

IMUNOSSENECÊNCIA – O ENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS T NO ENVELHECIMENTO

Alessandra Peres^{1,2}
Nance Beyer Nardi³
José Artur Bogo Chies³

O envelhecimento da população humana é uma realidade que traz consigo uma série de considerações. Os países industrializados possuem em sua população cerca de 20% de indivíduos com mais de 60 anos (idosos) e a proporção de indivíduos com idade maior que 85 anos cresce 6 vezes mais rápido do que a população em geral (WICK et al., 2000). Este crescimento da população idosa tem-se acelerado nos últimos 10 anos e há uma grande preocupação econômica em relação à área da saúde, uma vez que a maioria destes indivíduos necessita constantemente de atendimento médico.

No Brasil, as projeções demográficas estimam que no período entre 2000 e 2050 a proporção de idosos na população deve subir de 5,1% para 14,2% (CHAIMOWICKZ, 1997). Desta forma, o Brasil, em 2025, passará de 16º país em número de idosos no mundo para 6º lugar, com mais de 30 milhões de indivíduos acima dos 60 anos. O Estado do Rio Grande do Sul (RS) apresenta um dos melhores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH) do país, com a melhor média em relação a longevidade (expectativa de vida ao nascer), educação e padrão de vida (DA CRUZ; ALHO, 2000). No entanto, a longevidade não está necessariamente associada a um envelhecimento saudável. O envelhecimento é um fenômeno biológico e psicológico que gera influências em nível familiar e social. O processo de envelhecimento caracterizado pela perda gradual das funções orgânicas, onde o idoso retém sua capacidade intelectual e física em níveis aceitáveis, é chamado de senescência. Quando sinais de degeneração muito intensos aparecem, ocorre o envelhecimento patológico, chamado senilidade.

O indivíduo idoso, na maioria das vezes, apresenta um aumento na suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças tais como câncer, doenças autoimunes e infecções. Na tabela 1 é apresentado as principais causas de morte nos países desenvolvidos em 1998, no Brasil e no Rio Grande do Sul, podendo-se observar a importância de doenças infecciosas ou causadas por parasitas. Em países em desenvolvimento, infecções por influenza e pneumococos são as principais causas de morte por patógenos em idosos. Sabe-se que estas enfermidades estão diretamente relacionadas ao sistema imune (SI). Diante disto, muitos pesquisadores passaram a avaliar o perfil imunológico de indivíduos idosos através da análise de células e moléculas envolvidas na resposta imune. Porém, resultados conflitantes surgiram, e até o presente momento não se conseguiu estabelecer um padrão imunológico que indique se o idoso é saudável ou não.

A aplicação de um protocolo (desenvolvido em 1984), conhecido como Protocolo SENIEUR, tem sido realizada com o objetivo de identificar e selecionar indivíduos idosos saudáveis (LIGHART et al., 1984). Existe uma grande discussão (CASTLE et al., 2001) sobre a validade deste protocolo, uma vez que estudos que não o utilizaram apresentaram resultados semelhantes a estudos que o aplicaram em populações distintas, enquanto que outros estudos que aplicaram este formulário apresentaram resultados destoantes (SANSONI et al., 1997; GINALDI et al., 2000).

O termo imunossenescência, que será utilizado neste trabalho, refere-se ao envelhecimento do sistema imune. No entanto, como afirmado anteriormente, este envelhecimento não está necessariamente asso-

Recebido em: 05.06.03; aceito em: 05.11.03.

¹ Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS.

² Instituto de Pesquisas Biomédicas, Laboratório de Biologia Molecular, PUCRS.

³ Departamento de Genética, Laboratório de Imunogenética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

ciado à doença, mas sim, a uma série de alterações funcionais e morfológicas nas células que compõem o sistema imune.

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO E SISTEMA IMUNE

As células que constituem o sistema imune são originadas a partir de uma célula pluripotente com capacidade de auto-renovação, conhecida como célula tronco, e que mantém esta capacidade ao longo de toda a vida do indivíduo. Esta célula tronco dá origem a duas linhagens: mielóide e linfóide. A linhagem mielóide é constituída pelos monócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos além de hemácias e dos megacariócitos. Os macrófagos são a forma madura dos monócitos e pertencem à classe dos fagócitos (ABBAS et al., 2000). Na linhagem linfóide três subpopulações celulares principais são observadas: linfócitos T, B e células NK.

As células T e as células B não são diferenciáveis em nível de microscopia óptica. Para esta diferenciação, utilizam-se anticorpos específicos para moléculas localizadas na superfície destas células. Estas moléculas são conhecidas como **Cluster of Differentiation (CD)** e algumas delas são exclusivas de determinadas subpopulações celulares.

O sistema imune é capaz de reconhecer e reagir contra substâncias e/ou patógenos a ele apresentados em um contexto infeccioso. Para que isto possa acontecer, uma série de processos e mecanismos são estabelecidos no organismo, os quais serão abordados sucintamente a seguir.

MATURAÇÃO DOS LINFÓCITOS

Diversas alterações relacionadas á imunossenescência podem ser observadas na hematopoiese do indivíduo idoso. Entre estas modificações, o “pool” total de células tronco sofre uma diminuição na capacidade de auto-renovação, ocorre uma redução na geração de leucócitos e uma diminuição no processo de linfopoiese. Os fatores que contribuem para estas alterações permanecem obscuros, parece que a redução na produção tanto de fatores estimulatórios de colônia quanto de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, na medula, contribuam para estas mudanças (LIGHART et al., 1984; LIGHART et al., 1990).

Medula óssea e timo

Para que possam desempenhar eficientemente seu papel de reconhecimento antigênico, os linfócitos,

após a sua produção na medula óssea, precisam passar por um processo de amadurecimento. Os linfócitos B sofrem o processo de maturação na própria medula onde são produzidos, e saem deste compartimento prontos para desempenhar o seu papel de células apresentadoras de antígeno e secretoras de anticorpo. Os precursores de células T migram da medula para o timo e ali passam pelo processo de maturação que possui etapas marcadas pela ativação de diferentes genes e a expressão de diferentes receptores. As células pré-T, quando entram no timo, não expressam os co-receptores CD4 e CD8 (sendo então chamados de DN – duplo negativos). Com o avanço do processo de maturação, os timócitos passam a ser duplo positivo (DP), expressando simultaneamente baixos níveis das moléculas CD4 e CD8 e do receptor de células T (**T Cell Receptor – TCR**), responsável pelo reconhecimento de antígenos. Apenas os timócitos que apresentam um TCR funcional recebem sinais positivos para continuar o processo, sendo selecionados positivamente. A especificidade e a afinidade do TCR de cada timócito irá definir se a célula continua seu processo de amadurecimento ou não. Tanto as células CD3 + CD4 + quanto às células CD3 + CD8 + que reconhecem com alta afinidade peptídeos próprios complexados ao MHC, no timo, são eliminadas em um processo denominado seleção negativa. As células T que saem do timo maduras são conhecidas como células T virgens e podem ser identificadas pela presença do marcador CD45RA+.

Involução tímica

Durante o envelhecimento, o timo sofre uma série de alterações, as quais afetarão diretamente a produção de células T e, conseqüentemente, a capacidade de desenvolvimento de uma resposta imune.

A involução tímica é a principal alteração anatômico-histológica observada no envelhecimento (MALAGUARNERA et al., 2001) (Figura 1). A taxa de produção das células T no timo é alta até a puberdade. Após esta fase, observa-se um declínio na atividade deste órgão. A redução no tamanho e a substituição de tecido tímico por tecido adiposo acompanham todo o desenvolvimento do indivíduo. No primeiro ano de vida observa-se uma redução de cerca de 3% do tamanho do timo e, até os 50 anos de idade, a taxa de redução do órgão é de 1% ao ano (PAWELEC et al., 2002). Após os 50 anos, as alterações parecem ser menos drásticas, tendo sido descrita atividade funcional tímica mesmo em indivíduos centenários (DOUEK et al., 1998). Apesar da taxa de saída de células dimi-

nuir ao longo do processo de involução deste órgão (número e frequência de células que deixam o timo – **output** tímico), o número de células T na periferia de um indivíduo idoso normal (saudável) permanece praticamente constante (LINTON; THOMAN, 2001; GINALDI et al., 2000). Cabe ainda salientar que não é apenas no timo que podemos observar um acúmulo relativo de adipócitos com a idade, este mesmo fenômeno está presente na medula óssea do idoso.

IMUNIDADE CELULAR

Células T e Células Apresentadoras de Antígenos

Apesar do número de células T permanecer constante durante o processo de envelhecimento, as células T periféricas de idosos apresentam alterações fenotípicas e funcionais.

Como descrito anteriormente, as células T auxiliares (CD3 + CD4 + – T_{aux}) reconhecem os peptídeos complexados ao MHC-II das células apresentadoras de antígenos (APCs). As APCs profissionais (macrófagos) possuem a capacidade de internalizar diferentes antígenos os quais serão processados e apresentados no contexto do MHC-II. A célula T possui um complexo de moléculas que reconhece os peptídeos derivados deste processamento. A interação do complexo peptídeo/MHC ocorre diretamente com o TCR que se encontra na superfície do linfócito T. As outras moléculas, presentes no complexo TCR, promovem uma maior estabilidade à interação e são responsáveis pela sinalização intracelular que resulta na ativação do linfócito T que está reconhecendo o peptídeo/MHC.

Acredita-se que a exposição a antígenos, a expansão clonal, interações regulatórias e a formação de células de memória das células T sejam fatores que contribuem para que o compartimento de células T apresente-se alterado no idoso. As células CD4+ parecem sofrer uma redução numérica em relação às células CD8+, tanto em camundongos quanto em humanos senescentes. No entanto, a redução numérica das células CD4+ em humanos foi associada à mal nutrição nos indivíduos idosos utilizados no estudo (MAZARI; LESOURD, 1998).

Alguns trabalhos descrevem a diminuição da capacidade proliferativa das células T **in vitro** em resposta a diferentes mitógenos (lectinas como a fitoemaglutinina ou anticorpos específicos com anti-CD3 por exemplo, que são utilizados para estimular a proliferação de células T) em indivíduos idosos quando comparados a indivíduos jovens (DWORSKY et

al., 1993; DOUZIECH et al., 2002; SAURWEINTEISSL et al., 2002). No entanto, esta diminuição da capacidade proliferativa das células T em idosos não é consenso. Peres et al. (2003), entre outros trabalhos, observaram uma manutenção da capacidade proliferativa **in vitro** em idosos comparados a indivíduos jovens, sugerindo que esta manutenção possa estar associada a uma população imunologicamente saudável (FRANCESCHI et al., 1995; SANSONI et al., 1997).

Considerando-se que a apresentação de antígenos para o sistema imune é papel das células apresentadoras de antígenos, qualquer alteração neste compartimento celular ao longo do envelhecimento afetará diretamente a capacidade de montagem de uma resposta imune. São poucos os estudos realizados abordando as células apresentadoras de antígenos durante o envelhecimento. Pietschmann et al. (2000) observaram, em indivíduos idosos uma redução na capacidade das células dendríticas em cruzar a barreira transendotelial, atividade importante para a identificação de diversos patógenos em diferentes tecidos. Em outro estudo, as células dendríticas de indivíduos velhos apresentaram uma diminuição na capacidade de apresentação de antígenos, tais como peptídeos derivados do vírus *influenza*, quando comparadas às células dendríticas de indivíduos jovens (LUNG et al., 2000).

Células acessórias

Os macrófagos, os monócitos e as células polimorfonucleares são conhecidas, além de seu papel como APCs, como células acessórias da resposta imune. Na imunossenescência estas células apresentam uma redução nas suas atividades funcionais. Entre estas alterações pode-se citar a redução de resposta quimiotática estimulada por linfócitos, uma diminuição na capacidade fagocítica associada à baixa produção do ânion de superóxido por monócitos e redução na produção de IL-1 (MCLACHAN et al., 1991).

Outro subtipo celular, importante na manutenção de um organismo saudável, e que apresenta alterações ao longo do processo de envelhecimento é a célula NK (**Natural Killer**). O número absoluto destas células aumenta no indivíduo idoso, porém sua atividade de lise endógena ou induzida por linfocinas apresenta redução (MILLER, 1991). As células NKs são fundamentais no controle de células tumorais, desta forma a diminuição de capacidade de lise contribui para uma das principais causas de morte no indivíduo idoso, o desenvolvimento de neoplasias.

Sinais co-estimulatórios

O reconhecimento, do peptídeo complexado ao MHC da APC serve como um primeiro sinal para a ativação da célula T. Para que ocorra a ativação, é necessário que moléculas co-estimulatórias solúveis ou de superfície forneçam, um segundo sinal para a célula T. Entre as diferentes moléculas que podem atuar como segundo sinal podemos citar a molécula CD28, presente na célula T, através de sua interação com a molécula B7 presente na APC. Diferentes autores sugerem que CD28 seja um biomarcador de envelhecimento pois, ao longo do processo de senescência, observa-se redução da expressão desta molécula na superfície das células T (EFFROS, 1997). Ao nascimento, cerca de 99% das células T periféricas expressam a molécula CD28. Esta frequência reduz-se para 86% nos indivíduos com idade entre 20 e 40 anos, para 70% nos indivíduos com idade entre 70 e 90 anos e, em centenários, apenas 60% das células T são positivas para CD28 (EFFROS, 2000).

Após a identificação do peptídeo complexado ao MHC, ocorre uma cascata de ativação intracelular e diversas proteínas passam a ser sintetizadas na célula T. As interleucinas são fatores estimulatórios na resposta imune e fazem parte das proteínas sintetizadas no processo de ativação. A interleucina 2 (IL-2) é o principal fator de crescimento para as células T. Esta interleucina é secretada pelos linfócitos T ativados e é responsável por induzir a expansão clonal destas células. Estudos sugeriram que, nos indivíduos idosos, existe uma redução na capacidade proliferativa das células T (TORTORELLA et al., 1997). Acredita-se que a redução na secreção de IL-2 e na expressão das moléculas CD25 (cadeia alfa do receptor de IL-2) e CD28 (a qual, após ligação com a molécula B7, induz transcrição de IL-2 e IL-2R – receptor de IL-2) devam contribuir de maneira crucial para esta diminuição da capacidade proliferativa da célula T observada no indivíduo idoso (WAKIKAWA et al., 1997). Na Tabela 2 é apresentado um resumo das alterações do nível de expressão de citocinas observadas até o momento no processo de imunossenescência. Como pode ser observado, existe ainda muita controvérsia no que diz respeito às alterações do nível de expressão das diversas citocinas analisadas, situação esta que pode estar vinculada tanto ao fato de diferentes grupos populacionais terem sido incluídos nos diferentes estudos (fatores genéticos) quanto as possíveis interações das populações analisadas com o ambiente.

Células T de memória

A ativação da célula T leva à proliferação clonal e, com a eliminação do antígeno desencadeador desta ativação, uma grande parte destes clones deve entrar em processo apoptótico. Algumas células T, originadas da proliferação clonal, são mantidas no organismo como células de memória (estas células são identificadas através do marcador CD45RO, presente apenas em células T que já sofreram algum processo de ativação). As células T de memória são caracterizadas por promoverem uma resposta mais rápida e eficiente em um segundo contato com o mesmo antígeno. A memória imunológica é um processo ainda pouco conhecido. Duas correntes opostas propõem mecanismos que explicam como estas células são mantidas no organismo. A primeira corrente defende a idéia de que as células T de memória são células com alta capacidade de renovação e se mantêm no organismo dividindo-se constantemente o que lhes permitiria a manutenção de uma população com uma dada especificidade mesmo estando sob os fortes processos seletivos e de competição do repertório T periférico. A segunda corrente acredita que as células de memória estariam estocadas sob a forma de células em repouso, com taxa de divisão bastante lenta. Neste caso, as células de memória poderiam se manter no organismo durante longos períodos, sendo rapidamente ativadas na presença do antígeno específico.

No indivíduo jovem o número de células virgens (CD45RA+) é maior que o número de células de memória. Na imunossenescência observa-se uma inversão na proporção destas duas subpopulações celulares, ou seja, as células de memória passam a predominar sobre o número de células virgens. Esta alteração observada no indivíduo idoso parece estar associada com a involução tímica e, por consequência, com a baixa produção de linfócitos T virgens (GINALDI et al., 2000). Além disso, a presença de um maior número de células de memória nos idosos parece ser o resultado do contato do organismo com diferentes patógenos ao longo da vida e da manutenção destas células como reserva a ser utilizada em caso de necessidade (GLOBERSON; EFFROS, 2000). O que ainda não se sabe é se estas células T de memória mantêm a eficiência para montar uma resposta imune semelhante à aquela observada nas células T virgens de indivíduos jovens (EFFROS, 1997). A situação complementar resultante do acúmulo de células de memória em indivíduos idosos é a relativa diminuição da diversi-

dade de especificidades presentes no repertório de células T virgens. Ainda não está definido o quanto esta restrição de novas especificidades de reconhecimento pode interferir no processo de montagem de respostas imunes a novos antígenos no indivíduo idoso.

Moléculas de adesão

As moléculas de adesão (**Cell Adhesion Molecules – CAMs**) são receptores de superfície celular e promovem tanto a interação célula-célula quanto a interação célula-matriz extracelular. As CAMs são fundamentais para o bom funcionamento dos linfócitos em relação aos processos de maturação, circulação, **homing** e de geração de resposta imune do tipo inflamatório.

Os níveis de expressão das CAMs observados na superfície dos linfócitos dependem da fase da resposta imune que está sendo analisada. Em estágios iniciais de ativação celular, por exemplo, CAMs relacionadas com o **homing** dos linfócitos, apresentam níveis de expressão na superfície maiores que CAMs relacionadas com a adesão dos linfócitos ao endotélio (SPRINGER, 1990). Existem três famílias principais de CAMs: as integrinas, as selectinas e as CAMs pertencentes à superfamília das imunoglobulinas (Igs). As integrinas são cruciais para a migração e adesão celular, enquanto que as CAMs pertencentes à superfamília das Igs estão relacionadas com a interação leucócito-endotélio e a geração da resposta imune. As selectinas promovem o deslocamento dos linfócitos para sítios de inflamação e tecidos linfóides periféricos. Na Tabela 3 é apresentado um resumo das alterações no nível de expressão das moléculas de adesão que ocorrem durante a imunossenescência. Mais uma vez, cabe salientiar a existência de dados conflitantes na literatura.

IMUNIDADE HUMORAL

Outra função imunológica investigada no processo de envelhecimento relaciona-se à imunidade humoral. As células B apresentam alterações tanto na quantidade, já que o número de células B circulantes na periferia do idoso encontra-se reduzido, quanto na qualidade, pois a afinidade, idiotipo e isotipo dos anticorpos diferem do encontrado em jovens (YANG et al., 1996). O aumento na incidência de auto-anticorpos e de doenças autoimunes em idosos parece estar relacionado com as alterações encontradas em células T, especificamente em células T supressoras (CD4 + CD25 + CD62L +) (YANG et al., 1996; GLOBERSON; EFFROS, 2000).

A redução na atividade tímica, observada no envelhecimento, tem sido sugerida como a responsável pelo aumento de auto-anticorpos no idoso (PAWELEC et al., 2002). Todo ser humano normal possui linfócitos potencialmente auto-reativos circulantes e acredita-se que estes linfócitos não desenvolvem reações indesejáveis por estarem sob o controle de linfócitos supressores. No entanto, com a involução tímica e com a conseqüente migração reduzida de novas células a partir deste órgão, o repertório de células T periféricas deve se sustentar principalmente através da proliferação de linfócitos pré-existent. Esta situação leva a um equilíbrio delicado o qual poderá ser quebrado caso ocorra ausência ou diminuição excessiva do número de células T supressoras capazes de impedir o desenvolvimento de uma resposta autoimune. Assim, uma possível explicação para a ocorrência de doenças autoimunes em indivíduos idosos é a diminuição do número de novos migrantes tímicos capazes de regular respostas autoimunes que anteriormente estavam sob controle.

O sistema imune deve ser capaz de reagir contra estímulos apresentados em um contexto infeccioso. Esta definição implica a possibilidade de auto-imunidade pois sabemos que o limite entre próprio e não-próprio é bastante tênue (proteínas próprias inoculadas em um organismo dentro de um contexto infeccioso poderão provocar o desenvolvimento de uma resposta imune). Assim, o desenvolvimento de auto-imunidade pode resultar de uma série de fatores, tais como exposição do indivíduo a patógenos (que podem apresentar antígenos de reatividade cruzada com antígenos próprios) ou predisposição genética individual induzindo resposta específica dirigida contra um determinado antígeno (presença de certos alelos do MHC, por exemplo). Outra possibilidade é que as doenças autoimunes necessitam um certo tempo para que evoluam a partir de uma tendência e que este tempo tenha mais relação com o transcorrer da vida do indivíduo do que com o envelhecimento do sistema imune propriamente dito. Ou seja, o desenvolvimento de certas doenças é apenas uma questão de tempo, mais ou menos comparável ao desgaste provocado pelo uso de um determinado equipamento. Esta visão, no entanto, parece ser refutada pela existência de indivíduos centenários saudáveis na espécie humana e o direcionamento do organismo rumo a um envelhecimento saudável parece ser uma possibilidade real.

A comparação do sistema imune de indivíduos jovens com o de indivíduos idosos revela a existência de uma série de alterações tanto em nível morfológico

quanto funcional. No entanto, a simples constatação da existência destas diferenças não caracteriza uma deficiência.

A busca de biomarcadores que possibilitem o estabelecimento de um prognóstico positivo ou negativo de imunossenescência é fundamental em uma sociedade que mostra sinais de inversão da pirâmide etária. Certamente, as características do sistema imune abordadas na presente revisão consistem de apenas uma parcela daquelas passíveis de análise no ambiente imunológico. A ampliação das análises e inclusão de diferentes marcadores é necessária para a plena compreensão deste fenômeno fisiológico e para a conseqüente organização de programas voltados ao bem estar da população idosa.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTAMN, A.H.; POBER, J.S. **Cellular and Molecular Immunology**. 4. ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 2000. 553 p.
- CANDORE G. et al. Gamma-interferon, interleukin-4 and interleukin-6 in vitro production in old subjects. **Autoimmunity**, San Diego, v. 16, p. 275-280, 1993.
- CASTLE, S. C.; UYEMURA, K.; MAKINODAN, T. The SENIEUR Protocol after 16 years: a need for a paradigm shift? **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 122, p. 127-130, 2001.
- CHAIMOWICKZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, p. 184, 1997.
- COHEN, H. J. et al. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. **Journal of Gerontology, Biological Scientific Medicine**, Chicago, v. 52, p. M201-M208, 1997.
- COSSARIZZA, A. et al. Cytometric analysis of immunosenescence. **Cytometry**, Chicago, v. 24, p. 297-313, 1997.
- DA CRUZ, I. B. M.; ALHO, C. **Aspectos Biológicos e geriátricos do envelhecimento II**. Porto Alegre, EDIPUCRS, 2000. 403 p.
- DE MARTINIS, M. et al. Adhesion molecules on peripheral blood lymphocyte subpopulations in the elderly. **Life Sciences**, Oxford, v. 68, p. 139-151, 2000.
- DOUEK, D. C. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. **Nature**, London, v. 296, p. 690-695, 1998.
- DOUZIECH N. et al. Modulation of human lymphocyte proliferative response with aging. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 37, p. 3690-3870, 2002.
- DWORSKY, R. et al. Immune responses of healthy human 83-104 years of age. **Journal of National Cancer Institute**, New York, v. 71, p. 265-268, 1993.
- EFFROS, R. B. Loss of CD28 expression on T lymphocytes: a marker of replicative senescence. **Development and Comparative Immunology**, Oxford, v. 21, p. 471-478, 1997.
- EFFROS, R. Costimulatory mechanisms in the elderly. **Vaccine**, Oxford, v. 18, p. 1661-1665, 2000.
- FRANCESCHI, C. et al. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. **Immunology Today**, Oxford, v. 16, p. 12-16, 1995.
- GINALDI, L. et al. Immunophenotypical Changes of T Lymphocytes in the Elderly. **Gerontology**, Basel, 46, p. 242-248, 2000.
- GLOBERSON A.; EFFROS, R. B. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged. **Immunology Today**, Oxford, v. 21, p. 515-521, 2000.
- KARANFILOV, C. I. et al. Age-related defects in TH1 and TH2 cytokines production by human T cells can be associated from altered frequencies of CD45RA+ and CD45RO+ T cell subsets. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 109, p. 97-112, 1999.
- LIGTHART, G. J. et al. Admission criteria for immunogerontological studies in man: The SENIEUR Protocol. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 28, p. 47-55, 1984.
- LIGTHART, G. J. et al. Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIEUR Protocol. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 55, p. 89-98, 1990.
- LINTON, P. J.; THOMAN, M. L. T cell senescence. **Frontiers in Bioscience**, Manhasset, v. 6, p. d248-d261, 2001.
- LUNG, T. L. et al. Unimpaired dendritic cells can be derived from monocytes in old age can mobilize residual function in senescent T cells. **Vaccine**, Oxford, v. 18, p. 1606, 2000.
- MALAGUARNERA, L. et al. Immunosenescence: a review. **Archives in Gerontology and Geriatrics**, Oxford, v. 32, p. 1-14, 2001.
- MAZARI L.; LESOURD, B. M. Nutritional influences on immune response in healthy aged person. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 104, p. 25-40, 1998.
- MCLACHALAN, J. A. et al. Immunological function of aged human monocytes. **Pathobiology**, Basel, v. 63, p. 148-159, 1991.
- MCNERLAN, S. E.; REA, I. M.; ALEXANDER, H. D. A whole blood method for measurement of intracellular TNF- α , IFN- γ and IL-2 expression in stimulated CD3+ lymphocytes: differences between young and elderly subjects. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 37, p. 227-234, 2002.
- MILLER, R. A. Aging and the immune function. **International Cytology**, Oxford, v. 124, p. 187-215, 1991.
- OKUMURA, M. et al. Age-related accumulation of LFA-1 high cells in a CD8+CD45Ra high T cell population. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 23, p. 1057-1063, 1993.
- PAWELEC, G. et al. T cells and aging. **Frontiers in Bioscience**, Manhasset, v. 7, p. d1056, 2002.
- PERES, A. et al. Immunophenotyping and T cell capacity in a healthy aged population. **Biogerontology**, Clare, v. 4, p. 295-302, 2003.
- PETERSON, P. K. et al. Levels of tumor necrosis factors alpha, interleukin 6, interleukin 10, and transforming growth factor beta are normal in the serum health elderly. **Clinical Infectious Disease**, Chicago, v. 19, p. 1158-1159, 1994.
- PIETSCHMANN, P. et al. Surface markers and transendothelial migration of dendritic cells from elderly subjects. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 35, p. 213, 2000.
- SANSONI, P. et al. T lymphocyte proliferative capability to defined stimuli and costimulatory CD28 pathway is not impaired in healthy centenarians. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 96, p. 127, 1997.

SAURWEIN-TEISSL, M. M. et al. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8(+)CD28(-) T-cell clonal expansions and an imbalance in the production of TH1 and TH2 cytokines. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 168, p. 5893-5899, 2002.

SCHINDOWSKI, K. et al. Age-related impairment of human T lymphocytes' activation: specific differences between CD4(+) and CD8(+) subsets. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 123, p. 375, 2002.

SPRINGER, T. A. Adhesion receptors of the immune system. **Nature**, London, v. 346, p. 425, 1990.

TORTORELLA, C. et al. Age-related impairment of T cell proliferative responses related to the decline of CD28+ T cell subsets. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Clare, v. 26, p. 55, 1997.

WAKIKAWA, A.; UTSUYAMA, M.; HIROKAWA, K. Altered expression of various receptors on T cells in young and old mice after mitogenic stimulation: a flow cytometric analysis. **Mechanisms of Ageing and Development**, Clare, v. 94, p. 113, 1997.

WAKIKAWA, A. et al. Age-related alteration of cytokine production profile by T cell subsets in mice: A flow cytometric study. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 34, p. 231, 1999.

WICK, G. et al. Diseases of Aging. **Vaccine**, Oxford, v. 18, p. 1567, 2000.

YANG, X.; SLEDRA, J.; CERNY, J. Relative contribution of T and B cells to hypermutation and selection of antibody repertoire in germinal centers of aged mice. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 183, p. 959, 1996.

TABELA 1 – Principais causas de morte em países desenvolvidos, no Brasil e no estado do Rio Grande do Sul.

Causa de morte	Países desenvolvidos* (%)	Brasil** (%)	Rio Grande do Sul** (%)
Aparelho circulatório	29	29	34
Neoplasias	12	14	17
Aparelho respiratório	6	14	14
Doenças infecciosas	33	35	33
Outras	20	08	02

Fontes: * WICK et al., 2000; ** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

TABELA 2 – Alterações dos níveis de interleucinas em indivíduos idosos.

Citocina	No envelhecimento	Referências
IL-1	Sem alteração	MALAGURANERA et al., 2001
	Redução	SCHINDOWSKI et al., 2002
IL-2	Sem alteração	MCNERLAN et al., 2002
	Redução	WAKIKAWA et al., 1999, SCHINDOWSKI et al., 2002
IL-3	Aumento	COHEN et al., 1997
IL-4	Sem alteração	SCHINDOWSKI et al., 2002
	Redução	KARANFILOV et al., 1999
	Aumento	CANDORE et al., 1993
IL-5	Sem alteração	MALAGURANERA et al., 2001
IL-6	Aumento	MALAGURANERA et al., 2001, MCNERLAN et al., 2002
IL-10	Aumento	PETERSON et al., 1994
TNF α	Aumento	COSSARIZZA et al., 1997, MCNERLAN et al., 2002
IFN γ	Aumento	WAKIKAWA et al., 1999, MCNERLAN et al., 2002

TABELA 3 – Alterações no nível de expressão das moléculas de adesão durante a imunossenescência.

CAMs	No envelhecimento	Referências
CD11a	% = Sem alteração MFI = Aumento	OKUMURA, 1993
CD11c	% = Redução MFI = Aumento	PERES et al. 2003
CD31	% = Sem alteração MFI = Aumento	PERES et al. 2003
CD49d	% = Sem alteração ¹ , Aumento ² MFI = Sem alteração, Redução	¹ COSSARIZZA et al., 1997, ² PERES et al. 2003
CD50	% = Sem alteração MFI = Aumento	DE MARTINS et al., 2000
CD62L	% = Sem alteração ² Redução ¹ MFI = Aumento ^{1,2}	¹ DE MARTINIS et al., 2000, ² PERES et al. 2003

% = porcentagem de linfócitos expressando a CAM em relação ao total de linfócitos, MFI = Intensidade média de fluorescência (pode ser interpretado com o número médio de cópias de uma determinada CAM presente na superfície de cada célula).

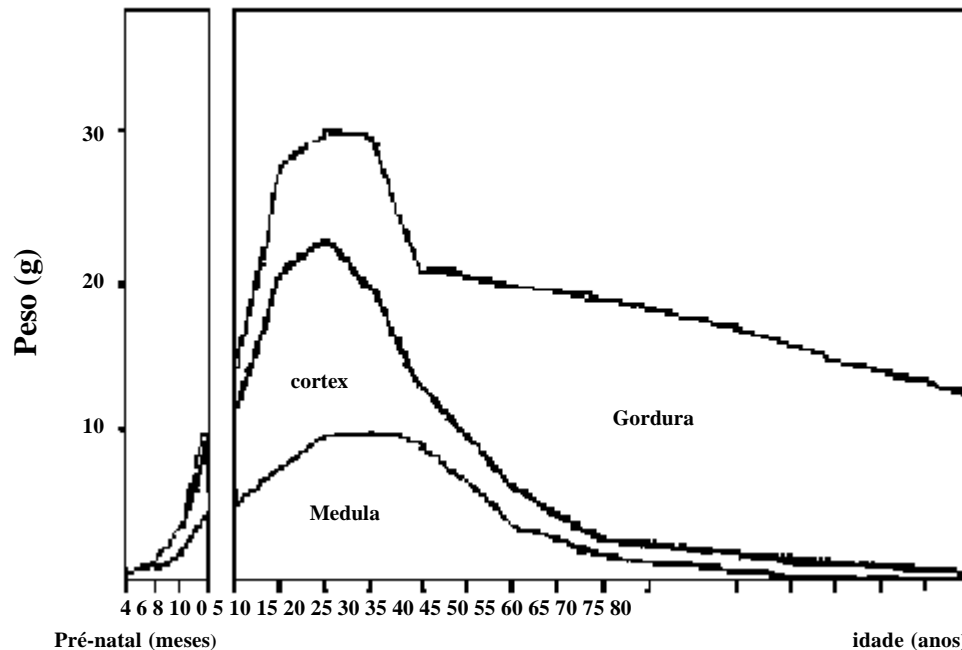


Fig. 1. Involução do timo no processo de envelhecimento (em humanos), mostrando o acúmulo relativo de gordura em detrimento do aumento de tecido no córtex e medula funcionais. Modificado a partir de: www.biopathics.com/whats_new_issue_2.htm