

Imunossenescência

Immunosenescence

Rosana C. Agondi¹, Luiz V. Rizzo², Jorge Kalil³, Myrthes T. Barros⁴

Resumo

Objetivo: Revisar as principais alterações do sistema imunológico que ocorrem com o envelhecimento.

Fontes dos dados: O método adotado foi a revisão narrativa da literatura. Foram analisados 33 artigos originais e de revisão indexados nos bancos de dados MEDLINE e LILACS de janeiro de 2000 a junho 2012.

Síntese dos dados: A imunossenescência é definida como um estado de função imunológica desregulada, nos idosos, que contribui para o aumento da suscetibilidade a infecções, câncer e autoimunidade, e redução da resposta vacinal. O processo de envelhecimento afeta ambos os ramos da imunidade, embora a imunidade inata pareça estar mais bem preservada. A capacidade de renovação das células do sistema imunológico, a partir das células-tronco hematopoéticas, diminui com a idade. As alterações nos precursores dos linfócitos B levam à diminuição do número de células maduras que deixam a medula óssea, enquanto a involução tímica leva a alterações substanciais no compartimento de células T. A imunossenescência caracteriza-se por um estado inflamatório crônico, denominado "*inflamm-aging*". Algumas associações entre infecção crônica viral e o envelhecimento são descritas, como por exemplo, a infecção crônica pelo CMV. A persistência viral no hospedeiro imunocompetente modula o sistema imunológico e dados científicos mostram que a infecção pelo CMV pode acelerar o envelhecimento do sistema imunológico e levar à inflamação crônica subclínica.

Conclusões: É importante considerar que todo indivíduo acima de 60 anos tem seu sistema imunológico sob suspeita e deve ser tratado de modo a minimizar as intervenções que possam comprometer ainda mais as funções efetoras/reguladoras da resposta imune.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(5):169-76: Imunidade inata, imunidade adaptativa, citomegalovírus, inflamação, imunossenescência.

Abstract

Objective: To review the main changes of the immune system that occur with aging.

Sources: The research method adopted was the narrative review of literature. A total of 33 original and review articles indexed in MEDLINE and LILACS from January 2000 to June 2012 were analysed.

Data summary: The immunosenescence is defined as a state of dysregulated immune function in elderly, which contributes to increased susceptibility to infections, cancer and autoimmunity, and poor vaccine response. The aging process affects both arms of the immune system, however, innate immunity appears to be better preserved. The renewal capacity of immune cells, from hematopoietic stem cells decreases with age. Changes in the precursors of B lymphocytes lead to a decrease in the number of mature B cells leaving the bone marrow while thymic involution related to aging leads to substantial changes in the T cell compartment. Immunosenescence is characterized by a chronic inflammatory state, known as "*Inflamm-aging*." Some association between chronic infection with virus and aging are reported in the literature, for example, chronic infection with CMV. The viral persistence in immunocompetent host modulates the immune system and scientific data show that chronic infection with CMV may accelerate the aging of the immune system and lead to subclinical chronic inflammation.

Conclusions: It is important to consider that all individuals over age 60 have their immune system under suspicion and must be treated to minimize interventions that might further compromise the effector functions/ regulating of immune response.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(5):169-76: Innate immunity, adaptive immunity, cytomegalovirus, inflamm-aging, immunosenescence.

Introdução

O envelhecimento, antes considerado um acontecimento raro, hoje faz parte da realidade da maioria das sociedades. O mundo está envelhecendo. No Brasil, estima-se que existam, atualmente, cerca de 17,6 milhões de idosos¹.

O envelhecimento pode ser compreendido como um processo natural, de diminuição progressiva da reserva funcional do organismo – senescência – que, em condições normais, provoca apenas limitações. No entanto, condições de so-

1. Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutorado em Alergia e Imunopatologia pela FMUSP.
2. Diretor Superintendente do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo.
3. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
4. Médica Supervisora do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutorado em Microbiologia e Imunologia pela UNIFESP.

Artigo submetido em 02.04.2012, aceito em 14.09.2012.

brecarga, como por exemplo, doenças, acidentes e estresse emocional podem ocasionar uma condição patológica que requeira assistência – senilidade. Cabe ressaltar que certas alterações decorrentes do processo de senescência podem ter seus efeitos minimizados pela assimilação de um estilo de vida mais ativo¹.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define pessoa idosa como aquela de 60 anos de idade ou mais, para os países em desenvolvimento^{2,3}. Na população idosa brasileira, 57% são mulheres e 43% homens².

Durante o século XX, a expectativa de vida ao nascimento aumentou cerca de 30 anos nos países desenvolvidos, inicialmente devido à redução nas mortalidades infantil e materna e, posteriormente, ao declínio na mortalidade de indivíduos na meia-idade e nos idosos. No entanto, a ascensão rápida do número de idosos vem sendo acompanhada por um aumento do número de doenças crônicas relacionadas à idade, pois os idosos são menos resistentes às agressões ambientais e patológicas, assim como às infecções nosocomiais ou adquiridas na comunidade do que os jovens⁴⁻⁶. A expectativa de vida em 1940 era de 40,5 anos; em 2008, de 73 anos; e em 2050 será de 81,3 anos, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁷.

A principal função do sistema imunológico é a de combater os agentes infecciosos e eliminar células malignas. Esta tarefa desafiadora é efetuada por dois mecanismos de defesa que interagem intimamente, definidos como imunidade inata e imunidade adaptativa⁸. O sistema imunológico constitui um sistema dinâmico altamente dependente do poder de regeneração das células precursoras hematopoiéticas e cuja homeostase sofre ameaças constantes⁹.

Alterações progressivas ocorrem com a idade, atingindo em particular a imunidade adaptativa, que é regida por mecanismos complexos que pressionam o sistema imunológico para a procura do equilíbrio entre a manutenção da homeostase e a adaptação às agressões externas. O envelhecimento imunológico, portanto, abrange tanto a experiência, adquirida pelo contato com diversos antígenos, assim como o armazenamento, mantido pela memória imunológica. Conseqüentemente, a principal manifestação clínica do envelhecimento imunológico é o aumento da susceptibilidade às infecções, sejam elas novas, crônicas ou latentes⁹.

Denomina-se imunossenescência o envelhecimento imunológico que está associado ao progressivo declínio da função imunológica e conseqüente aumento da suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e câncer, além de redução da resposta vacinal. Esse declínio está associado às alterações que podem ocorrer em qualquer etapa do desenvolvimento da resposta imune. Trata-se de um processo complexo multifatorial que envolve várias reorganizações e mudanças no desenvolvimento regulatório, além de mudanças nas funções efetoras do sistema imunológico, caracterizado por ser mais do que simplesmente um declínio unidirecional de todas as funções^{4,10-12} (Figura 1).

A imunossenescência afeta diferentes tipos celulares na medula óssea, o timo, os linfócitos maduros presentes no sangue periférico e nos órgãos linfoides secundários, além dos elementos do sistema imunológico inato. Este consiste

principalmente de monócitos, células *natural killer* (NK), e células dendríticas (DCs), enquanto o adaptativo é representado por linfócitos B e T. Geralmente, o processo de envelhecimento afeta ambos os ramos do sistema imunológico. No entanto, a imunidade inata parece estar mais bem preservada, enquanto as alterações na imunidade adaptativa são mais graves¹¹.

De fato, o envelhecimento é acompanhado por um estado de inflamação crônica de baixo grau (*inflamm-aging*), demonstrado pelo aumento em duas a quatro vezes dos níveis séricos de mediadores inflamatórios que são considerados marcadores preditivos da mortalidade, independentemente da morbidade pré-existente⁵.

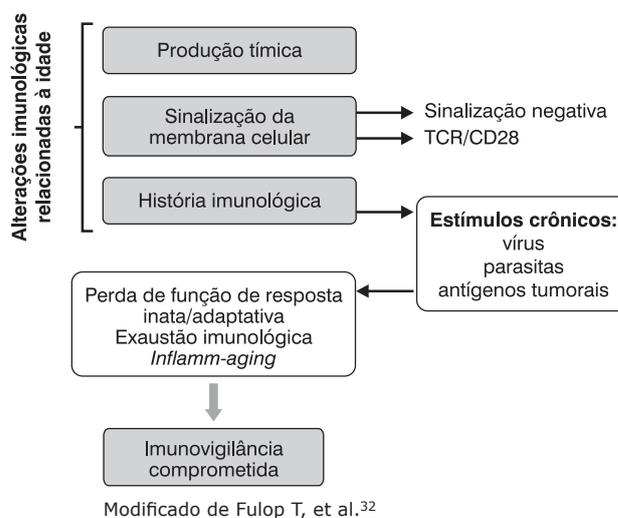


Figura 1 - Imunovigilância comprometida no envelhecimento

Métodos

Revisão narrativa na qual os artigos foram selecionados através da pesquisa MedLine e LILACS utilizando-se a palavra *Immunosenescence* no período de 2000 a 2012. Aproximadamente 40% deles constituem artigos de revisão, sendo selecionados aqueles com estudos na área de Imunologia geral, básica e clínica. Foram excluídos os artigos com foco especificamente sobre doenças na imunossenescência.

Além desta pesquisa, foram coletados dados epidemiológicos no *site* do Ministério da Saúde do Governo Federal do Brasil (portalsaude.saude.gov.br)².

Discussão

Alterações do compartimento de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras linfoides

As células do sistema imunológico são derivadas das células-tronco hematopoiéticas (HSCs) que proliferam e originam as linhagens linfóide e mieloide¹³. A capacidade geral para renovação dessas células-tronco, assim como a quantidade total de tecido hematopoiético na medula óssea, diminuem com a idade¹¹.

As alterações dos nichos e na produção hormonal podem influenciar a autorrenovação e os compartimentos das linhagens das células-tronco hematopoéticas. A habilidade destas células-tronco proliferarem se correlaciona inversamente com a idade, possivelmente como resultado do encurtamento da telomerase. As alterações relacionadas à idade não afetam os progenitores eritroides e mieloides¹¹. Com o envelhecimento, existe um desvio para progenitores mieloides à custa de progenitores linfoides¹³.

Alterações na imunidade inata

O sistema imunológico é uma rede complexa e integrada de células e órgãos linfoides, consistindo-se de dois componentes que interagem e atuam em conjunto para combater os patógenos. O sistema imunológico inato, em contato com os patógenos, atua de maneira rápida e não-específica. Em contraste, a atividade do sistema imunológico adaptativo é mais tardia, embora apresentando a vantagem da especificidade e da memória de longa duração¹⁴.

É importante notar que ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, mostram alterações relacionadas à idade que parecem ser cruciais para o envelhecimento saudável e a sobrevivência¹⁵.

O sistema imunológico inato é composto de uma rede de células incluindo neutrófilos, células (NK) e *natural killer* T (NKT), fagócitos e DCs. Estas células medeiam as interações precoces contra os patógenos¹³. A imunossenescência da resposta inata apresenta uma complexidade considerável, havendo evidências cumulativas de que as alterações decorrentes do envelhecimento dos seus componentes constituam a base da suscetibilidade aumentada dos idosos a doenças infecciosas^{13,15} (Tabela 1).

As células polimorfonucleares (PMNs) neutrofílicas são as peças-chave do sistema imunológico inato¹⁶. Os neutrófilos constituem a defesa imune primária contra infecções por bactérias e fungos, desenvolvendo mecanismos microbicidas que incluem a geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, além da liberação de enzimas proteolíticas e peptídeos microbicidas dos grânulos citoplasmáticos presentes nestas células¹³.

Várias etapas da resposta dos PMNs são afetadas pelo envelhecimento humano normal, incluindo as funções tradicionais de fagocitose e *burst* oxidativo. Estas alterações resultam não somente na redução da capacidade de eliminar bactérias e fungos, como também inibem a interação entre PMNs e a resposta imune adaptativa¹⁶.

Não existe uma redução do número dos neutrófilos com o envelhecimento e nem tão pouco a perda da capacidade de resposta com neutrofilia frente a uma infecção¹³. Em contraste, com o envelhecimento os neutrófilos humanos demonstram uma redução da sua atividade, apresentando alteração na maioria das etapas da sua função microbicida. Neste contexto, a quimiotaxia está reduzida nos idosos, sendo que esta alteração pode afetar o tempo dispensado pelo neutrófilo para alcançar o sítio de infecção, facilitando assim a divisão e proliferação bacteriana¹³. Estes dados estão de acordo com observações de que os neutrófilos que envelhecem *in vitro* mostram redução da fagocitose e da geração de superóxidos antes de entrar em apoptose¹³.

As células NK compreendem cerca de 5-20% das células mononucleares no sangue periférico e baço, sendo identificadas pela expressão de CD56 e CD16 (FCγRIII) na ausência de CD3. Existem dois subtipos distintos de células NK caracterizados pela densidade de expressão de CD56.

Tabela 1 - Alterações relacionadas ao envelhecimento na imunidade inata

População celular	Alteração com o envelhecimento
Neutrófilos	↓ oxigênio reativo ↑ apoptose
Células dendríticas	↓ estímulo de LB ↓ DC plasmocitoide
Macrófagos	↓ oxigênio reativo ↓ nitrogênio reativo intermediário ↑ PgE ₂ ↓ IL-6
Células NK	↑ número de NK ↓ atividade antitumoral
Células NKT	↑ número de NKT

LB = linfócito B, DC = célula dendrítica, NK = célula *natural killer*, NKT = célula *natural killer* T. Adaptado de Plackett J, et al.¹⁸.

Mais de 90% das células NK pertencem ao subtipo CD56^{dim}, com baixa expressão de CD56 e alta expressão de CD16 e têm como principal função a citotoxicidade natural. A outra subpopulação é caracterizada por alta expressão de CD56 e expressão baixa ou negativa de CD16 e por isso é chamada de CD56^{bright} e é a maior responsável pela produção de citocinas¹⁷.

Os números absolutos de células NK aumentam com a idade, refletindo um aumento nas células CD56^{dim} (e menor de CD56^{bright}). Entretanto, as quimiocinas como RANTES, MIP-1 α e IL-8 produzidas pela célula NK ativada estão diminuídas¹³.

Em particular, a alta citotoxicidade das células NK está associada ao envelhecimento saudável e à longevidade, enquanto a baixa citotoxicidade é encontrada em associação com aumento de morbidade e mortalidade. Outras funções das células NK, como a secreção de quimiocinas ou interferon-gama (IFN- γ) em resposta ao IL-2, estão também diminuídas nos idosos^{15,18}.

Os monócitos originam-se dos progenitores das células-tronco mieloides e se diferenciam em DCs e macrófagos com funções especializadas conforme o tecido em que estejam localizados^{19,20}.

Os monócitos representam um componente móvel da resposta imune inata, localizados no baço e sangue periférico, que respondem ao estímulo inflamatório diferenciando-se nas células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e DCs. O número absoluto de monócitos aumenta com a idade, contrastando com a diminuição da função dos macrófagos, particularmente no contexto da ativação de receptores *toll-like* (TLRs)¹³.

Até o momento, 13 TLRs diferentes foram identificados nos mamíferos, sendo que destes 10 são funcionais nos humanos¹³. O reconhecimento dos componentes microbianos pelos TLRs ativa as vias de transdução de sinais nas células e culmina na elaboração de resposta de citocinas pró-inflamatórias e ativação de IFN tipo I que, por sua vez, moldam a resposta imune adaptativa¹³.

Em geral, os estudos mostram que parece existir uma desregulação associada à idade na função de TLRs, que resulta em ativação inapropriada e diminuição da sinalização celular. A associação entre estas alterações e o risco e o prognóstico de doenças infecciosas e a resposta à vacinação ainda é objeto de controvérsia.

Os estudos proporcionam evidências para ambos, aumento e diminuição da resposta imune, no contexto da imunossenescência. As razões para esta discrepância, em parte, podem refletir métodos experimentais diferentes e heterogeneidade das populações estudadas¹³.

As DCs são as principais células apresentadoras de antígenos da resposta imune e são responsáveis pelo início da resposta imune adaptativa²¹. Com a habilidade de interagir com os linfócitos T e B e sua localização difusa, elas são um componente vital do sistema imunológico inato. As DCs foliculares são essenciais para a formação de células produtoras de anticorpos nos centros germinativos dos órgãos linfoides secundários e na subsequente geração de anticorpos¹⁸.

As DCs mantêm a capacidade de apresentação antígeno durante o envelhecimento saudável, embora em idosos doentes mostrem alterações na expressão de moléculas coestimulatórias¹⁵. Além disso, o envelhecimento está associado à redução no número de DCs derivadas de precursores mieloides, que têm um fenótipo mais maduro e uma diminuição na habilidade de produzir IL-12 com a idade²¹. A diminuição no fator de crescimento GM-CSF nos idosos poderia resultar em menor proliferação de DCs¹⁸. Outras funções, como macropinocitose, endocitose, resposta a quimiocinas e secreção de citocinas estão diminuídas, provavelmente como consequência da diminuição da ativação celular via quinase-fosfoinositide-3²¹.

O processo de envelhecimento é controlado por uma variedade de funções de defesa contra situações de estresse, que agem como um mecanismo anti-envelhecimento. Os fatores de estresse são diversos e incluem diferentes agentes: físicos (radiação ultravioleta), químicos (produtos do metabolismo, como radicais livres de oxigênio) e biológicos (vírus e bactérias). A eficiência deste mecanismo de defesa, que inclui enzimas de reparo de DNA, antioxidantes, proteínas de choque térmico e outras proteínas do estresse, é geneticamente controlada²². A redução na capacidade de defesa contra estes fatores de estresse e o aumento progressivo concomitante no *status* inflamatório contribuem para um estímulo contínuo do sistema imunológico, sendo denominado de *inflamm-aging*, que é a principal característica do processo de envelhecimento²².

Alterações na imunidade adaptativa

A atividade do sistema imunológico adaptativo está relacionada à resposta imune mediada por anticorpos produzidos pelos linfócitos B e por células (linfócitos T).

Os linfócitos B são gerados na medula óssea na ausência de antígeno específico. Seu desenvolvimento é regulado fortemente por sinais orquestrados de receptores de citocinas, receptor de célula pré-B e receptor de LB (BCR). A sinalização por citocinas, como a interleucina (IL)-7, é essencial nesta fase de passagem dos progenitores linfocíticos para linfócitos²³. Os compartimentos dos LBs e LTs também são afetados pelo envelhecimento (Tabela 2).

Em relação aos LBs, a qualidade da resposta dos anticorpos é substancialmente prejudicada. Até recentemente, a causa mais provável de falência dos LBs era considerada a falta de auxílio pelas células T, durante um mecanismo T-dependente. A involução do timo é bem conhecida juntamente com o declínio funcional das células T com a idade. No entanto, existem funções T-independentes das células B, tais como as respostas a polissacarídeos que são cruciais para proteção antimicrobiana, que também parecem se alterar com o envelhecimento²⁴.

Com o envelhecimento, as células do estroma da medula óssea têm uma redução de sua capacidade de manter a expansão de LBs devido à diminuição da produção de IL-7. Como consequência, ocorre redução da recombinação V-DJ do gene das imunoglobulinas com bloqueio da passagem de linfócito pré-B para pré-B²⁵.

Tabela 2 - Alterações relacionadas ao envelhecimento na imunidade adquirida

Tipo celular	Aumento	Diminuição
Linfócito T	Células de memória e efetoras Expansão de clones de células efetoras Citocinas pró-inflamatórias	LT <i>naïve</i> Diversidade de repertório Expressão de moléculas coestimulatórias (CD28, CD27, CD40L)
Linfócito B	Autoanticorpos	Geração de precursores LB <i>naïve</i> Diversidade de repertório Expressão de moléculas coestimulatórias (CD27, CD40) Afinidade de anticorpo Mudança de isotipo

LT = linfócito T, LB = linfócito B.
Adaptado de Weiskopf D, et al.¹¹.

Os LBs de idosos são estimulados menos eficazmente pelas células dendríticas foliculares do que os LBs dos jovens, sugerindo uma perda da sua função, como resultado da diminuição de expressão de moléculas coestimulatórias, como CD40 ou CD27 (LT CD4⁺ expressa menos CD40L e produz menos IL-2)²⁶.

Nos idosos observa-se alterações quanto ao número e ao repertório dos linfócitos B. A diminuição nos níveis de IgM e IgD na superfície celular sugere uma mudança do compartimento de LB *naïve* (CD27⁻) para o compartimento de LB de memória (CD27⁺)²⁴.

A perda de LBs *naïve* representa a marca da imunossenescência. A qualidade da reposta imune humoral vai declinando progressivamente caracterizando-se por respostas de anticorpos reduzidas, diminuição da produção de anticorpos de alta afinidade e, consequentemente, por um aumento significativo de anergia no idoso²⁵.

Os progenitores de LBs sofrem maturação e diferenciação nos tecidos linfoides secundários, como baço e linfonodos. Estes órgãos proporcionam uma estrutura altamente organizada para que LTs e LBs interajam entre si e com células apresentadoras de antígenos¹⁵. Nos idosos, a redução da celularidade de linfócitos no córtex, o encolhimento dos centros germinativos e o aumento paralelo do tecido adiposo nos tecidos linfoides secundários indicam uma diminuição na habilidade de proporcionar o ambiente próprio para que ocorram as reações imunes. Isto resulta na perda de LBs *naïve* e aumento dos LBs de memória, comprometendo a capacidade de resposta a novos antígenos²⁵.

As células de memória produzidas precocemente na vida se mantêm normais. De fato, as células B de memória podem ser mantidas por um longo período de tempo²⁵. O envelhecimento está associado ao desvio do perfil de citocinas de Th1 para Th2 em resposta ao estímulo imunológico. A superprodução de citocinas Th2 poderia aumentar a incidência das doenças autoimunes mediadas por LBs devido ao aumento da produção de anticorpos autorreativos. A porcentagem de

LBs foliculares *naïve* declina e os LB de memória maduros com vida longa aumentam incluindo os subtipos poli ou autorreativos²⁵.

A maturação e a produção de LTs ocorrem no timo. No córtex ocorre o desenvolvimento dos LTs maduros a partir dos LTs imaturos, sob influência de diversos fatores de crescimento, como por exemplo, a IL-7. A medula tímica não é um sítio de maturação, sendo que durante a diferenciação os LTs migram do córtex para a medula a partir de onde partem para a periferia¹⁹. A morfologia e o tamanho do timo se alteram dinamicamente, iniciando-se durante ou após a puberdade e se tornam quase completas ao final da sexta década de vida^{11,28}, com perda progressiva e involução e substituição por espaço perivascular e proliferação de adipócitos¹⁹.

As alterações complexas que ocorrem no sistema imunológico dos idosos são devidas a eventos intrínsecos, como a diminuição no tamanho e função do timo e extrínsecos, como os fatores ambientais, principalmente a exposição a vários patógenos ao longo da vida. Os efeitos combinados destes fatores intrínsecos e extrínsecos levam às principais alterações na função imune com o envelhecimento, que estão implicadas nos efeitos deletérios dos patógenos e no desenvolvimento de câncer nos idosos¹⁴.

Interessantemente, embora não exista uma diminuição do número total de linfócitos, a representação proporcional das várias populações celulares, particularmente no compartimento de LTs, está muito alterada. A população de LTs *naïve* que deixam o timo declina progressivamente com o envelhecimento, enquanto a proporção dos vários tipos de LTs de memória aumenta. No *pool* de LTs de memória, existe uma alteração notável do fenótipo e da função da população CD8⁺ com proporções aumentadas de células com características de senescência replicativa (relacionada à telomerase)¹⁴. Neste contexto, o encurtamento dos telômeros devido à diminuição da telomerase parece ser o relógio molecular do envelhecimento²⁸.

Estudos mostraram que a contagem absoluta de células CD4⁺ e CD8⁺ sofre declínio, principalmente devido à perda de LTs *naive*, e que as expansões oligoclonais, principalmente as relacionadas aos linfócitos T CD8⁺ de memória, emergem⁹.

Os linfócitos T humanos são capazes de sofrer um número limitado de replicações, após o qual eles cessam a divisão, alcançando um estado terminal que é a senescência replicativa. É importante notar que este estágio não implica em perda de viabilidade celular. No caso de linfócitos CD8⁺, a senescência replicativa está associada à resistência à apoptose, ou seja, pelo aumento da expressão de proteínas antiapoptóticas e consequente diminuição da morte celular¹⁴.

Um efeito proeminente que acompanha o envelhecimento é a alteração no padrão de produção de citocinas. A secreção de citocinas pelos LTs é essencial para a comunicação célula-célula e a função imune eficiente¹⁴. Linfócitos T em cultura *in vitro* apresentam maior produção de duas citocinas pró-inflamatórias, TNF- α and IL-6, que aumenta progressivamente à medida que as células atingem a imunossenescência, sendo que estas duas citocinas estão associadas à fragilidade no idoso. Uma segunda alteração importante é a diminuição da secreção da citocina anti-viral IFN- γ pelas células CD8⁺, que está envolvida com a função citotóxica dessa população celular¹⁴.

Uma das alterações mais significativas associadas à senescência replicativa de LTs, em cultura de células, é a perda completa e irreversível da expressão da principal molécula de sinalização, o CD28. Este correceptor estimulatório é um componente integrante da sinapse imunobiológica e está envolvido numa variedade de funções de LT, incluindo ativação, proliferação e estabilização dos níveis de RNA mensageiro de várias citocinas¹⁴. As moléculas CD28 estão expressas em mais de 90% dos linfócitos TCD4⁺ e em 50% dos linfócitos TCD8⁺ em humanos¹⁹.

A ausência de expressão de CD28 não é acompanhada da diminuição de marcadores de superfície de LT específico, de memória e de adesão celular. Esta característica importante de expansão progressiva de células CD28⁻ de ambas as populações, CD4⁺ e CD8⁺, alcança um pico no indivíduo extremamente idoso²⁹. Em paralelo com a perda da expressão de CD28, os linfócitos TCD8⁺ perdem a habilidade para ativar a telomerase. A perda da atividade de telomerase em paralelo com a perda de expressão de CD28 sugere uma possível ligação entre CD28 e a ativação daquela enzima, que leva a um encurtamento progressivo do telômetro e diminuição da divisão celular¹⁴.

A perda de uma clara demarcação morfológica entre o córtex e a medula, ao lado da uma expressão reduzida de moléculas MHC classe II, constituem características adicionais de senescência do timo⁸. Embora a involução tímica acelere o envelhecimento imunológico, não constitui um marcador típico da imunossenescência, uma vez que o timo não será mais necessário quando o compartimento periférico de linfócitos T estiver semeado por células T *naive*⁹.

A involução tímica pode também levar à diminuição da liberação de linfócitos T regulatórios (Treg). A supressão de

Treg aparece após os 50 anos de idade e pode contribuir para fenômenos relacionados ao envelhecimento, como o aumento da inflamação e da autoimunidade¹¹.

Para avaliar a função de células T CD8⁺ foram estudadas as subpopulações de CD8⁺ *naive*, de memória e efetoras em indivíduos entre 25 e 100 anos²⁹. Em particular, os autores mostraram que as células produtoras de citocinas tipo I (IL-2, IFN- γ , TNF- α) aumentaram significativamente com o envelhecimento nas subpopulações CD8⁺, enquanto um aumento marcante de células produtoras de citocinas do tipo II (IL-4, IL-6, IL-10) foi observado somente nas células de memória. Estas observações reforçam a hipótese de que o envelhecimento esteja associado a um *status* pró-inflamatório crônico, caracterizado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) e de fatores solúveis de inflamação, como fatores associados à morbidade e à mortalidade nos idosos²⁹.

Inflamação

Uma resposta inflamatória é iniciada em resposta ao trauma ou à infecção, através de um infiltrado celular localizado. As células ativadas, como macrófagos e monócitos, liberam citocinas como TNF- α e IL-6 que atuam como mediadores moleculares e são responsáveis pela progressão para uma resposta sistêmica abrangendo múltiplos órgãos³⁰.

Os leucócitos de indivíduos idosos produzem TNF- α em maior concentração, após indução com lipopolissacarídeos (LPS), quando comparados com os leucócitos de indivíduos jovens³¹.

Provavelmente, os idosos mantêm um estado inflamatório de baixo grau e uma das causas mais importantes para o seu desenvolvimento seja a estimulação antigênica crônica. A fonte de antígenos pode ser exógena, como com CMV, mas incluindo também as bactérias e outros vírus, ou endógena como as macromoléculas pós-translacional-modificadas, como o DNA ou as proteínas que podem ser modificadas por oxidação e glicosilação. Tais moléculas alteradas podem estimular a resposta imune inata, particularmente macrófagos via TLRs, contribuindo assim para manter este estado pró-inflamatório³².

Assim, um processo inflamatório crônico de baixo grau acompanha o envelhecimento e este pode ser o custo para a manutenção da vigilância imunológica contra patógenos persistentes ou estressores endógenos, como células cancerosas³².

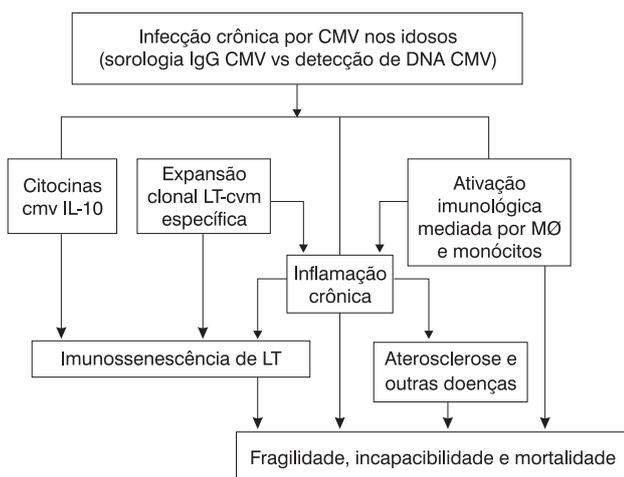
Exposição antigênica crônica: papel do citomegalovírus humano

Os LTs são essenciais para controle da replicação viral, impedindo sua disseminação e desencadeamento de doença. Existem numerosos patógenos humanos que persistem após a infecção primária, mas a família de patógenos que está mais ligada à expansão de LTs nos idosos é a *herpesviridae*, sendo os principais, herpes simples (HSV), Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV)^{11,27}.

O CMV é um herpes vírus geneticamente estável e universal que infecta de 60 a 100% da população humana

e que estabelece uma longa permanência no hospedeiro. As infecções primárias e a latência normalmente ocorrem assintomaticamente em hospedeiros imunocompetentes. Apesar da frequente reativação do CMV latente nos idosos, muitos destes geralmente mantêm uma imunovigilância ao CMV e, portanto, não apresentam sintomas clínicos. A longa persistência viral no hospedeiro imunocompetente modula o sistema imunológico e dados científicos mostram que a infecção crônica por CMV pode acelerar o envelhecimento do sistema imunológico e pode levar a níveis altos de inflamação subclínica crônica^{11,27}.

A constatação de que a infecção pelo CMV atua em conjunto com a involução do timo para acelerar o envelhecimento se apoia sobre provas reunidas acumuladas ao longo dos últimos anos (Figura 2). Uma das características mais marcantes do envelhecimento imunológico é a mudança na distribuição dos subtipos de LTs com um declínio na população de LT *naïve* e um aumento nos LTs efetores. Em particular, no compartimento CD8⁺, os LTs diferenciados CD45RA⁺ CD8⁺ CD28⁻ acumulam com a idade⁹.



CMV = citomegalovírus, LT = linfócito T, MØ = macrófago.
Modificado de Leng S. JAGS 2011;59:2363-5.

Figura 2 - Hipótese da associação da infecção crônica pelo CMV e a imunossenescência de linfócitos

Conclusões

Nos idosos, muitas alterações em ambos os tipos de imunidade, inata e adaptativa, têm sido descritas. Essas alterações são geralmente consideradas como uma deterioração da imunidade, que é denominada imunossenescência. Este processo é caracterizado por um estado inflamatório crônico (*inflamm-aging*)^{24,33}. Além disso, a imunidade inata parece estar mais bem preservada em relação à adaptativa¹¹.

Assim, imunossenescência é responsável pelo aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas, assim como pela origem dos mecanismos biológicos responsáveis pelas doenças inflamatórias relacionadas à idade. Uma melhor compreensão da imunossenescência e o desenvolvimento de novas estratégias para combatê-la são essenciais, não apenas para estratégias antienvhecimento com o objetivo de rejuvenescimento, mas, mais importante, com o objetivo de prolongar a vida saudável pela prevenção de doenças infecciosas e, assim, melhorar a qualidade de vida nos últimos anos²⁴.

Uma estratégia de prevenção da imunossenescência seria o estímulo direto ou a substituição dos tímocitos e seus precursores. As tentativas mais recentes visam melhorar e reparar o microambiente tímico, pois este compartimento constitui o fator para a restauração da timopoiese eficaz. Abordagens hormonais, tais como o uso de reguladores positivos, como hormônio de crescimento (GH) que influencia o tamanho do timo, ou a remoção de órgãos reguladores negativos através de bloqueio androgênico, têm mostrado benefícios claros para acelerar a timopoiese nas investigações pré-clínicas⁸.

Referências

1. bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abca19. Ministério da Saúde 2007. Acessado em 2012.
2. Portal da saúde – www.saude.gov.br – Saúde do Idoso. Ministério da Saúde. Acessado em 2012.
3. www.saudeidoso.iciict.fiocruz.br/index.php?pag=polit. Ministério da Saúde 2007. Acessado em 2012.
4. Ewers I, Rizzo LV, Kalil Filho J. Imunologia e envelhecimento. *Einstein* 2008;6(Supl 1):S13-20.
5. Candore G, Caruso C, Colonna-Romano G. Inflammation, genetic background and longevity. *Biogerontol* 2010;11:565-73.
6. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659-66.
7. www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia – 2009. Acessado em 2012.
8. Holländer GA, Krenger W, Blazar BR. Emerging strategies to boost thymic function. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:443-53.
9. Le Saux S, Weyand CM, Goronzy JJ. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging. *Ann NY Acad Sci* 2012;1247:69-82.
10. Ademokun A, Wu Y-C, Dunn-Walters D. The ageing B cell population: Composition and function. *Biogerontol* 2010;11:125-37.
11. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009;22:1041-50.
12. Castle SC. Clinical Relevance of Age-Related Immune Dysfunction. *Clin Inf Dis* 2000;31:578-85.
13. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2010;22:507-13.
14. Effros RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress. *Exp Gerontol* 2011;46:135-40.
15. Ostan R, Bucci L, Capri M, Salvioli S, Scurti M, Pini E, et al. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation* 2008;15:224-40.
16. Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils. *ScientificWorldJournal*; 2010;10:145-60.

17. Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect *Blood* 2002;100:1935-47.
18. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol* 2004;76:291-9.
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology* 6th edition, Elsevier 2007.
20. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009;30:325-33.
21. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiol* 2008;23:64-74.
22. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000;908:244-54.
23. Carsetti R, Plebani A, Ugazio AG, Bellanti JA. B Lymphocytes and immunoglobulins. *Immunology IV*, Washington, DC: I Care Press; 2012. p. 163-208.
24. Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, Dunn-Walters D, Kipling D, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing* 2009;6:10(p. 1-4).
25. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing* 2010;7:7(p. 1-14).
26. Aydar Y, Balogh P, Tew JG, Szakal AK. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand mediated repair of co-stimulation. *Eur J Immunol* 2002;32:2817-26.
27. Lang A, Brien JD, Messaoudi I, Nikolich-Zugich J. Age-related dysregulation of CD8+ T cell memory specific for a persistent virus is independent of viral replication. *J Immunol* 2008;180:4848-57.
28. Bulati M, Pellicano M, Vasto S, Colonna-Romano G. Understanding ageing: Biomedical and bioengineering approaches, the immunologic view. *Immun Ageing* 2008;5:9.
29. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol* 2008;43:61-5.
30. Jenny NS. Inflammation in aging: cause, effect, or both? *Discover Med* 2012;13:451-73.
31. Tonet AC, Nóbrega OT. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. *Rev bras geriatr gerontol* 2008;11:259-73.
32. Fulop T, Larbi A, Kotb R, de Angelis F, Pawelec G. Aging, immunity, and cancer. *Discover Med* 2011;11:537-50.
33. Gomez CR, Nomellini V, Douglas E, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 2008;43:718-28.

Correspondência:

Rosana Câmara Agondi
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 8º andar - bloco 3
CEP 05403-000 - São Paulo - SP
Fone/fax: (11) 2661.6225
E-mail: ragondi@gmail.com