



# CAMBIOS INMUNOLOGICOS EN LA MUJER MENOPAUSICA

DRA. GRACIELA KORTEBANI  
INMUNOLOGIA  
HOSPITAL DURAND – 2015 –  
[grakortebani@gmail.com](mailto:grakortebani@gmail.com)



# Climaterio y menopausia

- Asociados a declinación E2 circulantes
- Acción sobre:
  - Capacidad reproductiva
  - Sistema cardiovascular
  - Sistema inmunológico
  - Tejido adiposo
  - Tejido muscular

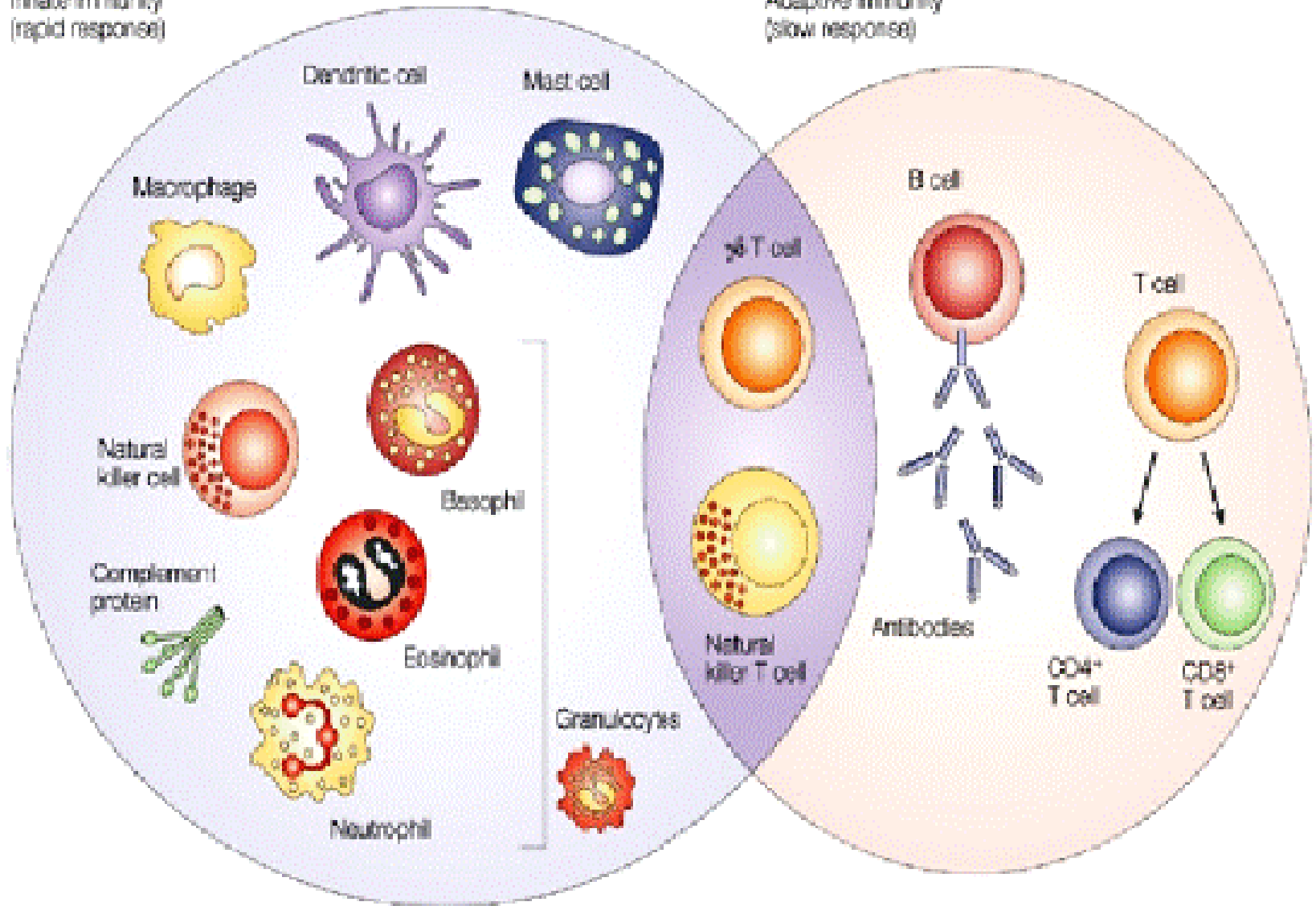


# INMUNOSENESCENCIA

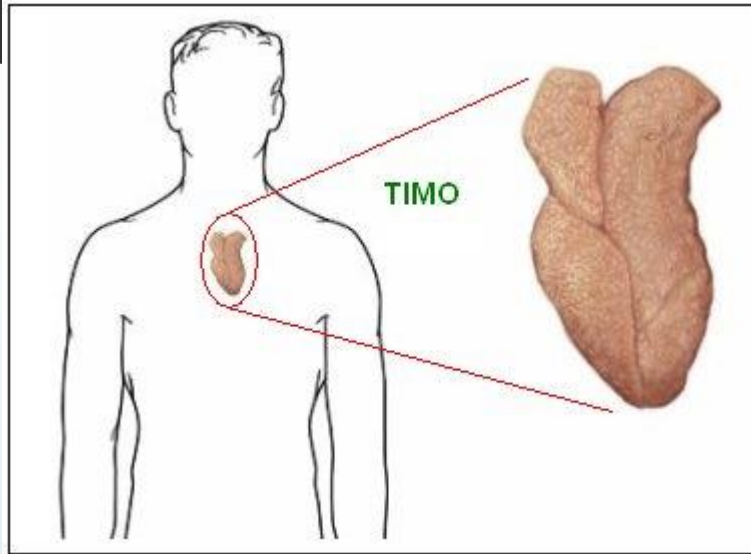
- Cambios que ocurren durante el envejecimiento humano normal
- Disminución progresiva de las funciones inmunes que afectan todas las células y órganos del sistema inmune innato y adaptativo

Innate immunity  
(rapid response)

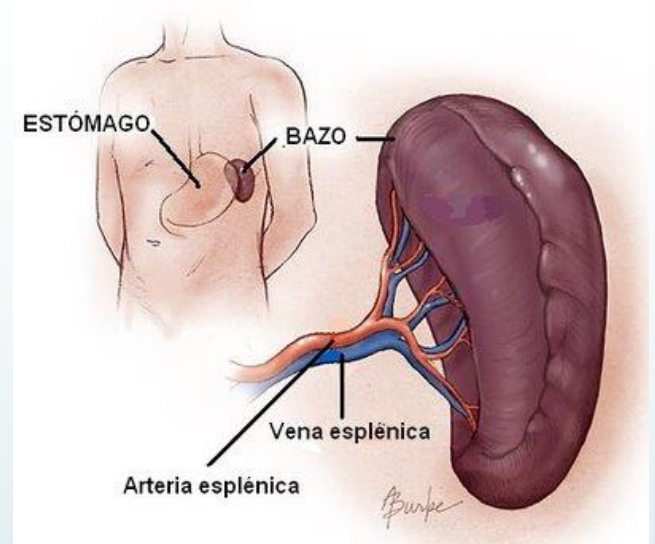
Adaptive immunity  
(slow response)



## Primario



## Secundario

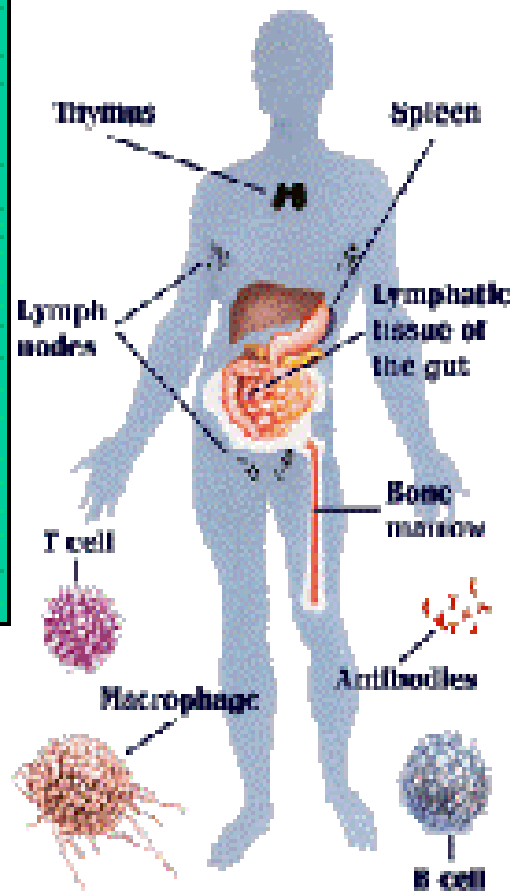


## Terciario



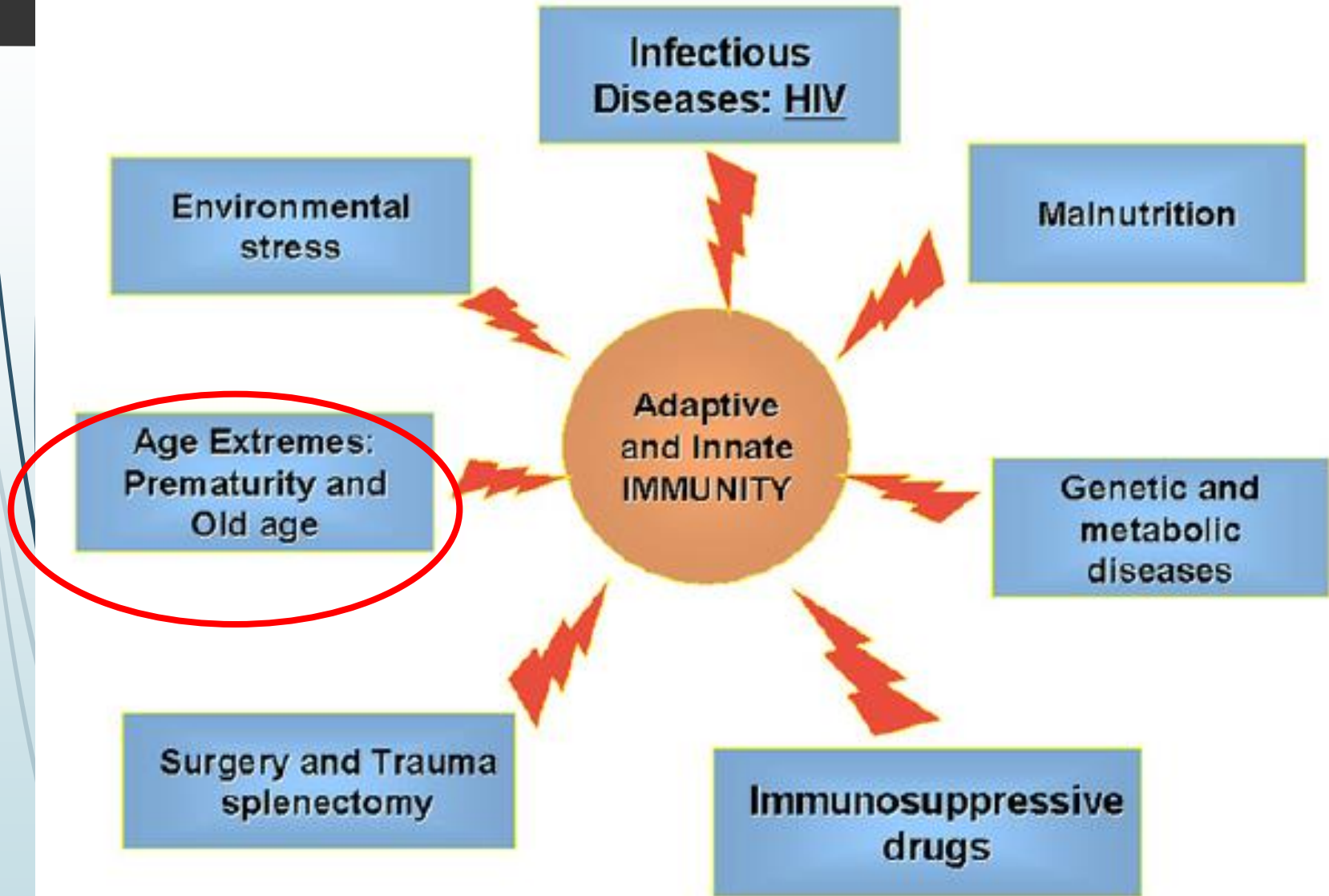
## CELULAS INMUNITARIAS:

- **Células linfoides**
  - Linfocitos B
  - Linfocitos T
  - NK (LGL)
- **Fagocitos mononucleares**
  - Monocitos
  - Macrófagos
- **Granulocitos:**
  - Neutrófilos (PMN)
  - Eosinófilos
  - Basófilos
- **Mastocitos**
- **Células dendríticas**



## TEJIDOS LINFOIDES:

- **Organos linfoides primarios:**
  - Médula ósea
  - Timo
- **Organos linfoides secundarios:**
  - Nódulos linfáticos
  - Bazo
  - MALT





# INMUNOSENESCENCIA

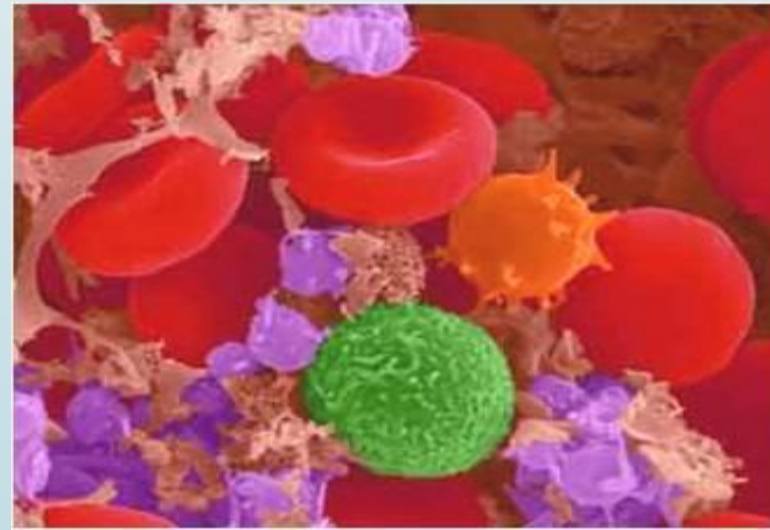


- ▶ Con el paso de los años se incrementa la frecuencia de fragilidad y enfermedades crónicas que, junto con los cambios anatomofisiológicos habituales del envejecimiento per se, aumentan el riesgo de discapacidad y muerte.
- ▶ En la práctica resulta difícil deslindar, dónde termina lo fisiológico y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



# INMUNOSENESCENCIA

- El envejecimiento complejo proceso
- Impacto negativo sobre sistema inmune
- Defectos
  - Médula ósea hematopoyética
  - Migración de linfocitos periféricos
  - Maduración y función



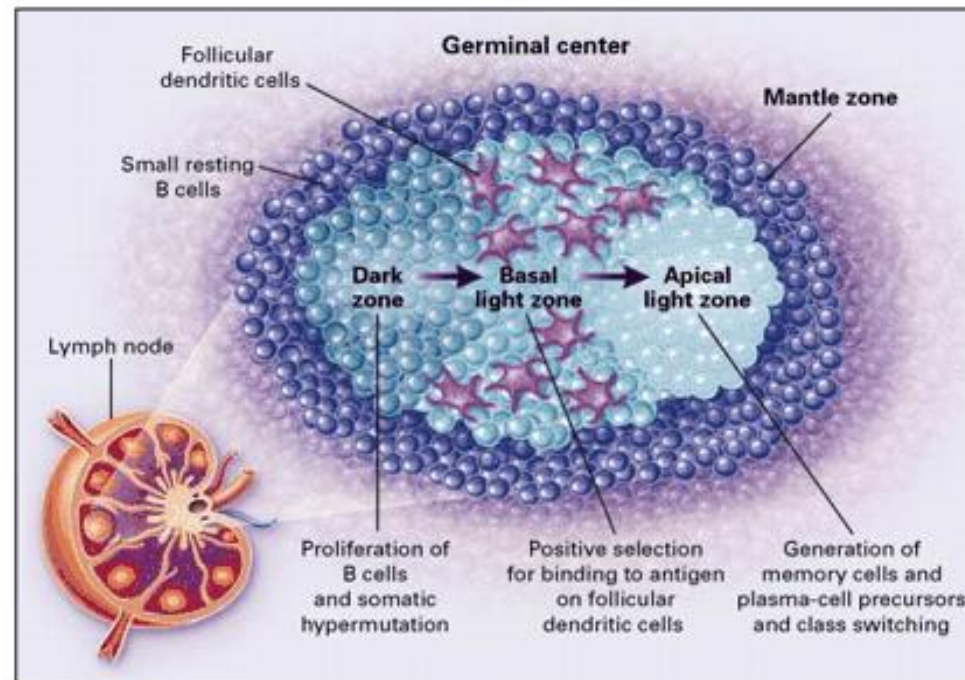


# INMUNOSENESCENCIA

- ▶ Progresiva involución tímica, alteraciones en el balance y función de células naive, T efectoras y de memoria
- ▶ Estado pro-inflamatorio latente
- ▶ Junto con infecciones crónicas , CMV que se acumulan, esto se manifiesta en complicaciones clínicas , como pobre R.I., disminución en
  - ▶ **capacidad para controlar enfermedades infecciosas**
  - ▶ **la respuesta a la vacunación**

# INMUNOSENESCENCIA

- La capacidad de desempeño de nuestro sistema inmunológico disminuye con la edad.
- Suceden cambios en todos los niveles, desde cambios en la composición química y la comunicación celular entre sí, hasta cambios en los órganos inmunitarios



# INMUNOSENESCENCIA

- Reducción del repertorio de células T y acumulación de expansiones oligoclonales (megaclones) células de memoria y efectoras dirigidas a agentes infecciosos
- Involución tímica y agotamiento de células T naïve
- Estado crónico inflamatorio llamado “inflamm-aging”
- Aumento tasas morbilidad y mortalidad



# El Timo

- ▶ Localizado por debajo del esternón y por encima del corazón.
- ▶ Nacimiento es de gran tamaño ocupando casi la totalidad del pecho
- ▶ Importante en el desarrollo de nuevas células T (también llamadas células T naive/ingenuas), incluyendo las células CD4+ y las CD8+

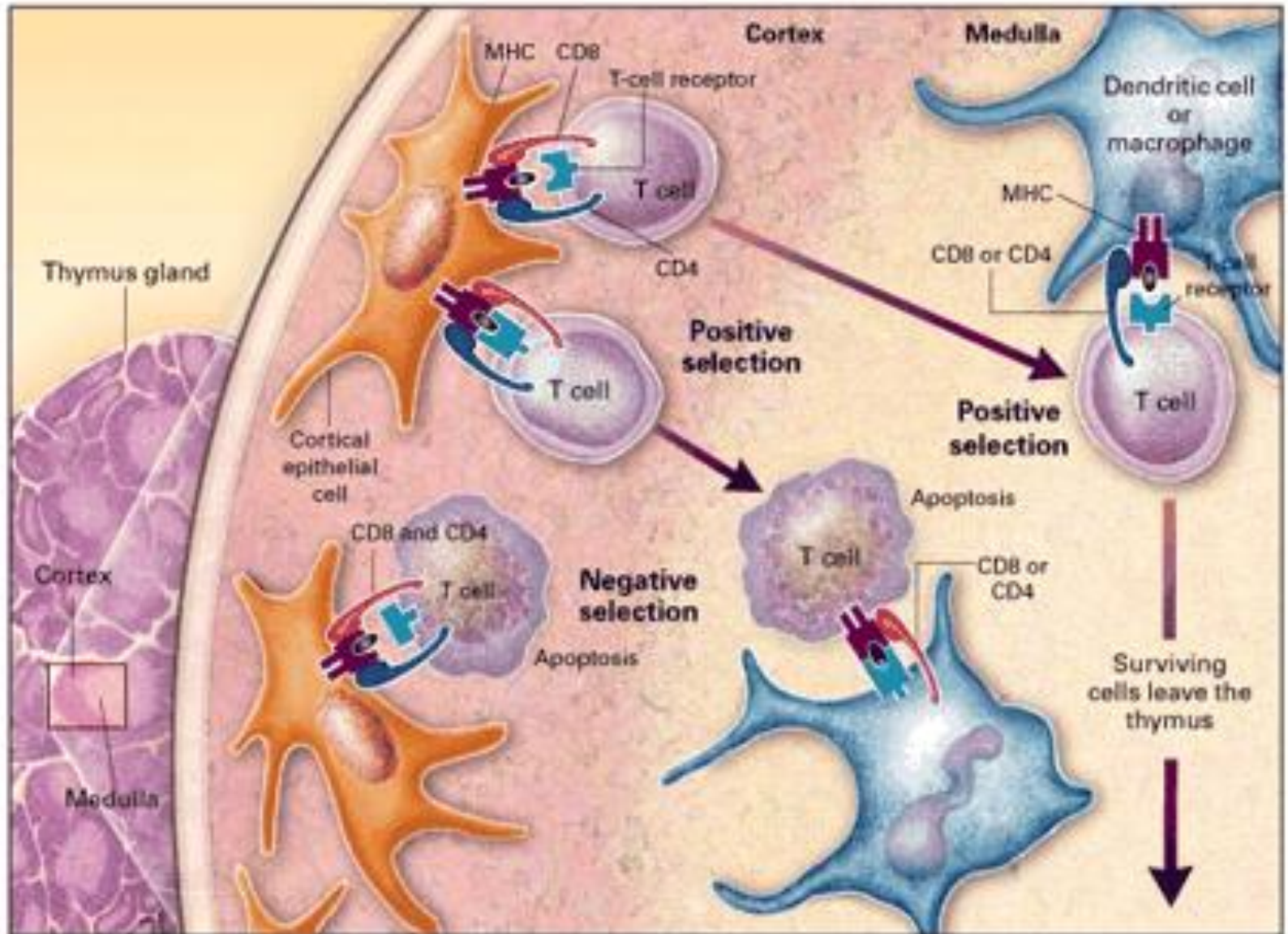


# El Timo



- En la niñez este órgano es muy activo, produciendo células T y construyendo las defensas inmunes que nos ayudarán a protegernos en etapas posteriores de la vida.
- Adolescencia, el timo ya ha realizado la mayor parte de su labor.
- Consideradas “inmunológicamente adultas”.
- Primeros años de la década de los veinte el timo disminuye su tamaño, se vuelve graso

# SELECCIÓN POSITIVA Y NEGATIVA EN EL TIMO





# Timopoiesis

- Célula progenitora
  - Diferenciación
  - Educación
  - Subpoblaciones
  - Timocito rearregla genes TCR
  - Selección positiva
  - Selección negativa
  - Exportación a perifería
- **Proceso orquestado**
  - **Citoquinas**
  - **Hormonas**
  - **Corticosteroides**
  - **Células epiteliales**
  - **Células dendríticas**
  - **Macrófagos**
  - **Fibroblastos**

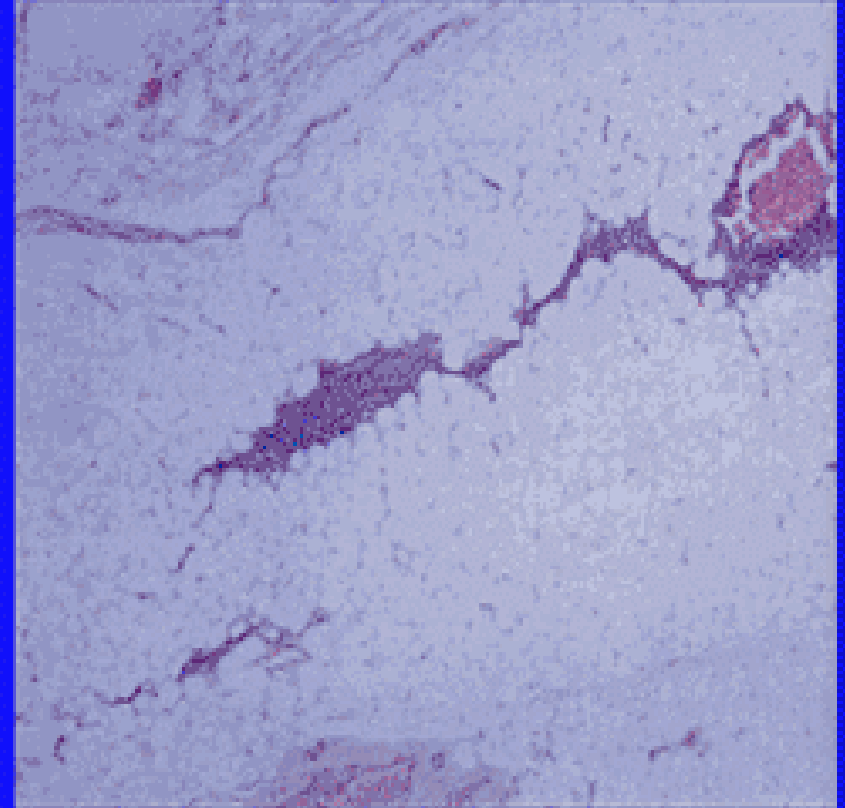
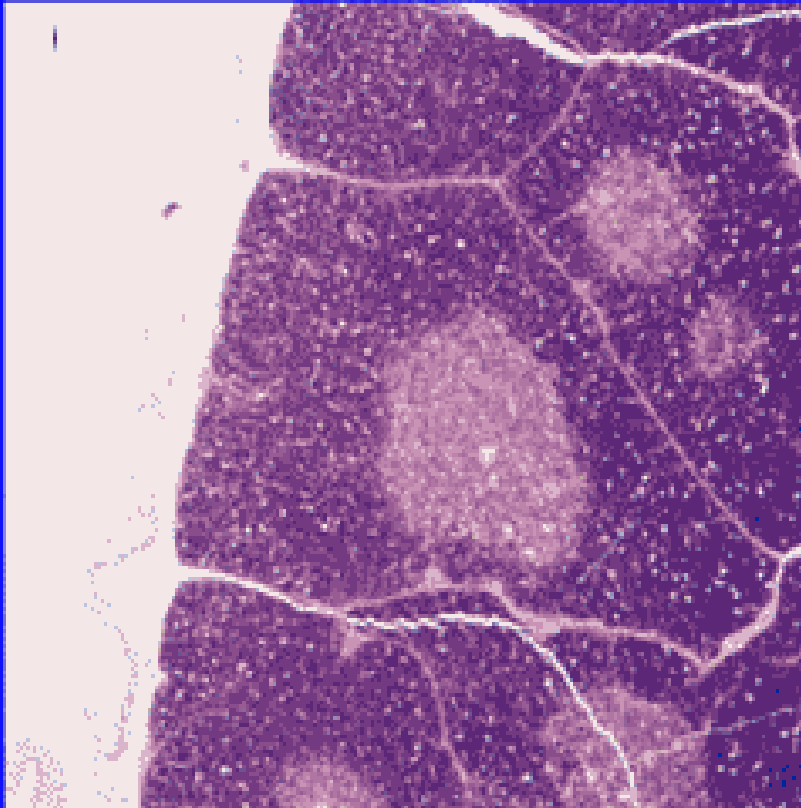




# Involución tímica

- ▶ Atrofia tímica inducida por la edad produce disminución de las células naive
- ▶ Expansión del espacio perivascular sobre espacio epitelial
  - ▶ 10% a los 70 años

# INVOLUTION OF THE THYMUS





# Mecanismos

- Envejecimiento
  - Población progenitora T
  - Microambiente, pérd. citoquinas tróficas: IL-7
- Pérdida expresión Ag. propios epit. tímico
- Defectos en rearreglo gen TCRb
- Upregulation de citoquinas timosupresoras: LIF, IL-6
- Quimio, irradiación, shock séptico

# Tejidos linfoides periféricos

## ► **Bazo:**

► ↓ de vasos arteriales ↑ células estromales

► Peso esplénico ↑ infiltración fibroblastos

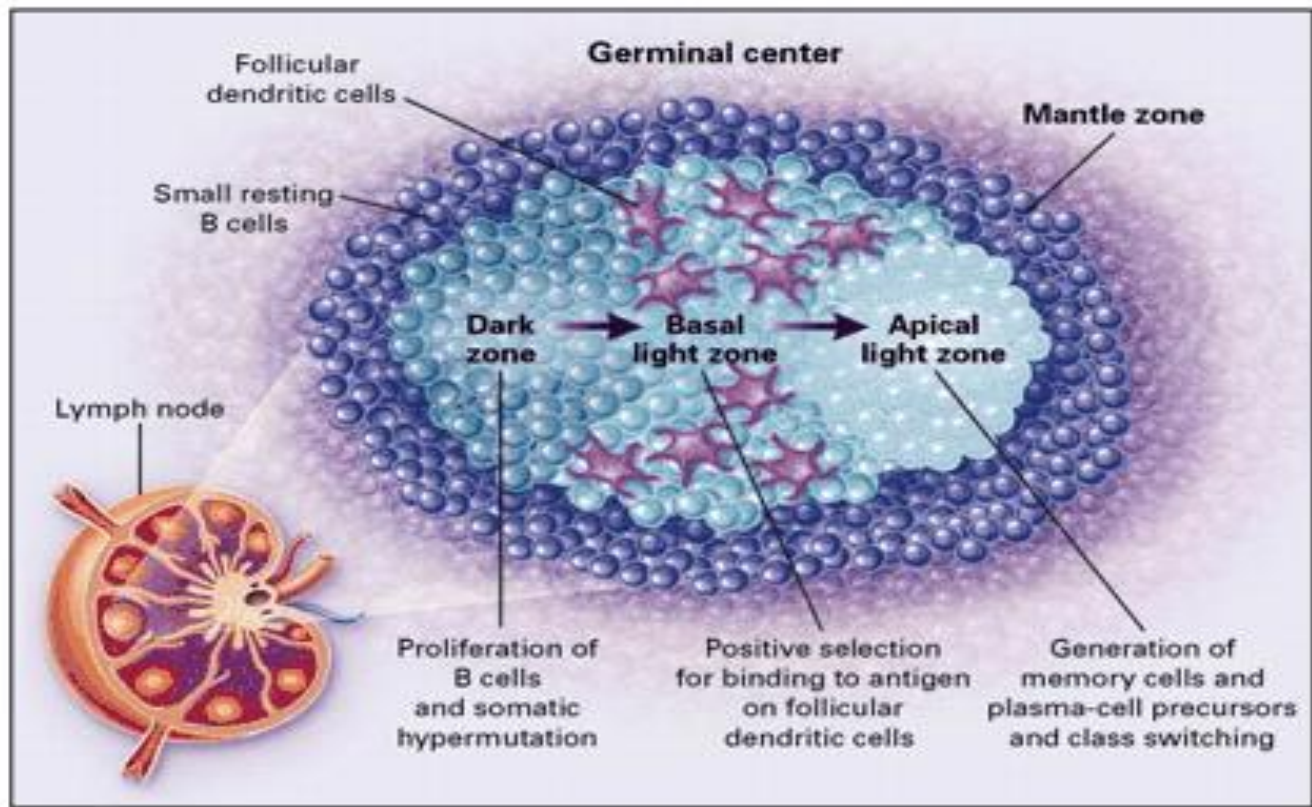
## ► **Ganglio:**

► Leve ↓ zonas paracortical<sup>TM</sup> y medular

► ↑ Tejido adiposo

► Menos centros germinales

# Ganglio linfático





# INMUNOSENESCENCIA EPIGENETICA

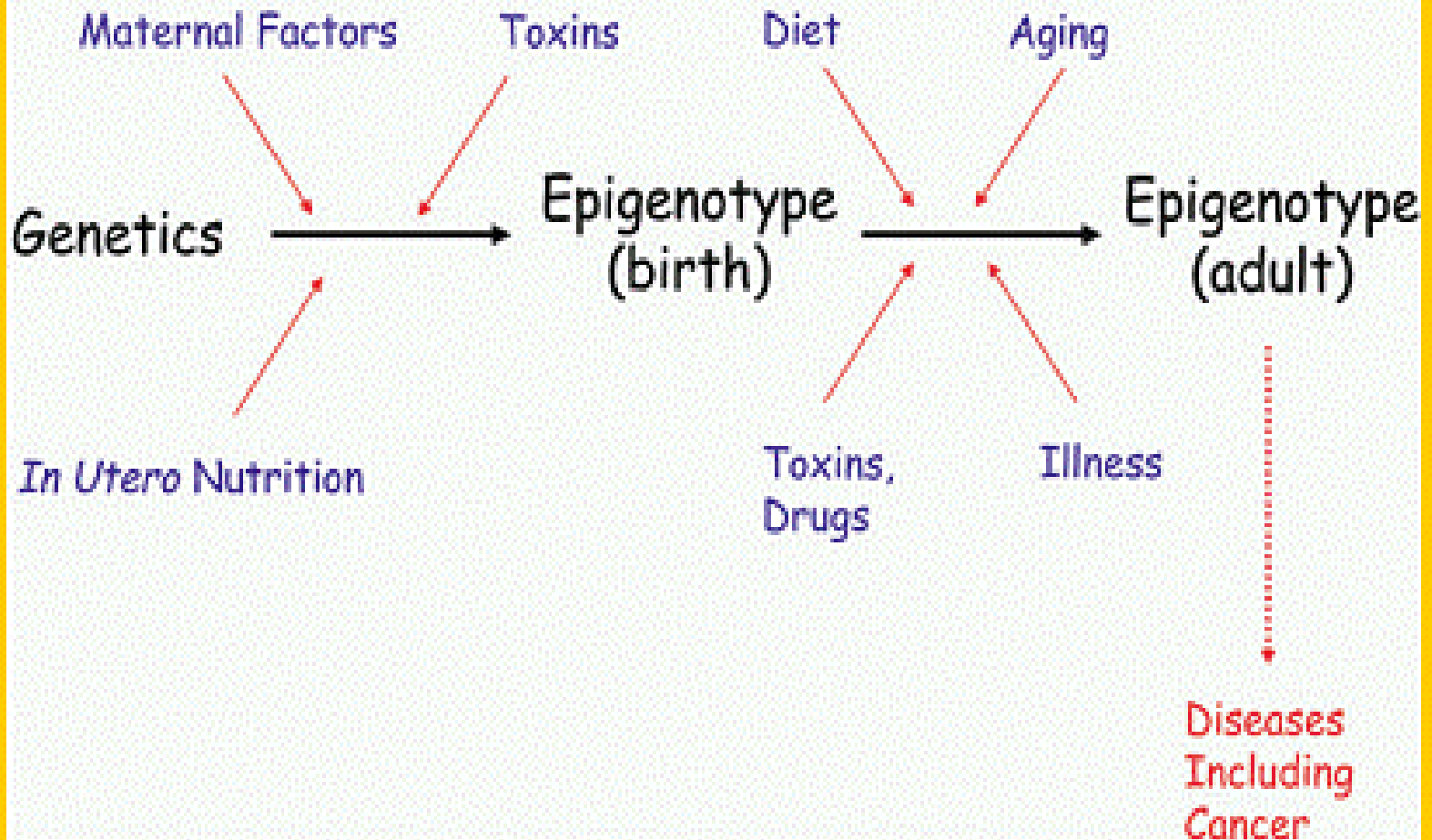
- La epigenética es el estudio de los cambios heredables que afectan a la función de los genes pero que no implican modificaciones en la secuencia de DNA.
- Los mecanismos epigenéticos implican modificaciones covalentes del DNA y de las histonas, lo que determina la estructura de la cromatina y consecuentemente la expresión de los genes.
- Los cambios epigenéticos están implicados en cáncer o también enfermedades congénitas y hereditarias. Se relacionan con la patogénesis de enfermedades autoinmunes : LES

# Agentes que modifican la metilación del DNA en linfocitos

Table 1 Agents associated with altered DNA methylation.

Category	Agent
Diet or biosynthesis	Folic acid Methionine Choline
Metabolic	S-adenosylhomocysteine
Extracellular-signal-regulated kinase signaling inhibition	Hydralazine U0126 PD098069 Ultraviolet light
c-Jun N-terminal kinase signaling inhibition	SP600125
DNA methyltransferase inhibition	Procainamide 5-Azacytidine
Altered DNA methyltransferase expression	Aging

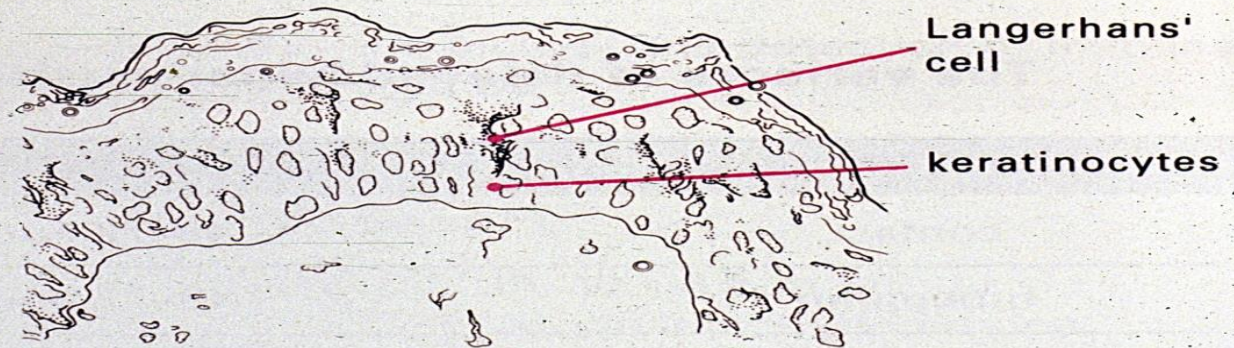
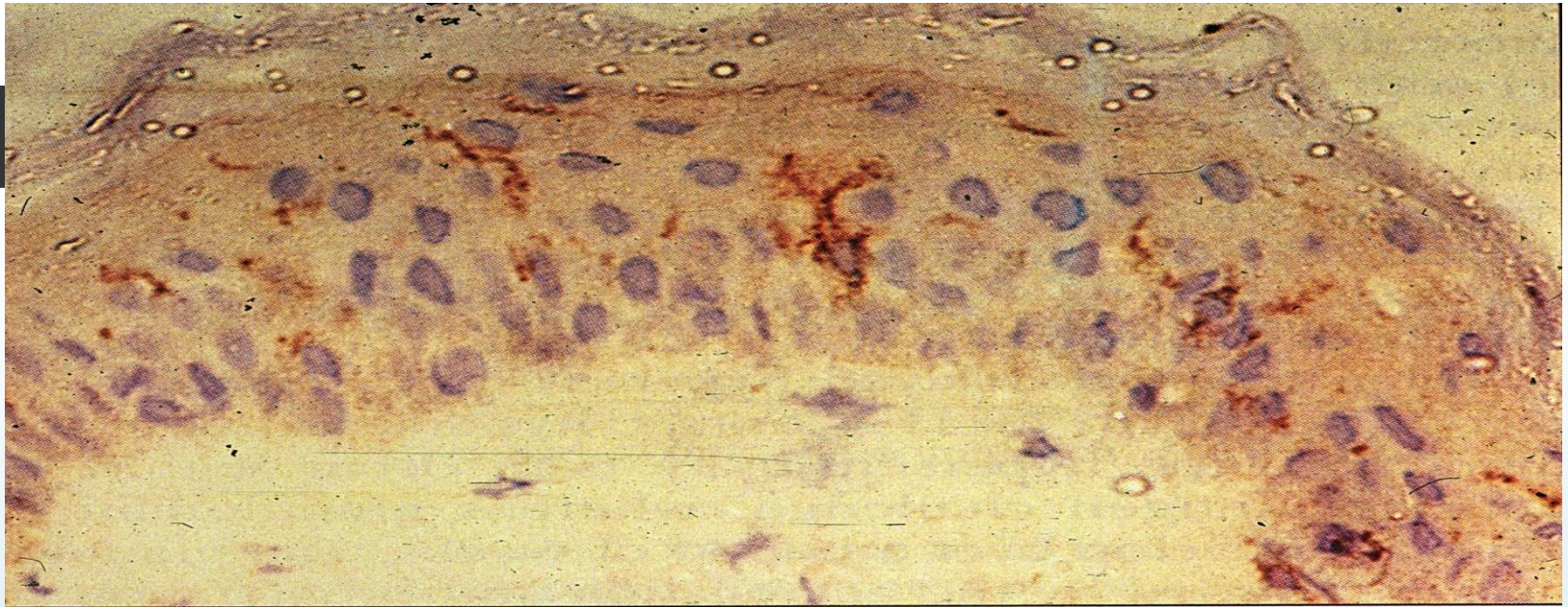
# Environmental Factors Affecting the Epigenome





# Teorías del envejecimiento





**Fig. 22.3 Langerhans' cells seen in a section of normal skin.** These dendritic cells constitute 3% of all cells in the epidermis. They express a variety of surface markers which allow them to be visualized. Here they have been revealed using a monoclonal antibody which reacts with the CD1 antigen (counterstained with Mayer's haemalum).  $\times 312$ .

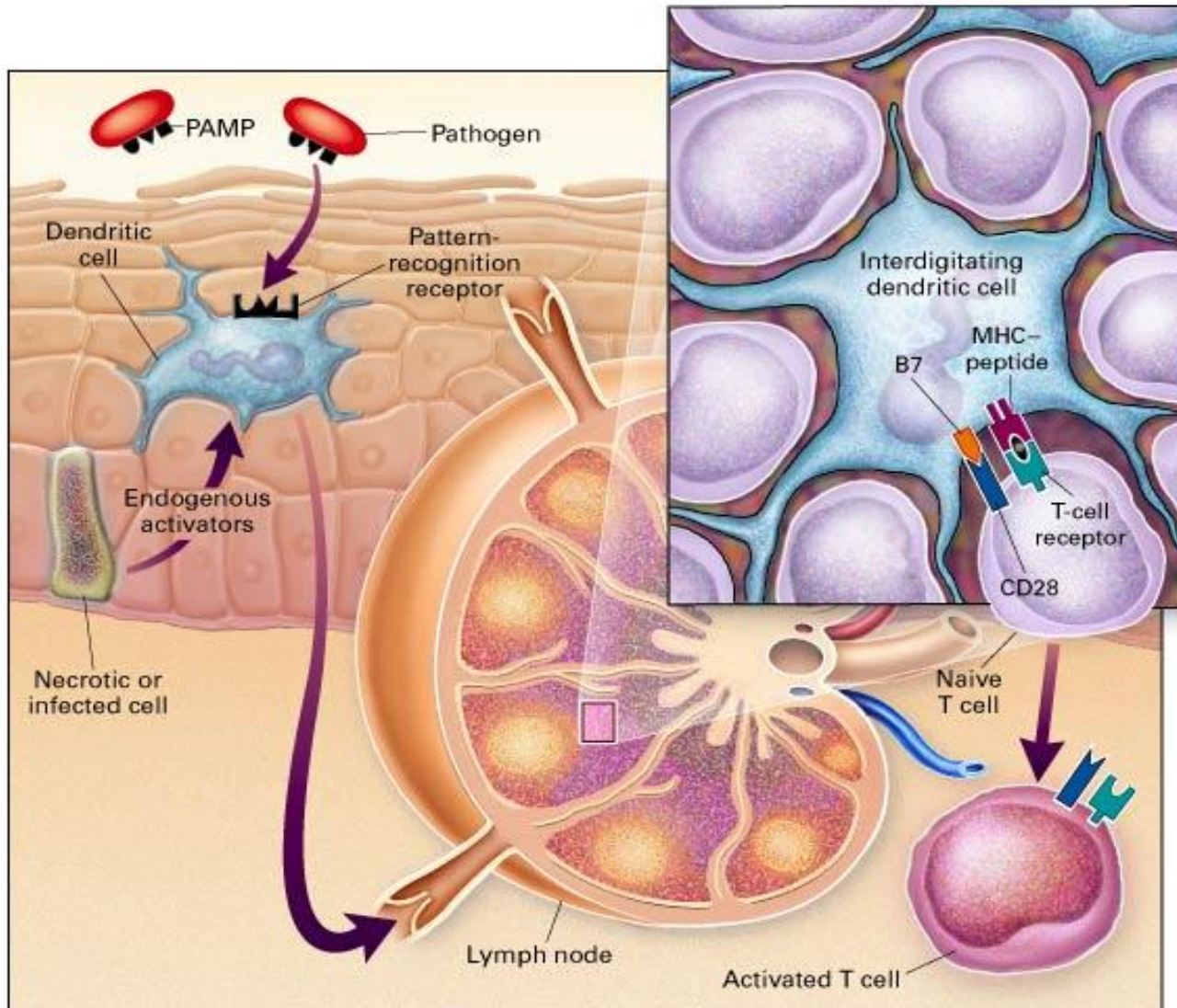


# La Piel



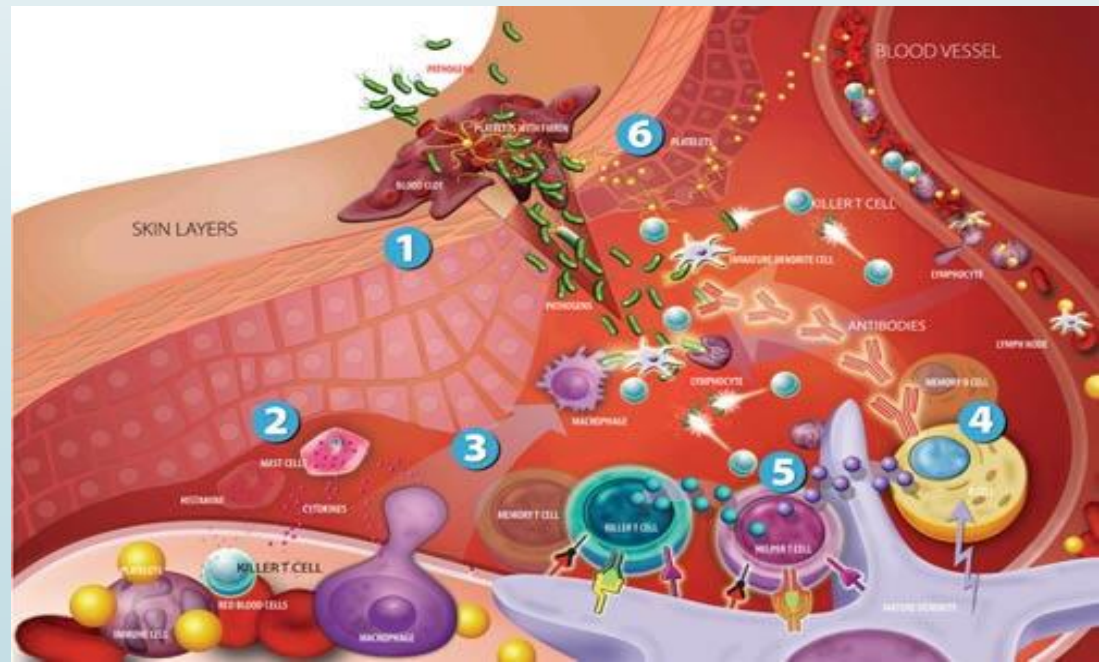
- Primera línea de defensa contra infecciones
- Señales visibles del envejecimiento de la piel comienzan alrededor de los 25 años, con líneas finas y arrugas presentan en forma natural .
- Cambio hormonal adelgaza la capa de grasa por debajo de la piel.
- Se vuelve + vulnerable a lesiones y abrasiones, perdiendo su resistencia y elasticidad.

# Células Dendríticas interdigitantes



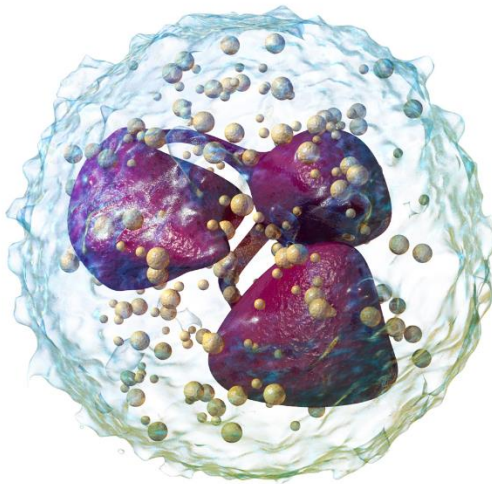
# La Piel

- Los problemas de la piel que se asocian con el proceso de envejecimiento son relativamente inofensivos e inevitables.
- Disminuye el N° células de Langerhans
- Disminuye la producción IL-1
- Pueden producir dolor, prurito o más severos: cáncer.
- Incluyen arrugas, sequedad , verrugas , herpes, dermatitis

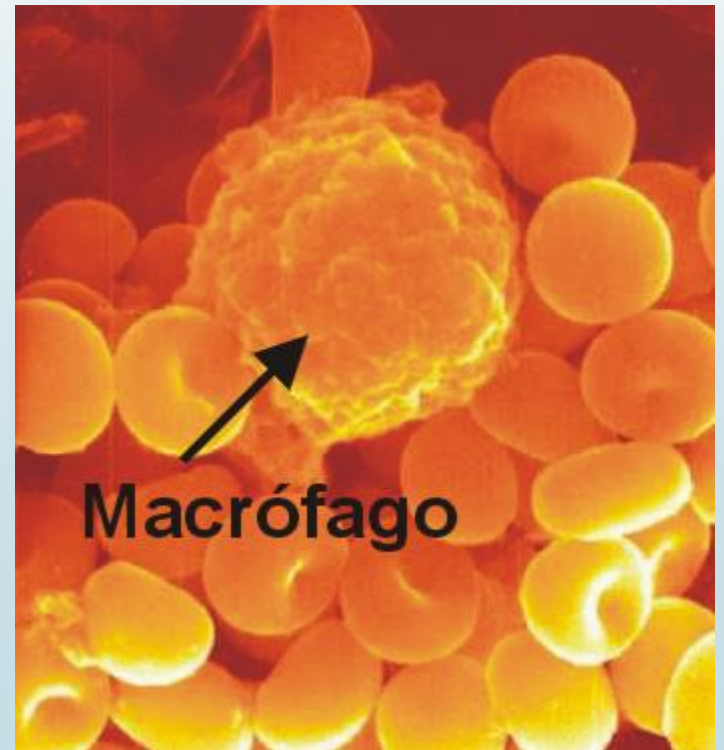


# Alteración de inmunidad innata

- Disminución función neutrófilos y macrófagos
- Consecuencia: > susceptibilidad a infecciones



**Neutrophil**



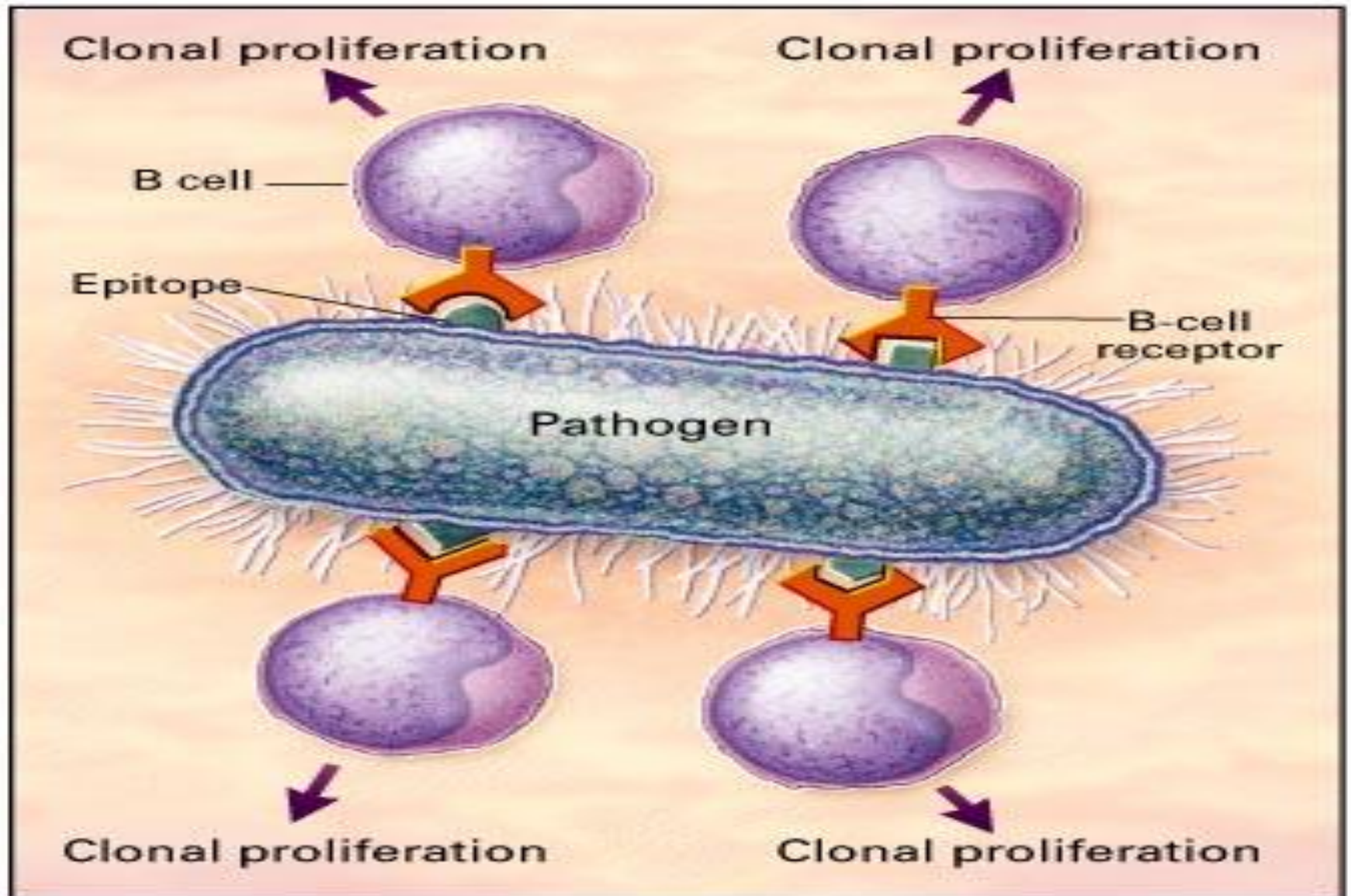
**Macrófago**

# Immunosenescencia de PMN

Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P. 2010

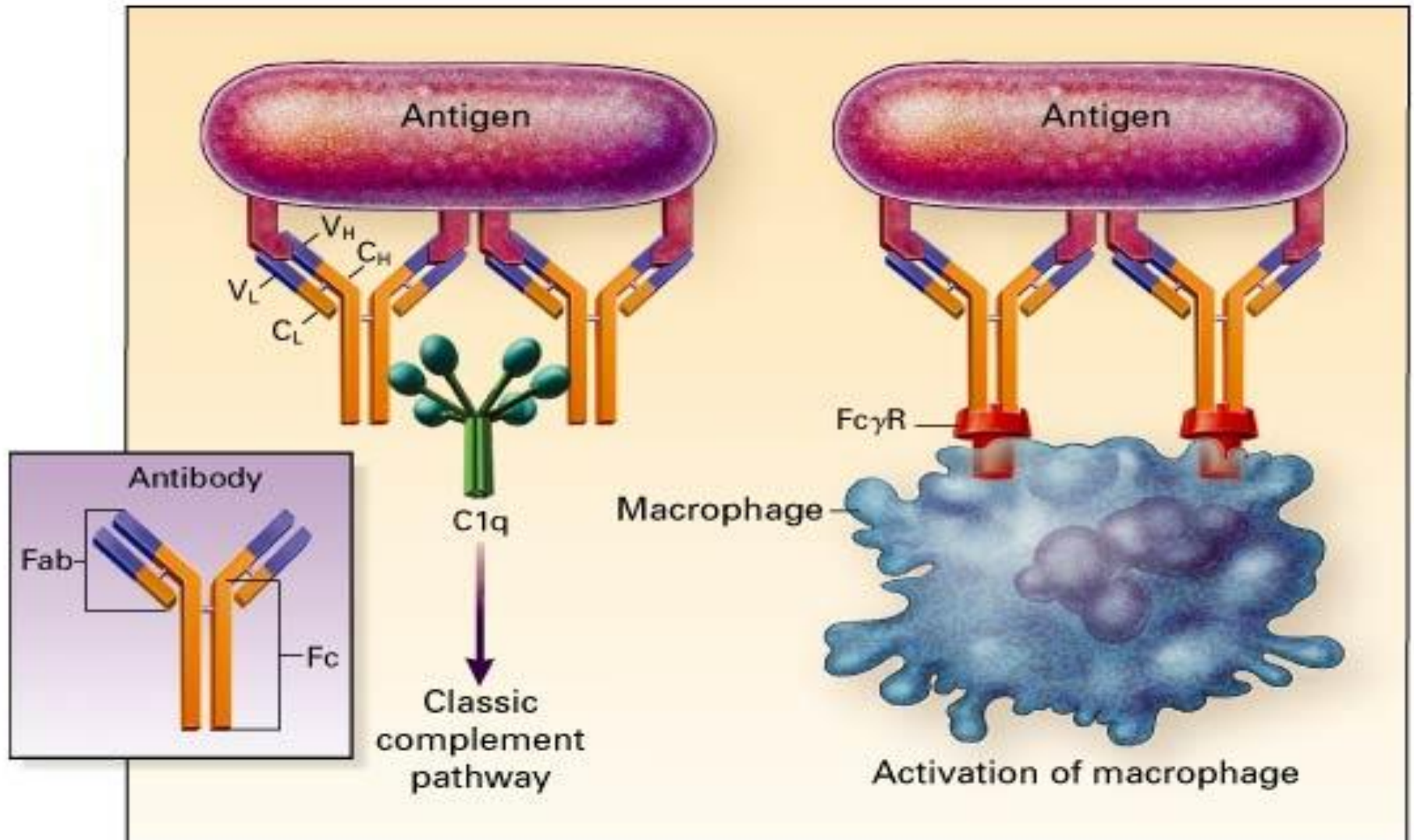
- Defectos en PMN y edad es limitado
- Fagocitosis, capaces de secretar un amplio espectro de moléculas inmunomoduladoras
- Hallazgos de defectos genéticos, neutropenia, aumentan susceptibilidad a infección
- Se discute la capacidad de infiltrar tejidos, fagocitosis y estallido oxidativo de PMN donantes añosos
- Numerosas discrepancias entre resultados in vivo e in vitro así como entre murinos y humanos.
- La mayoría reporta cambios funcionales que pueden ser explicados por defectos en las vías de señalización

# Reconocimiento de epitopes por células B





# Papel de anticuerpos

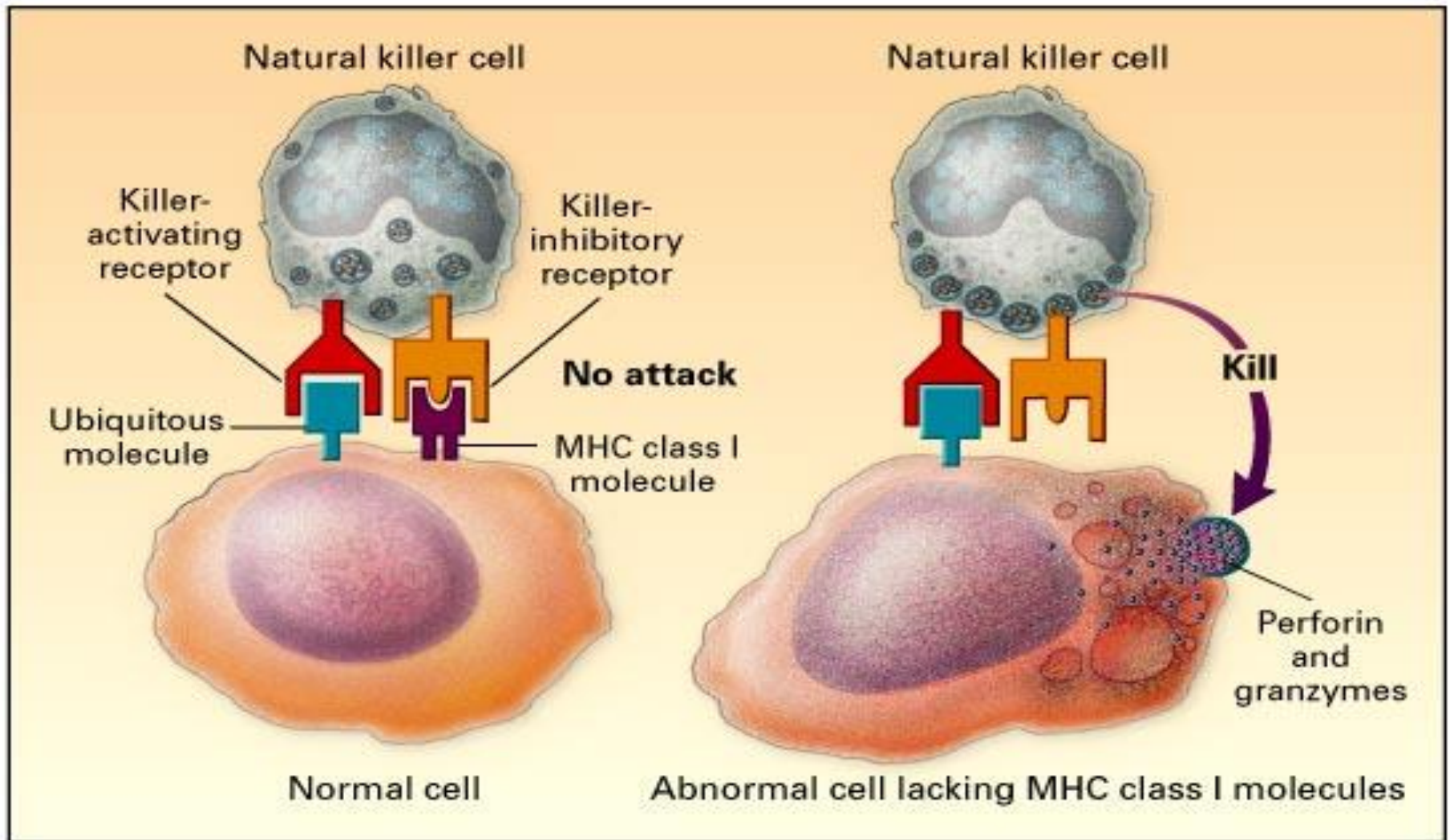


# Innate and adaptive immunosenescence

Agarwal S, Busse PJ. 2010

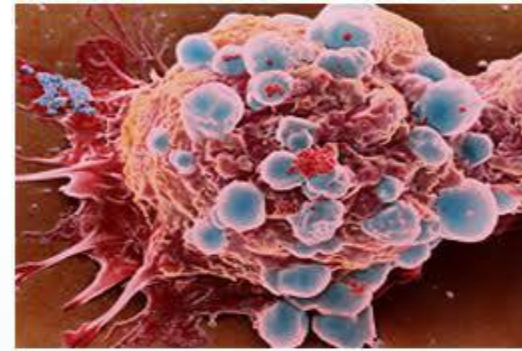
- ▶ Edad afecta: respuesta inmune innata y adaptativa.
- ▶ Disminución en fagocitosis, alteración migración celular, cambios en poblaciones y número celular
- ▶ Disminución en la capacidad para producir anticuerpos específicos
- ▶ Clínicamente: aumentan la morbi/mortalidad x aumento tasas de infección, cáncer y autoinmunidad
- ▶ **CONCLUSIONES:** varios ensayos terapéuticos en investigación: terapias con citoquinas, reemplazo hormonal, suplementación antioxidante y restricción calórica para atenuar o potencialmente revertir la inmunosenescencia.


# Células Natural Killer : reconocimiento células normales y células que han perdido MHC clase I



# Immunosenescencia de células Natural Killer

Gayoso I, Sanchez-Correa B, Campos C, Alonso C, Pera A, Casado JG, Morgado S, Tarazona R, Solana R. 2011.

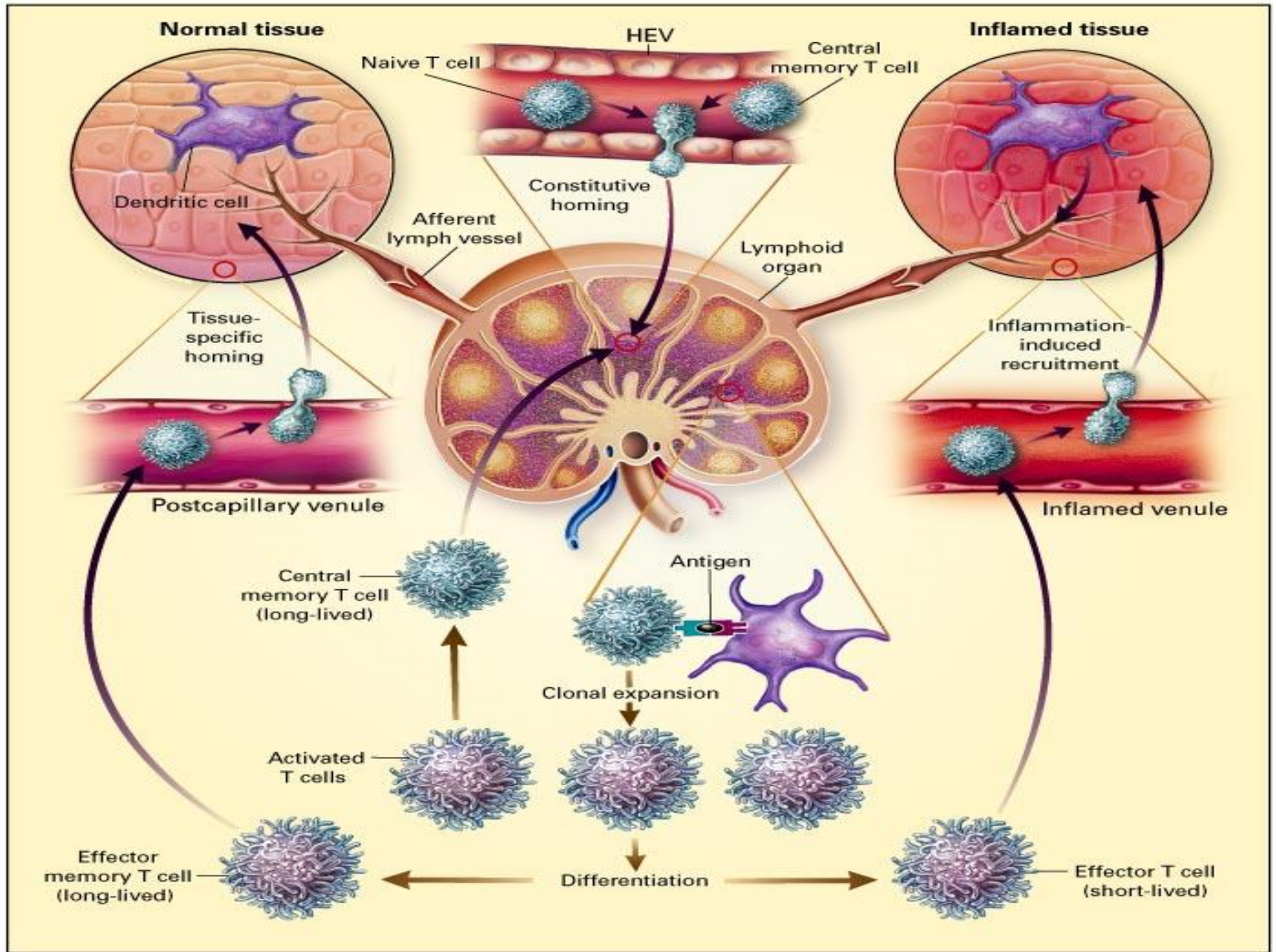


- NK son componente clave de la inmunidad innata, involucradas en eliminación viral y células tumorales, además en la regulación de la R.I. produciendo citoquinas y quemoquinas que pueden activar otras células de la respuesta inmune innata y adaptativa.
- Subsets diferencialmente afectados: CD56(bright) inmaduras, disminuidos en adultos sanos, CD56(dim) está expandido. CD57 (diferenciadas) está aumentado en adultos, proceso de remodelación
- Disminución gradual  disminución en proliferación y mantenimiento de la citotoxicidad CD-16 dependiente

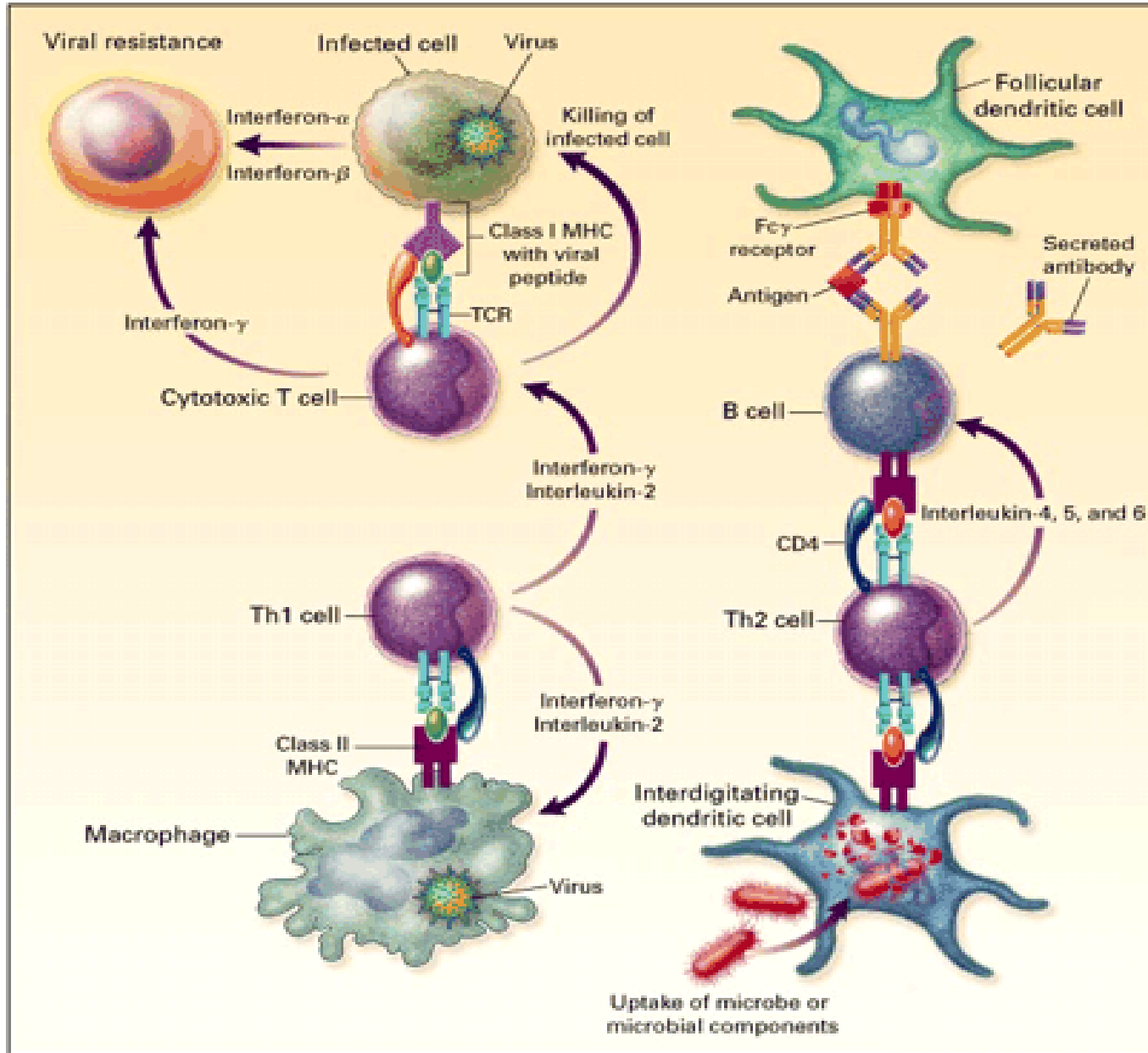


# Alteración de inmunidad innata

- Disminución actividad Natural killer
  - Antitumoral
  - Citotoxicidad
- Consecuencia:
  - Tumores
  - Infecciones

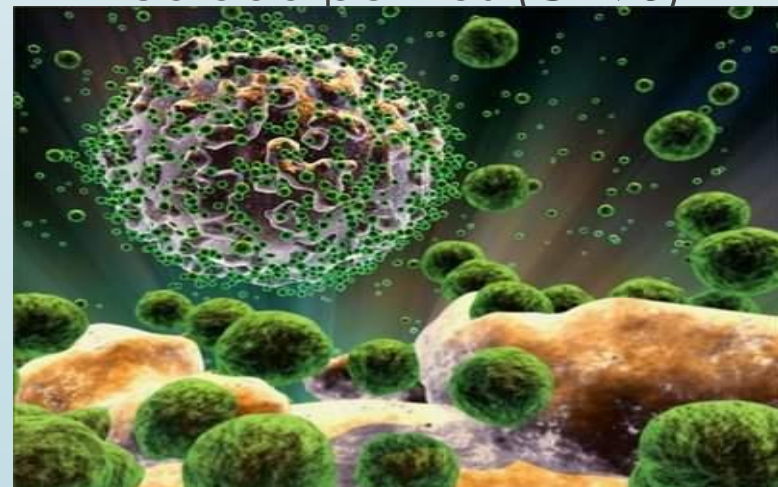


# RESPUESTA LINFOCITARIA



# Alteraciones de inmunidad mediada por células

- Involución tímica
- Disminución Ly naive
- Alteración Ly T memoria
- Aumento en los Ly de memoria periféricos
- Disminución resp. proliferat. a Ag y mitógenos
- Paso de Th1 a Th2
- Aumento genes HLA-DR
- Disminución diversidad repertorio recept. Ly T
- Disminución actividad apoptosis de cél .T mediada por Fas (CD95)





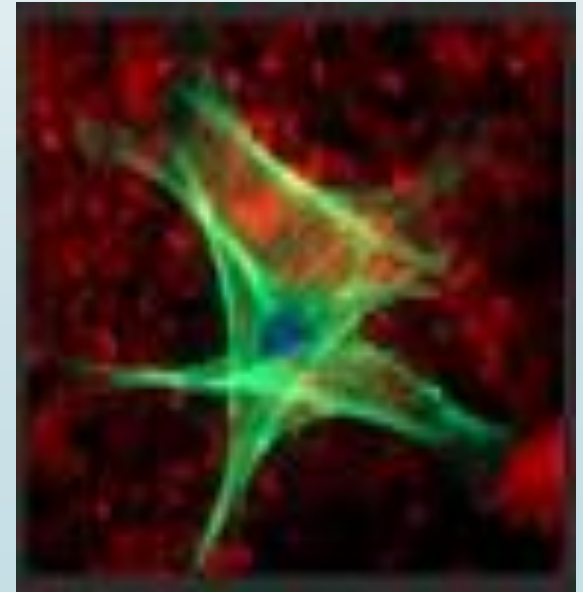
# Alteraciones de inmunidad humoral

## ► Disminución:

- Número Ly B
- Formación centros germinativos
- Repertorio del receptor de Ly B
- Ly B de memoria
- Generación de Ac protectores con alta afinidad para el Ag.

## ► Aumento:

- IgG
- IgA
- Autoanticuerpos





# Consecuencias



- ▶ **Procesos inflamatorios**
- ▶ **Metabolismo óseo y función vascular ligados a la actividad proinflamatoria**
- ▶ **Susceptibilidad genética o ambiental**
- ▶ **Inicio o progresión :**
  - ▶ **Osteoporosis**
  - ▶ **Enfermedad coronaria**

# Efectos de la edad en expresión de citoquinas y moléculas de superficie en cél.dendríticas.

Ciaramella A, Spalletta G, Bizzoni F, Salani F, Caltagirone C, Bossù P.2011

- ▶ Analizaron efectos de la edad sobre CD derivadas de monocitos tratados con LPS
- ▶ Correlación negativa entre la edad y la expresión celular de ICAM-1, CD25 e IL-10 en donantes , confirmado en subgrupo de adultos vs. Jóvenes
- ▶ Correlación positiva entre la edad y la expresión de IL-6 y IL-18 en todos los individuos y apoyado por aumento significativo de las citoquinas pro-inflamatorias en células de adultos
- ▶ Medio proinflamatorio, relevante en inmunosenescencia de las CD humanas , confirmando que sufren cambios funcionales durante la vejez.



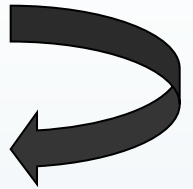
# SISTEMA INMUNE Y NEUROENDOCRINO

- **Comunicación bidireccional**
- **Comparten lenguaje bioquímico común:**
  - **ligandos y receptores**
  - **incluyendo neurotransmisores**
  - **neuropéptidos**
  - **factores de crecimiento**
  - **hormonas neuroendócrinas y citoquinas.**
- **Las alteraciones en uno se reflejan en el otro.**
- **Hormonas sexuales juegan importante papel como moduladores de las enfermedades autoinmunes, inicio/perpetuación**

# Menopausia

- Gen del TNF-alfa se inhibe x efecto del receptor beta estrogénico
- ↓ Th1      ↑ Th2
- E2 suprimen hipersen. retardada med.x células
  - Supresión pres. antig.
  - Inducción Th1

- Disminución E2
- ↑ IL- 1 y 6 – TNFalfa
- Regulan macrófagos, neutrófilos y NK
- Inmunidad innata
- ↓ Receptores
- ↓ Interferón gamma



# Manifestaciones clínicas

- ➔ ↓ RI : Suceptibilidad a infecciones  
Menor respuesta a vacunas
- ➔ ↓ discriminación entre lo propio y lo no propio: **Incidencia Enfermedades Autoinmunes** A. Perniciosa y Tiroiditis Hashimoto
- ➔ ↓ Inmunovigilancia: **expresión de ciertas neoplasias** Linfomas y LLC



# Consecuencias

- Declinación de efectividad de Ly T
- Aumento TNF alfa
- Paradojal aumento de autoinmunidad
- Inmunodeficiencias
- Incremento infecciones
- Cáncer



# Consecuencias

- ▶ Los resultados de investigaciones apuntan hacia una relación entre el estrés oxidativo, el envejecimiento inflamatorio y la desregulación de los sistemas inmune y neuroendócrino como factores que juegan papel importante en la patogenia de la fragilidad.



Muchas gracias!!

