

Inmunosenescencia: implicaciones para la inmunoterapia de cáncer en los adultos mayores

✉ Beatriz García, Agustín Lage

Centro de Inmunología Molecular (CIM). Calle 216, Esq. 15, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba, CP 11 600
E-mail:beatriz@ict.cim.sld.cu

RESUMEN

Durante el proceso de envejecimiento ocurren cambios en el sistema inmune que afectan su funcionamiento y desarrollo. Estos cambios pueden ocurrir a distintos niveles o en diferentes momentos, desde la linfopoyesis hasta la respuesta final del sistema inmune frente a determinada enfermedad. La respuesta del sistema inmune adaptativo es la más afectada, particularmente la de las células T efectoras. Estos cambios pueden tener un impacto negativo en la respuesta inmune de los ancianos frente a la inmunoterapia de cáncer. Esta es una revisión actualizada de la bibliografía acerca de los cambios más importantes que ocurren en el sistema inmune durante el envejecimiento, y la relevancia que pudieran tener en el diseño de nuevas estrategias para la inmunoterapia de cáncer.

Palabras claves: envejecimiento, inmunosenescencia, cáncer, inmunoterapia

Biotecnología Aplicada 2006;23:186-193

ABSTRACT

Immunosenescence: implications for cancer immunotherapy in elderly patients. The aging process produces functional and developmental changes in the immune system. Those changes may occur at different levels or at different moments, from lymphopoiesis up to the final response of the immune system facing a certain disease. The response of the adaptive immune system is most strongly affected by the aging process, particularly at the level of the effector T-cells. These changes can have a negative impact on the immune response of elderly patients during cancer immunotherapy. The present paper is an updated review of the bibliography on the most important modifications produced in the immune system during aging, as well as on the relevance of these modifications for the design of new strategies for cancer immunotherapy.

Key words: Aging, immunosenescence, cancer, immunotherapy

Introducción

El deterioro de las funciones del sistema inmunitario con el envejecimiento, se ha denominado inmunosenescencia. Entre las manifestaciones de este deterioro, se conoce una susceptibilidad incrementada a las enfermedades infecciosas, al cáncer y a la autoinmunidad [1]. Durante el envejecimiento se van acumulando defectos que involucran la inmunidad y afectan su función, como por ejemplo: la producción de linfocitos en la médula ósea y en el timo se reduce, y por consiguiente disminuye la cantidad de células vírgenes que están disponibles para reponer el repertorio en periferia [2]. A su vez, se desarrollan expansiones oligoclonales de linfocitos T efectoras, con especificidades restringidas a determinados epítopes relacionados con infecciones adquiridas a lo largo de la vida; se constriñe el repertorio de células T, y disminuye la respuesta inmune en general. Estos defectos relacionados con el envejecimiento, que contribuyen a la disminución de la respuesta inmune, se reconocieron hace algún tiempo. Sin embargo, los estudios de cómo el envejecimiento afecta el sistema inmunitario, se han limitado a describirlos y, recientemente, están enfocados hacia la identificación de los mecanismos responsables. Durante los últimos años ha habido un interés creciente en el desarrollo de la oncología geriátrica, debido a la evidencia de varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en edades avanzadas, así como al incremento en la esperanza de vida en muchas sociedades del mundo de hoy. Toda la información hasta el momento, podría ser muy práctica para el diseño de nuevas estrategias específicas, destinadas a incrementar la eficacia de las vacunaciones en los ancianos, la restauración de

la inmunidad en individuos inmunocomprometidos, así como a la prevención y al control del cáncer.

Esta revisión describe los aspectos fundamentales sobre el deterioro del sistema inmunitario observados en los últimos 10 años, con el fin de brindar información para el desarrollo de nuevos regímenes de inmunoterapia específica en el tratamiento del cáncer en los ancianos.

Efectos del envejecimiento en la timopoyesis

El timo es el sitio de la maduración y la diferenciación de las células T, y es nombrado “el reloj inmunológico del envejecimiento”. La involución del timo y la disminución de la salida de linfocitos T son dos importantes cambios que ocurren en el sistema inmunitario con el envejecimiento.

Generalmente, la involución del timo comienza en la pubertad. Sin embargo, se ha reportado que la atrofia del espacio epitelial en el hombre comienza al año de edad. Aunque el tejido tímico funcional se mantiene al menos hasta los 60 años de edad, al cabo de los 50 años la mayoría del tejido parenquimal es remplazado por grasa. Esta involución del timo, debida al envejecimiento, trae como consecuencias que se reduzca la producción de células T, así como su exportación a los órganos linfoides secundarios, además de afectar el mantenimiento del repertorio de células vírgenes en el compartimiento de células T periféricas [2].

Constantemente, el timo se alimenta por precursores hematopoyéticos derivados de las células madre

1. Solana R, Pawelec G. Molecular and cellular basis of immunosenescence. *Mech. Ageing Dev* 1998;102:115-29.

2. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004;5(2):133-9.

en la médula ósea. Se ha observado que con la edad ocurren importantes cambios, tales como la disminución del potencial replicativo [3], lo que implica una reducción de la capacidad para renovar las células madre. Numerosos autores consideran que los cambios que suceden en el compartimiento de las células T progenitoras intratímicas, relacionados con el envejecimiento, se deben, en parte, a la disminución en la linfopoyesis de las células T, pues se ha demostrado que células de la médula ósea de ratones viejos no generan linfocitos eficientemente, cuando son transferidas a un ratón joven [4, 5]. Esto indica que los defectos intrínsecos que se acumulan con la edad afectan el desarrollo potencial de estas células.

El timo contiene una población heterogénea de células estromales que permiten el desarrollo de las células T. Se ha especulado que con el envejecimiento puede ocurrir la pérdida selectiva de una o más de estas poblaciones, así como su disminución y su función. Esto pudiera deberse a la reducción en la producción de factores clave en la linfopoyesis de las células T como la IL-7 [6, 7], la cual se ha relacionado con la involución del timo.

Varios autores han apreciado que la organización y el mantenimiento del microambiente en el timo dependen de señales que provienen del linfocito T maduro [8, 9]. Por esa razón, se cree que la reducción inicial de células T por causa de los defectos en los progenitores tempranos de linaje T, relacionados con el envejecimiento, podría afectar la viabilidad o la función de las células estromales tímicas y así comprometer el potencial de soporte del microambiente en el timo. A su vez, esto podría impactar negativamente en las células progenitoras y provocar la posterior reducción de la producción de células T [10].

El análisis fenotípico de las células linfoides y del microambiente ha demostrado que la involución del timo se debe principalmente a cambios cuantitativos, y que aunque el volumen tímico total disminuye con la edad, las principales subpoblaciones linfocitarias se preservan durante la vida tanto en la corteza como en la médula.

Se ha demostrado que factores extratímicos como el cinc, la catepsina L, la melatonina, la hormona tiroidea y la hormona de crecimiento, son importantes en el mantenimiento de las funciones del timo [11-13].

La interacción entre los timocitos en desarrollo y las células estromales tímicas puede ser sensible a cambios en el sistema endocrino, pues ambos expresan receptores para una o más hormonas, entre las que se incluyen la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento I, *insulin like*, [14, 15]. Estas hormonas tienen un efecto antiapoptótico en los timocitos y estimulan la producción de citocinas por las células estromales tímicas.

Estudios en roedores han demostrado que la administración de estas hormonas estimula la timopoyesis [14, 16], y en seres humanos se ha comprobado el incremento del tamaño del timo tras la administración de la hormona de crecimiento. Sin embargo, la administración de estas hormonas no restaura la cantidad de células T del timo hasta el número encontrado en ratones jóvenes [14]. Otros autores han demostrado que la administración de IL-7 puede también incrementar el número de células T del timo, pero no en la

cantidad encontrada en los ratones jóvenes [17, 18]. Todos estos resultados evidencian que la involución del timo, causada por el envejecimiento, es un proceso multifactorial. No es trivial que la simple intervención con una hormona u otro tratamiento sea suficiente para solucionar los cambios que ocurren en el conjunto de células T periféricas.

Células T

Los cambios críticos, característicos de la inmunosenescencia, ocurren en las poblaciones de células T. Los tres cambios más importantes que se han observado son:

1. La disminución en el número de células vírgenes, debido a la timopoyesis disminuida.
2. El incremento en el número de células de memoria, que resulta en un aumento de la producción de citocinas.
3. La acumulación de células efectoras disfuncionales activadas con un repertorio limitado [19].

Las células T producidas en el timo migran a los distintos sitios en los órganos linfoides secundarios. El total de células en estos sitios se afecta poco con el envejecimiento. No obstante, existe una disminución considerable en las respuestas mediadas por células T CD4 y T CD8 [20, 21].

Una de las razones por la cual con la edad, disminuye la inmunidad mediada por células es la sustancial reducción en la fracción de linfocitos T vírgenes con un incremento concomitante en las células T de memoria [22]. El efecto de la reducción de las células T vírgenes en la periferia es la contracción del repertorio y, por consiguiente, se generan respuestas pobres a nuevos antígenos.

Con el envejecimiento se incrementa el porcentaje de células T con un fenotipo característico de células de memoria. Estos cambios se han estudiado particularmente en células T CD4. El análisis de células T CD4 provenientes de animales viejos depletados de las poblaciones periféricas y reconstituidos con precursores jóvenes, demostró que las nuevas células T CD4 en los animales viejos fueron predominantemente células de memoria con un fenotipo CD44^{alto}, CD45Rb^{bajo}, L-selectina y productoras de un patrón de citocinas caracterizado por elevados niveles de IFN gamma, IL-4 e IL-5. Ello sugiere que el microambiente envejecido conduce a una maduración acelerada de las células T CD4 vírgenes hacia un estado de memoria [1].

También se ha reportado que ocurren alteraciones bioquímicas y moleculares en las células T. La estimulación del receptor de células T produce una señalización transmembrana disminuida. Existen cambios en la actividad tirosin a quinasa, pues hay una disminución en la activación de las quinasas raf-1, MEK-ERK, así como una disminución en la activación de la quinasa JNK, mediada por CD28. Entre otros cambios que ocurren después de la estimulación del TCR, también se aprecia la disminución de factores de transcripción [22-24], que desempeñan una función importante en la expresión de genes involucrados en la inducción de la respuesta inmune [25].

La proliferación de las células T requiere la producción de IL-2 y la presencia de su receptor (CD25) [26, 27]. Sin embargo, durante el envejecimiento disminu-

3. Geiger H, Van Zant G. The aging of lympho-hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 2002;3:329-33.

4. Tyan ML. Age-related decrease in mouse T cell progenitors. *J Immunol* 1977;118:846-51.

5. Yu S, Abel L, Globerson A. Thymocyte progenitors and T cell development in aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 94:103-111.

6. Andrew D, Aspinall R. Age-associated thymic atrophy is linked to a decline in IL-7 production. *Exp Gerontol* 2001;37:455-63.

7. Ortman CL, Dittmar KA, Witte PL, Le PT. Molecular characterization of the mouse involuted thymus: aberrations in expression of transcription regulators in thymocyte and epithelial compartments. *Int Immunol* 2002;14:813-22.

8. Klug DB, Carter C, Gimenez-Conti IB, Richie ER. Thymocyte-independent and thymocyte dependent phases of epithelial patterning in fetal thymus. *J Immunol* 2002;169:2842-5.

9. Shores EW, Van Ewijk W, Singer A. Maturation of medullary thymic epithelium requires thymocytes expressing fully assembled CD3-TCR complexes. *Int Immunol* 1994;6:1393-402.

10. Min H, Montecino E, Dorshkind K. Effects of aging on early B and T-cell development. *Immunol Rev* 2005;205:7-17.

11. Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. Reversibility of the Thymic involution and of aged-related peripheral immune dysfunctions by Zinc supplementation in old mice. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:703-18.

12. Kasai M, Shirasawa T, Kitamura M, Ishido K, Kominami E, Hirokawa K. Proenzyme from cathepsin L produce by thymic epithelial cells promotes proliferation of immature Thymocytes in the presence of IL-1, IL-7 and anti-CD3 antibody. *Cell Immunol* 1993;150:124-36.

13. Goya RG, Gagnerault MC, Sosa YE, Bevilacqua JA, Dardenne M. Effects of growth hormone and thyroxine on thymulin secretion in aging rats. *Neuroendocrinology* 1993;58:338-43.

14. Montecino-Rodríguez E, Clark R, Dorshkind K. Effects of insulin-like growth factor administration and bone marrow transplantation in thymopoiesis in aged mice. *Endocrinology* 1998;139:4120-6.

15. Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Rev* 2000;21:412-43.

16. Kelley KW *et al*. GH3 pituitary adenoma cell can reverse thymic aging in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;85:5663-7.

17. Aspinall R, Andrew D. Thymic atrophy in the mouse is a subtle problem of the thymic environment. *Vaccine* 2000;18:1629-37.

18. Andrew D, Aspinall R. IL-7 and not stem cell factor reverses both the increase in apoptosis and the decline in thymopoiesis seen in aged mice. *J Immunol* 2001; 166:1524-30.

19. Motta M, Ferlito L, Malaguarnera L, Vinci E, Bosco S, Maugeri D, Malaguarnera M. Alterations of the lymphocytic set-up in elderly patients with cancer. *Arch. Gerontol. Geriatr* 2003;36:7-14.

en la médula ósea. Se ha observado que con la edad ocurren importantes cambios, tales como la disminución del potencial replicativo [3], lo que implica una reducción de la capacidad para renovar las células madre. Numerosos autores consideran que los cambios que suceden en el compartimiento de las células T progenitoras intratímicas, relacionados con el envejecimiento, se deben, en parte, a la disminución en la linfopoyesis de las células T, pues se ha demostrado que células de la médula ósea de ratones viejos no generan linfocitos eficientemente, cuando son transferidas a un ratón joven [4, 5]. Esto indica que los defectos intrínsecos que se acumulan con la edad afectan el desarrollo potencial de estas células.

El timo contiene una población heterogénea de células estromales que permiten el desarrollo de las células T. Se ha especulado que con el envejecimiento puede ocurrir la pérdida selectiva de una o más de estas poblaciones, así como su disminución y su función. Esto pudiera deberse a la reducción en la producción de factores clave en la linfopoyesis de las células T como la IL-7 [6, 7], la cual se ha relacionado con la involución del timo.

Varios autores han apreciado que la organización y el mantenimiento del microambiente en el timo dependen de señales que provienen del linfocito T maduro [8, 9]. Por esa razón, se cree que la reducción inicial de células T por causa de los defectos en los progenitores tempranos de linaje T, relacionados con el envejecimiento, podría afectar la viabilidad o la función de las células estromales tímicas y así comprometer el potencial de soporte del microambiente en el timo. A su vez, esto podría impactar negativamente en las células progenitoras y provocar la posterior reducción de la producción de células T [10].

El análisis fenotípico de las células linfoides y del microambiente ha demostrado que la involución del timo se debe principalmente a cambios cuantitativos, y que aunque el volumen tímico total disminuye con la edad, las principales subpoblaciones linfocitarias se preservan durante la vida tanto en la corteza como en la médula.

Se ha demostrado que factores extratímicos como el cinc, la catepsina L, la melatonina, la hormona tiroidea y la hormona de crecimiento, son importantes en el mantenimiento de las funciones del timo [11-13].

La interacción entre los timocitos en desarrollo y las células estromales tímicas puede ser sensible a cambios en el sistema endocrino, pues ambos expresan receptores para una o más hormonas, entre las que se incluyen la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento I, *insulin like*, [14, 15]. Estas hormonas tienen un efecto antiapoptótico en los timocitos y estimulan la producción de citocinas por las células estromales tímicas.

Estudios en roedores han demostrado que la administración de estas hormonas estimula la timopoyesis [14, 16], y en seres humanos se ha comprobado el incremento del tamaño del timo tras la administración de la hormona de crecimiento. Sin embargo, la administración de estas hormonas no restaura la cantidad de células T del timo hasta el número encontrado en ratones jóvenes [14]. Otros autores han demostrado que la administración de IL-7 puede también incrementar el número de células T del timo, pero no en la

cantidad encontrada en los ratones jóvenes [17, 18]. Todos estos resultados evidencian que la involución del timo, causada por el envejecimiento, es un proceso multifactorial. No es trivial que la simple intervención con una hormona u otro tratamiento sea suficiente para solucionar los cambios que ocurren en el conjunto de células T periféricas.

Células T

Los cambios críticos, característicos de la inmunosenescencia, ocurren en las poblaciones de células T. Los tres cambios más importantes que se han observado son:

1. La disminución en el número de células vírgenes, debido a la timopoyesis disminuida.
2. El incremento en el número de células de memoria, que resulta en un aumento de la producción de citocinas.
3. La acumulación de células efectoras disfuncionales activadas con un repertorio limitado [19].

Las células T producidas en el timo migran a los distintos sitios en los órganos linfoides secundarios. El total de células en estos sitios se afecta poco con el envejecimiento. No obstante, existe una disminución considerable en las respuestas mediadas por células T CD4 y T CD8 [20, 21].

Una de las razones por la cual con la edad, disminuye la inmunidad mediada por células es la sustancial reducción en la fracción de linfocitos T vírgenes con un incremento concomitante en las células T de memoria [22]. El efecto de la reducción de las células T vírgenes en la periferia es la contracción del repertorio y, por consiguiente, se generan respuestas pobres a nuevos antígenos.

Con el envejecimiento se incrementa el porcentaje de células T con un fenotipo característico de células de memoria. Estos cambios se han estudiado particularmente en células T CD4. El análisis de células T CD4 provenientes de animales viejos depletados de las poblaciones periféricas y reconstituidos con precursores jóvenes, demostró que las nuevas células T CD4 en los animales viejos fueron predominantemente células de memoria con un fenotipo CD44^{alto}, CD45Rb^{bajo}, L-selectina y productoras de un patrón de citocinas caracterizado por elevados niveles de IFN gamma, IL-4 e IL-5. Ello sugiere que el microambiente envejecido conduce a una maduración acelerada de las células T CD4 vírgenes hacia un estado de memoria [1].

También se ha reportado que ocurren alteraciones bioquímicas y moleculares en las células T. La estimulación del receptor de células T produce una señalización transmembrana disminuida. Existen cambios en la actividad tirosin a quinasa, pues hay una disminución en la activación de las quinasas raf-1, MEK-ERK, así como una disminución en la activación de la quinasa JNK, mediada por CD28. Entre otros cambios que ocurren después de la estimulación del TCR, también se aprecia la disminución de factores de transcripción [22-24], que desempeñan una función importante en la expresión de genes involucrados en la inducción de la respuesta inmune [25].

La proliferación de las células T requiere la producción de IL-2 y la presencia de su receptor (CD25) [26, 27]. Sin embargo, durante el envejecimiento disminu-

3. Geiger H, Van Zant G. The aging of lympho-hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 2002;3:329-33.

4. Tyan ML. Age-related decrease in mouse T cell progenitors. *J Immunol* 1977;118:846-51.

5. Yu S, Abel L, Globerson A. Thymocyte progenitors and T cell development in aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 94:103-111.

6. Andrew D, Aspinall R. Age-associated thymic atrophy is linked to a decline in IL-7 production. *Exp Gerontol* 2001;37:455-63.

7. Ortman CL, Dittmar KA, Witte PL, Le PT. Molecular characterization of the mouse involuted thymus: aberrations in expression of transcription regulators in thymocyte and epithelial compartments. *Int Immunol* 2002;14:813-22.

8. Klug DB, Carter C, Gimenez-Conti IB, Richie ER. Thymocyte-independent and thymocyte dependent phases of epithelial patterning in fetal thymus. *J Immunol* 2002;169:2842-5.

9. Shores EW, Van Ewijk W, Singer A. Maturation of medullary thymic epithelium requires thymocytes expressing fully assembled CD3-TCR complexes. *Int Immunol* 1994;6:1393-402.

10. Min H, Montecino E, Dorshkind K. Effects of aging on early B and T-cell development. *Immunol Rev* 2005;205:7-17.

11. Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. Reversibility of the Thymic involution and of aged-related peripheral immune dysfunctions by Zinc supplementation in old mice. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:703-18.

12. Kasai M, Shirasawa T, Kitamura M, Ishido K, Kominami E, Hirokawa K. Proenzyme from cathepsin L produce by thymic epithelial cells promotes proliferation of immature Thymocytes in the presence of IL-1, IL-7 and anti-CD3 antibody. *Cell Immunol* 1993;150:124-36.

13. Goya RG, Gagnerault MC, Sosa YE, Bevilacqua JA, Dardenne M. Effects of growth hormone and thyroxine on thymulin secretion in aging rats. *Neuroendocrinology* 1993;58:338-43.

14. Montecino-Rodríguez E, Clark R, Dorshkind K. Effects of insulin-like growth factor administration and bone marrow transplantation in thymopoiesis in aged mice. *Endocrinology* 1998;139:4120-6.

15. Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Rev* 2000;21:412-43.

16. Kelley KW *et al*. GH3 pituitary adenoma cell can reverse thymic aging in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;85:5663-7.

17. Aspinall R, Andrew D. Thymic atrophy in the mouse is a subtle problem of the thymic environment. *Vaccine* 2000;18:1629-37.

18. Andrew D, Aspinall R. IL-7 and not stem cell factor reverses both the increase in apoptosis and the decline in thymopoiesis seen in aged mice. *J Immunol* 2001; 166:1524-30.

19. Motta M, Ferlito L, Malaguarnera L, Vinci E, Bosco S, Maugeri D, Malaguarnera M. Alterations of the lymphocytic set-up in elderly patients with cancer. *Arch. Gerontol. Geriatr* 2003;36:7-14.

ye la expresión de este receptor, y con la pérdida de las poblaciones de linfocitos vírgenes disminuye también la producción de IL-2 [28]. Se ha reportado, además, la existencia de un estado inflamatorio crónico en la vejez, causado por un incremento en los niveles de IL-6 y TNF alfa [29]. En este estado se ha observado un aumento en la sensibilidad de las células CD4+ y CD8+ a la apoptosis inducida por el TNF alfa. La exposición crónica al TNF alfa puede causar la pérdida de la expresión de CD28 en las células T CD8 vírgenes y de memoria central. En estas condiciones, las células T efectoras son resistentes a la apoptosis, no así las vírgenes ni las de memoria central [30].

Otro de los cambios importantes de las poblaciones T es la acumulación de células efectoras diferenciadas terminalmente, que son reactivas contra un virus en particular, con una diversidad extremadamente limitada del repertorio del TCR [31]. Por lo general ocurre una expansión oligoclonal preferentemente de células T CD8 [32, 33], que son reactivas ante los determinantes de los virus citomegalovirus (CMV) y Epstein Barr (EBV) [34, 35]. En los seres humanos, la población expandida parece ser resistente a la apoptosis, además de perder la expresión de la molécula coestimuladora CD28 y mostrar un acortamiento de los telómeros, así como una disminución de su capacidad proliferativa [36].

Estudios longitudinales en ancianos «sanos» han demostrado que con el envejecimiento ocurre una inversión de la razón CD4:CD8, asociada con un incremento de la mortalidad [37]. Se sabe que el doblaje del número de células T CD8 que se logra tras repetidos ciclos de estimulación, provoca la aparición de células efectoras activadas con un fenotipo (CD28-, CD27-, CD45RA+, CD57+) [34, 38]. Estas células CD8+ disfuncionales pueden reducir el repertorio de las células T disponibles para las nuevas respuestas a infecciones o a neoplasias.

Varios autores han reportado la disminución de la respuesta específica a las inmunizaciones en individuos envejecidos, por causa de la disminución de células vírgenes. Con el incremento de la edad, ocurre la disminución del número de células T CD8 vírgenes, CD45RA+, y el incremento concomitante de las células T CD8 de memoria, CD45RO+ [28], además de la reducción en la expresión de las moléculas CD27 y CD28, lo cual indica un alto grado de diferenciación de las células T CD8 en estos individuos [39-41].

Se ha hipotetizado que las células T CD8 de memoria pueden perder su capacidad replicativa, como resultado de la pérdida de los telómeros, y que esto puede restringir su función o persistencia durante el envejecimiento [42]. Tanto las células T CD8 vírgenes como las de memoria en individuos envejecidos, tienen telómeros significativamente más cortos que las de los individuos jóvenes [43, 44]. La erosión de los telómeros en las células T CD8 de memoria, sobre todo en las que son específicas para antígenos persistentes, puede eventualmente restringir la capacidad de estas células para expandirse. Esto puede convertirse en un problema para los individuos envejecidos que han experimentado un reencuentro con sus antígenos durante la vida. De esta forma, las infecciones virales crónicas pueden ejercer una función importante en el establecimiento de la senescencia replicativa.

Senescencia replicativa y la función de la carga antigénica

La pérdida de CD28 en las células T de individuos envejecidos puede tener un impacto considerable en su actividad funcional, pues esta molécula está implicada en varias funciones críticas, entre las que se incluyen: la transcripción de los genes de la IL-2 [45], la apoptosis, la adhesión celular y el aumento de la actividad de la telomerasa [46-49]. Estas células tienen una capacidad proliferativa reducida y telómeros cortos, lo cual indica que pueden haber alcanzado un estado en que las células humanas normales son incapaces de proliferar, lo cual les causa una detención irreversible del crecimiento y la adopción de cambios en su función. A este fenómeno se le denomina senescencia replicativa [50, 51].

La senescencia replicativa es característica de las células T CD8. Las células CD8+CD28- expandidas son usualmente oligoclonales y la mayoría son positivas para CD57. En experimentos de cultivo celular, en los cuales las células T CD4 y T CD8 del mismo donante se han sometido a protocolos de estimulación idénticos, se ha observado que al cuarto encuentro con el antígeno, las células T CD8 no incrementan la actividad de la telomerasa, y la mayoría de estas no expresan el CD28. Por el contrario, las células CD4 del mismo donante, que experimentaron un número similar de doblajes, mostraron una gran actividad de la telomerasa, inducida por el antígeno y una elevada proporción de células CD28 positivas [49]. Las células T CD8 senescentes se mantienen viables y activas metabólicamente, por largos períodos de tiempo, preservando su capacidad citotóxica antígeno específica [1, 50]. Sin embargo, a pesar de la pérdida de la expresión de la molécula coestimuladora CD28, que es una característica de la senescencia replicativa de las células T, estas mantienen la expresión de otros marcadores de células T que reflejan su linaje celular. Las células T senescentes, además de tener telómeros acortados y una actividad de telomerasa no detectable, tienen una respuesta significativamente disminuida ante el *shock* térmico, y muestran una resistencia incrementada a la apoptosis [50]. Estas células que entran en un estadio de diferenciación terminal, como efectoras que son, producen IFN gamma, pero tienen una marcada reducción de la producción de IL-2, mientras que con los clones T CD8+CD28+ ocurre lo contrario [1].

Se ha demostrado la existencia de correlaciones entre elevadas proporciones de células T CD8+CD28- [52] y de células T CD45RA+CD27- con la seropositividad a CMV [53]. Además, esta seropositividad ha sugerido que existe una direccionalización del repertorio de células T CD8 hacia una gran expansión de clones específicos, que lleva a un número restringido de epítomos del CMV, a la vez que ocurre la pérdida de la expresión de las moléculas CD28 y CD27 en ancianos saludables [54]. De manera que se expanden y acumulan células T virus específicas disfuncionales, lo cual conduce a la reducción del repertorio de células T funcionales disponibles para la respuesta a nuevos antígenos [55]. La estimulación crónica del sistema inmune (estrés antigénico), causada por determinadas infecciones ocurridas durante la vida, es considerada por muchos autores como la causa más importante de

20. Effros RB, Cai Z, Linton PJ. CD8 T cells and aging. *Crit Rev Immunol* 2003;23:45-64.
21. Grubeck-Lobeinstein B, Wick G. The aging of the immune system. *Adv Immunol* 2002;80:243-84.
22. Lerner A, Yamada T, Miller RA. Pgp-1^T lymphocytes accumulate with age in mice and respond poorly to Concanavalin A. *Eur J Immunol* 1998;19:977-82.
23. Miller RA, García G, Kirk CJ, Witkowski JM. Early activation defects in T Lymphocytes from aged mice. *Immunol Rev* 1997;160:79-90.
24. Hirokawa K. Age-related changes of signal transduction in T cells. *Exp Gerontol* 1999;34:7-18.
25. Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmunity Rev* 2004;3:401-6.
26. Chakravarti B, Abraham GN. Aging and T cell mediated immunity. *Mech Ageing Dev* 1999;108:183-206.
27. Nagel JE, Chopra RK, Chrest FJ, McCoy MT, Schneider EL, Holbrook NJ, et al. Decreased proliferation, interleukin 2 synthesis, and interleukin 2 receptor expression are accompanied by decreased mRNA expression in phytohemagglutinin-stimulated cells from elderly donors. *J Clin Invest* 1998;81:1096-102.
28. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, Casti A, Franceschi C, Passeri M, Sansoni P. Sortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 2000;95:2860-8.
29. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000;908:244-54.
30. Wagner WM, Ouyang Q, Sekeri-Pataryas K, Sourlingas TG, Pawelec G. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. *Biogerontology* 2004;5:63-6.
31. Hakim FT, Flomerfelt FA, Boyiadzis M, Gress RE. Aging, immunity and cancer. *Curr Opin Immunol* 2004;16:151-6.
32. Callahan JE, Kappler JW, Marrack P. Unexpected expansions of CD8-bearing cells in old mice. *J Immunol* 1993;151:6657-69.
33. Shwab R, et al. Expanded CD4+ and CD8+ T cell clones in elderly humans. *J Immunol* 1997;158(9):4493-9.
34. Ouyang Q, Wagner WM, Wikby A, Walter S, Aubert, Dodi AI, Travers P, Pawelec G. Large number of dysfunctional CD8 + T lymphocytes bearing receptors for a single dominant CMV epitope in the very old. *J Clin Immunol* 2003;23:247-57.
35. Ouyang Q, Wagner WM, Walter S, Muller CA, Wikby A, Aubert G, Klatt T, Stevanovic S, Dodi T, Pawelec G. An age-related increase in the number of CD8 T cells carrying receptors for an immunodominant Epstein Barr Virus (EBV) epitope is counteracted by a decreased frequency of their antigen-specific responsiveness. *Mech. Ageing Dev* 2003;124:477-85.
36. Effros RB. Long-term immunological memory against viruses. *Mech Ageing Dev* 2000;121(1-3):161-71.

la inmunosenescencia, caracterizada por una reducción del espacio inmunológico y una restricción del repertorio T, que es sustituido ampliamente por células quiescentes antigénicas experimentadas [56].

Existen muchas evidencias que indican que la exposición persistente a agentes infecciosos lleva a una senescencia más rápida de nuestro sistema inmunológico, lo cual causa una disminución en la expresión de moléculas importantes para la activación de las células T, y provoca una disminución de la capacidad funcional y una expansión clonal que llena el espacio inmunológico, así como un acortamiento de los telómeros que, subsecuentemente, lleva a la pérdida de la capacidad proliferativa. La mayoría de los seres humanos que alcanzan edades avanzadas, presentan problemas con la respuesta a las infecciones, debido a la inmunosenescencia [57]. Es importante señalar que en individuos centenarios saludables se ha encontrado una preservación de las funciones del sistema inmunitario, bastante similar a lo que ocurre en los individuos jóvenes [58]. Esto sugiere que tener menos inmunosenescencia les permite a estos individuos vivir muchos años, a pesar de la remodelación que ocurre en el sistema inmune.

Lo antes expuesto indica la necesidad de reducir la estimulación crónica del sistema inmunitario al tratar las infecciones que causan la estimulación antigénica crónica. Esto incluye el tratamiento de los parásitos intestinales y las vacunaciones contra las infecciones virales persistentes más comunes en los seres humanos, tales como las infecciones con EBV y con CMV.

Células B

Como sucede en el timo, tanto los defectos intrínsecos en los progenitores de células B, como los cambios relacionados con el envejecimiento, que afectan el potencial del microambiente en la médula ósea para soportar su crecimiento y diferenciación, podrían contribuir a la disminución de la linfopoyesis B. La disminución en la generación de células B en ratones viejos reconstituidos con células de médula ósea de un donante joven [59, 60], y la secreción ineficiente de IL-7 por las células estromales envejecidas [61], sostienen la hipótesis de que con la edad el microambiente acumula defectos.

La entrada constante de células B inmaduras al bazo, y su posterior selección dentro de las zonas marginales y foliculares, asegura una rotación constante de las células B del bazo y el mantenimiento del repertorio [62]. El envejecimiento provoca perturbaciones de las células B periféricas en dos formas importantes: se reduce el número de células B que migran desde la médula ósea hacia el bazo, y existe una acumulación de células de linaje B en los compartimentos transicional y maduros del bazo [63, 64], muchas de las cuales son células B de memoria experimentadas, que han llenado los nichos periféricos por causa de la disminución en la producción de células B foliculares [65].

Estos cambios en la composición del conjunto de células B en periferia tienen consecuencias para la inmunidad humoral: un aumento de los autoanticuerpos [66] y una concurrente reducción de la respuesta anticuerpos a la mayoría de los antígenos foráneos [1, 67]. En estudios con ratones se ha observado que con la edad ocurre una disminución progresiva de la forma-

ción de centros germinales [68]. Varios autores han reportado que la duración de la respuesta humoral en ancianos es relativamente más corta que en individuos jóvenes y que las inmunoglobulinas producidas son menos protectoras, debido a su baja afinidad y a su bajo título [69-72]. Además, se ha visto que la proporción de anticuerpos IgM secretados por las células B aumenta, y que los genes de la región V utilizados son distintos a los que utilizan los adultos jóvenes [73, 74]. También se reduce la expresión de la molécula coestimuladora B7(CD86) [68], y aparecen defectos en la señalización a través del receptor de células B [75].

Con la edad, los defectos en las funciones de las células T auxiliaoras pueden contribuir a la disminución de la capacidad para producir respuestas vigorosas y anticuerpos de alta afinidad en los centros de reacción germinal de los individuos envejecidos [68]. En las células B se ha encontrado una disminución en la expresión de CD40, molécula importante en la interacción de las células T y B.

Recientemente, Eaton y cols. reportaron una marcada reducción en los niveles de expresión de CD154 (también conocido como el ligando para CD40) en las células T auxiliaoras activadas, provenientes de ratones envejecidos [76]. Como la interacción entre las células B y T a través de CD40 y CD154 es necesaria para la formación de los centros germinales y el cambio de clase de los anticuerpos, esto podría explicar las pobres respuestas de anticuerpos observadas en los ancianos ante las vacunaciones. Estudios en ancianos vacunados contra el virus de la influenza han demostrado que la respuesta de los anticuerpos es más baja en los adultos envejecidos que en los adultos jóvenes [77]. Muchos de los ancianos vacunados no desarrollan suficientes títulos de anticuerpos, y quedan solo marginalmente protegidos de la influenza o pueden tener una enfermedad prolongada a pesar de la vacunación [78].

Inmunidad innata

El sistema inmune innato también parece ser disfuncional en animales y humanos envejecidos. Aunque los estudios en este sentido no están tan avanzados como los referentes a la inmunidad adaptativa, sí se han descrito varios de los cambios relacionados con el avance de la edad. Por ejemplo, el incremento de las células B-1 (productoras de autoanticuerpos) con la edad pudiera explicar la frecuencia incrementada de inmunoglobulinas autorreactivas en la vejez [65].

Existen evidencias que demuestran una reducción del potencial funcional en los monocitos y macrófagos de ratones envejecidos. La comparación de monocitos humanos de donantes jóvenes y viejos, demostró que en los donantes viejos existe una disminución en la citotoxicidad contra células tumorales después de la activación con LPS, la cual se asoció con una disminución en la secreción de IL-1 y en la producción de intermediarios del oxígeno, tales como NO₂ y H₂O₂ [79]. Además, se produjeron alteraciones en la secreción de otras quimiocinas y citocinas, entre las que se encuentran la IL-6 y el TNF alfa, y disminuyó considerablemente la expresión de los receptores *Toll-Like*, tanto en los macrófagos del bazo como en los activados del peritoneo de ratones envejecidos [80, 81]. Ello

37. Huppert FA, Pinto EM, Morgan K, Bryan C. Survival in population sample is predicted by proportion of lymphocytes subsets. *Mech. Ageing Dev* 2003;124:449-51.

38. Wikby A, Johansson B, Olsson J, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson F. Expansions of peripheral blood CD8 T lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. *Exp Gerontol* 2002;37:445-53.

39. Effros RB, Boucher N, Porter V, Zhu X, Spaulding C, Walford RL, Kronenberg M, Cohen D, Schachter F. Decline in CD28+ T cells in centenarians and in long-term T cell cultures: a possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence. *Exp Gerontol* 1994;29:601-9.

40. Effros RB, Pawelec G. Replicative senescence of T cells: does the Hayflick Limit lead to immune exhaustion? *Immunol Today* 1997;18:450-4.

41. Fagnoni FF, Vescovini R, Mazzola M, Bologna G, Nigro E, Lavagetto G, Franceschi C, Passeri M, Sansoni P. Expansion of cytotoxic CD8+CD28⁻ T cells in healthy ageing people, including Centenarians. *Immunology* 1996;88:501-7.

42. Akbar AN, Soares MV, Plunkett FJ, Salmon M. Differential regulation of CD8+ T cell senescence in mice and men. *Mech Ageing Dev* 2000;121:69-76.

43. Cossarizza A, Ortolani C, Paganelli R, Barbieri D, Monti D, Sansoni P, Fagiolo U, Castellani G, Bersani F, Londei M, Franceschi C. CD45 isoforms expression on CD4+ and CD8+ T cells throughout life, from newborns to centenarians: implications for T cell memory. *Mech Ageing Develop* 1996;86:173-95.

44. Rufer N, Brummendorf TH, Kolraa S, Bischoff C, Christensen K, Wadsworth L, Schulzer M, Lansdorp PM. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J Exp Med* 1999;190:157-67.

45. Jenkins MK, Taylor PS, Norton SD, Urdahl KB. CD28 delivers a costimulatory signal involved in antigen-specific IL-2 production by human T cells. *J Immunol* 1991;147:2461-6.

46. Van Lier RAW, Brouwer M, De Jong R, Groot M, De Groot E, Aarden LA, Knapp W (editors). *Functional properties of the human T-cell differentiation antigen CD28*. Leukocyte typing, vol. IV. Oxford: Oxford University Press; 1989.

47. Azuma M, Phillips JH, Lanier LL. CD28⁻ T lymphocytes. Antigenic and functional properties. *J Immunol* 1993;4:1147-59.

48. Sepulveda H, Cerwenka A, Morgan T, Dutton RW. CD28 IL-2-independent costimulatory pathways for CD8 T lymphocyte activation. *J Immunol* 1999;163:1133-42.

49. Effros RB. Replicative senescence of CD8 T cells: effect on human ageing. *Exp Gerontol* 2004;39:517-24.

50. Effros RB. Replicative senescence in the immune system: impact of Hayflick Limit on T cell function in the elderly. *Am J Hum Gen* 1998;62:1003-7.

51. Campisi J. From cells to organisms: can we learn about ageing from cells in culture? *Exp Gerontol* 2001;36:607-18.

podría tener un impacto en la función de presentación de antígenos, y provocar una activación indebida tanto de la respuesta innata como de la adaptativa [82].

Al igual que para otras poblaciones celulares, el microambiente existente en el huésped viejo puede ciertamente influenciar en la diferenciación y el comportamiento de las células presentadoras. Se ha observado que la IL-10, una citocina clave que suprime la inmunidad mediada por células, así como la maduración y función de las células dendríticas, se encuentra incrementada en individuos viejos sanos [83]. Con el proceso de envejecimiento también se afecta la capacidad migratoria de las células dendríticas [84], y su número en la epidermis disminuye [85, 86].

Otros estudios relacionados con las variaciones de la inmunidad innata durante el envejecimiento, indican que el número de células naturales asesinas (NK, del inglés, *natural killer*) se incrementa con la edad; sin embargo, su capacidad citotóxica disminuye [87]. De hecho, se ha observado que las células NK de personas envejecidas producen menos IFN gamma y quimiocinas como respuesta a la IL-2 y a la IL-6 [88].

Fenotipo de riesgo inmune como elemento integrador

Con estudios longitudinales en una población de suecos muy viejos (mayores de 80 años) [89], comenzaron a investigarse los cambios en varios parámetros inmunológicos relacionados con la edad, y se monitoreó su variación en el tiempo, con el objetivo de establecer factores predictivos para la longevidad [90]. De estos estudios han surgido un conjunto de parámetros con cuyos valores se podría predecir la mortalidad y la morbilidad de una población relativamente homogénea en un período de dos años [91]. Este grupo de bioparámetros asociados con una función inmune pobre [25] se denominó fenotipo de riesgo inmune (FRI) [92] (Tabla 1).

Posteriormente, la seropositividad al CMV fue significativamente asociada con el FRI [93, 94]. Además, se ha descrito que ocurre una expansión clonal de células CD8 específicas para el CMV en algunos individuos envejecidos. Estos clones específicos para el CMV son disfuncionales, más resistentes a la apoptosis, ocupan el espacio inmunológico y, por tanto, pueden ser dañinos para el sistema inmune [95].

En la actualidad, varios autores han desarrollado hipótesis acerca de que el movimiento hacia el FRI o la permanencia en este estado con el avance de la edad, está muy influenciado por la capacidad del individuo de las consecuencias de la infección con CMV.

Estudios con individuos octogenarios y nonagenarios han confirmado que en esta población existe una marcada expansión de las células CD8 y CD28-, y que gran número de estas células tienen receptores para un

epítipo inmunodominante del CMV humano [34]. Una elevada proporción de estas células específicas para el CMV también expresaron elevados niveles del receptor G1, *lectin like*, regulador negativo de las células asesinas (KLRG-1) [96]. Esta molécula está presente en las células senescentes en estadio de diferenciación terminal, las cuales, a pesar de mantener su función citotóxica, son menos capaces de secretar citocinas tales como IFN gamma.

Estos estudios en personas de edades muy avanzadas, también indicaron que el FRI fue independiente del estado de salud del individuo, en el tiempo en que se realizó la medición (2 años) [97].

Durante algunos años, la relevancia clínica en el sentido práctico de estos parámetros del FRI se ha mantenido sujeta a debate [98]. Recientemente, se defendió la utilidad que puede tener la definición del FRI, no solamente en el envejecimiento, sino también en situaciones de estrés antigénico crónico en individuos jóvenes y especialmente en pacientes que padecen cáncer [99], para la predicción de la duración de la vida y de la respuesta ante determinadas inmunoterapias.

Inmunosenescencia y cáncer

La incidencia de cáncer se incrementa precipitadamente en edades avanzadas. Tanto en Cuba como en muchos países desarrollados. El cáncer es una de las primeras causas de muerte, sobre todo en los grupos etáreos entre los 46 y los 75 años. A pesar de los grandes esfuerzos mediante numerosas investigaciones, la relación entre el envejecimiento y el desarrollo del cáncer aún no se ha esclarecido.

Muchas décadas atrás se defendía la idea de que la conversión de una célula normal en una célula cancerosa era un evento frecuente, y que estas células cancerosas son erradicadas constantemente por el sistema inmunitario del hospedero, que funciona como un sistema de vigilancia. De esta manera, el desarrollo de células malignas en un cáncer clínicamente significativo, ocurriría solamente si fallara el sistema de vigilancia (inmunovigilancia) por causa del envejecimiento u otras razones [100]. Sin embargo, en la actualidad aún se discute que el aumento de la incidencia de cáncer en la población envejecida se deba principalmente al deterioro del sistema inmune [100].

La idea de la inmunovigilancia la conceptualizó Paul Erlich [101] en la primera década del siglo xx, y a pesar de los enormes esfuerzos, ha sido difícil probar la existencia de tal sistema de vigilancia. En los años recientes, el concepto de que el sistema inmune tiene una función crítica en el desarrollo del cáncer, ha ganado la aceptación general [102], pues se ha avanzado en la comprensión de la compleja relación entre el sistema inmune y las células cancerosas, debido al desarrollo de modelos tumorales en ratones con inmunodeficiencias definidas molecularmente [103]. Estudios de INF gamma o perforina en ratones *knockout* han demostrado que las deficiencias de estas moléculas, que son clave para la función de las células T, aumentan la susceptibilidad del hospedero tanto a tumores espontáneos como a los inducidos químicamente [104, 105]. Las células NK y NKT también participan en la inmunovigilancia del cáncer. En uno de los primeros experimentos para probar

52. Looney RJ, Falsey A, Campbell D, Torres A, Kolassa J, Brower C, McCann R, Menegus M, McCormick K, Frampton M, Hall W, Abraham GN. Role of cytomegalovirus in the T cell changes seen in elderly individuals. *Clin Immunol* 1999;90:213-9.

53. Kuijpers TW, Vossen MT, Gent MR, Davin JC, Roos MT, Wertheim-van Dillen PM, Weel JF, Baars PA, Van Lier RA. Frequencies of circulating cytolytic, CD45RA+CD27+CD8+ T lymphocytes depend on infection with CMV. *J Immunol* 2003;170:4342-8.

54. Khan N, Shariff N, Cobbold M, Bruton R, Ainsworth JA, Sinclair AJ, Nayak L, Moss PA. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 2002;169:1984-92.

55. Ouyang Q, Wagner WM, Wikby A, Remarque E, Pawelec G. Compromised Interferon gamma production in the elderly to both acute and latent viral antigen stimulation: contribution to the immune risk phenotype? *Eur Cytokine Netw* 2002;13:392-4.

56. Franceschi C, Valensin S, Fagnoni F, Barbi C, Bonafe M. Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load. *Exp Gerontol* 1999;34:911-21.

57. Baarle Van D, Tsegaye A, Miedema F, Akbar A. Significance for virus-specific memory T cells responses: rapid ageing during chronic stimulation of the immune system. *Immunol Lett* 2005;97:19-29.

58. Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today* 1995;16:12-6.

59. Labrie JE, Sah AP, Allman DM, Cancro MP, Gerstein RM. Bone marrow microenvironmental changes underline reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. *J Exp Med* 2004;200:411-23.

60. Li F, Jin F, Freitas A, Szabo PI, Weksler ME. Impaired regeneration of the peripheral B cell repertoire from bone marrow following lymphopenia. *Eur. J Immunol* 2001;31:500-5.

61. Stephan RP, Reilly CR, Witte PL. Impaired ability of bone marrow stromal cell to support B-Lymphopoiesis with age. *Blood* 1998;91:75-88.

62. Chung JB, Silverman M, Monroe JG. Transitional B cells: step by step towards immune competence. *Trends Immunol* 2003;24:342-8.

63. Kline GH, Hayden TA, Klinman NR. B cell maintenance in aged mice reflects both increased B cell longevity and decreased B cell generation. *J Immunol* 1999;162:3342-9.

64. Johnson KM, Owen K, Witte PL. Aging and developmental transitions in the B cell lineage. *Int Immunol* 2002;14:1313-23.

65. Johnson SA, Rozzo SJ, Cambier JC. Aging-dependent exclusion of antigen-experienced cells from the peripheral B cell repertoire. *J Immunol* 2002;168:5014-23.

66. Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B cell repertoire. *J Clin Immunol* 2000;20:240-9.

Tabla 1. Fenotipo de riesgo inmune (FRI)

Parámetros del FRI	FRI positivo	FRI negativo
Razón CD4:CD8	< 1	> 1
Respuesta proliferativa de las células T frente a mitógenos	Poca	Normal
Número de células T CD8+, CD28-, CD57+	Aumentan	Normal
Número de células B	Disminuyen	Normal
Respuesta IgG a CMV	Seropositivo	Seronegativo

esto, se usó un anticuerpo monoclonal (anti NK 1.1) para depletar estas poblaciones en ratones C57 BL/6, y quedó demostrado que estos ratones fueron más susceptibles a la tumorigénesis inducida por metilcolantreno que los controles (no depletados) [106]. Otros datos que se han acumulado indican que la inmunovigilancia no está restringida a modelos animales, sino que también existe en seres humanos [102, 107].

Las evidencias sugieren que al menos alguno de los mecanismos de las células cancerosas para escapar al sistema inmunitario puede ser más efectivo durante el envejecimiento. Uno de ellos está relacionado con la interacción entre el ligando Fas (FasL) y su receptor (FasR) [108]. En este sentido, se ha reportado que un incremento de la expresión del FasR en leucocitos envejecidos pudiera facilitar el escape de tumores que expresan el Fas L mediante la promoción de la apoptosis de los leucocitos infiltrantes del tumor.

Otro de los mecanismos que les permiten a los tumores evadir el rechazo del sistema inmune es la liberación de citocinas inmunosupresoras, tales como la IL-10 y el TGF beta, por las células tumorales. Estas citocinas pueden suprimir las respuestas inflamatorias de las células T, así como la inmunidad mediada por células, las cuales son indispensables para el control del crecimiento del tumor y la destrucción de las células tumorales. Normalmente, en los ancianos se observa un aumento en la producción de estas citocinas por parte de los leucocitos, y las concentraciones alcanzadas pueden disminuir las respuestas inmunes antitumorales [109].

La relación entre la inmunosenescencia y el escape de los tumores a la vigilancia del sistema inmune, pudiera hacer controvertida la utilidad de la inmunoterapia de cáncer. A diferencia de la mayoría de las vacunas para los agentes infecciosos, las cuales son puramente profilácticas, las vacunas de cáncer que se están desarrollando actualmente, pueden tener un amplio campo de aplicación, desde la prevención del cáncer y el tratamiento de lesiones preneoplásicas diagnosticadas tempranamente, hasta la aplicación en enfermedades residuales mínimas para la prevención de alguna recurrencia de cáncer después de la remoción del tumor [82].

Sin embargo, hasta el momento en los experimentos en modelos animales ha quedado claramente demostrado que la eficacia de la vacunación antitumoral depende de la inmunocompetencia del hospedero [110, 111]. La disminución de la inmunocompetencia relacionada con la edad, también impone un riesgo inmediato sobre los procesos complejos de la tolerancia a lo propio. En el caso específico de la artritis reumatoide (AR), una enfermedad autoinmune predominantemente de adultos, se ha descrito un envejecimiento acelerado del sistema inmunitario, en el cual las células T muestran un fenotipo senescente, además de la disminución del número de células T vírgenes [112]. De hecho se cree que la autoinmunidad en la AR es una consecuencia de la inmunodegeneración, asociada con una remodelación inapropiada del conjunto de células T, que ocurre con el envejecimiento [113].

La remodelación del sistema inmune, que tiene lugar durante el envejecimiento, sugiere que los modelos de vacunación con probada eficacia en adultos jóvenes podrían no ser eficientes del todo en edades avanzadas.

Se ha demostrado en ratones envejecidos que existe reducción del número de células T vírgenes y su conversión hacia un fenotipo de memoria [114-116], desregulación de las respuestas Th1 y Th2 con un cambio hacia el fenotipo Th2, y defecto en la presentación antigénica por las APC a los linfocitos T, lo cual ilustra los múltiples defectos asociados con la edad. Debido a ello, se afectan las diferentes poblaciones celulares involucradas en la activación de la inmunidad contra el cáncer [117, 118].

También se ha observado que las señales producidas por los componentes del sistema inmune innato, requeridas para dirigir la respuesta inmune adaptativa, pueden ser insuficientes o erróneas en individuos envejecidos, e influyen negativamente en la respuesta adaptativa clonal y específica.

Hay un consenso en cuanto a la poca eficacia de las vacunaciones contra enfermedades infecciosas en adultos viejos. Ello se ha evidenciado con varias vacunas, entre ellas, la del virus de la influenza [119, 120], la del polisacárido del neumococo [121], la del tétano [122] y la de la combinación de la hepatitis A y B [123]. Hasta hoy, se ha reportado más de 50 vacunas contra el cáncer en distintas fases de ensayos clínicos. La mayoría de estos ensayos han sido pequeños y no aleatorios, tratando de buscar seguridad, inmunogenicidad y respuestas a corto plazo para cada producto. En la tabla 2 se exponen algunos de los proyectos más avanzados en este campo [124]. En general, se ha logrado desarrollar tecnologías para generar una respuesta inmune contra antígenos tumor asociados, y tecnologías para medir esta respuesta; pero a pesar de los enormes esfuerzos, los pocos ensayos Fase III aleatorios que han concluido hasta la fecha, han fallado en su propósito de lograr la cura o al menos aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer.

Dos de las posibles causas de la falla de los ensayos clínicos en sus etapas más avanzadas son: el uso de modelos experimentales que no representan la realidad clínica, y la complejidad intrínseca del sistema inmune. De hecho, la mayoría de los candidatos vacunales para cáncer provienen de experimentos en ratones jóvenes y saludables, trasplantados con células tumorales exógenas, en que la vacunación contra el cáncer es altamente efectiva [124].

Hasta ahora, en la práctica clínica no existen datos sobre la efectividad de las vacunas contra el cáncer en relación con el envejecimiento. Recientemente se ha descrito alguna evidencia directa de la disminución de la eficiencia de las vacunas contra el cáncer con el envejecimiento en modelos animales. En un estudio sobre la eficacia de células tumorales mamarias modificadas productoras de IL-2, para inducir una respuesta inmune capaz de rechazar el tumor e obtenerle mismo

67. Fisman DN, Agrawal D, Leder K: The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1368-75.

68. Zheng B, Han S, Takahashi Y, Kelsoe G. Immunosenescence and germinal center reaction. *Immunol Rev* 1997;160:63-77.

69. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980;29:287-330.

70. Goidl EA, Innes JB, Weksler ME. Immunological studies of aging. II. Loss of IgG and high avidity plaque-forming cell and increased suppressor cell activity in aging mice. *J Exp Med* 1976;144:1037-48.

71. Zharhary D, Segev Y, Gershon H. The affinity and spectrum of cross reactivity of antibody production in senescent mice: The IgM response. *Mech. Ageing Dev* 1977;6:385-92.

72. Nicoletti C, Yang X, Cerny J. Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigen in aged mice: III Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol* 1993;150:543-9.

73. Riley SC, et al. Altered VH gene segment utilization in the response to phosphorylcholine by aged mice. *J Immunol* 1989;143:3798-805.

74. Nicoletti C, Cerny J. The repertoire diversity and magnitude of antibody responses to bacterial antigens in aged mice: I Aged associated changes in antibody responses differ according to the mouse strain. *Cell Immunol* 1991;33:72-83.

75. Whisler RL, Grants IS. Aged-Related Alterations in the activation and expression of phosphotyrosine kinases and protein kinase C (PKC) among human B cells. *Mech Ageing Dev* 1993;71:31-46.

76. Eaton SM, Burns EM, Kusser K, Randall TD, Haynes L. Age-related defects in CD4 T cell cognate helper function lead to reductions in humoral responses. *J Exp Med* 2004;200(12):1613-22.

77. Ershler WB, Moore AL, Socinski MA. Influenza and aging: age-related changes and the effects of thymosin on the antibody response to influenza vaccine. *J Clin Immunol* 1984;4:445.

78. Ershler WB, Moore AL, Socinski MA. Influenza and aging: age-related changes and the effects of thymosin on the antibody response to influenza vaccine. *J Clin Immunol* 1984;4:445.

79. McLachlan JA, Serkin CD, Morrey KM, Bakouche O. Antitumoral properties of aged human monocytes. *J Immunol* 1995;154:832.

80. Lloberas J, Celada A. Effect of aging on macrophage function. *Exp Gerontol* 2003;37(12):1325-31.

Tabla 2. Vacunas contra el cáncer: proyectos más avanzados en ensayos clínicos

Vacuna	Compañía	Localización	Estado actual	Resultados
Melacine	Corixa	Melanoma	Mercado	No impactó en supervivencia; sí en calidad de vida
Theratope	Biomira	Mama	Fase III	No impactó en supervivencia
Provenge	Dendreon	Próstata	Fase III	No disponible aún
BEC-2	ImClone	Pulmón de células pequeñas	Fase III	No disponible aún
Canvaxin	CancerVax	Melanoma	Fase III	No impactó en supervivencia
Oncophage	Antigenics	Riñón	Fase III	No disponible aún

efecto en ratones viejos y jóvenes, no fue posible inducir una memoria inmune específica contra estas células en animales viejos [125].

Hace poco se confirmaron estos resultados tras un estudio que evaluó la efectividad de una vacunación con ADN contra la oncoproteína HER2/neu en edades avanzadas. En él se demostró que esta vacunación fue mucho menos efectiva en los ratones viejos que en los jóvenes, y que la reducción de respuestas objetivas en ratones viejos estaba asociada con una disminución de la respuesta inmune relacionada con la edad [126].

Muchas de las estrategias en el campo de la inmunoterapia de cáncer en la última década se han basado en el uso de las interleuquinas y los interferones, además de la llamada inmunoterapia adoptiva, basada en la inyección de linfocitos autólogos expandidos *in vitro* [127, 128]. Todas estas herramientas inmunoterapéuticas han mostrado grandes limitaciones una vez introducidas en ensayos clínicos. Recientemente numerosos autores sugirieron la posibilidad de usar antígenos propios expresados de manera normal, como blanco para la inmunoterapia contra el cáncer. Tal es el caso de la inmunización con la proteína p185, la cual es el producto del oncogene Her-2/neu, la mucina 1. Esta es una glicoproteína epitelial que se sobreexpresa en el 90% de los adenocarcinomas, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGF-R) [129-131]. Los resultados han sido diversos y no se sabe aún si la inmunoterapia contra estos antígenos propios poco inmunogénicos será exitosa en los próximos años [124]. Resultados recientes de nuestro grupo de trabajo, no publicados aún, evidencian que la ventaja de sobrevida para los pacientes afectados con cáncer de pulmón de células no pequeñas que son vacunados con EGF, se logra solo en los menores de 60 años de edad.

Aunque los conocimientos acumulados hasta el momento no son suficientes, sugieren que la aplicación de la vacunación contra el cáncer en pacientes envejecidos puede no ser tan efectiva como en los jóvenes, debido a los defectos en la activación de las respuestas inmunes específicas relacionados con la edad. Por ello, es necesario encontrar formas de manipular terapéuticamente la inmunosenescencia, con el fin de lograr tratamientos efectivos contra el cáncer en edades avanzadas, lo que requerirá una mejor comprensión de los mecanismos responsables de la inmunosenescencia.

Conclusiones

Los cambios que ocurren en el sistema inmune relacionados con la edad han sido ampliamente descritos durante la última década. Aún queda mucho por decir sobre los mecanismos que explican estos cambios, principalmente los cambios genéticos y moleculares. Hasta el momento, todos los estudios indican que la inmunidad adaptativa es la más afectada con el proceso de envejecimiento. El sistema inmune innato parece estar afectado moderadamente, a pesar de las alteraciones demostradas en algunas de sus vías, lo cual ocurre con la edad. No obstante, la cooperación de varios niveles, existente entre ambos sistemas, para asegurar una respuesta inmune óptima, es cada vez más clara. Por tanto, cualquier alteración en uno de los sistemas puede tener un impacto en la función del otro.

La desregulación del sistema inmune durante el envejecimiento puede contribuir a la morbilidad y a la mortalidad. Existen ya muchas evidencias que indican la necesidad de un sistema inmune óptimo para lograr que los individuos envejecidos estén protegidos contra las enfermedades infecciosas y, posiblemente también, contra la autoinmunidad, el cáncer y otras enfermedades no transmisibles del adulto.

Teniendo en cuenta que los cambios que ocurren en el sistema inmunitario durante el envejecimiento son múltiples y diversos, es probable que una simple intervención inmunoterapéutica no sea suficiente para lograr la protección contra las enfermedades más frecuentes en ancianos.

En los próximos años debe ponerse énfasis en el estudio de la inmunoterapia contra el cáncer, con el empleo de modelos que reflejen mejor la realidad clínica, como la edad y el efecto de los tratamientos previos. Una vez validado el modelo, se impone la combinación de varias herramientas como las interleuquinas o las hormonas con la inmunoterapia activa, en aras de recobrar algunas de las funciones que se afectan durante el envejecimiento, o el desarrollo de nuevos adyuvantes capaces de mejorar la poca efectividad de la inmunización en las personas mayores de edad.

Aún existe la esperanza de la vacunación activa como una alternativa terapéutica contra el cáncer, pero el éxito de esta idea requerirá una mejor comprensión de los mecanismos de la inmunosenescencia.

81. Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol* 2002;169(9):4697-701.

82. Provinciali M, Smorlesi A. Immunoprevention and immunotherapy of cancer in ageing. *Can Immunol Immunother* 2005;54:93-106.

83. Rink I, Cakman I, Kirehner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;102:109.

84. Steger MM, Maczek C, Grubeck-Loebenstain B. Morphologically and functionally intact dendritic cells can be derived from the peripheral blood of aged individuals. *Clin Exp Immunol* 1996;105:544.

85. Uyemura K, Castle S, Makinodan T. The frail elderly: role of dendritic cells in the susceptibility of infection. *Mech Ageing Dev* 2002;123(8):955-62.

86. Sprecher, *et al.* Effect of aging on epidermal

dendritic cell populations in C57BL/6J mice. *J Invest Dermatol* 1990;94(2):247-53.

87. Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000;18(16):1613-20.

88. Ginaldi M, De Martinis M, D'Ostilio A, Marini L, Loreto MF, Quaglino D. The immune system in the elderly: III. Innate Immunity. *Immunol Res* 1999;20:117-26.

89. Wikby, A, *et al.* Age-related changes in immune parameters in a very old population of Swedish people: a longitudinal study. *Exp Gerontol* 1994;29:531-41.

90. Aspinall R. Ageing and the immune system *in vivo*: commentary on the 16th session of British Society for Immunology annual Congress, Harrogate, December 2004. *Immunity & Ageing* 2005;2:5.

91. Ferguson FG, *et al.* 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;50:378-82.

92. Pawelec G, *et al.* The SENIEUR protocol after 16 years. *Mech Ageing Dev* 2001;122:132-4.

93. Olsson J, *et al.* Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* 2000;121:187-201.

94. Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Effros R, Grubeck-Loebenstain, Wikby A. Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 2004;25(8):406-10.

95. Pawelec G, Ouyang Q, Wagner W, Biol D, Wikby A. Pathways to a robust immune response in the elderly. *Immunol. Allergy Clin North Am* 2003;23:1-13.

96. Ouyang, Q, *et al.* Age-associated accumulation of CMV-specific CD8+ T cells

- expressing the inhibitory killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1). *Exp Gerontol* 2003; 38:911-20.
97. Nilsson BO, et al. Morbidity does not influence the T cell immune risk phenotype in the elderly: findings in the Swedish NONA immune study using sample selection protocols. *Mech Ageing Dev* 2003;124:469-76.
98. Pawelec G, Ouyang Q, Colona-Romano G, Candore G, Lio D, Caruso C. Is human immunosenescence clinically relevant? Looking for immunological risk phenotype. *Trends Immunol* 2002;23:330-2.
99. Pawelec G. Immunosenescence and human longevity. *Biogerontology* 2003;4: 167-70.
100. Cui Z, Willingham MC. The effect of aging on cellular immunity against cancer in SR/CR mice. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53:473-8.
101. Erlich P. Ueber den jetzigen stand der Karzinomforsch.-chung. *Ned Tijdschr Geneesk* 1909;5:273.
102. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991.
103. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoeediting. *Immunity* 2004;21:137-48.
104. Street SE, Cretney E, Smyth MJ. Perforin and inter- γ interferon gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood* 2001;97:192-7.
105. Street SE, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *J Exp Med* 2002;196:129-34.
106. Smyth MJ, Crowe NY, Godfrey DI. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene induced fibrosarcoma. *Int Immunol* 2001;13:459-63.
107. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 2004;22:329-60.
108. Walker PR, Saas P, Dietrich PY. Role of Fas Ligand(CD95L) in immune escape: the tumor cell strikes back. *J Immunol* 1997;158:4521.
109. Zhou D, Chrest FJ, Adler W, Munster A, Winchurch RA. Increased production of TGF-beta and IL-6 by aged spleen cells. *Immunol Lett* 1993;36:7.
110. Cavallo F, Signorelli P, Giovarelli M, et al. Antitumor efficacy of adenocarcinoma cells engineered to produce interleukin 12 (IL-12) or other cytokines compared with exogenous IL-12. *J. Natl Cancer Inst* 1997;89(14):1049-58.
111. Colombo MP, Forni G. Cytokine gene transfer in tumor inhibition and tumor therapy: Where are we now? *Immunol Today* 1994;15(2):48-51.
112. Goronzy JJ, Weyand CM. T cells senescence and contraction of T cell repertoire diversity-catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2003;5:225-34.
113. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ. Immunosenescence, autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Exp Gerontol* 2003; 38(8):833-41.
114. Pawelec G, Solana R. Immunosenescence. *Trend Immunol* 1997;11:514.
115. Pawelec G, Hirokawa K, Fulop T. Altered T cells signalling in ageing. *Mech Ageing Dev* 2001;122:1613.
116. Kapasi ZF, Murali-Krishna K, McRae ML, Ahmed R. Defective generation but normal maintenance of memory T cells in old mice. *Eur J Immunol* 2002;32:1567.
117. Donnini A, Argentati K, Mancini R, Smorlesi A, Bartozzi B, Bernardini G, Provinciali M. Phenotype antigen-presenting capacity and migration of antigen-presenting cells in young and old age. *Exp Gerontol* 2002;37:1097.
118. Pawelec G, Solana R, Remarque ED, Mariani E. Impact of aging on innate immunity. *J Leukoc Biol* 1998;64:703.
119. Provinciali M, Di Stefano G, Colombo M, Della Croce F, Gandolfi MC, Dagheta L, Anichini M, Della Bitta R, Fabris N. Adjuvant effect of low-dose interleukin-2 on antibody response to influenza virus vaccination in healthy elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 1994;77:75.
120. Provinciali M, Montonovo A, Di Stefano G, Colombo M, Dagheta L, Cairati M, Veroni C, Cassini R, Della Torre F, Fabris N. Effect of zinc or zinc plus arginine supplementation on antibody titer and Lymphocyte subsets after influenza virus vaccination in elderly subjects. *Age Ageing* 1998;27:715.
121. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747.
122. Steger MM, Maczek C, Berger P, Grubeck-Lobenstein B. Vaccination against tetanus in the elderly: do recommended vaccination strategies give sufficient protection? *Lancet* 1996;348:762.
123. Wolters B, Junge U, Dziuba S, Roggendorf M. Immunogenicity of combined hepatitis a and B vaccine in elderly persons. *Vaccine* 2003;21:3623.
124. Lage A, Pérez R, Fernández LE. Therapeutic cancer vaccines: At midway between Immunology and Pharmacology. *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:611-27.
125. Provinciali M, Argentati K, Tibaldi A. Efficacy of cancer gene therapy in ageing: adenoarcinoma cells engineered to release IL-2 are rejected but do not induce tumor specific immune memory in old mice. *Gene Ther* 2000;7:624-32.
126. Provinciali M, Smorlesi A, Donnini A, Bartozzi B, Amici A. Low of DNA vaccination against HER-2/neu in ageing. *Vaccine* 2003; 21:843-8.
127. Rosemberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen JE, Matorí YL, Skibberg JM, Shiloni E, Vetto JV, Seipp CA, Simpson C, Reichert CM. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant IL-2, to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1485.
128. Rosemberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA, White DE, Steinberg SM. Prospective randomized trial of high dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine activated killer cell for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:622.
129. Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nat Immunol* 2003;3:60.
130. Ko BK, Murray JL, Disis ML, Efferson CL, Kuerer HM, Peoples GE, Ioannides CG. Clinical studies of vaccine targeting breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:3222.
131. Lollini P-L, Forni G. Cancer immunoprevention: tracking down persistent tumor antigens. *Trends Immunol* 2003;24:62.

Recibido en mayo de 2006. Aprobado en agosto de 2006.