

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **17**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2004**

Artículo:

Aspectos inmunológicos del envejecimiento

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Aspectos inmunológicos del envejecimiento

ISABEL SADA-OVALLE*
PATRICIA GOROCICA ROSETE*
RICARDO LASCURAIN LEDESMA*
EDGAR ZENTENO GALINDO†

* Departamento de Bioquímica, INER.

† Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

Trabajo recibido: 09-IX-2004; Aceptado: 17-XI-2004

RESUMEN

La inmunosenescencia es un proceso complejo que involucra múltiples cambios en las poblaciones linfocitarias. Estos cambios en el adulto mayor incrementan la incidencia y severidad de las enfermedades infecciosas y algunos cánceres. En este artículo revisamos algunos de los cambios inmunológicos más relevantes que han sido descritos durante el envejecimiento y su asociación con algunas patologías.

Palabras clave: Inmunosenescencia, envejecimiento, linfocitos T, cáncer.
Key words: Immunosenescence, old age, T lymphocytes, cancer.

CONSIDERACIONES GENERALES

El envejecimiento de la población representa uno de los principales problemas para las autoridades en salud pública en todos los países. Según el Censo de Población y Vivienda del año 2000 (INEGI), se estima que en México hay 6,948.000 individuos mayores de 60 años¹ (Figura 1).

A lo largo de la vida adulta podemos observar que existe un incremento en la incidencia de patologías infecciosas y algunos tipos de cánceres. Estos eventos se han asociado con una disminución gradual de las funciones del sistema inmunitario. En los últimos años, diferentes autores han realizado diversas aportaciones en el campo de la inmunogerontología; sin embargo, gran parte de estas observaciones son aún controversiales. Muchas de las diferentes opiniones observadas en la literatura pueden ser el resultado de las diferencias individuales en el proceso biológico del en-

ABSTRACT

Immunosenescence is a complex process involving multiple changes in lymphocyte subsets. In the elderly, these changes contribute to an increased incidence and severity of infectious diseases and some types of cancer. This paper reviews some of the immunological changes in the elderly and their association with certain diseases.

293

vejecimiento. Es por esta razón que el estado de salud de los adultos mayores debe ser un factor considerado en los criterios de selección para estudios inmunogerontológicos.

El objetivo de esta revisión es analizar aspectos de la inmunidad humoral y celular durante el proceso de envejecimiento, así como las disfunciones de estos mecanismos que pueden conllevar una enfermedad en el adulto mayor.

MÉDULA ÓSEA

Las diferentes células del sistema inmunitario se renuevan constantemente a partir de las denominadas "células madre hematopoyéticas o pluripotenciales", que tienen la capacidad de diferenciarse y producir todos los tipos celulares encontrados en la sangre, además de mantener una actividad de autorrenovación. Las células madre representan aproximadamente el 0.01%

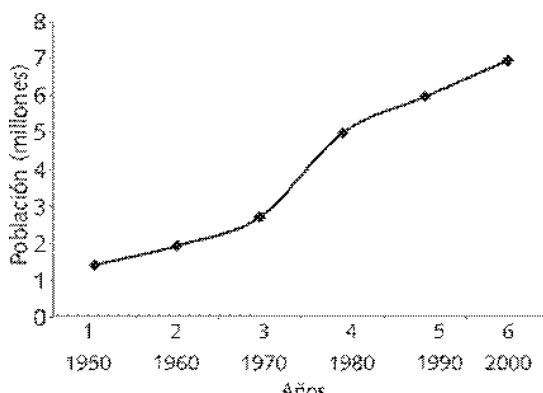


Figura 1. Población mexicana mayor de 60 años de edad en los últimos 50 años (INEGI 2000)¹ (<http://www.inegi.gob.mx/est/default.asp?c=2344>).

294

de la celularidad que encontramos en la médula ósea². Conforme aumenta la edad, se ha observado una disminución en la capacidad de autorenovación de estas células madre hematopoyéticas; sin embargo, esto no se traduce en un cambio en los parámetros hematológicos basales encontrados en adultos mayores^{3,4}. La actividad hematopoyética de la médula ósea, cuando es evaluada a través de la expresión de marcadores de proliferación celular (como la molécula Ki-67), muestra su nivel máximo en la edad adulta para, posteriormente, disminuir de manera gradual y es posible encontrar una disminución en la celularidad medular en edades muy avanzadas⁵. Estos cambios observados en la celularidad pueden ser en parte secundarios a modificaciones en el microambiente⁶, de modo que se deben considerar las citocinas producidas por las células del estroma medular. Un ejemplo de esto es la menor producción de IL-7 por las células estromales de la médula ósea que puede modificar directamente la producción de linfocitos B⁷.

LINFOCITOS T

El timo es un órgano esencial para el adecuado abastecimiento de linfocitos T, tanto en animales como en humanos⁸; sin embargo, el timo no contiene células madre, por lo que estas células deben ser proveídas periódicamente a partir de pre-

cursores derivados de la médula ósea⁹. Los precursores intratímicos derivados de la médula ósea incluyen a las células denominadas Doble Negativas (DN) con el siguiente fenotipo: CD3-CD4-CD8-CD44+CD25-; asimismo, tienen la capacidad de diferenciarse en linfocitos T CD4+ (cooperadoras) y linfocitos T CD8+ (citotóxicos)¹⁰. Se ha considerado que la involución que sufre el timo comienza al año de edad en los humanos, de modo que en la edad adulta, gran parte del parénquima tímico ha sido reemplazado por grasa¹¹. Este fenómeno tiene implicaciones en el mantenimiento del repertorio de linfocitos T que no han tenido contacto con el antígeno (vírgenes). Fagnoni y colaboradores realizaron un análisis citofluorométrico de linfocitos T circulantes obtenidos de una muestra de 120 individuos cuyas edades se encontraban en un rango de 18 a 105 años y observaron que en la edad avanzada hay una importante reducción en la concentración de linfocitos T con fenotipo de vírgenes¹².

Se han descrito diversos cambios asociados con la involución tímica, entre los más estudiados tenemos la reducción en el número total de linfocitos T vírgenes, secundario con la disminución en la timopoyesis, y el incremento en el número de linfocitos T que ya tuvieron contacto con el antígeno y se transformaron en células de memoria (Tabla I).

LINFOCITOS T VÍRGENES

Existe evidencia que indica que la timopoyesis continúa a lo largo de la vida, esto a pesar del progresivo reemplazamiento que sufren los diferentes espacios anatómicos tímicos por grasa¹¹. Aunque la timopoyesis provee continuamente de linfocitos T con fenotipo de vírgenes (CD45RA+, CD62L+ CD27+, CD28+, CD11a^{diminuta}) al sistema inmunitario, la frecuencia de linfocitos T vírgenes es reducida conforme se incrementa la edad¹³. Estas células que recién emigran del timo pueden ser identificadas por la presencia de pequeños fragmentos de DNA que permanecen durante el rearreglo del receptor de antígeno TCR (T cell receptor, por sus siglas en inglés) del linfocito T y que se denominan TREC (signal joint T cell receptor excision circles, por sus siglas en inglés)¹⁴. La generación de linfocitos T que expresan TREC per-

Tabla I. Cambios observados en las diferentes subpoblaciones durante el envejecimiento humano y murino.

Células	Cambios en el envejecimiento	Modelo
Linfocitos T	Cambio en el fenotipo: de virgen a de memoria	H, M
	Incremento en la producción de citocinas proinflamatorias	H, M
	Cambios en la expresión de moléculas de adhesión: de CD44 ^{lo} a CD44 ^{hi} y de CD62L ^{hi} a CD62L ^{lo}	M
Linfocitos B	Disminución de su número s niveles en sangre periférica	H
	Cambio en el repertorio de anticuerpos	M
	Expansión clonal de linfocitos B CD5+	M
Células NK	Incremento en sus niveles sanguíneos	H
	Incremento en la proporción de linfocitos T que expresan marcadores de células NK (debería estar en linfocitos T)	H
Monocitos	Cambio en su fenotipo de reposo a profesional	H

Abreviaturas = H: humano; M: murino; NK: natural killer.

manece relativamente constante a lo largo de la vida, aun después de trasplantes de médula ósea en individuos mayores de 50 años¹⁵. El efecto de una reducción de linfocitos T vírgenes en sangre periférica, es el empobrecimiento en el repertorio total de linfocitos T, lo cual puede llevar a una limitada respuesta hacia los nuevos antígenos.

Linfocitos T de memoria

El envejecimiento del sistema inmunitario genera cambios en el repertorio de los linfocitos T. Diferentes subpoblaciones de linfocitos T modifican su fenotipo durante el envejecimiento, incrementando la proporción de linfocitos T de memoria, esto como una consecuencia de la experiencia inmunológica que se adquiere conforme se incrementa la edad¹⁶. Este cambio se presenta, tanto en linfocitos T CD4+ como en linfocitos T CD8+. La expresión de marcadores asociados con memoria como CD44 y CD62L (L-selectina) también puede ser modificada¹⁷. Aunque los linfocitos T con fenotipo de memoria se incrementan con la edad, existe poca evidencia que sugiera que su función es alterada. Sin embargo, uno de los cambios cualitativos más relevantes que se han descrito en la población de linfocitos T de memoria es la aparición de múltiples expansiones clonales dentro de los linfocitos T CD8+¹⁸. Asimismo, de manera interesante se ha observado que estas células pierden moléculas co-estimuladoras como CD40L y CD28¹⁹. La disminución en la expresión

de CD28 refleja una respuesta compensatoria que establece el sistema inmunitario durante el envejecimiento para enfrentar la continua estimulación antigénica. El acortamiento en la longitud de los telómeros, así como la pobre respuesta proliferativa, son otras de las características que podemos observar en los linfocitos T CD8+ que han perdido moléculas co-estimuladoras²⁰.

295

Linfocitos B

Los cambios inmunológicos en el repertorio y desarrollo de los linfocitos B que se han asociado al proceso del envejecimiento incluyen cambios en las especificidades de los anticuerpos, de antígenos extraños hacia autoantígenos, cambios en los isotipos de los anticuerpos, por ejemplo, de inmunoglobulina G (IgG) a inmunoglobulina M (IgM), y cambios en las afinidades de los anticuerpos, de alta a baja afinidad²¹. La primera evidencia que demostró que la inmunidad humoral se modifica con la edad fue dada a conocer en 1929, cuando Thomsen O, informó que la cantidad de anticuerpos dirigidos contra antígenos extraños disminuía conforme la edad incrementaba²². Tiempo después (1934), Baumgartner L, describe que la cantidad de anticuerpos producidos en conejos viejos en respuesta a un estímulo bacteriano, era menos eficiente para aglutinar bacterias cuando se comparaba contra los anticuerpos producidos por conejos jóvenes sometidos al mismo tratamiento²³.

Cerca de 50 años después, se obtienen nuevas evidencias que demuestran que la generación de anticuerpos específicos en respuesta con prácticamente todas las vacunas, disminuye con la edad²⁴.

El hecho de que la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos extraños o exógenos es menor en el adulto mayor que en los individuos jóvenes, llevó a generar la idea de que en la vejez se desarrolla un estado de inmunodeficiencia. Sin embargo, esta inmunodeficiencia no es secundaria a una menor producción de anticuerpos, sino a que los anticuerpos producidos contra antígenos exógenos se encuentran disminuidos, mientras que la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios está incrementada. A pesar de la presencia de estos defectos en la inmunidad humoral hacia antígenos exógenos, no se han encontrado alteraciones en la concentración sérica de las inmunoglobulinas²⁵.

La mayor parte de los anticuerpos encontrados en grandes concentraciones en adultos mayores fueron específicos para DNA, inmunoglobulinas y tiroglobulina²⁶. Con estas observaciones fue poco claro poder diferenciar entre dos circunstancias particulares: la gran producción de autoanticuerpos, ¿era el primer hallazgo de una enfermedad autoinmune o la manifestación de un desequilibrio inmunológico asociada al proceso de envejecimiento? Para poder responder a esta interrogante, Weksler M estudió la reactividad del suero proveniente, tanto de ratones jóvenes como de viejos, ante diferentes antígenos encontrados en tejidos normales. Los resultados mostraron que las inmunoglobulinas autorreactivas presentes en el suero y que se encontraban incrementadas en los ratones viejos, mantenían la misma especificidad que los encontrados en los ratones jóvenes²⁷. Esta estabilidad en la especificidad de los autoanticuerpos fue también demostrada en humanos²⁸, y de este fenómeno se sugirió que la autorreactividad de los anticuerpos no es un evento que se dé al azar en el adulto mayor.

Durante el proceso del envejecimiento, además de encontrar un incremento policlonal en la concentración sérica de autoanticuerpos, se ha observado un incremento en la concentración de IgM de tipo monoclonal²⁹. Una gran proporción de esta IgM tiene especificidad por autoantígenos³⁰. El fenotipo y el estadio de desarrollo de las clonas de linfocitos B que secretan esta IgM con capacidad de reconocer autoantígenos se ha asociado con células B que expresan al marcador CD5³¹.

Por otra parte, la producción de anticuerpos de alta afinidad es un proceso que, al igual que el cambio de isotipo, se lleva a cabo en los centros germinales. Sin embargo, se ha descrito que conforme se incrementa la edad se puede observar una pérdida en los centros germinales, así como una atrofia de las células dendríticas foliculares y que el fenómeno por sí mismo puede contribuir a la disfunción inmunológica³². Estos cambios en la calidad y en la cantidad de anticuerpos formados contribuyen de manera importante a la mayor susceptibilidad con ciertas infecciones que encontramos en el adulto mayor.

Células citotóxicas naturales

Las células citotóxicas naturales (NK) (natural killer, por sus siglas en inglés) humanas representan una población de linfocitos que son el componente fundamental en la respuesta inmunitaria innata contra una gran variedad de microorganismos patogénicos y células tumorales. Originalmente, las células NK fueron descritas como un grupo de linfocitos grandes granulares capaces de lisar ciertas líneas de células tumorales sin una sensibilización antigenica previa³³. Los mecanismos que pueden mediar esta lisis celular son diversos, entre los más importantes se encuentra la vía de citotoxicidad dependiente de gránulos como perforinas y granzimas que danan al DNA³⁴ o la vía de CD95/CD95L. Estas células NK no son sólo citotóxicas, sino que tienen la capacidad de secretar citocinas como IFN- γ , TNF- α y GM-CSF, así como las quimiocinas MIP-1 β y RANTES³³. Las células NK a diferencia de los linfocitos T no expresan receptor de superficie (TCR) ni complejo CD3, excepto la cadena zeta (ζ). Sus marcadores de superficie característicos son CD16, CD94 y CD161 aunque otros marcadores como CD56 y CD57 también se consideran parte de esta población. Las células NK expresan receptores de activación (Fc ϵ R1 γ , DAP10 y 12) o inhibición (CD94, NKG2A, B) sobre la superficie. Estos receptores generan señales in-

tracelulares que pueden llevar a ejercer o no su función citotóxica³⁵.

El estudio de la respuesta inmunitaria en el adulto mayor ha mostrado que el proceso de envejecimiento no sólo afecta la respuesta de los linfocitos T y B, sino que involucra varios aspectos de la inmunidad innata³⁶. Diferentes autores han demostrado modificaciones en el número, fenotipo y función de las células NK en el adulto mayor. El porcentaje de células que expresan marcadores característicos de células NK se incrementa de manera importante con la edad cuando se compara con individuos jóvenes³⁷. Este incremento es debido principalmente a una expansión de la subpoblación de linfocitos T CD8+ que expresan CD56 y CD57. Estos linfocitos T CD8+ también expresan de manera importante perforina y granzima intracitoplásica; sin embargo, muestran una pobre respuesta proliferativa a IL-2 y con otras citocinas³⁸. La expresión de moléculas pertenecientes a células NK en linfocitos T CD8+ ha sido ampliamente estudiada en pacientes que cursan con diversas patologías como mieloma múltiple, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) y en pacientes con trasplantes de médula ósea^{39,40}. La capacidad citotóxica de las células NK ha sido ampliamente analizada y diferentes autores han encontrado que esta citotoxicidad no se afecta de una manera significativa en el envejecimiento^{41,42}. Sin embargo, cuando se analiza la producción de citocinas como IFN- γ se ha observado disminución en su producción⁴³. Por lo anterior, se ha propuesto que esta producción disminuida de IFN- γ puede deberse a una pérdida parcial de la afinidad del receptor de IL-2 en la célula NK, como consecuencia de la disminución en la concentración de IL-12 durante el proceso de envejecimiento⁴⁴.

Por otra parte, esta subpoblación de linfocitos T que expresa marcadores de células NK como CD161 (NK1.1), CD56 y CD57 se ha denominado NKT (natural killer T cells, por sus siglas en inglés) y son principalmente linfocitos T con cadenas $\alpha\beta$ que expresan un TCR que no varía y que tienen la capacidad de reconocer ligandos no-peptídicos (glicolípidos) presentados por la molécula no clásica CD1d⁴⁵⁻⁴⁷. Se ha propuesto que los linfocitos NKT que se expanden durante el envejecimiento tienen propiedades inmunorregulatorias debido a que producen citocinas como IL-4 e IFN- γ , expresan una actividad citotóxica incrementada principalmente contra células tumorales^{48,49}.

INMUNOSENSCENCIA Y ENFERMEDAD

Infecciones

El deterioro en la función inmunitaria asociado con el proceso de envejecimiento se denomina inmunosenescencia. Se ha descrito que ésta contribuye de manera importante a la mayor morbilidad observada en los adultos mayores, con mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio y urinario, endocarditis, septicemia y tuberculosis⁵⁰ (Tabla II). La tuberculosis y el herpes zoster son patologías cuya incidencia se incrementa en el adulto mayor debido a la reactivación de infecciones previamente controladas⁵¹. Lo anterior puede ser consecuencia de la disminución en la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁵². En el año 2000, Fagnoni F y colaboradores demostraron que los linfocitos T CD8+ vírgenes se encuentran disminuidos en número en el adulto mayor⁵³. Dado que los linfocitos T CD8+ desarrollan un papel fundamental ante las infecciones por patógenos que viven dentro de las células, podríamos considerar que los adultos de

Tabla II. Evidencia clínica de disfunción inmunológica en el adulto mayor.

- Mayor incidencia con enfermedades infecciosas
 - Infecciones bacterianas (tracto respiratorio, tracto urinario, piel, sepsis)
 - Infecciones virales (reactivación de herpes zoster, influenza)
- Mayor incidencia de cáncer
- Mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes
- Menor respuesta humoral a las vacunas

edad avanzada tienen una protección menor contra estos microorganismos, especialmente contra virus.

La función fagocítica es el principal mecanismo a través del cual el sistema inmunitario elimina a la mayoría de los microorganismos patogénicos extracelulares y las principales células que median esta función son los macrófagos y los granulocitos polimorfonucleares. La función de los macrófagos y granulocitos se modifica conforme incrementa la edad⁵⁴ (Tabla III).

Cáncer

La incidencia de cáncer aumenta de manera exponencial conforme se incrementa la edad, siendo así la segunda causa de muerte en Estados Unidos⁵⁵. El 60% de todos los casos de cáncer que se observan en un año se presentan en adultos de más de 65 años de edad⁵⁶. El deterioro en la función inmunitaria, junto con la pérdida de genes supresores de tumores, se ha propuesto como una de las principales causas asociadas con este fenómeno. No obstante, existe poca evidencia que demuestre una relación causa-efecto entre la inmunosenescencia y la presencia de malignidad⁵⁷. Como parte del sistema inmunitario innato, las células NK juegan un papel importante inhibiendo el crecimiento tumoral y metastásico⁵⁸. Se ha demostrado que la reducción en la actividad citotóxica de las células NK de pacientes con cáncer

298

gástrico correlaciona con el volumen tumoral, la actividad metastásica y el pobre pronóstico a corto plazo⁵⁹.

Autoinmunidad

Conforme envejece el ser humano, los procesos inmunológicos que se encargan de preservar la tolerancia inmunitaria pueden fallar, lo cual tiene como resultado el desarrollo de autoinmunidad. Diferentes cambios en el sistema inmunitario innato pueden favorecer el desarrollo de autoinmunidad (Tabla IV). Ésta puede ser fisiológica en el estado de envejecimiento o la manifestación de un proceso patológico de origen autoinmune. Es por este motivo que resulta importante enfatizar que la autoinmunidad no es sinónimo de enfermedad autoinmune. Generalmente, las enfermedades autoinmunes comienzan de manera más temprana en la vida de los individuos.

Diversos factores genéticos y del medio ambiente se han propuesto como teorías que intentan explicar el desarrollo de autoinmunidad dependiente de la edad⁶⁰. Entre los mecanismos más analizados en la literatura tenemos la expresión de un repertorio restringido de linfocitos T, el cambio en el perfil de secreción de citocinas produciendo las de tipo proinflamatorias, la activación oligo y policonal de los linfocitos B y, últimamente se ha encontrado disminución en la actividad de los linfocitos T citotóxicos.

Tabla III. Cambios en la función de los macrófagos asociados con la edad.

- Hiporrespuesta a lipopolisacáridos
- Disminución en la producción de citocinas y factores de crecimiento (VEGF, FGF-2)
- Disminución en el estallido respiratorio de células fagocíticas
- Defectos en la presentación de antígenos polisacáridicos
- Incremento en la producción de PGE2 y en los metabolitos del ácido araquidónico

Abreviaturas= VEGF: vascular endothelium grow factor; FGF-2: fibroblast grow factor 2; PGE-2: prostaglandin E-2.

Tabla IV. Cambios en el sistema inmunitario asociados al desarrollo de autoinmunidad durante el envejecimiento.

- Cambios en la integridad y estructura de las barreras anatómicas (piel y mucosas)
- Disminución en el número de células de Langerhans en la piel
- Incremento en los linfocitos T CD4+ de memoria
- Disminución en la concentración de IgA en saliva y en la lámina propia
- Disminución en el número y producción de óxido nítrico por los macrófagos alveolares

CONCLUSIONES

Se han identificado una gran variedad de cambios dependientes de la edad en el desarrollo y función del sistema inmunitario. Sin embargo, los mecanismos moleculares que median estos cambios aún no se conocen del todo. Un estudio más completo de las modificaciones que sufre el sistema inmunitario durante el envejecimiento tendría una gran aplicabilidad en el campo de la prevención de enfermedades, ya que se podrían elaborar nuevas y mejores vacunas o generar mejores estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS

1. INEGI. *Censo de Población y Vivienda del año 2000*. (<http://www.inegi.gob.mx/est/default.asp?c=2344>).
2. Harrison DE. *Normal function of transplanted mouse erythrocyte precursors for 21 months beyond donor life spans*. Nat New Biol 1972;237:220-222.
3. Lansdrop PM, Dragowska W, Thomas TE, Little MT, Madani H. *Age-related decline in proliferative potential of purified stem cell candidates*. Blood Cells 1994;20:376-380.
4. Geiger H, Van Zant G. *The aging of lympho-hemopoietic stem cells*. Nat Immunol 2002;3:329-333.
5. Nilsson-Ehle H, Swolin B, Westin J. *Bone marrow progenitor cell growth and karyotype changes in healthy 88-year-old subjects*. Eur J Haematol 1995;55:14-18.
6. Yu S, Abel L, Globerson A. *Thymocyte progenitors and T cell development in aging*. Mech Ageing Dev 1997;94:103-111.
7. Stephan RP, Reilly CR, Witte PL. *Impaired ability of bone marrow stromal cells to support B-lymphopoiesis with age*. Blood 1998;91:75-88.
8. Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, et al. *Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge Syndrome*. N Engl J Med 1999;341:1180-1189.
9. Phyllis JL, Dorshkind K. *Age-related changes in lymphocyte development and function*. Nat Immunol 2004;5:133-139.
10. Ceredig R, Rolink TA. *A positive look at double-negative thymocytes*. Nat Rev Immunol 2002;2:2-10.
11. Haynes BF, Market ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. *The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection*. Annu Rev Immunol 2000;18:529-560.
12. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bolonga G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. *Shortage of circulating naive CD8 (+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging*. Blood 2000;95:2860-2868.
13. De Rosa SC, Herzenberg LA, Roederer M. *11-color, 13-parameter flow cytometry: identification of human naive T cells by phenotype, function, and T cell receptor diversity*. Nat Med 2001;7:245-248.
14. Kong FK, Chen CL, Six A, Hockett RD, Cooper MD. *T cell receptor gene deletion circles identify recent thymic emigrants in the peripheral T cell pool*. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:1536-1540.
15. Poulin JF, Viswanathan MN, Harris JM, Komanduri KV, Wieder E, Ringuelette N. *Direct evidence for thymic function in adult humans*. J Exp Med 1999;190:479-486.
16. Stuning T, Maczek C, Bock G, Majdic O, Wick G. *Reference intervals for human peripheral blood lymphocyte subpopulations from healthy young and aged subjects*. Int Arch Allergy Immunol 1995;108:205-210.
17. Grossman A, Maggio-Price L, Jinneman JC, Rabivitch PS. *Influence of aging on intracellular free calcium and proliferation of mouse T-cell subsets from various lymphoid organs*. Cell Immunol 1991;135:118-131.
18. Posnett DN, Sinha R, Kabak S, Russo C. *Clonal population of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy"*. J Exp Med 1994;179:609-618.
19. Boucher N, Defeu-Duchesne T, Vicaut E, Farge D, Effros RB, Schachter F. *CD28 expression in T cell aging and human longevity*. Exp Gerontol 1998;33:267-282.
20. Batliwalla FM, Rufer N, Lansdrop PM, Gregersen PK. *Oligoclonal expansions in the CD8(+)CD28(-) T cells largely explain the shorter telomeres detected in this subset: analysis by flow FISH*. Hum Immunol 2000;61:951-958.
21. LeMaoult J, Szabo P, Weksler ME. *Effect of age on humoral immunity, selection of the B-cell repertoire and B-cell development*. Immunol Rev 1997;160:115-126.
22. Thomsen O, Kettell K. *Die starke der menschlichen Isoagglutininen und entsprechenden Blutkörperchenrezeptoren im verschiedenen Lebensaltern*. 2 Immunitätsforsch 1929;63:67-93.
23. Baumgartner L. *Age and antibody production: Qualitative changes in antisera associated with aging*. J Immunol 1934;27:407-416.
24. Schwab R, Walters CA, Weksler ME. *Host defense mechanisms and aging*. Semin Oncol 1989;16:20-27.
25. Weksler ME. *Changes in the B-cell repertoire with age*. Vaccine 2000;18:1624-1628.
26. Hallgren HM, Buckley CE, Gilbertsen VA, Yunis EJ. *Lymphocyte Phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans*. J Immunol 1973;111:1101-1107.
27. Nobrega A, Haury M, Gueret R, Coutinho A, Weksler ME. *The age-associated increased in autoreactive immunoglobulins reflects a quantitative increase in specificities detectable at lower concentrations in young mice*. Scand J Immunol 1996;44:437-443.
28. Lacroix-Desmazes S, Moutouon L, Kaveri SV, Kazatchkine MD, Weksler ME. *Stability of natural self-reactive antibody repertoires during aging*. J Clin Immunol 1999;19:26-34.
29. Ligthart GJ, Radl J, Corberand JX, van Nieuwkoop JA, van Staalduin GJ, van Helmond DJ, et al. *Monoclonal gammopathies in human aging: increased occurrence with age and correlation with health status*. Mech Ageing Dev 1990;52:235-243.
30. Merlini G, Farhangi M, Osserman EF. *Monoclonal immunoglobulins with antibody activity in myeloma*,

- macroglobulinemia and related plasma cell dyscrasias.* Semin Oncol 1986;13:350-365.
31. Okada T, Abe M, Takiura F, Hirose S, Shirai T. *Distinct surface phenotypes of b cells responsible for spontaneous production of IgM and IgG anti-DNA antibodies in autoimmune-prone NZB x NZW F1 mice.* Autoimmunity 1990;7:109-120.
32. Zheng B, Han S, Takahashi Y, Kelsoe G. *Immunosenescence and germinal center reaction.* Immunol Rev 1997;160:63-77.
33. Solana R, Mariani E. *NK and NK/T cells in human senescence.* Vaccine 2000;18:1613-1620.
34. Smith MJ, Street SE, Trapani JA. *Cutting edge: granzymes A and B are not essential for perforin-mediated tumor rejection.* J Immunol 2003;171:515-518.
35. Lanier LL. *NK cell receptors.* Annu Rev Immunol 1998;16:359-393.
36. Pawelec G, Solana R, Remarque E, Mariani E. *Impact of aging on innate immunity.* J Leukoc Biol 1998;64:703-712.
37. Borrego F, Alonso MC, Galiani MD, Carracedo J, Ramirez R, Ostos B, et al. *NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people.* Exp Gerontol 1999;34:253-265.
38. Tarazona R, de la Rosa O, Alonso C, Ostos B, Espeso J, Pena J, et al. *Increased expression on NK cell markers on T lymphocytes in aging and chronic activation on the immune system reflects the accumulation of effector/senescent T cells.* Mech Ageing Dev 2000;121:77-88.
39. Sze DM, Giesaitis G, Brown RD, Raitakari M, Gibson J, Ho J, et al. *Clonal cytotoxic T cells are expanded in myeloma and resides in the CD8(+)CD57(+)CD28(-) compartment.* Blood 2001;98:2817-2827.
40. Carmichael A, Jin X, Sissons P, Borysiewicz L. *Quantitative analysis of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to HIV-1 and Epstein-Barr virus in late disease.* J Exp Med 1993;177:249-256.
41. Kutza J, Murasko DM. *Effects of aging on natural killer cell activity and activation by interleukin-2 and IFN-alpha.* Cell Immunol 1994;155:195-204.
42. Kutza J, Murasko DM. *Age-associated decline in IL-2 and IL-12 induction of LAK cell activity of human PBMC samples.* Mech Ageing Dev 1996;90:209-222.
43. Krishnaraj R, Bhooma T. *Cytokine sensitivity of human NK cells during immunosenescence, 2 IL2 induced interferon gamma secretion.* Immunol Lett 1996;50:59-63.
44. Krishnaraj R. *Senescence and cytokines modulate the NK cell expression.* Mech Ageing Dev 1997;96:89-101.
45. McNerlan SE, Rea IM, Alexander HD, Morris TC. *Changes in natural killer cells, the CD57CD8 subset, and related cytokines in healthy aging.* J Clin Immunol 1998;18:31-38.
46. Okada T, Lai T, Kawachi Y, Moroda T, Takii Y, Hatakeyama K, et al. *Origin of CD57+ T cells which increase at tumour sites in patients with colorectal cancer.* Clin Exp Immunol 1995;102:159-166.
47. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Toura I, Kaneko Y, Motoki K, et al. *CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha 14 NKT cells by glycosylceramides.* Science 1997;278:1626-1629.
48. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Toura I, Kaneko Y, Sato H, et al. *Natural killer-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated valpha14 NKT cells.* Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:5690-5693.
49. Nicol A, Nieda M, Koezuka Y, Pocelli S, Suzuki K, Tadokoro K, et al. *Human invariant valpha24+ natural killer T cells activated by alpha galactosylceramide (KRN7000) have cytotoxic anti-tumour activity through mechanisms distinct from T cells and natural killer cells.* Immunology 2000;99:229-234.
50. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barret NL, Pass M, Lexau C, et al. *Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era.* JAMA 2001;285:1729-1735.
51. Neuzil KM. *Influenza: New insights into an old disease.* Curr Infect Dis Rep 2000;2:224-230.
52. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. *Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology.* Infect Immun 2001;69:1847-1855.
53. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bolonga G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. *Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging.* Blood 2000;95:2860-2868.
54. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, de Martinis M. *Immunosenescence and infectious diseases.* Microbes Infect 2001;3:851-857.
55. Ershler WB, Longo DL. *Aging and cancer: issues of basic and clinical science.* J Natl Cancer Inst 1997;89:1489-1497.
56. Yancik R. *Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview.* Cancer 1997;80:1273-1280.
57. Burns EA, Leventhal EA. *Aging, immunity and cancer.* Cancer Control 2000;7:513-522.
58. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. *Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population.* Lancet 2000;356:1795-1799.
59. Takeuchi H, Maehara Y, Tokunaga E, Koga T, Kakeji Y, Sugimachi K. *Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis.* Am J Gastroenterol 2001;96:574-578.
60. Mackay IR, Gershwin ME. *The nature of autoimmune disease.* Semin Liver Dis 1997;17:3-11.

Correspondencia:

Dra. Isabel Sada-Ovalle,
Departamento de Bioquímica.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias. Calzada de Tlalpan
4502, colonia Sección XVI.
México, DF. 14080.
e-mail: i_sadamx@yahoo.com.mx