

IMUNOSSENCIÊNCIA: AS ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO PROVOCADAS PELO ENVELHECIMENTO

DANUZA DE A. ESQUENAZI

RESUMO

O conhecimento acumulado sobre o conjunto de alterações observadas no sistema imune em decorrência do envelhecimento sugere uma correlação inversa entre o status imunológico, resposta a vacinação, saúde e longevidade, com grande impacto clínico na população idosa. As principais alterações imunológicas relacionadas ao envelhecimento resultam da involução do timo e da modulação das populações leucocitárias, provavelmente como consequência de resposta imune alterada contra patógenos. Embora relevante em praticamente todas as patologias que acometem os idosos, é incontestável que a imunossenescência produz seus efeitos mais nítidos no campo das doenças infecciosas, aumentando a susceptibilidade dos indivíduos a elas, e, ainda, acentuando a morbidade e mortalidade nesse segmento populacional em comparação com as outras faixas etárias. O melhor entendimento sobre os mecanismos que aceleram as disfunções do sistema imune em indivíduos idosos pode permitir intervenções terapêuticas que previnam, ou pelo menos retardem o aparecimento de doenças relacionadas com a idade e contribuam ainda mais com o

aumento da expectativa e da qualidade de vida nessa população. Assim, esse artigo tem como objetivo revisar brevemente aspectos relevantes da natureza dos marcadores da imunossenescência, e refletir sobre sua utilidade como um fator prognóstico da longevidade humana.

PALAVRAS-CHAVE: *Sistema imune; Imunossenescência; Envelhecimento; Doenças infecciosas; Inflamação; Imunidade; Vacinação.*

INTRODUÇÃO

O envelhecimento de uma grande proporção da população mundial é um fenômeno recente, resultante da redução da mortalidade infantil, da maior eficácia de novos métodos de diagnóstico precoce e de tratamento de inúmeras doenças. Estima-se que, em 2050, cerca de 40% da população da Europa e dos Estados Unidos terá mais de 60 anos de idade²³. Apesar dos graves problemas de saúde pública, o cuidado ministrado aos idosos vem ganhando maior importância também nos países em desenvolvimento como o Brasil onde, segundo dados do IBGE, somente na década de 90 a taxa de indivíduos acima de 60 anos no país aumentou em 35,5%, perfazendo 8,7% da população

total. É importante mencionar que o avanço do processo de envelhecimento populacional se encontra mais acelerado no Estado do Rio de Janeiro que nos demais, já que, em nosso Estado, a proporção de idosos na população já supera 14%¹⁵. Torna-se, assim, imprescindível buscar novos conhecimentos acerca da biologia do envelhecimento que contribuam para a elaboração de protocolos clínicos ainda mais eficazes visando, sobretudo, a prevenção das principais doenças que acometem os idosos.

Os processos biológicos inerentes ao envelhecimento são multifatoriais e determinam um limite na duração da vida, com níveis variáveis de indivíduo para indivíduo. Quando a homeostase é perdida, reduz-se a capacidade de adaptação do indivíduo às agressões internas e externas, acarretando, assim, sua maior susceptibilidade a doenças. Nesse contexto, as infecções se apresentam como fator de extremo risco para a saúde dos idosos, devido à sua elevada morbi-mortalidade nessa faixa etária.

A principal característica do sistema imunológico é a capacidade de reconhecer e reagir especificamente aos mais variados tipos de agentes endógenos ou exógenos. A sensibilidade do reconhecimento faz com que até mesmo uma pequena quantidade de antígeno ative o sistema. A diversidade garante a eficácia na proteção contra milhares de micro-organismos diferentes e a aquisição da memória imunológica permite desencadear uma resposta a algum agente infeccioso com o qual o hospedeiro já tenha entrado em contato, mesmo após longo período sem contato com ele.

Apesar da enorme plasticidade e capacidade de renovação do sistema imune mesmo em organismos idosos - já que novas células de defesa são geradas a cada dia - os órgãos linfoides são afetados pelos mesmos mecanismos biológicos responsáveis pela perda de atividade funcional - e consequente morte - de células de diferentes tecidos. Dentre eles, o stress oxidativo e o encurtamento dos telômeros são os principais causadores da diminuição do repertório imunológico relacionada à idade,

em processo denominado senescência celular replicativa²².

Novas evidências indicam que as funções do sistema imune parecem ser programadas geneticamente para diminuir ao longo do tempo, levando a uma maior vulnerabilidade a doenças⁶. Com efeito, o processo de envelhecimento modifica progressivamente o funcionamento de todos os órgãos, levando a um declínio na qualidade de vida, a incapacidades funcionais e ao aparecimento de patologias, como por exemplo, as doenças infecciosas, autoimunes e neoplasias²⁹.

Um problema central nos estudos acerca da resposta imune no envelhecimento consiste na obtenção de dados de idosos realmente saudáveis, permitindo identificar as alterações fisiológicas na imunidade ao longo do tempo e suas consequências clínicas. Vários estudos em imunogerontologia utilizam um protocolo clínico (SENIEUR) desenvolvido há duas décadas com o intuito de selecionar coortes de idosos estritamente saudáveis, sendo deles excluídas, principalmente, doenças inflamatórias, infecciosas, degenerativas, desnutrição e neoplasias preexistentes^{11,20}. Apesar de alguns dados controversos, a maioria dos resultados obtida com base em estudos com idosos saudáveis e apresentadas aqui leva à conclusão que, no envelhecimento fisiológico, ocorre um remodelamento do sistema imunológico tanto nas respostas inatas quanto nas adquiridas.

RESPOSTA IMUNE INATA E ENVELHECIMENTO

Estudos acerca da resposta imune inata mostram que numericamente, seus componentes - neutrófilos, monócitos, células dendríticas e *Natural Killer* (NK) - estão preservados em idosos saudáveis, contudo, a atividade funcional dessas células aparece comprometida em diferentes situações. A maturação de células dendríticas, cujo papel central é a apresentação de antígenos aos linfócitos T é defeituosa em indivíduos idosos e sua causa é atribuída a alterações redox em consequência da diminuição

ção de glutatona, um importante aminoácido endógeno com função antioxidante. Já foi demonstrado que o defeito na apresentação antigênica observado em indivíduos idosos leva a redução na proliferação de linfócitos T e a diminuição na produção de citocinas, como a IL-2 e a IL-12 (31). Em outro trabalho, foi observada diminuição na coestimulação entre linfócitos T e células apresentadoras de antígeno de idosos, caracterizada pela baixa expressão das moléculas CD80 e CD86 nos monócitos. Como consequência, esses indivíduos apresentavam diminuição da resposta à vacinação contra a *influenza*³². Com relação à família de receptores do tipo TOLL (TLR) - um componente crítico da resposta inata envolvido no reconhecimento rápido de patógenos -, estudos recentes desse mesmo grupo apontaram a redução substancial de TLR1/2 em monócitos de um grupo de indivíduos idosos que apresentava susceptibilidade aumentada a infecções³². Com relação aos neutrófilos, estudo *in vitro* de quimiotaxia e fagocitose mostrou que esses processos eram significativamente menores em idosos quando comparados a um grupo de indivíduos jovens²⁸. Quanto a alterações no repertório de células NK, que desempenham importante papel na imunovigilância, dados envolvendo grupos de idosos saudáveis, embora escassos, indicam que o percentual dessas células se mantém constante na circulação, com atividade citotóxica preservada¹⁰. Recentes evidências associam deficiências na via de sinalização que controla a produção de citocinas em células NK, através do receptor de membrana CD94 expresso nessas células com o desenvolvimento de artrite⁹. Outros trabalhos associam baixos níveis de citotoxicidade por células NK ao desenvolvimento da aterosclerose e de neoplasias^{4,24}. Tem sido proposto que a análise funcional da atividade citotóxica de células NK pode ser um importante marcador da imunosenescência^{10,20}.

RESPOSTA IMUNE HUMORAL E

ENVELHECIMENTO

Embora a qualidade da imunidade humoral decline com a idade, o percentual de linfócitos B periféricos e a produção de anticorpos não são significativamente menores em idosos saudáveis. A consequência clínica desse declínio é a menor proteção contra fungos, protozoários e respostas mais baixas à vacinação observada em indivíduos idosos em comparação a adultos jovens. Vários trabalhos relatam alterações no switch de imunoglobulinas com aumento preferencial das subclasses IgA e IgG no soro de indivíduos sadios com idade avançada, e, ainda, o comprometimento da afinidade dos anticorpos produzidos¹⁴. Embora não seja uma regra, a incidência de algumas doenças autoimunes aumenta com a idade. Nesse contexto, já foi demonstrado que o aumento dos níveis de autoanticorpos leva ao desenvolvimento de artrite em indivíduos idosos^{5,21}.

Ainda um aspecto acerca da resposta humoral que vale ressaltar é a necessidade de interação entre linfócitos B e T para a produção de diferentes classes de anticorpos. Em indivíduos idosos, essas interações podem ser defeituosas, vez que linfócitos T CD4+ senescentes apresentam expressão reduzida do ligante de CD40, uma molécula de importância crucial para a ativação de linfócitos B por células T. De uma forma mais geral, pode-se afirmar que o avanço da idade *per se* é caracterizada pela diminuição de respostas de linfócitos B clonotípicos contra novos antígenos extracelulares.

RESPOSTA IMUNE ADQUIRIDA E ENVELHECIMENTO

A involução do timo - processo degenerativo normal observado desde a puberdade - é o evento central crítico para as alterações observadas na imunidade adquirida em decorrência do envelhecimento, e ocorre paralelamente a uma inibição na produção do hormônio do crescimento e de IL-7, fundamentais para a maturação dos linfócitos. Como consequência

da atrofia tímica, em células senescentes ocorre redução da população e da diferenciação de linfócitos T virgens e de sua capacidade de resposta ao antígeno quando comparadas a células jovens. Além disso, estudos sobre transdução de sinais mostram que a mobilização de cálcio, a fosforilação de proteínas, a ativação de quinases e a ativação do ciclo celular estão modificados nos linfócitos T virgens de indivíduos idosos²⁶.

Em contrapartida à redução do pool de células virgens, é observado maior acúmulo de linfócitos T com fenótipo de memória, e evidências sugerem que essas células têm longevidade maior em virtude das contínuas ativações ao longo da vida. Esse fato, porém, não se traduz em maior resistência a agentes infecciosos como acontece em indivíduos jovens e adultos de meia idade, uma vez que a ativação funcional dessas células é fraca assim como são reduzidos os níveis das citocinas pró-inflamatórias produzidas por elas¹. Esses achados são mais evidentes quando novos patógenos surgem, como no caso da SARS, mas também são comumente observados nos resfriados comuns. Além disso, devido à senescência celular, após contato com algum agente infeccioso pode ocorrer a seleção de clones menos eficientes, levando a consequências patológicas distintas do agente em questão. Nesses casos, a imunossenescência não somente contribui para a diminuição da defesa contra doenças infecciosas no envelhecimento, como também ela mesma pode ser substancialmente causada por agentes infecciosos.

Novas observações sugerem que em condições fisiológicas, linfócitos T CD4 e CD8 de indivíduos idosos tenham um comportamento similar às mesmas células de indivíduos jovens quando submetidas a estímulo antigênico crônico, como mudança no fenótipo de diferenciação dessas células para um estágio mais tardio. Nos idosos, a infecção persistente por citomegalovírus (CMV) induz a expansão preferencial de clones CD8+ e apresenta similaridades com as respostas autoimunes. É, portanto plausível

que a infecção persistente por CMV em idosos possa influenciar no aumento de linfócitos T CD8 de memória, porém, como demonstrado, essas células apresentam capacidade coestimuladora defeituosa pela baixa expressão da molécula CD28¹⁷. A resposta CMV-específica tem sido associada como um biomarcador do envelhecimento do sistema imune e o aumento progressivo nos títulos de anticorpos anti-CMV em indivíduos idosos está relacionado com rápido declínio cognitivo³⁴.

EIXO NEURO-IMUNO- ENDÓCRINO E ENVELHECIMENTO

A diminuição da amplitude de parâmetros imunitários no envelhecimento está relacionada com fatores comumente observados em idosos como alterações do ciclo circadiano, levando a modificações no sono e redução da reserva funcional, e do eixo neuroendócrino pela diminuição na produção de hormônios neurotransmissores e neuropeptídeos. Entretanto, mais recentemente, maior atenção vem sendo dada ao status psicológico, que pode constituir um importante fator de risco para a imunossenescência. Vários estudos têm mostrado que ansiedade, depressão e stress são mais comumente observados em idosos quando comparados com jovens e adultos até a quinta década de vida. Com base nessas observações, alguns autores defendem que alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal sejam determinantes das modificações de resposta imune observadas no envelhecimento¹³.

Trabalhos relacionando resposta imune com depressão têm demonstrado que a grande maioria de pacientes geriátricos portadores de depressão severa apresentam produção aumentada de mediadores inflamatórios e de autoanticorpos levando a um maior acometimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes. Os mesmos achados são descritos em idosos submetidos a stress crônico, como por exemplo, familiares cuidadores de pacientes com doenças neurodegenerativas, frequentemente demenciados e/ou incapazes

citados fisicamente. Nesses indivíduos com importante sobrecarga emocional, as taxas de cortisol estão mais elevadas enquanto os níveis de d-hidro-epiandrosterona (DHEA) encontram-se significativamente reduzidos. O desequilíbrio na correlação cortisol/DHEA induz produção de IL-6, IL-10 e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), além da diminuição da atividade citotóxica por células NK. Dessa forma, o aumento de glicocorticoides provocado pelo stress crônico contribui para o desenvolvimento de infecções virais, doença cardiovascular, diabetes tipo II, osteoporose, artrite e neoplasias^{30,2}. Embora haja uma associação entre a progressão da idade e aumento dos níveis de cortisol, não estão totalmente esclarecidos os mecanismos pelos quais o eixo neuroendócrino modula especificamente a resposta imune.

INFLAMMAGING E O FENÓTIPO DE RISCO IMUNOLÓGICO

No final do século passado surgiu a “hipótese inflamatória” para explicar diferenças nas alterações do sistema imune observadas nos idosos. Essa hipótese toma por base a origem de várias patologias relacionadas com o envelhecimento após exposição prévia a agentes infecciosos e outras fontes geradoras de respostas inflamatórias, incluindo as ambientais, em fases mais precoces da vida, e, também, a forma como o organismo de cada indivíduo reage a elas. Esse processo denominado como *inflammaging*, provoca um acúmulo de lesões crônicas e tem sido considerado como determinante de doenças neurodegenerativas, aterosclerose, diabetes tipo II e sarcopenia. Infecções subclínicas, acúmulo de tecido adiposo e tabagismo contribuem para a manutenção do processo inflamatório crônico¹².

A demonstração recente de polimorfismos em genes envolvidos com mediadores inflamatórios sugere que uma maior ou menor indução na produção tanto de citocinas pró quanto de anti-inflamatórias podem realmente afetar a expectativa de vida de cada indivíduo pela

influência no tipo de resposta contra os mais diversos agentes agressores²⁷. Assim, uma hipótese plausível é que indivíduos geneticamente predispostos a uma resposta inflamatória de baixa intensidade, sobrevivam por mais tempo, enquanto aqueles que apresentam longos períodos de ativação imunológica constante tenham menor expectativa de vida pelo acometimento de doenças relacionadas com o envelhecimento.

Nesse cenário, TNF- α , IL-6 e IFN- γ destacam-se como citocinas implicadas com o processo de doenças crônicas degenerativas, e com um potencial valor preditivo para morbidades. No tocante à IL-6, conhecida como a citocina dos gerontologistas, seus níveis altos aparecem como um fator predisponente à incapacidade funcional e mortalidade, comparável à proteína C-reativa. Mais recentemente, a elevação do receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) foi associada com mortalidade em um grupo de idosos¹⁶.

Em trabalho recente, foi demonstrado que secreção aumentada TNF- α e IFN- γ está correlacionada com a imunopatogênese da doença de Alzheimer, por induzir aumento na produção do peptídeo β -amiloide e, conseqüentemente, neurodegeneração⁸. Ainda a respeito do TNF- α , o aumento da secreção dessa citocina em idosos induz a produção de autoanticorpos, e é indicativo de processo inflamatório ligado a doenças relacionadas com o envelhecimento, como por exemplo aterosclerose, fibrose e demência³. Cabe lembrar ainda que níveis altos de mediadores inflamatórios na circulação induzem mudanças de comportamento e mal-estar associados com a enfermidade, como apatia, fadiga e anorexia.

O conhecimento acerca dos fatores que aceleram a imunosenescência levou a criação, ainda na década de 90, de um “fenótipo de risco imunológico” que leva em consideração alguns fatores, como a soropositividade para CMV, a diminuição de resposta proliferativa a mitógenos e inversão da relação CD4/CD8. Vários estudos subsequentes adicionaram

novos parâmetros aos anteriormente citados, destacando-se mais uma vez a presença de níveis séricos elevados de TNF- α e IL-6^{25,10}.

RESPOSTA À VACINAÇÃO EM IDOSOS

É crescente o número de evidências sugestivas de que um programa de imunização adequado, principalmente contra influenza, infecções pneumocócicas e tétano-difteria possa proteger um número considerável de idosos. Trabalho de Kovaïou e colaboradores relatou que aproximadamente um milhão de óbitos são evitados por ano a partir de vacinação contra microorganismos infecciosos¹⁹.

Entretanto, estudos com grupos de idosos vacinados contra influenza apontaram diminuição em até 50% na proteção contra a doença quando comparados com indivíduos jovens e adultos, redução esta caracterizada *in vivo* por um menor número de anticorpos séricos e *in vitro* pela baixa proliferação de linfócitos T após a imunização³⁶.

A redução da eficácia da vacinação em idosos tem sido atribuída a vários fatores tais como a diminuição da capacidade fagocítica de neutrófilos e macrófagos e redução do número de células de Langerhans na epiderme. Além disso, o estímulo crônico persistente do *inflammaging* compromete a capacidade do organismo idoso de reconhecer tanto patógenos quanto vacinas como “sinais de perigo”³⁶. Pode ser que a infecção latente por CMV comumente observada no envelhecimento module negativamente, pelo menos em parte, o efeito protetor das vacinas.

BACKGROUND GENÉTICO E FATORES ANTI-IMUNOSENESCÊNCIA

O melhor entendimento das bases genéticas da imunosenescência, a partir da identificação de novos genes candidatos associados com o sistema imune e susceptibilidade a doenças relacionadas com o envelhecimento, permitirá futuras intervenções voltadas para a prevenção

dessas doenças. Vários estudos vem sendo desenvolvidos em modelos animais, mostrando que polimorfismos em genes relacionados com resposta imune aparecem ao longo do ciclo da vida, tendo como consequência o declínio dessas respostas. Recentemente, foi mostrado que injeções intraperitoniais de LPS em camundongos levaram à ativação de 500 genes em macrófagos, porém ocorreu uma variação de aproximadamente 150 genes entre animais jovens e velhos⁷. Nesse aspecto, estudos longitudinais com grupos de seres humanos saudáveis que apresentam faixa etária muito alta, e comumente denominados “centenários”, tornaram-se atraentes. Os centenários são capazes de neutralizar os efeitos das respostas inflamatórias relacionadas com doenças crônico-degenerativas próprias do envelhecimento pela ação de citocinas anti-inflamatórias, como Interleucina-10 (IL-10) e TGF- β 1, sem contudo alterar a imunidade contra agentes infecciosos³². Com efeito, os recentes trabalhos no campo da biogerontologia permitem afirmar que nesses indivíduos o background genético peculiar é responsável pelo retardamento da imunosenescência.

Um grande número de estudos vem evidenciando que fatores nutricionais desempenham importante papel na resposta imune tanto de indivíduos imunocompetentes quanto de portadores de imunodeficiências. Já foi demonstrado que a deficiência de zinco impede a translocação do fator de transcrição NF-kB cuja ativação e expressão são críticas para a produção de citocinas pró-inflamatórias. Idosos costumam apresentar carência de proteínas, geralmente acompanhada de deficiência de zinco. A queda nos níveis de zinco nesses indivíduos foi associada a baixas respostas à vacinação contra difteria e influenza, assim como à patogênese da doença de Alzheimer³⁵. Além dos fatores nutricionais, exercícios físicos regulares de força são fatores frequentemente associados com aumento da imunidade em idosos. Dentre os efeitos relatados, destaca-se o aumento na produção de anticorpos em

resposta à vacinação¹⁸. Assim, o incremento de programas de atividade física pode resultar na melhoria da saúde de populações geriátricas.

CONCLUSÃO

Tomados em conjunto, os dados analisados aqui sugerem que a imunosenescência é secundária a declínio hormonal, stress e estímulo antigênico persistente. Porém, a mudança do repertório imunológico relacionada com a idade, especialmente a diminuição de linfócitos T virgens e o aumento de clones efetores de memória, parece ser compensada por uma adaptação na defesa inespecífica, direcionando o sistema imune a efetuar somente respostas potencialmente menos inflamatórias. Em outras palavras, a imunidade nos idosos depende diretamente do equilíbrio entre os efeitos benéficos e maléficos das respostas inflamatórias. E, finalmente, a intensidade das inflamações ocorridas ao longo da vida parece ser determinante para a homeostase da imunosenescência.

REFERÊNCIAS

1. ALBERTI, S. *et al.* Age-dependent modifications of Type 1 and Type 2 cytokines within virgin and memory CD4+ T cells in humans. *Mech Ageing Dev*, v. 127, n. 6, p. 560-6, 2006.
2. BAUER, M. E. STRESS, glucocorticoids and ageing of the immune system. *Stress*, v. 8, n. 1, p. 69-83, Mar. 2005.
3. BOREN, E; GERSHWIN, M. E. Inflammaging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev*, v. 3, n. 5, p. 401-6, July 2004.
4. BRUUNSGAARD, H. *et al.* Decreased natural killer cell activity is associated with atherosclerosis in elderly humans. *Exp Gerontol*, v. 37, n. 1, p.127-36, Dez. 2001.
5. BUGATTI, S. *et al.* B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, v. 7, n. 2, p.137-42, Dez. 2007.
6. CANDORE, G. *et al.* Immunogenetics, gender, and longevity. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1089, p. 516-37, Nov. 2007.
7. CHELVARAJAN, R. L. *et al.* Molecular basis of age-associated cytokine dysregulation in LPS-stimulated macrophages. *J Leukoc Biol*, v. 79, n. 6, p. 1314-27, 2006.
8. CHIARINI, A. *et al.* The killing of neurons by beta-amyloid peptides, prions, and pro-inflammatory cytokines. *Ital J Anat Embryol*, v. 111, n. 4, p. 221-46, Oct./Dez. 2006.
9. MATOS, C. T. *et al.* Activating and inhibitory receptors on synovial fluid natural killer cells of arthritis patients: role of CD94/NKG2A in control of cytokine secretion. *Immunology*, v. 122, p. 291-301, 2007.
10. DELAROSA, O. *et al.* Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity. *Biogerontology*, v. 7, n. 5-6, p. 471-81, 2006.
11. ERSHLER, W. B. The value of the SENIEUR protocol: distinction between "ideal aging" and clinical reality. *Mech Ageing Dev*, v. 122, n. 2, p. 134-6, Feb. 2001.
12. FRANCESCHI, C. *et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, v. 128, n. 1, p. 92-105, Jan. 2007.
13. GRUVER, A. L; HUDSON, L. L; SEMPOWSKI, G. D. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*, v. 211, n. 2, p. 144-56, Jan. 2007.
14. HOWARD, W. A; GIBSON, K. L; DUNN-WALTERS, D. K. Antibody quality in old age. *Rejuvenation Res*, v. 9, n. 1, p.117-25, Spring 2006.
15. IBGE. Coordenação de população e indicadores sociais 2007 : uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro : IBGE, 2007. 252 p. (Estudos & pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica ; n. 21).
16. JYLHÄ, M. *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 62, n. 9, p.1016-21, Sept. 2007.
17. KOCH, S. *et al.* Cytomegalovirus infection: a driving force in human T cell immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1114, p. 23-35, Oct. 2007.
18. KOHUT, M. L; SENCHINA, D. S. Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc Immunol Rev*, v. 10, p. 36-41, 2004.
19. KOVAIOU, R.D; HERNDLER-BRANDSTETTER, D; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. Age-related changes in immunity: implications for vaccination in the elderly. *Expert Rev Mol Med*, v. 9, n. 3, p. 1-17, Feb. 2007.
20. LARBI, A. *et al.* Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity.

- Physiology, v. 23, p. 64-74, 2008.
21. LEVESQUE, M. C. S. T; CLAIR, E. W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J allergy clin immuno*, v. 121, n. 1, p. 13-21, Jan. 2008.
 22. LONGO, D. L. Immunology of Aging. In: Paul, W. E. (ed.) *Fundamental immunology*. 50th ed., New York, USA: Lippincott-Raven Publishers, 2003. p.1043-77. Chapter 33.
 23. LUTZ, W; SANDERSON, W; SCHERBOV, S. Doubling of world population unlikely. *Nature*, v. 387, p. 803-5, 1997.
 24. OGATA, K. *et al.* Natural Killer cells in the late decades of human life. *Clin Immunol Immunopathol*, v. 84, n. 3, p. 269-75, Sept. 1997.
 25. PAWELEC, G. Immunity and ageing in man. *Exp Gerontol*, v. 41, n. 12, p. 1239-42, Dez. 2006.
 26. PFISTER, G. *et al.* Naive T cells in the elderly: are they still there? *Ann N Y Acad Sci*, v. 1067, p. 152-7, May 2006.
 27. SALVIOLI, S. *et al.* Genes, ageing and longevity in humans: problems, advantages and perspectives. *Free Radic Res*, v. 40, n. 12, p.1303-23, Dec. 2006.
 28. SOLANA, R; PAWELEC, G; TARAZONA, R. Aging and Innate Immunity. *Immunity*, v. 24, n. 5, p. 491-4, 2006.
 29. TARAZONA, R. *et al.* Basic biology and clinical impact of immunosenescence. *Exp Gerontol*, v. 37, n. 2-3, p.183-9, 2002.
 30. TRZONKOWSKI, P. *et al.* Immune consequences of the spontaneous pro-inflammatory status in depressed elderly patients. *Brain Behav Immun*, v. 18, n. 2, p. 135-48, Mar. 2004.
 31. UYEMURA, K; CASTLE, S. C; MAKINODAN, T. The frail elderly: role of dendritic cells in the susceptibility of infection. *Mech Ageing Dev*, v. 123, n. 8, p. 955-62, Apr. 2002.
 32. VAN DUIN, D. *et al.* Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults. *Am J Infect Dis*, v. 195, n. 11, p. 1590-7, June 2007.
 33. VASTO, S. *et al.* Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev*, v. 128, n. 1, p. 83-91, Jan. 2007.
 34. VASTO, S. *et al.* Role of persistent CMV infection in configuring T cell immunity in the elderly. *Immun Ageing*, v. 4, p. 1-6, Mar. 2007.
 35. VASTO, S. *et al.* Inflammation, genes and zinc in ageing and age-related diseases. *Biogerontology*, v. 7, n. 5-6, p. 315-27, 2006.
 36. WEINBERGER, B. *et al.* Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*, v. 46, n. 7, p. 1078-84, 2008.

ABSTRACT

All the accumulated knowledge about the age-associated changes in the immune system suggests an inverse relationship between immunological status, responses to vaccines, health and lifespan, with a significant clinical impact on the elderly population. The main immunological changes relating to aging result from the thymic involution and from the modulation of leucocitary populations, probably due to some altered immune response against pathogens. Yet relevant in almost all the pathologies in elderly persons, it is undeniable that immunosenescence's effects are still more acute in the field of infectious diseases, increasing the individuals' susceptibility to them and still aggravating morbidity and mortality in this part of the population, in comparison with the younger. As a result of a better understanding about the mechanisms of acceleration of the immune system's disfunctions in elderly, therapeutic interventions will be likely to avoid or, at least, to postpone age-related diseases, contributing still more for the improvement of life's expectation and standard in this population. Therefore, this review aims at a brief survey of the relevant aspects of the nature of markers of immunosenescence and also at a reflection about their utility as a predictor factor of human lifespan.