

# Inmunosenescencia y Autoinmunidad

Melitza Iglesias  
Inmunóloga Clínica,  
Hospital San Juan de Dios

## INTRODUCCION

Una de las principales razones de la existencia del sistema inmune es permitir la distinción entre lo propio y lo no propio y a su vez defendernos de agentes patógenos. Existe un alto grado de variabilidad en la respuesta inmune a lo largo de la vida y esta variabilidad aumenta con la edad. La relevancia de los cambios fisiológicos del “envejecimiento” del sistema inmune es de gran importancia, ya que una función inmune alterada contribuye a patologías importantes de la vejez, como cáncer, aumento en la susceptibilidad a las infecciones, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares y, en alguna extensión, a la multimorbilidad. La importancia de conocer el “envejecimiento” normal del sistema inmune es de gran interés cuando tenemos que determinar enfermedades con función inmune patológica en individuos añosos.

**Ehrlich** demostró que el sistema inmune en individuos adultos jóvenes era “autotolerante”, es decir, con la capacidad de discernir las determinantes antigénicas propias y no propias. Posteriormente, **Burnet**, en una de sus teorías, propuso que la delección clonal de linfocitos autorreactivos previene la respuesta a determinantes antigénicos propias, preservando así la sobrevida de linfocitos que reaccionan con determinantes antigénicos no propias (15). El modelo planteado predice que si existe una falla en la delección clonal permitiría la sobrevida de linfocitos autorreactivos, llevando a patologías autoinmunes. En la última mitad del siglo XX hubo gran avance en el estudio de los diferentes mecanismos de tolerancia y autotolerancia, llegando a la conclusión de que es necesaria la presencia de linfocitos T (LT) autorreactivos y de anticuerpos (Ac's) antiidiotipos como parte de una red de reacciones autoinmunes “fisiológicas” (1).

**Autoinmunidad Fisiológica** es el término escogido para explicar los efectos homeostáticos de los LT autorreactivos y auto-Ac's que regulan fenómenos autoinmunes (6).

**Pierre Grabar**, en su teoría con respecto al envejecimiento del sistema inmune, propuso que el aumento en la cantidad de auto-Ac's es estimulada por epítopes “senescentes”, que “marcan” moléculas y células viejas que deben ser eliminadas. De esta forma se mantiene la homeostasis molecular y celular necesaria para mantener una respuesta biológica y fisiológica adecuada (15).

El objetivo de esta revisión no es profundizar los mecanismos de tolerancia y autotolerancia, pero sí es importante enfatizar que la autotolerancia establecida tempranamente en la vida y la aparición de auto-Ac's fisiológicos en la tercera edad mantienen un estado de bienestar inmunológico a lo largo de la vida.

Los cambios en la respuesta humoral afectan a la calidad más que a la cantidad de los Ac's. La mala calidad de la respuesta de Ac's incluye:

- Cambio en la especificidad de los Ac's, es decir, de Ag's foráneos a auto-Ag's
- Cambio en el isotipo de IgG a IgM
- Cambio en la afinidad de los Ac's: de alta a baja afinidad
- Cambio en el repertorio idiotípico: (auto-Ac's-antiidiotipo (AAAI)).

A pesar de que la cantidad de inmunoglobulinas (Ig's) no varía antes o después de una inmunización, los ancianos presentan gran susceptibilidad a las infecciones e incapacidad de montar una respuesta inmune adecuada posterior a una inmunización; este hecho plantea la hipótesis que inmunosenescencia es sinónimo de inmunodeficiencia, pero no es así: para ser más exactos aún, la vejez lleva a un estado de desregulación inmunológica (6, 7, 11, 12, 14, 16). Tal desregulación es la consecuencia de las alteraciones del pool de LT como consecuencia de:

- La involución del timo
- La disminución de la fosforilación intracelular del LT inducida por activación

- Alteración en la síntesis de citoquinas
- Cambios en la expresión de algunas moléculas coestimuladoras
- Acumulación de LT de memoria senescentes
- Alteraciones en la presentación antigénica
- Acumulación de daño cromosomal que lleva a la síntesis de productos génicos que inhiben la progresión del ciclo celular (6, 7, 9, 10, 12, 13, 16).

Como es bien sabido, la incidencia de autoanticuerpos (auto-Ac's) aumenta con la edad, insinuando un sistema inmune hiperactivo (6, 14). A su vez, muchos de estos auto-Ac's pueden ser patogénicos, y esto, llevar a mayor patología autoinmune en este grupo etario; pero paradójicamente la incidencia de patología autoinmune en la vejez no es tan alta como se pudiera esperar; aunque existen patologías autoinmunes que pueden debutar en la tercera edad, como son la artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES), su incidencia es muy baja (6, 14, 16). Por esta razón, la relación entre autoinmunidad e inmunosenescencia me es fascinante y espero en esta pequeña revisión poder entregarles claves para el entendimiento de una incógnita más que el sistema inmune nos plantea.

## INMUNIDAD HUMORAL E INMUNOSENESCENCIA

### Desarrollo del Linfocito B

En lo que respecta a la inmunidad humoral, la mayoría de cambios asociados a la edad se refieren más bien al repertorio y a la diversidad de Ac's expresados en la membrana del LB y secretados a la periferia, y no a la disminución en la población o a la actividad de los mismos (6, 16). En estudios animales que utilizan modelos murinos se ha evidenciado que las células precursoras de LB en la médula ósea presentan alteraciones cuando se lleva a cabo el reordenamiento génico de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, al igual que alteración en la expresión de los genes RAG y el número de células preB (6).

Los locus de las cadenas pesadas y cadenas livianas de las Ig's están compuestos de múltiples genes que dan origen tanto a las regiones variables (V) como a las regiones constantes (C) de las Ig's. Entre el gen V (región variable de la Ig) y el gen C (región constante de la Ig) se encuentran diferentes secuencias que codifican para los segmentos J (*joining* o de unión), y en las cadenas pesadas (H), los segmentos D (*diversity* o diversidad) (1).

El reordenamiento de familias de genes tanto de inmunoglobulinas como de receptor de Ag del LT (TCR) es realizado por la misma maquinaria molecular, un

complejo sistema enzimático y otras proteínas que en conjunto se conocen como recombinasa V/(D)/J o recombinasa-específica de linfocitos (solamente los linfocitos poseen este complejo enzimático). Las proteínas RAG-1 y RAG-2 (genes activadores de reactivación), presentes en linfocitos preB y en LT inmaduros, forman un dímero que es el responsable de la acción de la recombinasa V/(D)/J. RAG-1/RAG-2 y la recombinasa V/(D)/J actúan juntas para lograr el éxito en el reordenamiento V/(D)/J. En este momento, la célula comienza de inmediato a sintetizar proteínas de cadena pesada de inmunoglobulina (1).

Se ha estudiado lo que ocurre con la recombinación D-J y V-DJ en células proB y preB y el rearrreglo de los genes de Ig ( $J_{H1}$  y  $J_{H2}$ ) y se encontró que el rearrreglo D- $J_{H1}$  está disminuido con la edad; y en la médula ósea, la expresión de los genes RAG en células precursoras de LB disminuye con la edad (6).

Investigadores que han estudiado la cinética de expresión de los genes RAG, principalmente RAG-1, han comprobado que la disminución de su expresión es paralela a la involución del timo, lo cual se corrobora con el hecho de que ratones atímicos tienen poca o muy baja expresión de los genes RAG-1 en células precursoras de LB en médula ósea. La importancia de esto radica en que los genes RAG son importantes para la maduración y diferenciación de los LB en la médula ósea, y en última instancia, para su salida a la periferia como LB maduros (6, 16).

### Repertorio: anticuerpos vs autoanticuerpos

Hace más de 50 años se demostró que la calidad de los anticuerpos más que la cantidad de los mismos se encontraba alterada (6). La mayoría de los estudios realizados indica que la senescencia se asocia a una alteración en la inmunidad humoral, en la cual la respuesta adaptativa a infecciones o inmunizaciones se encuentra disminuida. Por ejemplo, los primeros estudios se hicieron basándose en el hecho de que la respuesta de Ac's específica a la vacunación contra salmonella, neumococo, toxoide tetánico e influenza, entre otros, se encontraba disminuida, y esto se asociaba con la incapacidad de producir Ac's específicos contra el Ag inmunizante (6, 16).

Tanto en estudios animales como en humanos se ha demostrado que la disminución en la calidad de los Ac's en contra de Ag's foráneos se debe a la pérdida preferencial de Ac's de tipo IgG de alta afinidad (Ac's que ofrecen mejor protección en contra de enfermedades bacterianas, etc.), contribuyendo a un aumento en la severidad y susceptibilidad a las infecciones y la baja respuesta a las vacunas. A pesar de haber disminución en la calidad de los anticuerpos, la cantidad no varía.

Es así como los niveles de Ig's séricas o el número de LB no cambian con la edad, sino que, por el contrario, pueden aumentar con la misma (6, 11).

El problema radica en el repertorio de los LB, el cual varía cambiando de especificidad de una respuesta inmune específica en contra de Ag's foráneos a una respuesta inmune en contra de auto-Ag's; cambia la afinidad, es decir, se produce un viraje de Ac's de alta afinidad a Ac's de baja afinidad, y estos Ac's son producidos por LBCD5+ (11, 16). Entre un 5% a 10% de los LB en sangre periférica y en órganos linfoides son CD5+, que expresan un repertorio muy limitado de genes V (genes de cadena variable); estos LB secretan espontáneamente anticuerpos de tipo IgM que reaccionan con autoantígenos. Esta población celular se encuentra aumentada en patologías autoinmunes y no se desarrollan en médula ósea (1).

Existen tres mecanismos de regulación de la respuesta inmune: tolerancia, células supresoras y regulación idiotípica. Los idiotipos son componentes normales de los receptores de antígeno y son potenciales inmunógenos, es decir, la inducción de la respuesta inmune en contra de los receptores de antígenos (Ig's) expresados en la membrana del LB, lo que es comúnmente llamado "respuesta antirreceptor" (1).

Se ha demostrado que con la edad existe un aumento de auto-Ac's, llamados auto-Ac's-antiidiotipo (AAAI), los cuales se unen a la porción Fab de las Ig's e inhiben la secreción de anticuerpos específicos por parte de LB. Para que esta inhibición se realice, el LB debe expresar en su membrana la inmunoglobulina-idiotipo específica para determinado Ag (6, 16). Para demostrar este hecho, individuos ancianos e individuos jóvenes fueron inmunizados con toxoide tetánico, midiéndose la respuesta de Ac's posterior a la vacuna, encontrándose que los pacientes ancianos respondieron en sólo un tercio de lo observado en individuos jóvenes, y esta baja respuesta de Ac's a la vacuna antitetánica se asoció a que los ancianos presentaron mucha más cantidad de AAAI de tipo IgM (Ac's de baja afinidad) (6).

La alta prevalencia de auto-Ac's en la vejez ha llevado a muchos investigadores a pensar en la "teoría autoinmune de la vejez". El aumento en la cantidad de auto-Ac's refleja la activación policlonal de los LB y, en parte, el cambio de especificidad dentro del repertorio de los mismos; el aumento en la producción de Ig's se evidencia por el aumento en la concentración de Ig's séricas y el aumento en la porción de LB que espontáneamente producen Ig's (14).

Como se mencionó anteriormente, hay un aumento en la frecuencia de LB precursores de ciertos auto-Ac's, los LB CD5+, invirtiéndose la proporción normal existente entre LB CD5-/CD5+ (6). Este hecho se ha demos-

trado en ratones, en los cuales la cantidad de células positivas para Vh11 (gen de la familia de las Ig's), expresado únicamente en LB CD5+, es mucho mayor en ratones viejos cuando se compara con ratones jóvenes. A su vez, cuando estos ratones fueron inmunizados con eritrocitos de cordero (utilizados como Ag foráneo), el número de células productoras de Ac's específicos para eritrocitos de cordero fue mayor en la población de ratones jóvenes; mientras que los ratones viejos secretaron mayor cantidad de Ac's anti-eritrocitos de ratón tratados con bromelina (prototipo de auto-Ac en ratones), estos últimos son exclusivamente producidos por LB CD5+, sin aumentar la cantidad de LB específicas para eritrocitos de cordero. Posteriormente se analizaron los esplenocitos de estos ratones, encontrándose que en los ratones viejos la cantidad de LB secretores de Ac anti-eritrocitos de ratón tratados con bromelina era mayor que en ratones jóvenes e igualmente la cantidad de LB específicas para eritrocitos de cordero no aumentó. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que los LB senescentes utilizan más su repertorio CD5+ para generar una respuesta de anticuerpos (6).

A pesar de que existe una alta producción de auto-Ac's en los ancianos, el hecho de presentar patología autoinmune es muy raro. Aquí nos enfrentamos a una gran paradoja, ya que muy rara vez se desarrolla autoinmunidad por primera vez en individuos añosos. Una razón que podría explicar este hecho es que los individuos en la tercera edad secretan auto-Ac's de baja especificidad/afinidad de tipo IgM, de bajo potencial patogénico, mientras que los auto-Ac's patogénicos son de alta especificidad/afinidad y de tipo IgG.

Los cambios cualitativos que revisamos anteriormente con respecto a la respuesta de Ac's reflejan, a su vez, alteraciones a nivel del LT. Los LT son los encargados de proveer al LB la ayuda para el cambio de isotipo, es decir, de IgM a IgG y de la hipermutación somática, proceso requerido para la generación de Ac's de tipo IgG de alta afinidad y especificidad (1, 5). La generación de una respuesta protectora por parte del LB depende de las señales necesarias entregadas por el LT mediante la ayuda de moléculas coestimuladoras (segunda señal) y la activación de cascadas de fosforilación intracelulares. Si el LB no recibe la "ayuda" necesaria por parte del LT, la esperada respuesta protectora será deficiente y de mala calidad (1).

## INMUNIDAD CELULAR E INMUNOSENESCENCIA

El pool periférico de LT se establece muy tempranamente en el timo, y para esto tiene que atravesar por mecanismos de selección positiva y selección negativa en el microambiente tímico, antes de salir a poblar los

órganos linfoides periféricos (bazo y ganglios linfáticos) (1, 7, 10). Podríamos pensar que a causa de la involución tímica tempranamente en el transcurso de la vida (a partir del primer año de vida), la diferenciación de los LT se afectaría con la edad, pero no es así. Se ha demostrado en humanos que el reemplazo de parénquima tímico por tejido adiposo no es más allá de los 50 años, es decir, después de los 50 años tenemos menos del 20% de tejido tímico original y la cantidad de tejido no adiposo en el timo no disminuye después de los 30 a 35 años (15, 16). La involución del timo es un proceso complejo que permite la reestructuración de la glándula, permaneciendo de igual tamaño en el transcurso de la vida, pero con alteraciones en su composición. El epitelio tímico (lugar de generación de nuevos LT) involuciona rápidamente, mientras el espacio tímico perivascular, colmado de LT maduros, crece en la infancia, adolescencia y en la etapa adulta temprana. Posteriormente el espacio perivascular es reemplazado por tejido adiposo, de manera que a los 60 años el espacio del epitelio tímico es mínimo (15). La producción de hormonas tímicas, como timulina, continúa durante toda la vida, aunque sus niveles plasmáticos se encuentran disminuidos (16). Aún más, se ha demostrado que los individuos añosos pueden generar LT funcionales y que el timo podría ayudar a la diferenciación de LT vírgenes (15, 16). Entonces nos preguntamos: ¿qué es lo que ocurre realmente en la senescencia?

Existen dos hipótesis que explicarían el proceso de envejecimiento celular. La primera hipótesis propone que el envejecimiento es un proceso activo, un evento genéticamente programado, en el cual los LT atraviesan por una serie de procesos programados genéticamente durante su desarrollo; estos procesos son necesarios para producir células maduras funcionalmente y fenotípicamente distinguibles, para después envejecer y morir. La segunda hipótesis plantea que el envejecimiento celular es el resultado de la acumulación de una serie de errores asociados con mecanismos de reparación imperfectos del DNA que llevan a alteraciones tanto del mismo como de los telómeros y que se potencian en el transcurso de nuestras vidas, ya que nuestro sistema inmune se enfrenta a una serie de noxas tanto intrínsecas como extrínsecas (por ejemplo, patógenos o carcinógenos) que inevitablemente resultan en la acumulación de errores cuando el individuo envejece (2, 3, 7, 10).

### LT vírgenes vs LT efectoras

Se han descrito cambios importantes tanto a nivel funcional como en el fenotipo de los LT asociados al envejecimiento (7, 9). Los primeros estudios describieron la disminución sustancial en la proporción de LT

vírgenes, con un aumento en la población de LT de memoria, activados así como la falta de respuesta de esta última subpoblación. Uno de los principales hallazgos es la disminución importante de los LT CD4+ productores de IL-2 y la disminución en la expresión del receptor de la IL-2 (CD25). También se ha descrito disminución de las señales de transducción y disminución de la respuesta proliferativa del LT independiente de la ayuda de coestimulación (7).

Los mecanismos por los cuales se produce un cambio en las poblaciones linfocitarias de un fenotipo virgen CD45RA+, CD29+, a un fenotipo de memoria CD45RO+ aún no están establecidos con claridad (7, 10, 12). Se cree que es debido a la acumulación de linfocitos de memoria funcionales o a la presencia de linfocitos anérgicos que comparten el mismo fenotipo. La mayoría de los estudios se han enfocado en la respuesta inmune primaria o secundaria a determinado inmunógeno o a la capacidad de respuesta *ex vivo* a algunos mitógenos, antígenos u otro estímulo policlonal.

Un factor importante a descifrar es si el defecto de los LT senescentes es consecuencia intrínseca del LT viejo; si la pérdida de función es permanente o reversible o si las células per se son capaces de responder, pero la presencia de otros factores en el medio ambiente senescente podría bloquearlos (10). Por este motivo, es importante identificar qué población de LT es la afectada para saber en qué paso de la respuesta inmune se produce el defecto o cuáles son los mecanismos que desencadenan las alteraciones de esta población linfocitaria.

Como es bien sabido, los LT vírgenes requieren la interacción con células presentadoras de Ag (CPA) que expresan el péptido antigénico en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y múltiples moléculas coestimuladoras que interactúan con sus contrarreceptores en el LT. Esta interacción lleva a la producción de grandes cantidades de IL-2 necesarias para la proliferación del LT y la diferenciación de éstas en células efectoras. Una célula efectora es aquella que es capaz de secretar altas concentraciones de citoquinas al ser estimuladas. La IL-2 juega un papel crucial, ya que es la citoquina responsable de mantener la expansión y sobrevida de estas células (1, 13). Con el envejecimiento hay menor cantidad de IL-2, lo que lleva a la producción de un grupo de linfocitos anérgicos que contribuyen a un estado de inmunodeficiencia (10). Otro cambio importante es la disminución en la respuesta proliferativa, no sólo por la disminución de la IL-2, sino también por deficiencia en las señales de transducción a través del receptor del LT (TCR) y/o alteración en la expresión de diferentes moléculas coestimuladoras (5, 7, 10, 13, 15), como detallaremos más adelante.

## Linfocito T: proliferación, moléculas coestimuladoras y apoptosis

Como cualquier célula somática, el potencial proliferativo de los LT está restringido; y no se sabe con exactitud cuántos ciclos celulares un LT puede completar (3, 15, 16). Los LT tienen la capacidad de sobrerregular su telomerasa y pueden ser capaces de prolongar su tiempo de vida; sin embargo, después de repetidas divisiones, entran a un estado de senescencia caracterizado por: a) alteraciones en su función, b) acortamiento de las secuencias teloméricas y eventualmente arresto proliferativo, y c) resistencia a la apoptosis (15).

La pobre respuesta proliferativa a mitógeno se ha considerado como uno de los sellos de la inmunosenescencia (2, 5, 13). Sin embargo, no es un fenómeno generalizado, ya que depende del mitógeno utilizado. Por ejemplo, los mitógenos independientes de CPA, tales como el anticuerpo monoclonal anti-CD3 o anti-CD2, determinan respuestas proliferativas similares a las observadas en adultos jóvenes; por otra parte mitógenos dependientes de CPA, como phytohemaglutinina (PHA) o concanavalina A (con A), determinan respuestas proliferativas deficientes en individuos ancianos. Estos datos reflejan que la disminución de la capacidad proliferativa del LT se puede deber a un defecto en la comunicación CPA/LT, más específicamente en las moléculas coestimuladoras (5, 10, 12, 13, 15).

Los LT CD4+ y CD8+ presentan cambios fenotípicos cuando se someten a estrés; uno de esos cambios es la pérdida de la molécula CD28 (10). El CD28 se expresa en un 95% de los LT CD4+ y en 50% de los LT CD8+ circulantes, y constituye la principal molécula coestimuladora del LT a través de su interacción con sus contrarreceptores, el CD80 y CD86, expresados en la superficie de las CPA. Tal interacción lleva a la activación y proliferación del LT (1, 2, 5, 13). La expresión de la molécula CD28 se encuentra disminuida en los LT envejecidos, principalmente en los LT CD8+, aunque también en los LT CD4+, lo que lleva a una disminuida respuesta proliferativa, ya que la falta de la molécula CD28 induce LT anérgicos. Los LTCD4+CD28- y LTCD8+CD28- se encuentran aumentados en diferentes estados inflamatorios crónicos e infecciones crónicas, representando células senescentes, resistentes a la apoptosis y con retardo en la progresión del ciclo celular, con poca respuesta proliferativa (5, 10, 13). Como se mencionó anteriormente, al envejecimiento se asocia un estado de hiporrespuesta del LT a varios estímulos, que puede estar dada por defectos en la interacción CD28/CD80-CD86.

La respuesta inmune normal es autolimitada. La estimulación antigénica repetida del LT o la activación policlonal del mismo puede resultar en muerte de la

célula por apoptosis, proceso llamado muerte celular inducida por activación (MCIA). Su importancia fisiológica es prevenir la activación exagerada del LT, cumpliendo un rol importante en la modulación de la respuesta inmune. La MCIA está regulada por la interacción existente entre Fas y FasL. Una de las características de la inmunosenescencia es la acumulación de LT de memoria senescentes y LT autorreactivos asociada a una baja respuesta proliferativa y disminución del mecanismo MCIA (6, 9).

La baja respuesta proliferativa, como se mencionó anteriormente, se debe a una disminución en la cantidad de IL-2, a la pobre interacción CD28/CD80-CD86 y a alteraciones en las señales intracelulares. La acumulación de LT senescentes y autorreactivos se debe posiblemente a un déficit en los mecanismos de MCIA.

Se han postulado tres hipótesis para explicar por qué en la vejez existe una acumulación de LT senescentes. La primera hipótesis nos plantea un defecto en los mecanismos de apoptosis mediados por Fas/FasL (7, 9); como se dijo antes, la interacción Fas/FasL es la principal vía para que se produzca la MCIA a nivel periférico y también como mediador de citotoxicidad y de eliminación de LB autorreactivos. A su vez, se ha reportado que las células CD4+CD28- son resistentes a la apoptosis, ya que expresan mayor concentración de *bcl-2* (oncogén que inhibe la apoptosis). A su vez, estos linfocitos son resistentes a la apoptosis mediada por Fas, debido a un defecto en una enzima inhibitoria de Fas (*Fas-associated death domain-like IL-1-converting enzyme-like inhibitory protein*) (7, 9, 13, 15). La segunda hipótesis explica que los LT de individuos añosos presentan apoptosis en una etapa inicial de su proceso de activación, comparado con individuos jóvenes, lo que explicaría el déficit en la proliferación (9, 15). La tercera hipótesis sugiere que la acumulación de LT de memoria en individuos añosos no es producida por un aumento en su producción, sino, por el contrario, por un aumento en la susceptibilidad de los LT vírgenes al mecanismo de MCIA (6, 7, 9).

## INMUNOSENESCENCIA Y ALTERACIONES EN EL DNA

Otro de los mecanismos que contribuyen a una respuesta inmune deficiente, más específicamente a una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos, es el acortamiento del telómero (15, 16). Los telómeros son repeticiones hexaméricas de ácidos nucleicos en tándem (TTAGGG) en los extremos de los cromosomas de células eucarióticas que pasan por procesos de acortamiento asociados a la división celular. La telomerasa es una enzima con acción de transcriptasa reversa, y sus proteínas unidoras son las mayores determinan-

tes de la longitud del telómero. La mayoría de las células somáticas, como los linfocitos, carecen de actividad telomerasa, resultando en acortamiento del telómero en cada división celular. Cuando los telómeros se acortan a su máxima expresión, la célula sale del ciclo celular, no se divide más y muere (3, 4, 15, 16).

En individuos sanos, los telómeros en los LTCD4+ se mantienen hasta los 40 años, posteriormente comienzan a acortarse hasta los 65 años, donde alcanzan un *plateau*, al igual que los LT CD4+, los CD8+ vírgenes y/o de memoria, y dentro de ellos, los CD28- tienen el telómero más corto. La asociación de la actividad telomerasa con inmunosenescencia y autoinmunidad es clara en pacientes con artritis reumatoide (AR), en los cuales se ha demostrado un envejecimiento prematuro del sistema inmune. En los pacientes con AR se ha demostrado que la longitud del telómero de los LT CD4+ no es concordante con la edad. A los 20 años casi toda la reserva telomérica se ha consumido, lo que sugiere una aceleración exagerada de la división celular, y este acortamiento ocurre en etapas muy tempranas de la enfermedad (15).

Por último, se ha descrito que la acumulación de daño cromosomal y la inducción de productos génicos que inhiben la progresión del ciclo celular llevan a daño en el DNA y apoptosis. Uno de los genes involucrados en la inhibición del DNA pertenece a un grupo de proteínas que inhibe la actividad de quinasas dependientes de ciclinas. Estos genes controlan la progresión del ciclo de la fase G1 a S. El principal gen implicado es el llamado *senescent-derived inhibitor* (*sdi-1*), el cual se induce por estrés celular; es decir, cuando ocurre daño al DNA o por daño secundario a radiaciones ionizantes, induciendo al arresto del ciclo celular, inhibiéndose la proliferación celular (3, 9).

## CONCLUSION

El envejecimiento está asociado con un déficit en las dos ramas principales del sistema inmune: la respuesta inmune celular y la respuesta inmune humoral.

Con respecto a la respuesta inmune humoral, se afecta la calidad más que la cantidad. La mala calidad de la respuesta de Ac's incluye:

- Cambio en la especificidad de los Ac's (Ag's foráneos a auto-Ag's)
- Cambio en el isotipo (IgG a IgM)
- Cambio en la afinidad de los Ac's (alta a baja afinidad)
- Cambio en el repertorio idiotípico (auto-Ac's- anti-idiotipo (AAAI).

Estos cambios son secundarios a defectos en los LT, que, como es sabido, aportan la ayuda necesaria al LB importante para su diferenciación, activación y cambio de isotipo.

Las principales alteraciones de los LT son:

- Cambio de fenotipo
- Disminución en la respuesta proliferativa.

El cambio de fenotipo se debe al aumento en la susceptibilidad de los linfocitos vírgenes a la apoptosis, lo que incrementaría el número de LT de memoria. Al encontrarse defectuosos los mecanismos de apoptosis favorece la acumulación de células T senescentes de memoria y autorreactivas.

Si bien son muchos los defectos que se asocian al envejecimiento del sistema inmune y con autoinmunidad, son pocas las respuestas que hasta el día de hoy se pueden dar a la gran paradoja "autoinmunidad y envejecimiento". A pesar de que en la vejez nos vemos sometidos a un estado autoinmune fisiológico, creado por nuestro propio sistema inmunológico, la sabia naturaleza ha creado mecanismos para evitar que seamos víctimas de su propio invento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abbas A, Lichtman A, Pober J. En: Cellular and Molecular Immunology. Saunders, 4th edition, 2001.
2. Akbar A, Soares M, Plunkett F, Salmon M. Differential regulation of CD8+ T cell senescence in mice and men. Mechanism of ageing and development 2000; 121:69-76.
3. Barnett YA y Barnett CR. DNA damage and mutation: contributors to the age-related alterations in T cell mediated immune responses? Mechanism of ageing and development 1998; 102:165-175.
4. Chiu CP y Harley C. Replicative senescence and cell immortality: The role of telomeres and telomerases. Proceedings of the society of experimental biology medicine 1997; 214:99-106.
5. Effros R, Boucher N, Porter V, Zhu X et al. Decline in CD28+ cells in centenarians and in long-term T cell cultures: a possible cause for both in vivo and in vitro. Immunosenescence, Experimental gerontology 1994; 29:601-609.
6. Le Maoult J, Szabo P, Weskler M. Effect of age on humoral immunity, selection of the B cell repertoire and B-cell development. Immunological reviews 1997; 160:115-126.
7. Linton P, Haynes L, Tsui L, Zhang X, Swain S. From naïve to effector-alterations with aging. Immunological reviews 1997; 160:9-18.
8. Liu K, Schoonmaker M, Levine B et al. Constitutive and regulated expression of telomerase reverse transcriptase in human lymphocytes. Proceedings of the natural academy of sciences USA, 1999; 96:5147-5152.
9. Mountz J, Wu J, Zhou T, Hsu HC. Cell death and longevity: implications of Fas-mediated apoptosis in T cell senescence. Immunological reviews 1997; 160:19-30.
10. Schindowski K, Fröhlich L, Maurer K, Müller W, Eckert A. Age-related impairment of human T lymphocytes-activation: specific differences between CD4+ and CD8+ subsets. Mechanism of ageing and development 2002; 123:375-390.

11. Song H, Price P, Cerny J. Age-related changes in antibody repertoire: contribution from T cells. *Immunological reviews*, 1997; 160:55-62.
  12. Stacy S, Krolick K, Infante A, Kraig E. Immunological memory and late onset autoimmunity. *Mechanism of ageing and development* 2002; 123:975-985.
  13. Tortorella C, Pisconti A, Piazzolla G, Antonaci S. APC-dependent impairment of T cell proliferation in aging: role of the CD28-and IL-12/15 mediated signaling. *Mechanism of ageing and development* 2002; 123:1389-1402.
  14. Weskler M y Goohart M. Do age-associated changes in "physiologic" autoantibodies contribute to infection, atherosclerosis and Alzheimer disease? *Experimental gerontology* 2002; 37:971-979.
  15. Weyand C, Fulbright J, Goronzy J. Immunosenescence, autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Experimental gerontology*. In press corrected online 5 July, 2003.
  16. Yung R. Changes in immune function with age. *Rheumatic disease clinics of North America* 2000; 26:455-473.
-