

La inmunosenescencia y su impacto en la salud.

Parte I

Immunosenescence and its impact on health.

Part I

Adolfo Tello-Esparza


telloadolfo@hotmail.com

 <https://orcid.org/0009-0002-1983-522X>

Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes

Jairo Marentes-Betanzos

<https://orcid.org/0009-0007-9323-0241>

 Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes

Resumen

El sistema inmune es una compleja red de estructuras y células altamente especializadas que forman nuestro sistema de defensa contra las amenazas infecciosas externas que ofrece nuestro medio ambiente y las neoplásicas que vive en el medio interno. Mediante sus dos componentes, el innato y el adaptativo, responde de forma general y rápida en el caso del primero y específica y a largo plazo el segundo. Aquí revisamos los componentes del sistema inmune normal y sus mecanismos de respuesta antes agresiones específicas y describimos los cambios que de manera natural ocurren mientras envejece nuestro cuerpo.

Palabras clave: Inmunidad innata, Inmunidad adaptativa, Inmunosenescencia, Complemento, Anticuerpos.

Abstract

The immune system is a complex network of highly specialized structures and cells that form our defense system against external infectious threats offered by our environment and neoplastic threats that we could suffer in the internal environment. Through its two components, the innate and the adaptive, it responds in a general and fast way in the first and specific and long term in the other. Here we review the components of the normal immune system and its response mechanisms to specific aggressions and describe the changes that occur in it with the age.

Key words: Innate Immunity, Adaptive immunity, Immunosenescence, Complement, Antibodies.

Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

ISSN: 2007-1655

Periodicidad: Cuatrimestral

Vol. 20, núm. 60, 2025

Recepción: 15/08/2023

Aprobación: 11/08/2025

URL: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

Introducción

Uno de los sistemas cruciales en la conservación de la salud es el sistema inmune, una compleja red de estructuras celulares, órganos y tejidos altamente especializados que regulan el flujo de agentes externos potencialmente nocivos mediante la capacidad que poseen de diferenciar lo propio de lo ajeno. Ilya I. Metchnikoff en 1882 con sus experimentos en embriones de erizo de mar y Bruce Glick en 1956 que describió la función de los linfocitos B a partir de estudios en bolsas de Fabricio de pollos fueron quienes cimentaron las bases científicas del sistema inmune de los mamíferos¹.

El sistema inmune de los animales vertebrados ha evolucionado, perfeccionando los mecanismos de la respuesta inmune e incrementado el número de genes^{1,2}. Eso permite una capacidad de respuesta más refinada, avanzar desde la primitiva diferenciación entre lo propio y lo extraño que ofrece la inmunidad innata, hasta involucrar la compleja red celular y humoral que nos permiten adaptarnos al cambiante medio exterior, pero también a responder con rapidez a los nuevos retos sanitarios que este ofrece y sobrevivir a sus amenazas.

El término inmunidad proviene del latín *immunis* que significa “exento”, refleja un estado de protección contra algo. Fue el historiador Tucídides quien en el año 430 antes de la era cristiana por primera vez asoció la posibilidad de que las personas podrían ser inmunes cuando afirmó: “Sólo aquellos que se han recuperado de la plaga pueden cuidar a otra persona enferma, pues no enfermarán otra vez”³.

La respuesta inmune depende de dos tipos de mecanismos, la innata, presente desde el momento del nacimiento y que posee la capacidad de diferenciar estructuras mediante la unión a receptores proteicos o sitios de unión en las membranas de algunas células de nuestro cuerpo de aquellas de patógenos invasores, y en cuestión de pocas horas puede implementar una respuesta que permita de forma rápida iniciar la resistencia al agresor; las estructuras que participan en esta respuesta son los receptores de reconocimiento de patrones, los receptores parecidos a Toll o las moléculas que unen lípidos, no tienen memoria inmunológica ni especificidad. El segundo tipo de mecanismo es la adaptativa, esta involucra estructuras celulares más especializadas, como los linfocitos B y T, y al complejo principal de histocompatibilidad; es un sistema más complejo y específico^{1,4,5}.

Importancia de diferenciar lo propio de lo ajeno

Es indispensable contar con un sistema inmune capaz de reconocer la compatibilidad sexual. A los seres de la misma especie y en casos como el del acrasido *amoebae Dictyostelium* este mecanismo evita que fagocite a sus congéneres; en el caso de los humanos, el sistema inmune innato permite una oportuna respuesta defensiva ante agresores potenciales^{1,6,7}.

La capacidad de discriminación entre lo propio y lo ajeno del sistema innato es casi perfecta, ya que mediante sus diversos componentes estructurales, anatómicos y las propiedades fagocíticas de algunos de ellos, aunado al hecho de que la respuesta es inmediata y capaz de inducir la producción de citocinas con efecto proinflamatorio como IL-1 β , IL-6 y quimiocinas como IL-8, lo convierten en una extraordinaria primera línea de defensa que gana tiempo para montar, cuando haga falta, la respuesta adaptativa^{3,6}.

Sistema inmune innato

Hablar del sistema inmune innato es abordar la manera en que los organismos multicelulares perciben y tratan de erradicar a los patógenos que les amenazan, respetando los principios del sistema inmune: reconocimiento del agente agresor, en lo posible su destrucción, considerando las estructuras propias (autotolerancia).

También hay que reconocer que la propia respuesta de este sistema es la causante del veneno que generan los gérmenes invasores, derivado de la inflamación resultante. Al respecto, el médico danés Peter Ludvig Panum en 1856 empezó a identificar la relación entre el sistema inmune y los agentes externos, a esta la llamó veneno pútrido y sugirió que podría ser causado por la putrefacción bacteriana. Después el médico alemán Ludwig Brieger en 1888 acuñó el término toxina, mientras que el patólogo italiano Eugenio Centanni llamó pirotoxinas a las toxinas capaces de inducir fiebre al ser inoculadas en un animal, y

finalmente el término moderno de endotoxina o lipopolisacáridos se lo debemos al doctor Richard Pfeiffer^{8,9}.

El sistema inmune innato, por un lado, identifica lo ajeno a partir de los patrones que expresan las bacterias en sus superficies, patrones moleculares de reconocimiento de patógenos, de estos se reconocen tres tipos. Y, por otro lado, tiene la capacidad de reconocer a las estructuras que le son propias, ya que expresan en sus superficies marcadores genéticos específicos ausentes en las bacterias¹⁰⁻¹².

Componentes del sistema inmune innato

Receptores de reconocimiento de patrones (RRP)

El sistema inmune innato utiliza patrones estructurales para diferenciar lo propio de lo ajeno. Los receptores de reconocimiento de patrones funcionan como sensores permanentes para identificar en todo momento a un invasor potencial, se reconocen tres tipos: los citosólicos se ubican en el espacio intracelular, para aquellos agresores que logren infectar a las células los de superficie que están fijos en la superficie celular cubren a los patógenos que merodean en el exterior y los solubles en tejidos y sangre para ampliar el área de cobertura^{6,13}. Los mecanismos más utilizados por este patrón de reconocimiento son la opsonización, fagocitosis, activación de las vías del complemento, apoptosis, inflamación, quimiotaxis y producción hepática de reactantes de fase aguda que contribuyen a la respuesta inflamatoria como la proteína C reactiva, proteína amiloide sérica y lectinas que unen manosas, capaces de responder a los pocos minutos o pocas horas de que ocurre una infección^{6,13,14}.

Neutrófilos

Una de las acciones más importantes y tempranas de la respuesta innata para responder a las infecciones es el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la infección para contener y eliminar al agente causal. Son la primera línea celular en acudir al sitio de la infección. En respuesta a la liberación de citocinas por los mastocitos la médula ósea libera grandes cantidades de células a la circulación sanguínea, lo que explica la característica leucocitosis con neutrofilia.

Tradicionalmente se consideraba que viven de 1.5 a 8 horas, recientemente un estudio publicado en la revista *Blood* demostró que en cinco voluntarios vivieron hasta 5.4 días. Se desplazan a través del cuerpo entero rodando por el endotelio vascular o en el centro del flujo vascular. Mediante moléculas de adhesión, quimiocinas y mediadores proinflamatorios los neutrófilos llegan al sitio de la infección en donde fagocitaran patógenos, especialmente los que fueron opsonizados con anticuerpos específicos o marcados con fracciones del complemento. Ahora se reconoce que hay distintas subpoblaciones de neutrófilos que actúan en diversas situaciones como infección o neoplasias malignas y cada una de esas subpoblaciones es capaz de producir distinto perfil de citocinas y quimiocinas. Sin duda, este linaje celular es crucial en la respuesta innata del huésped y su ausencia se relaciona frecuentemente con complicaciones graves o la muerte^{3,15,16}.

Complemento

El complemento es parte del sistema inmune innato. Se describió por primera vez en 1890 como un grupo de proteínas que *complementaba* el proceso de eliminación de las bacterias. Se probó que podría ser activado por estructuras de las superficies bacterianas y por anticuerpos. Se le reconocen tres funciones básicas: la defensa del huésped contra las infecciones, ser puente entre la inmunidad innata y la adquirida y participa en la depuración de desechos de complejos inmunes y otros productos generados durante la inflamación.

Se conoce que la vía clásica se activa por complejos inmunes ya sean auto o aloanticuerpos, que la vía alterna se activa en caso de infecciones bacterianas, glomerulonefritis posestreptocócica y se sabe ahora que esta vía se activa también en el caso del síndrome urémico hemolítico o de la nefropatía asociada a C3 y contribuye a la patogénesis de las vasculitis asociadas con los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA). Finalmente, la tercera vía es de las lectinas, que se unen a manosas que se activan mediante

microbios con terminación en grupos manosas. La nomenclatura se dio conforme se conocía cada componente, sólo se agregaba un número progresivo a la letra C, por ello la activación no lleva la secuencia numérica natural, inicia con el componente C1, este es el responsable de la activación de la cascada en la vía clásica, sigue C4, posteriormente C2, C3 y C5 y retoma la secuencia numérica de C6 a C9 para formar el complejo de ataque de membrana que tiene la capacidad de unirse a cualquier membrana, incluyendo la de células propias y generar daño tisular. El control de la cascada del complemento debe ser muy preciso para regular mientras esté activado que actúe en las bacterias sin que se deposite en exceso en los tejidos sanos¹⁷⁻²⁰.

Sistema inmune adaptativo

Las células que componen el sistema inmune adaptativo tienen un gran repertorio de receptores antigénicos. El proceso inicia con el reconocimiento que hace el sistema innato y que posteriormente, mediante las células presentadoras de antígeno profesionales, exponen parte del material antigénico fagocitado a los linfocitos T a través de la sinapsis inmunológica, es un proceso complejo que requiere un control preciso para regular la intensidad de respuesta que permita defenderse del agresor, pero no tan intenso que agrede al huésped, y en ambos casos los protagonistas son los linfocitos B y T que son capaces de reconocer a una gran cantidad de antígenos. Son altamente específicos, tienen memoria inmunológica y actividad efectora, derivado de esta capacidad cuando ocurren conductas aberrantes en estas células pueden dar origen a enfermedades autoinmunes^{21,22}.

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa, la humoral y la celular, la primera tiene como protagonistas a los linfocitos B, que cubren principalmente contra gérmenes extracelulares, y la segunda a los T que se encarga de atacar a los gérmenes intracelulares; pertenecen al linaje de las células linfoides²³. Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B son los presentadores de antígeno profesionales, tienen la capacidad de presentar los antígenos al linfocito T mediante el complejo principal de histocompatibilidad (CMH), el CMH clase I puede identificar péptidos con extensiones de entre 8 y 10 aminoácidos y el receptor del linfocito T (RCT) a aquellos con una extensión máxima de 30 aminoácidos; cuando la extensión de los péptidos se aleja de este rango cae la sensibilidad de reconocimiento. Por ello, el trabajo de las células presentadoras de antígeno es internalizar al patógeno, procesarlo y expresar en su superficie mediante el CMH un fragmento representativo del antígeno al linfocito T. Los linfocitos T son fundamentalmente efectores y pueden adaptarse para enfrentar patógenos, en cambio los linfocitos B se encargan de la presentación antigénica y la producción de anticuerpos; ambos tienen una excepcional capacidad para reconocer antígenos^{23,24}.

Linfocitos T

Los linfocitos T son la principal línea celular de la inmunidad adaptativa, de forma general se clasifican como CD4⁺ y CD8⁺^{25,26}. Nacen en la médula ósea y recibirán su *educación* y el RCT en el timo, en la corteza se seleccionan positivamente (que no reconozcan autoantígenos y son lo que sobrevivirán), existe una gran variedad de RCT para cubrir tantos antígenos como sea posible, aun los más raros. En ese proceso de reordenamiento inevitablemente se produce un bajo porcentaje de células que reconocen autoantígenos (reactivas), esas células se seleccionan negativamente y se eliminan en la médula tímica^{25,27,28}.

En modelos murinos se ha probado que al día pueden producirse hasta 50 millones de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en espera para ser seleccionados, más de 90% será eliminado por expresar receptores incapaces de mediar selección positiva, que irán a apoptosis o condenados a la inactividad permanente mediante la anergia^{27,28}.

Los linfocitos citotóxicos ayudan a eliminar las células infectadas mediante la secreción de citocinas o proteínas que expresan en su superficie y las colaboradoras ayudan a activar las células B y a los macrófagos a través de esos mismos mecanismos, los linfocitos T pasan su tiempo circulando entre los nódulos linfoides y la sangre hasta que encuentran a su antígeno, ese flujo es controlado por las moléculas de adhesión²⁹.

Inmunidad humoral (linfocitos B)

Esta es el área del sistema inmune que se encarga de producir los anticuerpos neutralizantes que al unirse a los microorganismos facilitan su eliminación. La capacidad de reconocimiento de estos es más amplia que la de los linfocitos T, ya que pueden reconocer péptidos, proteínas, polisacáridos y lípidos²³. Los linfocitos B nacen y crecen mediante un refinado proceso orquestado por sus progenitoras, la unión de dos cadenas de inmunoglobulinas ligeras y dos pesadas permiten formar el receptor de la célula B (RCB) y le confieren su especificidad característica, en esta forma inmadura serán sometidas a selección negativa y se eliminarán a las autorreactivas por el riesgo que representa, ya que pueden contribuir a generar diversas enfermedades autoinmunes; la proliferación de esas células autorreactivas pueden regularse por mecanismos de tolerancia central y periférica^{30,31}.

El primer paso de la inmunidad humoral requiere la unión de un antígeno con su receptor específico en el linfocito B, una vez que eso ocurre se interna por los linfocitos B *naive*, se procesa y una fracción representativa se presentará incorporado al CMH clase II, esto produce cambios en los receptores de citosinas y estimula su migración hacia la zona de los linfocitos T en donde finalmente se completa la presentación antigénica al linfocito CD4⁺, esto promueve la producción de citosinas, proliferación de células B y formación de un centro germinal en el folículo, por efecto del estímulo de CD40, IL2, IL4 y de IL6 los linfocitos B se transforman en plasmocitos, su forma capaz de producir anticuerpos²³.

Sintetizando: la inmunidad adquirida responde de forma más eficiente y rápida cuando se expone por segunda vez a un antígeno, tiene alta capacidad de discriminar estructuras muy similares, es capaz de anticipar las variantes del estímulo original, los linfocitos B se encargan de la inmunidad humoral y producen los anticuerpos, y los linfocitos T son las células protagonistas en la inmunidad adaptativa.

Células Natural Killer (NK)

Los NK son linfocitos grandes y granulares, fueron descritos en 1970, como mostraban actividad citotóxica se les llamó asesinos naturales, controlan las infecciones microbianas intracelulares, tienen una respuesta innata antiviral tanto en infecciones agudas como en crónicas, elimina células tumorales, contribuye a regular la respuesta inmune en aloinjertos hematopoyéticos. Los mecanismos que regulan su activación se controlan por múltiples receptores activadores e inhibidores, aunque ahora se acepta que son parte de la inmunidad innata tienen funciones efectoras y pueden eliminar células directamente, son un enlace entre la inmunidad innata y la adaptativa y ejercen influencia en ambas, no expresan receptor ni de linfocitos T ni B, hay diversos subtipos de NK, uno produce citocinas proinflamatorias parecidas a las del linfocito T CD4⁺, otro produce IL-10 con efecto supresor, en su forma madura se pueden identificar como CD3⁺CD56⁺³²⁻³⁵.

Cambios inmunológicos asociados con la edad

El proceso de envejecimiento en todos los organismos implica una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en todos los tejidos. Existen diferencias fisiopatológicas notables entre los ancianos y otras poblaciones adultas. Los cambios asociados con el envejecimiento son multifacéticos con variaciones individuales, el sistema inmunológico no queda exento de esos cambios a medida que envejecemos; estas modificaciones que ocurren se conocen como *inmunescencia*^{36,37}. Es un fenómeno de atenuación que implica cambios en los mecanismos de defensa inespecíficos y en la inmunidad adaptativa³⁶.

El envejecimiento es el resultado de las reacciones bioquímicas, celulares y la acción génica, que en los organismos multicelulares tienen diferentes efectos en cada tejido; el envejecimiento inmunológico no queda exento de este fenómeno. A nivel genético todos los tejidos y órganos cambian, existen varias teorías para tratar de explicar el envejecimiento que sugieren que la causa principal se debe a la acumulación de mutaciones deletéreas con efecto retardado que deteriora la salud del organismo envejecido, lo que favorece que algunos procesos, con efectos beneficiosos en edades tempranas, pueden ser nocivos en la senectud, esto se conoce como pleiotropía antagónica³⁸.

Uno de los primeros signos de inmunidad celular alterada que se puede observar en los ancianos es la respuesta de hipersensibilidad retardada en la piel debido a la disminución

en la producción de IL-2, sus receptores de alta afinidad están presentes en los linfocitos T en los adultos mayores, asocia a una disminución de la molécula coestimuladora CD28 que es indispensable para completar la sinapsis inmunológica, por el contrario los linfocitos TH2 (T Helper 2) aumentan en vivo, incrementando con ello las citocinas Th2, IL-4 e IL-6³⁹. En la senescencia celular las células responden adoptando un fenotipo senescente en respuesta a diversas señales internas y externas. Este proceso es muy importante para mantener la salud y la función de muchos tejidos en mamíferos adultos, esto podría contribuir al fenotipo de envejecimiento y/o al desarrollo de ciertas enfermedades relacionadas con la edad³⁶.

La senescencia celular se refiere a la respuesta de las células mitóticas (células que están indiferenciadas terminalmente y por lo tanto tienen la capacidad de dividirse). Su crecimiento puede inhibirse cuando se exponen a estímulos que favorecen transformación neoplásica en las células³⁸. Esta manifestación indica mayor susceptibilidad a algunas enfermedades infecciosas^{36,38}.

Dentro de los cambios asociados a la inmunosenescencia en la inmunidad adaptativa se ha demostrado mayor presencia de procesos inflamatorios crónicos (enfermedades cardiovasculares o enfermedad de Alzheimer), enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, el cáncer y respuesta reducida a la vacunación³⁷. Estudios recientes han mostrado cambios en el número de células y reducción de la activación y proliferación de las mismas, principalmente en la subpoblación de células T³⁹. También en esta etapa disminuye la cantidad de células *naive*, las células T de memoria aumentan y la proporción de células T CD4 a CD8 cambia⁴⁰. A continuación describiremos los principales efectos que ocurren en los componentes del sistema inmunitario:

El timo es el órgano linfóide central para la diferenciación y maduración de los timocitos T⁴¹, aunque su involución comienza durante la pubertad se observa tejido funcional hasta al menos los 60 años, la mayor parte del tejido parenquimatoso se reemplaza por grasa después de los 50 años. Esta involución afecta el compartimento de células T periféricas debido a la senescencia, se conserva la reserva celular inicial pero el cuerpo ha reducido la producción de células T y su exportación a los órganos linfoides secundarios^{41,42}. Se ha propuesto que los cambios relacionados con el envejecimiento en el compartimento de células T progenitoras intratímicas se deben en parte a la reducción de la linfopoyesis de células T, esto indica que los defectos intrínsecos que se acumulan con la edad afectan el desarrollo potencial de estas células⁴¹.

La organización y el mantenimiento del microambiente en el timo dependen de señales que provienen del linfocito T maduro, por esa razón se cree que la reducción inicial de células T por defectos en los progenitores tempranos relacionados al envejecimiento podría afectar la viabilidad y/o la función de las células estromales tímicas y 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^{41,42}.

Cambios relacionados con las células T

Cambios importantes característicos del envejecimiento inmunológico ocurren en las poblaciones de células T, los tres más importantes son los siguientes: hay reducción en el número de células *naive*³⁷, hay aumento en el número de células de memoria que conduce a un incremento en la producción de citocinas y acumulación de células efectoras disfuncionales que asocian a una reducción significativa en la respuesta mediada por células T CD4⁺ y CD8⁺. El efecto del agotamiento de las células T *naive* periféricas se expresa como una respuesta deficiente ante los nuevos antígenos³⁸.

Las células T de memoria, especialmente las que son específicas para antígenos comunes, se ven obligadas a diferenciarse continuamente hasta una etapa terminal, esto produce una escasa viabilidad celular y erosión de los telómeros⁴³, senescencia de replicación y agotamiento funcional, esto puede conducir a “agujeros” en la categoría de células T específicas, dejando a los ancianos vulnerables a determinados agentes infecciosos⁴⁴.

Durante el envejecimiento algunas subpoblaciones de células T se incrementan, hay inversión de la relación CD4/CD8. La proliferación de células T requiere de la producción de IL-2 y de la presencia de una cadena receptora alfa (CD25), durante el proceso de envejeci-

miento se disminuye la expresión de este receptor y aunado con la pérdida de la población de linfocitos *naïve* disminuye la producción de IL-2³⁸. Se ha informado inflamación crónica en esta etapa de la vida mediada por IL-6 y TNF- α ⁴⁵, esto produce mayor susceptibilidad de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ a la apoptosis inducida por TNF- α . La exposición a largo plazo al TNF- α puede provocar la pérdida de expresión de la molécula CD28 en las células T CD8⁺ *naïve*. En estas condiciones las células T efectoras son resistentes a la apoptosis, mientras que las células de memoria centrales no lo son, debido a esto se ha descrito que estos cambios afectarán la respuesta inmunitaria ante nuevos desafíos antigénicos, dando como resultado que los adultos mayores sean más susceptibles de padecer algunas enfermedades.

La pérdida de la molécula CD28 en las células T en personas mayores puede tener un impacto significativo en su actividad funcional porque esta molécula está involucrada en varias funciones importantes que incluyen: la transcripción del gen IL-2, adhesión celular para apoptosis y el aumento de la actividad de la telomerasa⁴⁶. Estas células tienen una capacidad proliferativa reducida y telómeros cortos, lo que sugiere que pueden haber alcanzado un estado en el que las células humanas normales no pueden proliferar, lo que las lleva a un cese irreversible del crecimiento y se modifica la función, este fenómeno se llama envejecimiento replicativo⁴⁷.

La senescencia celular es característica de las células T CD8⁺. Las células en proliferación CD8-CD28 suelen ser oligoclonales y la mayoría son positivas para CD57. A pesar de la pérdida de expresión de la molécula coestimuladoras CD28, sello distintivo de la senescencia de las células T replicativas, las células T retienen la expresión de otros marcadores de células T que reflejan el origen de sus células. Las células T envejecidas, además del acortamiento de los telómeros y la actividad indetectable de la telomerasa, muestran una mayor resistencia a la apoptosis^{46,48,49}.

Cambios relacionados con la producción de anticuerpos

Durante el proceso de envejecimiento, la respuesta inmune humoral disminuye en comparación con los jóvenes tanto en cantidad como en calidad⁵⁰. Se ha descrito reducción de la especificidad, la afinidad y el cambio fenotípico en los anticuerpos derivados de la senescencia. Como resultado de todos estos cambios, los ancianos muestran una pobre protección contra agentes infecciosos a los que no habían sido expuestos y una respuesta reducida a la vacunación^{51,52}.

Se ha observado un aumento en el número de células B IgD-CD27- (doble negativo) en los senectos, estas pertenecen a poblaciones de células B de memoria agotadas, posiblemente como resultado de la estimulación continua del sistema inmunológico, infiltrándose en el compartimento B y reduciendo la disponibilidad de memoria⁵³.

Conclusiones

Nuestro sistema inmune es un sistema altamente especializado que mediante sus dos componentes, innato y adquirido, permite hacer frente a los retos antigénicos que el medio externo presenta. Hemos podido ver que el sistema inmune innato es muy eficiente y actúa con rapidez y que durante la generación normal de los linfocitos T y B es frecuente que presente células autorreactivas que pueden significar una amenaza para el ser humano, por ello un control estricto de estos grupos de linfocitos garantiza que no se desarrolle autoinmunidad. Vimos también que de forma natural el envejecimiento genera cambios en el sistema inmune que no son necesariamente inofensivos, hay escenarios infecciosos que representan un riesgo mayor de formas clínicas graves en los ancianos. En la siguiente parte (Parte II) revisaremos con detalle el impacto que tiene en la salud del humano el envejecimiento del sistema inmune en los diversos aparatos y sistemas.

Referencias

1. Jolanta M. Dzik. The ancestry and cumulative evolution of immune reactions. *Acta Bioquímica Polónica*. 2010;57(4):443-66.
2. Abi Rached L, McDermott MF, Pontarotti P. The MHC Big Bang. *Immunol Rev*. 1999;167:33-45.
3. Namrata Tomar and Rajat K. De. A Brief outline of the immune system. *Immunoinformatics, Meth in Molec Biol*. 2014;1184:3-12.
4. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357:1777-89.
5. Delgado M, González-Rey E. Role of cortistatin in the stressed immune system. *Front Horm Res*. Basel, Karger. 2017;48:110-20.
6. Taro K, Shizuo A. The role of pattern recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like Receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-84.
7. Janeway CA Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol*. 2002;20:197-216.
8. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Molec Immunol*. 2004;40:845-859.
9. Cavaillon J-M. From bacterial poisons to toxins: the early works of Pasteurians. *Toxins*. 2022;14:759.
10. Mushegian A, Medzhitov R. Evolutionary perspective on innate immune recognition. *The Jour of Cell Biol*. 2001;155(5):705-10.
11. Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S. Pathogen recognition by innate receptors. *J Infect Chemother*. 2008;14:86-92.
12. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327, 291.
13. McGreal EP, Martinez-Pomares L, Siamon G. Divergent roles for C-type lectins expressed by cells of the innate immune system. *Molec Immunol*. 2001;41:1109-1121.
14. Fraser IP, Koziel H, Ezekowitz RA. The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition molecules that link innate and adaptive immunity. *Semin. Immunol*. 1998;10:363-72.
15. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-175.
16. Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, Kwast LM, Rob J de Boer RJ, Borghans JAM, Tesselaar K, Leo Koenderman L. In vivo labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*. 2010;116:625-627.
17. Fujita T, Matsushita M, Endo Y. The lectin-complement pathway – its role in innate immunity and evolution. *Immunol Rev*. 2004;198:185-202.
18. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Eng J med*. 2001;344(14):1058-66.
19. Skattum L. Clinical Complement Analysis—An Overview. *Transf Med Rev*. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.09.001>

20. Davies KA. Complement. Baillière's Clinical Haematology. 1991;4(4):927-55.
21. Oberbarnscheidt MH, Lakkis FG. Innate allorecognition. Immunol Rev. 2014; 258:145149.
22. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 2008;133:775-787.
23. De Oliveira Viana IM, Roussel S, Joan D, Martins Lima E, Barabé F, Nicolas Bertrand. Innate and adaptive immune responses toward Nanomedicines. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021;11(4):852-870.
24. Ekeruche-Makinde J, Miles JJ, van den Berg HA, Skowera A, Cole DK, Dolton G, et al. Peptide length determines the outcome of TCR/peptide-MHCI engagement. Blood 2013;121:1112-23.
25. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T cell selection in the thymus. Trends in Immunol. 2017;1415:1-12.
26. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023;8:235.
27. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see and don't see. Nat Rev Immunol. 2014 June; 14(6):377-391.
28. Yatim KM, Lakkis FG. A Brief Journey through the Immune System. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:1274-1281.
29. Scully C, Georgakopoulou EA, Hassona Y. The immune system: basis of so much health and disease: 3. Adaptive immunity. Dent Update. 2017;44:322-327.
30. Borbet TC, Hines MJ, Koralov SB. MicroRNA regulation of B cell receptor signaling. Immunol Rev. 2021 November;304(1):111-125. doi:10.1111/imr.13024
31. Corneth OBJ, Neys FH, Hendriks RW. Aberrant B cell signaling in autoimmune diseases. Cells. 2022;11:3391. <https://doi.org/10.3390/cells11213391>
32. Jaeger BM, Vivier E. Natural killer cell tolerance: control by self or self-control? Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012. doi: 10.1101/cshperspect.a007229
33. Kucuksezer UC, Cetin EA, Esen F, Tahrili I, Akdeniz N, Gelmez MY, Deniz G. The Role of natural killer cells in autoimmune diseases. Front. Immunol. 12:622306. doi:10.3389/fimmu.2021.62230634. Björkström NK, Strunz B, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity. Nat Rev. 2022;22:112-123.35. Abel AM, Yang Ch, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. Front. Immunol. 9:1869. doi: 10.3389/fimmu.2018.01869
36. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. Physiology. 2008;23:64-74.
37. Pawelec G, Akbar A, Beverley P, Caruso C, Derhovanessian E, Fülöp T, et al: Immunosenescence and cytomegalovirus: where do we stand after a decade? Immun Ageing. 2010;7:13-20.

38. Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, Dunn-Walters D, Pawelec G et al. Mechanisms of immunosenescence. *Inmun Ageing*. 2009;6:6-10.
39. Sauce D, Appay V. Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults? *Curr Opin Immunol*. 2011;23(4):543-8.
40. Pawelec G. The human immunosenescence phenotype: does it exist? *Semin Immunopathol*. 2020;42(5):537-544. doi: 10.1007/s00281-020-00810-3. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405710/pdf/281_2020_Article_810.pdf
41. García B, Lage A. Inmunosenescencia: implicaciones para la inmunoterapia de cáncer en los adultos mayores. *Biotec Apli*. 2006;23:186-93.
42. Lichterfeld-Kottner A, El Genedy M, Lahmann N, Blume-Peytavi U, Büscher A, Kottner J. Maintaining skin integrity in the aged: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2020;103:103509. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103509. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103509>
43. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between inflammageing and immunosenescence during ageing. *Cells*. 2022;11(3):359. doi: 10.3390/cells11030359. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/3/359/htm>
44. Libri V, Azevedo RI, Jackson SE, Di Mitri D, Lachmann R, Akbar AN, et al. Cytomegalovirus infection induces the accumulation of short-lived, multifunctional CD4+ CD45RA+ CD27- T cells: the potential involvement of interleukin-7 in this process. *Immunology*. 2011;132 :326-39.
45. Derhovanessian E, Larbi A, Pawelec G. Biomarkers of human immunosenescence: impact of cytomegalovirus infection. *Curr Opin Immunol*. 2009;21:440-5.
46. Ginhoux F, Williams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*. 2016;44(3):439-49. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.024. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761316300632?via%3Dihub>
47. Shao T, Verma HK, Pande B, Costanzo V, Ye W, Cai Y, et al. Physical activity and nutritional influence on immune function: an important strategy to improve immunity and health status. *Front Physiol*. 2021;12:1702. doi: 10.3389/fphys.2021.751374. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.751374/full>
48. 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.
49. Hazeldine J, Lord JM. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):1069. doi: 10.1016/j.arr.2013.04.003. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163713000226?via%3Dihub>
50. Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Caruso C, Colonna-Romano G, et al. B cell immunosenescence: different features of naïve and memory B cells in elderly. *Biogerontology*. 2011;12:473-83.
51. Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol*. 2011;10:9501-7.

52. Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, Riley RL, Frasca D, Dunn-Walters DK, et al. B cells and ageing: molecules and mechanisms. *Trends Immunol.* 2009;30:313-18.
53. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Phillips M, Lechner SC, et al. Intrinsic defects in B cell response to seasonal influenza vaccination in elderly humans. *Vaccine.* 2010;28(51):8077-84.

