sluttet å dele seg. Med økende alder øker antallet slike celler i vevene. Det diskuteres om senescente celler er drivere av aldringsprosessene i kroppen ved at disse skiller ut cytokiner og andre stoffer som induserer celledelende inflammasjon i omgivelsene.

Resultatene fra en studie som nylig er publisert i tidsskriftet *Nature*, kan tyde på at immunsystemet kan spille en rolle i fjerning av senescente celler fra vev (1). Immunsystemet har bremsemekanismer som hindrer at immunresponser blir for sterke og dermed skader «uskyldige» friske celler på reaksjonsstedet. Mekanismene som regulerer immunresponsens styrke og varighet, er også viktige for å hindre utvikling av autoimmunitet. Bremsemekanismene formidles ofte gjennom inhibitoriske reseptorer på overflaten av immuncellene. PD-1 er en slik inhibitorisk reseptor (PD = programmert død). Slike reseptorer finnes på T-lymfocytter og binder seg til PD-ligand-1 (PD-L1) på andre celler. Kreftceller kan unnslippe immunsystemet, dvs. inhibere T-cellene, ved å uttrykke PD-L1. En hemming av denne interaksjonen med antistoffer mot PD-1 eller PD-L1 er en effektiv form for immunterapi mot enkelte krefttyper.

I den nye studien fant forskerne at mange senescente celler uttrykker PD-L1 på celleoverflaten. En human fibroblastcellelinje ble gjort senescent ved bl.a. DNA-skade, som ledet til uttrykk av PD-L1. Dette fenomenet ble undersøkt videre med bruk av genetisk modifiserte musestammer, der man fant at senescente fibroblaster kan drepes av T-celler, men at senescente celler med PD-L1 var resistente mot T-celledrap. Aldersavhengig økning av alveolvolum, svekket muskelstyrke, svekkede motoriske ferdigheter og fettlever hos forsøksmusene ble motvirket ved å injisere anti-PD-1-antistoff.

Disse forsøkene viste altså at reguleringen med PD-L1 og PD-1 kan medvirke til at senescente celler overlever. Andre immunmekanismer bak eliminasjon av slike celler er hittil ikke påvist.

– En inngripen i immunreguleringen er neppe veien å gå for å motvirke aldringsplager, sier Erik Dissen, som er professor ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo. Vi mangler sikre bevis for at senescente celler er ekte drivere av relevante aldringsprosesser hos mennesker, selv om dette er et svært interessant forskningsfelt med et stort potensial. Dessuten kan man ikke bare «ta foten av bremsen» og la immuncellene drepe disse cellene uten at man samtidig risikerer alvorlige autoimmune komplikasjoner, sier Dissen.

– På den annen side kunne et normalt immunsystem tenkes å forsinke aldring ved å eliminere senescente celler, som hele tiden dannes i kroppen.

Infeksjonsforsvaret vårt begynner å svekkes allerede fra 45 års alder, slik at det økende antallet senescente celler kunne skyldes at immunsystemet vårt er blitt dårligere. Dersom vi finner ut mer om hvordan vi kan «finninstille» denne immunreguleringen, vil det kanskje åpne seg muligheter i fremtiden, mener Dissen.

REFERENCES

1. Wang TW, Johmura Y, Suzuki N et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. *Nature* 2022; 611: 358–64. [PubMed][CrossRef]