



El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento

Por: Mabel Rocio Miranda-Echagüe

mabel.10@hotmail.es

Estudiante de Máster en Biología Molecular y Celular, Universidad de Pisa. Pisa, Italia
Bioquímica

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la proporción de población mundial con edad igual o mayor de 60 años se duplicará para el año 2050. Personas con 60 años o más representan un 13% de la población en el Caribe, 12% en Sudamérica y 9% en Centroamérica. Aproximadamente el 25% de la población de Latinoamérica tendría 60 años o más para el 2050 (1). Por esto, es importante conocer los mecanismos que conllevan al envejecimiento, cómo cambia el sistema inmunitario con la edad y su implicancia en la salud.

GENERALIDADES DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento, se refiere a un declive de las capacidades funcionales generales de un organismo, un proceso muy conservado entre especies. Una de las características del envejecimiento es la acumulación de células senescentes, es decir células que interrumpen el crecimiento celular de manera permanente. ¿Sabías que durante el envejecimiento un daño celular provoca la acumulación de dichas células senescentes?

El mal funcionamiento de la mitocondria (organelo importante en el metabolismo celular), daño en el ADN, factores epigenéticos (modificaciones que regulan la expresión de genes) o el desgaste de los telómeros (porciones de DNA en las extremidades de los cromosomas) son ejemplos de daño celular, que inducen: alteraciones del metabolismo de proteínas y señalización celular, estado de inflamación crónica y la disfunción de células madre que son importantes en la regeneración de los tejidos (Fig. 1) (2).

GENERALIDADES DEL ENVEJECIMIENTO

El sistema Inmunitario es un sistema interactivo que incluye diferentes componentes: células, órganos, moléculas y vías involucradas en la protección del huésped frente a un patógeno (virus, hongos, bacterias, parásitos). Un patógeno, por ejemplo, el virus de SARS-CoV-2 puede tener diferentes antígenos, que son pequeñas porciones del virus reconocidas como extrañas por el Sistema Inmunitario (Fig. 2).

El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento

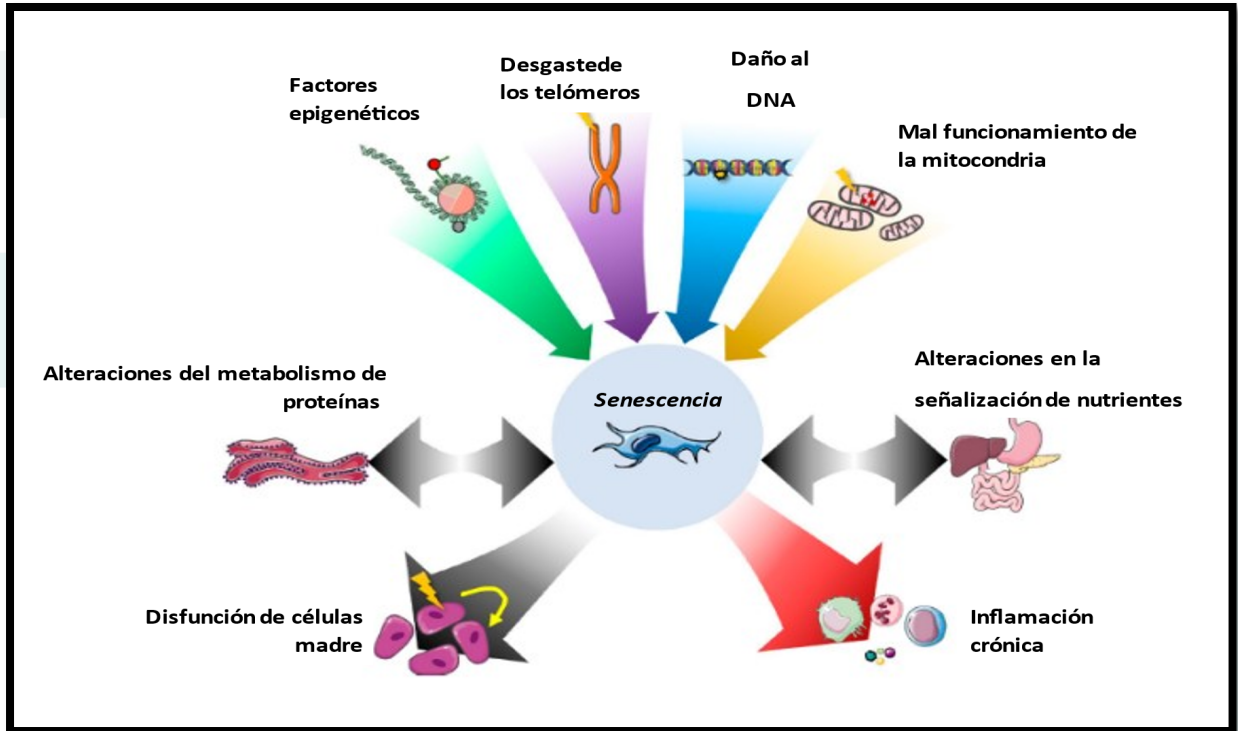


Figura 1. Representación de los factores que provocan la senescencia celular, adaptado de Hernandez-Segura (2018) (2)

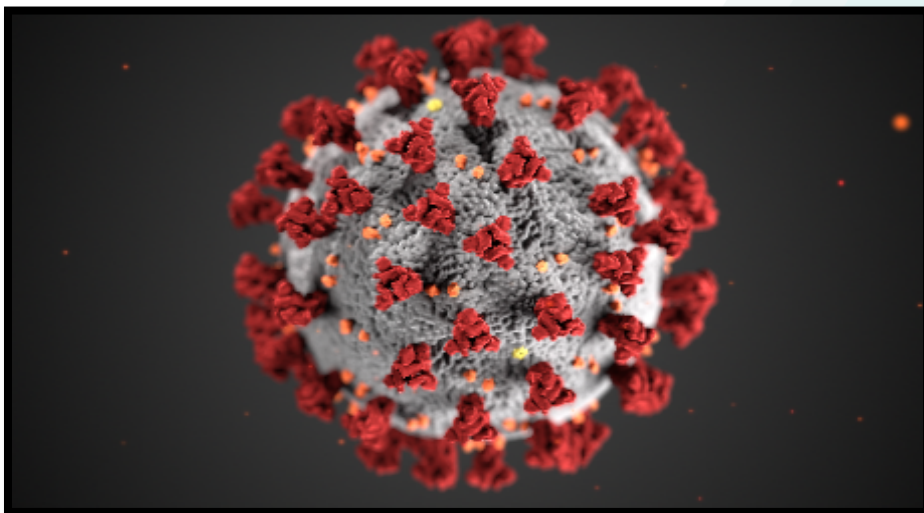


Figura 2. Estructura de SARS-CoV-2, en rojo se aprecia la proteína Spike (antígeno), tomado de la página de Centers for Disease Control and Prevention (3).

El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento

La respuesta inmune frente a un patógeno puede ser innata o adaptativa. La inmunidad innata incluye barreras físicas (capas del epitelio), químicas (pH ácido del estómago) y glóbulos blancos (granulocitos, monocitos y linfocitos). En este caso la respuesta es inmediata (de minutos a horas). Por ejemplo, cuando se consume un alimento contaminado con la bacteria que causa el cólera, esta es capaz de atravesar una de estas barreras, causar inflamación en el sitio de invasión, mientras que, los granulocitos macrófagos y neutrófilos se encargan de fagocitar al patógeno, es decir, “comerse” la bacteria. Las células *natural killer* (NK) o linfocitos NK liberan sustancias tóxicas con el objetivo de eliminar principalmente células tumorales o infectadas por virus. Por otro lado, las células presentadoras de antígeno como la célula dendrítica, se encargan de “comunicar” a las células de la inmunidad adaptativa acerca de la presencia del agente extraño. Un ejemplo de células infectadas en comunicación se puede apreciar en la Fig. 3.

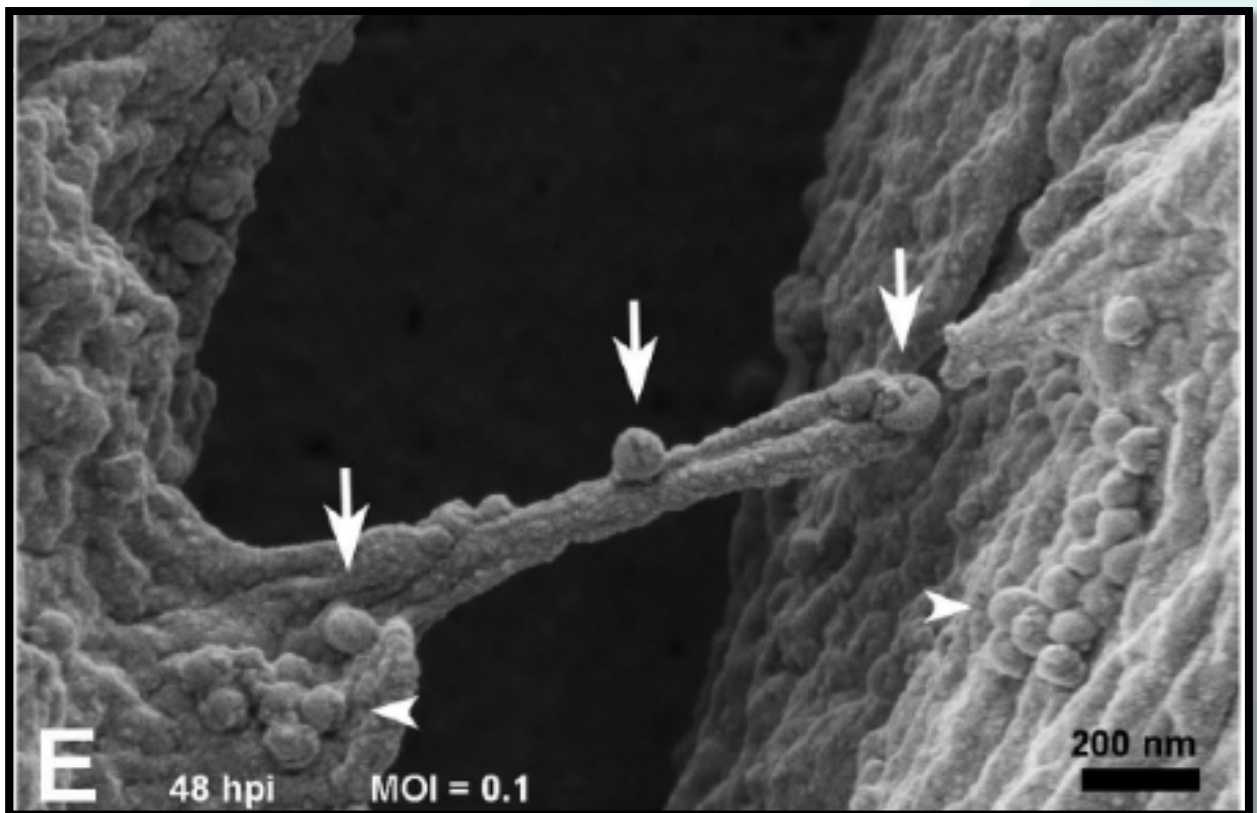


Figura 3. Imagen obtenida con microscopia electrónica que muestra la comunicación de dos células infectadas por el virus SARS-CoV-2, se observan partículas virales (flechas) en su superficie. Tomado de Caldas et al. (2020) (5).



El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento

En la inmunidad adaptativa se encuentran involucradas las células B productoras de anticuerpos, células T CD4 *helper* y CD8 citotóxicas. Estos linfocitos son conocidos como *naïve*, dado que es la primera vez que reconocen al patógeno y generan una respuesta específica que puede tardar días en desarrollarse. Cuando el patógeno es eliminado, permanecen las células B y T de memoria que son capaces de reconocer al patógeno la próxima vez que intente invadir células y tejidos del huésped. Por ende, la inmunidad adaptativa proporciona una respuesta inmune sólida gracias a los esfuerzos de la inmunidad innata en informar la presencia de un agente extraño. Células del sistema inmunitario expresan en su membrana diferentes proteínas o marcadores, algunas son exclusivas del tipo celular. Por ejemplo, las células T presentan en su superficie proteínas CD4 o CD8, mientras que la presencia de otras proteínas depende de si fueron o no expuestas a un agente extraño (4).

Por otro lado, la Inmunosenescencia es un término que describe “un estado definido por medidas de los parámetros inmunes (biomarcadores) que son diferentes en jóvenes y ancianos y que se han asociado con un resultado clínico perjudicial (p. ej., mortalidad, fragilidad, respuesta deficiente a la vacunación, etc.)” (6). Durante el envejecimiento se observan alteraciones en la función y distribución de células de la inmunidad innata y adaptativa (7). Se cree que los cambios en el sistema inmunitario dan como resultado una mayor susceptibilidad y/o gravedad de enfermedades cardiovasculares, infecciosas, autoinmunes, neurodegenerativas y neoplasias (Fig. 4) (8).

Uno de los parámetros de la inmunosenescencia es la baja cantidad de células T CD8 *naïve* presentes en sangre de adultos mayores, que refleja el envejecimiento del sistema hematopoyético (responsable de la producción de células sanguíneas) y la involución del timo (órgano donde maduran las células T) (6,9). Esto significa que en sangre circulan pocas células T CD8 “vírgenes” preparadas para reconocer nuevos agentes extraños. En consecuencia, de acuerdo con Pawelec et al. (2017), el sistema inmunitario humano experimenta senescencia (6).

Los primeros estudios longitudinales (que permiten el seguimiento de los individuos en el tiempo) fueron hechos en grupos de ancianos mayores de 85 años de la ciudad de Jönköping, Suecia proporcionaron datos importantes para definir un Perfil de Riesgo Inmune (IRP, por sus siglas en inglés), asociado con mortalidad en dichos grupos de estudio (10,11). Este perfil incluye algunos parámetros como:

El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento

- baja capacidad de proliferación/división de células T
- alta cantidad de células T CD8
- baja cantidad de células T CD4 y B
- presencia de Citomegalovirus (CMV) en sangre

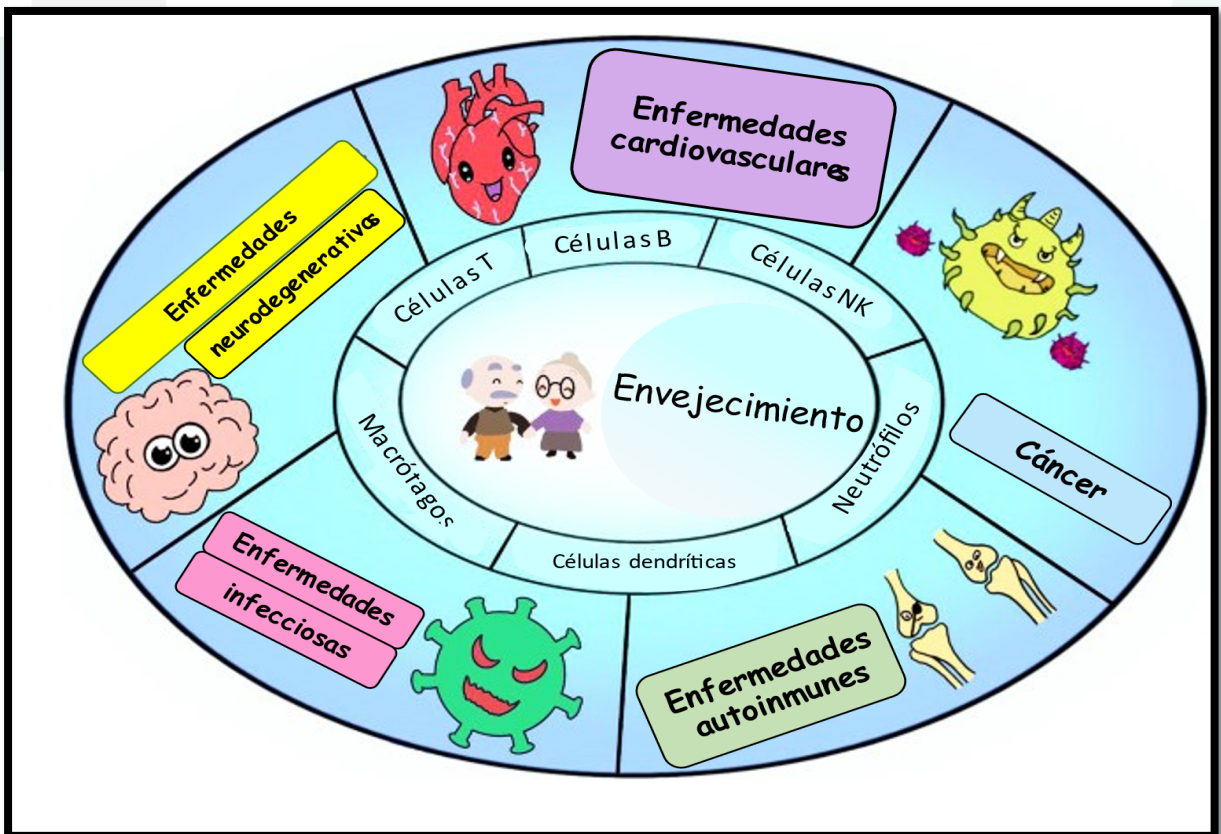


Figura 4. Inmunosenescencia y enfermedades relacionadas con la edad, adaptado de Wang et al. (2022) (8)

Los hallazgos de este estudio aportaron nociones de los posibles cambios de la inmunidad en ancianos, pero no fueron confirmados en otros grupos de estudio (12). Otro estudio longitudinal fue llevado a cabo en más de 100 jóvenes y ancianos sanos, con el objetivo de observar durante 9 años los cambios que ocurren en el sistema inmunitario. Se calculó un perfil de inmunosenescencia o IMM-AGE (por sus siglas en inglés) teniendo en cuenta factores como la edad y el sexo de los pacientes que participaron del estudio. El mismo ha tenido un enfoque en “multi-ómicas” que



El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento

se refiere al estudio de un conjunto de genes, así pues, analizaron la expresión de genes relacionados con el sistema inmunitario para poder predecir la mortalidad en los individuos (13). Sin embargo, estos resultados podrían ser útiles solo en el grupo de estudio, por lo que no son parámetros representativos de la población. Por otro lado, se ha mostrado que marcadores de la inflamación como altos niveles de interleucina 6 (IL-6) en sangre representan un buen predictor de mortalidad en ancianos (14).

En conclusión, es importante y necesario definir los parámetros de la inmunosenescencia para poder predecir la mortalidad en la población, identificar e intervenir pacientes que podrían desarrollar ciertas enfermedades teniendo en cuenta factores socioeconómicos, nutrición y exposición crónica a patógenos con el fin de encontrar terapias que permitan un envejecimiento saludable.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Envejecimiento y cambios demográficos. 2017. Consultado en: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/mhp-aging-es.html>
2. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. 2018. *Trends Cell Biol.*, 28(6):436-453.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2019. Consultado en: <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html>
4. Kuby : Inmunología / Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford, Patricia P. Jones. 2014. Séptima edición. México, D. F. : McGraw-Hill. 692 p.
5. Caldas, LA., Carneiro, FA., Higa, LM., et al. Ultrastructural analysis of SARS-CoV-2 interactions with the host cell via high resolution scanning electron microscopy. 2020. *Sci Rep.*, 10(1):1-8.
6. Pawelec, G. Does the human immune system ever really become “senescent”? 2017. *F1000Research.*, 6:1-8.
7. DelaRosa, O., Pawelec, G., Peralbo, E., et al. Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity. 2006. *Biogerontology*, 6:471–81.
8. Wang, Y., Dong, C., Han, Y., Gu, Z., Sun, C. Immunosenescence, aging and successful aging. 2022. *Front Immunol.*, 13(August):1-18.
9. Fagnoni, FF., Vescovini, R., Passeri, G., et al. Shortage of circulating naive CD8+ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. 2000. *Blood.*, 95(9): 2860-2868.

**El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento****REFERENCIAS**

10. Olsson, J., Wikby, A., Johansson, B., Löfgren, S., Nilsson, BO., Ferguson, FG. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: The Swedish longitudinal OCTO immune study. 2001. *Mech Ageing Dev.*, 121(1-3):187-201.
11. Nilsson, B., Wikby, A., Johansson, B., Olsson, J., Lo, S., Ferguson, F. Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. 2002. *Exp Gerontol.*, 37:445-453.
12. Pera, A., Bano, A., Kern, F. Role of Cytomegalovirus in Driving Cytotoxic CD28null T Cells. *Handb Immunosenescence*. 2019. Published online 2019:1737-1754.
13. Alpert, A., Pickman, Y., Leipold, M., Rosenberg-Hasson, Y., Ji, X., Gaujoux, R., et al. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. 2019. *Nat. Med.* 25 (3), 487-495.
14. Wikby, A., Nilsson, BO., Forsey, R., et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: Findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. 2006. *Mech Ageing Dev.*, 127(8):695-704.

Cita este artículo como: Miranda-Echagüe, Mabel. 2022. El Sistema Inmunitario durante el envejecimiento. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2022(2): 35-41. ISSN: 2415-234X. Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>