

Inmunidad e Inmunosenescencia

JOSÉ PISCOYA¹, JUAN RODRÍGUEZ - TAFUR²

Departamentos de ¹Medicina y ²Ciencias Dinámicas, Facultad de Medicina - U.N.M.S.M.

RESUMEN

En el presente trabajo revisamos los últimos avances en la comprensión de la inmunosenescencia o envejecimiento del sistema inmunitario. Este proceso es producto de la interacción de factores innatos (genéticos) y adquiridos (nutrición, estilos de vida e interacción huésped-parásito). Entre los factores genéticos destacan la expresión controlada genéticamente de las moléculas del sistema HLA en las células inmunes y cómo la expresión de determinados alelos puede estar ligada a una mayor longevidad. Otros factores importantes son las modificaciones del sistema inmune en el geronte, a lo que contribuye la compresión de la involución tímica, así como los cambios en la distribución de las subpoblaciones linfocitarias y la calidad y cantidad de éstas. Otro factor de la inmunosenescencia lo constituye la modificación en la producción de citoquinas, hormonas reguladoras del sistema inmune. Es claro que de la comprensión adecuada de los factores mencionados se obtendrá estrategias dirigidas a la prevención, seguimiento y, por último, a la inmunointervención en los pacientes gerontes.

Palabras Clave : Inmunidad, inmunosenescencia, Sistema inmune, Envejecimiento-Inmunidad.

IMMUNITY AND IMMUNOSENESCENCE SUMMARY

We review the latest insights on the understanding of immunosenescence or aging of the immune system. This process results from the interaction between both inborn (genetic) and acquired (nutritional status, lifestyle, and host-parasitic interaction) features. Among genetic features, genetically controlled expression of HLA system molecules on immune cells and possible linkage of some alleles expression to longer longevity stand out. Other main features are changes of the aged patient immune system and understand of thymus involution, as well as changes in the distribution, quality, and quantity of lymphocyte sub-populations. Another immunosenescence factor is the modification in the production of cytokines, regulatory hormones of the immune system. Adequate understanding of above factors will lead to prevention, follow-up, and immune intervention of aged patient strategies.

Key words : Immunity, immunosenescence, Immune-system, Aging-immunity.

Se entiende por inmunosenescencia al proceso natural de envejecimiento del sistema inmunitario, que se manifiesta por una declinación progresiva de la función inmune que contribuye en forma significativa a la morbilidad y mortalidad producidas principalmente por enfermedades infecciosas y/o degenerativas en la tercera edad. El crecimiento de esta población se manifiesta más en los países desarrollados como Estados Unidos, donde la población centenaria creció en 160 % en 1980, por lo que muchos demógrafos proyectan que en el año 2 040 habrán entre 20 y 40 millones de personas mayores de 85 años y en el año 2 050 esta población será de 500 000 a 4 millones de centenarios (1). Tal vez uno de los principales problemas que se han planteado para el

estudio de estas poblaciones humanas, son los prejuicios y confusiones entre envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad; por lo que Lighthart y colaboradores propusieron criterios de admisión a través de un estricto protocolo bioquímico y clínico de inclusión y exclusión, así como establecieron límites a la interferencia farmacológica en los estudios inmunogerontológicos, lo que se conoce como el protocolo SENIEUR (2,3).

La comprensión de la inmunosenescencia y cómo ésta afecta al hombre, permitirá en el futuro establecer medidas preventivas, de seguimiento y finalmente de inmunointervención para mejorar la calidad de vida de nuestra población anciana.

EL SISTEMA HLA Y EL ENVEJECIMIENTO :

La reactividad del sistema inmune es controlada por factores genéticos que determinan la presencia de proteínas en la superficie de las células las que participan en el procesamiento y presentación de antígenos. Estos genes están localizados en el brazo corto del cromosoma seis y constituyen lo que se conoce como Comple-

Correspondencia :

*Dr. José L. Piscoya Arbañil
Facultad de Medicina U.N.M.S.M.
Av. Gran 755 Lima I - Perú*

jo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), que en el hombre está representado por las moléculas producidas por el sistema HLA (Human Leukocyte Antigen). Estos genes no solo regulan la respuesta inmune, sino también se ha observado que pueden influir en la expectativa de vida. En poblaciones murinas, la longevidad parece estar asociada con el genotipo H-2, pero ese mecanismo parece estar más en relación con la carcinogénesis que con las enfermedades infecciosas (⁴). Esto ha servido como sustento de una interrelación entre el sistema inmune y el envejecimiento, y explicaría la respuesta heterogénea en la reactividad inmune observada en individuos de diferentes edades y en diferentes poblaciones. Aunque varios estudios han indicado una asociación entre genotipos del HLA y la longevidad, éstos han sido controversiales. Un estudio de 964 personas de más de 85 años contra un grupo control de 2 444 personas de 20 a 35 años, mostró solo diferencias significativas en los antígenos HLA-B40 y HLA-DR5. Una significativa disminución de HLA B40 y un incremento HLA-DR5 en mujeres, fue observado, pero esto probablemente fue debido a una variación geográfica en la distribución de los alelos de los grupos mayores con respecto a los grupos jóvenes (⁵). Un reciente estudio en 201 longevos en China demostró que el HLA-A9 estuvo asociado a una longevidad mayor, ya que éste se encontró con una frecuencia de 38% en longevos versus el grupo control en donde solo se presentó el genotipo en un 24% con un $p=0.0007$, demostrándose además, que los genotipos HLA-A30, HLA-C3, y HLA-C7 tienen una correlación inversa con la longevidad (⁶). En el melanoma humano se ha observado mayor inmunogenicidad en los tumores derivados de pacientes viejos que los de pacientes jóvenes debido probablemente a que el melanoma presenta sus propios antígenos y subsecuentemente éstos sirven como blanco para las células T CD4+ como CD8+, tal vez esto se explicaría debido a una reducción previa en la capacidad inmunoselectiva (^{7,8}).

TIMO E INMUNOSENESCENCIA

La involución del timo es un evento característico del envejecimiento en humanos y animales. Los estudios anatómicos, señalan que el timo alcanza su máximo peso en la madurez sexual. Después de la pubertad hay involución del tamaño del timo. A la edad de 40 o 50 años, la masa representa el 5 a 10% de la masa original. El máximo peso del timo en ratón -aproximadamente 70 mg- ocurre a las seis semanas de edad, coincidiendo con el tiempo de su maduración sexual. A los seis meses, cuando el ratón ha completado solo un cuarto o menos de su vida, el peso del timo ha disminuido a sólo 5 mg (^{9,12}).

Se han descrito dos tipos de involución tímica; una involución aguda en respuesta al estrés y una involución crónica asociada al envejecimiento. El timo es muy sensible al estrés externo, como infecciones agudas, malnutrición, cirugía, antibióticos u otros fármacos, y al estrés fisiológico, como embarazo, lactación, muda en las aves y metamorfosis en los anfibios (¹³). La recuperación ocurre inmediatamente después que el estrés ha cesado. Este efecto involutivo es principalmente mediado por hormonas esteroides y resulta de la muerte celular apoptótica (muerte celular progra-

mada genéticamente) de timocitos corticales. La involución relacionada con la edad es caracterizada por una progresiva reducción del tamaño y peso del timo, principalmente debido a pérdida tanto de linfocitos como de células estromales (epitelio, células dendríticas, y macrófagos). En el hombre, el porcentaje de involución es más rápido durante los primeros 10 años de vida, después de los cuales ésta disminución continúa progresivamente. El volumen total del espacio perivascular y del tejido conectivo se incrementa durante los primeros 20 a 30 años de vida, después de los cuales éste tejido es reemplazado por tejido adiposo el cual con el paso del tiempo, reemplaza la mayor parte del órgano. Se ha observado en gerontes (80-100 años) pequeñas islas remanentes de tejido tímico; éstos islotes contienen todas las formas linfoides y microambiente observadas en el timo de jóvenes. El propósito de la involución tímica es desconocido. Sin embargo, es posible especular que durante una infección aguda, los antígenos circulantes derivados del agente infectante sean lo suficientemente altos como para alcanzar el timo y filtrarse dentro, por lo que la involución aguda sería un mecanismo protectoro contra el desarrollo de tolerancia al patógeno. En contraste, la involución crónica asociada al envejecimiento puede parcialmente representar una reducción en el requerimiento de células T periféricas (una vez que se ha establecido la recirculación del total de éstas), y parcialmente ésta reducción estaría asociada con la edad, con la finalidad de evitar las mutaciones que podrían incrementar el riesgo de aparición de enfermedades autoinmunes en los ancianos (¹⁴).

Además, el aumento de linfocitos inmaduros en personas ancianas, refleja la disminución de la capacidad del timo para modular la diferenciación de linfocitos inmaduros; ésta falla de la diferenciación se manifiesta por un incremento de linfocitos inmaduros dentro del timo, y por la aparición de un número mayor de linfocitos inmaduros en sangre periférica. La involución del timo durante la primera mitad de la vida es seguida por una declinación de los niveles de hormona tímica y un incremento en el porcentaje de linfocitos T inmaduros. Es sorprendente que a pesar de la involución tímica, la mayor parte de estudios no encuentran disminución en el número total de linfocitos T o B en sangre periférica de humanos o en órganos linfoides de animales, aunque se han descrito cambios enzimáticos a nivel de linfocitos y disminución de las proteínas y enzimas relacionadas con el DNA (^{14,19}).

La involución del timo se postula que ocurre debido a una disminución citolítica del tejido estromal, cuyas células expresan péptidos propios alterados. Basados en datos morfométricos de la involución tímica, se estima la tasa mutacional de una proteína simple en un rango de $2-4 \times 10^6$ veces por año, la tasa mutacional de éste modelo es compatible con los estudios tanto evolutivos como directos (²⁰). En murinos se ha observado que ésta disminución está relacionada con la apoptosis de timocitos doble positivos CD4+/CD8+, y que es principalmente regulada en ratones viejos por el zinc y la dexametasona (²¹). Se ha observado involución tímica, en ratones con enanismo hipofisario de la cepa Snell-Bagg y Ames (^{22,24}), observando recuperación tímica después de la administración de prolactina (^{25,26}). Además se ha reportado que el

tratamiento de ratones neonatos con antisuero anti-prolactina o con bromocriptina, un agonista de la dopamina que inhibe la liberación de prolactina de la pituitaria anterior, afecta el desarrollo de las células T en el timo y el bazo (²⁷).

Una de las razones para que éstos fenómenos mutacionales se incrementen con la edad está en relación con el ADN, y específicamente con lo que se conoce como «hipótesis de la telómera del envejecimiento celular», que puede explicar las características fundamentales de la mortalidad y la inmortalidad celular. Las telómeras son elementos estructurales importantes de los cromosomas; se encuentran anatómicamente en las porciones terminales de los brazos de éstos. En éstas telómeras se produce una enzima conocida como telomerasa, la que se mantiene en niveles altos en células germinales y en cultivos de tumores donde las células son inmortales (²⁸); conforme se va perdiendo la actividad de la telomerasa las células pierden su capacidad de dividirse y mueren. La pérdida de producción de telomerasa, guarda relación con la edad y con la capacidad de reproducción celular, tanto *in vivo* como *in vitro*; éste descubrimiento ayudaría a comprender en parte la senescencia del sistema inmune (^{29,30}).

ANTICUERPOS, AUTOINMUNIDAD E INMUNOSENESCENCIA

Una de las características fundamentales para la generación de inmunoglobulinas, es que en la célula B se produzca una recombinación de genes y una hipermutación somática que dé origen a la diversidad de anticuerpos. La alteración en éste proceso por el envejecimiento puede explicar la disminución en la inmunocompetencia humoral. Las concentraciones de IgA e IgG en el suero humano se incrementan con la edad, mientras que las concentraciones de IgM no cambian o se elevan; se incrementan los niveles de los subtipos de IgG, como IgG1, IgG2, IgG3, pero no IgG4, además se detectó un decremento de células B circulantes relacionado con el incremento de la edad; ésta declinación puede estar relacionada a un cambio complejo en la reorganización de la función de la célula B y su compartimentalización en el sistema inmune (³¹). En una población de 15 a 98 años se observó disminución de las concentraciones de IgD iniciándose este decremento en adultos jóvenes (³²). Se ha observado en mujeres que el nivel de IgM es alto en la etapa reproductiva, cayendo entre los cuarenta y cincuenta años paulatinamente y permaneciendo estable después de los 60 años (³³). Se ha estudiado en ancianos la generación de autoinmunidad por autoanticuerpos inducidos por medio de la vacunación para la influenza en mujeres ancianas, observándose que éstas producen una inadecuada respuesta por anticuerpos, y que 30 días después de la vacunación presentan un título de autoanticuerpos contra ADN mucho más alto que los jóvenes. Estos resultados sugieren que la respuesta específica a la influenza esta asociada a un aumento de la autoinmunidad en éstos pacientes en relación con la edad (³⁴). La inmunosenescencia puede ser de relevancia clínica cuando la reactividad inmune de las personas ancianas está disminuida frente a algunos microorganismos. Se ha observado que la respuesta por anticuerpos contra la influenza

declina con la edad, pudiendo relacionarse esto con la producción de un solo isotipo de IgG, y dependiendo también de la cepa del virus (^{4,35}). La hipótesis es que la existencia de diferencia entre IgM e IgG refleja alteraciones en la respuesta primaria, más no en la respuesta memoria. Los datos sugieren una degeneración en la maquinaria mutacional somática durante la respuesta inmune primaria, jugando esto un papel central en la inmunosenescencia humoral (³⁶).

LOS LINFOCITOS EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

La inmunosenescencia esta asociada con cambios en la función inmune; los cambios más significativos son una disminución en la inmunidad mediada por células T, y una alteración de la función de la célula B y de la función efectora mediada por anticuerpos producidos por ésta, con un incremento en la generación de autoanticuerpos y producción anormal de anticuerpos monoclonales y complejos inmunes.

Células B

El envejecimiento está acompañado por numerosas alteraciones en el repertorio genético y de respuesta de las células B. Aunque es reconocido que las anomalías más importantes son: 1) Disminución de la respuesta a varios antígenos por la célula B. 2) Expresión de anticuerpos nuevos en respuesta a ciertos antígenos como la fosfatidilcolina, y 3) Disminución en la capacidad para generar mutaciones somáticas en las células B de memoria. Estas alteraciones de la célula B, como la falta de respuesta, pueden ser el reflejo de una alteración en la generación de algunas poblaciones de células B en la médula ósea, en donde se produce una disminución de hasta 3 veces en la subpoblación de células pre-B tardías.

Diferentes cambios pueden imaginarse que suceden a nivel de autoanticuerpos así como en las células B tales como: 1) Incremento de las células B y células plasmáticas en órganos y no en sangre periférica, 2) Incremento en el tiempo de vida de las células B y plasmáticas en los centros germinales; y 3) Incremento en la producción de Ig por célula. Los primeros dos eventos estan relacionados a la alteración en la distribución de los receptores de habitat (homing receptors) o sea receptores encargados de la distribución de las células en los microambientes y a una tendencia a la apoptosis (o muerte celular programada genéticamente).

Esta tendencia apoptótica ha sido observada en linfocitos de sangre periférica de sujetos centenarios sometidos al daño por agentes virales y químicos. Últimos hallazgos muestran una variación con la expresión en membrana de estos homing receptors así como cambio de la expresión de moléculas de adhesión en relación con la edad (³⁷).

Con respecto a la capacidad de respuesta de los ancianos a la infección y a la vacunación, se ha observado una disminución en la habilidad para generar células B memoria con mutaciones somáticas de alta afinidad para algunos antígenos (³⁸). El mecanismo principal de éste defecto de respuesta se ha demostrado en animales y es debido tanto a una deficiencia en las células T ayudante como a defectos intrínsecos de la célula B (³⁹).

Células T

El mantenimiento de la inmunidad mediada por células depende de la integridad funcional de los linfocitos timo dependientes. Como la involución bioquímica es un acompañante universal del envejecimiento, muchos estudios de inmunosenescencia se han centrado en la capacidad funcional de linfocitos T de individuos de diferentes edades. En individuos viejos se altera la respuesta a la estimulación con fitohemaglutininas de linfocitos cultivados, y esto se refleja en una disminución del número de linfocitos T con respuesta mitógena, tanto como un deterioro de la capacidad proliferativa de las células con respuesta mitógena en cultivo (40,41). Un estudio de la capacidad de división de linfocitos en gente centenaria, mostró que sus células T eran completamente capaces de proliferar y que solo se encontró diferencias entre la proliferación de linfocitos de centenarios saludables y gente de 20 a 30 años (37,42) en relación al pico de respuesta (Figura Nº 1).

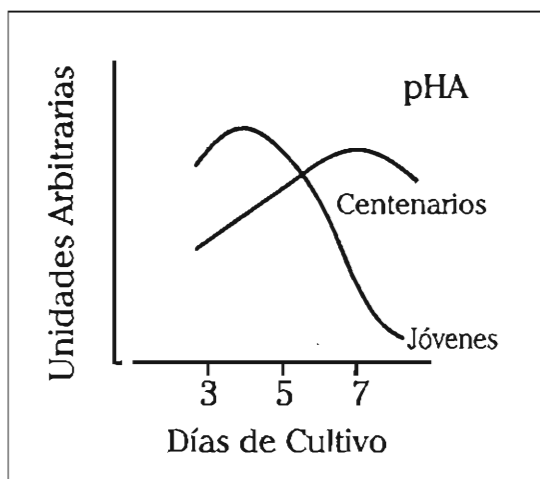


Fig. Nº 1 Efecto de la edad en la proliferación de linfocitos, aislados de gente joven (20-30 años de edad) y centenarios como una función de días de cultivo después de la estimulación con fitohemaglutinina (PHA).

Aunque desde hace algún tiempo se reconoce que una parte importante en el envejecimiento puede provenir de la pérdida de la capacidad de división celular, lo que se conoce como límite de Hayflick, quien descubrió que algunas células en cultivo tenían capacidad para dividirse hasta cierto número de veces y que esto determinaba su envejecimiento (43). Así, Hayflick demostró que las células fetales podían dividirse por solo 50 pasajes o subcultivos y que conforme estas envejecían iban perdiendo capacidad de división, esto también se corroboró con estudios de proliferación de células de individuos con progeria.

Datos recientes han mostrado un incremento a la susceptibilidad de infecciones por protozoarios y metazoarios en individuos gerontes. Tres estudios diferentes sugieren que una variación de la función inmune podría ser usada para predecir la morbilidad y la mortalidad en una población estudiada, necesiéndose estudios longitudinales sofisticados por un tiempo más prolongado. El estudio sueco OCTO describió en más de 100 pacientes, con edades entre 84 y 90 años seguidos por 4 años, una significativa reducción en el número y porcentaje de las células CD3+ y un número porcentualmente alto de células CD8+ y CD4+ que se asociaron a una pobre respuesta proliferativa a concanavalina A. Usando un análisis multivariable, se observó que existía una pobre proliferación de las células T, y baja producción de interleuquina 2 y un número alto de células CD8+, predictivo de mortalidad subsecuente en uno de los grupos estudiados por análisis de racimo. Esto sugiere que en personas de edad avanzada, el papel del sistema inmune en prevenir la muerte puede llegar a ser preeminente (44,45).

Se ha determinado que el CD7 es un antígeno expresado muy tempranamente durante la ontogenia de las células T. La pérdida de expresión en células T maduras es una característica clásica de la malignización de las células T en ciertas formas de linfomas cutáneos. Aunque se ha identificado en individuos sanos en sangre periférica una subpoblación que no expresaba CD7 y era CD7-, en cordón umbilical no se han detectado células CD7-. Después del nacimiento, el porcentaje y número absoluto de células T CD7- se incrementó con la edad, en su mayoría, éstas células eran CD7-/CD3+ de la subpoblación CD4+. En la subpoblación CD7- predomina el fenotipo CD45RO-CD45RA-. Se ha sugerido que la ausencia de expresión de CD7 por un subgrupo de células T (*in vivo*) puede ser un biomarcador de senescencia, dado que una estimulación antigénica prolongada disminuye los CD7 *in vitro* (46). En un estudio se encontró en 26 centenarios una disminución en el número absoluto de linfocitos T (CD3+), que comprometían a las subpoblaciones CD4+ y CD8+, acompañado de un incremento concomitante en el número de células T activadas (CD3+, HLA-DR+); además de una marcada disminución en el número de linfocitos B (CD19+), describiéndose un incremento en el número de células con marcador de actividad Natural Killer (NK), así como linfocitos T con capacidad de mediar citotoxicidad no restringida por el CMH (47).

CÉLULAS NATURAL KILLER (NK) EN LA INMUNOSENESCENCIA

La capacidad de destruir patógenos, células cancerosas, y otras toxas, no solo reside en la respuesta inmune específica, sino también en la respuesta innata, como es la actividad de células NK o asesinas naturales, la quimiotaxis y la fagocitosis. Estos elementos de inmunodefensa básica son ancestrales y se han conservado a través de la evolución. En grandes grupos de centenarios sanos se han descrito por análisis citofluorométricos, incremento relacionado con la edad de células con gran actividad NK (CD16+CD57-), mientras que los cambios en células con actividad NK intermedia (CD16+CD57+), y con actividad NK baja (CD16-CD57+) fueron meno-

res⁽⁴⁷⁾. En pacientes con síndrome de Down, un conocido ejemplo de envejecimiento precoz en humanos, la expansión de células NK sugiere que éste cambio es peculiar de la inmunosenescencia⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, en este síndrome las células NK son funcionalmente ineficientes⁽⁴⁹⁾. Algunos datos sugieren que en ancianos una baja persistente de la actividad NK es un factor predictivo inminente de morbilidad⁽⁵⁰⁾. Se especula que una actividad NK bien preservada podría contribuir a llegar a centenario. El aumento del número de células con marcadores de actividad NK y de linfocitos T no restringidos por CMH con actividad citotóxica se puede interpretar como un mecanismo compensador de la disminución del número de células T⁽⁵¹⁾.

CITOQUINAS E INMUNOSENESCENCIA

El sistema inmune depende principalmente de mecanismos reguladores y de un buen balance en la red de citoquinas que son responsables de la diferenciación, proliferación, y sobrevida de las células linfoides. Se ha demostrado claramente que la producción y utilización de la más importante citoquina, la interleuquina 2 (IL-2), declina con la edad⁽⁵¹⁾. Se ha sugerido que el receptor soluble de interleuquina 2 (sIL-2R) pueda disminuir la respuesta por unión con IL-2, previniendo así que ésta interactúe con su receptor. Un estudio comparó las concentraciones de sIL-2R de sujetos jóvenes con viejos observándose diferencias significativas ($p=0.001$) en la concentración de sIL-2, siendo los viejos quienes presentaron una media de concentración más alta; esto correlacionaría con una disminución en la inmunidad celular de los gerontes⁽⁵²⁾. En sujetos sanos adultos y en centenarios, se ha observado que las células mononucleares aumentan su producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-alfa^(37,53), (Figura N° 2).

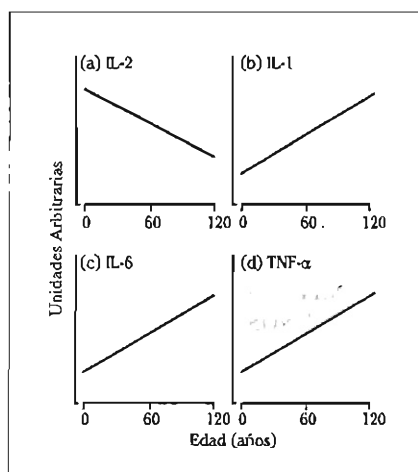


Fig. N° 2 Producción de (a) Interleuquina 2 (IL-2), y de citoquinas proinflamatorias (b) IL-1, (c) IL-6 y (d) Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) por células mononucleares de sangre periférica.

En un estudio de 55 sujetos sanos de 23 a 77 años que midió la producción en cultivo de IL-1, TNF-alfa y prostaglandina E2 a la estimulación o no por lipopolisacárido (LPS), vitamina D3, se demostró que la IL-1 obtenida tanto con y sin estimulación por LPS, fué significativamente alta en el grupo mayor de 55 años que en el grupo de menos de 55 años con un $p<0.01$ en ambos casos. Pero no se obtuvo diferencias significativas en la estimulación con vitamina D3, en ningún cultivo para IL-1, ni TNF-alfa, ni para prostaglandina E2. Los datos mostraron sutiles anomalías en la secreción de citoquinas en sujetos ancianos, pudiendo el aumento de síntesis de IL-1 estar asociado a patologías inflamatorias subyacentes relacionadas con la edad, como osteoartritis y osteoporosis⁽⁵⁴⁾.

En otro estudio, se midió la capacidad para producir interferón-gamma (IFN-gamma), interleuquina 4 (IL-4), interleuquina 6 (IL-6) a la estimulación con fitohemaglutinina (PHA) y en relación con la edad. Se observó una disminución significativa en la producción de IFN-gamma por sujetos viejos. No se encontraron diferencias significativas en la producción de IL-4 e IL-6⁽⁵⁵⁾. Se ha demostrado que los ancianos muestran un déficit de la actividad de linfocitos T citotóxicos (CD8+ CTL) en cultivo en respuesta al virus de la influenza⁽⁵⁶⁾. El IFN-gamma, una citoquina producida por linfocitos T ayudante 1 (Th-1), aumenta esta respuesta y el IL-4 disminuye este efecto en las células CD8+ CTL, siendo la IL-12 capaz de mejorar el perfil anti-influenza de manera dosis dependiente con una $p<0.01$. Los datos obtenidos por este grupo sugieren que la actividad virus-específica de tipo CTL, está desmejorada en ancianos y esto es atribuible a una alteración del intercambio del perfil de síntesis de Th1 a Th2. Se demostró que las células que provenían de gerontes respondían al tratamiento con IL-12, como se esperaba, y que la inmunoterapia con IL-12 puede representar una aproximación correcta al déficit de CD8+ CTL⁽⁵⁷⁾.

INMUNOMODULACIÓN E INMUNOSENESCENCIA

La cada vez mejor comprensión de los factores que determinan la declinación de la función inmune en el envejecimiento, plantean algunas estrategias a seguir para modificar estos eventos. Ya que por el momento no podemos modificar los factores genéticos, solo nos queda intervenir en los factores nutricionales, factores ambientales así como en el estilo de vida, además de intervenir en la función inmune a través del uso de algunos inmunomoduladores farmacológicos como biológicos. En cuanto a los factores nutricionales, donde el terreno es algo controversial, solo podemos remarcar la importancia que en la declinación de la función inmune cumplen algunos micronutrientes como vitaminas, en especial nos gustaría mencionar la importancia del zinc en el sistema inmunitario. Una investigación en gerontes con un promedio de edad de 81 años mostró que después de la suplementación 100 mg de zinc diarios por un mes el número de células T circulantes así como la producción de anticuerpos IgG se vio aumentada comparativamente al grupo control. Además existió una clara mejoría de la reacción de hipersensibilidad retardada cutánea a proteínas purificadas⁽⁵⁸⁾. Estos resultados no sustentan el hecho

que la población anciana tenga una deficiencia de zinc, sino que su suplementación mejora la respuesta del sistema inmune. El estado controversial de las investigaciones en micronutrientes como el zinc es tal vez, debido a los métodos usados para valorar el zinc, y donde las reservas extracelulares e intracelular muestran claras diferencias en los estados de déficit (59). Como se ha determinado en humanos, existe una gran variedad de condiciones donde las reservas de zinc se ven afectadas, como en la acrodermatitis enteropática en pacientes con nutrición parenteral total sin aporte de zinc que es una forma extrema de deficiencia hasta condiciones leves a moderadas, observadas en los países subdesarrollados como el nuestro, por falta de aporte y que cursan con cambios en la función inmune. En la experimentación animal se ha demostrado que un complejo de bioflavonoides conocidos como pycnogenol el cual se comercializa como suplemento dietético, mejoró la liberación de IL-2 *in vitro* en células murinas donde la producción de esta citoquina fue suprimida por alcohol e infección por retrovirus. Además se redujeron los niveles de interleuquina-6 (IL-6) producidos *in vitro* por células de ratones infectados por retrovirus así como también se redujo la producción de interleuquina-10 (IL-10) de células de animales que consumieron alcohol. Se comprobó un incremento de la actividad NK por el tratamiento con pycnogenol (60).

Otro inmunomodulador nutricional importante lo constituye la L-carnitina (3-hidroxi-4-metilamoniobutanoato) y sus análogos que están principalmente contenidos en productos de origen animal, aunque el cuerpo también puede producir carnitina a partir de lisina, metionina y otros cofactores. Se ha demostrado que su concentración plasmática varía tanto por la edad como por el sexo (61). La principal reserva de carnitina la constituye el músculo. La L-carnitina se ha encontrado en altas concentraciones en leucocitos mononucleares de sangre periférica evidenciándose un rol en la regulación de la respuesta inmune. Se ha confirmado que la L-carnitina así como la L-acetilcarnitina mejoran la respuesta mitogénica y la proliferación linfocitaria inducida por antígeno en condiciones *in vitro*. La L-acetilcarnitina previene la lisis de linfocitos inducida por hidrocortisona. Últimos reportes indican que la carnitina y la L-acetilcarnitina tienen actividad antiapoptótica. Aunque la utilización clínica de la L-carnitina ha sido subestimada, recientes estudios exploran su aplicación en desordenes donde exista una disminución de la respuesta inmune como infección por VIH, shock séptico, síndrome de fatiga crónica y otras condiciones (62). Tal vez uno de los conocimientos en nutrición más importantes se conoce desde hace mucho tiempo y es que la ingesta calórica juega un papel importante en el envejecimiento. Se ha demostrado que en el proceso de envejecimiento se incrementa la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF y la interleuquina-6 (IL-6) y que este incremento se normaliza cuando se somete animales de experimentación a restricción calórica, logrando reducir los niveles de estas citoquinas a valores presentados por animales jóvenes (63). Una restricción calórica en la ingesta de 40% menos de alimento *ad libitum* prolonga la vida de roedores y evita desordenes asociados con la edad como deficiencia inmune, malignidad y enfermedades renales. El

mecanismo por el cual la restricción calórica produce estas modificaciones es desconocido. Esta restricción calórica aumenta la producción de receptor de glucocorticoides que media la apoptosis y esta muerte celular aumenta puede disminuir la formación de células T autorreactivas, evitando así la formación de autoanticuerpos (64). Un gran aporte en la inmunomodulación ha sido el uso de factores prohormonales como la dihidroepiandrosterona (DHEA), prohormona ligada al envejecimiento una de las pocas cuya concentración cae a medida que el hombre envejece, y cuya suplementación puede tener un impacto importante en el envejecimiento (65). Se ha demostrado en modelos murinos que la DHEA modifica la respuesta a la inmunización por influenza en ratones viejos (de 16 a 24 meses). Se observó aumento de la respuesta humoral a la vacunación con virus influenza vivo A/PR/8/34(H1N1) seguido de una inyección de DHEA (66). Además, los animales mostraron una mayor resistencia postvacuna a la infección intranasal de virus vivo. El tratamiento con DHEA permite superar el defecto inmunitario de ratones viejos contra la influenza (67). Dentro de los factores hormonales con propiedades inmunomoduladoras también se encuentra la melatonina, hormona producida por la glándula pineal y que tiene un papel importante en la senescencia. La administración crónica de esta en ratones jóvenes, en ratones inmunosuprimidos por ciclofosfamida, y en ratones inmunosuprimidos por vejez mejora la respuesta por anticuerpos inducida por antígenos T dependientes. Esta mejoría de la respuesta está relacionada a un incremento en la inducción de actividad de células T ayudantes y a la producción de IL-2. Estas observaciones sugieren que la melatonina puede ser usada en la terapia en condiciones de inmunodepresión (68). La inmunofarmacología es una área de gran actualidad ya que muchos de los productos usados en la clínica desde antibióticos hasta antipertensivos, exhiben una fuerte capacidad de modificar la respuesta inmune. Un claro ejemplo lo constituyen las cefalosporinas de tercera generación como la cefodizima que pueden inhibir la producción TNF y IL-1 (69). El uso de inmunomoduladores biológicos especialmente citoquinas, está en investigación para lograr restablecer el equilibrio en el sistema inmune como lo demuestran los ensayos con IL-12 que ya mencionamos (70).

Como vemos, la comprensión de esta área así como del uso de la inmunointervención nos presentan un panorama muy alentador para los próximos años: de allí que este enfoque cada vez gana mayor importancia en la investigación tanto básica como clínica en los países desarrollados. El hecho que la población geronte tienda a incrementarse con el advenimiento de mejores cuidados y más desarrollo en el enfrentamiento de sus problemas de salud, compromete a los médicos en la búsqueda de una constante actualización en un campo de emergente desarrollo como el de la inmunosenescencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Perls TT. The oldest old. *Scientific American* 1995; 272(1):70-75.
- 2) Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, Galanaud P, Hijmens W, Kennes B, Muller-Hermelink HK, Steinhmann GG. Admission criteria

- for immunogerontological studies in man : the SENIEUR protocol. *Mech.Ageing Dev.* 1984; 28: 47-55.
- 3) Ligthart GJ, Corberand JX, Geertzen HG, Meinders AE, Knook DL, Hijmans W. Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIEUR protocol. *Mech.Ageing Dev.* 1990; 55(1): 89-105
 - 4) Pawelec G, Adibzadeh M, Pöhla H, Schaudt K. Immunosenescence: ageing of the immune system. *Immunol.Today* 1995 ; 16(9) :420-422.
 - 5) Lagaay AM, D'Amato J, Ligthart GJ, Schreuder GM, van-Rood JJ, Hijmans W. Longevity and heredity in humans. Association with the human leucocyte antigen phenotype. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1991; 621: 78-89.
 - 6) Yong-Xing M: HLA and longevity or aging, Gm and HLA in the longevous. *Abstrat S-25 En : First International Conference on immunology and Aging.* 1996, NIH-Bethesda, USA.
 - 7) Kirkin AF, Petersen TR, Olsen AC, Li L, thor-Straten P, Zeuthen J. Generation of human-melanoma-specific T lymphocyte clones defining novel cytolytic targets with panels of newly established melanoma cell lines. *Cancer Immunol.Immunother.* 1995; 41(2):71-81.
 - 8) Olsen AC, Fossum B, Kirkin AF, Zeuthen J, Gaudernack G. A human melanoma cell line, recognized by both HLA class I and class II restricted T cells, is capable of initiating both primary and secondary immune responses. *Scand.J.Immunol.* 1995; 41(4): 357-64.
 - 9) Bach JF et al. Evidence for a serum factor secreted by the human thymus. *Lancet* 1972; 2: 1056.
 - 10) Boyd E. The weight of the thymus gland in health and in disease. *Am.J.Dis.Child* 1932; 42:116.
 - 11) Hirokawa K, Makinodan T. Thymic involution. Effect on T cell differentiation. *J Immunol* 1975:114:1661.
 - 12) Lewis VM et al. Age, thymic involution and circulating thymic hormone activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 48:145.
 - 13) Ritter MA, Crispe IN. *Structure and Function in The Thymus* pages 23-24, IRL Press - Oxford University Press 1992, Oxford.
 - 14) Gilman SC, Woda BA, Fedman JD. T lymphocytes of young and aged rats. *J Immunol* 1981; 127: 149.
 - 15) Gupta S, Good RA. Subpopulation of human T lymphocytes *J Immunol* 1979; 122: 1214.
 - 16) Osterland CK, St Louis EA. Immune reactivity in aging-autologous mixed lymphocyte responses. *Gerontology* 1992; 38(6): 301-7
 - 17) Provinciali EM, Rashidian M, Heidrick ML. Adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activity in spleen cells of aged mice. *Mech. Ageing Dev.* 1980; 12:323.
 - 18) Schwab R, Staiano-Coico L, Weskler ME. Immunological studies of aging 9. Quantitative differences in T lymphocyte subsets in young and old individuals. *Diagn Immunol* 1983; 1: 195.
 - 19) Strelkouskas AJ, Andrew JA, Yunis EJ. Autoantibodies to a regulatory T cell subset in human aging. *Clin Exp Immunol* 1981; 45:308.
 - 20) Hartwig M, Steinmann G. On a causal mechanism of chronic thymic involution in man. *Mech.Ageing Dev.* 1994 ; 75(2): 151-6
 - 21) Provinciali M, Di Stefano G, Stronati S, Fabris N. Regulation of apoptosis by Zinc and glucocorticoids in old mice : implications for thymic involution. *Abstract S-35 En : First International Conference on immunology and Aging,* 1996, NIH-Bethesda, USA.
 - 22) Baroni C. Age dependency of the primary immune in the hereditary pituitary dwarf and normal Snell-Bagg mouse. *Experientia* 1967;23 : 182-183.
 - 23) Baroni C, Fabris N, Bertoli G. Thymus peripheral lymphoid tissue and immunological responsiveness of the pituitary dwarf mouse. *Experientia* 1967 ; 23 :1059-1061.
 - 24) Duquesnoy RJ: *J. Immunol.* Immunodeficiency of the thymus-dependent system of the Ames dwarf mouse. 1972;108(6) :1578-1590.
 - 25) Fabris N, Pierpaoli W, Sorkin E. Hormones and the immunological capacity. IV. Restorative effects of developmental hormones or of lymphocytes on the immunodeficiency syndrome of the dwarf mouse. *Clin.Exp.Immunol.* 1971 ; 9 (2) :227-232.
 - 26) Esquifino A I, Villanua M A, Yan J, Bartke A. Ectopic pituitary transplants restore immunocompetence in Ames dwarf mice. 1991 ; *Acta Endocrinol.* 125(1) :67-72.
 - 27) Russel DH, Mills KT, Talamantes FJ, Bern HA. Neonatal administration of prolactin antiserum alters the developmental pattern of T - and B lymphocytes in the thymus and spleen of BALB/c female mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85 : 7404-74-07
 - 28) Counter CM, Gupta J, Harley C B, Leber B, Bacchetti S. Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies. *Blood.* 1995 May 1; 85(9): 2315-20
 - 29) Harley CB. Aging genes and molecular mechanisms : control of cell mortality. *Abstract P-6 En : First International Conference on immunology and Aging,* 1996, NIH- Bethesda, USA.
 - 30) Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1995;92(24):11190-11194.
 - 31) Paganelli R, Quinti I, Fagiolo U, Cossarizza A, Ortolani C, Guerra E, Sansoni P, Pucillo LP, Scala E, Cozzi E, et.al. : Changes in circulating B cells and immunoglobulin classes and subclasses in a healthy aged population. *Clin.Exp.Immunol.* 1992; 90(2): 351-4
 - 32) De Greef GE, Van Tol MJ, Van Den Berg JW, Van Staaldunin GJ, Janssen CJ, Radl J, Hijmans W. Serum immunoglobulin class and IgG subclass levels and the occurrence of homogeneous immunoglobulins during the course of ageing in humans. *Mech.Ageing Dev.* 1992; 66(1): 29-44
 - 33) Grundbacher FJ. High IgM levels in women with reproductive phase. *Experientia* 1980; 36 :1360-1361.
 - 34) Huang Y P, Gauthey L, Michel M, Loreto M, Paecaud M, Pechere J C, Michel J P. The relationship between influenza vaccine-induced specific antibody responses and vaccine-induced nonspecific autoantibody responses in healthy older women. *J. Gerontol.* 1992 ; 47(2): M50-5.
 - 35) Remarque E J, Cools H J, Boere T J, van-der-Klis R J, Mastrel N, Ligthart G J. Functional disability and antibody response to influenza vaccine in elderly patients in a Dutch nursing home. *BMJ.* 1996; 312(7037): 1015
 - 36) Xue X, Adler W H, Berman J E. Somatic mutation of immunoglobulin genes is decreased in aged humans. *Abstract S-12 En : First International Conference on immunology and Aging,* 1996, NIH-Bethesda, USA.
 - 37) Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals : the lesson of centenarians. *Immunol.Today* 1995 ; 16(1) : 12-16.
 - 38) Kljuman N R, Thorbecke G J. Aging associated changes in the generation and development of B cell memory. *Int.Rev.Immunol.* 1995 ; 12(1) :5-12.
 - 39) Goldl EA, Cerny J, Kelsoe G, Schulze DH. Aging and humoral immunity. *Md.Med.J.* 1992 : 41 :609-613.
 - 40) Hefton JM et al: Immunological studies of aging 5. Impaired proliferation of PHA responsive human lymphocytes in culture. *J. Immunol.* 1980: 125:1007.
 - 41) Thomas ML, Weigle WO. Cell-mediated immunity in aged mice: An underlying lesion in IL-2 synthesis. *J.Immunol.* 1982;128:2358.
 - 42) Franceschi C, Monti D, Cossarizza A, Fagnoni F, Passeri G, Sansoni P. Aging, longevity, and cancer: studies in Down's syndrome and centenarians. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1991: 621: 428-441
 - 43) Hayflick L. The cell biology of human aging. *Scientific American* 1980 :242(1): 42-49,
 - 44) Wikby A, Johansson B, Ferguson F, Olsson J. Age-related changes in parameters in a very old population of Swedish people : a longitudinal study. *Exp.Gerontol.* 1994 : 29(5) :531-541.

- 45) 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.A.Biol.Sci.Med.Sci.* 1995; 50(6): B378-82
- 46) Kukul S, Reinhold U, Oltermann I, Kreysel HW. Progressive increase of CD7- T cells in human blood lymphocytes with ageing. *Clin.Exp.Immunol.* 1994 ; 98(1): 163-8
- 47) Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, Fagnoni F, Snelli G, Monti D, Marcato A, Passeri G, Ortolani C, Forti E, et. al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood.* 1993 ; 82(9): 2767-73
- 48) Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, Franceschi C. Precocious ageing of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am.J.Med.Genet (Suppl.)* 1990; 7: 213-218.
- 49) Cossarizza A, Ortolani C, Forti E, Montagnani G et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood.* 1991; 77(6): 1263-70.
- 50) Levy S M, Herberman R B, Lee J, Whiteside T, Beadle M, Heiden L, Simons A. Persistently low natural killer cell activity, age, and environmental stress as predictors of infectious morbidity. *Nat.Immun.Cell Growth Regul.* 1991; 10(6): 289-307.
- 51) Gillis S, Kozak R, Durante M, Weksler ME. Immunological studies of aging. Decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans. *J.Clin.Invest.* 67 (4): 937-942.
- 52) Bruening K, Kemp FW, Bendich A. Serum interleukin-2 receptor concentrations and immunity in older people. Abstract S-18, En : First International Conference on immunology and Aging, 1996, NIH-Bethesda, USA.
- 53) Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales Belasio-E, Ortolani C, Cozzi E, Monti D, Franceschi C, Paganelli R. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur.J.Immunol.* 1993; 23(9): 2375-8
- 54) Riancho JA, Zarrabeitia MT, Amado JA, Olmos JM, Gonzalez Macias-J. Age-related differences in cytokine secretion. *Gerontology.* 1994; 40(1): 8-12
- 55) Candore G, Di Lorenzo G, Melluso M, Cigna D, Colucci A T, Modica MA, Caruso C. gamma-Interferon, interleukin-4 and interleukin-6 in vitro production in old subjects. *Autoimmunity.* 1993; 16(4): 275-80
- 56) Mbawuike IN, Lange AR, Couch RB. Diminished influenza A virus-specific MHC class I-restricted cytotoxic T lymphocyte activity among elderly persons. *Viral Immunol.* 1993; 6(1): 55-64.
- 57) Mbawuike IN, Acuna CL, Walz KCC, Atmar RL, Greenberg SB, Couch RB. Cytokines and impaired CD8+ CTL activity among elderly humans. Abstract S-91. En : First International Conference on immunology and Aging, 1996. NIH-Bethesda, USA.
- 58) Duchateau J, Delepesse G, Vrijens R, Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. *Am.J.Med.* 1981 ; 70 :1001-1004.
- 59) Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ, Bach JF, Dardenne M. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J.Clin.Invest.* 1988 ; 82 :1202-1210.
- 60) Cheshier JE, Ardestani-Kaboudanian S, Liang B, Araghniknam M, Chung S, Lane L, Castro A, Watson RR. Immunomodulation by pycnogenol in retrovirus-infected or ethanol-fed in mice. *Life Sci.* 1996 ; 58(5) :PL87-96.
- 61) Deufel T. Determination of L-carnitine in biological fluids and tissues. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 1990; 28(5): 307-11
- 62) Fanularo G, De Simone C. A new era for carnitine ? *Immunol.Today* 1995 ; 16(5) :211-212.
- 63) Effros RB, Spaulding CB. Elevated serum TNFalpha and IL-6 in old mice are normalized by caloric restriction. Abstract S-38. En : First International Conference on immunology and Aging, 1996, NIH-Bethesda, USA.
- 64) Fernandes G, Durgam V, Zhao W, Gupte S, Troyer D. calorie Restriction (CR) elevates glucocorticoid receptor (GCR) mediated programmed cell death (PCD) and prolongs life span in rodents. Abstract S-96. En : First International Conference on immunology and Aging, 1996, NIH-Bethesda, USA.
- 65) Yen SS, Morales AJ, Khorram O. Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1995 ; 774 :128-142.
- 66) Danenberg HD, Ben-Yehuda A, Zakay-Rones Z, Friedman G. Dehydroepiandrosterone enhances influenza immunization in aged mice. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1995 ; 774: 297-299.
- 67) Danenberg HD, Ben-Yehuda A, Zakay-Rones Z, Friedman G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment reverses the impaired immune response of old mice to influenza vaccination and protects from influenza infection. *Vaccine.* 1995; 13(15): 1445-1448.
- 68) Caroleo MC, Frasca D, Nistico G, Doria G. Melatonin as immuno-modulator in immunodeficient mice. *Immunopharmacology* 1992 ; (2): 81-89.
- 69) Ritts RE. Antibiotics as biological response modifiers. *J.Antimicrob. Chemother.* 1990 ; 26:31-36.