



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Vega-Robledo, Gloria Bertha; Rico-Rosillo, María Guadalupe
Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma
Revista alergia México, vol. 64, núm. 2, 2017, Abril-Junio, pp. 206-219
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v64i2.264

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755083008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Senescence of the immune system and alterations related with asthma

Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma

Gloria Bertha Vega-Robledo,¹ María Guadalupe Rico-Rosillo¹

Abstract

Senescence is an irreversible process by which cells enter to a permanent cell cycle arrest with generalized molecular changes. Senescent cells remain metabolically active and most of them show a secretory phenotype; through its secretion may induce senescence or cancer in other cells. The secretory cells in the so-called transient senescence may participate in embryogenesis, tissue regeneration and immune response. The deleterious changes associated with age affect the immune system members and the immune senescence cause poor response to vaccines and susceptibility to cancer and infections. These latter are a frequent cause of asthma mostly in the elderly, the incidence is increasing in old people, and it may be related with those anatomical, physiological and immune changes caused by age, asthma chronicity and external agents. Comorbidity in the elderly worsens the ailment and hinders diagnosis, therefore, knowledge and handling of these clinical entities must be in control by the physicians responsible of the first level attention to old patients.

Keywords: Senescence; Immunosenescence; Inflammation; Asthma

Este artículo debe citarse como: Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):206-219

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Experimental. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Gloria Bertha Vega-Robledo.
gloriavr@liceaga.facmed.unam.mx

Recibido: 2017-03-14

Aceptado: 017-03-30

Resumen

La senescencia, proceso por el cual la célula entra en un estado de parálisis permanente del ciclo celular, implica cambios moleculares generalizados. Las células senescentes permanecen metabólicamente activas y la mayoría expresa el fenotipo secretor; mediante su secreción inciden en otras células y pueden inducir senescencia o cáncer. Por el contrario, en la llamada senescencia transitoria, las células secretoras pueden participar en la embriogénesis, la regeneración tisular y la respuesta inmune normal. Los cambios deletéreos asociados con la edad afectan a los integrantes del sistema inmune y la inmunosenescencia ocasiona pobre respuesta a vacunas y susceptibilidad a cáncer e infecciones. Estas últimas son causa frecuente de asma, sobre todo en ancianos, en quienes al parecer su incidencia va en aumento, lo que puede estar en relación con los cambios anatómicos, fisiológicos e inmunes ocasionados por la edad, la cronicidad del asma y los factores externos. La comorbilidad en los ancianos agrava el padecimiento y dificulta el diagnóstico, por lo que el conocimiento y manejo de estas entidades clínicas, deben ser del dominio de los médicos responsables de la atención primaria de los adultos mayores.

Palabras clave: Senescencia; Inmunosenescencia; Inflamación; Asma

Abreviaturas y siglas

DAMP, danger associated molecular pattern
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
IGF, insulin like growth factor
LMNA, envoltura nuclear laminina A
MHC, complejo principal de histocompatibilidad
PAMP, pathogen associated molecular pattern

PRR, pattern recognition receptor
PTEN, phosphatase and tensin homolog
ROS, especies reactivas del oxígeno
SASP, senescent-associated secretory phenotype
TNF, factor de necrosis tumoral

Introducción

La senescencia celular o replicativa consiste en un arresto del ciclo celular permanente o estado de parálisis celular irreversible, en el cual las células no proliferan pero el organismo no las elimina, de tal forma que persisten por largos periodos. En el arresto del ciclo celular en senescencia se ha detectado la participación del gen *CDKN2A*, que codifica para las proteínas p16^{INK} y p14/p19^{ARF}.¹ La senescencia implica cambios moleculares generalizados y modificaciones en la homeostasis, que pueden manifestarse como una desregulación funcional sistémica del organismo.

Además de la senescencia replicativa o intrínseca, se puede presentar la inducible o patológica. Numerosos estudios indican que la senescencia que usualmente ocurre después de un número extenso de divisiones celulares también puede aparecer prematuramente como respuesta a estrés psicológico o fisiológico (por ejemplo, oncogenes, daño oxidativo, ADN alterado, etcétera); la senescencia ocurre en

respuesta a una gran variedad de señales extrínsecas o intrínsecas.

Entre los procesos primarios que se inician con el envejecimiento se incluyen:

- Pérdida de la homeostasis de proteínas (proteostasis).
- Inestabilidad genómica.
- Acortamiento de telómeros.
- Alteraciones epigenéticas.

Esta revisión tiene como objetivo mostrar algunos mecanismos y cambios inducidos por la edad, tanto a nivel general como en el sistema inmune y su vinculación con elementos precipitantes de enfermedades como el asma.

Teorías e inductores de senescencia

Varias teorías como la de estrés oxidativo y la de pleiotropía antagónica, además de la que implica la erosión o acortamiento de los telómeros,² han tratado

de explicar el envejecimiento, a lo cual se suma el estudio de varios elementos inductores como exposición a oxidantes, radiación gamma, luz UV, quimioterapia para cáncer (lesiona el ADN), oncogenes (aumento de Ras y mutación de BRAF) y pérdida de supresores de tumores como PTEN (*phosphatase and tensin homolog*).

Además, existen síndromes de envejecimiento prematuro por mutaciones genéticas como el de Hutchinson-Gilford, o progeria,³ en el cual el gen muta para la proteína de envoltura nuclear laminina A (LMNA), y el de Werner o progeria adulta,⁴ con mutación en el gen WRN que codifica para una proteína esencial para la replicación y reparación del ADN. En ambos, los individuos se vuelven senescentes antes de los 15 años.

Estrés oxidativo

Esta teoría trata de asociar los cambios por la edad con niveles elevados de biomoléculas oxidadas capaces de reaccionar con los radicales libres. El estrés oxidativo se define como una alteración en el balance entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y el sistema de defensa de antioxidantes.⁵

Aunque la mayoría de las veces las ROS se relacionan con daño celular, también participan en procesos fisiológicos y de defensa. No obstante, los antioxidantes que las neutralizan disminuyen con la edad, los efectos de los radicales libres se acumulan y el estrés oxidativo crónico afecta a todas las células, en especial a los sistemas reguladores como el nervioso, el endocrino y el inmune. El estrés oxidativo también puede inducir senescencia prematura.

Pleiotropía antagónica

Es una de las principales teorías evolutivas del envejecimiento y considera la posibilidad de que el fenotipo envejecido surja debido a que la fuerza de la selección natural disminuye con la edad. Esto puede permitir la acumulación de mutaciones deletéreas de efecto retardado o procesos seleccionados por sus efectos benéficos en edades tempranas, pero que resultan nocivos en edades avanzadas (pleiotropía antagónica).⁶

Telómeros

Son regiones de ADN no codificante con proteínas asociadas que se conservan en las terminaciones de muchos cromosomas eucarióticos. Impiden la acción de las exonucleasas y fusiones espontáneas entre

los extremos de los cromosomas, protegiendo así el ADN genómico y la estructura de los cromosomas. Experimentan un acortamiento durante cada ciclo de replicación del ADN y han sido propuestos como el “reloj molecular”, ya que determinan el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia replicativa.⁷

Telomerasa

Es un complejo ribonucleoproteico que adiciona ADN o repeticiones teloméricas de *nov*o a los cromosomas. Protege a los telómeros, ya que facilita una respuesta cuando se daña el ADN celular y un mayor potencial de división. Se expresa fuertemente en células madre principalmente embrionarias y células del sistema inmune; en las somáticas tiene poca actividad.⁸

En ausencia de telomerasa, los telómeros se acortan con cada división celular, pierden su protección y activan a supresores de tumores como p53, que induce arresto del ciclo celular y envejecimiento. Este acortamiento se ha asociado también con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad coronaria. En la mayoría de los cánceres avanzados, la telomerasa se reactiva, mantiene a los telómeros largos y regula directamente vías promotoras del cáncer con la posibilidad de que las células tumorales continúen dividiéndose.⁹

La telomerasa es sobreexpresada por andrógenos y estrógenos¹⁰ e inhibida por el cortisol;¹¹ en la senescencia disminuyen los dos primeros y aumenta el cortisol, lo que decrece su actividad.

Telomerasa y sistema inmune

Una respuesta inmune para ser efectiva debe alternar mecanismos de proliferación y muerte celular. Varios estudios indican que la reexpresión de telomerasa es posible en células B somáticas con el fin de mantener el largo de los telómeros y prevenir la senescencia. Así, se ha observado que se produce un alargamiento importante en los telómeros de linfocitos B vírgenes cuando son estimulados por el antígeno,¹² evento en el cual se diferencian en células efectoras, se dividen, experimentan expansión clonal y originan células de memoria. Los procesos anteriores se acompañan de un aumento transitorio de la telomerasa, ya que las células B en reposo muestran poca cantidad.¹³ Al terminar el estímulo, la mayoría de las células efectoras mueren por apoptosis.

Cabe señalar que conforme avanza la edad se agota la telomerasa, los marcadores de senescencia p16^{INK4a} y p14/p19^{ARF} aumentan en las células B y se observan las alteraciones de la senescencia replicativa.

Células senescentes

Después de cierto número de divisiones, los telómeros alcanzan una longitud crítica, las células detienen su proliferación y además, adquieren características morfológicas y funcionales diferentes.¹⁴

En cultivos se ven largas y planas, la mayoría con vacuolas y focos de heterocromatina, poseen moléculas como β -galactosidasa y p16^{INK4a}, útiles como marcadores de senescencia o estrés celular.

Células secretoras

Las células senescentes son establemente viables, permanecen metabólicamente activas y la mayoría pertenece al denominado fenotipo secretor (SASP, *senescent-associated secretory phenotype*).¹⁵ Estas células secretan moléculas que pueden o no ser peligrosas, a través de las cuales influyen en células vecinas y estimulan la eliminación de las células seniles por el sistema inmune innato o, por lo contrario, mantienen o inducen el estado senescente. Se reconoce también su importante participación en la homeostasis celular,¹⁶ como en la embriogénesis o en la reparación tisular.

Estas células son heterogéneas, ya que algunos de sus componentes varían según el tipo celular y la naturaleza de los inductores de la senescencia, si bien otros son altamente conservados. La secreción de citocinas y quimiocinas se conserva mucho entre estas células, lo cual indica que atraer células inmunitarias e inducir inflamación son propiedades de la mayoría. La senescencia puede ocasionar inflamación crónica a través de SASP.

Entre los factores que producen, se encuentran moléculas de señalización solubles: citocinas (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF]), quimiocinas (IL-8, MCP-1) y factores de crecimiento (TGF β , HGP); moléculas insolubles y proteasas (colagenasa, estromelina y algunas involucradas en carcinogénesis como las de serina y la uroquinasa). También producen moléculas derivadas del óxido nítrico y ROS, capaces de promover el envejecimiento y su degeneración tisular, así como la agresividad del cáncer.

Se ha planteado, que el arresto en la replicación podría ayudar a prevenir el cáncer, ya que puede bloquear la proliferación de células cancerosas incipientes.¹⁷ Sin embargo, si las células senescentes adquieren el fenotipo secretor pueden impactar el micro ambiente tisular negativamente, ya que algunas moléculas provenientes de SASP, tienen propiedades pro-tumorigénicas.^{18,19,20}

Células senescentes agudas y crónicas

Las agudas son células senescentes transitorias que pueden existir durante la embriogénesis y en otros procesos antes de la vejez.²¹ El término transitorio no significa que el arresto del ciclo celular sea reversible, sino que las células tienen un propósito transitorio, como en el embrión, en el cual las SASP agudas dirigen su desarrollo, de la misma forma que lo hacen con la reparación, la regeneración tisular y la cicatrización del individuo. Al finalizar su *función transitoria programada*, secretan moléculas inductoras de su propia eliminación, la cual realiza el sistema inmune por caminos efectores diferentes a los del envejecimiento, entre otros, citotoxicidad y apoptosis.

En la vejez, las células senescentes se acumulan, entre otras causas, porque declina la función inmune y, los niveles de p53 requeridos para ocasionar apoptosis. Estas células *senescentes crónicas* pueden actuar en detrimento del organismo por promover disfunción tisular y tumorigénesis mediante el fenotipo SASP.

Senescencia y homeostasis del sistema inmune

Numerosos estudios muestran que, en condiciones normales y como ayudante de sus funciones, el mecanismo de la senescencia, principalmente el dependiente de telómeros, puede ser utilizado por el sistema inmune para regular su respuesta y la homeostasis celular²² durante toda la vida del individuo. El aumento transitorio de la telomerasa durante la activación de los linfocitos B constituye un ejemplo de lo señalado. Otros mecanismos reguladores que involucran a la senescencia se describen a continuación.

En la embriogénesis, grupos de células NK deciduals, conocidas como inductoras de tolerancia y protectoras del embarazo, al ser estimuladas por la molécula del complejo principal de histocompa-

tibilidad (MHC) del trofoblasto se transforman en senescentes. Estas células NKSASP secretan moléculas que regulan la neoangiogénesis para la implantación del embrión.²³

Entre los mecanismos de las células T reguladoras (CD4CD25 FoxP3) para suprimir una respuesta inmune está impedir la proliferación de T mediante la inducción de senescencia en las células T efectoras.²⁴

Para limitar la excesiva fibrosis durante la reparación tisular, los miofibroblastos estimulados por la proteína CCN1²⁵ adquieren características de células senescentes agudas y secretan moléculas que degradan componentes de la matriz extracelular.

Lo anterior pone de manifiesto un efecto positivo de la senescencia celular transitoria en la actividad fisiológica inmunitaria.

Inmunosenescencia

Es el nombre que reciben los cambios deletéreos del sistema inmune asociados con la edad (Figura 1). El envejecimiento se asocia con la declinación en la función del sistema inmune, lo cual origina disminución de la respuesta a vacunas y de su capacidad defensiva, con aumento en el riesgo de infección. Se ve comprometida la cicatrización²⁶ y hay aumento en la incidencia de cáncer y de autoinmunidad. Algunos factores como los genéticos influyen en ello, sin embargo, otros, como el estilo de vida y la nutrición que son modificables, pueden impactar en la progresión de la inmunosenescencia. Cambios inmunológicos similares a los relacionados con la edad se llevan a cabo durante el estrés crónico o la exposición a glucocorticoides.

Inmunidad natural

Neutrófilos

Se altera su apoptosis²⁷ y, aun cuando su capacidad para fagocitar no se modifica, la destrucción de microorganismos fagocitados disminuye,²⁸ así como su reclutamiento y migración, lo cual afecta la cantidad que accede al sitio dañado. Las quimiocinas no se modifican, pero puede alterarse su receptor en el neutrófilo y, consecuentemente, la señalización, lo cual disminuiría su actividad en la inflamación aguda. Los resultados relacionados con su producción de ROS son contradictorios, algunos muestran aumento²⁹ y otros, disminución,³⁰ lo cual podría depender incluso del microorganismo y de la alteración de otros mecanismos, ya que su actividad bactericida sí decrece.

Monocitos

Su actividad fagocítica disminuye, el MHCII y la expresión de las moléculas coestimuladoras B-7 (CD80),³¹ lo que altera su función microbicida, presentadora de antígenos y activadora de los linfocitos T.

Macrófagos y células dendríticas

El número de macrófagos en la médula ósea decrece, así como su actividad fagocítica y microbicida. Asimismo, la cantidad de células de Langerhans en piel y de dendríticas en sangre disminuyen, al igual que su función presentadora de antígenos y consecuentemente, la activación de T. Se reduce su producción de IFN I y III y la capacidad para fagocitar células apoptóticas (eferocitosis).³²

La autofagia clásica es producida por privación de nutrientes y facilita el reciclado de proteínas y organelos dañados. Con la edad va disminuyendo, lo que ocasiona acumulación de mitocondrias no funcionales, producción de ROS, alteración y activación de inflammasoma NLRP3 en macrófagos, con producción de citocinas proinflamatorias: IL-1 β y TNF.³³

PRR

Los PRR (*pattern recognition receptor*) que se expresan en la mayoría de las células y unen moléculas procedentes de patógenos PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) y de células propias dañadas DAMP (*danger associated molecular pattern*) están alterados, lo que disminuye la captura de antígenos. También está afectada la señalización de los PRR para responder a patógenos, daño que repercute en el procesamiento del antígeno y la producción de citocinas. Al respecto, se ha observado la disminución de TLR 1 y de la señalización vía ERK-MAPK.³⁴

NK

El número de estas células aumenta y su citotoxicidad disminuye. Decrece la producción de IFN γ , IL-12 y quimiocinas, así como la expresión del receptor inhibidor NKG2A.³⁵ Aun cuando algunos estudios señalan que no se reduce su habilidad para lisar a células blanco cubiertas de anticuerpos, los ancianos tienen mayor susceptibilidad para desarrollar infecciones virales y cáncer.^{36,37}

NKT

La cantidad de células NKT en los ancianos varía, algunos autores las han encontrado disminuidas³⁸ y

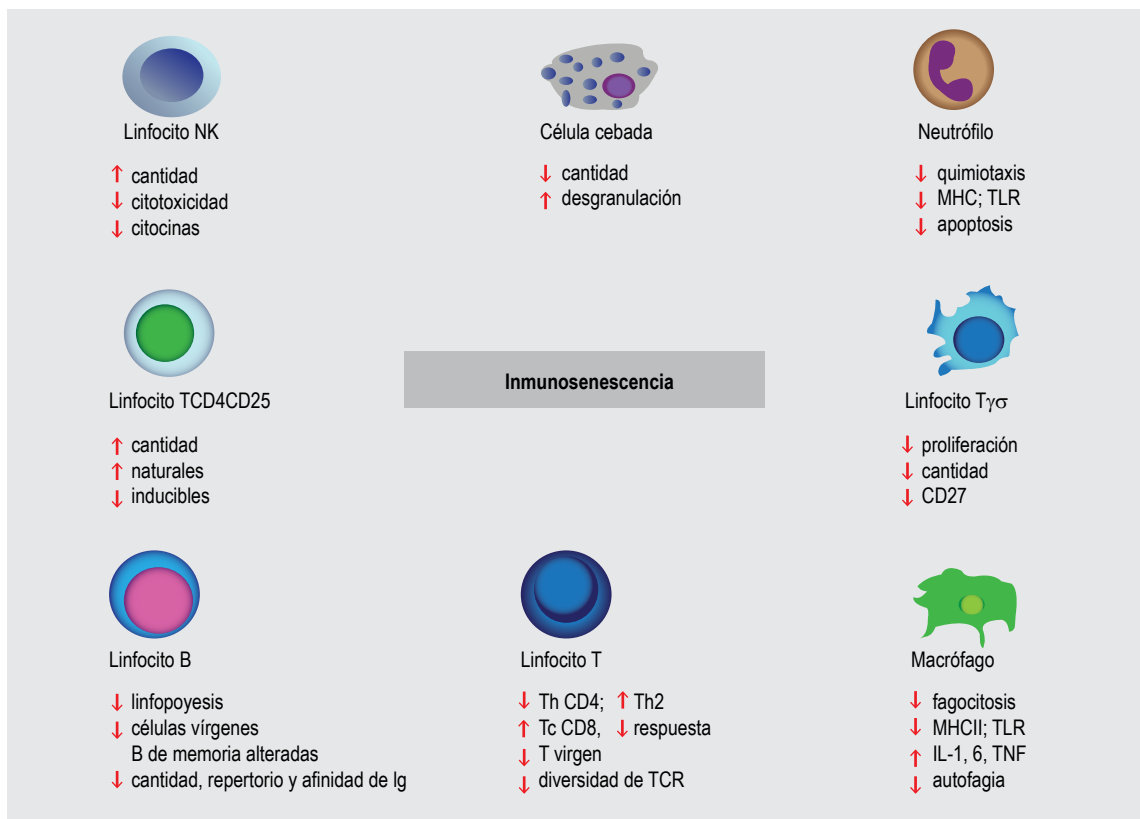


Figura 1. Cambios senescentes en células del sistema inmune

otros aumentadas,³⁹ pero con secreción de citocinas principalmente tipo Th2 (IL-4, IL-13).

Inflamación

Las citocinas proinflamatorias IL6, TNF e IL-8 tienen un papel importante en la inducción de la senescencia celular normal y prematura; el sistema de señalización principalmente involucrado en su regulación es el NFκB.⁴⁰

En la senescencia se presenta una inflamación baja pero sostenida (*inflammaging*) y se ha señalado que el mecanismo por el cual inicia y se mantiene es a través de los reguladores clásicos de la inflamación, incluyendo el factor de transcripción NFκB y c/EBPβ. Sin embargo, a diferencia de la respuesta inflamatoria normal, que se desarrolla agudamente, las SASP responsables de la secreción de citocinas, factores de crecimiento y proteasas se desarrollan lentamente y la inflamación tarda en manifestarse varios días después del arresto celular de la senes-

cencia, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente para este proceso.

Estudios recientes⁴¹ indican que la molécula GATA-4 activa y controla a las SASP, lo que la involucra como una ruta de inflamación. Esta molécula, esencial para el desarrollo del embrión, normalmente se elimina por autofagia, lo cual no sucede en la senescencia, por lo que abunda en esta etapa; a su vez, la expresión ectópica de GATA-4 induce senescencia.

El factor de transcripción GATA-4 se activa como respuesta al daño del ADN y es independiente de P53 y P16, favorece la inflamación por activación de TRAF 31 P2 (*tumor necrosis factor receptor-associated factor interacting protein 2*) y de IL-1A, que activa a NFκB para iniciar y mantener a las SASP. Entre los productos de SASP se encuentran las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e IL-8, cuyos genes son regulados por GATA-4.⁴⁰

La disminución de la autofagia en los macrófagos contribuye con el proceso inflamato-

rio, ya que se activa el inflammasoma, inductor de la producción de citocinas (IL-1, IL-18, IL-33). La inflamación crónica aumenta la activación de los leucocitos, lo que reduce con mayor rapidez el largo de los telómeros y la funcionalidad de la telomerasa. Al respecto, se ha observado asociación inversa entre la longitud de los telómeros y la proteína C reactiva en los adultos mayores.⁴²

La inflamación es tal vez el suceso que más correlaciona con el *síndrome de fragilidad* asociado con la edad.⁴³ Se caracteriza por vulnerabilidad elevada al estrés (emociones, infecciones, trauma, etcétera) relacionada con pérdida de reservas fisiológicas y de tejidos muscular y graso. Tiene mayor relación con la edad biológica que con la cronológica y predispone a infecciones, enfermedades crónicas, impedimento funcional, pérdida de la independencia y muerte.

Timo

Hay degeneración progresiva del timo; aunque su tamaño permanece igual desde la pubertad, cambia internamente: los espacios perivasculares se expanden y se ocupan con tejido conectivo; el epitelio tímico se contrae y el tejido cortical y medular puede transformarse en pequeñas islas rodeadas de tejido adiposo y fibroso.⁴⁴ Lo anterior origina reducción en el número de timocitos y células del estroma, las cuales, además, disminuyen su producción de citocinas, entre otras la de IL-7, esencial para la formación de los linfocitos.

Más aún, se suma el decremento de elementos procedentes del sistema endocrino (factores de crecimiento y hormonas como las sexuales), para los cuales tienen receptores los timocitos.⁴⁵ Así, aun cuando la timopoyesis continúa toda la vida, disminuye conforme aumenta la edad y la involución del timo avanza. La generación de células T por el timo declina aproximadamente 3 % al año hasta los 45 años, en que solo una porción irrelevante de tejido tímico permanece funcional; a los 65 años solo se produce 2 % de la cantidad generada en el neonato. No obstante, el número de células T en la periferia no decrece, lo que sugiere que mecanismos de renovación de T compensan parcialmente la falla tímica,⁴⁶ lo que no sucede con las alteraciones funcionales que presentan estas células.

Inmunidad específica o adquirida

Células T

El número en la periferia no baja, sin embargo, la involución del timo dependiente de la edad se asocia

con actividad de Th menor y se invierte la relación CD4/CD8 por incremento de CD8.⁴⁷ Aumenta el número de las células T de memoria (con telómeros cortos) y disminuyen las T vírgenes (con telómeros largos), lo que decrece la inmunovigilancia y la respuesta de células y citocinas a patógenos nuevos o a vacunas.

La constante activación de los linfocitos resulta en pérdida de la actividad de telomerasa, lo que origina senescencia en linfocitos de memoria. Así, las células T de memoria específicas para Ag se diferencian continuamente hasta alcanzar un estadio final caracterizado por telómeros acortados, aumento de resistencia a la apoptosis,⁴⁷ senescencia replicativa y agotamiento funcional, con la consecuente acumulación de células efectoras disfuncionales y huecos en el repertorio de T contra gérmenes habituales.

En personas mayores de 65 años, el receptor de T (TCR) tiene una menor diversidad,⁴⁸ se alteran las señales de traducción y los receptores de superficie, como el CD8 que aumenta y el CD28 que desaparece^{49,50} y entre cuyas funciones se encuentran adhesión y activación celular, aumento de actividad de telomerasa y apoptosis. En mayores de 80 años se pierde CD28 en 10 % de los linfocitos TCD4 y en 60 % de los TCD8.

La acumulación de estas células (TCD8+CD28-) constituye uno de los cambios más consistentes en este grupo de edad y la pérdida de su receptor origina disminución en la diversidad de receptores, la activación y proliferación del linfocito durante la presentación de un antígeno, así como de la vida media de estas células; además, se genera aumento en la secreción de IL-6 y TNF.⁵¹

Por otra parte, se ha observado que estas células pueden acrecentar su actividad citotóxica, pero también su función reguladora supresora, la cual se ha asociado con disminución en la respuesta a patógenos y vacunas.⁴⁹

Células TCD24CD25

La capacidad timopoyética decrece con la edad, sin embargo, los linfocitos TCD4+ CD25+ FoxP3+, así como los CD8+CD28-CD25+ aumentan en la sangre periférica.^{52,53} Estos últimos mostraron una función similar en jóvenes y ancianos al suprimir la proliferación y producción de citocinas en respuesta a estimulación policlonal de célula T.⁵² De los grupos de TCD4 reguladoras, las naturales (que se originan

en timo), aumentan con la edad y las T reguladoras inducibles (que adquieren FOXP3 en la periferia),⁵⁴ disminuyen. Por otra parte, estudios en animales han mostrado cambio en su función; los linfocitos TCD4 FoxP3 de ratones viejos producen más IL-10 y suprimen a la molécula CD80 (B7-1) en células dendríticas, lo que aumenta la supresión inmune.⁵⁵

Células madre

Las células madre del mesénquima provenientes de ancianos, contrario a lo que sucede con las de jóvenes, no son capaces de diferenciarse *in vitro* a células neuroectodérmicas,⁵⁶ lo que limita la utilización de células autólogas de personas mayores, para reemplazo o regeneración de tejidos, más aún su donación.

La edad no transforma a las células madre hematopoyéticas individualmente, cambia su composición clonal.⁵⁷ La actividad de las células madre disminuye, pero su cantidad aumenta en médula ósea, en la cual cambian los compartimentos medulares: aumenta el mieloide y se reduce el linfoide,⁵⁸ consecuentemente, las enfermedades clonales de células madre mieloides ocurren con mayor frecuencia y con el aumento de la edad son más resistentes al tratamiento.⁵⁹

Algunos mecanismos paracrinos, mediante los cuales las células senescentes SASP pueden producir disfunción celular y del nicho de las células madre, son impedimento de homeostasis celular, inducción de diferenciación celular aberrante, degeneración de la matriz extracelular, estimulación de inflamación tisular estéril, inducción de senescencia de células recién nacidas.⁶⁰

Células B

La disminución del compartimento medular linfoide se refleja en el decremento de la linfopoyesis de B, lo cual reduce el número de linfocitos B vírgenes; los de memoria pueden aumentar, pero están afectados. Aun cuando el número de B secretoras de anticuerpos se incrementa, la respuesta de anticuerpos⁶¹ decrece en cantidad, especificidad y cambio de isotipo. Lo anterior se puede atribuir a defectos en Th y en la señalización por alteraciones del receptor de B y de las moléculas CD40 y B7. Como consecuencia, los ancianos tienen pobre protección contra gérmenes con los cuales no habían tenido contacto y una respuesta muy disminuida a las vacunas.⁶²

Las células B de memoria normales tienen en la superficie Ig con cambio de isotipo: G, A o E y el marcador CD27. Al disminuir este marcador en los ancianos, aumentan las células CD27– (poblaciones B de memoria exhaustas con una mayor producción de citocinas), las cuales contribuyen con la inflamación basal típica de ellos;⁶³ esto aumenta el riesgo de inflamación y disfunción endotelial, función vascular alterada y enfermedades (como las cardiopulmonares).

Citocinas

La activación de las citocinas, principalmente las proinflamatorias y sus receptores, es requerida para el inicio de la senescencia, mientras que su desactivación puede frenar el proceso.

La secreción de IL-6 predomina en células senescentes (epiteliales, queratinocitos, monocitos, fibroblastos, TCD8). Los fibroblastos sobreexpresan también IL-1, GM-CSF, IL-8, MCP1, MCP2, MCP3 y MCP4, así como los factores de crecimiento tipo insulina (IGF, *insulin like growth factor*) y sus proteínas unidoras.

Las citocinas IL-1, IL-6 e IL-8, al interactuar con su receptor CXCR2, generan sobreexpresión de los factores de transcripción C/EBP β y NF κ B, que se sobreautorregulan en células senescentes e inducen la producción de estas citocinas.⁶⁴ Al respecto, otros autores han señalado que las citocinas IL-6 e IL-8 y sus receptores son requeridos en la senescencia replicativa inducida por oncogenes como BRAF.⁶⁵

En esta etapa, el incremento en las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF contribuye al estado inflamatorio crónico del anciano.⁶³

Por otra parte, se ha visto que las principales integrantes del tipo Th1, las citocinas IL-2 e IFN γ se encuentran en menor cantidad, lo cual disminuye la activación de los linfocitos y de los macrófagos. Estudios al respecto han mostrado que los genes para estas dos moléculas tienen alteraciones en la metilación del ADN durante el envejecimiento⁶⁶ y que su producción decrece;⁶⁷ Sucede lo contrario con las citocinas tipo Th2, ya que aumenta la cantidad de IL-4, IL-10 e IL-13.^{67,68} Todo ello orienta hacia el predominio de una respuesta de citocinas tipo Th2, a lo que se suman resultados de estudios realizados en personas nonagenarias, quienes mostraron una cantidad mayor de células Th2, secretoras de IL-4, IL-10 e IL-13.^{69,70}

La respuesta de citocinas tipo Th2 tiene una relación estrecha con la respuesta inmune humoral, pero en condiciones adversas también con las reacciones de hipersensibilidad tipo I o alérgicas.

Alergia y asma

El predominio de la respuesta de citocinas tipo Th2 sugeriría una asociación con procesos alérgicos en la vejez, los cuales podrían verse acrecentados por el daño que presentan los ancianos en la integridad de las barreras como la piel y los epitelios, lo cual favorece la entrada de gérmenes y de alérgenos inductores de la respuesta Th2.

Acorde con lo anterior, en los ancianos se ha observado mayor predisposición a presentar reacciones en piel y cuero cabelludo con productos de uso cotidiano como jabón, champú, crema, perfume, etcétera; así como síntomas gastrointestinales por alergia a alimentos previamente tolerados. A su vez, el paso de elementos inhalados a las vías aéreas y su interacción con células del sistema inmune explica la gran susceptibilidad a estímulos infecciosos o por contaminantes y su relación con la exacerbación de la enfermedad respiratoria en los adultos mayores.

A pesar de lo anterior, la incidencia de alergia en los ancianos se ha estimado entre 5 y 10 %, ⁷¹ por lo que existe la posibilidad de que esta cifra sea menor a la real debido a que no siempre los ancianos acuden a un servicio médico, ya sea porque consideran que los síntomas no lo ameritan o porque los familiares minimizan su importancia o los atribuyen a la edad.

La presencia de asma en personas con edad superior a los 65 años está aumentando y se asocia con mayor mortalidad que en niños y adultos jóvenes, aunque en ellos la incidencia sea mayor. ⁷²

A lo señalado contribuyen importantemente los cambios por la edad, en los constituyentes del tórax (sarcopenia, debilidad muscular, alteración de las estructuras óseas) y de los integrantes del aparato respiratorio (inflamación basal, daño epitelial y pulmonar). ^{73,74} Al detrimento por senescencia se suma el deterioro anatomofuncional del epitelio como barrera (uniones celulares dañadas, actividad antioxidante disminuida e inmunidad innata alterada) y de la función pulmonar (capacidad ventilatoria), preexistentes en un individuo asmático crónico, ya que en la mayoría el asma tiene su inicio en edades tempranas.

Debido a los cambios señalados, las infecciones ocurren con mayor frecuencia en los ancianos y

las virales constituyen una de las principales causas de exacerbación del asma, ⁷⁵ a lo que se suman otros elementos desencadenantes de asma alérgica y no alérgica como pólenes, antiinflamatorios, humo del cigarro, cambios de temperatura, contaminación o irritantes en aerosol.

Varios estudios han demostrado que la IgE sérica total en individuos no alérgicos disminuye con la edad, ^{76,77} pero la relación entre la IgE total y la enfermedad alérgica persiste en los ancianos. Al respecto se ha informado que presentan con mayor frecuencia rinitis y asma cuando las cifras de este anticuerpo se encuentran elevadas. ⁷⁸

En un estudio realizado en ancianos asmáticos con síntomas respiratorios crónicos e hiperrespuesta de vías aéreas, los eosinófilos aumentaron en la circulación. ⁷⁹ Sin embargo, su función al parecer está alterada, de acuerdo con resultados obtenidos en ancianos con asma, cuyos eosinófilos al ser estimulados con IL-5 mostraron disminución en la degranulación. ⁸⁰ No obstante, en muestras bronquiales provenientes de estas personas durante la exacerbación del asma se encontraron eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, así como mediadores inflamatorios.

Algunos autores han señalado que en los ancianos sanos o con asma controlada, la distribución celular en las vías aéreas cambia y se caracteriza por aumento de neutrófilos y disminución de macrófagos. ^{81,82}

Los pacientes ancianos asmáticos están subdiagnosticados y deficientemente tratados, porque algunos síntomas (sibilancias, disnea, tos) del asma alérgica o no alérgica pueden confundirse con los presentes en otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad, y en las cuales se deben buscar datos que permitan hacer un diagnóstico diferencial. Al respecto, se pueden presentar síntomas como tos y disnea exacerbada con el esfuerzo o nocturna (ortopnea) por congestión cardiaca/pulmonar secundaria a daño o insuficiencia del corazón, que se puede acompañar de otras manifestaciones como edema periférico, estertores y anomalías cardíacas. Hay que tener en mente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuya etiología puede ser diferente (bronquiectasias, neumopatía laboral, fibrosis pulmonar, senescencia y, con mayor frecuencia, tabaquismo), pero puede coexistir con el asma.

En el diagnóstico diferencial con el asma debemos considerar también las siguientes entidades

clínicas: obstrucción mecánica por tumor de las vías aéreas, disfunción o parálisis de cuerda vocal —en la cual puede haber sibilancias, respiración corta y tos seca (en ambas entidades mala respuesta a broncodilatadores)—, apnea obstructiva del sueño y obesidad, que frecuentemente se asocian.

Es vital que los médicos conozcan los efectos secundarios de los medicamentos, ya que algunos, como los bloqueadores β no selectivos utilizados para hipertensión arterial o enfermedad coronaria, pueden producir espasmo del músculo liso bronquial. De igual manera, las soluciones oftálmicas para el glaucoma pueden inducir episodios de asma.^{83,84,85}

Tanto el diagnóstico del asma, principalmente cuando inicia en edades avanzadas, como el tratamiento de la enfermedad en ellos, constituyen un reto. El diagnóstico se puede confundir con algunas entidades clínicas que prevalecen en el anciano y puede ser difícil realizar estudios como la espirometría, que pueden arrojar resultados falsos o de difícil interpretación, ya que además de la capacidad pulmonar, la función y fuerza de las estructuras torácicas están afectadas.

El tratamiento, para ser exitoso debe instituirse tomando en cuenta las limitaciones del paciente. El médico debe cerciorarse que el anciano pueda utilizar los medicamentos, principalmente los in-

halados, o que para ello va a ser asistido por un familiar. La incapacidad de un paciente para obtener el beneficio total que el uso correcto de un inhalador otorga, plantea como alternativa el empleo de nebulizaciones, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

La comorbilidad en los ancianos agrava el asma y dificulta el diagnóstico, por lo que el conocimiento y manejo de estas entidades clínicas deben ser del dominio de los médicos responsables de la atención primaria de los adultos mayores, para que con destreza elaboren el diagnóstico correcto y establezcan un tratamiento eficaz y oportuno.

Conclusiones

La senescencia genera cambios moleculares y celulares que repercuten en la homeostasis del organismo y consecuentemente en la salud del individuo, con una pobre respuesta a vacunas y susceptibilidad a cáncer e infecciones.

Los daños generados en los integrantes del sistema inmune, asociados con el deterioro anatómico-fisiológico por la edad y enfermedades crónicas, entre ellas el asma, originan un estado inflamatorio crónico con complicaciones y exacerbaciones de difícil control, que constituyen un reto para el médico y una amenaza latente para la vida del anciano.

Referencias

1. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, et al. INK4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1299-1307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI22475>
2. Deursen I. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014;509(7501):439-446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13193>
3. Prokocimer M, Barkan R, Gruenbaum Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Aging Cell*. 2013;12(4):533-543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/accel.12070>
4. Swajari V, Nakamura A. Speeding up the clock. The past, present and future of progeria. *Dev Growth Differ*. 2016;58(1):116-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dgd.12251>
5. Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. The role of oxidative stress in the aging process. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1121-1128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2010.94>
6. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398-411. DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/2406060>
7. Opesko P, Shay J. Telomere-associated aging disorders. *Aging Res Rev*. 2017;33:52-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.05.009>
8. Greider CW. Molecular biology Wnt regulates TERT-putting the horse before the cart. *Science*. 2012;336(6088):1519-1520. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1223785>
9. Akincilar S, Unal B, Tergaonkar V. Reactivation of telomerase in cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(8):1659-1670. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-016-2146-9>

10. Lin Y, Uemura H, Fujinami K, Hosaka M, Harada M, Kubota Y. Telomerase activity in primary prostate cancer. *J Urol.* 1997;157(3):1161-1165. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65160-7)
11. Choi J, Fauze SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav Immun.* 2008;22(4):600-605. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.004>
12. Weng NP, Hathcock KS, Hode RJ. Regulation of telomere length and telomerase in T and B cells a mechanism for maintaining replicative potential. *Immunity.* 1998;9(2):151-157. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80597-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80597-X)
13. Norrback K, Dahlenborg K, Carlsson R, Roos G. Telomerase activation in normal B lymphocytes and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1996;88(1):222-229. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/88/1/222>
14. Davalos AR, Coppé JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(2):273-283. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-010-9220-9>
15. Rodier F. Detection of the senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Methods Mol Biol.* 2013;96:165-173.
16. Ohtani N, Hara E. Roles and mechanisms of cellular senescence in regulation of tissue. *Cancer Sci.* 2013;104(5):525-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cas.12118>
17. Adams PD, Sedivy JM. Cellular senescence and tumor suppression. London: Springer; 2010.
18. Kulman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(2):81-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2560>
19. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Krtolica A, Beauséjour CM, Parrinello S, et al. A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen. *PLoS ONE.* 2010;5(2):e9188. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009188>
20. Campisi J. Aging, cellular senescence and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685-705. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
21. Muñoz-Espin D, Canamero M, Marauer A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell.* 2013;155(5):1104-1118. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.019>
22. Chou P, Effros RB. T cell replicative senescence in human aging. *Curr Pharm Des.* 2013;19(9):1680-1698. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612811319090016>
23. Rajapopalan S, Lee E, DuPrie M, Long EO. TNFR-associated factor 6 and TGF β activated kinase 1 control signals for a senescence response by an endosomal NK receptor. *J Immunol.* 2004;162(2):714-721. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1302384>
24. Ye J, Huang X, Hsueh E, Zhang Q, Ma C, Zhang Y, et al. Human regulatory T cells induce T-lymphocyte senescence. *Blood.* 2012;120(10):2021-2031. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-416040>
25. Jun JI, Lau LF. The matricellular protein Ccn1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol.* 2010;12(7):676-685. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2070>
26. Heffner KL. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):95-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.005>
27. Fülöp T Jr, Fouquet C, Allaire P, Perrin N, Lacombe G, Stankova J, et al. Changes in apoptosis of human polymorphonuclear granulocytes with aging. *Mech Ageing Dev.* 1997; 96(1-3):15-34.
28. Corberand J, Nguyen F, Laharrague P, Fontanilles AM, Gleyzes B, Gyrard E, et al. Polymorphonuclear functions and aging in humans. *J Am Geriatr Soc.* 1981;29(9):391-397. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1981.tb02376.x>
29. Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Panda A, Katz K, Sambhara E. Innate immunity in aging impact on macrophage function. *Aging Cell.* 2004;3(4):161-167.
30. Fülöp T Jr, Fons G, Worum I, Paragh G, Leövey A. Age related variations of some polymorphonuclear leukocyte functions. *Mech Ageing Dev.* 1985;19:1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00102.x>

31. van-Duin D, Allore H, Mohanty S, Ginter S, Newman FK, Belshe RB, et al. Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults. *J Infect Dis.* 2007;195(11):1590-1597. DOI: <https://doi.org/10.1086/516788>
32. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol.* 2007;42(5):421-426. doi: 10.1016/j.exger.2006.11.007
33. Chuang SY, Lin Ch, Fang JY. Natural compounds and aging: between autophagy and inflammasome. *Biomed Res Int.* 2014; 10 pages. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/297293>
34. Nyugen J, Agrawal S, Gollapudi S, Gupta S. Impaired function of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans. *J Clin Immunol.* 2010;30(6):806-813. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9448-8>
35. Hazeldine J, Lord J. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev.* 2013;12(4):1069-1078. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.04.00336>.
36. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Lowe SW, Raulet DH. P-53 dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor elimination by natural killer cells. *J Exp Med.* 213;210(10):2057-2069. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.2013078337>.
37. Iannello A, Raulet DH. Immunosurveillance of senescent cancer cells by natural killer cells. *Oncoimmunology.* 2014;3:e27616. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/onci.27616>
38. De-la-Rosa O, Tarazona R, Casado JG, Alonso C, Belén Ostos, Peña J, et al. Vα24(+) NKT cells are decreased in elderly humans. *Exp Gerontol.* 2002;37:213-217. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00186-3](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00186-3)
39. Mahbub S, Brubaker A, Kovaks EJ. Aging of the innate immune system an update. *Curr Immunol Rev.* 2011;7(1):104-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157339511794474181>
40. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NFκB signaling in the induction of the senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Cell Signal.* 2012;24(4):835-845. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.12.006>
41. Kang C, Xu Q, Martin TD, Li MZ, Demaria M, Aron L, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA-4. *Science.* 2015;349(6255):aaa5612. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa5612>
42. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular diseases in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(1):14-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj346>
43. Lang S, Xue Q, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older woman. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(6):864-871. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01186.x>
44. Gruver AL, Hudson LL, Sempowsky GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):144-156. DOI: 10.1002/path.2104
45. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals role of growth hormone in modulating thymocyte migration. *Exp Physiol.* 2007;92(5):813-817. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2007.038422>
46. Mackall C, Bare CV, Granger LA, Sharrow SO, Titus JA, Gress RE. Thymic-independent T cell regeneration occurs via antigen-driven expansion of peripheral T cells resulting in a repertoire that is limited in diversity and prone to skewing. *J Immunol.* 1996;156(12):4609-4616.
47. Effros RB. Replicative senescence of CD8T cells: Effect on human ageing. *Exp Gerontol.* 2004;39(4):517-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2003.09.024>
48. 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. *J Immunol* 2005;174(119):7446-7452.
49. Weng N, Akbar A, Goronzy J. CD28- T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol.* 2009;30(7):306-312. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2009.03.013>
50. Fullop T, Le Page A, Fortin C, Witkowski JM, Dupuis G, Larbi A. Cellular signaling in the aging immune system. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:105-111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2014.05.007>

51. Effross RB, Dagarag M, Spaulding C, Man J. The role of CD8+ T cell replicative senescence in human aging. *Immunol Rev.* 2005;205:147-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00259.x>
52. Simone R, Zicca A, Saverino D. The frequency of regulatory CD3+, CD8+, CD28-, CD25+ T lymphocytes in human peripheral blood increases with age. *J Leukoc Biol.* 2008;84(6):1454-1461. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0907627>
53. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged host and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol.* 2008;181(3):1835-1848. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.1835>
54. Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, Weyand CM. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. *Gerontology.* 2014;60(2):130-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000355303>
55. Gark SK, Delaney C, Toubai T, Ghosh A, Reddy P, Banerjee R, et al. Aging is associated with increased regulatory T-cell function. *Aging Cell.* 2014;13(3):441-448. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ace.12191>
56. Herman A, List C, Habisch HJ, Vukicevic V, Ehrhart-Bornstein M, Brenner R. Age-dependent neuroectodermal differentiation capacity of human mesenchymal stromal cells: limitations for autologous cell replacement strategies. *Cytotherapy.* 2010;12(1):17-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14653240903313941>
57. Cho RH, Sieburg HB, Muller-Sieburg CE. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood.* 2008;111(12):5553-5561. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-123547>
58. Pang WW, Price EA, Sahoo D, Beerman I, Maloney WJ, Rossi DJ, et al. Human bone marrow hematopoietic stem cell are increased in frequency and myeloid-based with age. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(50):2012-2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1116110108>
59. Lichtman M, Rowe J. The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid diseases. *Semin Oncol.* 2004;31(2):185-197. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.12.029>
60. van-Deursen J. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13193>
61. Weiskoff D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22(11):1041-1050. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>
62. Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):430-435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9501-7>
63. Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Wu YC, Candore G, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cell in elderly. *Biogerontology.* 2011;12(5):473-483. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-011-9353-4>
64. Bartek J, Hodny Z, Lukas J. Cytokine loops driving senescence. *Nat Cell Biol.* 2008;10(8):887-889. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb0808-887>
65. Kuilman T, Michaloglou Ch, Vredeveld L, Douma S, van-Doorn R, Desmet CJ, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008;133(6):1019-1031. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.039>
66. Fernández-Morera J, Calvanese V, Rodríguez-Rodere S, Menéndez-Torre E, Fraga MF. Epigenetic regulation of the immune system in health and disease. *Tissue Antigens.* 2010;76(6):431-439. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01587.x>
67. Rink L, Cakmann I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 1998;102(2-3):199-209.
68. Ongrády J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing.* 2010;7:7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4933-7-7>
69. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis.* 2000;182 Suppl 1:S62-S68. DOI: 10.1086/315916
70. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1452S-1452S.
71. Mathur S. Allergy and asthma in the elderly. *Sem Resp Crit Care Med.* 2010;31(5):587-595. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265899>

72. Tsai C, Lee W, Hanania N, Camargo CA Jr. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1252-1258.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.061>
73. Meyer K, Rosenthal N, Soergel P, Peterson K. Neutrophils and low-grade inflammation in the seemingly normal aging human lung. *Mech Ageing Dev.* 1998;104(2):169-181. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(98\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00065-7)
74. Holgate ST. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: The bronchial epithelium as a mayor disease target. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):587-590.
75. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J.* 1993;307(6910):982-986. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1679193/>
76. Delespesse G, De Maubege J, Kennes B, Nicaise R, Govaerts A. IgE mediated hypersensitivity in ageing. *Clin Exp Allergy.* 1977;7(2):155-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1977.tb01436.x>
77. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C, et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):675-682.
78. King M, Bukantz S, Phillips S, Mohapatra SS, Tamulis T, Lockey RF. Serum total IgE an specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus*, but not eosinophil cationic protein, are more likely to be elevated in elderly asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25(5):321-325.
79. Annema J, Sparrow D, O'Connor G, Rijcken B, Koëter GH, Postma DS, et al. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men. The normative aging study. *Eur Respir J.* 1995;8:62-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08010062>
80. Mathur S, Schwantes E Jarjour NN, Busse WW. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. *Chest.* 2008;133(2):412-419. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2114>
81. Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest.* 2004;126(6):1811-1814. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1811>
82. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1163-1165. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.015>
83. Busse P, Kilaru K. Complexitus of diagnosis and treatment of allergic respiratory disease in the elderly. *Drug Aging.* 2009;26(1):1-22.
84. Al-Alawi, Hassan T, Chotermall S. Advances in the diagnosis and management of asthma in older adults. *Am J Med.* 2014;127:370-378. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/0002512-200926010-00001>