

Efectos biológicos y relevancia clínica de la inmunosenescencia

Alain Areces López ¹ 

¹ Facultad de Ciencias Médicas Artemisa. Hospital General Docente Comandante Pinares. Artemisa, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el avance en los estudios moleculares y fisiológicos de la respuesta inmune han develado la relación que existe entre el envejecimiento y la integridad de la respuesta inmunológica. **Objetivo:** describir los efectos biológicos de la inmunosenescencia y su importancia para la práctica médica. **Material y métodos:** fueron consultados veintiocho materiales dentro de los cuales se incluyeron textos clásicos de Inmunología, y artículos en idioma inglés y español, provenientes de bases de datos como LILACS, ScieELO y PubMed. **Desarrollo:** Durante la senescencia se deterioran las barreras físicas del organismo, cambian los patrones de secreción de algunas citoquinas y la curación de heridas es sensiblemente afectada. En la inmunidad adaptativa disminuyen los TCD4 y la inmunovigilancia, se produce inflamación crónica de bajo grado y hay pérdida de especificidad, lo que se traduce en una mayor tendencia al desarrollo de cáncer, enfermedades autoinmunes y susceptibilidad a infecciones. **Conclusiones:** El estudio de los mecanismos genéticos implicados en el fenotipo senescente continúa siendo una tarea pendiente capaz de contribuir al desarrollo de la medicina personalizada.

Palabras clave: : Inmunosenescencia, Envejecimiento, Inflamación

El sistema inmune se encarga de la defensa contra infecciones, y de la detección y destrucción de células tanto atípicas como autorreactivas. Igual que lo que ocurre con otros aparatos y sistemas, también el sistema inmune envejece y estas funciones se deterioran, llevando así al adulto mayor a una mayor susceptibilidad de padecer infecciones, tumores y enfermedades autoinmunes^{1,2,3}. En las décadas de los 60 y 70, se iniciaron los estudios para demostrar cómo el envejecimiento afecta al sistema inmunológico⁴.

Actualmente el estudio de la inmunosenescencia, que es como se suele definir en el contexto científico-médico al deterioro de la respuesta inmune con el transcurso de la vida, ocupa un lugar de avanzada e interdisciplinariedad en las investigaciones de especialidades tan heterogéneas como la inmunología y la

geriatria^{2,5}. Otro campo en el que la inmunosenescencia tiene gran influencia y está en estudio por parte de investigadores en todo el mundo, es en la respuesta a inmunizaciones y vacunas^{6,7,8}.

La producción creciente de conocimientos en esta área ha motivado en primera instancia la realización del presente artículo de revisión, cuyo objetivo se centra en describir los efectos biológicos que han sido recientemente descritos en la literatura sobre la senescencia del sistema inmunológico, y su importancia para la práctica médica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la consulta de textos de Inmunología y artículos actualizados, publicados en su mayoría en los últimos cinco años. Sumaron un total de veintiocho materiales. Los artículos fueron recuperados de bases de datos como Scielo, LILACS y PubMed. Fueron consultados textos en español e inglés, y se usaron palabras clave como senescencia, envejecimiento inmune, oncogénesis, autoinmunidad e inflamación.

DESARROLLO

Principios de la respuesta inmune normal en el adulto sano

La respuesta inmune se basa en 2 componentes interactivos: la inmunidad innata y la adquirida. La inmunidad innata, tiene componentes tisulares (piel, mucosas, etc.),



Correspondencia a: Alain Areces López. Correo Electrónico: alainareces@gmail.com

Publicado: 27/06/2020

Recibido: 26/09/2018; **Aceptado:** 03/10/2019

Como citar este artículo:

Areces - López A., Efectos biológicos y relevancia clínica de la inmunosenescencia. 16 de Abril [Internet]. 2020 [fecha de citación]; 59 (277): e740. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/740

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflictos de intereses.

componentes celulares (macrófagos, polimorfonucleares, células natural killers y células dendríticas); y componentes moleculares (cascada de complemento, proteína C reactiva)^{1,9}.

La inmunidad adquirida, provee una respuesta específica a un antígeno (ATG) determinado, con activación de una respuesta mixta: celular o citotóxica, y humoral o de anticuerpos (ATC) a través de la interacción celular. Asociada a esta respuesta, a su vez, se genera una memoria inmunológica. Para iniciar la respuesta adquirida, las células T deben ser activadas a través de las células presentadoras de ATG (CPAs)⁹. Las citoquinas son proteínas responsables de la interacción de los distintos componentes celulares de la respuesta inmune¹.

Como resultado del proceso normal de envejecimiento, los distintos sistemas orgánicos comienzan a sufrir los efectos acumulativos de especies oxidantes y la acción genética de un programa hereditario de envejecimiento. El sistema inmunológico no queda exento de este fenómeno y progresivamente se altera la regulación de la función inmunológica del organismo. A continuación, se exploran los principales cambios que se producen tanto en la inmunidad innata como en la adquirida.

Cambios en la inmunidad innata

Existen cambios de las barreras naturales como la piel y las mucosas¹⁰. Si bien ponen al paciente anciano en un estado de vulnerabilidad, la importancia de estos cambios en la generación de infecciones no está del todo clara. En la vejez se produce una alteración en las células presentadoras de antígenos (CPAs), con una sobre estimulación por activación no específica, y una disminución de la capacidad de reconocimiento antigénico, y de la afinidad por los ATG¹¹.

En la década del 80, se realizó el estudio SENIEUR con la finalidad de evaluar los cambios inmunológicos que se daban con el envejecimiento¹¹. Los resultados entonces arrojados sobre las células NK (natural killers), hoy no han diferido sustancialmente. Las células NK si bien tienen alteraciones en su función, con disminución de la lisis intracelular de células tumorales y partículas virales, la capacidad de unión al ATG, y su respuesta a citoquinas; compensan estos déficits con un aumento en número, manteniendo su función^{12,13}.

A pesar del importante papel que juega el macrófago en el desarrollo de una respuesta inmunológica, existen muy pocos trabajos publicados acerca de cómo varían sus actividades funcionales durante el proceso de envejecimiento. Además, los pocos datos existentes son, frecuentemente, contradictorios entre ellos. Actualmente se va llegando al consenso de que los macrófagos tienen una disminución de producción de Interferón gamma (IFN- γ), menor citotoxicidad tumoral, y menor síntesis de óxido nítrico luego de su activación¹¹.

Las citoquinas pro inflamatorias en reglas generales aumentan en forma no específica. Esto podría relacionarse con estados pro inflamatorios crónicos, enfermedades mieloproliferativas como el mieloma y las gammopatías,

y otras enfermedades prevalentes en ancianos como la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer¹⁴. Un resumen de lo anteriormente expuesto se aprecia en el cuadro 1.

Cuadro 1. Cambios en la inmunidad innata asociados al envejecimiento

Componente	Variaciones con el envejecimiento
Células presentadoras de ATG (CPAs)	Alteración en las CPAs, tanto en su habilidad para reconocer a los mismos, como en su presentación de ATG a las células T.
Células NK Número de células Afinidad ATG	Aumenta para compensar el deterioro de la función. Disminución de la afinidad y unión al ATG. Disminución de respuesta a citoquinas estimulantes.
PMN Migración Penetración tisular Fagocitosis	S/cambios en la adhesión al endotelio, ni en la migración. Disminuida. Menor llegada a abrasiones de la piel. S/cambios en ancianos sanos. < en pacientes con bronquitis crónica, DLP, enf., vascular y DBT.
Sensibilidad a citoquinas Producción intracelular	Aumento de la sensibilidad a citoquinas apoptóticas. Aumento de radicales libres intracelulares <i>cl</i> < activ. lítica.
Macrófagos Fagocitosis Lisis Producción Óxido Nítrico	No se altera con la edad. Disminución de lisis tumoral asociada a menor respuesta al IFN- γ o LPS. 50% del adulto joven.
Citoquinas	< producción de IL1, IFN- γ ; y aumento de PGE2 e IL 10.
Curación de heridas	Disminuida

Fuente: Castle SC. Clinical relevance of age related immune dysfunction. CID 2015; Aug 31 (2):578–85

Cambios en la inmunidad adquirida

A medida que se envejece, se produce la involución del timo. La involución del timo se acompaña de la disminución de la producción de células T y contribuye a la restricción de su repertorio en el anciano. La producción de las células T naive disminuye a medida que aumenta la edad, y la producción tímica es mínima a partir de los 55 años¹⁵. Aunque hasta el momento se postula que la involución tímica ocurre durante el inicio de la pubertad, se incrementan los datos que sugieren que esta alteración se da mucho más temprano en la vida. Así, los cambios en la estructura y función tímicas pueden no corresponder justamente a un fenómeno de envejecimiento^{16,17}.

De manera general, el envejecimiento interfiere de distintas maneras en los repertorios de células T: Disminución del número de células T naive, responsables de la respuesta a nuevos ATG; disminución de la reserva y diversidad de células T naive. Por lo tanto, son los linfocitos T memoria quienes se encargan mayormente de la respuesta inmune; reconocimiento de ATG cruzados por parte de los linfocitos T memoria; aumento relativo de la proliferación de las células T memoria; al disminuir el aporte de células T naive, la proliferación es mayor en las células T memoria, lo que ofrece menos células T capaces de responder a nuevos ATG^{17,18}

También los linfocitos B pasan por cambios asociados a la edad que agravan los defectos funcionales de la respuesta inmune adquirida. Estudios demuestran que los B naive disminuyen en número y se acumulan los B efectores. Esto lleva a una reducción en la diversidad de respuesta de ATC. Existe también, una disminución de la producción de linfocitos B en la médula ósea. Por consiguiente, la población B está formada por más individuos experimentados (en cuanto a su conocimiento de ATG) que de individuos naive¹⁸. Además, existen evidencias de la acumulación de células B de memoria funcionalmente exhaustas, con un descenso concomitante de células B nativas (vírgenes)¹⁹. Por otro lado, hay una alteración en la maduración de la afinidad de los ATC, proceso que ocurre en el centro germinal del tejido linfoide secundario²⁰.

El otro hallazgo distintivo de la inmunosenescencia es el envejecimiento inflamatorio (inflamm-aging). Este resulta de la desviación de la respuesta de citocinas tipo TH1 de las células T CD4 auxiliaadoras (IL-2, TNF- α) a una respuesta tipo Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) en la edad avanzada, con el consiguiente incremento en las cifras de citocinas pro inflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18, IL-8 e IL-2), todo ello contribuye a la desregulación de la respuesta inmunitaria mediada por células.

Cuadro 2. Cambios en la inmunidad adquirida asociados al envejecimiento

Componente	Variaciones con el envejecimiento
Linfocitos T	Disminución en células tímicas. Reconocimiento de ATG cruzados por parte de los linfocitos T memoria. Disminución de la diversidad de células T naive. Aumento de la proliferación de las células T memoria. >% de Linfocitos T hipofuncionantes con la edad.
Involución tímica y Stem cells de médula ósea	Menor producción de stem cells y cambios fenotípico células T circulantes. Disminución N° Linfocitos T naive y aumento relativo de células T de memoria.
Citoquinas: Respuesta Th1	Disminución de IL-2, IFN- γ variable. Disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias con menor activación y fosforilación.
Citoquinas: Respuesta Th2	Aumento PGE2 e IL-10, variable IL-4. Aumento de la función pro apoptótica.
Linfocitos B	
Alteración de Stem Cells de médula ósea	Menos cél. plasmáticas de larga vida media en médula ósea. Menos células B naive y, proporcionalmente, más Linfocitos B antigénicamente experimentados. Aumento de Auto ATC.
Disminución de la respuesta de ATC 1 ^a y 2 ^a	Cambios similares a cél. T con menor activación, proliferación. Menos cél. productoras de ATC, y menor producción de ATC por cada Linfocito B. ATC menos eficaces. Menor efecto booster.

Fuente: Castle SC. Clinical relevance of age related immune dysfunction. CID 2015; Aug 31 (2):578–85

Se postula que éste puede ser causado por la estimulación crónica del sistema inmunitario innato, por la degradación de productos del metabolismo oxidativo, por la incapacidad parcial del sistema inmunitario envejecido para eliminar ciertos patógenos, o por los tres mecanismos²¹. Un resumen de lo antes expuesto puede consultarse en el cuadro 2.

Consecuencias clínicas de la inmunosenescencia

El envejecimiento inflamatorio es una de las consecuencias más contundentes de la inmunosenescencia y se cree que está vinculado con la mayor parte de los padecimientos de la vejez que tienen una base inflamatoria, por lo que se señala como uno de los mecanismos patogénicos en la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, las enfermedades infecciosas, el cáncer, la osteoporosis y la fragilidad²². Existe un estrecho vínculo entre el estrés oxidativo y la inflamación. En particular, la oxidación de proteínas, altera la funcionalidad de las células inmunitarias, lo que contribuye al proceso inflamatorio crónico que distingue al envejecimiento inflamatorio²³.

La neumonía, la influenza, y las infecciones nosocomiales aumentan significativamente en los mayores de 65 años; a lo que se agrega una menor respuesta a las vacunas. La presentación clínica de las infecciones en los adultos mayores también evidencia las alteraciones de la respuesta inmune en estos pacientes, con pocos síntomas aún en infecciones severas, fiebre escasa o ausente incluso en el 20 al 30% de los casos²⁴.

Tanto la inmunidad innata como la adquirida, están involucradas en la defensa contra la aparición de tumores. La incidencia y mortalidad por neoplasias aumenta significativamente en mayores de 65 años y vuelve a declinar entre los 85 y 90 años²⁵. Sin embargo, debe aclararse que la carcinogénesis involucra fenómenos complejos, en donde el rol exacto de la inmunosenescencia no está aun totalmente comprendido²⁶. Así como las infecciones, también las enfermedades autoinmunes pueden presentarse con síntomas atípicos en los adultos mayores^{27, 28}.

Perspectivas en el estudio de la inmunosenescencia

La mayoría de los trabajos realizados hasta ahora sobre el efecto del envejecimiento sobre la respuesta inmunitaria, han sido una descripción fenomenológica sobre qué parámetros (síntesis de citocinas, alteraciones celulares...) eran los que estaban afectados con la edad. Prácticamente ninguno de ellos muestra cuáles son las alteraciones a nivel genético que explican las deficiencias observadas a nivel funcional. Así mismo, de encontrarse estas alteraciones genéticas, sería de interés conocer con cuál es el mecanismo por el que se producen. La mayoría de las teorías genéticas acerca del envejecimiento apuntan que la esperanza de vida media de la mayoría de las especies está determinada por un programa de expresión genética que controla todas las etapas del envejecimiento y, por tanto, la aparición de un fenotipo senescente.

CONCLUSIONES

Muchos de los cambios del sistema inmunitario que aparecen en la edad avanzada predisponen al deterioro de la respuesta ante infecciones y vacunas. Aunque en la actualidad se dispone de un cuerpo de conocimientos que permite admitir que existen cambios evidentes en la inmunidad innata y adquirida en el envejecimiento y en la fragilidad,

no hay tratamiento específico para mejorar o detener la inmunosenescencia o sus consecuencias. La dieta adecuada, el ejercicio físico, la prevención a través de vacunas, y la reducción del stress podrían afectar positivamente al menos en parte sus consecuencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abul K. Abbas. *Inmunología Celular y Molecular*. 7ma edición. Barcelona: Elsevier España; 2012.
2. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2014 Dic [citado 2018 Ene 14]; 30(4): 332-345. Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400005&lng=es.
3. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud. *Anuario estadístico de salud*. La Habana: MINSAP; 2016
4. Miller RA. Aging and the immune response. *Handbook of the biology of aging*. San Diego: Academic Press; 1996; 355-392.
5. Romero-Cabrera AJ, Amores-Hernández L, Fernández-Casteleiro E. Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. *Med Int Méx* 2015; 29: 605-611.
6. Mc Elhany J. Prevention of Infectious diseases in older adults through immunization: the challenge of the senescent immune response. *Expert Rev. Vaccines*. 2016; 5 (8): 593-606
7. Castellanos Puerto E. Ejercicio físico e inmunidad en el anciano. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2015, 28 (2): 72-78.
8. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2014; 22: 1041 -50
9. Hall JE, Guyton AC. *Tratado de fisiología médica*. 12ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.
10. Castle SC. Clinical relevance of age related immune dysfunction. *CID*. 2015, (2):578-85
11. Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, et al. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 1984; 28 (1): 47-55.
12. Hirokawa K. Immunity and aging. In: Pathy MSJ, ed. *Principles and practice of geriatric medicine*. 3d ed. New York: JohnWiley and Sons, 1998. p. 35-47.
13. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, et al. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2014; 22 (4): 507-513.
14. Colectivo de autores. *Hematología: fisiopatología y diagnóstico*. Chile: Ed Universidad de Talca; 2014.
15. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Macías Abraham C. Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del timo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 Dic [citado 2018 Ene 04]; 29(4): 349-358. Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400005&lng=es.
16. Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol* 2015; 161:497-503.
17. Aw D, Palmer DB. It's not all equal: a multiphasic theory of thymic involution. *Biogerontology* 2017; 13:77-81.
18. Zharhary D. Age-related changes in the capability of the bone marrow to generate B cells. *J. Immunol*. 2015; 141: 1863-1869
19. Buffa S, Bulati M, Pellicani M, Dum-Walters DK, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Biogerontology*. 2014; 12:473-483.
20. Allman D, Miller JP. B cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol* 2015; oct 17: 463-7.
21. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systematic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2012; 128:92-105
22. Salvioli S, Monti D, Lanzarini C, Conte M, et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity. *Inflam-aging reappraisal*. *Curr Pharm Des* 2013; 19:1675-1679.
23. Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenic denominator in age-related: novel drug targets for anti-aging strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm Des* 2010; 16:584-596
24. Gavazzi G, Krause K. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2014; Nov 2; (11): 659-66
25. Roca Goderich R. *Temas de medicina interna*. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
26. Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 April; 74 (1): 40-60).
27. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, et al. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2015; 50: (12) 1996-2002.
28. Kaml M, Weiskirchner I, Keller M et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life, as well as on prevaccination antibody titers. *Vaccine* 2016; Nov 17; 24: (47-48) 6808- 11.

Biological effects and Clinical relevance of immunosenescence.

ABSTRACT

Introduction: Advances in the molecular and physiological studies of the immune response have revealed the relationship between aging and the integrity of the immune response. **Objective:** Describe the biological effects of immunosenescence and its importance for medical practice. **Material and methods:** Twenty-eight materials were consulted, including classic Immunology texts, and articles in English and Spanish, from databases such as LILACS, ScieELO and PubMed. **Development:** During the senescence the physical barriers of the organism deteriorate, the secretion patterns of some cytokines change and wound healing is significantly affected. In adaptive immunity, TCD4 and immunovigilance decrease, chronic low-grade inflammation occurs and there is loss of specificity, which translates into a greater tendency to develop cancer, autoimmune diseases and susceptibility to infections. **Conclusions:** The study of the genetic mechanisms involved in the senescent phenotype continues to be a pending task capable of contributing to the development of personalized medicine.

Keywords: Immunosenescence, Aging, Inflammation



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.