

¿Somos tan viejos como nuestros linfocitos?

Inmunosenescencia

Juan Pablo Ledesma-Heyer,* Marisol Valdés-Escárcega,** Martha Helena Ramos-Ostos**

Resumen

La inmunosenescencia es un tipo de inmunodeficiencia adquirida idiopática resultado de cambios celulares y moleculares propios del envejecimiento. En el presente artículo se revisarán los principales cambios a nivel del timo y de las respuestas innata y adquirida de la inmunidad. Asimismo, se comentarán algunas teorías del envejecimiento inmunológico. Diversas enfermedades propias de la vejez (infecciones, cáncer, crónico-degenerativas, osteoporosis, etc.) tienen su origen en el sistema inmune envejecido.

Palabras clave. Inmunosenescencia. Envejecimiento. Timo. NF- κ B. *Inflammaging*.

Abstract

Immunosenescence is an idiopathic form of acquired immunodeficiency as a result of molecular and cellular changes common in older people. This article will review the major changes in thymus and innate/acquired immune response. We also discuss some immune theories of aging. Various diseases typical in elderly (infections, cancer, chronic and degenerative diseases, osteoporosis, etc.) have their roots in an aged immune system.

Key words. Immunosenescence. Ageing. Thymus. NF- κ B. *Inflammaging*.

INTRODUCCIÓN

La inmunosenescencia es el resultado evolutivo de alteraciones de la respuesta inmunológica innata y adquirida que llevan al declive unidireccional de la función inmune.¹ Es un proceso universal, progresivo e intrínseco que aumenta la probabilidad de morir por una enfermedad.² Muchas enfermedades de aparición frecuente en la vejez (v.gr. osteoporosis, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares) comparten un trastorno inmune de base.³⁻⁵

El entendimiento de la inmunología es algo reciente; apenas en la década de los 60 se descubrió la estructura de los anticuerpos y el papel esencial del timo como órgano inmune. En 1969 el patólogo Walford explicó la teoría inmune del envejecimiento: la inmunogerontología.⁶ Afirmaba que los mecanismos inmunes tienen un rol importante en la patogénesis, pero no en la etiología del proceso de envejecer; propuso que los trastornos inmunitarios repercuten sobre tres fenómenos patogénicos:

- Aumento de la autoinmunidad.
- Fácil desarrollo de cáncer.
- Mayor susceptibilidad a infecciones.^{3,6}

Actualmente se sabe que la inmunosenescencia es un tipo de inmunodeficiencia adquirida idiopática como consecuencia de:⁷

- La involución del timo.
- La disminución de la fosforilación intracelular del linfocitos T (LT) inducida.
- Alteración en la síntesis de citoquinas.
- Cambios en la expresión de algunas moléculas coestimuladoras.
- Acumulación de LT de memoria senescentes.
- Alteraciones en la presentación antigénica.
- Acumulación de daño cromosómico que lleva a la síntesis de productos génicos que inhiben la progresión del ciclo celular.^{1,8}

*Residente de Geriátría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Servicio de Geriátría, CIDyT, Fundación Médica Sur.

Correspondencia:

Martha Helena Ramos-Ostos

Directora del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT). Tel. 5655-9362

CAMBIOS INMUNES ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

Timo

El envejecimiento humano se asocia con un declive de la función del timo.⁵ Éste comienza lentamente su involución después del primer año de vida⁹ con una caída drástica en la adolescencia. Después de los 50 años se tiene < 20% del tejido original¹⁰ y a los 60 años ya no se detectan niveles séricos significativos de hormonas del timo (v.gr. timulina),³ lo cual precede al reemplazo del tejido epitelial por tejido fibroso.^{8,10}

Respuesta inmune adquirida celular

La población de LT (la reserva, el *pool*) se genera en etapas tempranas de la vida y no se puede modificar posteriormente.¹¹ Cuando el timo es incapaz de poblar la sangre de linfocitos frescos se activa un mecanismo de autoproliferación linfocitaria para mantener la homeostasis.¹ Tanto la carga antigénica como la activación inmune crónica aceleran el estrés replicativo y envejecimiento de linfocitos a través de la expansión clonal, dando como resultado poblaciones oligoclonales de LT.^{1,12}

Se produce un cambio en las poblaciones de LT vírgenes (CD45RA+, CD29+) a un fenotipo de LT de memoria (CD45RO+).¹³ Las células del sistema inmune, al igual que en otros sistemas, disminuyen en número debido al deterioro funcional que no permite su generación permanentemente.¹⁴ Los LT después de repetidas divisiones entran a un estado de senescencia caracterizada por:^{2,8}

- Alteración en su función.
- Acortamiento de las secuencias de telómeros.
- Detención del proceso de proliferación.
- Resistencia a la apoptosis.

Los receptores linfocitarios para mitógenos no se modifican,¹⁵ pero debido a la menor capacidad proliferativa el número de divisiones celulares también es mínima.³ Esto puede deberse a lo siguiente:

- Anormalidades en las cascadas de señalización con calcio, observadas en linfocitos de personas ancianas,¹⁶ que no permiten la activación celular adecuada o conducen a defectos en la síntesis/replicación del DNA.³
- Disminución de interleucina-2 (IL-2) asociada con el envejecimiento.⁸ Existe una reducción de LT CD4+ (LT4) productores de IL-2,³ una pobre expresión del

receptor de IL-2 (CD25), así como una menor densidad de células CD25.¹³ La IL-2 juega un papel crucial, ya que es la citoquina responsable de mantener la expansión y supervivencia de las células efectoras (aquellas que secretan altas concentraciones de citoquinas al ser estimuladas).¹⁷

- Defecto en la comunicación con células presentadoras de antígeno, específicamente en las moléculas coestimuladoras,¹⁵ defecto exacerbado porque la membrana celular del linfocito envejece y ya no es fluida (es más viscosa).

El 95% de los LT4 y 50% de los LT CD8+ (LT8) expresan la molécula coestimuladora CD28, la cual interactúa con sus contrarreceptores CD80 y CD86 expresados en células presentadoras de antígeno.¹⁷ En situaciones de estrés y en la vejez se pierde el CD28. Al disminuir la IL-2 y por defectos en la interacción CD28/B7 se producen linfocitos anérgicos.⁸

Es importante notar que en el caso de LT vírgenes en el anciano, éstos expresan moléculas de superficie al igual que LT vírgenes de jóvenes (CD28+, CD45RA+, CD62L+), pero sus telómeros son más cortos y tienen un repertorio de receptores de antígeno más limitado que en los jóvenes.⁹ Por lo tanto, aunque parecen células vírgenes en realidad se consideran células envejecidas.¹⁴

Los linfocitos presentan dos tipos de apoptosis: la muerte celular inducida por activación (MCIA), proceso característico de las células inmunes luego de la estimulación antigénica y la expansión clonal;¹¹ y la muerte celular inducida por daño, fenómeno más generalizado que ocurre en respuesta a diversas afecciones celulares (v.gr. daño oxidativo) y que previene el inicio de la proliferación neoplásica.¹⁸ En células senescentes hay menor sensibilidad a la apoptosis inducida por daño y mayor MCIA logrando en conjunto un riesgo elevado para neoplasias, infecciones y menor respuesta de LT.¹⁹ Además, la MCIA está regulada por la interacción entre Fas y FasL (proteínas de membrana que activan caspasas para producir apoptosis por vía extrínseca), un defecto en este mecanismo puede condicionar defectos en apoptosis, es decir, se vuelven más vulnerables a desarrollar cáncer.^{8,19}

Los telómeros son repeticiones de ácidos nucleicos en los extremos de los cromosomas de células eucarióticas, su longitud está determinada por la telomerasa.²⁰ Sin embargo, la mayoría de las células carecen de telomerasa, dando como resultado un acortamiento del telómero en cada división celular. En jóvenes sanos los telómeros de LT4 se mantienen hasta los 40 años y comienzan a acortarse hasta los 65 años.⁸ Se ha observado que en ciertas enferme-

dades, como la artritis reumatoide, existe un envejecimiento inmune prematuro donde a los 20 años casi la totalidad de la reserva telomérica se ha consumido.¹⁰

En la inmunosenescencia también existe un declive en la hipersensibilidad tipo IV (celular, retardada),²¹ por lo cual disminuye la respuesta en la piel a diferentes antígenos, es decir, se desarrolla anergia.²² Las reacciones positivas en piel disminuyen de 80% en jóvenes a 20% en viejos. Además, los cambios en la inmunidad celular son responsables de la reactivación de infecciones latentes como en el caso de tuberculosis y varicela.³

Con esto, se ha llegado a la conclusión de que existe un fenotipo de riesgo inmunológico,¹ el cual predice morbilidad y es resultado de la combinación de LT8 elevados, LT4 disminuidos, linfocitos B (LB) CD19+ disminuidos y una pobre respuesta proliferativa de LT expuestos a antígenos.²³ Los LT8 incrementan en porcentaje debido a la expansión clonal de LT8 de memoria mediada por IL-15, éstas son células senescentes que permanecen en un estado activado que no expresan CD28 (LT8 CD28-), incapaces de entrar en etapa proliferativa¹¹ y que tienen capacidad proinflamatoria.²⁴ Dichas células senescentes y disfuncionales, que además escapan de los mecanismos de apoptosis, son muy comunes en casos de estimulación antigénica crónica, son comunes en viejos muy viejos.²⁵ Llenan el espacio inmunológico, reduciendo el lugar para otras células que pudieran tener nuevos y diferentes repertorios antigénicos.²

Afectan tanto la capacidad de respuesta del sistema inmune que el número de expansiones clonales de LT8 ha mostrado una correlación inversamente proporcional al tiempo de vida restante de una persona.²⁶

Respuesta inmune adquirida humoral

En el sistema inmune humoral no disminuye el número de células B, sino su capacidad de proliferación. Se ha observado, especialmente después de la vacunación,²⁰ la disminución de títulos de anticuerpos específicos, provocando una respuesta más débil y breve.³ Asimismo, existe un deterioro de la calidad de los anticuerpos, especialmente IgG de alta afinidad, la cual es sustituida por anticuerpos de baja afinidad (IgM) producidos por LB CD5+.²⁷ Con la edad el aumento de autoanticuerpos puede ser por anomalías intrínsecas en las células B, por la estimulación crónica para la producción de clones de células B o por anomalías específicas (v.gr. el LB CD5+ se ha asociado a factores reumatoides y a procesos mieloproliferativos). La principal causa del declive funcional en la inmunidad humoral se debe a cambios en la actividad

de LT4 como estimulantes de diferenciación y proliferación de LB.²⁸ Paradójicamente, aunque hay mayor nivel de autoanticuerpos circulantes, 80% de la población anciana los presenta, la enfermedad autoinmune de inicio en la vejez es más bien rara.¹⁴

Respuesta inmune innata

Las células asesinas naturales [mejor conocidas como células *natural killer* (NK)], además de los macrófagos¹⁵ y los polimorfonucleares, son componentes del sistema inmune innato.² Representan el sistema primario de defensa porque pueden matar de forma espontánea ciertas células tumorales o infectadas por virus.

Las NK carecen de receptores para LT y pueden desarrollar citotoxicidad directa o indirecta. Su número aumenta con la edad y con la disminución de LT, por lo que se supone que su aumento es un mecanismo compensatorio.¹ Sin embargo, su actividad citolítica se encuentra disminuida.

En centenarios sanos con independencia funcional y cognitivamente intactos se han observado niveles altos de actividad citotóxica de las NK,²⁹ por lo que se considera un biomarcador de envejecimiento saludable y de longevidad.⁵

CARGA ANTIGÉNICA CRÓNICA

La inmunosenescencia podría ser justificada ampliamente debido al cúmulo de estímulos antigénicos a lo largo de la vida, es decir, debido a una carga antigénica crónica.² Ésta es una condición proinflamatoria en sí misma pues estimula de forma continua a las células de la respuesta innata,¹ contribuyendo a la disminución de LT vírgenes y llenando así el espacio inmunológico con LT efectores y de memoria.¹⁰

Por ejemplo, se ha visto que la infección crónica por citomegalovirus (CMV)¹⁴ es responsable de cambios en LT4, en LT8 y del estado proinflamatorio asociado con la edad.² Inclusive, al tener títulos séricos positivos para CMV, además de niveles altos de IL-6 circulante, se aumenta dramáticamente el riesgo de fragilidad en ancianos.¹ La conducta observada en LT4 y LT8 de ancianos es similar a la observada en condiciones de estrés antigénico crónico ocasionado por infecciones persistentes, autoinmunidad o cáncer.¹⁰

TEORÍA REDOX DEL ENVEJECIMIENTO

En 1956 Harman sugirió que los radicales libres producidos como resultado de la respiración aeróbica podrían

causar daño oxidativo acumulativo en macromoléculas,³⁰ una teoría que ganó gran aceptación al descubrirse la enzima superóxido dismutasa y luego por el éxito comercial de múltiples agentes antioxidantes.³¹

En el humano existen numerosos procesos que causan la producción de especies de oxígeno reactivo: respiración mitocondrial, β -oxidación de ácidos grasos a nivel de peroxisomas, acción del citocromo microsomal P-450 y actividad de células fagocíticas.⁹

Previamente se exageraba el daño producido por radicales libres de vida media corta, de capacidad de difusión limitada y difícil de medir.³² Actualmente la teoría dice que una inestabilidad en el equilibrio *redox* puede coparticipar en el proceso de envejecimiento, dando mayor énfasis en los radicales libres como segundos mensajeros para vías vitales de comunicación celular.³³ Los estímulos antigénicos por contaminantes ambientales también producen una activación inespecífica de macrófagos y elevación de especies de oxígeno reactivo.

Un cambio en el estado *redox* estimula la síntesis de citoquinas que a su vez generan especies reactivas y exacerbaban el proceso inflamatorio.³⁰ No se ha determinado la efectividad del tratamiento con N-acetilcisteína (un precursor del antioxidante citoplásmico glutatión) como medida para proteger el equilibrio en el estado *redox*.^{9,34}

TEORÍA DE LA INFLAMMAGING

Término acuñado recientemente por un grupo de investigadores italianos³⁵ para referirse a la regulación positiva de respuestas antiestrés como consecuencia de la capacidad del cuerpo para contrarrestar y modular los efectos de ciertos estresantes,²⁵ y esto después de observar que individuos centenarios sanos tenían niveles bajos de IL-6, PCR, HDL, trombina y colesterol total, así como niveles altos de adiponectina e IL-10.³³

La inflamación en sí misma no es algo negativo, sino que es la respuesta del sistema inmune ocasionada por trauma o infección.² La inflamación crónica se caracteriza por su persistencia y falta de resolución.³⁶ En la actualidad, como consecuencia de una mayor expectativa de vida, el sistema inmune debe permanecer activo por más tiempo, lo cual lleva inevitablemente a inflamación crónica y daño de órganos.²⁵ El envejecimiento se caracteriza por un estado inflamatorio crónico peculiar que está bajo control genético⁷ y va en detrimento de la longevidad.³⁷ La paradoja de un sistema inmune envejecido es que es menos capaz de responder a retos agudos al exponerse a nuevos antígenos, pero a la vez mantiene reacciones inflamatorias crónicas.¹¹

Una característica básica del *inflammaging* en ancianos enfermos es el nivel sérico elevado de citoquinas como IL-6, IL-15, IL-8 y TNF- α .^{2,38} Éstas no sólo participan dentro del sistema inmune, sino que también afectan otras áreas como músculo, hueso, hematopoyesis, función cardíaca y cognición.³⁹ A esto se le llama sistema inmune expandido.¹

TEORÍA DE LA INFLAMACIÓN MOLECULAR

Existe una relación entre la acción pro-inflamatoria del NFK- κ B, factor de transcripción κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), y la acción antiinflamatoria del PPAR, receptor activado de proliferador de peroxisomas (*peroxisome proliferator-activated receptors*).

El NF- κ B es un factor de transcripción⁴⁰ que participa en la coordinación de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa.³³ La activación del mismo es responsable de la generación de las proteínas pro-inflamatorias TNF, IL-6, IL-1 y ciclo-oxygenasa.⁴¹ El NF- κ B fue descrito en 1986 en células B, pero ahora se sabe que se encuentra en casi todos los tipos celulares y que es un dímero compuesto por miembros de la familia *Relish* (Rel).⁴² El más común de todos es el dímero p50/RelA, su acción es regulada por proteínas inhibitorias I κ B.²⁷

El complejo NF- κ B/I κ B se encuentra en la mayoría de las células de forma inactiva, latente en el citoplasma.⁴³ Su activación depende de la fosforilación del I κ B dada por las proteínas IKK (complejo de alto peso molecular que contiene una kinasa de I κ B específica de serina).³³ Al mismo tiempo la IKK activa la proteasoma 26S que se encarga de eliminar la I κ B y de esta forma queda libre el dímero p50/RelA listo para entrar al núcleo y activar la expresión de genes.⁴⁴

Importante para el desarrollo de fármacos es que el sistema NF- κ B se puede inhibir por medio de antioxidantes (v.gr. N-acetilcisteína, etil-piruvato), glucocorticoides, AINEs o algunos compuestos naturales como el té verde y las flores de las *Asteracea*. Estas flores (v.gr. manzanilla, girasol, dalia, cártamo, caléndula, etc.) contienen potentes inhibidores específicos de la vía NF- κ B, al igual que las catequinas del té verde.⁴²

Los PPAR (especialmente α y γ) regulan a la baja varios genes proinflamatorios,⁴³ así como al mismo NF- κ B.³³ En modelos animales de restricción calórica se ha demostrado que no sólo disminuye la respuesta inflamatoria, sino que se mantiene un equilibrio *redox* y un balance entre NF- κ B y PPAR.⁴⁵

CONCLUSIONES

No deberá verse el envejecimiento inmunológico como un deterioro progresivo e inevitable, sino como el resultado de una remodelación constante, inclusive no sólo una remodelación como individuos, sino a lo largo de la evolución como especie humana. La inmunosenescencia es el resultado neto de la adaptación continua del cuerpo a los cambios y agresores a lo largo del tiempo es un proceso dinámico modificado principalmente por la carga antigénica y por el estrés oxidativo.

Tampoco se deberá entender al sistema inmune como algo aislado. Hay evidencia de la integración interdependiente de los sistemas inmune, óseo, endocrino y nervioso, a través de citoquinas, hormonas y neurotransmisores.

Por el momento existen muchas posibilidades dentro de un gran campo de investigación en el envejecimiento inmunológico, debido a lo poco que se conoce del tema. Por ejemplo, se puede investigar si el envejecimiento prematuro de LT es la causa de enfermedades pro-envejecedoras (enfermedad de Alzheimer, diabetes y artritis reumatoide);³ investigar si el cáncer y otras enfermedades asociadas con inmunosenescencia podrían tratarse con inmunomoduladores en lugar de inmunosupresores;²⁵ ensayar como terapéutica el mini-transplante autólogo de LT,¹⁴ así como el uso de terapia génica para desencadenar una regulación positiva de CD28, o el tratamiento con IL-7 dirigida específicamente al timo con el fin de lograr su rejuvenecimiento en tamaño y en celularidad.⁴⁶

El envejecimiento inmunológico ideal se puede lograr procurando un medio ambiente limpio con acceso a aire, agua y alimentos libres de microorganismos, de toxinas y de xenobióticos para disminuir así la carga antigénica, el desgaste de LT vírgenes, la saturación del espacio inmune con células de memoria, etc.

Cáncer, infecciones (recurrentes, persistentes o atípicas), vacunación, enfermedades crónicas y degenerativas, todas son afectadas en diversos grados por el sistema inmunológico y su forma de envejecer.

REFERENCIAS

- Fillit H. Clinical immunology of aging. *Rev Clin Gerontol* 1994; 4: 187-97.
- Iglesias M. Inmunosenescencia y autoinmunidad. *Reumatología* 2003; 19(2): 61-7.
- Burkle A, Caselli G, Franceschi C, et al. Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases. *Immun Ageing* 2007; 4: 4.
- Ginaldi L, Mengoli LP, DeMartinis M. Review on immunosenescence. *Rev Clin Gerontol* 2007; 17: 161-9.
- Rider D, Young S. A radical view of immunosenescence: Does chronic redox depletion interfere with immune cell signaling and function? *Rev Clin Gerontol* 2000; 10: 5-15.
- Yu BP, Chung HY. The inflammatory process in aging. *Rev Clin Gerontol* 2006; 16: 179-87.
- Vasto S, Malavolta M, Pawelec G. Age and immunity. *Immun Ageing* 2006; 3: 2.
- Solana R, Pawelec G, Tarazona R. Aging and innate immunity. *Immunity* 2006; 24: 491-6.
- Licastro F, Candore G, Lio D, et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2005; 2: 8.
- De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS* 2005; 579: 2035-9.
- Derhovanessian E, Solana R, Larbi A, Pawelec G. Immunity, ageing and cancer. *Immun Ageing* 2008; 5: 11.
- Boren E, Gershwin E. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 401-6.
- Remarque E, Pawelec G. T-cell immunosenescence and its clinical relevance in man. *Rev Clin Gerontol* 1998; 8: 5-14.
- Chung HY, Kim HJ, Jung KJ, et al. The inflammatory process in aging. *Rev Clin Gerontol* 2000; 10: 207-22.
- Yung RL. Changes in immune function with age. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 3: 455-73.
- Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004; 5(2): 133-9.
- Tortorella C, Pisconti A, Piazzola G, Antonaci S. APC-dependent impairment of T-cell proliferation in aging: role of the CD28- and IL-12/15 mediated signaling. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1389-402.
- Effros R. Roy Walford and the immunologic theory of aging. *Immun Ageing* 2005; 2: 7.
- Kennes B, Hubert C, Brohee D, Neve P. Early biochemical events associated with lymphocyte activation in aging. I. Evidence that Ca²⁺-dependent processes induced by PHA are impaired. *Immunology* 1981; 42: 119-26.
- Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350: 569-72.
- Giradon F, Galan P, Monget AL, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 748-54.
- Vasto S, Candore G, Balistreri CR, et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 83-91.
- Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9(5): 503-10.
- Hadrup SR, Kollgard T, Saremet T, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol* 2006; 176: 2645-53.
- De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 219-27.
- Brunsgaard H, Andersen-Ramberg K, Jeune B, et al. A high plasma concentration of TNF- α is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol* 1999; 54: 357-64.
- Pawelec G, Larbi A. Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Exp Gerontol* 2008; 43: 34-8.
- Aggarwal S, Gupta S. Increased apoptosis of T cell subsets in aging humans: altered expression of fas (CD95), fas ligand, bcl-2, and bax. *J Immunol* 1998; 160: 1627-37.

29. 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: 115-26.
30. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78: 547-81.
31. Aukrust P, Svardal AM, Muller F, et al. Increased levels of oxidized glutathione in CD4(+) lymphocytes associated with disturbed intracellular redox balance in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Blood* 1995; 86: 258-67.
32. Hanson PM. Dampening inflammation. *Nat Immunol* 2005; 6: 1189-81.
33. Yu BP, Yang R. Critical evaluation of free radical theory of aging: a proposal of oxidative stress hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 1996; 786: 1-11.
34. Franceschi C, Bonafe M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans* 2003; 2: 457-61.
35. Licastro F, Grimaldi LME, Bonafe M, et al. Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 921-6.
36. Hayden M, Ghosh S. Shared principles in NK-kB signaling. *Cell* 2008; 132: 344-62.
37. Poon HF, Calabrese V, Scapagnini G, Butterfield A. Free radicals: key to brain aging and heme oxygenase as a cellular response to oxidative stress. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(5): 478-93.
38. Zingarelli B. Nuclear factor-kB. *Crit Care Med* 2005; 33(12): S414-S416.
39. Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans; a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp Gerontol* 2002; 37: 293-99.
40. Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1589-95.
41. Yu BP. Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Rad Biol Med* 1996; 21: 651-68.
42. Sung BK, Park S, Yu BP, Chung HY. Amelioration of age-related inflammation and oxidative stress by PPAR γ activator: suppression of NF-kB by 2,4-thiazolidinedione. *Exp Gerontol* 2006; 41: 590-9.
43. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 556-65.
44. Henson SM, Snelgrove R, Hussell T, et al. An IL-7 fusion protein that shows increased thymopoietic ability. *J Immunol* 2005; 175: 4112-8.
45. Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000; 18: 1613-20.
46. Ginaldi L, De Martinis M, Modesti M, et al. Immunophenotypical changes of T lymphocytes in the elderly. *Gerontology* 2000; 46: 242-8.