



INMUNOSCESENCIA Y EFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Autores: Zeina Zein Castillo¹, Nairyn Fajardo Girón², Walfrido Manso Moreno³

¹ Estudiante de Segundo año de medicina, ² Estudiante de segundo año de Medicina,

³ Estudiante de segundo año de Medicina.

Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.

e-mail: zeinitazein2003@gmail.com.

RESUMEN

Introducción: el conocimiento de la inmunosenescencia resulta muy valioso para los estudiantes de las ciencias médicas. **Objetivo:** se realizó una revisión bibliográfica en el período de febrero a mayo del 2023 con el objetivo de describir los efectos del envejecimiento sobre el sistema inmunitario, teniendo en cuenta sus afectaciones sobre la inmunidad innata y adaptativa, así como en los órganos linfoides y su papel en la inflamación. **Material y método:** Consultamos bases de datos principales como: Scielo, Medicgraphic, La Referencia, Pubmed, Medline y artículos originales revisados por pares, para la obtención de 55 referentes, entre ellas 8 en español y 47 en inglés. **Conclusiones:** se destacó la inmunosenescencia como un estado fisiológico del organismo que compromete ambas inmunidades y órganos linfoides, pero también se puede contrarrestar.

PALABRAS CLAVE: Inmunosenescencia, envejecimiento, inflamación, innata, adaptativa.

Abstract

Introduction: knowledge of immunosenescence is very valuable for students of medical sciences. **Objective:** a bibliographic review was carried out in the period from February to May 2023 with the objective of describing the effects of aging on the immune system, taking into account its effects on innate and adaptative immunity as well on the lymphoid organs and their role on inflammation. **Material and method:** we consulted main databases such as: Scielo, Medicgraphic, La Referencia, Pubmed, Medline and originals peer-reviewed articles, to obtain 55 references among them 8 in spanish and 47 in english. **Conclutions:** Immunosenescence was highlighted as a



physiological state of the organism that compromises both immunities and lymphoid organs but also can be counteracted.

KEY WORDS: immunosenescence, aging, inflammation, innate, adaptative.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 50 años el número de individuos mayores de 65 años se ha multiplicado en todo el mundo. Cuba exhibe una de las poblaciones más envejecidas de América Latina y se espera que para el año 2030 la población mayor de 60 años podría alcanzar el 60%.¹ El envejecimiento se relaciona con cambios en ambas ramas del sistema inmune, innata y adquirida. Los cambios en el sistema inmune relacionados con la edad se han denominado inmunosenescencia.²

La existencia en esta etapa de vida de un entorno inflamatorio caracterizado por inflamación crónica de bajo grado, conocido por su nombre en inglés como inflamaging. Esta afecta prácticamente todos los componentes del sistema inmune, sin embargo, los cambios más descritos corresponden con la disminución de las células T vírgenes y el incremento de las células T de memoria caracterizadas por la pérdida de marcadores de superficie como el CD28, estos cambios en esencia son atribuidos a la involución del timo². Se observa además una disminución en el número de células B y un aumento relativo de células asesinas naturales por lo que el conteo global de linfocitos no varía. Durante la senescencia se deterioran las barreras físicas del organismo, cambian los patrones de secreción de algunas citoquinas y la curación de heridas se ve altamente comprometida.³ Aunque en las últimas décadas las investigaciones y avances científicos sobre la inmunosenescencia han tomado mayor auge; todavía son insuficientes los escritos o artículos que resumen los aspectos actualizados sobre el tema, además resultan limitados en idioma español. Lo anterior revela la necesidad de continuar realizando investigaciones sobre el tema que beneficien a los estudiantes de pregrado cuyo dominio de la materia es aún incipiente. Se considera necesario realizar esta revisión bibliográfica para que otros estudiantes y todos los demás lectores tengan acceso en español a toda la información que logramos recopilar a lo largo de esta.



OBJETIVO

Describir los efectos del envejecimiento sobre el sistema inmunitario.

DESARROLLO

Senescencia del sistema inmune: El término inmunosenescencia se utiliza a menudo para describir cambios colectivos que se observan dentro del sistema inmunológico con la edad. Este término se ha ganado una reputación negativa en la literatura durante las últimas décadas debido a su asociación con una mayor susceptibilidad a infecciones, cáncer, demencia, entre otras enfermedades.^{4 5} Las alteraciones en el comportamiento dependiente de la edad de las células T, las natural killer (NK), las células B y los macrófagos se han amplificado en el estudio de la inmunosenescencia.⁶ Si bien se asocia este fenómeno con la edad cronológica, su desarrollo en los individuos es sensible a las señales ambientales así como el historial inmunológico y de infecciones, por lo tanto es necesario considerar ambas influencias para apreciar la inmunosenescencia que se observa en individuos de la misma edad.⁷

Inmunidad adaptativa: Entre los diferentes tipos de células inmunitarias, el linfocito T en el envejecimiento ha sido el más meticulosamente caracterizado e incluye la pérdida de capacidad proliferativa con ciclos de replicación progresiva que aceleran la erosión telomérica y acumulación del daño en el ADN. Las células T senescentes definidas por su pérdida de capacidad replicativa, muestran la expresión regulada a la baja de CD27 y CD28 y pueden distinguirse por la expresión elevada de CD57, KLRG-1, Tim-3 y CD45RA.⁸ Estas células son productoras prolíficas de IL-6, IL-8, TNF, interferón gamma, IL-10 y TGF beta, pero no pueden proliferar de manera efectiva cuando se estimulan.⁹ Además de estas propiedades intrínsecas las células T senescentes también se pueden describir a nivel sistémico, este es el resultado de una pérdida progresiva de la capacidad de renovación de los linfocitos a través de la involución tímica o la reducción de la hematopoyesis con la edad.¹⁰ Estos últimos mecanismos impiden la renovación de células vírgenes y contribuyen a un compartimiento de células T en el que predominan menos clones de células T diferenciadas tardíamente. Se ha podido demostrar también que las células T vírgenes definidas por la expresión de CD27 y CD45RA son disfuncionales con la edad.^{11 12} Quedando plasmado que durante el envejecimiento esto se debe a la pureza



de las células T ingenuas que se aislaron en esos estudios, ya que estudios recientes demostraron que las células T ingenuas siguen siendo funcionales en cambio las células T de memoria son disfuncionales^{13 14 15 16}. Con respecto a las células B también se han descrito una disminución asociada con la edad en la diversidad clonal, la eficiencia de la respuesta de anticuerpos y la frecuencia d células B ingenuas y totales en sangre periférica.¹⁷

Inmunidad innata: Las células inmunes innatas nos ha permitido ampliar el uso de este término para describir las adaptaciones funcionales en macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células NK con el envejecimiento.¹⁸ Los macrófagos y los neutrófilos de los ancianos exhiben capacidades disminuidas para la fagocitosis y la quimiotaxis.^{19 20} Con la edad las células Nk muestran una pérdida de capacidad proliferativa, citotoxicidad y productividad de citoquinas y quimioquinas.²¹

Vacunación e inmunosenescencia: A menudo se ha observado una reducción de la eficacia de las vacunas y muchas personas se lo atribuyen a la inmunosenescencia.²² Sin embargo estudios recientes han sugerido que la reducción de la eficacia de la vacuna no se limita a las personas de edad avanzada, pues personas con obesidad y algunos jóvenes han demostrado el poco impacto en algunas vacunas.²³ En los anciano estudios han demostrado que el estrés la mala alimentación y la demencia tienen un impacto en los efectos de la vacunación. Por otro lado parece posible aumentar la eficacia de las vacunas en los ancianos ya que los estudios con inhibidores de diana de rapamicina (mTOR) como los análogos de la rapamicina pudieron aumentar levemente la eficacia de las vacunas en ancianos.^{24 25} La metformina, un fármaco propuesto para combatir el envejecimiento también se incluyó en un ensayo clínico para evaluar su potencial para aumenta la eficacia de las vacunas en los ancianos.²⁶

La inmunosenescencia puede depender no solo de la edad.: Otros factores además de la edad cronológica podrían determinar el nivel de senescencia del sistema inmune especialmente para las células T que son propensas a la proliferación. Si bien algunos aspectos de la inmunosenescencia pueden relacionarse con la edad, la evidencia sugiere fuertemente que las respuestas a los factores estresantes (infecciosos o no) son fuerte moduladores de este proceso. El concepto de envejecimiento acelerado también se muestra en dos estudios que compararon la edad biológica y la edad cronológica en un individuo y pudieron demostrar que



aquellos que tienen una edad biológica más avanzada sufren en mayor medida deterioro del sistema inmune.²⁷ En general hay que sobre pensar los agentes causantes del deterioro del sistema inmunitario y ayudar a cambiar la perspectiva de que este fenómeno se deba a la edad solamente, sino que también se atribuye al aumento global de la tasa de obesidad y el estrés crónico de la vida moderna en los jóvenes.^{28 29}

Senescencia de algunos órganos del sistema inmune: La médula ósea es un tejido esponjoso que reside en el núcleo de vértebras, cráneo y huesos largos, es el lugar que da origen a la mayoría de las células inmunitarias. Los autores de este artículo expresan que con el aumento de la edad el microambiente de la médula ósea cambia drásticamente, el número de células madres hematopoyéticas(HSC) aumentan, mientras que su funcionalidad, incluida la autor renovación y clonogenicidad, disminuye, estos cambios van acompañados de sesgo mieloide, adipogenesis elevada en médula ósea y alteraciones en el nicho de esta.^{30 31} Sobre este tema los autores de este otro artículo plantean que el mieloide producido puede atribuirse en parte al microambiente de la médula ósea envejecida, ya que incluso las HSC jóvenes desarrollan un sesgo mieloide al ser trasplantadas a ratones viejos.³² Se concuerda con ambos autores.

El timo es un órgano linfóide primario ubicado detrás del esternón y encima del corazón dentro del cual maduran las células T. De manera conservada todos los vertebrados desarrollan una involución tímica asociada a la edad con la mayoría de las células remplazadas por fibroblastos, células grasa y células senescentes.^{33 34} La atrofia tímica se asocia con la reducción de la renovación de nuevas células T ³⁵, un repertorio de receptores de células t restringidos ³⁶ y la producción de células T autor reactivas más altas que podrían conducir a la autoinmunidad.³⁷

El bazo es un órgano linfóide secundario que actúa como un filtro de sangre para eliminar los glóbulos rojos dañados. Desempeña un papel importante en el mantenimiento de las poblaciones óptimas de glóbulos rojos, blancos y plaquetas.³⁸ Con el avance de la edad, la celularidad y la micro arquitectura del bazo cambian significativamente acompañadas de una localización alterada de varias células.³⁹ La clara demarcación de las regiones de células T y células B dentro de la



pulpa blanca se oscurece con el avance de la edad. Además se puede observar una alteración en la organización y función de las células estromales y macrófagos de la zona marginal, lo que este envejecimiento provoca en los macrófagos es un indudable deterioro en su capacidad fagocítica.⁴⁰

Los ganglios linfáticos son pequeñas estructuras bulbosas que forman parte crucial del sistema linfático junto con los vasos linfáticos. Filtran el líquido linfático obtenido de los tejidos circundantes antes de que vuelva a ser incorporado al torrente sanguíneo.⁴¹ Los ganglios también tienen un papel importante en el sistema inmune, pues albergan células inmunitarias como las células B y las células T y juegan un papel importante en el establecimiento de una respuesta inmune fortalecida.⁴² Hay una disminución significativa en el número, la integridad y la funcionalidad de los ganglios linfáticos. Se ha demostrado que con la edad se producen alteraciones en la celularidad y funcionalidad de diferentes tipos de células de los ganglios linfáticos.⁴³ También se ha descrito un aumento de la adiposidad y la fibrosis en los ganglios linfáticos de pacientes mayores de 60 años.⁴⁴ El nivel de prostaglandina-2 en los pulmones inhibe la migración de las células dendríticas a los ganglios lo que lleva al establecimiento de una respuesta inadecuada de las células T a las infecciones virales como el SARS_CoV.⁴⁵

Procesos inflamatorios en la inmunosenescencia: Existen vías moleculares comunes asociadas al envejecimiento y su vínculo con la inflamación.⁴⁶ La evidencia patológica emergente indica que las principales enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento, como la aterosclerosis, la artritis, la demencia, la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la inflamación. Una propuesta para esta hipótesis de la inflamación molecular del envejecimiento es el trastorno redox que ocurre durante el envejecimiento es el principal factor de mayor riesgo. La activación de los factores de transcripción sensibles a redox y la expresión génica desregulada bajo el estrés oxidativo son los principales culpables.⁴⁷

CONCLUSIONES

Muchos de los cambios del sistema inmunitario que aparecen en la edad avanzada predisponen al deterioro de la respuesta ante infecciones. Aunque en la actualidad se



dispone de un cuerpo de conocimientos que permite admitir que existen cambios evidentes en la inmunidad innata y adquirida, en los órganos linfoides en el envejecimiento y en la fragilidad, también es cierto que podemos contrarrestarla y repercutir positivamente sobre ella mejorando nuestro estilo de vida, incorporando el ejercicio físico, una dieta saludable y evitando el estrés, pues muchas veces no es la edad cronológica sino biológica la que determina la senescencia del sistema inmune.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1 Acosta LF. Mejoran los indicadores de salud y crece la esperanza de vida. Granma [Internet]. 2017 [citado el 2 de abril de 2019];:p.1. Disponible en:
<http://www.granma.cu/todo-salud/2017-12-29/mejoran-los-indicadores-de-salud-y-crece-la-esperanza-de-vida-29-12-2017-00-12-01> .

2 Saavedra-Hernández D, García-Verdecia B, González-Morera A, Lorenzo-Luaces-Álvarez P, Lage-Dávila A. Marcadores de inmunosenescencia y su relación con el cáncer de pulmón. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2021 [citado 4 Jun 2023]; 11 (1) Disponible en:
<https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/826>

3 Areces-Lopez A. Efectos biológicos y relevancia clínica de la inmunosenescencia. Revista 16 de abril [Internet]. 2020 [citado 4 Jun 2023]; 59 (277) Disponible en:
https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/740

4 Norte BJ, Sinclair DA. La intersección entre el envejecimiento y la enfermedad cardiovascular. Investigación de la circulación. 13 de abril de 2012; 110 (8): 1097-108.

5 Yoshikawa TT. Epidemiología y aspectos singulares del envejecimiento y las enfermedades infecciosas. Clínica de Enfermedades Infecciosas. 1 de junio de 2000; 30(6):931-3.

6 Maijón M, Clements SJ, Ivory K, Nicoletti C, Carding SR (2014) Nutrición, dieta e inmunosenescencia. Desarrollo de envejecimiento mecánico
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.003>



7Koch S, Larbi A, Oezcelik D, Solana R, Gouttefangeas C, Attig S, Wikby A, Strindhall J, Franceschi C, Pawelec G. Infección por citomegalovirus: una fuerza impulsora en la inmunosenescencia de células T humanas. *Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York*. 2007 octubre; 1114 (1): 23-35 .

<https://link.springer.com/10.1007/s00018-019-03048-x>.

8 Zhao, Y., Shao, Q. & Peng, G. Agotamiento y senescencia: dos estados disfuncionales cruciales de las células T en el microambiente tumoral. *Cell Mol Immunol* 17 , 27–35 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0344-8>

9Weyand, Cornelia Ma ,b ; Yang, Zhena ,b ; Goronzy, Jörg Ja ,b . Envejecimiento de las células T en la artritis reumatoide. *Current Opinion in Rheumatology* 26(1):p 93-100, enero de 2014. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000011>

10 Malaguarnera L, Ferlito L, Imbesi RM, Gulizia GS, Di Mauro S, Maugeri D, Malaguarnera M, Messina A. Inmunosenescencia: una revisión. *Archivos de gerontología y geriatría*. 2001 1 de febrero; 32 (1): 1-4.
([https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(00\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(00)00086-8)

11Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, Qi Q, Weyand CM. Mantenimiento y función de las células T ingenuas en el envejecimiento humano. *El Diario de Inmunología*. 1 de mayo de 2015; 194 (9): 4073-80. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046>

12Salam N, Rane S, Das R, Faulkner M, Gund R, Kandpal U, Lewis V, Mattoo H, Prabhu S, Ranganathan V, Durdik J. Envejecimiento de células T: efectos de la edad en el desarrollo, la supervivencia y la función. *La revista india de investigación médica*. 2013 noviembre; 138 (5): 595.

13Chiu BC, Martin BE, Stolberg VR, Chensue SW. Vanguardia: las células T CD8 de memoria central en ratones envejecidos son células de memoria virtual. *El Diario de Inmunología*. 2013 15 de diciembre; 191 (12): 5793-6.

14Renkema KR, Li G, Wu A, Smithey MJ, Nikolich-Žugich J. Dos defectos separados que afectan a los verdaderos precursores de células T ingenuas o de memoria virtual se combinan para reducir las respuestas de células T ingenuas con el envejecimiento. *El Diario de Inmunología*. 1 de enero de 2014; 192 (1): 151-9.



15Pulko V, Davies JS, Martinez C, Lanteri MC, Busch MP, Diamond MS, Knox K, Bush EC, Sims PA, Sinari S, Billheimer D. Las células T de memoria humana con un fenotipo ingenuo se acumulan con el envejecimiento y responden a virus persistentes.

Inmunología de la naturaleza. 2016 agosto; 17 (8): 966-75.

<https://doi.org/10.1038/ni.3483>

16Kared H, Tan SW, Lau MC, Chevrier M, Tan C, How W, Wong G, Strickland M, Malleret B, Amoah A, Pilipow K. La historia inmunológica gobierna la heterogeneidad de los CD4 en la memoria de las células madre humanas a través de la vía de señalización Wnt. Comunicaciones de la naturaleza. 10 de febrero de 2020; 11 (1):

821. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14442-6>

17Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Wu YC, Candore G, Vitello S, Caruso C, Colonna-Romano G. Inmunosenescencia de células B: diferentes características de las células B ingenuas y de memoria en ancianos. Biogerontología.

2011 octubre; 12: 473-83 . <https://doi.org/10.1007/s10522-011-9353-4>

18 Maijón M, Clements SJ, Ivory K, Nicoletti C, Carding) Nutrición, dieta e inmunosenescencia. Desarrollo de envejecimiento mecánico SR (2014

<https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.003>

19..Linehan, E. y Denise Fitzgerald. "El envejecimiento y el sistema inmunológico: enfoque en los macrófagos". Revista Europea de Microbiología e Inmunología 5.1

(2015): 14-24. <https://doi.org/10.1556/eujmi-d-14-00035>

20SK Butcher y otros , Senescencia en respuestas inmunitarias innatas: capacidad fagocítica de neutrófilos reducida y expresión de CD16 en humanos mayores, Journal of Leukocyte Biology , volumen 70, número 6, diciembre de 2001, páginas 881-886,

<https://doi.org/10.1189 /jlb.70.6.881>

21Xavier Camous, Alejandra Pera, Rafael Solana, Anis Larbi, "Células NK en el envejecimiento saludable y las enfermedades asociadas a la edad", BioMed Research International , vol. 2012, artículo ID 195956, 8 páginas, 2012.

<https://doi.org/10.1155/2012/195956>



- 22 Señor JM. El efecto del envejecimiento del sistema inmunológico en las respuestas a la vacunación. Vacunas humanas e inmunoterapéuticos. 12 de junio de 2013;9(6):1364-7. <https://doi.org/10.4161/hv.24696>
- 23 Neidich, S., Green, W., Rebeles, J. et al. Mayor riesgo de influenza entre adultos vacunados que son obesos. Int J Obes 41 , 1324–1330 (2017).
<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.131>
- 24 Señor JM. El efecto del envejecimiento del sistema inmunológico en las respuestas a la vacunación. Vacunas humanas e inmunoterapéuticos. 12 de junio de 2013;9(6):1364-7. <https://doi.org/10.4161/hv.24696>
- 25 Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R (2012) Efectividad de la vacuna contra la influenza en el envejecimiento y los adultos mayores: análisis integral de la evidencia. Clin Interv Envejecimiento.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S25215>
- 26 joan b mannick et al. ,La inhibición de mTOR mejora la función inmunológica en los ancianos. ciencia Traducir Medicina. 6 , 268ra179-268ra179 (2014). DOI: 10.1126/scitranslmed.3009892 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009892>
- 26 Miles DJ, van der Sande M, Jeffries D, Kaye S, Ismaili J, Ojuola O, Sanneh M, Touray ES, Waight P, Rowland-Jones S, Whittle H. La infección por citomegalovirus en bebés de Gambia conduce a una profunda diferenciación de células T CD8 . Revista de virología. 1 de junio de 2007;81(11):5766-76. <https://doi.org/10.1128/jvi.00052-07>
- 27 Xin Z, PhD y otros , Estimación de la edad biológica en el estudio de envejecimiento longitudinal de Singapur, The Journals of Gerontology: Series A , volumen 75, número 10, octubre de 2020, , <https://doi.org/10.1093/gerona /glz146>
- 28 Agha M, Agha R. El aumento de la prevalencia de la obesidad: parte A: impacto en la salud pública. Revista internacional de cirugía. Oncología. 2017 agosto;2(7):e17.
<https://doi.org/10.1097/ij9.0000000000000017>
- 29 Marten WD, Wilkerson B. Estrés, trabajo y salud mental: una perspectiva global. Acta neuropsiquiátrica. 2003 febrero; 15 (1): 44-53. <https://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2003.00017.x>



- 30Muschler GF, Nitto H, Boehm CA, Easley KA. Cambios relacionados con la edad y el género en la celularidad de la médula ósea humana y la prevalencia de progenitores osteoblásticos. *Revista de investigación ortopédica*. 2001 enero; 19 (1): 117-25.
- 31Hoffman CM, Han J, Calvi LM. Impacto del envejecimiento en el hueso, la médula y sus interacciones. *Hueso*. 1 de febrero de 2019; 119:1-7.
- 32Vas V, Senger K, Dörr K, Niebel A, Geiger H. El envejecimiento del microambiente influye en la clonalidad en la hematopoyesis.
- 33Cavallotti C, D'andrea V, Tonnarini G, Cavallotti C, Bruzzone P. Cambios relacionados con la edad en el timo humano estudiados con microscopía electrónica de barrido. *Investigación y técnica microscópica*. 2008 agosto; 71 (8): 573-8.
- 34Varecza Z, Kvell K, Talabér G, Miskei G, Csongei V, Bartis D, Anderson G, Jenkinson EJ, Pongracz JE. Múltiples vías de supresión de la señalización canónica de Wnt controlan la senescencia epitelial tímica. *Mecanismos de envejecimiento y desarrollo*. 2011 1 de mayo; 132 (5): 249-56.
- 35Petrie HT. Papel de la estructura del órgano tímico y la composición del estroma en la producción de células T posnatales en estado estacionario. *Revisiones inmunológicas*. 2002 noviembre; 189 (1): 8-20.
- 36Goronzy JJ, Lee WW, Weyand CM. Envejecimiento y diversidad de células T. *Gerontología Experimental*. 2007 1 de mayo; 42 (5): 400-6.
- 37Codificador BD, Wang H, Ruan L, Su DM. La involución tímica perturba la selección negativa que conduce a células T autorreactivas que inducen inflamación crónica. *El Diario de Inmunología*. 15 de junio de 2015; 194 (12): 5825-37.
- 38Bronte V, Pittet MJ. El bazo en la regulación local y sistémica de la inmunidad. *Inmunidad*. 2013 14 de noviembre; 39 (5): 806-18.
- 39Turner VM, Mabbott NA. Influencia del envejecimiento en la microarquitectura del bazo y los ganglios linfáticos. *Biogerontología*. 2017 octubre; 18 (5): 723-38.



- 40Aw D, Hilliard L, Nishikawa Y, Cadman ET, Lawrence RA, Palmer DB. Desorganización de la microanatomía esplénica en ratones envejecidos. *Inmunología*. 2016 mayo;148(1):92-101.
- 41Willard-Mack CL. Estructura, función e histología normales de los ganglios linfáticos. *Patología toxicológica*. 2006 agosto; 34 (5): 409-24.
- 42Capece T, Kim M. El papel de los nichos linfáticos en la diferenciación de células T. *Moléculas y células*. 2016 julio; 39 (7): 515.
- 43Thompson HL, Smithey MJ, Surh CD, Nikolich-Zugich J. Impacto funcional y homeostático de los cambios relacionados con la edad en el estroma de los ganglios linfáticos. *Fronteras en inmunología*. 2017 14 de junio; 8: 706.
- 44 Ahmadi O, McCall JL, Stringer MD. ¿La senescencia afecta el número y la morfología de los ganglios linfáticos? Una revisión sistemática. *Revista ANZ de cirugía*. 2013 de septiembre; 83 (9): 612-8.
- 45Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Los aumentos relacionados con la edad en la expresión de PGD 2 afectan la migración de DC respiratorias, lo que resulta en una disminución de las respuestas de las células T tras la infección del virus respiratorio en ratones. *El Diario de la investigación clínica*. 2011 1 de diciembre; 121 (12): 4921-30.
- 46Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Edad y enfermedades relacionadas con la edad: papel de los desencadenantes de la inflamación y las citoquinas. *Fronteras en inmunología*. 2018: 586.
- 47Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP. El proceso inflamatorio molecular en el envejecimiento. *Antioxidantes y señalización redox*. 1 de marzo de 2006; 8 (3-4): 572-81.