

Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual

Ángel Julio Romero-Cabrera,¹ Leocadia Amores-Hernández,² Eduardo Fernández-Casteleiro³

RESUMEN

La inmunosenescencia se refiere a los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento y que afectan la inmunidad innata y adaptativa. Estos cambios son más marcados en ancianos frágiles en quienes un estado inflamatorio crónico (envejecimiento inflamatorio, *inflamm-ageing*) constituye un mecanismo importante a considerar. En este artículo se revisa la naturaleza de estos cambios y se actualizan los vínculos entre inmunosenescencia y fragilidad reflejados en las publicaciones actuales.

Palabras clave: inmunosenescencia, fragilidad, envejecimiento.

ABSTRACT

Immunosenescence refers to age-related changes in the immune system affecting both innate and adaptive immune response. These changes are increased in frail elderly in whom a chronic inflammatory state (*inflamm-ageing*) is appointed in its pathogenesis. This article reviews the nature of these changes and updates the links between immunosenescence and frailty reflected in the current publications.

Key words: immunosenescence, frailty, ageing.

El envejecimiento se acompaña del deterioro de diversos sistemas fisiológicos, entre ellos los integrativos, como el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario, lo que provoca la homeostenosis, característica distintiva de este proceso.^{1,2}

Con el paso de los años se incrementa la frecuencia de fragilidad y enfermedades crónicas que, junto con los cambios anatomofisiológicos habituales del envejecimiento *per se*, aumentan el riesgo de discapacidad y muerte.³ En la práctica resulta difícil deslindar, en un anciano, dónde termina lo fisiológico y comienza lo patológico por la imbricación o solapamiento de las siguientes condiciones: envejecimiento, fragilidad, comorbilidad y discapacidad.⁴

El término fragilidad se usa comúnmente para indicar el riesgo incrementado de las personas ancianas de: discapacidad, morbilidad, hospitalización y mortalidad, definida como la agrupación de factores vinculados con la disminución de la reserva fisiológica que deteriora la capacidad de respuesta al estrés ambiental.⁵ La fragilidad es, por tanto, expresión de un envejecimiento disarmónico o patológico.

Con el envejecimiento ocurre la declinación de los sistemas fisiológicos. Los cambios que se producen en el sistema inmunitario se conocen como inmunosenescencia. Hasta el momento no se conocen todos los aspectos que involucran estos cambios y no se comprende totalmente el papel específico que juega el sistema inmunitario en el envejecimiento y la fragilidad.

¹ Doctor en ciencias médicas. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Especialista de segundo grado en Gerontología y Geriátrica. Profesor titular.

² Especialista de primer grado en Gerontología y Geriátrica. Máster en gerontología social. Instructora.

³ Especialista de primer grado en Gerontología y Geriátrica. Máster en longevidad satisfactoria. Instructor. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba.

Correspondencia: Dr. Ángel Julio Romero Cabrera
Calle 57, edif. MINSAP 2 apto. 13, entre 40 y 42
55100, Cienfuegos, Cuba
jromero@gal.sld.cu

Recibido: 8 de abril 2013

Aceptado: agosto 2013.

Este artículo debe citarse como: Romero-Cabrera AJ, Amores-Hernández L, Fernández-Casteleiro E. Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. Med Int Méx 2013;29:605-611.

www.nietoeditores.com.mx

El objetivo de esta revisión es establecer los vínculos entre la inmunosenescencia, el envejecimiento y la fragilidad, actualizando los términos y sus relaciones patogénicas mediante la información disponible. Con este propósito se realizó una búsqueda bibliográfica a través de bases internacionales como PubMed, Hinari y Ebsco acerca del tema, usando los descriptores *frail*, *frailty*, *immunosenescence*, *immune response and elderly*, *immunosenescence and frailty*. Se encontraron 1,062 artículos publicados en los últimos 10 años, de los que se utilizaron 74 que cumplieran los criterios para incluirse en esta actualización.

Aspectos inmunológicos del envejecimiento

El sistema inmunitario es afectado por el proceso de envejecimiento y sufre cambios significativos vinculados con la edad, denominados inmunosenescencia. En la actualidad se discute si éste es un proceso intrínseco del envejecimiento que lleva a la desregulación de la inmunidad o es una respuesta adaptativa del individuo a la exposición continua de patógenos o antígenos a lo largo de la vida.⁶

Se ha observado que con el envejecimiento disminuye la capacidad de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea y ocurre la involución crónica de la glándula tímica, considerada ésta uno de los principales factores contribuyentes a la pérdida de las funciones inmunitarias en el proceso de envejecer.^{7,8} Estos dos hechos sustentan la hipótesis de que la inmunosenescencia responde a un proceso desregulatorio intrínseco relacionado con la merma anatomofisiológica que sufre el sistema inmunitario en el envejecimiento.

La involución del timo se acompaña de la disminución de la producción de células T y contribuye a la restricción de su repertorio en el anciano. Aunque hasta el momento se postula que la involución tímica ocurre durante el inicio de la pubertad, se incrementan los datos que sugieren que esta alteración se da mucho más temprano en la vida. Así, los cambios en la estructura y función tímicas pueden no corresponder justamente a un fenómeno de envejecimiento. Una hipótesis actual destaca que hay varias fases no lineales de la atrofia tímica, que están reguladas por diferentes mecanismos, incluida la involución familiar dependiente de la edad y la involución dependiente del crecimiento mucho más temprana que la primera.⁹ En algunos estudios se plantea que la producción de células T por el timo sufre una declinación exponencial desde el nacimiento, mientras que en otros se considera que

sucede de forma bifásica con reducción rápida antes de las edades medias seguida de una fase de declinación más lenta y regular.¹⁰

Otro de los hallazgos de la inmunosenescencia es el bajo número y frecuencia de células T CD8+ nativas y el alto número y frecuencia de células T CD8+ de memoria, lo que sugiere la hipótesis del agotamiento del reservorio de células nativas por el contacto prolongado con patógenos que provoca la conversión de éstas en células de memoria.^{6,11} Existen evidencias epidemiológicas de que ocurre un exceso de mortalidad en poblaciones serológicamente positivas para el citomegalovirus, que se incrementa en los coinfectados con hepatitis A y B.^{12,13} En un estudio actual¹⁴ realizado con 93 personas cuya edad variaba entre 42 y 81 años, se encontró que los cambios del sistema inmunitario vinculados con la edad son similares a los observados en la población infectada por citomegalovirus (disminución de células T CD8+ nativas y aumento de células T efectoras de memoria), pero no en la población con infección por herpes virus persistente.

Algunos autores¹⁵ plantean que el sistema inmunitario depende de su capacidad regenerativa y que, no obstante, el repertorio de células T, una vez establecido, es relativamente robusto en la etapa de envejecimiento y sólo se descompensa con estrés adicional, como las infecciones crónicas por citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como por enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad por VIH crónica, aun cuando esté controlada con terapia antirretroviral, se relaciona con inmunosenescencia acelerada, como lo evidencia el aumento del número de células T CD8 de memoria senescentes, exhaustas y anérgicas, y el incremento del perfil inflamatorio.¹⁶

La artritis reumatoide, enfermedad autoinmunitaria cuya incidencia se eleva con el envejecimiento, comparte hallazgos inmunopatológicos comunes con la inmunosenescencia, como la disminución en la generación y diversidad de las células T, que pudieran derivar de la estimulación antigénica crónica que ocurre en esta enfermedad.¹⁷

Cambios en la inmunidad innata

Los componentes de la inmunidad innata incluyen neutrófilos y macrófagos que constituyen la primera línea de defensa del sistema inmunitario. Su papel es iniciar la respuesta inflamatoria, fagocitar y matar a los patógenos,

reclutar células NK (asesinas naturales) y facilitar la maduración y migración de células dendríticas que iniciarán la respuesta inmunitaria adaptativa.

El análisis de la inmunidad innata en los ancianos ha demostrado que el envejecimiento tiene un profundo efecto en el fenotipo y las funciones de estas células. Así, la expresión y la función alterada de receptores de la inmunidad innata y la transducción de señales llevan a la activación defectuosa de células, a la disminución de la quimiotaxis y de la fagocitosis y muerte celular de los patógenos.¹⁸

Además de su papel tradicional como fagocitos, los neutrófilos son capaces de segregar una amplia gama de moléculas inmunorreguladoras. Mientras que existe información consistente de que el número de polimorfonucleares permanece constante en el envejecimiento, se discute de manera controvertida la capacidad de infiltración tisular, acción fagocítica y poder oxidativo de los polimorfonucleares de donantes viejos.¹⁹ No obstante, la mayor parte de los trabajos señalan como cambios en la inmunidad neutrófila relacionados con la edad, los siguientes: incremento en la adhesión de los polimorfonucleares al endotelio y otros sustratos,²⁰ disminución de su capacidad quimiotáctica²¹ y deterioro de su capacidad fagocítica y microbicida.^{22,23}

Los macrófagos tienen menor capacidad de secretar factor de necrosis tumoral (TNF), una citocina inflamatoria clave. El factor de necrosis tumoral derivado de los macrófagos y la interleucina (IL) 1 son esenciales para la secreción de otras interleucinas por la médula ósea, como la IL-6, la IL-11 y los factores estimulantes de colonias de monocitos y granulocitos.²⁴

Las células NK son un componente clave de la inmunidad innata y están involucradas no sólo en la eliminación de virus o células tumorales, sino también en la regulación de la respuesta inmunitaria mediante la producción de citocinas y quimiocinas que pueden activar otros componentes celulares de la inmunidad innata y adaptativa.

Las subpoblaciones de células NK se afectan durante el envejecimiento. Existe un consenso general de que en los ancianos se ocurre un incremento progresivo en el porcentaje de células NK con un fenotipo maduro asociado con deterioro de su capacidad citotóxica.^{25,26} Los estudios reportan que las células NK con fenotipo CD56 brillantes e inmaduras están disminuidas en ancianos saludables, mientras que las CD56 opacas y maduras están expandidas.²⁷ La respuesta de las células NK a la IL-2 y

a otras citocinas también está reducida en términos de proliferación y poder destructor.²⁸

Cambios en la inmunidad adaptativa

Con el envejecimiento también ocurren cambios funcionales y fenotípicos en las células B;²⁹ los más significativos incluyen disminución de la diversidad de su repertorio, de la actividad celular en los receptores de antígenos y de la producción de anticuerpos con menor título y afinidad.³⁰ Además, existen evidencias de la acumulación de células B de memoria funcionalmente exhaustas, con un descenso concomitante de células B nativas (vírgenes).^{31,32}

La inmunosenescencia afecta particularmente el compartimiento de células T de la inmunidad adaptativa^{33,34} con diferencias evidentes con el de personas jóvenes en diversos aspectos:

- a) En el ámbito celular: existen diferencias funcionales, particularmente un defecto en las vías de transducción de señales de los receptores.³⁵
- b) En las poblaciones celulares: el hallazgo distintivo de la inmunosenescencia consiste en las diferencias en la distribución de las subpoblaciones de células T, entre ellas la disminución de los porcentajes de células T CD8+ nativas (vírgenes) y, en algunos reportes, de las células T CD4+ nativas (pero nunca tan marcados como las de las células T CD8+), y recíprocamente, una mayor frecuencia de células T CD8+ de memoria y, posiblemente, también un incremento en su número absoluto, sobre todo en los muy ancianos.^{36,37} El efecto de la reducción de linfocitos T vírgenes en sangre periférica puede ocasionar una respuesta limitada hacia nuevos antígenos, en particular a gérmenes, vacunas y cáncer.^{7,38-40} En estudios realizados en octogenarios y nonagenarios saludables⁴¹ se ha identificado el llamado perfil de riesgo inmunitario (PRI), que se distingue por altas cifras de células T CD8+ y bajas de células T CD4+ (inversión del índice CD4+/CD8+), un incremento en el número de células T terminales diferenciadas disfuncionales que previamente estuvieron expuestas a antígenos (células efectoras y de memoria) y el agotamiento del número de células que son capaces de reconocer y combatir nuevos antígenos (células nativas o vírgenes).
- c) En el ámbito funcional: se reportan trastornos en la producción de citocinas (aumento de IL-3, IL-4 e

IL-5 y disminución de IL-2), lo que provoca menor proliferación celular y mayor resistencia a la apoptosis.⁴²

El otro hallazgo distintivo de la inmunosenescencia es el envejecimiento inflamatorio (*inflamm-aging*). Éste resulta de la desviación de la respuesta de citocinas tipo TH1 de las células T CD4 auxiliaadoras (IL-2, TNF- α) a una respuesta tipo TH2 (IL-4, IL-6, IL-10) en la edad avanzada, con el consiguiente incremento en las cifras de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18, IL-8 e IL-2), todo ello contribuye a la desregulación de la respuesta inmunitaria mediada por células.⁴³ Se postula que éste puede ser causado por la estimulación crónica del sistema inmunitario innato, por la degradación de productos del metabolismo oxidativo, por la incapacidad parcial del sistema inmunitario envejecido para eliminar ciertos patógenos, o por los tres mecanismos.⁴⁴

Papel de la inmunosenescencia en el envejecimiento y la fragilidad

El envejecimiento inflamatorio es una de las consecuencias más contundentes de la inmunosenescencia y se cree que está vinculado con la mayor parte de los padecimientos de la vejez que tienen una base inflamatoria,⁴⁵ por lo que se señala como uno de los mecanismos patogénicos en la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, las enfermedades infecciosas, el cáncer, la osteoporosis y la fragilidad.^{44,46}

En la actualidad se postula que el envejecimiento se relaciona con el estrés oxidativo crónico que afecta a todas las células del organismo, pero particularmente las de los sistemas regulatorios (nervioso, endocrino e inmunitario) que, como consecuencia, son incapaces de preservar su equilibrio redox, por lo que tienen pérdidas funcionales incompatibles con el adecuado mantenimiento de la homeostasia. Existe un estrecho vínculo entre el estrés oxidativo y la inflamación, porque el exceso o la producción incontrolada de radicales libres pueden inducir una respuesta inflamatoria, a la vez que éstos son efectores de la inflamación.^{47,48} El estrés oxidativo, en particular la oxidación de proteínas, altera la funcionalidad de las células inmunitarias, lo que contribuye al proceso inflamatorio crónico que distingue al envejecimiento inflamatorio.⁴⁹

La fragilidad, que se distingue fenotípicamente por pérdida de peso no intencional, pérdida de fuerzas, enlentecimiento, disminución del rendimiento físico y cansancio

subjetivo,^{50,51} puede catalogarse como un estado transicional en la progresión dinámica desde la robustez hasta la declinación funcional durante el proceso de envejecimiento. En el estado frágil, las reservas fisiológicas totales están disminuidas y se hacen cada vez menos suficientes para mantener y reparar el organismo envejecido y responder adecuadamente a cualquier evento estresante (enfermedad aguda, lesión, cambio ambiental, etc.). Se cree que este estado de homeostenosis es generado por la desregulación multisistémica⁵² en la que el menoscabo fisiológico afecta varios aparatos y sistemas, como el endocrino, el neuromuscular, el óseo, el cardiovascular y el inmunitario, y se expresa principalmente por la desregulación neuroendocrina y un estado proinflamatorio crónico.⁵³

Varios estudios reportan evidencias de la asociación de estrés oxidativo, inflamación “a bajo ruido” y fragilidad. Así, un estudio de corte transversal encontró aumento del marcador de estrés oxidativo 8 hidroxil 2’deoxiguanosina sérica y del marcador inflamatorio proteína C reactiva (PCR) en ancianos frágiles comunitarios.⁵⁴ Hubbard y colaboradores también encontraron un incremento significativo de la proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α con disminución de la actividad de la esterasa sérica (enzima que interviene en el metabolismo de los fármacos) en ancianos frágiles.⁵⁵ Por su parte, Barzilay y su grupo también observaron relación entre marcadores de la inflamación, insulinoresistencia y fragilidad, pero no con el síndrome metabólico.⁵⁶ También contribuyen a este estado inflamatorio crónico un conteo de leucocitos elevados, en particular de neutrófilos y monocitos, y concentraciones altas de neopterina.^{57,58}

En el estado frágil se han encontrado evidencias de desregulación del sistema inmunitario en sus ramas innata y adaptativa.^{59,60} En el sistema innato se ha encontrado una disminución de la proliferación de células mononucleares en sangre periférica, en particular la inducida por lipopolisacáridos,⁵⁹⁻⁶¹ y la expresión monocítica suprarregulada de genes de vías inflamatorias que responden al estrés.^{59,60} En el sistema adaptativo se han reportado alteraciones en el compartimiento de células T: aumento de células T CD8+, de la subpoblación de T CD8+CD28+ y de células T que expresan el receptor de quimiocina CCR5+.^{59,60,62} Estas células son de fenotipo inflamatorio y pueden contribuir al estado inflamatorio crónico propuesto como componente importante en la patogénesis de la fragilidad. Un estudio reporta que los ancianos frágiles tienen una proporción de T CD4+/CD8+ menor que los no frágiles.⁶³ La infor-

mación de alteraciones de las células B es limitada, sólo el estudio sueco NONA⁶⁴ demostró disminución de la diversidad de células B relacionada con el envejecimiento, que se incrementa marcadamente en la subpoblación de ancianos frágiles.

La sarcopenia es la pérdida de masa, fuerza y función muscular vinculadas con el envejecimiento, y es una característica común de la fragilidad.⁶⁵ Las investigaciones sugieren que el estrés oxidativo y la inflamación molecular juegan papeles importantes en la atrofia muscular relacionada con la edad. Estos dos factores pueden interferir con el equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas, causando disfunción mitocondrial e induciendo apoptosis.⁶⁶ Esta inflamación es provocada por el factor nuclear NF- κ B que estimula factores claves como la IL-6 y el TNF- α .⁶⁷ Otros mecanismos señalados en la génesis de la sarcopenia incluyen el escaso ingreso nutricional, principalmente de aminoácidos, la pérdida de la función neuromuscular por denervación o reinervación inapropiada, las alteraciones endocrinas concomitantes con el envejecimiento (insulina, testosterona, hormona del crecimiento, factor de crecimiento 1 similar a la insulina y cortisol) y el desuso por la disminución de la actividad física regular.^{68,69}

La citocina IL-15 se expresa de forma considerable en el músculo esquelético y declina en los ratones envejecidos. Ésta inhibe los depósitos de grasa y la insulinoresistencia y tiene propiedades anabólicas para el músculo esquelético; se requiere para el desarrollo y la supervivencia de las células NK. En este sentido, se plantea que el incremento de la adipocina y la disminución de las concentraciones de IL-15 pueden constituir un mecanismo adicional en la patogénesis de la sarcopenia y la inmunosenescencia.⁷⁰

La osteopenia, otro rasgo distintivo de la fragilidad, basa su fisiopatología en los efectos de la deficiencia de estrógenos e hiperparatiroidismo secundario. El déficit estrogénico induce la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente TNF- α por los linfocitos T derivados de la médula ósea, que generan la osteoclastogénesis y suprimen la osteoblastogénesis.^{71,72}

Las consecuencias de la inmunosenescencia y de los cambios inmunitarios en los ancianos frágiles están condicionadas por la escasa protección clínica contra las infecciones y el deterioro de la respuesta de anticuerpos a la inmunización contra influenza y neumococo.⁷³ En un estudio de corte transversal de 80 ancianos a los que se ad-

ministró vacuna antineumocócica 23-valente, se encontró disminución de la respuesta IgM de células B de memoria en quienes tenían mal estado general, los frágiles y en los sujetos con bajas concentraciones de cinc.⁷⁴

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de un cuerpo de conocimientos que permite admitir que existen cambios evidentes en la inmunidad innata y adquirida en el envejecimiento y en la fragilidad. Muchos de los cambios del sistema inmunitario que aparecen en la edad avanzada se acrecientan en el síndrome frágil y predisponen al deterioro de la respuesta ante infecciones y vacunas. Aún no se sabe con certeza en qué medida estos cambios son causa o consecuencia de estos procesos, aunque los resultados de investigaciones apuntan hacia una vinculación entre el estrés oxidativo, el envejecimiento inflamatorio y la desregulación de los sistemas inmunitario y neuroendocrino como factores con un papel reconocido en la patogenia de la fragilidad. A pesar de las lagunas que aún subsisten en el conocimiento de este tema, las consecuencias clínicas de los cambios inmunitarios en la edad avanzada obligan a continuar las investigaciones en este campo para buscar nuevas soluciones.

REFERENCIAS

1. De la Fuente M. Role of neuroimmunomodulation in aging. *Neuroimmunomod* 2008;15:213-223.
2. De la Fuente M. Role of the immune system in aging. *Immunol* 2008;27:176-191.
3. Romero AJ. Fragilidad y enfermedades crónicas en los adultos mayores. *Med Int Méx* 2011;27:455-462.
4. Jaafar AF, Heycock R, George J. Frailty. A clinical overview. *Rev Clin Gerontol* 2007;17:171-175.
5. Karnik K, Mazzatti DJ. Review of tools and technologies to assess multi-system functional impairment and frailty. *Clinical Medicine: Geriatrics* 2009;3:1-8.
6. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing* 2012;9:15.
7. Sada-Ovalle I, Gorocica P, Lascurain R, Zenteno E. Aspectos inmunológicos del envejecimiento. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004;17:293-300.
8. Gruver A, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007;211:144-156.
9. Aw D, Palmer DB. It's not all equal: a multiphasic theory of thymic involution. *Biogerontology* 2012;13:77-81.

10. Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol* 2010;161:497-503.
11. Pawelec G, McElhaney JE, Aiello AE, Derhovanessian E. The impact of CMV infection on survival in older humans. *Curr Opin Immunol* 2012;24:507-511.
12. Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing* 2009;6:10 doi:10.1186/1742-4933-6-10.
13. Wills M, Akhar A, Beswick M, Bosch JA, et al. Report from the second cytomegalovirus and immunosenescence workshop. *Immun Ageing* 2011;8:10 doi:10.1186/1742-4933-8-10.
14. Derhovanessian E, Maier AB, Hachnel K, Beck R, et al. Infection with cytomegalovirus but not herpes simplex virus induces the accumulation of late-differentiated CD4+ and CD8+ T cells in humans. *J Gen Virol* 2011;92:2746-2756.
15. Le Saux S, Weyand CM, Goranzy JJ. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1247:69-82.
16. Dock JN, Effros RB. Role of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV-mediated immunosenescence. *Aging Dis* 2011;2:382-397.
17. Lindstrom TM, Robinson WH. Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1565-1575.
18. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, et al. Innate immunosenescence. Effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 2012;24:331-341.
19. Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils. *Scientific WorldJournal* 2010;10:145-160.
20. Alonso P, de la Fuente M. Marcadores inmunológicos de envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43:167-179.
21. Guayerbas N, de la Fuente M. An impairment of phagocytic function is linked to a shorter life span in two strains of prematurely aging mice. *Dev Comp Immunol* 2003;24:339-350.
22. Butcher SK. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol* 2001;70:881-886.
23. Desai A, Grolleau-Julius A, Yung R. Leukocyte function in the aging immune system. *J Leukoc Biol* 2010;87:1001-1009.
24. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing* 2010;7:7.
25. Hayhoe RPG, Henson SM, Akbar AN, Palmer DB. Variation of human natural killer cell phenotypes with age: identification of a unique KLRG1 – negative subset. *Hum Immunol* 2010;71:678-681.
26. Chen YJ, Liao HF. NK/NKT cells and aging. *Int J Gerontol* 2007;1:65-76.
27. Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000;18:1613-1620.
28. Garroso I, Sánchez-Correa B, Campos C, Alonso C, et al. Immunosenescence of human natural killer. *J Innate Immunol* 2011;3:337-343.
29. Frasca D, Díaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev* 2011;10:330-335.
30. Ongrádi J, Kapuesdi V. Numerical alterations of ageing B lymphocyte subsets. *Acta Physiol Hung* 2011;98:99-104.
31. Buffa S, Bulati M, Pellicani M, Dum-Walters DK, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Biogerontology* 2011;12:473-483.
32. Bancos S, Phipps RP. Memory B cells from older people express normal levels of cyclooxygenase-2 and produce higher levels of IL-6 and IL-10 upon *in vitro* activation. *Cell Immunol* 2010;266:90-97.
33. Ostan R, Bucci L, Capri M, Salvioli S, et al. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation* 2008;15:224-240.
34. Arnold CR, Wolf J, Brunner S. Gain and loss of T cells subsets in old age-age related reshaping of the T cell repertoire. *J Clin Immunol* 2011;31:137-146.
35. Larbi A, Pawelec G, Wong SC, Goldeck D, et al. Impact of age on T cell signaling: A general defect or specific alteration. *Ageing Res Rev* 2011;10:370-378.
36. Henson SM, Akbar AN. Memory T-cell homeostasis and senescence during aging. *Adv Exp Med Biol* 2010;684:189-197.
37. Nikolich-Zugich J, Rudd BD. Immune memory and aging: an infinite or finite resource? *Curr Opin Immunol* 2010;22:535-540.
38. Lang PO, Goving S, Michel JP, Aspinall R, Mitchell WA. Immunosenescence: implications for vaccination programmes in adults. *Maturitas* 2011;68:322-330.
39. McElhaney JE. Influenza vaccine responses in older adults. *Ageing Res Rev* 2011;10:379-388.
40. Derhovanessian E, Solana R, Larbi A, Pawelec G. Immunity, ageing and cancer. *Immun Ageing* 2008;5:11-27.
41. Wikby A, Nilsson BO, Forsey R, Thompson J, et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish Nona immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech Ageing Dev* 2006;127:695-704.
42. Fulop T, Larbi A, Kolb R, de Angelis F, Pawelec G. Aging, immunity and cancer. *Discovery Med* 2011;61:537-550.
43. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systematic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
44. Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, Pitts D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: role of immunosenescence. *Eur Geriatr Med* 2010;1:112-121.

45. Salvioli S, Monti D, Lanzarini C, Conte M, et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity. *Inflamm-aging reappraisal*. *Curr Pharm Des* 2013;19:1675-1679.
46. Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenic denominator in age-related: novel drug targets for anti-aging strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm Des* 2010;16:584-596.
47. de la Fuente M. Role of the immune system in aging. *Immunol* 2008;27:176-191.
48. Alonso-Fernández P, de la Fuente M. Role of the immune system in aging and longevity. *Curr Aging Sci* 2011;4:78-100.
49. Cannizo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflammaging and immunosenescence. *J Proteomics* 2011;74:2313-2323.
50. Fried L, Tangen CM, Walston J, Newman AB, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-156.
51. Strandberg TE, Pitkälä KH, Tilvis RS. Frailty in older people. *Eur Geriatr Med* 2011;2:344-355.
52. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1049-1057.
53. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2011;10:104-114.
54. I-Chien W, Shu-Chu S, Po-Hsiu K, Xi-Zhang L. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly Chinese. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1666-1671.
55. Hubbard RE, O'Mahoney MS, Calver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:895-900.
56. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Li Q, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty. *The Cardiovascular Health Study*. *Arch Intern Med* 2007;167:635-641.
57. Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:864-871.
58. Leng S, Xue Q, Tian J. Association of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling women. *Exp Gerontol* 2009;44:511-516.
59. Li H, Manwani B, Leng S. Frailty, inflammation and immunity. *Aging Dis* 2011;2:466-473.
60. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clin Geriatr Med* 2001;27:79-87.
61. Leng S, Yang H, Walston J. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:249-52.
62. De FU, Wang GC, Fedarko NS, Walston JD, et al. T-lymphocytes expressing CC chemokine receptor-5 are increased in frail older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:904-908.
63. Semba RD, Margolick JB, Leng S, Walston J, et al. T-cell subsets and mortality in older community-dwelling women. *Exp Gerontol* 2005;40:81-87.
64. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell* 2009;8:18-25.
65. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010;21:543-559.
66. Meng S, Yu L. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010;11:1509-1526.
67. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, et al. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009;8:18-30.
68. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2010;26:331-346.
69. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13:717-723.
70. Lutz CT, Quinn LS. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism. *Aging (Albany NY)* 2012;4:535-546.
71. Cagneta V, Patella V. The role of the immune system in the physiopathology of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9:85-88.
72. Zhao W, Liu Y, Cahill CM, Yang W, et al. The role of T cells in osteoporosis, an update. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:544-552.
73. Lambert ND, Ovsyannikova IG, Pankrats VS, Jacobson RM, Poland GA. Understanding the immune response to seasonal influenza vaccination in older adults: a systems biology approach. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:985-994.
74. Hamsa SA, Mousa SM, Taha SE, Adel LA, et al. Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:223-229.