

Participación de la inmunosenescencia y del *inflammaging* en enfermedades asociadas al envejecimiento

Artículos de revisión
Vol. 62
Núm. 5

The role of immunosenescence and inflammaging in aging-associated diseases

María Teresa García-de la Rosa^{1a}, Isabel Wong-Baeza^{2b}, Lourdes Andrea Arriaga-Pizano^{3c}

Resumen

Con el incremento en el número de personas de edad avanzada (> 60 años) a nivel mundial, se vuelve indispensable entender los procesos del envejecimiento sano. La senescencia celular, la inmunosenescencia y el *inflammaging* forman parte del proceso natural del envejecimiento, y se asocian con el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad avanzada. La senescencia celular se caracteriza por el detenimiento de la división celular en la fase G1. Las células senescentes se pueden identificar por medio de diferentes marcadores (de superficie o intracelulares), por cambios funcionales y por su perfil de expresión génica. En la inmunosenescencia se desregula la respuesta inmunológica, con un incremento sostenido (crónico) de los mediadores inflamatorios y con una disminución en la eficiencia de las respuestas inmunes efectoras, lo cual condiciona el desarrollo o agravamiento de enfermedades crónico-degenerativas y el proceso de fragilidad. Cuando la inmunosenescencia está relacionada con la edad avanzada, se le conoce como *inflammaging*. Nuevas estrategias para prevenir o revertir la inmunosenescencia se investigan actualmente, mediante la senoterapia que emplea fármacos senolíticos que eliminan a las células senescentes, y fármacos senomórficos que inhiben la secreción de mediadores que promueven la senescencia celular. Los senolíticos podrían utilizarse durante los procesos de envejecimiento para retrasar, prevenir o aliviar enfermedades asociadas con la edad.

Abstract

With the increase in the number of people with advanced age (> 60 years) worldwide, it is necessary to understand the processes that lead to healthy aging. Cellular senescence, immunosenescence and inflammaging are part of the natural process of aging and are associated with age-related diseases. Cellular senescence is characterized by the arrest of the cell cycle in the G1 phase. Senescent cells can be identified by different markers (surface or intracellular), by changes in their functions, and by their gene expression profile. Immunosenescence causes dysregulation of the immune response, with persistent (chronic) increases in inflammatory mediators and decreases in the effectiveness of immune effector responses, which promotes the development and severity of chronic-degenerative diseases and fragility. When immunosenescence is related with advanced age, it is known as inflammaging. New strategies to revert immunosenescence are currently being investigated, with senotherapy with senolytic drugs that eliminate senescent cells, and with senomorphic drugs that inhibit the secretion of senescence-promoting mediators. Senolytic drugs may be useful during the aging process, to delay, prevent and/or improve age-related diseases.

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Posgrado en Inmunología. Ciudad de México, México

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Inmunología. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-9007-4860^a](https://orcid.org/0000-0001-9007-4860), [0000-0002-2516-0081^b](https://orcid.org/0000-0002-2516-0081), [0000-0003-4433-2106^c](https://orcid.org/0000-0003-4433-2106)



Palabras clave
Envejecimiento
Inflamación
Inmunosenescencia

Keywords
Aging
Inflammation
Immunosenescence

Fecha de recibido: 09/01/2024

Fecha de aceptado: 04/06/2024

Comunicación con:

Lourdes Andrea Arriaga Pizano
 landapi@hotmail.com
 55 9313 9517

Cómo citar este artículo: García-de la Rosa MT, Wong-Baeza I, Arriaga-Pizano LA. Participación de la inmunosenescencia y del *inflammaging* en enfermedades asociadas al envejecimiento. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(5):e6025. doi: 10.5281/zenodo.12668114



Licencia CC 4.0

Copyright:© 2024 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La palabra *senescencia* viene del latín *senex*, que significa *envejeciendo*. La senescencia celular tiene un importante papel fisiológico en el desarrollo normal y en la homeostasis de los tejidos; participa en el desarrollo embrionario, la remodelación de tejidos y la supresión de tumores, aunque también puede promover el desarrollo de tumores y la inflamación crónica. La *inmunosenescencia* es la desregulación o remodelación de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, que inicialmente se asoció con el envejecimiento cronológico, pero también puede ocurrir en personas jóvenes que se exponen a factores estresantes o a inductores de inflamación crónica. Finalmente, el *inflammaging* se define como una inflamación sistémica crónica, estéril y de bajo grado, asociada con la edad avanzada, y que reduce el umbral de activación del sistema inmune. Cuando la inmunosenescencia y el *inflammaging* convergen, pueden contribuir al desarrollo de muchas enfermedades asociadas con la edad.^{1,2}

Metodología

Este artículo de revisión se realizó por medio de una búsqueda bibliográfica de artículos originales sobre la senescencia, la inmunosenescencia y el *inflammaging*. Se buscaron artículos publicados entre el año 2000 y el 2023, en las bases de datos de PubMed y Google académico, con las siguientes palabras clave: senescencia, inmunosenescencia, *inflammaging* y envejecimiento. Se consideró desarrollar el tema desde los aspectos generales de la senescencia hasta las aplicaciones prácticas que se han desarrollado con la finalidad de contrarrestarla.

Resultados

La senescencia celular

La senescencia celular ocurre cuando el ciclo celular se detiene abruptamente en la fase G1, por lo que la célula detiene su proliferación, resiste la apoptosis y secreta mediadores proinflamatorios.² El fenotipo específico depende del agente estresor (puede ser endógeno o exógeno), del ambiente fisiológico y del tipo celular.^{3,4} La senescencia celular se asocia con procesos fisiológicos durante la embriogénesis y con procesos perjudiciales para el organismo durante la inflamación crónica, como en la diabetes tipo 2, la aterosclerosis y las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.^{2,5}

La senescencia celular tiene tres características principales: 1) detenimiento irreversible del ciclo celular en la

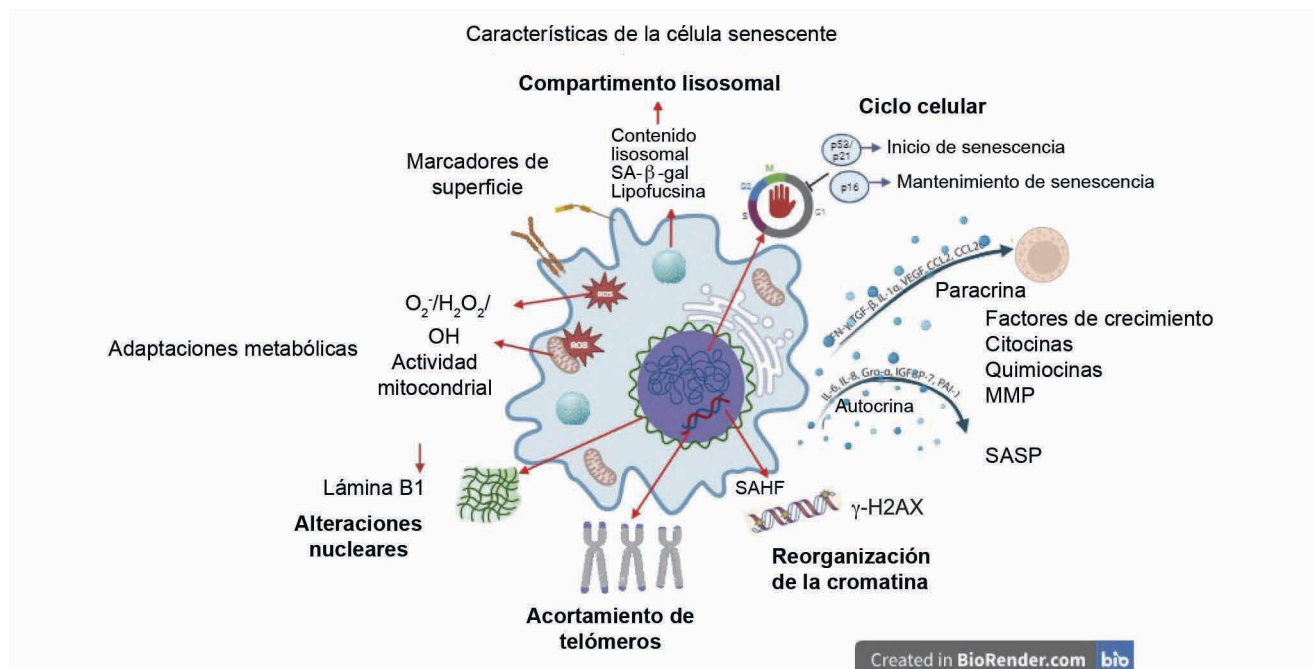
fase G1, 2) secreción de factores solubles y 3) expresión de genes que propician rearrreglos en la cromatina, cambios epigenéticos y alteraciones en el metabolismo.⁶ Para la identificación de las células senescentes, en general puede ser útil la detección de la actividad incrementada de la β -galactosidasa asociada a senescencia (SA- β -gal), el aumento de los reguladores del ciclo celular p16, p21 y p53, el acortamiento de telómeros, la producción del fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP), o la disminución a nivel nuclear de lamina B1, que es fundamental para la integridad del núcleo (figura 1).³ El SASP consiste en la secreción de mediadores proinflamatorios, como factores de crecimiento, componentes de la matriz extracelular, metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), citocinas y quimiocinas, como interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). El SASP favorece un ambiente proinflamatorio, y fomenta la senescencia en forma autocrina y paracrina, remodela los tejidos y hace el reclutamiento de células del sistema inmune.^{2,4} Todavía no hay un único consenso de marcadores que definan la senescencia celular, así que cada grupo de investigación propone un conjunto particular de marcadores para identificar a estas células. Además, el fenotipo senescente varía según el tipo celular y el agente inductor de senescencia que analicen.⁷

La senescencia celular tiene implicaciones fisiológicas tanto positivas como negativas.³ Las implicaciones fisiológicas positivas incluyen su participación en el desarrollo embrionario, en la remodelación de tejidos y en la supresión de tumores. Sin embargo, cuando las células senescentes persisten en los tejidos, se promueve el desarrollo de tumores y la inflamación crónica que se asocia con enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer.^{4,7}

La senescencia de las células del sistema inmune (inmunosenescencia)

El concepto de *inmunosenescencia* se refiere a la desregulación o remodelación de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, que inicialmente se asoció con el envejecimiento cronológico. La inmunosenescencia es un fenómeno multifacético que se caracteriza por un estado de inflamación crónica que propicia una respuesta efectora disminuida.^{1,8} Algunos autores proponen que la inmunosenescencia es una adaptación benéfica durante el envejecimiento, mientras que en la juventud se relaciona con efectos dañinos debido al papel que tiene en las enfermedades crónicas inflamatorias, infecciosas y neoplásicas. A su vez, este fenómeno refleja la plasticidad del sistema inmune, pues las características específicas de la inmunosenescencia dependen del ambiente y del inductor que la genera.⁹ Durante la inmunosenescencia se han descrito cambios en

Figura 1 Marcadores de senescencia celular



Las células senescentes presentan un fenotipo característico: hay cambios en la expresión de marcadores de superficie, en genes relacionados con la reorganización de la cromatina, y en moléculas reguladoras del ciclo celular. También hay producción de moléculas asociadas con adaptaciones metabólicas, cambios en la morfología celular, incremento en la actividad lisosomal y producción del fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP)

Figura generada con BioRender

neutrófilos, monocitos, macrófagos, células *natural killer* (NK), células dendríticas y linfocitos T y B (figura 2).¹⁰

Como consecuencia de la inmunosenescencia, en la respuesta inmune innata se incrementa la tasa de apoptosis y disminuyen la quimiotaxis, la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la expresión y función de los receptores tipo Toll (TLR), la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, y la producción de citocinas y quimiocinas.^{11,12} En cuanto a la respuesta inmune adaptativa, el tejido linfóide primario disminuye, así como la linfopoyesis de los linfocitos T. Además, hay defectos en la generación, la maduración, la función y la diferenciación de los linfocitos T, y se encuentran menos células efectoras y más células de memoria, lo que se relaciona directamente con una baja producción de IL-2.⁸ Los linfocitos B también sufren alteraciones en su diferenciación, por lo que hay una menor cantidad de células plasmáticas en circulación y disminuye la producción de anticuerpos, así como su afinidad y su cambio de isotipo. Además, en el repertorio de anticuerpos aumentan aquellos con reactividad contra antígenos autólogos.^{8,13}

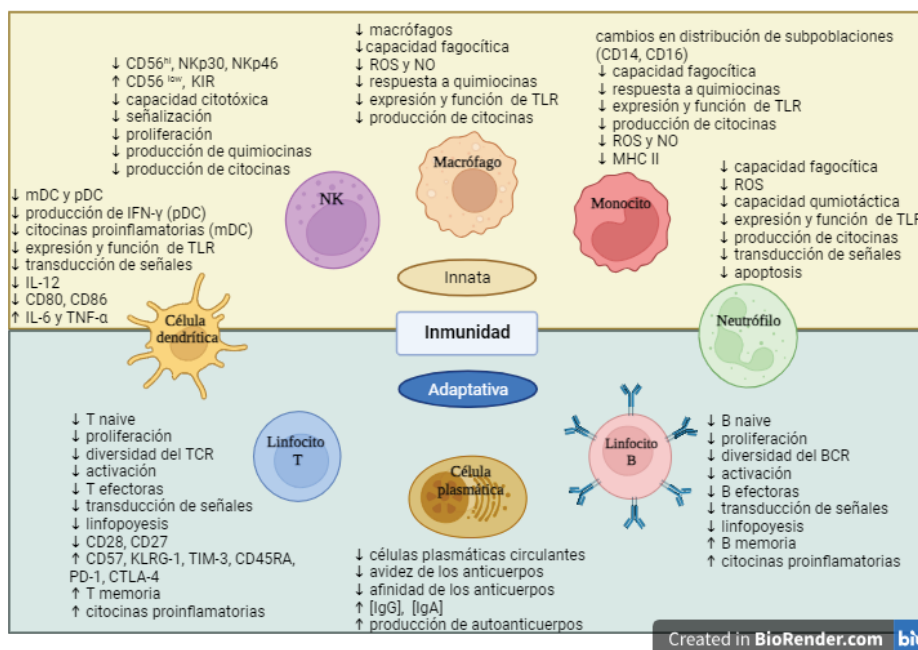
Inicialmente, la inmunosenescencia se relacionó con el envejecimiento cronológico, ya que los adultos mayores

son más susceptibles al deterioro clínico y por lo tanto al aumento en las tasas de mortalidad, en comparación con los individuos jóvenes.¹⁴ La inmunosenescencia relacionada con la edad cronológica se asocia con una menor respuesta ante infecciones por nuevos patógenos y con una mayor susceptibilidad a desarrollar autoinmunidad.¹⁵ Sin embargo, hoy se sabe que la edad cronológica no necesariamente coincide con la edad biológica,⁸ y que algunos factores, como los hábitos alimenticios, la actividad física y la exposición a microorganismos, fármacos o agentes tóxicos, también inducen inflamación de bajo grado. Por lo tanto, los adultos jóvenes con comorbilidades o hábitos dietéticos y de actividad física estresantes pueden presentar inmunosenescencia.^{8,14}

La inflamación crónica de bajo grado asociada con la edad (inflammaging)

El envejecimiento es un proceso complejo con cambios moleculares y celulares en todos los sistemas del organismo. Como se mencionó en el apartado previo, en el sistema inmune se redistribuyen los subtipos de leucocitos, se modifican los microambientes de los órganos linfoides y no linfoides y los factores circulantes que interactúan con

Figura 2 La inmunosenescencia provoca cambios en distintas estirpes celulares del sistema inmune



Los neutrófilos, macrófagos, células NK y células dendríticas del sistema inmune innato, así como los linfocitos T y B del sistema inmune adaptativo, modifican su expresión de marcadores y sus capacidades funcionales durante la inmunosenescencia
Figura generada con BioRender

las células inmunes.¹⁰ Las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras linfoides en la médula ósea y el timo pierden gradualmente sus capacidades de regeneración, y presentan defectos en su desarrollo, maduración y migración.^{12,16}

Durante el envejecimiento disminuye la linfopoyesis, por lo que los linfocitos T *naïve* disminuyen y linfocitos T de memoria aumentan y pierden la expresión de moléculas de coestimulación, como CD28.¹⁵ En adultos mayores, los linfocitos T CD8 disminuyen casi por completo, mientras que los linfocitos T CD4 se mantienen¹⁷ y aumenta la proporción de linfocitos T de memoria agotados (CD8⁺CD27⁻CD28⁻) productores de IFN-γ y TNF-α.^{12,14} En ratones de edad avanzada, la frecuencia y el número de linfocitos B, pre-pro-B y pro-B disminuyen, y además tienen baja capacidad de proliferación y migración, y son más susceptibles a la apoptosis, por lo que la respuesta humoral disminuye.¹⁸

Estos cambios en el sistema inmune, en conjunto con la inflamación de bajo grado generada por el daño mitocondrial, el estrés oxidativo y la influencia de hormonas como la dehidroepiandrosterona, los glucocorticoides y las catecolaminas favorecen un ambiente inflamatorio durante el envejecimiento. Esta inflamación sistémica, crónica y estéril recibe el nombre de *inflammaging*,^{7,13} y se asocia con un mayor riesgo de presentar fragilidad, susceptibilidad a infec-

ciones, cáncer, demencia, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.^{7,19}

Las concentraciones séricas de las citocinas TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8, y de la proteína C reactiva, aumentan durante el envejecimiento, por lo que el *inflammaging* se relacionó inicialmente con un desbalance de las citocinas proinflamatorias. Los adultos sanos cuya edad oscila entre los 80 y los 100 años presentan mayores concentraciones séricas de fibrinógeno, homocisteína, proteínas de fase aguda, hormonas vinculadas al estrés, ROS, lipoproteína A e IL-6;²⁰ particularmente el aumento de esta última citocina se asocia con fragilidad y mortalidad.¹⁴ Sin embargo, esto no necesariamente se relaciona con mayores capacidades funcionales, ya que los monocitos de adultos mayores de 88 años producen menos TNF-α, IL-6 e IL-8 en respuesta a estímulos inflamatorios, y expresan menos TLR1 que los monocitos de adultos jóvenes sanos.²¹

Recientemente, el *inflammaging* se ha redefinido con base en la transcriptómica: en una secuenciación masiva del RNA de 17 tipos de tejido de ratón, en 10 puntos temporales a lo largo de la vida del ratón, se encontraron cambios en la expresión genética de los órganos de ratones viejos que indican que hay infiltración de fagocitos mononucleares y linfocitos T y B, principalmente en el tejido adiposo

gonadal, mesentérico y subcutáneo. En particular, un conjunto de genes de la matriz extracelular mostró relación órgano-específica y además se evidenció que moléculas de adhesión celular como VCAM-1 incrementan su expresión en ratones viejos, por lo que la adhesión celular tiende a incrementar con la edad.^{19,22}

Convergencia de la inmunosenescencia con el inflammaging

Cuando la inmunosenescencia y el *inflammaging* convergen, contribuyen al desarrollo de alteraciones sistémicas relacionadas con la edad.¹² Las personas de edad avanzada tienen mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones, como las virales crónicas,¹² en las que hay un aumento en las concentraciones séricas de TNF- α , IL-2, IFN- γ y proteína C reactiva.⁸ Por otro lado, en el tejido adiposo visceral se favorece la secreción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α por la infiltración de monocitos y linfocitos T y B, y también se incrementa la permeabilidad intestinal que permite el paso de componentes bacterianos hacia circulación, por lo que el *inflammaging* también se asocia con cambios en la microbiota.¹⁹

La inflamación persistente que caracteriza al *inflammaging* causa la liberación de patrones moleculares asociados a daño que favorecen la producción exacerbada de citocinas proinflamatorias en personas con edad avanzada.^{12,23} Esta inflamación persistente retarda la respuesta inmune ante nuevos patógenos, lo cual afecta la calidad de vida de los individuos y disminuye la eficacia de las vacunas, por ejemplo, contra virus herpes zóster, influenza y hepatitis B.^{19,24} Los adultos mayores de 80 años requieren más atención hospitalaria por enfermedades respiratorias, incluso si están vacunados contra la influenza, en comparación con personas cuya edad oscila entre 60 y 64 años.⁹

La inmunosenescencia y el *inflammaging* pueden coexistir debido a que ambos fenómenos generan múltiples cambios estructurales y funcionales a nivel celular, tanto en personas con enfermedades inflamatorias crónicas como

en personas de edad avanzada. La inmunosenescencia puede promover enfermedades crónico-degenerativas que acompañan al envejecimiento.⁹ Además, durante el envejecimiento hay fragilidad, que es un síndrome asociado con la edad que se caracteriza por el deterioro fisiológico de múltiples sistemas y la acumulación de células senescentes, el cual afecta al sistema inmune y genera inmunosenescencia;⁷ es posible que haya inmunosenescencia sin involucrar el *inflammaging* en pacientes jóvenes con enfermedades inflamatorias. En el cuadro I se muestran las principales características de estos dos fenómenos.⁸

Aplicaciones prácticas del entendimiento de la inmunosenescencia y del inflammaging

Cada año aumenta el número de personas con edad avanzada a nivel mundial. En 1996 la proporción de individuos con más de 65 años era del 14.9%; para el 2016 la cifra fue de 19.2% y para el 2070 se estima que llegue hasta el 29%.²⁵ Estas cifras resaltan la importancia del estudio de la inmunosenescencia y del *inflammaging*, con el objetivo de mejorar la salud durante el envejecimiento y de disminuir las enfermedades relacionadas con la edad.⁶ Además, es necesario identificar marcadores celulares de senescencia, ya que este es un requisito para facilitar el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas que mejoren la salud, la calidad y la esperanza de vida de las personas.³

La senescencia celular se ha asociado con patologías como el glaucoma, la fibrosis idiopática pulmonar, la cirrosis, la aterosclerosis y la diabetes, por lo que se ha explorado la posibilidad de revertir la senescencia como una nueva opción de tratamiento para estas enfermedades.^{2,4} La senoterapia incluye 2 categorías de fármacos: los *senolíticos* son fármacos que eliminan las células senescentes, y los *senomórficos* son fármacos que inhiben el SASP y así previenen los efectos nocivos generados por las células senescentes.²⁶ La quercetina y el desatinib son fármacos senolíticos que inducen la apoptosis de células senescentes.

Cuadro I Características de la inmunosenescencia y el inflammaging^{1,19}

	Inmunosenescencia	Inflammaging
Definición	Disminución de la respuesta inmune innata y adaptativa	Inflamación sistémica, crónica de bajo grado y estéril que se observa con la edad
Principales alteraciones	↓ Capacidades funcionales	↑ Producción de patrones moleculares asociados a daño
Mediadores inflamatorios	↑ Concentración plasmática de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , proteína C reactiva	↑ Concentración plasmática de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , proteína C reactiva
Promotor de	↓ Capacidad para responder a nuevos antígenos	↑ Riesgo de mortalidad y fragilidad
Provocada por	Enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunidades y cáncer	Envejecimiento asociado a enfermedades con inflamación crónica

tes y promueven la senólisis *in vitro* e *in vivo*;²⁷ su administración conjunta mejora la función física y la esperanza de vida en ratones viejos, y también reduce la secreción de citocinas proinflamatorias en cultivos *in vitro* de tejido adiposo humano.⁴ Los pacientes con nefropatía diabética tratados con quercetina y desatinib tienen menos niveles de SA-β-gal y p16, y menor producción de citocinas proinflamatorias, y los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que reciben este mismo tratamiento mejoran su funcionamiento pulmonar.²⁷ La administración de estos fármacos senolíticos mejoró la función cardíaca, inhibió la formación de cataratas y redujo el tejido adiposo p16+ en ratones viejos. Además, retrasó la aparición de enfermedades relacionadas con la edad e incrementó la esperanza de vida de los ratones en un 36%.²⁷

Los fármacos senomórficos inhiben el SASP por la modulación a nivel transcripcional de sus vías de señalización y la inhibición de los factores de transcripción necesarios para este fenotipo. También hay algunos anticuerpos neutralizantes dirigidos contra componentes del SASP o sus receptores específicos.⁴ Aún no se sabe si los agentes senoterapéuticos tienen consecuencias negativas para los seres humanos cuando se administran a largo plazo. Se considera que los fármacos senolíticos son mejores que los senomórficos, ya que no requieren administrarse constantemente.⁴ La evidencia actual indica que la senoterapia podría ser una ventaja en el tratamiento de enfermedades asociadas con la edad, y puede mejorar la esperanza y la calidad de vida de las personas. Hoy en día no existen senoterapias específicas para la inmunosenescencia, pero se propone que los fármacos senolíticos también son efectivos para revertir este tipo de senescencia y también podrían ser efectivos para el tratamiento del *inflammaging*, ya que reducen las comorbilidades comunes en pacientes de edad avanzada.²⁷

Discusión

El estudio de la inmunosenescencia, del *inflammaging* y de la manera en la que estos 2 fenómenos convergen es importante para desarrollar intervenciones que promuevan un envejecimiento saludable, y que eviten problemas de salud pública a mediano o largo plazo. Esto es importante debido al incremento de la población con edad avanzada en el mundo: esta población en algún momento presentará *inflammaging* y es probable que también presente inmunosenescencia por los cambios a nivel celular y molecular producidos tanto por la edad como por patologías inflamatorias, los hábitos de las personas y las condiciones a las cuales se exponen a lo largo de la vida. Por lo tanto ahondar sobre los marcadores que nos evidencian la presencia de senescencia, establecer biomarcadores y conocer los

diversos inductores, así como los mecanismos celulares y moleculares involucrados durante la inmunosenescencia y el *inflammaging* resulta indispensable para un mejor entendimiento de los cambios que sufre el organismo.

Se ha descrito que hay múltiples variaciones genéticas relacionadas directamente con la senescencia y la presencia del SASP. En un estudio en el que se buscó esta asociación genética se logró generar un conjunto de 125 genes que se ven modificados durante el *inflammaging*. Estos genes corresponden a diferentes clústers, como citocinas, factores de crecimiento, receptores transmembranales, metaloproteinasas, proteasas inhibitorias, entre otros. Dichos genes fueron validados en muestras de biopsia ósea de mujeres jóvenes y de mujeres adultas de edad avanzada, y también se encontraron diferencias en modelos en los que se evaluó la presencia de senescencia en distintos tejidos, como cerebro, hueso y médula ósea, y también al evaluar estos genes tanto en humanos como en ratones se han observado diferencias significativas.²⁸

La fragilidad homeostática es un síndrome subclínico en personas de edad avanzada que predispone a enfermedades inmunológicas, causa debilitamiento e inflamación crónica de bajo grado y propicia susceptibilidad a patologías crónico-degenerativas. El índice de fragilidad evalúa el estado cognitivo en personas mayores. Evidencia epidemiológica sugiere una relación entre la fragilidad física y el deterioro cognitivo; sin embargo, se desconocen las causas que conllevan a esto. Otra enfermedad geriátrica asociada con la senescencia es la sarcopenia, que es la pérdida progresiva y generalizada de la masa y la fuerza muscular, íntimamente relacionada con el desarrollo de fragilidad y aumento en las tasas de mortalidad a corto y mediano plazo; además, la producción de radicales libres incrementa la fragilidad física y la sarcopenia.²⁹ Se ha observado que marcadores de estrés oxidativo mejoran durante el *inflammaging* en personas adultas mayores que hacen actividad física constante, una velocidad de marcha de 0.8 m/s resulta benéfica; por el contrario, el hábito de fumar se ha asociado con la inducción de senescencia.³⁰

El progreso hacia la inmunosenescencia es un proceso dinámico influenciado a lo largo de la vida por el contacto con patógenos, alteraciones fisiológicas, factores genéticos y el estilo de vida.⁸ Por ello, esclarecer mecanísticamente las causas que conducen al deterioro del funcionamiento del sistema inmune en el envejecimiento favorecería el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento capaces de inhibir, revertir o prevenir enfermedades debilitantes que comprometen la calidad de vida de las personas de edad avanzada y propiciar procesos de envejecimiento sanos.

Conclusiones

La senescencia celular, la inmunosenescencia y el *inflammaging* forman parte del proceso natural del envejecimiento, aunque estos fenómenos se modifican conforme avanza la edad y por la presencia de patologías o estresores asociados con la inflamación crónica. Los fármacos que inhiben la inmunosenescencia y el *inflammaging* pueden ayudar al tratamiento de enfermedades asociadas con la

edad, con lo que pueden mejorar la esperanza y calidad de vida de las personas.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Oh SJ, Lee JK, Shin OS. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune Netw.* 2019;19(6):e37.10.4110/in.2019.19.e37.
2. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol.* 2018;217(1):65-77. doi: 10.1083/jcb.201708092
3. Gonzalez-Gualda E, Baker AG, Fruk L, et al. A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo. *FEBS J.* 2021;288(1):56-80. doi: 10.1111/febs.15570
4. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w
5. Maciel-Barón LÁ, Pérez VI, Torres C, et al. La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(4):490-7.
6. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell.* 2019;179(4):813-27. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005
7. Borghesan M, Hoogaars WMH, Varela-Eirin M, et al. A Senescence-Centric View of Aging: Implications for Longevity and Disease. *Trends in Cell Biology.* 2020;30(10):777-91. doi: 10.1016/j.tcb.2020.07.002
8. Xu W, Wong G, Hwang YY, et al. The untwining of immunosenescence and aging. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):559-72. doi: 10.1007/s00281-020-00824-x
9. Alves AS, Bueno V. Immunosenescence: participation of T lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells in aging-related immune response changes. *Einstein (Sao Paulo, Brazil).* 2019;17(2):eRB4733. doi: 10.31744/einstein_journal/2019RB4733
10. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol.* 2018;19(1):10-9. doi: 10.1038/s41590-017-0006-x
11. Lee KA, Flores RR, Jang IH, et al. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Frontiers in Aging.* 2022;3. doi: 10.3389/fragi.2022.900028
12. Muller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The Immune System and Its Dysregulation with Aging. *Subcell Biochem.* 2019;91:21-43. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_2
13. Keenan CR, Allan RS. Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging. *Aging cell.* 2019;18(1):e12878. doi: 10.1111/ace1.12878
14. Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Experimental gerontology.* 2018;105:4-9.
15. Zhou D, Borsa M, Simon AK. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. *Aging Cell.* 2021;20(2):e13316. doi: 10.1111/ace1.13316
16. Mogilenko DA, Shchukina I, Artyomov MN. Immune ageing at single-cell resolution. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(8):484-98. doi: 10.1038/s41577-021-00646-4
17. Garrido-Rodríguez V, Herrero-Fernández I, Castro MJ, et al. Immunological features beyond CD4/CD8 ratio values in older individuals. *Aging.* 2021;13(10):13443-59. doi: 10.18632/aging.203109
18. de Mol J, Kuiper J, Tsiantoulas D, et al. The Dynamics of B Cell Aging in Health and Disease. *Front Immunol.* 2021;12:733566. doi: 10.3389/fimmu.2021.733566
19. Chambers ES, Akbar AN. Can blocking inflammation enhance immunity during aging? *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(5):1323-31. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.016
20. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
21. Seidler S, Zimmermann HW, Bartneck M, et al. Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC Immunol.* 2010;11:30. doi: 10.1186/1471-2172-11-30
22. Schaum N, Lehallier B, Hahn O, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature.* 2020;583(7817):596-602. doi: 10.1038/s41586-020-2499-y
23. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Research Reviews.* 2021;71:101422. doi: 10.1016/j.arr.2021.101422
24. Croke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immunity & Ageing.* 2019;16(1):25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9
25. Cristea M, Noja GG, Stefea P, et al. The Impact of Population Aging and Public Health Support on EU Labor Markets. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1439. doi: 10.3390/ijerph17041439
26. Balducci L, Falandry C, Silvio M. Senotherapy, cancer, and aging. *Journal of Geriatric Oncology.* 2023;101671. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101671
27. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine.* 2019;47:446-56. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069
28. Saul D, Kosinsky RL, Atkinson EJ, et al. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated path-

- ways across tissues. *Nature Communications*. 2022;13(1):4827. doi: 10.1038/s41467-022-32552-1
29. Bleve A, Motta F, Durante B, et al. Immunosenescence, Inflammaging, and Frailty: Role of Myeloid Cells in Age-Related Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;64(2):123-44. doi: 10.1007/s12016-021-08909-7
30. Baptista G, Dupuy AM, Jaussent A, et al. Low-grade chronic inflammation and superoxide anion production by NADPH oxidase are the main determinants of physical frailty in older adults. *Free Radical Research*. 2012;46(9):1108-14. doi: 10.3109/10715762.2012.692784