



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN RESPUESTA INMUNE

IMPACT OF AGING ON IMMUNE RESPONSE

Mg. Adriana Elizabeth Salazar Monar

Inteligencia de la Salud IEES

Mg. Daniel Iván Zárate Erazo

Hospital General Latacunga

Mg. Jenny del Pilar Proaño Jácome

Hospital General Latacunga

Esp. Mary Elizabeth Delgado Martinez

Hospital General Latacunga

Lic. Mayra Patricia Álvarez Jacho

Hospital General Latacunga

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.15611

Impacto del Envejecimiento en Respuesta Inmune

Mg. Adriana Elizabeth Salazar Monar¹draadrianasalazarm@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-5874-216X>

Inteligencia de la Salud IESS

Mg. Daniel Iván Zárate Erazodizarate86@gmail.com<http://orcid.org/0009-0004-9605-4739>

Hospital General Latacunga

Mg. Jenny del Pilar Proaño Jácomeproajenny2009@hotmail.com<http://orcid.org/0000-0002-2453-1063>

Hospital General Latacunga

Esp. Mary Elizabeth Delgado Martinezmary_elizabeth7993@yahoo.com<https://orcid.org/0009-0000-9244-6162>

Hospital General Latacunga

Lic. Mayra Patricia Álvarez Jachopatyalvarez25@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0006-9473-7987>

Hospital General Latacunga

RESUMEN

El envejecimiento humano es un fenómeno multifactorial que afecta a numerosos sistemas de órganos y procesos celulares, siendo el sistema inmunitario uno de los más desregulados. Objetivo: Identificar consensos y controversias sobre cómo el envejecimiento afecta la función del sistema inmunológico. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el impacto del envejecimiento en la respuesta inmune, analizando estudios originales y revisiones publicadas entre 2017 y 2024. Obteniendo como resultados que, varios hallazgos sobre el envejecimiento y la función inmunológica, se observa una erosión telomérica acelerada en linfocitos T envejecidos, lo que se traduce en una reducción de la memoria inmunológica y una disminución en la diversidad celular y funcionalidad de las células T. Además, se identifican alteraciones en las respuestas de células T y B a patógenos, junto con un aumento del estrés oxidativo y de citoquinas proinflamatorias en adultos mayores, asociándose a una inflamación crónica, vinculada a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, concluyendo que, teorías como la asignación de recursos metabólicos y la restricción calórica, proporciona un enfoque más completo para abordar los desafíos inmunológicos en la población envejecida, sugiriendo vías para promover una mejor salud y calidad de vida en esta etapa.

Palabras Claves: envejecimiento, inmunosenescencia, memoria Inmunológica, inflamación crónica

¹ Autor principal

Correspondencia: draadrianasalazarm@gmail.com

Impact of Aging on Immune Response

ABSTRACT

Human ageing is a multifactorial phenomenon that affects numerous organ systems and cellular processes, with the immune system being one of the most dysregulated. Objective: To identify consensus and controversies about how aging affects immune system function. A literature review was carried out on the impact of aging on the immune response, analyzing original studies and reviews published between 2017 and 2024. The results are that several findings on aging and immune function show accelerated telomere erosion in aged T lymphocytes, which translates into a reduction in immunological memory and a decrease in cell diversity and T cell functionality. In addition, alterations in T and B cell responses to pathogens are identified, along with an increase in oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in older adults, associated with chronic inflammation, linked to cardiovascular and neurodegenerative diseases, concluding that theories such as the allocation of metabolic resources and caloric restriction, provide a more complete approach to address immunological challenges in the aging population. suggesting ways to promote better health and quality of life at this stage.

Keywords: aging, immunosenescence, immunological memory, chronic inflammation

Artículo recibido 10 octubre 2024

Aceptado para publicación: 12 noviembre 2024



INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las Naciones Unidas reportan que hay 700 millones de personas mayores de 65 años a nivel global, y las proyecciones demográficas sugieren que esta cifra se duplicará para el año 2050.(1) Si bien crece a un ritmo sin precedentes, el tamaño de la población de adultos mayores (≥ 65 años) superará a la población mundial de personas jóvenes (≤ 15 años) como resultado. En Estados Unidos, los adultos mayores representan el 16% de la población total, pero son responsables del 27% de las consultas médicas y del 38% de todas las hospitalizaciones.(2)

El envejecimiento es un proceso biológico inevitable que impacta diversos sistemas del cuerpo humano, incluyendo el sistema inmunológico. Este fenómeno, denominado inmunosenescencia, se manifiesta en una reducción progresiva de la capacidad del sistema inmunitario para reaccionar adecuadamente a infecciones y generar memoria inmunológica. Además, el envejecimiento se relaciona con un estado crónico de inflamación de bajo grado, conocido como inflammaging, que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.(3) A nivel global, la población mayor de 60 años está en rápido crecimiento, representando un desafío tanto para los sistemas de salud como para las estrategias de vacunación. Según estudios recientes, las personas mayores tienen una respuesta inmunitaria menos efectiva frente a vacunas, lo que aumenta su vulnerabilidad. (4) (5) En América Latina, este fenómeno es particularmente preocupante debido a las desigualdades en el acceso a servicios de salud, que exacerban las consecuencias de la inmunosenescencia en poblaciones vulnerables.(6)

En Ecuador, donde la proporción de adultos mayores ha crecido significativamente en la última década, el impacto del envejecimiento en la respuesta inmune cobra especial relevancia. Investigaciones locales han evidenciado un aumento en la incidencia de enfermedades infecciosas y crónicas entre adultos mayores, vinculado a la disminución de la eficacia del sistema inmune.(7) A pesar de avances en políticas públicas y vacunación, la infraestructura de salud enfrenta limitaciones para abordar las necesidades específicas de esta población.

Este escenario subraya la necesidad de entender los mecanismos que impulsan la inmunosenescencia y de poner en práctica estrategias preventivas, como programas de vacunación adaptados y mejoras en la atención médica para los adultos mayores.



Investigaciones recientes han indicado que intervenciones como el ejercicio regular, una dieta equilibrada y el manejo de comorbilidades pueden ayudar a reducir parcialmente los efectos adversos del envejecimiento en la respuesta inmune.(8)

La creciente prevalencia de adultos mayores, combinada con los desafíos de la inmunosenescencia, exige una respuesta coordinada desde la investigación y las políticas públicas, especialmente en regiones como América Latina y Ecuador, donde las brechas en equidad de salud amplifican los riesgos asociados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se empleó una revisión bibliográfica, sobre el impacto del envejecimiento en la respuesta inmune. Se busca analizar cómo el envejecimiento afecta la función del sistema inmunológico, identificando áreas de consenso y controversia en la investigación actual, para ello se consideraron criterios de elegibilidad como tipos de estudios: Artículos originales (estudios observacionales, longitudinales y experimentales). Revisiones previas y meta-análisis entre periodos del 2019-2024, en idioma inglés y español.

Se excluyeron investigaciones en animales, reportes de casos o estudios sin datos inmunológicos específicos. Basados en fuentes o bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, y Cochrane Library. Literatura gris: Google Scholar y repositorios institucionales. Aplicando estrategias de búsqueda como palabras claves: Aging, immune system, immunosenescence, inflammaging, older adults. Estrategia Booleana: ("aging" OR "elderly") AND ("immune response" OR "immunosenescence") AND ("chronic inflammation" OR "inflammaging").

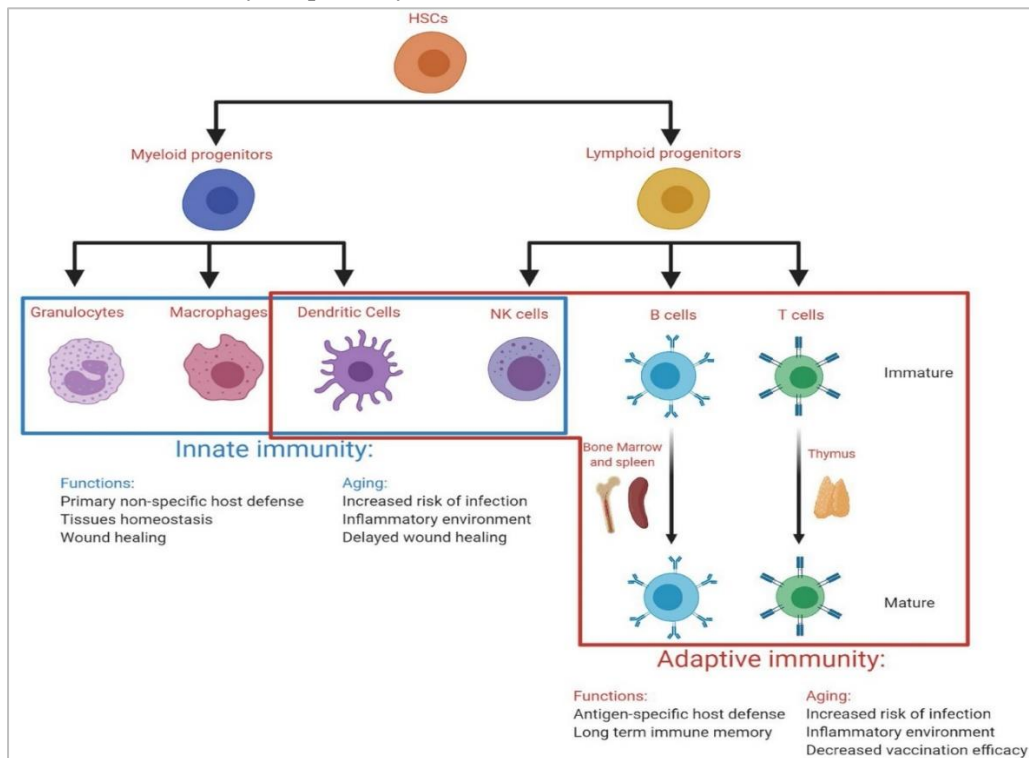
La selección de estudios se basó mediante la eliminación de duplicados: Uso de software como EndNote o Zotero. Revisión inicial: Filtro de títulos y resúmenes según criterios de inclusión. Evaluación completa: Revisión exhaustiva del texto completo de los estudios seleccionados. Evaluación de calidad: Aplicación de herramientas como CASP o Newcastle-Ottawa para determinar la calidad metodológica. Finalmente, el análisis de datos se basó en una síntesis narrativa: Resumen de los resultados clave y tendencias generales, considerando las especificaciones éticas, la transparencia en la selección de artículos y reporte completo de resultados.



Desarrollo

El deterioro progresivo del sistema inmunitario afecta a ambos sistemas en las personas mayores, aumentando la susceptibilidad a infecciones, cáncer y enfermedades inflamatorias, al tiempo que retrasa los procesos de cicatrización de heridas y reduce la capacidad de generar una respuesta de anticuerpos a algunos tipos de vacunación. (9) (10) En efecto, la incidencia de diversas enfermedades infecciosas, tanto bacterianas como virales, incrementa con la edad y puede relacionarse con el deterioro del sistema inmunitario. En un estudio computacional, Palmer et al. demostraron que este fenómeno también se aplica al cáncer, sugiriendo que las alteraciones en el sistema inmunológico asociadas al envejecimiento pueden contribuir a una mayor incidencia de cáncer en las personas mayores.(11) Este trabajo amplía la evidencia científica sobre la relación entre el envejecimiento, la inmunidad y el cáncer, pero las formas exactas en que se afectan e influyen mutuamente siguen siendo discutibles.(12) Además, las enfermedades autoinmunes se han investigado en el contexto del envejecimiento, con algunas pruebas que tienden a ser menos frecuentes y menos graves en las personas mayores (13), lo que es coherente con una disminución general de la actividad de las células inmunitarias.

Figura 1. Células inmunitarias y cambios generales en el envejecimiento. Representación esquemática del sistema inmunitario, con la diferenciación de distintas células inmunitarias, su papel fisiológico en la inmunidad innata y adaptativa y las consecuencias de las alteraciones durante el envejecimiento.



Fuente: Tomado de Borgoni et al.,(14)

Los efectos del envejecimiento en el sistema inmunitario se manifiestan en múltiples niveles que incluyen la reducción de la producción de células B y T en la médula ósea y el timo, y la disminución de la función de los linfocitos maduros en los tejidos linfoides secundarios. Como resultado, las personas mayores no responden al desafío inmunológico con tanta fuerza como los jóvenes. Un objetivo importante de la investigación sobre el envejecimiento es definir los cambios celulares que ocurren en el sistema inmunológico y los eventos moleculares que los subyacen. Se han realizado progresos considerables en este sentido, y esta información ha proporcionado la justificación para los ensayos clínicos con el fin de rejuvenecer el sistema inmunitario envejecido.

Un sello distintivo del proceso de envejecimiento es el acortamiento de los extremos cromosómicos, debido a la pérdida de repeticiones de secuencias teloméricas.(15) Las células T CD4 humanas pierden alrededor de 3.000 pb de secuencias teloméricas entre los 20 y los 60 años, cuando la longitud telomérica alcanza una meseta con una longitud total de 5.000-6.000 pb. La curva que correlaciona la edad y las longitudes teloméricas en las células T CD4 se desplaza hacia una mayor edad en los pacientes con AR, con una reducción de la longitud de 1.500 pb que ya es evidente en los primeros años de vida.(16)

Tabla 1. Daño en el ADN de las células T envejecidas

Aumento de la carga de roturas de doble cadena de ADN
Reducción de los niveles de proteínas de la quinasa reparadora ATM
Falta de activación de las vías dependientes de p53
Activación crónica de la quinasa reparadora DNA-PKcs
Desencadenamiento dependiente de DNA-PKcs de la quinasa de estrés JNK
Pérdida inapropiada de los extremos teloméricos
<i>Definición de abreviaturas:</i> ATM = ataxia telangiectasia mutada; DNA-PKcs = subunidad catalítica de proteína quinasa dependiente de ADN; JNK = c-Jun N-terminal quinasa.

Fuente: Elaboración propia en base a la revisión de la literatura

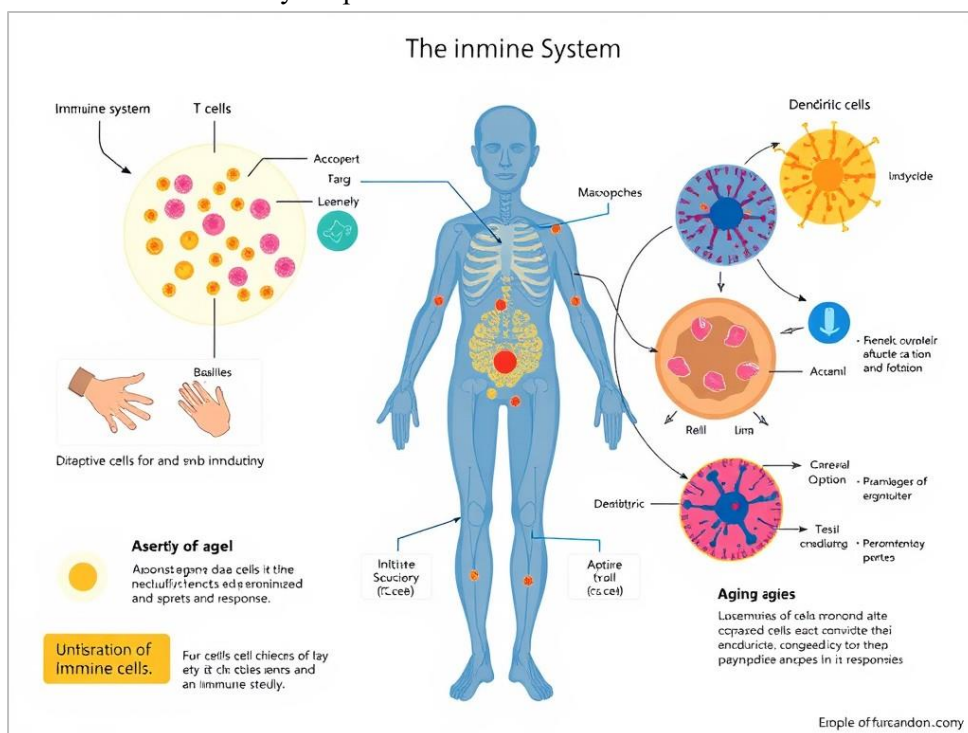
Resulta curioso que el daño persistente en el ADN de estas células T preenvejecidas no desencadene la activación de p53. (17) En cambio, las células T con AR presentan niveles notablemente bajos del inductor de apoptosis p53. La función de p53 como supresor de tumores está vinculada a su capacidad para detectar daños en el ADN y activar mecanismos de protección, como la inhibición del ciclo celular o la promoción de la apoptosis.



No se entiende por qué las células T RA muestran una regulación a la baja de p53, lo que indica anomalías complejas en la vigilancia de la estabilidad del genoma y en la regulación del ciclo celular. Las células T humanas no experimentan la crisis telomérica, y las que contienen telómeros inferiores a 5-6 kb, se eliminan antes de que los extremos cromosómicos se acorten de manera crítica. No se comprenden completamente los mecanismos que llevan a la erosión prematura de los telómeros en las células T con AR. Una de las causas identificadas es la alteración en la inducción de la actividad de la telomerasa en estas células T RA.(18)

La actividad de la telomerasa en los linfocitos T CD4 está vinculada a su supervivencia, y actividad reducida, los linfocitos T RA son propensos a la apoptosis. Sin embargo, la falta de telomerasa no explica completamente la erosión prematura de los extremos cromosómicos en las células T AR. Estudios de estrés por proliferación in vitro indican que la pérdida de secuencias teloméricas depende del estado de diferenciación de las células T, siendo las células T ingenuas con mayor actividad de telomerasa las que conservan más repeticiones teloméricas en comparación con las células de memoria. Por lo tanto, el fallo en los mecanismos de protección independientes de la telomerasa puede ser más significativo en el envejecimiento de las células T.(19)

Figura 2. Sistema inmunitario, destacando la diferenciación de diversas células inmunitarias y sus roles en la inmunidad innata y adaptativa.



Fuente: Tomado de Andrade (15)



Se destaca la diferenciación de diversas células inmunitarias, como las células T, B, macrófagos y células dendríticas. Estas células desempeñan roles esenciales en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Sin embargo, con el envejecimiento, su funcionalidad se ve comprometida. Por ejemplo, la capacidad de las células T para reconocer y atacar células infectadas disminuye, mientras que las células B muestran una menor producción de anticuerpos. Además, los macrófagos y células dendríticas también presentan alteraciones que reducen su eficacia en la fagocitosis y activación de las células T. Estas alteraciones contribuyen a fenómenos como la inmunosenescencia, que se traduce en una mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades autoinmunitarias, y el inflammaging, un estado de inflamación crónica de bajo grado asociado a enfermedades crónicas como diabetes y enfermedades cardiovasculares. Comprender estos cambios es crucial para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento, como programas de vacunación adaptados y enfoques terapéuticos que mejoren la respuesta inmune en la población anciana, promoviendo así una mejor salud en esta etapa de la vida.

RESULTADOS

Tabla 2. Análisis comparativo sobre el impacto del envejecimiento en la respuesta inmune.

Autor	Resumen	Resultados Encontrados	Conclusión
Shyam Sushama et al., 2017 Germany (20)	Investigan el papel de los telómeros en la inmunidad de los ancianos.	Erosión telomérica acelerada en linfocitos T envejecidos.	La telomerasa podría ser una diana para mejorar la respuesta inmune.
Aspinall y Lang. 2018. Canadá (21)	Revisan la memoria inmunológica en el envejecimiento, mediante intervenciones como el ejercicio y la vacunación pueden mejorar la función inmunitaria de los ancianos.	Reducción de la memoria inmunológica en personas mayores.	La función inmunitaria y los efectos de diversas intervenciones nutricionales, como multivitamínicos, zinc, selenio y vitamina E, en la mejora de la función inmunitaria en los adultos mayores
Lutz et al. 2020 Chile (22)	Analizan los cambios en las células T con la edad.	Disminución en la diversidad de células T y función reducida.	La pérdida de diversidad celular afecta la eficacia inmunitaria.
Ostolaza et al.,2020 Canadá (23)	Discuten la relación entre el envejecimiento y la respuesta inmune adaptativa.	Alteraciones en la respuesta de células T y B a patógenos.	La adaptación del sistema inmunológico es crucial para la salud en la vejez.



Leite et al., 2020 Brazil (24)	Estudian la relación entre el estrés oxidativo y la inmunosenescencia.	Aumento del estrés oxidativo en células inmunitarias envejecidas.	La reducción del estrés oxidativo puede mejorar la función inmune.
Santoro et al. 2021. Italia (25)	La inmunosenescencia y la inflamación son procesos adaptativos que afectan a las enfermedades relacionadas con la edad más que a la longevidad.	Aumento de citoquinas proinflamatorias en adultos mayores.	La inflamación crónica contribuye a la disminución de la respuesta inmune.
Lorenzo et al. 2021.España (26)	Análisis de la inflamación crónica en ancianos	Inflamación crónica asociada a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas	La inflamación crónica es un factor clave en la morbilidad de los ancianos
Ridriguez 2021. Navarra (27)	Investigan las intervenciones para mejorar la inmunidad en mayores.	Estrategias de ejercicio y vacunación mejoran la respuesta inmune.	Las intervenciones proactivas pueden mitigar los efectos del envejecimiento.
Shive y Pushpa 2022. EEUU (28)	Revisan los efectos de la inflamación en la respuesta inmune en ancianos.	Aumento de la inflamación sistémica en adultos mayores.	La inflamación crónica afecta negativamente la respuesta inmune.
Ecarnot y Maggi. 2024 Francia (29)	Analizan el impacto de la dieta en la inmunidad en ancianos.	Dietas específicas pueden mejorar la respuesta inmune en mayores.	La nutrición adecuada es clave para mantener la salud inmunitaria.
Quintero et al. 2024. Argentina (30)	Analizan las principales teorías del envejecimiento biológico.	Existe contribución de diferentes mecanismos biológicos al envejecimiento, como la complementariedad de teorías, la asignación de recursos metabólicos, antagonismo pleiotrópico y restricción calórica, ofreciendo una visión más completa del fenómeno.	Destacan la necesidad de considerar diversas perspectivas en la investigación del envejecimiento, reconociendo la inexistencia de una explicación única.

Fuente: Elaboración propia en relación a la revisión de la literatura



Esta tabla proporciona una visión general de cómo diferentes estudios han abordado el impacto del envejecimiento en la respuesta inmune, destacando hallazgos clave y conclusiones relevantes.

DISCUSIÓN

El envejecimiento tiene un efecto profundo en la respuesta inmunológica, manifestándose a través de múltiples mecanismos biológicos que comprometen tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Uno de los hallazgos más resaltantes es la erosión telomérica acelerada en linfocitos T envejecidos, lo que, según Wang et al., limita la proliferación celular y la capacidad de respuesta a infecciones.(31) Este fenómeno se relaciona con la disminución de la memoria inmunológica en personas mayores, lo que Pawelec et al. (32) han documentado, sugiriendo que la pérdida de células de memoria impacta negativamente la eficacia de las vacunas en esta población.

Además, se ha observado una disminución en la diversidad de células T y una función reducida, lo que provoca alteraciones significativas en la respuesta a patógenos. Han et al., (33) argumentan que esta falta de diversidad celular es un factor crítico que compromete la capacidad del sistema inmunológico para adaptarse a nuevas amenazas. Complementariamente, Ginaldi et al. (34) destacan que las alteraciones en la respuesta de las células T y B a patógenos son responsables de un aumento en la vulnerabilidad a infecciones en edad adulta mayor. Aunque también, el estrés oxidativo juega un papel crucial en el deterioro de la función inmunitaria. Forman et al. (35) encontraron que el aumento del estrés oxidativo en células inmunitarias envejecidas contribuye a la inflamación crónica, un estado que se ha asociado con enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.(36) Este estado inflamatorio crónico se manifiesta a través de un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, identificados como un factor que agrava la respuesta inmune.

Finalmente, es importante considerar la complementariedad de teorías sobre el envejecimiento y su impacto en la inmunidad. López-Otín et al., (37) identificaron varios mecanismos biológicos, como la asignación de recursos metabólicos y el antagonismo pleiotrópico, que ofrecen una visión más holística del envejecimiento. La restricción calórica también se ha relacionado con la mejora de la salud inmunitaria, lo que sugiere que la modulación de la dieta puede ser una herramienta clave en la promoción de la salud en la vejez.



CONCLUSIONES

El envejecimiento humano, es un proceso complejo y multifactorial, impacta de manera significativa la función del sistema inmunológico, lo que repercute en la salud general de los individuos mayores.

Este estudio revela que la erosión telomérica en linfocitos T envejecidos conduce a una pérdida de memoria inmunológica, así como a una disminución en la diversidad y funcionalidad celular. Estas alteraciones se traducen en respuestas inmunitarias menos efectivas ante patógenos, y se correlacionan con un aumento del estrés oxidativo y de citoquinas proinflamatorias, lo que contribuye a un estado de inflamación crónica. Este contexto inflamatorio ha sido vinculado a diversas enfermedades crónicas, como las cardiovasculares y neurodegenerativas, lo que subraya la importancia de abordar el envejecimiento desde una perspectiva multidimensional.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses financieros o relaciones personales contrapuestas que puedan haber influido en el trabajo reportado en este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Naciones Unidas. Paz, dignidad e igualdad. New York; 2023 Oct.
2. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine*. 2020 Dec;38(52):8264–72.
3. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun 1;69(Suppl 1):S4–9.
4. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine*. 2020 Dec;38(52):8264–72.
5. Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud. Ginebra; 2024 Oct.
6. Borgoni S, Kudryashova KS, Burka K, de Magalhães JP. Targeting immune dysfunction in aging. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101410.
7. Miller Tim, Mejía Guevara Iván. El envejecimiento de la población en Ecuador: la revolución silenciosa. 2020 May 1;12(4):1–9.



8. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Cohen AA, Provost G, Khalil A, et al. Immunosenescence and Altered Vaccine Efficiency in Older Subjects: A Myth Difficult to Change. *Vaccines (Basel)*. 2022 Apr 13;10(4):607.
9. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020 Oct 3;42(5):545–57.
10. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging. *Front Immunol*. 2016 Nov 4;7.
11. Palmer CA, Oosterhoff B, Bower JL, Kaplow JB, Alfano CA. Associations among adolescent sleep problems, emotion regulation, and affective disorders: Findings from a nationally representative sample. *J Psychiatr Res*. 2018 Jan;96:1–8.
12. Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2020 Feb 13;20(2):89–106.
13. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) – An update. *Lupus*. 2017 Jun 6;26(7):675–81.
14. Borgoni S, Kudryashova KS, Burka K, de Magalhães JP. Targeting immune dysfunction in aging. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101410.
15. Pulgar Andrade AA, Carvalho Ruiz DE, Martínez Núñez EN. Mecanismos de evasión tumoral a la respuesta inmune. *Revista Científica Ciencia Medica*. 2023 Mar 9;25(2):157–67.
16. Weyand CM, Wu B, Goronzy JJ. The metabolic signature of T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Mar;32(2):159–67.
17. Weyand CM, Goronzy JJ. Immunometabolism in the development of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2020 Mar 27;294(1):177–87.
18. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Dec;13(Supplement_5):S422–8.
19. Kar M, Sultania M, Roy S, Padhi S, Banerjee B. TRF2 Overexpression at the Surgical Resection Margin: A Potential Predictive Biomarker in Oral Squamous Cell Carcinoma for Recurrence. *Indian J Surg Oncol*. 2021 Apr 19;12(S1):46–51.



20. Jose SS, Bendickova K, Kepak T, Krenova Z, Fric J. Chronic Inflammation in Immune Aging: Role of Pattern Recognition Receptor Crosstalk with the Telomere Complex? *Front Immunol.* 2017 Sep 4;8.
21. Aspinall R, Lang PO. Interventions to restore appropriate immune function in the elderly. *Immunity & Ageing.* 2018 Dec 25;15(1):5.
22. Lutz M, Arancibia M, Papuzinski C, Stojanova J. Inmunosenescencia, infecciones virales y nutrición: revisión narrativa de la evidencia científica disponible. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2022 Jan;57(1):33–8.
23. Ostolaza Ibáñez A, Corroza Laviñeta J, Ayuso Blanco T. Inmunosenescencia: el rol de la edad en la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2023 May;38(4):284–90.
24. Cunha LL, Perazzio SF, Azzi J, Cravedi P, Riella LV. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11.
25. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev.* 2021 Nov;71:101422.
26. Seila Lorenzo Herrero, Christian Sordo Bahamonde, Segundo González. Respuesta inmune e inflamatoria en el envejecimiento. 2021 Jun 10;3(3):1–9.
27. Efecto del ejercicio físico sobre la inflamación en adultos mayores hospitalizados en unidad de agudos. [Pamplona]: Universidad Pública de Navarra; 2021.
28. Shive C, Pandiyan P. Inflammation, Immune Senescence, and Dysregulated Immune Regulation in the Elderly. *Frontiers in Aging.* 2022 Apr 27;3.
29. Ecartot F, Maggi S. The impact of the Mediterranean diet on immune function in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2024 May 23;36(1):117.
30. Quintero FA, Garraza M, Navazo B, Cesani MF. Teorías del envejecimiento biológico: una revisión integradora. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2024 Nov;59(6):101530.
31. Zhu Y, Liu X, Ding X, Wang F, Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology.* 2019 Feb 18;20(1):1–16.



32. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Sep 18;64(2):109–22.
33. Han S, Georgiev P, Ringel AE, Sharpe AH, Haigis MC. Age-associated remodeling of T cell immunity and metabolism. *Cell Metab*. 2023 Jan;35(1):36–55.
34. Sellami M, Gasmi M, Denham J, Hayes LD, Stratton D, Padulo J, et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? *Front Immunol*. 2018 Oct 10;9.
35. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Sep 30;20(9):689–709.
36. Baechle JJ, Chen N, Makhijani P, Winer S, Furman D, Winer DA. Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Mol Metab*. 2023 Aug;74:101755.
37. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013 Jun;153(6):1194–217.

