

## Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune

### Immunosenescence: effects of aging process on immune system

Dra. Danay Saavedra Hernández<sup>I</sup>, DraC. Beatriz García Verdecia<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Centro de Inmunología Molecular ", La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El proceso de envejecimiento provoca cambios en el sistema inmune que afectan su funcionamiento y desarrollo. Estos cambios pueden manifestarse desde la linfopoyesis hasta la respuesta que orquesta el sistema inmune frente a determinada enfermedad o agente infeccioso. Ambas ramas de la inmunidad, innata y adaptativa, se afectan en este proceso, lo que genera un impacto negativo en la respuesta inmune de los ancianos y los predispone a padecer enfermedades infecciosas, cáncer, autoinmunidad y a desarrollar respuestas pobres tras la administración de vacunas.

**Palabras clave:** inmunosenescencia, envejecimiento, células T.

---

#### ABSTRACT

The aging process produces functional and developmental changes in the immune system. Those changes may appear from lymphopoiesis up to the final response of

---

the immune system facing a certain disease. Both branches of immunity, innate and adaptive, are affected by the aging process; hence these changes can have a negative impact on the immune response of elderly patients and increase their susceptibility to infectious diseases, cancer and decreased vaccine efficacy.

**Keywords:** immunosenescence, aging, T cells.

---

## INTRODUCCIÓN

Con la edad comúnmente ocurren alteraciones en el sistema inmune; estas modificaciones se conocen como "inmunosenescencia".<sup>1,2</sup> Se trata de un fenómeno de disminución de la función que implica cambios, tanto en los mecanismos inespecíficos de defensa, como en la inmunidad adaptativa.<sup>1</sup>

Entre las manifestaciones de este deterioro se señala susceptibilidad incrementada a las enfermedades infecciosas (influenza y tuberculosis),<sup>1,3</sup> condiciones patológicas relacionadas con inflamación (enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide), al cáncer, y respuesta reducida ante la vacunación.<sup>2</sup>

Estudios recientes indican que existen modificaciones en el número de células, así como disminución en la activación y proliferación celular, fundamentalmente en las células T, subgrupo mejor estudiado.<sup>4</sup> Igualmente, durante esta etapa disminuye el número de células vírgenes, se incrementa el número de células T de memoria y se invierte la relación entre las células T CD4+ y CD8+.<sup>5</sup>

En Cuba, con una esperanza de vida de 78 años, se acentúa el proceso de envejecimiento poblacional.<sup>6</sup> En el año 2012 se reportó 18,3 % de personas de 60 años y más, para el 2 % de incremento porcentual respecto al año 2011 y el 30 % respecto al año 2000.<sup>7</sup> Esta revisión expone los aspectos fundamentales relacionados con el deterioro del sistema inmunitario descritos en la literatura en los últimos 15 años con el fin de actualizar el conocimiento sobre el complejo componente inmune del envejecimiento.

## EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO EN LA TIMOPOYESIS

El timo es un órgano linfoide central donde ocurren la diferenciación y maduración de los timocitos y es, por tanto, la principal fuente de linfocitos T del organismo.<sup>8</sup>

Anatómicamente se ubica en la porción superior del tórax, detrás del esternón por delante de los grandes vasos. Su peso es pequeño antes del nacimiento y aunque su tamaño continúa aumentando hasta que alcanza dimensiones máximas durante la pubertad, su actividad funcional, compartimientos (médula y corteza) y maduración de linfocitos T, disminuyen paulatinamente durante la vida.<sup>8</sup> No obstante, el análisis fenotípico de las células linfoides y del microambiente ha demostrado que la involución del timo se debe principalmente a cambios cuantitativos, y aunque el volumen tímico total disminuye con la edad, las

principales subpoblaciones linfocitarias se preservan durante la vida, tanto en la corteza como en la médula.<sup>9</sup>

Al ser el timo el sitio de maduración y diferenciación de las células T, es nombrado "el reloj inmunológico del envejecimiento". La involución del timo y la disminución de la salida de linfocitos T son dos importantes cambios que ocurren en el sistema inmunitario con el envejecimiento.<sup>10</sup>

Generalmente, la involución del timo comienza en la pubertad. Sin embargo, se ha reportado que la atrofia del espacio epitelial en el hombre comienza al año de edad. Aunque el tejido tímico funcional se mantiene al menos hasta los 60 años de edad, al cabo de los 50 años la mayoría del tejido parenquimal es remplazado por grasa. Esta involución del timo, debida al envejecimiento, trae como consecuencias que se reduzcan la producción de células T, así como su salida a los órganos linfoides secundarios, además de afectar el mantenimiento del repertorio de células vírgenes en el compartimiento de células T periféricas.<sup>10, 11</sup>

Constantemente, el timo recibe precursores hematopoyéticos derivados de las células madre de la médula ósea. Se ha observado que con la edad ocurre disminución del potencial replicativo, lo que implica una reducción de la capacidad para renovar las células madre. Numerosos autores consideran que los cambios que suceden en el compartimiento de las células T progenitoras intratímicas, relacionados con el envejecimiento, se deben, en parte, a la disminución en la linfopoyesis de las células T, pues se ha demostrado que células de la médula ósea de ratones viejos no generan timocitos eficientemente cuando son transferidas a un ratón joven.<sup>12</sup> Esto indica que los defectos intrínsecos que se acumulan con la edad afectan el desarrollo potencial de estas células.<sup>10</sup>

El timo contiene una población heterogénea de células estromales que permiten el desarrollo de las células T. Se ha especulado que con el envejecimiento puede ocurrir la pérdida selectiva de una o más de estas poblaciones, así como su disminución y su función. Esto pudiera deberse a la reducción en la producción de factores clave en la linfopoyesis de las células T, como la IL-7, la cual se ha relacionado con la involución del timo.<sup>8</sup>

Varios autores han apreciado que la organización y el mantenimiento del microambiente en el timo dependen de señales que provienen del linfocito T maduro.<sup>10, 13</sup> Por esa razón se cree que la reducción inicial de células T por causa de los defectos en los progenitores tempranos de linaje T relacionados con el envejecimiento, podría afectar la viabilidad o la función de las células estromales tímicas y así comprometer el potencial de soporte del microambiente en el timo. A su vez, esto podría impactar negativamente en las células progenitoras y provocar la posterior reducción de la producción de células T.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que factores extratímicos como el zinc, la catepsina L, la melatonina, la hormona tiroidea y la hormona de crecimiento, son importantes en el mantenimiento de las funciones del timo. La interacción entre los timocitos en desarrollo y las células estromales tímicas puede ser sensible a cambios en el sistema endocrino, pues ambos expresan receptores para una o más hormonas, entre las que se incluyen la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento I, parecido a la insulina. Estas hormonas tienen un efecto antiapoptótico en los timocitos y estimulan la producción de citocinas por las células estromales tímicas.<sup>8</sup>

Estudios en roedores han demostrado que la administración de estas hormonas estimula la timopoyesis; y en seres humanos se ha comprobado el incremento del tamaño del timo tras la administración de la hormona de crecimiento.<sup>10</sup> Otros

autores han demostrado que la administración de IL-7 puede incrementar el número de células T del timo. <sup>14</sup>

## CAMBIOS RELACIONADOS CON LAS CÉLULAS T

Los cambios críticos, característicos de la inmunosenescencia, ocurren en las poblaciones de células T. Los tres cambios más importantes que se han observado son:

1. La disminución en el número de células vírgenes.
2. El incremento en el número de células de memoria, que resulta en un aumento de la producción de citocinas.
3. La acumulación de células efectoras disfuncionales activadas con un repertorio limitado. <sup>15</sup>

Las células T producidas en el timo migran a los distintos sitios en los órganos linfoides secundarios. El total de células en estos sitios se afecta poco con el envejecimiento. No obstante, existe una disminución considerable en las respuestas mediadas por células T CD4 y T CD8. Una de las razones por la cual con la edad disminuye la inmunidad mediada por células, es la sustancial reducción en la fracción de linfocitos T vírgenes, con un incremento concomitante en las células T de memoria. <sup>16</sup> El efecto de la reducción de las células T vírgenes en la periferia es la contracción del repertorio y por consiguiente, se generan respuestas pobres a nuevos antígenos. <sup>3</sup>

Las células T de memoria, especialmente aquellas que son específicas para antígenos que se detectan frecuentemente, son conducidas a diferenciarse continuamente hacia un estadio final, caracterizado por supervivencia celular pobre, erosión de telómeros, senescencia replicativa <sup>17</sup> y agotamiento funcional. <sup>18, 26</sup> Este hecho pudiera generar la aparición de "hoyos" en el repertorio de células T específicas, lo cual pudiera desencadenar susceptibilidad de los adultos mayores para algunos agentes infecciosos. <sup>18</sup>

Durante el envejecimiento se incrementan algunas subpoblaciones de células T. Estudios longitudinales en ancianos aparentemente sanos han demostrado que al aumentar la edad, ocurre una inversión de la razón CD4:CD8, la cual es predictiva de disminución de la supervivencia de individuos mayores de 80 años. <sup>19</sup> Este incremento en las células T CD8+ resulta de la expansión clonal de células T CD8+CD28- altamente diferenciadas. <sup>18</sup> Asimismo, se ha demostrado la aparición de células T efectoras, activadas con un fenotipo CD27-, CD45RA+, CD57+. Estas células CD8+ disfuncionales pueden reducir el repertorio de las células T disponibles para las nuevas respuestas a infecciones o a neoplasias. <sup>3</sup>

La proliferación de las células T requiere la producción de IL-2 y la presencia de la cadena alfa de su receptor (CD25). Sin embargo, durante el envejecimiento disminuye la expresión de este receptor y con la pérdida de las poblaciones de linfocitos vírgenes disminuye también la producción de IL-2. <sup>3</sup> Se ha reportado, además, la existencia de un estado inflamatorio crónico en la vejez, causado por un incremento en los niveles de IL-6 y TNF alfa. <sup>19</sup>, caracterizado por aumento en la sensibilidad de las células CD4+ y CD8+ a la apoptosis inducida por el TNF alfa. La exposición crónica al TNF alfa puede causar la pérdida de la expresión de CD28 en

las células T CD8 vírgenes y de memoria central. En estas condiciones, las células T efectoras son resistentes a la apoptosis, no así las vírgenes ni las de memoria central.<sup>10</sup>

Estas alteraciones afectan la respuesta inmune contra nuevos retos antigénicos, lo que hace de los ancianos individuos susceptibles para padecer enfermedades. Varias investigaciones que exploran los cambios relacionados con la edad entre las subpoblaciones de células T, sugieren que el envejecimiento favorece el incremento en la proporción de células de memoria y equivalentemente la disminución de los fenotipos de células T vírgenes.<sup>20</sup>

También se ha reportado que ocurren alteraciones bioquímicas y moleculares en las células T. La estimulación del receptor de células T produce una señalización transmembrana disminuida, así como el receptor CD28 y receptores de citocinas.<sup>21</sup>

Otro de los cambios importantes de las poblaciones T es la acumulación de células efectoras diferenciadas terminalmente, que son reactivas contra un virus en particular, con una diversidad extremadamente limitada del repertorio del TCR. Se ha demostrado que una gran proporción de las células T CD8+ que se expanden en los adultos mayores, pudieran ser específicas contra el citomegalovirus (CMV).<sup>22</sup>

Aunque la infección por CMV es generalmente asintomática en la juventud, este virus tiene un impacto importante en la disfunción inmune que ocurre durante la senectud, que se asocia con la acumulación de células T CMV-específicas; esto sugiere que la infección por CMV puede inducir la acumulación de células T efectoras CD8+ que obstaculizan la función de otras poblaciones de células T de memoria.<sup>23, 24</sup>

Se han publicado varios estudios en los que se investiga la existencia de poblaciones de células T CD8+ CMV-específicas,<sup>23, 24</sup> pero se conoce menos sobre las características de las células T CD4+ CMV-específicas y del impacto que la infección ejerce sobre esta población de células T.<sup>25</sup>

Estados progresivos en la diferenciación celular pueden ser identificados por los cambios secuenciales de expresión de receptores de superficie como CD45RA, CD28, CD27 y CCR7. Las células más diferenciadas en ambas poblaciones de células T (CD4+ y CD8+) son aquellas CD28-, CD27- y CCR7-.<sup>18, 25</sup>

Una parte de las células T altamente diferenciadas reexpresan la molécula CD45RA, un marcador que ha sido considerado como identificador de las células vírgenes. La subpoblación de células T CD8+CD45RA+CD27- se ha visto aumentada en individuos infectados con CMV; parte de la información que se publica sugiere que estas son células terminalmente diferenciadas, mientras que otros estudios indican que estas células pudieran ser reactivadas y ejercer potentes respuestas funcionales.<sup>18</sup>

Varios estudios han mostrado que las poblaciones de células T CD4+CD45RA+CD27-, igualmente se incrementan con la edad y en algunas enfermedades autoinmunes, pero todavía se estudia a profundidad la relación entre esta expansión, la infección por CMV y la competencia funcional de dichas células.<sup>18, 26, 27</sup>

## SENESCENCIA REPLICATIVA

La pérdida de CD28 en las células T de individuos envejecidos puede tener un impacto considerable en su actividad funcional, pues esta molécula está implicada en varias funciones críticas, entre las que se incluyen: la transcripción de los genes de la IL-2, la apoptosis, la adhesión celular y el aumento de la actividad de la telomerasa.<sup>28</sup> Estas células tienen una capacidad proliferativa reducida y telómeros cortos, lo que indica que pueden haber alcanzado un estado en el que las células humanas normales son incapaces de proliferar, lo cual les causa una detención irreversible del crecimiento y la adopción de cambios en su función. A este fenómeno se le denomina senescencia replicativa.<sup>29</sup>

La senescencia replicativa es característica de las células T CD8. Las células CD8+CD28- expandidas son usualmente oligoclonales y la mayoría son positivas para CD57. En experimentos de cultivo celular, las células T CD4 y T CD8 del mismo donante se han sometido a protocolos de estimulación idénticos y se ha observado que al cuarto encuentro con el antígeno, las células T CD8 no incrementan la actividad de la telomerasa y la mayoría de estas no expresan el CD28. Por el contrario, las células CD4 del mismo donante que experimentaron un número similar de doblajes, mostraron una gran actividad de la telomerasa inducida por el antígeno y una elevada proporción de células CD28 positivas.<sup>28</sup>

Las células T CD8 senescentes se mantienen viables y activas metabólicamente por largos períodos y presentan su capacidad citotóxica antígeno específica.<sup>18</sup> A pesar de la pérdida de la expresión de la molécula coestimuladora CD28, que es una característica de la senescencia replicativa de las células T, estas mantienen la expresión de otros marcadores de células T que reflejan su linaje celular. Las células T senescentes, además de tener telómeros acortados y una actividad de telomerasa no detectable, muestran una resistencia incrementada a la apoptosis.<sup>28, 30, 31</sup>

## CAMBIOS RELACIONADOS CON LAS CÉLULAS B

Durante el envejecimiento la respuesta inmune humoral disminuye al ser comparada con la que se genera en individuos jóvenes, tanto cuantitativa como cualitativamente.<sup>32</sup> Varios autores han reportado que se manifiesta reducida especificidad, afinidad y cambio de isotipo en los anticuerpos de los adultos mayores.<sup>33, 34</sup>

Como consecuencia, los ancianos manifiestan pobre protección contra agentes infecciosos con los cuales no se ha tenido experiencia anterior, y respuesta disminuida ante la vacunación.<sup>33, 35</sup>

Las células B de memoria pueden distinguirse de las vírgenes por la expresión en su superficie de la inmunoglobulina (Ig), en la que ya se ha efectuado el cambio de isotipo, y del marcador CD27.<sup>36</sup> Estas células B de memoria se caracterizan por la hipermutación somática en las secuencias génicas variables de la Ig.<sup>32</sup>

Se ha reportado el incremento de poblaciones de células B IgD-CD27- (doble negativas) en ancianos. Estas constituyen poblaciones exhaustas de células B de memoria, son probablemente consecuencia de la estimulación persistente del sistema inmune que invaden el compartimiento B y reducen la disponibilidad para células vírgenes, cruciales para la respuesta a nuevos antígenos.<sup>37</sup> Del mismo modo, el patrón de citocinas secretado por unas células y otras (vírgenes y de

memoria) es diferente. Las células B de memoria producen, por lo general, citocinas proinflamatorias que pudieran ejercer una función importante en la generación del estado inflamatorio basal, típico de los adultos mayores, conocido por su término en inglés como "*Inflamm-aging*".<sup>32</sup>

El análisis de la respuesta de anticuerpos y en el número total de células B que se une a antígenos foráneos, demuestran que la inmunosenescencia no es un estado de deficiencia inmune, sino de desregulación inmunológica. De hecho, ha sido demostrado que aunque la respuesta contra antígenos extraños es menor que con respecto a individuos jóvenes, el número de células B secretoras de autoanticuerpos está muy aumentado.<sup>38</sup>

Con la edad, los defectos en las funciones de las células T auxiliaadoras pueden contribuir a la disminución de la capacidad para producir respuestas vigorosas y anticuerpos de alta afinidad en los centros germinales.<sup>10</sup> Además, se ha encontrado que con el paso de los años ocurre una disminución en la expresión de CD40, de la molécula coestimuladora B7 (CD86) y aparición de defectos en la señalización a través del receptor de células B.<sup>32</sup>

## ALTERACIONES EN LOS MECANISMOS INESPECÍFICOS DE DEFENSA

Los mecanismos inespecíficos de defensa son una pieza esencial de la respuesta inmune e incluyen varios componentes celulares como macrófagos, células NK (asesinas naturales), neutrófilos, entre otras. De conjunto representan una rápida línea de defensa contra patógenos. La función de estas células declina con la edad.<sup>39</sup>

Macrófagos y monocitos de ancianos sanos muestran citotoxicidad disminuida al ser comparados con estos tipos celulares en donantes jóvenes. Esta alteración se asocia con un decrecimiento en la secreción de IL-1 y en la producción de especies reactivas del oxígeno (NO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).<sup>20</sup>

Las células dendríticas (CD) tienen un desempeño crucial en la activación de la inmunidad antígeno específica y el mantenimiento de la tolerancia, lo que garantiza una conexión entre los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa.

La literatura reporta que la frecuencia de células dendríticas periféricas declina progresivamente con la edad, con la consiguiente disminución de la respuesta que se genera contra infecciones y tumores. Se describen alteraciones en la función, número y proporción, tanto de células dendríticas convencionales como plasmacitoides. Se ha asociado el linaje HLADR+CD11+ con las células dendríticas convencionales y aquel HLADR+CD123+ con las plasmacitoides.<sup>40</sup>

La respuesta comprometida contra infecciones se postula que es debida, tanto a la reducción de la frecuencia como a la expresión reducida de receptores para el reconocimiento de patrones. El efecto se asocia primariamente con la disminución en la producción de citocinas. La captura y procesamiento de antígenos, la producción de citocinas como IL-12, la capacidad migratoria y de activar las células T de las células dendríticas convencionales, están igualmente afectadas en los ancianos.<sup>41</sup> Las células dendríticas plasmacitoides disminuyen la producción de interferón alfa (INF- $\alpha$ ).<sup>21</sup>

Adicionalmente, la expresión de los receptores de tipo Toll en varios grupos celulares se modifica con la edad. Estudios en humanos y ratones muestran que la expresión y función de estos receptores declina al aumentar la edad, lo que da como resultado la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias, así como en la desregulación del sistema inmune.<sup>39</sup>

Otros estudios relacionados con las variaciones de la inmunidad innata durante el envejecimiento, indican que el número de células NK se incrementa con la edad; sin embargo, su capacidad citotóxica disminuye. Se ha observado que las células NK de personas envejecidas producen menos IFN gamma y quimiocinas como respuesta a la IL-2 y a la IL-6.<sup>10</sup>

### *Inflamación crónica (de bajo grado): "inflamm-aging"*

El aparente desequilibrio en el sistema inmune de los adultos mayores, que se manifiesta por respuestas mayormente pro-inflamatorias de la inmunidad innata y la alteración severa de la rama adaptativa, conducen a la presencia de un estado inflamatorio, aunque su origen es verdaderamente multifactorial.<sup>42</sup>

Una de las causas más relevantes es, probablemente, la estimulación antigénica crónica. La fuente antigénica puede ser exógena; la literatura sitúa al CMV como el germen más asociado a este fenómeno, pero se han identificado otros virus como Epstein Barr (VEB), de la inmunodeficiencia humana (VIH) e incluso bacterias; no obstante, la fuente de antígenos también puede ser endógena, como ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas con modificaciones postraduccionales por oxidación, acetilación o glicosilación. Estas moléculas alteradas pueden estimular la respuesta inmune innata, particularmente macrófagos vía receptores de tipo Toll, y de este modo contribuir al estado pro-inflamatorio sostenido. El rasgo más distintivo de este estado es el aumento en los niveles de citocinas y quimiocinas circulantes, fundamentalmente IL-6, pero también la literatura señala: IL-1 $\beta$ , IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).<sup>1, 42</sup>

De este modo, un proceso inflamatorio crónico de bajo grado acompaña el envejecimiento y pudiera justificar el esfuerzo de la vigilancia inmunológica permanente contra patógenos persistentes o estresores endógenos, como las células cancerosas. Todos estos cambios contribuyen al decrecimiento de la capacidad inmunológica efectora que se torna incapaz de responder apropiadamente contra antígenos nuevos, como la emergencia de células tumorales durante toda la vida.<sup>1, 42</sup>

### *Fenotipo de riesgo inmune (FRI) e infección por CMV*

Con estudios longitudinales realizados en Suecia en una población de individuos mayores de 80 años, comenzaron a investigarse los cambios en varios parámetros inmunológicos relacionados con la edad y se monitoreó su variación en el tiempo, con el objetivo de establecer factores predictivos para la morbilidad y mortalidad durante el envejecimiento.<sup>10, 43-46</sup>

- El concepto "fenotipo de riesgo inmune" está caracterizado por:
- Disminución del número de células B.
- Pobre respuesta proliferativa de las células T ante mitógenos.
- Elevado número de células T CD8+CD28-.



- Disminución de la razón CD4:CD8; si esta era inferior a 1, sería parte del FRI asociado a mortalidad.
- Infección por CMV

La acumulación de células terminalmente diferenciadas (doble negativas para los receptores CD27 y CD28) es responsable de la pobre respuesta T ante mitógenos. La mayoría de estas células expresan igualmente los receptores KLRG-1 (receptor G1, *lectin like*, regulador negativo de las células asesinas) y CD57. El receptor KLRG-1 está presente en las células en estadio de diferenciación terminal, las cuales, a pesar de mantener su función citotóxica, son menos capaces de secretar citocinas tales como IFN gamma. Este fenotipo o más comúnmente CD8+CD28-, es tomado para definir células senescentes, aunque por precaución es recomendable nombrarlas como "terminalmente diferenciadas".<sup>47-49</sup>

Hay evidencias de que las células T de memoria terminalmente diferenciadas que se acumulan en los longevos, especialmente los linfocitos T CD8+, son frecuentemente específicas para CMV.<sup>50</sup> A pesar del concepto que define al "espacio inmunológico" como "finito" y la idea que estas células específicas para CMV pudieran obstaculizar el acceso de células vírgenes a periferia (ocupando su espacio), se ha acumulado poca evidencia de si este hecho es clínicamente relevante.<sup>1, 51-54</sup>

## I NMUNOSENESCENCIA Y VACUNACIÓN

La vacunación estimula activación de las células T y B y genera respuestas humoral y mediada por células, por lo que no se obtiene la respuesta deseada en individuos inmunocomprometidos, como ancianos inmunosenescentes, que presentan un alto riesgo por una insuficiente protección.<sup>55</sup>

Evidencias obtenidas a partir del estudio de los niveles de anticuerpos específicos y sus modificaciones en tiempos determinados tras la vacunación, reafirman este postulado. La eficacia de la vacuna contra la influenza alcanza entre el 70 % y el 90 % en individuos menores de 65 años; en cambio, solamente entre el 30 % y el 40 % en aquellos con edad superior. Este hecho indica que la capacidad de esta vacuna para inducir protección está relacionada con la edad.<sup>56</sup>

## ¿ES POSIBLE MANIPULAR LA I NMUNOSENESCENCIA?

Como ha sido mencionado con antelación, lograr un microambiente tímico funcional es de suma importancia para el mantenimiento del compartimiento de células T con adecuada diversidad de repertorio e intacta funcionalidad durante el envejecimiento. Por tanto, la reconstitución tímica pudiera resultar un enfoque prometedor para evitar la disminución del número de células T vírgenes y desacelerar la acumulación de células T exhaustas, CD28 negativas.<sup>57</sup> Especial atención se ha prestado al empleo de IL-7, citocina que se produce en cantidades reducidas en el estroma del timo en edades avanzadas. El tratamiento con IL-7 o derivados, se ha visto asociado con el incremento del tejido tímico en ratones y humanos.<sup>10, 14</sup>

La administración de otras moléculas como hormona del crecimiento y factor de crecimiento de queratinocitos, también ha resultado exitoso en el rejuvenecimiento de la glándula tímica y para prevenir su involución en roedores.<sup>10, 14, 57</sup>

Otro acercamiento que persigue prevenir la estimulación antigénica repetida y consecuentemente la acumulación de células T de memoria CD28 negativas, pudiera consistir en la vacunación durante la primera infancia, contra algunos virus persistentes, especialmente contra el CMV. Alternativamente, la administración de tratamientos de largo plazo con drogas antivirales pudiera evitar la reversión de la latencia de este virus y de este modo, el continuo reto antigénico que supone para el sistema inmune. Sin embargo, estas propuestas han sido fuertemente criticadas por la poca probabilidad que tendría la erradicación por completo de los virus persistentes, por la asociación del empleo de estas terapéuticas con serios efectos adversos<sup>57</sup> y en el caso de la vacunación, por la posibilidad de ocupación del nicho ecológico por otros gérmenes.

Adicionalmente, se ha postulado la manipulación indirecta de las alteraciones del sistema inmune relacionadas con la edad con cambios en la nutrición, el estilo de vida o la complementación de la dieta con micronutrientes específicos.<sup>58</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pawelec G, Akbar A, Beverley P, Caruso C, Derhovanessian E, Fülöp T, et al: Immunosenescence and Cytomegalovirus: where do we stand after a decade? *Immun Ageing* 2010;7:13-20.
2. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity . *Physiology* 2008;23:64-74.
3. Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, Dunn-Walters D, Pawelec G et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing* 2009;6: 6-10.
4. Yan J, Greer J, Hull R, O'Sullivan, Henderson D, Read S et al. The effect of ageing on human lymphocyte subsets: comparison of males and females. *Immun Ageing* 2010;7:4.
5. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007;211:144-56.
6. Cuba. Perfil de País: Indicadores de Desarrollo Humano. [visitado: 15 de octubre de 2013]. URL disponible en: <http://hdrstats.undp.org/es/paises/perfiles/CUB.html>
7. Anuario estadístico de Cuba 2011. Edición 2012. [visitado: 15 de octubre de 2013]. URL disponible en: [http://www.one.cu/aec2011/esp/19\\_tabla\\_cuadro.htm](http://www.one.cu/aec2011/esp/19_tabla_cuadro.htm)
8. Appay V, Sauce D, Preloghe M. The role of the thymus in immunosenescence: lessons from the study of thymectomized individuals. *Aging (Albany NY)*. 2010 Mar 20;2(2):78-81.
9. Gui J, Mustachio LM, Su DM, Craig RW. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. *Aging Dis*. 2012; 3(3): 280-90.

10. García B, Lage A. Inmunosenescencia: implicaciones para la inmunoterapia de cáncer en los adultos mayores. *Biotecnología Aplicada*. 2006;23:186-93.
11. Bains I, Yates AJ, Callard RE. Heterogeneity in Thymic Emigrants: Implications for Thymectomy and Immunosenescence. *PLoS One*. 2013; 8(2): e49554.
12. Yu S, Abel L, Globerson A. Thymocyte progenitors and T cell development in aging. *Mech Ageing Dev*. 1997; 94:103-11.
13. Sauce D, Appay V. Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults? *Curr Opin Immunol*. 2011; 23(4):543-8.
14. Andrew D, Aspinall R. IL-7 and not stem cell factor reverses both the increase in apoptosis and the decline in thymopoiesis seen in aged mice. *J Immunol*. 2001;166:1524-30.
15. Motta M, Ferlito L, Malaguarnera L, Vinci E, Bosco S, Maugeri D et al. Alterations of the lymphocytic set-up in elderly patients with cancer. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;36:7-14.
16. Grubeck-Lobeinstein B, Wick G. The aging of the immune system. *Adv Immunol*. 2002;80:243-84.
17. Nikolich-Zugich J. Aging and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8:512-22.
18. Libri V, Azevedo RI, Jackson SE, Di Mitri D, Lachmann R, Akbar AN et al. Cytomegalovirus infection induces the accumulation of short-lived, multifunctional CD4+ CD45RA+ CD27- T cells: the potential involvement of interleukin-7 in this process. *Immunology*. 2011;132 :326-39.
19. Derhovanessian E, Larbi A, Pawelec G. Biomarkers of human immunosenescence: impact of cytomegalovirus infection. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21:440-5.
20. Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2010;74(1):40-60.
21. Larbi A, Pawelec G, Wong SC, Goldeck D, Tai JJ, Fulop T. Impact of age on T cell signaling: A general defect or specific alterations? *Aging Res Rev*. 2011;10(3):370-378.
22. van de Berg PJ, Griffiths SJ, Yong SL, Macaulay R, Bemelman FJ, Jackson S, Akbar AN et al. Cytomegalovirus infection reduces telomere length of the circulating T cell pool. *J Immunol*. 2010; 184:3417-23.
23. Pita-Lopez ML, Gayoso I, Delarosa O, Casado JG, Alonso C, Munoz-Gomariz E et al. Effect of ageing on CMV-specific CD8 T cells from CMV seropositive healthy donors. *Immun Aging*. 2009;6:11.
24. Chidrawar S, Khan N, Wei W, McLarnon A, Smith N, Nayak L et al. Cytomegalovirus-seropositivity has a profound influence on the magnitude of major lymphoid subsets within healthy individuals. *Clin Exp Immunol*. 2009;155:423-32.

25. Appay V, van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry*. 2008; 73:975–83.
26. Plunkett FJ, Franzese O, Finney HM, Fletcher JM, Belaramani L, Akbar AN et al. The loss of telomerase activity in highly differentiated CD8+CD28–CD27– T cells is associated with decreased Akt (Ser473) phosphorylation. *J Immunol*. 2007;178:7710–9.
27. Akbar AN, Soares MV, Plunkett FJ, Salmon M. Differential regulation of CD8+ T cell senescence in mice and men. *Mech Aging Dev*. 2000;121:69–76.
28. Effros RB. Replicative senescence of CD8T cells: effect on human ageing. *Exp Gerontol*. 2004;39:517–24.
29. Campisi J. From cells to organisms: can we learn about ageing from cells in culture? *Exp Gerontol*. 2001;36:607–18.
30. Baarle Van D, Tsegaye A, Miedema F, Akbar A. Significance for virus-specific memory T cells responses: rapid ageing during chronic stimulation of the immune system. *Immunol Lett*. 2005;97:19–29.
31. Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today*. 1995;16:12–6.
32. Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Caruso C, Colonna-Romano G et al. B cell immunosenescence: different features of naïve and memory B cells in elderly. *Biogerontology*. 2011;12:473–83.
33. Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol*. 2011;10-9501-7.
34. Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, Riley RL, Frasca D, Dunn-Walters DK et al. B cells and ageing: molecules and mechanisms. *Trends Immunol*. 2009;30:313–18.
35. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Phillips M, Lechner SC et al. Intrinsic defects in B cell response to seasonal influenza vaccination in elderly humans. *Vaccine*. 2010;28(51):8077–84.
36. Bulati M, Buffa S, Candore G, Caruso C, Dunn-Walters DK, Colonna Romano G et al. B cells and immunosenescence: a focus on IgG+IgD-CD27-(DN) B cells in aged humans. *Aging Res Rev*. 2011;10(2):274–84.
37. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Pellicano M, Vitello S, Caruso C et al. A double-negative (IgD-CD27-) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly people. *Mech Aging Develop*. 2009;130:81–90.
38. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Candore G, Malaguarnera M, Caruso C et al. B cells in the aged: CD27, CD5, and CD40 expression. *Mech Aging Develop*. 2003;124:389–93.
39. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Aging*. 2010;7:7–21.
40. Jing Y, Shaheen E, Drake RR, Chen N, Gravenstein S, Deng Y. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells,

whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum Immunol*. 2009;70:777-84.

41. Agrawal A, Gupta S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans. *Aging Res Rev*. 2011;10(3):336-45.
42. Fulop T, Larbi A, Kotb R, de Angelis F, Pawelec G. Aging, Immunity, and Cancer. *Discov Med*. 2011;11(61):537-50.
43. Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol*. 1995;6:378-82.
44. Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B, Ferguson FG. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Aging Dev*. 1998;102:187-98.
45. Nilsson BO, Ernerudh J, Johansson B, Evrin PE, S, Ferguson FG, Wikby A et al. Morbidity does not influence the T-cell immune risk phenotype in the elderly: findings in the Swedish NONA Immune Study using sample selection protocols. *Mech Aging Dev*. 2003;124:469-76.
46. Pawelec G, Derhovanessian E. Role of CMV in immune senescence. *Virus Res*. 2011;157:175-79.
47. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenesence": adaptation or dysregulation? *Immun Aging*. 2012;9:15.
48. Litjens NH, de Wit EA, Betjes MG. Differential effects of age, cytomegalovirus-seropositivity and end-stage renal disease (ESRD) on circulating T lymphocyte subsets. *Immun Aging*. 2011;8(1):2.
49. Morgan MD, Pachnio A, Begum J, Roberts D, Rasmussen N, Neil DA, et al. CD4+CD28- T cell expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is driven by latent cytomegalovirus infection and is associated with an increased risk of infection and mortality. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:2127-37.
50. Pawelec G, McElhaney JE, Aiello AE, Derhovanessian E. The impact of CMV infection on survival in older humans. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):507-11.
51. Solana R, Aiello AE, Akbar AN, Grubeck-Loebenstien B, Appay V, Pawelec G et al. CMV and Immunosenesence: from basics to clinics. *Immun Aging*. 2012; 9(1):23.
52. Herndler-Brandstetter D, Landgraf K, Tzankov A, Jenewein B, Brunauer R, Laschober GT et al. The impact of aging on memory T cell phenotype and function in the human bone marrow. *J Leukoc Biol*. 2012;91:197-205.
53. Wolf J, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The immunoregulatory effects of CMV-infection in human fibroblasts and the impact on cellular senescence. *Immun Aging*. 2012; 9:1.

54. Lachmann R, Bajwa M, Vita S, Smith H, Cheek E, Akbar A et al. Polyfunctional T cells accumulate in large human cytomegalovirus-specific T cell responses. *J Virol.* 2012; 86:1001-09.
55. Grubeck-Loebenstien B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21:201-9.
56. Lang PO, Govind S, Mitchell WA, et al. Influenza vaccine effectiveness in aged individuals: the role played by cell-mediated immunity. *Eur Geriatr Med.* 2010;1:233-8.
57. Shammass MS. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:28-34.
58. Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids.* 2010:pil:72507.

**Recibido:** Abril 15, 2014.

**Aceptado:** Junio 2, 2014.

*Dra. Danay Saavedra Hernández.* Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón". La Habana, Cuba. E-mail: [danay.saavedra@infomed.sld.cu](mailto:danay.saavedra@infomed.sld.cu)