

## **Envejecimiento y deterioro del Sistema Inmune**

*Alejandra Pera, Rafael Solana y José Peña*

Durante el proceso natural de **envejecimiento** el sistema inmune se deteriora de manera ostensible, al igual que lo hacen otros órganos, ojos, oídos, músculos, huesos, etc. que conforman el cuerpo humano.

Este proceso natural y fisiológico de envejecimiento, cuando se refiere al sistema inmune, se conoce como **Inmunosenescencia** y se caracteriza por poner en riesgo nuestra capacidad defensiva, sobre todo frente a microbios o incluso del reconocimiento de lo propio donde asienta el sistema inmune. Esto explica que los mayores tengan una mayor susceptibilidad a infecciones, mayor incidencia de cánceres y de enfermedades de tipo autoinmune, como artritis, diabetes, etc. e incluso de enfermedades degenerativas asociadas a componentes inflamatorios severos como es el alzhéimer.

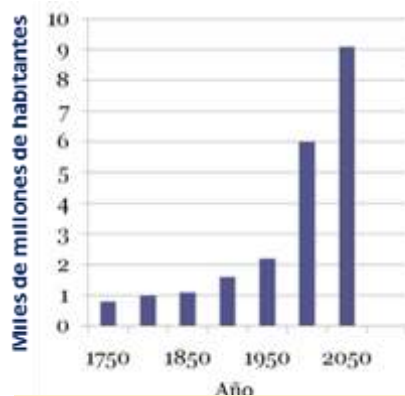


Figura 1: Aumento esperado de la población mundial para 2050.

Es pues importante conocer en qué consiste la **Inmunosenescencia** y cuáles son los remedios y los sistemas de compensación que puedan estar de nuestra mano para evitar, en el posible, esas consecuencias derivadas del deterioro incontrolado del sistema inmune.

Esto es especialmente importante a título individual pero también colectivo puesto que en los países desarrollados, como España, la población mayor de 70 años va en aumento de manera muy acelerada. Por este motivo hoy en día el estudio del envejecimiento, lo más saludable posible, es uno de los principales objetivos planteados y deseados por todos. En este contexto, la **Inmunosenescencia** es una línea prioritaria de análisis por su alto impacto en la salud de las personas (Figura 1).

Así pues en este capítulo trataremos los procesos implicados en las **Inmunosenescencia** y cómo ésta afecta a las personas. Además veremos cómo establecer medidas preventivas y de seguimiento, así como las acciones de inmunointervención que mejoren el sistema inmune y en consecuencia la calidad de vida de la población mayor.

**La inmunosenescencia pone en riesgo la capacidad defensiva de las personas mayores.**

### **Inmunosenescencia**

El declive del sistema inmunitario es progresivo partir de los 25 años a medida que avanzamos en edad. Esto produce un deterioro fisiológico de la función inmune y que contribuye al aumento de la morbilidad y mortalidad en la tercera edad debido al aumento en la incidencia de enfermedades infecciosas, cánceres, enfermedades de tipo autoinmune y degenerativo.

Son muchas las causas de este deterioro pero entre ellas destacan la involución del timo que es el órgano linfóide primario en donde maduran los linfocitos T, cambios en

los niveles de linfocitos B, falta de control de la oxidación, acortamiento de los cromosomas, cambios en los niveles hormonales, entre otros.

### *Involución del timo*

Hoy sabemos que con la edad el timo involuciona infiltrándose de grasa y con menos células útiles. Esto hace que deteriore su participación en formación de linfocitos T. En concreto, las células inmaduras ingresan en el timo proveniente de la médula ósea y en el mismo maduran y se diferencian hasta convertirse en linfocitos T

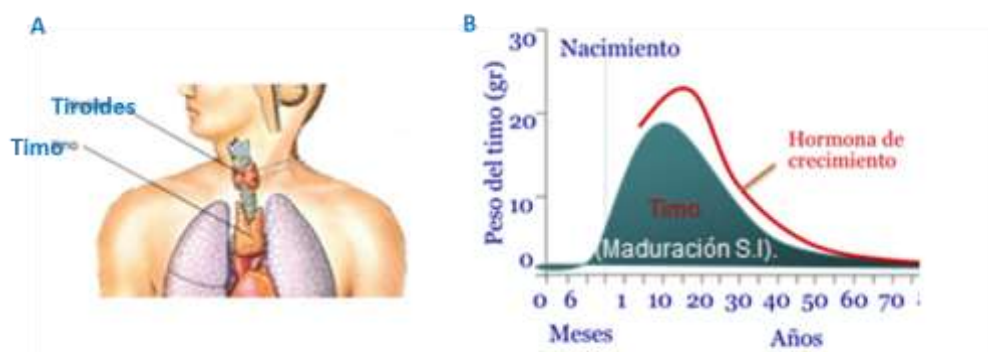


Figura 2: Ubicación del timo (A) y evolución de su tamaño con la edad (B)

maduros y aptos para intervenir en la defensa del individuo.

Todo ello hace que durante el proceso de maduración, los linfocitos inmaduros T adquieran los receptores antigénicos específicos que ayudarán al reconocimiento del antígeno y activación de los linfocitos T y aprenden a no atacar a los antígenos propios del individuo (autoantígenos).

Los estudios anatómicos, señalan que el timo alcanza su máximo peso en la madurez sexual, después de ésta se produce una reducción del tamaño del mismo, presentando a los 50-60 años un 5-10% de su masa original. Esta progresiva reducción del tamaño y peso del timo (involución) se debe principalmente a la pérdida tanto de linfocitos T como de otros componentes celulares del mismo y se debe al descenso de ciertas hormonas como el cortisol, la hormona de crecimiento y melatonina.

Hay estudios que indican que aquellos ancianos que retienen algo de función tímica poseen una mayor esperanza de vida, por lo cual aunque la involución tímica parece ser necesaria, es preferible que se mantengan ciertos niveles funcionales del mismo (Figura 2).

Un trabajo realizado recientemente en Suecia (OCTO) describió en más de 100 individuos con edades entre 84 y 90 años, estudiados durante 4 años, una reducción significativa en el número de linfocitos T. Se observó que existía una pobre proliferación (división de las células ante un estímulo, por ejemplo el encuentro con un virus) de las células T. Esto puede explicar cómo la mayor parte de las enfermedades autoinmunes se presentan en la edad adulta, debido a que el timo en estas edades ya no es capaz de hacer que los linfocitos T maduren normalmente y empiecen a reconocer como extraño al propio organismo.

### *Cambios en los niveles de linfocitos B*

Otro de los cambios que afectan al sistema inmune con la edad es la disminución del número de linfocitos B. Estas células son muy importantes en la defensa del organismo ya que son las encargadas de producir anticuerpos. Como consecuencia, la respuesta inmune de las personas ancianas se ve disminuida frente a algunos microorganismos, como por ejemplo el virus de la gripe. Este fenómeno explicaría que

en los ancianos exista una mayor incidencia de esta infección y un mayor riesgo de muerte y de ahí la importancia de las campañas de vacunación en las personas de tercera edad, ya que está claro que la vacunación ayuda al sistema inmune en su lucha contra este virus.

Por tanto, los principales cambios producidos durante la Inmunosenescencia afectan a la inmunidad adquirida mediada por linfocitos T y de linfocitos B y por tanto en de la producción de anticuerpos producidos por éstos.

Sin embargo la capacidad de destruir patógenos y células cancerosas, no solo reside en las células T y B (inmunidad adquirida o específica), sino que también en ello

**El envejecimiento implica un problema de control de los procesos oxidativos que dañan al sistema inmune.**

participan otras células inmunes como las células NK. O células asesinas naturales, así como fagocitos (inmunidad innata, natural o inespecífica). Estos elementos de defensa básicas del sistema inmune son ancestrales y se han conservado a través de la evolución, incluso como dato de interés en la mayoría de las personas mayores.

Corroborando lo anterior, ha sido demostrado en grandes grupos de centenarios sanos un aumento de células NK. Además en pacientes con síndrome de Down, ejemplo de envejecimiento prematuro, también se ha observado una expansión de dichas células NK. Lo cual indica que pueden jugar un papel importante en las personas mayores.

En conclusión, se puede afirmar que el sistema inmune sigue una curva descendente en cuanto a su función al igual que otros sistemas y tejidos del organismo. Lo curioso es que para una misma edad el grado de deterioro puede oscilar ostensiblemente de unas personas u otras (Figura 3).

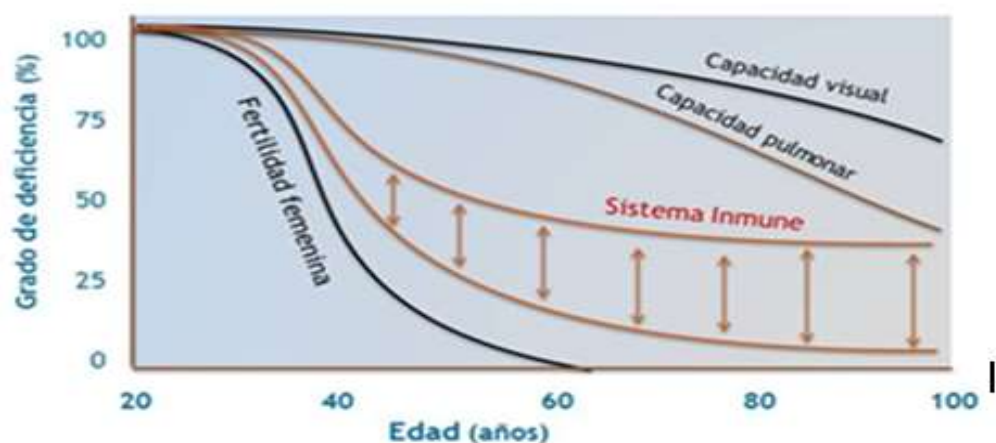


Figura 3: Deterioro de distintas funciones del organismo con la, incluida la del el sistema inmunológico.

## Descontrol oxidación en mayores

El envejecimiento implica un serio problema de descontrol de la oxidación metabólica de tal manera que los productos, no controlados de la misma, están produciendo daños muy significativos en el sistema inmune por exceso de radicales libres (Figura 3)

## Acortamiento de los cromosomas

En general, la hipótesis más aceptada que da explicación de cómo se deteriora el sistema inmune, indica que está relacionado con la acumulación de daño (mutaciones) en nuestro material genético (DNA), que se produce asociado al proceso mismo de la vida. Las células, al irse dividiendo para dar lugar a nuevas células, van transmitiendo un DNA dañado e incompleto debido a la pérdida progresiva de unas estructuras que protegen al DNA llamadas **telómeros**. Todo parece indicar que los cromosomas de las células inmunitarias son más susceptibles a las agresiones y menor capacidad de reparación del DNA.

Cuando los telómeros se acortan por debajo de una longitud mínima, las células no pueden seguir dividiéndose y dejan de regenerar los tejidos, produciéndose así el envejecimiento de todo el organismo. Se ha visto que en los ancianos se produce una acumulación de linfocitos maduros que se han dividido muchas veces y tienen unos telómeros más cortos. Estas células ya no pueden seguir dividiéndose por haber alcanzado la senescencia (envejecimiento) celular.



*venir con nabitos de viaa sauuabile, pero  
dificilmente sobre nuestra genética*

Figura 4. El envejecimiento implica un problema de control de los procesos oxidativos que terminan dañando al sistema inmune.

Esta acumulación de células senescentes se traducirá en una menor capacidad de respuesta del sistema inmune frente a infecciones nuevas y explicaría el aumento de la incidencia de enfermedades en el anciano. El sistema que protege a estas estructuras o telómeros es una posible diana para impedir o ralentizar las inmunodeficiencias.

## ¿Cómo prevenir el deterioro del sistema inmune en los mayores?

A la luz de todos estos resultados, se hace evidente que el estudio y comprensión de los factores implicados en el deterioro de la respuesta inmune durante el envejecimiento, plantean nuevas estrategias a seguir que nos permitan modificar este proceso. Por el momento no podemos modificar los factores genéticos, pero sí podemos intervenir en los factores ambientales, así como en el estilo de vida saludable. La herencia genética y el estilo de vida pueden condicionar la forma y velocidad en que envejecemos mediante alteraciones de nuestro sistema de defensa. Estas alteraciones se traducen en mayor riesgo de padecer enfermedades en el anciano. La genética no la podemos cambiar, pero si nuestros hábitos (Figura 4).

Los factores nutricionales son de gran importancia. Se ha descrito la relevancia de



Figura 5: Influencia de la herencia y hábitos de vida en la calidad del envejecimiento.

algunos micronutrientes como las vitaminas o el zinc en la alteración de la función inmune. En concreto se ha visto que la suplementación de la dieta con estos nutrientes incrementa el número de células T así como la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B. Otro inmuno-modulador nutricional importante lo constituye la L-carnitina y sus análogos que están principalmente contenidos en productos de origen animal. Este micronutriente mejora la respuesta y la proliferación (división y expansión) de los linfocitos, según se ha confirmado en diversos estudios. Todo ellos será estudiado con detalle en los próximos capítulos.

Además es posible intervenir en la función inmune a través del uso de algunos inmuno-moduladores farmacológicos o biológicos e incluso se sabe desde hace mucho tiempo que la ingesta calórica juega un papel importante en el envejecimiento. Una restricción calórica (reducción de la cantidad de calorías) prolonga la vida en los roedores y evita enfermedades asociadas con la edad como la deficiencia inmune. Estos resultados apuntan a que una dieta equilibrada sin excesos mejorará la inmunidad y por tanto la esperanza de vida se verá aumentada.

El aumento de la población de la tercera edad compromete a los médicos clínicos e investigadores básicos a una búsqueda de mejores cuidados y una constante actualización de los conocimientos sobre los procesos implicados en el envejecimiento en general y del sistema inmune en particular. Esperamos que el conocimiento de los procesos implicados en el envejecimiento del sistema inmune ayudara al desarrollo de estrategias personalizadas para el cuidado de los mayores. Así mismo, el estudio de la **Inmunosenescencia**, así como del uso de la **inmunointervención** proyectan un panorama muy alentador para los próximos años: de ahí que este campo de investigación esté adquiriendo cada vez mayor relevancia en los países desarrollados, tanto a nivel de investigación básica como clínica.