

Inmunidad en declive: Cómo el envejecimiento remodela la respuesta inmune adaptativa

Immunity in decline: How aging reshapes the immune adaptive response

Dinatale Brenda¹; Bulfoni Balbi Camila¹; González Florencia Belén¹; Pacini María Florencia¹; Moreno María Ailén²; Lioi Susana³; Pérez Ana Rosa¹

¹Brenda Dinatale. Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR).

²Facultad de Ciencias Médicas (FCM-UNR).

³Laboratorio Central, Hospital Provincial del Centenario.

Autor por correspondencia:

Ana Rosa Pérez — perez@idicer-conicet.gob.ar

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses.

Resumen

El envejecimiento fisiológico del sistema inmune, conocido como inmunosenescencia, presenta características distintivas que afectan tanto al compartimiento linfóide como al mieloide. Estas alteraciones están estrechamente relacionadas con la aparición de diversas patologías crónicas asociadas a la edad, como cáncer y enfermedades neurodegenerativas, así como con una mayor susceptibilidad a patógenos y una respuesta disminuida a las vacunas. En esta revisión, nos centraremos en los cambios que experimentan los linfocitos T y B como consecuencia del envejecimiento del sistema inmunológico, dado que comprender estos procesos es fundamental para el estudio de la fisiopatología de múltiples afecciones crónicas y el desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a prevenir el envejecimiento prematuro del sistema inmune.

Palabras claves: Inmunosenescencia; Linfocitos; Inflamación crónica; Respuesta adaptativa.

Abstract

The physiological aging of the immune system, known as immunosenescence, exhibits distinctive characteristics that affect both the lymphoid and myeloid compartments. These alterations are closely associated with the onset of various age-related chronic diseases, such as cancer and neurodegenerative disorders, as well as increased susceptibility to pathogens and a reduced response to vaccines. In this review, we will focus on the changes experienced by T and B lymphocytes as a consequence of immune system aging, as understanding these processes is essential for studying the pathophysiology of multiple chronic conditions and developing therapeutic strategies aimed at preventing premature immune aging.

Keywords: Immunosenescence; Lymphocytes; Chronic inflammation; Adaptive response.

Generalidades sobre inmunosenescencia

Desde una perspectiva biológica, el envejecimiento es un proceso complejo y multifactorial que

Cita sugerida: Dinatale, B., Bulfoni Balbi, C., González, F. B., Pacini, M. F., Moreno, M. A., Lioi, S., & Pérez, A. R. (2025). Inmunidad en declive: Cómo el envejecimiento remodela la respuesta inmune adaptativa. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.134>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.134

ocurre de manera natural en todos los seres vivos, como consecuencia de la acumulación de daños moleculares y celulares. A nivel del sistema inmunológico (SI), este envejecimiento se denomina inmunosenescencia, y afecta a todos sus componentes (1,2). Durante este proceso se producen cambios tanto en el sistema innato como en el adaptativo, que incluyen modificaciones en los leucocitos y en el estroma de los órganos linfoides, donde las células inmunitarias maduran, residen, circulan, se activan o responden a distintos estímulos. En consecuencia, la producción de distintas citocinas también se ve alterada, lo cual no solo influye en la homeostasis general de este sistema, sino que también el inicio, mantenimiento y cese de la respuesta efectora (3).

Las alteraciones del SI asociadas a la edad conllevan una mayor susceptibilidad a diversos patógenos, junto con un incremento en la morbilidad y mortalidad (**Figura 1A**), un deterioro de la respuesta a las vacunas y una mayor predisposición al desarrollo de tumores, enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas. Solo a modo de ejemplo, el Ministerio de Salud de Argentina informó en 2022 un total de 41.946 muertes asociadas a enfermedades infecciosas y parasitarias, de las cuales 35.488 (84.6%) correspondieron a personas mayores de 60 años (**Figura 1B**) (4). Más aún, para dicho año se registraron un total de 23.852 muertes asociadas a COVID-19, siendo 21.083 (88.4%) reportadas en adultos mayores (**Figura 1B**), lo cual evidencia que esta población fue la más afectada en términos de mortalidad relacionada con la enfermedad causada por un patógeno nuevo/emergente como SARS-CoV-2 (4). En cuanto al desarrollo de tumores, también es evidente que su aparición se asocia a la edad (5). En los adultos mayores, esto se explica, al menos en parte, por fallas en los mecanismos de inmunovigilancia, que favorecen el escape tumoral y el fracaso de las inmunoterapias anti-tumorales (6). En relación a esto, durante el año 2022 se han producido 59.121 muertes a causa de tumores malignos, correspondiendo 45.195 (76.4%) de estas defunciones a individuos mayores de 60 años (**Figura 1B**) (4). Asimismo, el deterioro del SI también se asocia con el aumento de enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas, tales como Artritis reumatoidea (7) y Alzheimer (8,9), respectivamente. En relación a ello, las estadísticas del Ministerio de Salud evidenciaron un claro aumento en la mortalidad por enfermedad de Alzheimer en la población de más de 60 años de edad, con 1668 (99.5%) muertes de un total de 1677 reportadas (**Figura 1B**) (4).

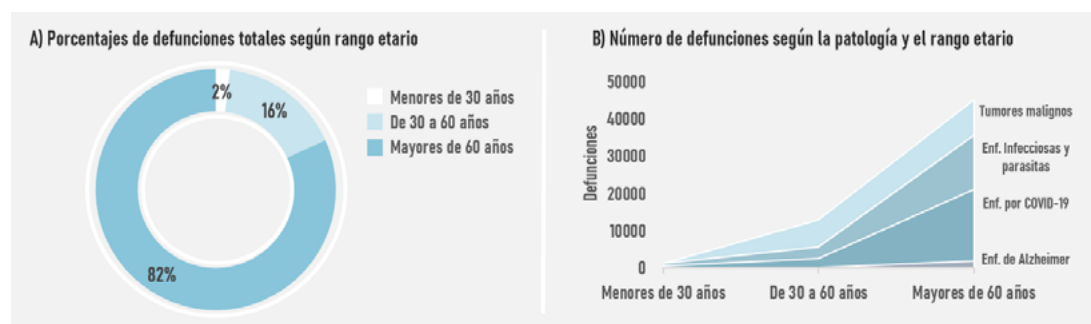


Figura 1. Defunciones informadas por el Ministerio de Salud de Argentina en el año 2022.

El Ministerio de Salud de Argentina informó las defunciones de la población estratificada según rangos etarios (años) y las causas que provocaron la misma correspondientes al año 2022.

Tal como se mencionó anteriormente, la inmunosenescencia afecta negativamente la efectividad de las vacunas (10). La mayoría de las vacunas resultan menos inmunogénicas y efectivas en adultos mayores que en niños o adultos jóvenes (11). En este sentido, se ha comprobado que la protección proporcionada por las vacunas antineumocócica (PPV-23), contra la hepatitis B y contra el SARS-CoV-2, disminuye más rápidamente en la población de mayor edad (12). En este mismo sentido, se ha comprobado que la efectividad de la vacuna antigripal también varía según la edad: alcanza aproximadamente un 70-90% en niños y adultos, pero disminuye entre 30-60% en personas mayores de 65 años (13,14). Estas observaciones subrayan la importancia de incluir distintos grupos etarios y diferentes grupos de riesgo en estudios clínicos y observacionales, así como de diseñar estrategias de inmunización adaptadas a cada una de estas poblaciones (12).

Existen diversos factores que pueden influenciar el envejecimiento e incluso acelerarlo (**Figura 2**). La **inestabilidad genómica** y el **acortamiento de los telómeros**, son quizás, alguno de los factores más estudiados. Un rasgo común de las células envejecidas, incluidos los leucocitos, es la pérdida de actividad de la enzima telomerasa, lo que conduce al acortamiento de los telómeros e influye negativamente la capacidad replicativa. A su vez, la pérdida en la integridad de los

telómeros instaure una vía de **cambios epigenéticos** que alteran la cromatina y las propiedades transcripcionales de las células (15). Si bien durante el envejecimiento fisiológico el acortamiento telomérico es el sello distintivo del proceso, se han notado telómeros anormalmente cortos en enfermedades que presentan rasgos de envejecimiento precoz como por ejemplo enfermedades cardiovasculares y diabetes, entre otras (16,17). Por otra parte, se ha reportado que una causa del acortamiento telomérico y la reducción en la actividad de la telomerasa se debe a la exposición prolongada a niveles altos de estrés oxidativo. Las mitocondrias a través del proceso de fosforilación oxidativa generan adenosin-trifosfato (ATP), la principal fuente de energía de las células, y como subproducto se liberan especies reactivas del oxígeno (ROS). Estas últimas son responsables, en parte, del daño oxidativo a nivel celular. En condiciones fisiológicas estas especies oxidativas son contrarrestadas por los mecanismos anti-oxidantes, sin embargo, la **disfunción mitocondrial** produce un desequilibrio de la homeostasis redox, se acumulan las especies oxidantes por encima de niveles fisiológicos que ocasionan daños a nivel genómico (15). Así, el estrés oxidativo está vinculado a numerosas patologías, incluidas las asociadas al envejecimiento (18,19). Otro factor que influye en el envejecimiento celular está relacionado con el deterioro en la capacidad de eliminar proteínas defectuosas (**proteostasis**) y organelas (**autofagia**), como parte del proceso normal de renovación celular (20,21).

Sumado a lo anterior, la capacidad de **autorrenovación de las células madre** o “stem-cells” y su potencial para diferenciarse en diferentes tipos celulares disminuye a lo largo del tiempo. Este “agotamiento” que sufren las stem-cells para regenerar ciertas células y tejidos, representaría también un factor relevante en la aparición de numerosos trastornos asociados con el envejecimiento (22).

En el año 2000, el investigador italiano Claudio Franceschi, quien investigaba los mecanismos de deterioro celular asociados al estrés, acuñó el término “**inflammaging**” para describir el proceso de inflamación crónica, estéril y de bajo grado que contribuye al envejecimiento (23). Incluso, algunos autores proponen que existiría una relación bidireccional entre los fenómenos mencionados: la disfunción inmunológica conduciría a la instauración de un estado inflamatorio de bajo grado, y este último estimularía el fenotipo senescente (24). Si bien estos fenómenos ocurren naturalmente durante el envejecimiento biológico saludable, hay ocasiones en donde se acentúan los efectos del “inflammaging”, causando que el deterioro y pérdida de función del sistema de defensa se vean mucho más comprometidos. En menos de veinticinco años, el número de estudios científicos dedicados a la teoría del “inflammaging” han abierto una nueva perspectiva del envejecimiento, situándolo en estrecha relación con las enfermedades inflamatorias crónicas (23). Como consecuencia, los individuos con patologías inflamatorias crónicas sufrirían un envejecimiento acelerado, en donde su “edad inmunológica” sería superior a su edad cronológica (24,25). Sin dudas, comprender en mayor profundidad las características de estos procesos permitirá, no sólo identificar los mecanismos involucrados, sino que permitiría desarrollar estrategias para detener, ralentizar o incluso revertir el envejecimiento de SI y favorecer el tratamiento de las enfermedades asociadas (26).

Los linfocitos senescentes, si bien no proliferan, se mantienen transcripcional y metabólicamente activos y son capaces de secretar una serie de mediadores proinflamatorios, cuyo patrón de respuesta es conocido como **SASP** (por “senescence-associated secretory phenotype”) (27–29). Los mediadores secretados se agrupan en tres categorías principales: factores de señalización solubles (interleucinas, quimiocinas, factores de crecimiento), proteasas y componentes de la matriz extracelular. Estos mediadores amplifican el proceso denominado “senescencia por senescencia” de forma autócrina y parácrina, alterando el microambiente tisular y afectando funciones celulares clave como la migración y la señalización (30–32).

La eliminación de células senescentes es crucial para mantener la homeostasis, de esta manera, la inducción transitoria de SASP, seguida de la remodelación tisular y la eliminación de células dañadas por el sistema inmunitario, resulta beneficiosa. Sin embargo, la senescencia crónica o la incapacidad de eliminar estas células perpetuaría el fenotipo SASP y contribuiría al establecimiento o persistencia de la inflamación crónica (33). Es por esta razón que hoy se considera que un estado proinflamatorio asociado al SASP influye fuertemente en enfermedades relacionadas con la edad, como las patologías cardiovasculares y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (28).

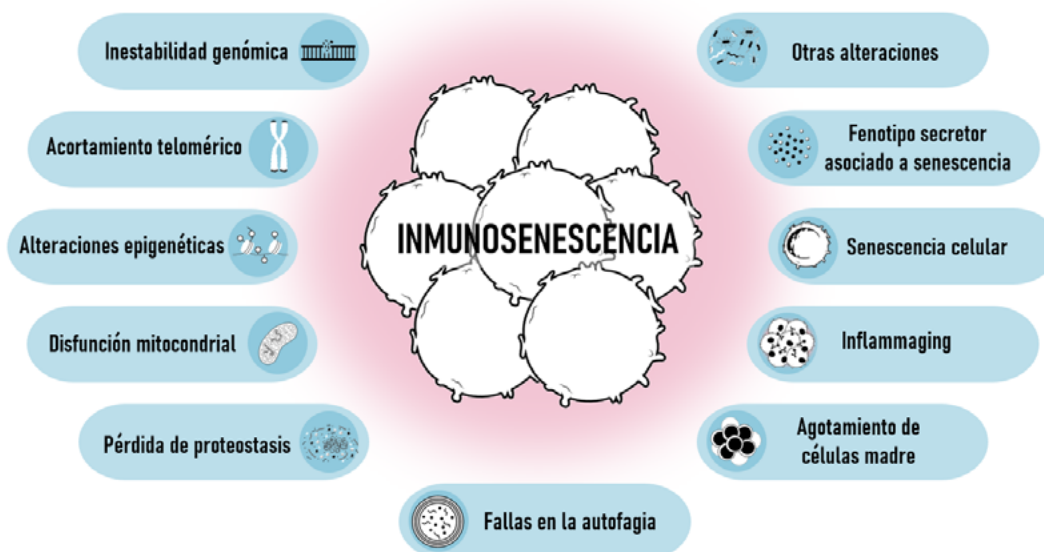


Figura 2. Factores que pueden influenciar la inmunosenescencia e incluso acelerarla.

Aunque la inmunosenescencia impacta tanto en el SI innato como en el adaptativo, en esta revisión nos enfocaremos específicamente en las alteraciones que experimentan los linfocitos T (LT) y los linfocitos B (LB) como consecuencia del envejecimiento, dado que estas modificaciones tendrían un impacto significativo en la salud al comprometer la respuesta inmunológica y la capacidad del organismo para enfrentar infecciones y evitar enfermedades asociadas al envejecimiento.

Inmunosenescencia asociada a los linfocitos B

La médula ósea (MO) desempeña un papel fundamental en la mielopoyesis y en la linfopoyesis. Los LB y los LT se desarrollan y maduran de forma secuencial, culminando su proceso madurativo en distintos órganos. Mientras que los LB maduran en la MO y luego terminan su proceso de diferenciación en periferia, los LT lo hacen en el timo, a partir de precursores procedentes de la MO (34). A medida que un individuo envejece, la MO sufre cambios significativos que influyen negativamente la producción de los linfocitos, debido al reemplazo del tejido hematopoyético por depósitos de tejido adiposo, proceso conocido como adipogénesis de la MO (**Figura 3A**) (35,36). En los seres humanos, la celularidad de la MO hematopoyética disminuye dramáticamente entre los 80 y los 100 años, llegando a disminuir entre un 40-50%. En las mujeres, la adipogénesis de la MO aumenta marcadamente entre los 55 y los 65 años, mientras que en los hombres el cambio se produce de forma gradual con el paso del tiempo (37). Este reemplazo del tejido hematopoyético por tejido adiposo, no solo limita el espacio para la diferenciación celular, sino que también parece alterar la funcionalidad de las células circundantes. En particular, la adipogénesis provoca un desequilibrio en las vías de diferenciación de las células madre hematopoyéticas, lo que resulta en un sesgo significativo hacia la mielopoyesis y una marcada reducción de la linfopoyesis. Como resultado, se produce una disminución en el número absoluto de los progenitores de los LB (38,39). En este contexto, las células madre hematopoyéticas muestran una notable senescencia replicativa, es decir, una menor capacidad de auto-renovación. Esto se debe, en parte, al daño en el ADN por estrés oxidativo, al acortamiento de telómeros y a la presencia de modificaciones epigenéticas (39,40). En los individuos envejecidos, la reducción de los progenitores B parecería ser compensada en la periferia a través de una mayor expansión homeostática de las poblaciones B de memoria (**Figura 3C**). Esto trae aparejado como consecuencia la pérdida de diversidad del repertorio de los LB (41).

El estroma de la MO también sufre alteraciones consecuencia de la edad que afectan directamente la linfopoyesis. Una de ellas es la disminución en la producción de factores estimulantes. La IL-7 (también conocida como linfopoyetina-1) producida por las células estromales de la MO, es considerada un factor determinante para la diferenciación de las células madre, y su reducción

durante el envejecimiento limita la proliferación de los linfocitos pro-B durante su proceso madurativo (42). La anatomía de los centros germinales en los órganos linfoides secundarios también se ve afectada con la edad, lo que influye en la activación y la hipermutación somática de los LB vírgenes, resultando en anticuerpos con menor capacidad protectora (10).

En ratones, se ha descrito un tipo particular de LB asociado a la edad, conocido como ABC (por “age-associated B cells”), cuya característica principal es su acumulación en la periferia durante el envejecimiento fisiológico (43,44). En humanos se han observado linfocitos de características similares o “ABC-like” en enfermedades autoinmunes. Estos linfocitos “ABC-like” se caracterizan por ser células quiescentes, secretoras de auto-anticuerpos, que exhiben un repertorio de receptores B (BCR) alterado (39). Otra población de LB asociada al envejecimiento son los de memoria doble negativos (IgD⁺ CD27⁺). Si bien aún no se conoce cuál es su papel en la respuesta inmune, se ha documentado que aumentan significativamente en adultos mayores y en personas con diversas patologías inflamatorias crónicas, como la infección por VIH y el lupus eritematoso sistémico, entre otras (45).

Inmunosenescencia asociada a los linfocitos T

En los seres humanos, la atrofia o involución tímica comienza alrededor de la pubertad tardía y progresa con la edad. Alrededor de los 50 años de edad, aproximadamente el 80% del estroma tímico se reemplaza por tejido adiposo, en un proceso conocido como involución adiposa (**Figura 3B**) (46,47). Al igual que lo que ocurre en MO, el microambiente del estroma tímico representa un elemento clave en el desarrollo de los LT, y consecuentemente, el deterioro de este microambiente conducirá al declive de la producción de novo de estas células. A medida que el timo envejece, su capacidad para mantener una producción sostenida de LT vírgenes disminuye, lo que conduce a un predominio de células de memoria en el compartimento T periférico (**Figura 3C**) (48–51). En los adultos, este fenómeno reduce el repertorio de especificidades del receptor de LT (TCR), lo cual disminuye la capacidad de reconocimiento antigénico y por lo tanto afecta negativamente la eficacia de la respuesta inmunitaria (47).

Más aún, tanto los LT CD4⁺ como CD8⁺ sufren cambios intrínsecos que los caracterizan como células inmunosenescentes. Normalmente, luego de la activación, los LT se diferencian en linfocitos efectoros y células de memoria, que pueden mantenerse durante largos periodos. Particularmente la población de LT de memoria suele ser heterogénea y dinámica en el tiempo. Existen diversas subpoblaciones de LT de memoria, entre las que se encuentran los LT de memoria efectora, de memoria central, de memoria que re-expresan CD45RA (conocidos como TEMRA) y finalmente, los de memoria tipo “stem-cell”. Las células TEMRA se caracterizan por una disminución del potencial de proliferación, pero poseen una fuerte citotoxicidad y actividad proinflamatoria y secretan moléculas como perforina, granzimas, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que contribuyen a un entorno inflamatorio y lo exacerban (52,53). A su vez, la composición relativa de las distintas subpoblaciones de memoria dentro de los LT CD4⁺ y CD8⁺ tiende a modificarse con la edad y la estimulación antigénica continua (54). Numerosos estudios han demostrado que las poblaciones de LT CD8⁺ de memoria se modifican mucho más que las CD4⁺. En particular, dentro de los LT CD8⁺, las células de memoria efectora y TEMRA representan un subconjunto mayoritario, impulsados por la edad y contextos inflamatorios crónicos. Por su parte, los LT CD4⁺ TEMRA representan una fracción minoritaria dentro de las poblaciones CD4⁺, en donde a diferencia de los CD8⁺, se destacan las células de memoria central y las células de memoria tipo “stem-cell” persisten de forma estable durante un largo período de tiempo, lo cual proporciona un reservorio potencial para los LT de memoria y el mantenimiento de la homeostasis de las células T periféricas (55–57).

Existen también una serie de marcadores fenotípicos que permiten evaluar la senescencia de los LT. Aquellos que responden a su antígeno específico por largos periodos de tiempo, tras sufrir varios ciclos de activación/proliferación, pierden la expresión de CD28, receptor co-estimulador que refuerza las señales mediadas por el TCR. Paralelamente, aumentan la expresión de CD57, tanto en LT CD4⁺ como CD8⁺ en las últimas etapas de diferenciación (53,58,59). Las poblaciones de LT que comparten ambos fenotipos, es decir CD28⁺CD57⁺ se las denomina senescentes y tienen la particularidad de presentar menores índices de proliferación en respuesta a antígenos y una menor longitud telomérica. Sin embargo, muestran una mayor producción de moléculas pro inflamatorias y respuestas citotóxicas generalizadas, lo cual contribuye al estado inflamatorio propicio para el envejecimiento (**Figura 3C**). Es así como en adultos mayores se ha observado que la población

CD28-CD57⁺ muestra un déficit en la respuesta efectora específica frente a patógenos y vacunas, lo cual se asoció con una mayor mortalidad (53,58,59). Una consecuencia adicional de la estimulación crónica de los LT, es el fenómeno del agotamiento celular, caracterizado por la aparición de receptores inhibidores, como PD-1 y CTLA-4 (60,61). Las células agotadas o exhaustas presentan una marcada disminución en sus funciones efectoras, una fuerte resistencia a la reactivación y escasa capacidad proliferativa (61,62).

La acumulación de daño en el ADN debido a especies oxidativas activa las vías de señalización mediadas por las proteínas p53 y p16, que modulan los mecanismos de reparación y senescencia celular e inhiben la proliferación. En los LT de adultos mayores se ha observado un aumento en la expresión de p16, lo que se asocia con una menor capacidad proliferativa y, por ende, con una respuesta menos efectiva frente a patógenos. De manera similar, la activación crónica de p53 en respuesta al daño en el ADN de las células inmunitarias limita la renovación celular y fomenta la acumulación de células senescentes (63–65).

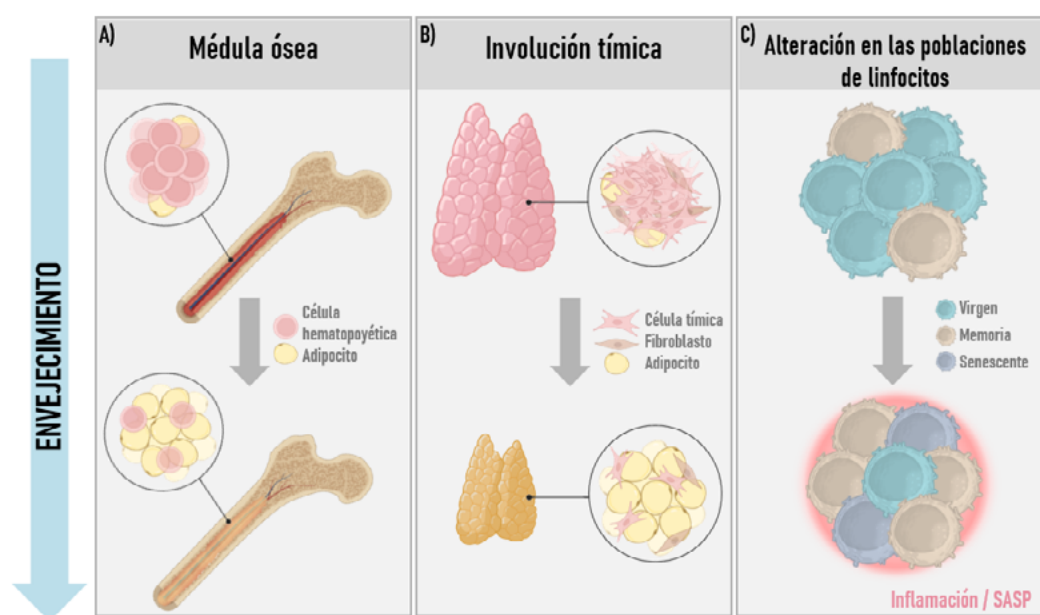


Figura 3. Alteraciones a nivel de los órganos linfoides primarios y las poblaciones linfocitarias durante el envejecimiento fisiológico.

A) Cambios a nivel de la médula ósea. B) Modificaciones a nivel tímico. C) Variaciones en las poblaciones linfocitarias a nivel periférico.

Consideraciones finales

Olshansky et al. (2024) sostiene que la primera “revolución de la longevidad” ha logrado un aumento significativo en la esperanza de vida, teniendo en cuenta que en el siglo XX esta se incrementó notoriamente debido al avance en la medicina y la salud pública. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en el siglo XXI el incremento en la esperanza de vida se ha desacelerado (66). Ahora enfrentamos una segunda revolución: la necesidad de desacelerar el proceso de envejecimiento biológico. Este nuevo desafío resalta la importancia de comprender, desde una perspectiva biológica y clínica, los cambios que experimenta el SI con el envejecimiento. Esto se relaciona directamente con el hecho de que, tal como se mencionó anteriormente, las personas de mayor edad son más vulnerables a infecciones, a la reactivación de virus latentes, al desarrollo de cáncer y a otras patologías asociadas al envejecimiento (67).

El estrés crónico es un importante contribuyente al desarrollo y progresión de la inmunosenescencia. El estrés reduce la capacidad del SI para afrontar de manera apropiada y efectiva un desafío infeccioso o de otra índole. Además, suele estar asociado a un estado inflamatorio crónico (a veces estéril) y de bajo grado, que puede agravarse aún más cuando el individuo presenta patologías inflamatorias de base. Sin dudas, aún se requiere del desarrollo de estrategias paliativas o terapéuticas que favorezcan el envejecimiento saludable. Una posibilidad es el desarrollo de va-

cunas y/o estrategias de inmunización adaptadas a la población anciana, que tengan en cuenta las peculiares variaciones de la respuesta inmunitaria inducidas por la edad (68,69). Incluso, un conocimiento más profundo de este proceso podría tener un efecto beneficioso en el éxito de potenciales inmunoterapias. En este sentido, en los últimos años se ha planteado una sinergia entre los tratamientos anti-envejecimiento y las inmunoterapias contra blancos conocidos como “check-points”, lo que ha llevado al desarrollo de enfoques terapéuticos innovadores para la población adulta (70). Evidentemente, la senescencia no es una transición aguda, sino que es progresiva y escalonada desde un estado temporal o reversible a un estado irreversible crónico, por lo tanto, abordar de manera integral estos mecanismos y estudiar su dinámica temporal es fundamental para conocer las claves del proceso y diseñar posibles estrategias para detener su progreso (70), y quizás, potenciar terapias anti-envejecimiento de base inmunológica.

Por los motivos mencionados, fortalecer las investigaciones sobre el envejecimiento del SI, tanto en contextos patológicos como en la población en general, permitirán comprender el impacto que tiene el paso del tiempo sobre el SI y como así también diseñar estrategias de prevención, diagnóstico e intervención para contribuir al envejecimiento saludable de la humanidad.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por CONICET y la Universidad Nacional de Rosario (UNR), a través de los proyectos PUE CONICET 0015-2018 y PID UNR 2023.

Fuente de financiamiento: PUE 0015-2018 PID UNR 2023.

Bibliografía

1. Envejecimiento y salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Passtoors WM, van den Akker EB, Deelen J, Maier AB, van der Breggen R, Jansen R, et al. IL7R gene expression network associates with human healthy ageing. *Immunity and Ageing*. 2015; 12(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12979-015-0048-6>.
3. Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, Riesco É, Legault V, Li Q, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev*. 2014 Jul 1;139(1):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.06.005>.
4. Reporte interactivo de estadísticas de salud | Argentina.gob. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis/reportes-interactivos>
5. Fu Z, Xu H, Yue L, Zheng W, Pan L, Gao F, et al. Immunosenescence and cancer: Opportunities and challenges. *Medicine*. 2023 Nov; 24;102(47):e36045. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036045>.
6. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020 Nov 10;13(1):1–18. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>.
7. Boots AMH, Maier AB, Stinissen P, Masson P, Lories RJ, De Keyser F. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013 Jun 18;9(10):604–13. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.92>.
8. Liu Y, Tan Y, Zhang Z, Yi M, Zhu L, Peng W. The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing. *Translational Neurodegeneration*. 2024 Jan 23;13(1):1–32. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00397-x>.
9. Lau V, Ramer L, Tremblay MÈ. An aging, pathology burden, and glial senescence build-up hypothesis for late onset Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2023 Mar 25;14(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37304-3>.
10. Chen J, Deng JC, Goldstein DR. How aging impacts vaccine efficacy: known molecular and cellular mechanisms and future directions. *Trends Mol Med*. 2022 Dec 1;28(12):1100. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.09.008>.
11. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019 Dec;16(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9>.
12. Weinberger B. Vaccination of older adults: Influenza, pneumococcal disease, herpes zoster, COVID-19 and beyond. *Immunity & Ageing*. 2021 Oct 9;18(1):1–18. <https://doi.org/10.1186/s12979-021-00249-6>.
13. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: A quantitative review. *Vaccine*. 2006 Feb 20;24(8):1159–69. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>.
14. Saade E, Canaday DH, Davidson HE, Han LF, Gravenstein S. Special Considerations for Vaccines and the Elderly. *Vaccinations*. 2019 Jan 1;35–53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55435-0.00003-3>.
15. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: the role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Mar 1;101:87. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.019>.
16. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest*. 2013 Mar 1;123(3):996–1002. <https://doi.org/10.1172/JCI66370>.

17. Monickaraj F, Aravind S, Gokulakrishnan K, Sathishkumar C, Prabu P, Prabu D, et al. Accelerated aging as evidenced by increased telomere shortening and mitochondrial DNA depletion in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jun 13;365(1-2):343-50. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1276-0>.
18. Barbouti A, Vasileiou PVS, Evangelou K, Vlasits KG, Papoudou-Bai A, Gorgoulis VG, et al. Implications of Oxidative Stress and Cellular Senescence in Age-Related Thymus Involution. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;7986071. <https://doi.org/10.1155/2020/7986071>.
19. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>.
20. Kaushik S, Tasset I, Arias E, Pampliega O, Wong E, Martinez-Vicente M, et al. Autophagy and the Hallmarks of Aging. *Ageing Res Rev*. 2021 Dec 1;72:101468. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101468>.
21. Labbadia J, Morimoto RI. The Biology of Proteostasis in Aging and Disease. *Annu Rev Biochem*. 2015 Jun 2;84:435. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955>.
22. Ahmed ASI, Sheng MH, Wasnik S, Baylink DJ, Lau KHW. Effect of aging on stem cells. 2017;7(1):1-10. <https://doi.org/10.5493/wjem.v7.i1.1>.
23. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
24. Villar-Álvarez F, de la Rosa-Carrillo D, Fariñas-Guerrero F, Jiménez-Ruiz CA. Immunosenescence, Immune Fitness and Vaccination Schedule in the Adult Respiratory Patient. *Open Respiratory Archives*. 2022 Jul 1;4(3). <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100181>.
25. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, Krejciowa-Rajaniemi Z, Grawe AP, Gao T, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. 2021 Jul 1;1(7):598. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>.
26. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 May 13;8(1):1-16. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>.
27. Frasca D, Diaz A, Romero M, Garcia D, Blomberg BB. B Cell Immunosenescence. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2020 Oct 6;36:551. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011620-034148>.
28. Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):324-8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000065>.
29. Ghosh K, Capell BC. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. *J Invest Dermatol*. 2016 Nov 1;136(11):2133. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.621>.
30. Correia-Melo C, Hewitt G, Passos JF. Telomeres, oxidative stress and inflammatory factors: partners in cellular senescence?. *Longevity & Healthspan*. 2014 Jan 3(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-1>.
31. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2010 Feb 2;5:99-118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>.
32. Salama R, Sadaie M, Hoare M, Narita M. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev*. 2014 Jan 28(2):99-114. <https://doi.org/10.1101/gad.235184.113>.
33. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019 Oct 31;179(4):813-27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>.
34. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 5 ed. 2005. p. 193-201.
35. Nehlin JO, Jafari A, Tencerova M, Kassem M. Aging and lineage allocation changes of bone marrow skeletal (stromal) stem cells. *Bone*. 2019 Jun 1;123:265-73. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.041>.
36. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, et al. Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2017 Jun 1;20(6):771-784.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.009>.
37. Griffith JF. Age-Related Changes in the Bone Marrow. *Curr Radiol Rep*. 2017 Jun 1;5(6). <https://doi.org/10.1007/s40134-017-0218-8>.
38. Yanes RE, Gustafson CE, Weyand CM, Goronzy JJ. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. *Semin Hematol*. 2017 Jan 1;54(1):33-8. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.10.003>.
39. Ma S, Wang C, Mao X, Hao Y. R Cells dysfunction associated with aging and autoimmune disease. *Front Immunol*. 2019 Feb 27;10(FEB):422305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00318>.
40. Gohazrua M, Butler K, Ambrosi TH, Murphy MP, Chan CKF. Aging of Skeletal Stem Cells. 2022; 4(2), e220006. <https://doi.org/10.20900/agmr20220006>.
41. Yanes RE, Gustafson CE, Weyand CM, Goronzy JJ. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. *Semin Hematol*. 2017 Jan 1;54(1):33-8. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.10.003>.
42. Kaiser FMP, Janowska I, Menafra R, de Gier M, Korzhenevich J, Pico-Knijnenburg I, et al. IL-7 receptor signaling drives human B-cell progenitor differentiation and expansion. *Blood*. 2023 Sep 28;142(13):1113-30. <https://doi.org/10.1182/blood.2023019721>.
43. Hao Y, O'Neill P, Naradikian MS, Scholz JL, Cancro MP. A B-cell subset uniquely responsive to innate stimuli accumulates in aged mice. *Blood*. 2011 Aug; 4118(5):1294-304. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330530>.
44. Rubtsov A V., Rubtsova K, Fischer A, Meehan RT, Gillis JZ, Kappler JW, et al. Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity. *Blood*. 2011 Aug;118(5):1305-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-331462>.
45. Martorana A, Balistreri CR, Bulati M, Buffa S, Azzarello DM, Camarda C, et al. Double negative (CD19+IgG+IgD-CD27-) B lymphocytes: A new insight from telomerase in healthy elderly, in centenarian offspring and in Alzheimer's disease patients. *Immunol Lett*. 2014 Nov 1;162(1):303-9. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.003>.

46. Rezzani R, Franco C, Hardeland R, Rodella LF. Thymus-Pineal Gland Axis: Revisiting Its Role in Human Life and Ageing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Nov 21(22):8806. <https://doi.org/10.3390/ijms21228806>.
47. Liang Z, Dong X, Zhang Z, Zhang Q, Zhao Y. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*. 2022 Aug 21(8):e13671. <https://doi.org/10.1111/ace1.13671>.
48. Chidgey A, Dudakov J, Seach N, Boyd R. Impact of niche aging on thymic regeneration and immune reconstitution. *Semin Immunol*. 2007 Oct 1;19(5):331–40. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.10.006>.
49. Shanley DP, Aw D, Manley NR, Palmer DB. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. *Trends Immunol*. 2009 Jul 1;30(7):374–81. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.001>.
50. Poulin JF, Viswanathan MN, Harris JM, Komanduri K V., Wieder E, Ringuette N, et al. Direct Evidence for Thymic Function in Adult Humans. *Journal of Experimental Medicine*. 1999 Aug;190(4):479–86. <https://doi.org/10.1084/jem.190.4.479>.
51. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee WW, Koetz K, Bryl E, et al. The Influence of Age on T Cell Generation and TCR Diversity. *The Journal of Immunology*. 2005 Jun 1;174(11):7446–52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.7446>.
52. Guo L, Liu X, Su X. The role of TEMRA cell-mediated immune senescence in the development and treatment of HIV disease. *Front Immunol*. 2023 Oct 12;14:1284293. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284293>.
53. Pangrazzi L, Reidla J, Carmona Arana JA, Naismith E, Miggitich C, Meryk A, et al. CD28 and CD57 define four populations with distinct phenotypic properties within human CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2019 Mar 1;50(3):363. <https://doi.org/10.1002/eji.201948362>.
54. Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D, Zhang Y, Chen S, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immunity and Ageing*. 2019 Sep 11;16(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>.
55. Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nature Medicine*. 2017 Jan 6;23(1):18–27. <https://doi.org/10.1038/nm.4241>.
56. Jain A, Sturmlechner I, Weyand CM, Goronzy JJ. Heterogeneity of memory T cells in aging. *Front Immunol*. 2023 Aug 18;14:1250916. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1250916>.
57. Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D, Zhang Y, Chen S, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immunity and Ageing*. 2019 Sep 11;16(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>.
58. Kared H, Martelli S, Ng TP, Pender SLF, Larbi A. CD57 in human natural killer cells and T-lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother*. 2016 Apr 1;65(4):441. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1803-z>.
59. Weng N ping, Akbar AN, Goronzy J. CD28– T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol*. 2009 Jul;30(7):306. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.03.013>.
60. Liu X, Si F, Bagley D, Ma F, Zhang Y, Tao Y, et al. Blockades of effector T cell senescence and exhaustion synergistically enhance antitumor immunity and immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022 Oct 3;10(10):e005020. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005020>.
61. Dey M, Huff WX, Kwon JH, Henriquez M, Fetcko K. The Evolving Role of CD8+CD28– Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 8;20(11):2810. <https://doi.org/10.3390/ijms20112810>.
62. Crespo J, Sun H, Welling TH, Tian Z, Zou W. T cell anergy, exhaustion, senescence and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2013 Apr;25(2):214. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.12.003>.
63. Mondal AM, Horikawa I, Pine SR, Fujita K, Morgan KM, Vera E, et al. p53 isoforms regulate aging- and tumor-associated replicative senescence in T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2013 Dec 21;23(12):5247–57. <https://doi.org/10.1172/JCI70355>.
64. Liu Y, Sanoff HK, Cho H, Burd CE, Torrice C, Ibrahim JG, et al. Expression of p16INK4a in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell*. 2009;8(4):439. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00489.x>.
65. Kim YY, Um JH, Shin DJ, Jeong DJ, Hong Y Bin, Yun J. p53-mediated regulation of mitochondrial dynamics plays a pivotal role in the senescence of various normal cells as well as cancer cells. *FASEB Journal*. 2021 Feb 1;35(2). <https://doi.org/10.1096/fj.202002007R>.
66. Olshansky SJ, Willcox BJ, Demetrius L, Beltrán-Sánchez H. Implausibility of radical life extension in humans in the twenty-first century. *Nature Aging*. 2024 Oct 7;4(11):1635–42. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00702-3>.
67. Zuroff L, Rezk A, Shinoda K, Espinoza DA, Elyahu Y, Zhang B, et al. Immune aging in multiple sclerosis is characterized by abnormal CD4 T cell activation and increased frequencies of cytotoxic CD4 T cells with advancing age. *EBioMedicine*. 2022 Aug 1;82:104179. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104179>.
68. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: the role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Mar 1;101:87. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.019>.
69. Boraschi D, Aguado MT, Dutel C, Goronzy J, Louis J, Grubeck-Loebenstein B, et al. The Gracefully Aging Immune System. *Sci Transl Med*. 2013 May 15;5(185). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005624>.
70. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 May 13;8(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>.