

SISTEMA IMUNOLÓGICO E ENVELHECIMENTO

MARIA GERBASE DE LIMA *

O envelhecimento pode ser estudado sob o ponto de vista etiológico, patogênico e no nível das «doenças do envelhecimento». Neste artigo apresentamos evidências que favorecem a participação do sistema imunológico na patogênese do envelhecimento. Com o progredir da idade há perda de eficiência da resposta imune a antígenos estranhos enquanto que há aumento de incidência de fenômenos autoimunes. Segundo a teoria imunológica, o envelhecimento é devido a uma reação de autogressão.

Existem vários «modelos» imunológicos de envelhecimento acelerado, entre os quais reação de enxerto-versus-hospedeiro, parabiose, timectomia neonatal, camundongos congenitamente atímicos, camundongos anões com hipoplasia de hipófise, linhagens de camundongos susceptíveis a autoimunidade e estados de deficiência imunológica. Condições que comprovadamente prolongam a vida, como hipotermia moderada em peixes e subnutrição controlada em roedores, podem ser interpretadas como atuando via mecanismos imunológicos. Sucessos em experimentos envolvendo desaceleração do processo do envelhecimento através de manipulação direta do sistema imune, a prova final da teo-

ria imunológica do envelhecimento, aguardam confirmação.

INTRODUÇÃO

Embora já se conhecesse há longa data que a resposta imune se tornava deficiente com o progredir da idade, (8) (45), foi somente na última década, quando WALFORD (48) (49) (50), e BURNET (5), propuseram a teoria imunológica do envelhecimento, que este campo passou a atrair a atenção de maior número de pesquisadores. Segundo esta teoria, o envelhecimento seria devido a uma reação do sistema imunológico contra componentes do próprio organismo.

Se compararmos o envelhecimento a uma doença podemos falar de eventos etiológicos e patogênicos deste processo. Os fatores etiológicos do envelhecimento estão provalmente situados a nível de genoma, sendo esta conclusão baseada em vários fatos, tais como a constância da duração da vida em cada espécie e do número também constante de duplicações que um clone de células pode sofrer, quer *in vitro* (18), quer *in vivo* (54). Em relação ao tipo de alteração no DNA que levaria ao envelhecimento, há dois tipos prin-

* Professora-Assistente da Escola Paulista de Medicina — São Paulo.

cipais de teorias: segundo uma, haveria acúmulo de erros no DNA de maneira aleatória e BURNET (4) sugeriu que a frequência de mutações estaria ligada a gens estruturais de enzimas responsáveis pela fidelidade de informações na duplicação do DNA; segundo outra, o envelhecimento seria o resultado de uma sequência pré-determinada de eventos a qual, por sua vez, seria especificada por determinados gens. WALFORD (47) chamou a atenção que mutações em gens que codificam para antígenos de histocompatibilidade poderiam ser responsáveis por diversificação imunogenética e conseqüente reação de autogressão. Embora sejam poucos os trabalhos experimentais em relação a fatores etiológicos do envelhecimento, algumas observações sugerem a implicação de alterações em um número limitado de gens. Por exemplo, a duração da vida de diferentes linhagens de camundongos parece se correlacionar com gens do locus H-2, o principal locus de histocompatibilidade do camundongo (50). Outro achado interessante é que células normais em cultura podem se tornar clones imortais através da introdução, em seu genoma, de pequeno número de gens virais (50).

A teoria imunológica do envelhecimento, tal como formulada originalmente por WALFORD (48) (49) e BURNET situa-se em nível essencialmente patogênético, isto é, como elemento de ligação entre os eventos etiológicos do genoma e o processo do envelhecimento em organismos superiores.

ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NO ENVELHECIMENTO

Um número cada vez maior de observações atestam o declínio, com o progredir da idade, na eficiência da resposta imune.

Em animais, a deficiência imunológica do envelhecimento foi melhor caracterizada em camundongos, mais especificamente nas chamadas linhagens de vida longa. Em linhagens de vida curta, altamente susceptíveis a doenças autoimunes, como a linhagem NZB, ou altamente susceptíveis a tumores, como a linhagem AKR, apesar das alterações patológicas serem dependentes da idade e de se acompanharem de alterações imunológicas, estas são menos significativas em relação a teoria imunológica do envelhecimento, uma vez que não se sabe se estes camundongos sofrem o processo natural do envelhecimento (49). Em linhagens de vida longa, foi documentada perda de eficiência tanto em funções de células timo-dependentes (T) como de células timo-independentes (B), tanto em testes *in vitro* como *in vivo*. Assim foi observada diminuição da reatividade de células de baço (24) e de linfonodos em cultura mista de linfócitos, redução da resposta blastogênica frente a mitógenos (9) (10) (32), deficiência da reação de citotoxicidade mediada por células frente a células tumorais (16) (34), resistência diminuída a transplantes de tumores alógenos ou xenogênicos (16), diminuição da capacidade de indução de reação de enxerto-versus-hospedeiro (25). Em relação a produção de anticorpos, verificou-se que a resposta pri-

mária é afetada de maneira muito mais intensa do que a reação secundária (30) (31). A deficiência de produção de anticorpos ocorre tanto em relação a antígenos timo-dependentes como em relação a antígenos timo-independentes, embora o declínio da população de anticorpos contra antígenos timo-independentes seja de menor magnitude e ocorre mais tardiamente (9).

No homem foi observado declínio, com a idade, nos títulos séricos de iso-hemaglutininas (45), hemolisinas contra hemácias de carneiro (39), aglutininas para hemácias de coelho (8) e anticorpos contra várias bactérias e vírus (42). Em um estudo em que voluntários humanos foram imunizados com soro de coelho, observou-se diminuição do número de respondedores, assim como retardo no aparecimento do pico da resposta, em faixas etárias superiores (19). Posteriormente, foi documentada diminuição da resposta de linfócitos de sangue periférico a fitohemaglutinina (PHA) (40) (17) e da intensidade das reações cutâneas de hipersensibilidade tardia a antígenos microbianos, micóticos e ao dinitroclorobenzeno (13) (46).

Como no camundongo, no homem também a resposta secundária parece não se modificar de maneira importante com o progredir da idade e isto explicaria porque as pessoas idosas se defendem relativamente bem de infecções causadas por microorganismos com os quais já tenham tido contato prévio ou que sejam suficientemente parecidos com agentes infectantes prévios de maneira a induzir a for-

mação de anticorpos que reajam cruzadamente (3).

Os mecanismos responsáveis pela deficiência imunológica não estão totalmente esclarecidos. Entre os fatores prováveis situam-se deficiência na capacidade de proliferação celular (29), interações defeituosas entre células T e B (41), desequilíbrio entre subpopulações de células T (36) (21), presença de células supressoras (10), diminuição da produção de timosina (14), hormônio tímico que se acredita ser importante na maturação de células T.

Em camundongos, a presença de autoanticorpos é particularmente característica em certas linhagens susceptíveis a doenças autoimunes, como NZB e A, porém, observa-se também incidência significativa em camundongos velhos de linhagem de vida longa (49) (21). Na espécie humana, também tem sido observado, em faixas etárias superiores, frequência elevada de autoanticorpos assim como infiltração linfocitária em vários órgãos (49), (3). (53). Em um estudo em que 1693 homens e 1799 mulheres foram analisados foi mostrado, além do aumento de incidência de autoanticorpos com o progredir da idade, que indivíduos portadores de títulos altos, morreram em geral antes do que indivíduos em que autoanticorpos não foram demonstrados ou cujos títulos foram baixos. O excesso de mortalidade associado à presença de autoanticorpos foi devido, principalmente a doenças cardiovasculares, no sexo masculino e, em menor extensão, a câncer, em ambos os sexos (28).

A associação de deficiência imuno-

lógica e fenômenos autoimunes não é uma situação particular do envelhecimento. Frequentemente pacientes portadores de doença autoimune apresentam deficiência imunológica e também já é bem conhecida a alta incidência de fenômenos autoimunes em pacientes portadores de imunodeficiências primárias (15). O mecanismo artavés do qual estes fenômenos se correlacionam não está ainda esclarecido e, entre as propostas para explicar esta relação situam-se em linhas gerais, as que apontam a deficiência imune levando à permissividade de proliferação de clones autorreativos e as que propõem que o elemento de ligação entre deficiência imunológica e fenômenos autoimunes seriam infecções persistentes, principalmente de origem viral (49) (3) (12) (15).

Vários condições patológicas envolvendo células do sistema imune estão claramente associadas a envelhecimento, entre as quais se situam leucemia linfocítica crônica e a maioria dos linfomas, mielomatose múltipla e outras gamopatias monoclonais, doença amilóide (3). Em relação a doenças autoimunes, embora algumas sejam mais frequentes em faixas etárias superiores, tais como anemia autoimune primária com anticorpos que reagem a frio, anemia perniciososa por anticorpos contra célula parietal gástrica e arterite de células gigantes, a maioria incide preferencialmente em indivíduos jovens e do sexo feminino. BURNET ressalta que as alterações autoimunes associadas ao envelhecimento, embora não se caracterizem por quadro clínico florido, uma vez

que são reações de reduzido grau de intensidade, podem levar a considerável lesão tissular, uma vez que são persistentes (3).

MODELOS EXPERIMENTAIS E SITUAÇÕES COM POSSÍVEIS CARACTERÍSTICAS DE ENVELHECIMENTO PRECOCE

Se o mecanismo patogenético do envelhecimento consiste em reação de autoagressão, a indução desse tipo de reação deveria reproduzir o processo do envelhecimento. Esse raciocínio deu origem a experimentos em que camundongos recém-nascidos tiveram injetadas células imunocompetentes de doadores que diferiam dos receptores apenas em antígenos de histocompatibilidade fracos. Experimentos semelhantes consistiram na colocação de hamsters em parabiose. Em ambos os casos, observou-se que houve o aparecimento de um quadro com vários características do processo do envelhecimento (49) (51).

Vários estados de deficiência imunológica apresentam paralelos, em relação ao processo do envelhecimento. Timectomia neonatal em camundongos leva à deficiência imunológica, manifestações autoimunes, amiloidose e encurtamento da vida (55). Camundongos geneticamente atímicos apresentam padrão de colágeno compatível com envelhecimento precoce e alta incidência de autoanticorpos anti-DNA cujos níveis se correlacionam com o estado clínico desses animais (38) (37). Camundongos anões (portadores de gens recessivos que causam hipoplasia da hipófise) da linhagem Snell

Bagg, apresentam vida curta (4 a 5 meses) e vários sinais de envelhecimento precoce. Estes camundongos apresentam deficiência imunológica secundária à deficiência endócrina e a duração de vida dos mesmos pode ser prolongada significativamente (até mais de 12 meses) meramente através de injeção de células de linfonodos de camundongos jovens e normais da mesma linhagem (7).

Todos estes «modelos» de envelhecimento são, em maior ou menor grau, argumentos a favor da teoria imunológica do envelhecimento. A grande crítica, entretanto, a conclusões baseadas nestas observações é que não se pode provar, em nenhuma delas, que está em jogo o processo do envelhecimento natural.

CONDIÇÕES QUE PROLONGAM A VIDA

Marcado prolongamento da vida, só pode ser obtido quando o processo do envelhecimento em si é alterado e este é precisamente o motivo da importância do estudo do sistema imunológico em condições que prolongam a vida.

Somente dois regimes, hipotermia moderada e subnutrição controlada, comprovadamente atuam no sentido de desacelerar o processo do envelhecimento em animais superiores, a julgar pela vida média dos últimos sobreviventes e por outros parâmetros de envelhecimento tais como, idade de aparecimento das doenças do envelhecimento, solubilidade do colágeno e tempo decorrido entre a colocação de tecido em cultura e início das mitoses (49). Dentre todos esses parâmetros,

a análise da curva de vida e a idade em que incidem as doenças do envelhecimento são os mais importantes.

Comparando-se, por exemplo, a curva de vida população da Roma Antiga com a da população de brancos dos Estados Unidos em 1940 (figura 1) observamos, que, enquanto na primeira, 50% da população havia morrido antes dos 22 anos de idade, na segunda, este ponto correspondia a 74 anos. Em ambas as populações, entretanto, a duração máxima da vida era a mesma (49). Estas duas populações servem para ilustrar os efeitos sobre a duração da vida de medidas tais como melhoria das condições de saúde pública, melhor nutrição, cura de infecções e de outras doenças. As diferenças entre as duas curvas não indicam que o processo do envelhecimento foi alterado uma vez que não há diferença entre as idades dos últimos sobreviventes nas duas populações. Se o processo do envelhecimento fosse alterado, a idade dos últimos sobreviventes também se alteraria, como o representado, na figura 1, pela curva C. Esta curva, na espécie humana, é hipotética, porém, já foi obtida em roedores, através de subnutrição controlada (33) (44) e em peixes, através de hipotermia moderada (27) (26). Na figura 1 estão também representadas as idades em que ocorrem as doenças do envelhecimento, tais como doença cardiovascular, câncer, doença pulmonar, diabetes, demência senil, osteoporose, etc. O pico B corresponde à curva B e o pico C, à curva hipotética C. Assim, esta figura ilustra que, face ao prolongamento da vida, aumentaria o número

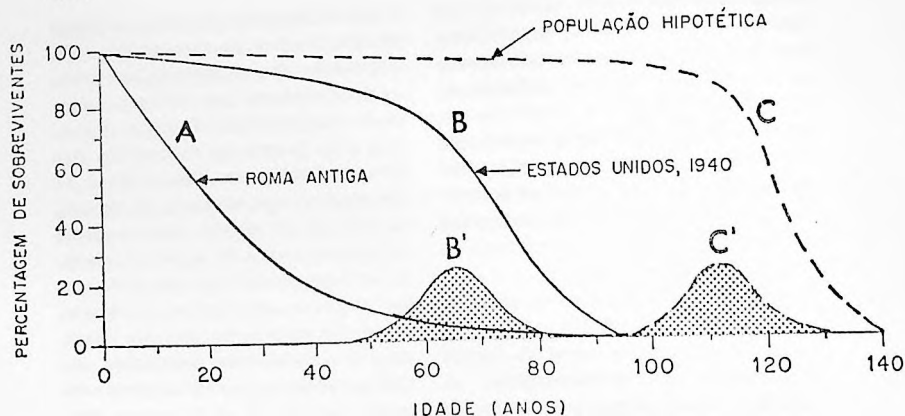


Fig. 1 - Curvas de duração de vida relativas a (A) Roma Antiga, (B) Estados Unidos (brancos) em 1940 e (C) população hipotética cujo processo de envelhecimento foi desacelerado. Os picos em pontilhado representam a incidência das "doenças do envelhecimento": B' corresponde à curva B e C' à curva C. (Reproduzido, com permissão, de Walford, R. L., em "The Immunologic Theory of Aging", Munksgaard, Copenhagen, 1969)

de indivíduos na idade adulta, porém a duração do período de senilidade não se alteraria e as doenças do envelhecimento incidiriam em faixas etárias superiores em relação às idades em que incidem atualmente. Em ratos a relação entre o processo do envelhecimento e as doenças do envelhecimento foi extensamente estudada e sabe-se que é a idade em que as doenças aparecem, e não a duração das doenças, que é dependente do envelhecimento (43). Assim, o pico de incidência das principais doenças do envelhecimento do rato (glomerulonefrite crônica, periarterite, degeneração miocárdica e degeneração de músculos esqueléticos) ocorre em idade mais avançada em ratos submeti-

dos, desde o desmame, a dietas hipoprotéicas e/ou hipocalóricas (44).

Voltando à teoria imunológica do envelhecimento, vamos ver como esta teoria se relaciona com os experimentos de prolongamento de vida. A duração da vida de peixes do gênero *Cynolebias* pode ser prolongada de até 100% através de decréscimo de 5 a 6°C na temperatura ambiente. Esta alteração de duração da vida não parece estar associada a redução geral do metabolismo, uma vez que *Cynolebias* mantidos a temperatura mais baixa (15°C) apresentam maior velocidade de crescimento e atingem maior tamanho do que os controles mantidos à temperatura mais alta (20°C), sob o mesmo regime dietético (27).

Não há, até o momento, nenhum estudo sobre resposta imune em *Cynolebias* mantidas em diferentes temperaturas. Baseados em experimentos realizados em outros poiquilotermos, em que foi demonstrada associação entre baixa temperatura e diminuição da resposta imune (2), (20), WALFORD e LU sugeriram que o prolongamento de vida através de hipotermia poderia estar relacionado à interferência no aparecimento de fenômenos autoimunes (27) (26).

Vários trabalhos mostram que dietas hipoprotêicas e/ou hipocalóricas exercem grande influência no sistema imunológico (22), (23), (6). (1). Por outro lado, já é fato bem estabelecido que a vida de ratos pode ser prolongada através de medidas dietéticas (33), (44). Recentemente, submetemos camundongos a dieta hipocalórica e estudamos alguns aspectos de seu sistema imunológico. Observamos que os camundongos mantidos desde o desmame em dieta hipocalórica tiveram sua vida prolongada e que o sistema imunológico dos mesmos amadureceu mais tardiamente porém permaneceu «jovem» por mais tempo que o sistema imunológico dos animais mantidos em dieta normocalórica (10), (52). Ainda que estas observações não comprovem a teoria imunológica do envelhecimento, são compatíveis com ela.

A prova final da importância de fatores imunológicos na patogenia do envelhecimento será atingida quando a vida por prolongada através de medidas essencialmente imunológicas. Entre estas, poderíamos citar «rejuvenescimento imunológico» através de injeção de células imunocompeten-

tes jovens singênicas ou autólogas, estas últimas preservadas por congelamento, administração de hormônio tímico ou de substâncias capazes de estimular o sistema imune. Recentemente MAKINODAN e colaboradores (comunicação pessoal) obtiveram prolongamento significativo da vida em camundongos através de transplante de medula óssea de animais jovens em animais velhos singênicos. Experimentos envolvendo retirada de linfócitos de camundongos jovens e injeção posterior dessas células nos mesmos animais quando estes tenham atingido idade avançada estão sendo realizados por MAKINODAN. Se experiências desse tipo continuarem apresentando resultados positivos poderemos, quiçá em futuro próximo, afirmar que alterações no sistema imunológico constituem o mecanismo patogênico do envelhecimento.

SUMMARY

Aging can be approached at the levels of etiology, pathogenesis and the «diseases of aging». In article we have presented evidences of favoring a major role of the immune system in the pathogenesis of aging. Normal immune function decreases markedly with age whereas autoimmune phenomena increase. According to the immunological theory, aging is due to a slow autoimmune reaction against self components of the body. Various immune «models» for accelerated aging were cited as the graft-versus-host reaction, parabiosis, post hysterectomy wasting, nude mice, hypopitu-

tary dwarf mice, autoimmune susceptible strains and immunodeficiency states. We also have shown that conditions that significantly prolong lifespan, namely the lowering of body temperature in fishes and caloric undernutrition in rodents, can be interpreted as acting via immune mechanisms. Experiments dealing with deceleration of the rate of aging by direct manipulation of the immune system, the ultimate test for the immunological theory of aging, seem very promising.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BELL, R. G. & HAZELL, L. A. — Influence of dietary protein restriction on immune competence. I. Effect on the capacity of cells from various lymphoid organs to induce graft-vs-host reactions. *Journal of Experimental Medicine*, 141(1):127-37, Jan. 1975.
2. BORYSENKO, M. — Skin allograft and xenograft rejection in the snapping turtle, *Chelydra serpentina*. *Journal of Experimental Zoology*, 170:341-58, 1969.
3. BURNET, F. M. — Autoimmunity and ageing. In: BRENT, L. & HOLBOROW, T. ed. *Progress in immunology II*. Amsterdam, North Holland, 1974. v.5. p.27-36.
4. BURNET, F. M. — A genetic interpretation of ageing. *Lancet*, 2 (7827): 480-3, Sept. 1973.
5. BURNET, F. M. — An immunological approach to ageing. *Lancet*, 2 (7668):358-60, Aug. 1970.
6. COOPER, W. C. & GOOD, R. A. — Effects of protein depletion on cell-mediated immunity. *Federation Proceedings*, 30(1):351, Jan./Feb. 1971.
7. FABRIS, N.; PIERPAOLI, W.; SORKIN, E. — Lymphocytes, hormones and ageing. *Nature*, 240:557-9, Dec. 1972.
8. FRIEDBERGER, E.; BOCK, G.; FÜRSTENHEIM, A. — Zur normalantikörperkurve des menschen durch die verschiedenen lebensalter und ihre bedeutung für die erklärang der Hautteste. *Zeitschrift für immunitätsforschung und Experimentelle Therapie*, 61:294-319, 1929.
9. GERBASE DE LIMA, M. et alii. — Age related decline in thymic dependent immune function in a long-lived mouse strain. *Journal of Gerontology*, 29:261-8, May. 1974.
10. GERBASE DE LIMA, M. et alii. — Immune function and survival in a long-lived mouse strain subjected to undernutrition. *Gerontologia*, 21 (4):184-202, 1975.
11. GERBASE DE LIMA, M.; MEREDITH, P.; WALFORD, R. L. — Age-related changes, including synergy and suppression, in the mixed lymphocyte reaction in long-lived mice. *Federation Proceedings*, 34(2): 159-61, Feb. 1975.

12. GERBASE DE LIMA, M. & WALFORD, R. L. — Effect of cortisone in delineating thymus cell subsets in advanced age. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, 149(2):562-4, June. 1975.
13. GERVAIS, P. et alii. — Les reactions cutanées aux antigenes courant dans une communauté de personnes âgées. **Revue française d'Allergie**, 7(2):161-5, mai. 1967.
14. GOLDSTEIN, A. L. et alii. — Thymosin and the immunopathology of aging. **Federation Proceedings**, 33(9):2053-6, Sept. 1974.
15. GOOD, R. A. & YUNIS, E. — Association of autoimmunity immunodeficiency and aging in man, rabbits and mice. **Federation Proceedings**, 33(9):2040-50, Sept. 1974.
16. GOODMAN, S. A. & MAKINODAN, T. — Effect of age on cell-mediated immune responsiveness assessed *in vivo* by tumor resistance and *in vitro* by cytolytic activity. **Clinical and Experimental Immunology**, 19(3):533-42, Mar. 1975.
17. HALLGREN, H. M. et alii. — Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans. **Journal of Immunology**, 111:1101-7, Oct. 1973.
18. HAYFLICK, L. The limited *in vitro* life time of human diploid cell strains. **Experimental Cell Research**, 37(3):614-36, Mar. 1955.
19. HERTEL, H. von. — Das Verhalten der Präzipitation in den verschiedenen Altersstufen. **Zeitschrift für Altersforschung**, 2(1):125-41, Feb. 1940.
20. HILDEMAN, W. H. — Scale homotransplantation in goldfish (*Carassius auratus*). **Annals of the New York Academy of Sciences**, 64(5):775-90, Mar. 1957.
21. HILDEMAN, W. L. & WALFORD, R. L. — Autoimmunity in relation to aging as measured by agar plaque technique. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, 123(2):417-21, Nov. 1966.
22. JOSE, D. G. & GOOD, R. A. Absence of enhancing antibody in cell-mediated immunity to tumour heterografts in protein deficient rats. **Nature**, 231:323-5, June. 1971.
24. KONEN, T. G.; SMITH, G. S.; WALFORD, R. L. — Decline in mixed lymphocyte reactivity of spleen cells from aged mice of a long-lived strain. **Journal of Immunology**, 110:1216-21, May 1973.
25. KROHN, P. L. — Review lectures on senescence. II. Heterochronic transplantation in the study of aging. **Proceeding of the Royal Society. Series B. Biological Sciences**, 157(955):128-47, June 1961.
26. LIU, R. K. & WALFORD, R. L. — The effect of lowered body temperature on lifespan and immune and non-immune processes. **Gerontologia**, 18(5-6):363-88, 1972.
27. LIU, R. K. & WALFORD, R. L. — Increased growth and life-span with

- lowered ambient temperature in the annual fish, *Cynolebias adloffi*. *Nature*, 212(5067):1277-8, Dec. 1966.
28. MACKAY, I. R. — Ageing and immunological function in man. *Gerontologia*, 18(5-6):285-304, 1972.
 29. MAKINODAN, T. & ADLER, W. H. — Effects of aging on the differentiative and proliferative potentials of cells of the immune system. *Federation Proceeding*, 34(2):153-8, Feb. 1975.
 30. MAKINODAN, T. et alii. The immune systems of mice reared in clean and in dirty conventional laboratory forms. III. Ability of old mice to be sensitized to undergo a secondary antibody response. *Journal of Gerontology*, 26:515-20, Oct. 1971.
 31. MAKINODAN, T.; PERKINS, E. H.; CHEN, M. G. — Immunologic activity of the aged. *Advances in Gerontological Research*, 3:171-98, 1971.
 32. MATHIES, M. et alii. — Age related decline in response to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen by spleen cells from hamsters and a long-lived mouse strain. *Journal of Gerontology*, 28:425-30, Oct. 1973.
 33. McCAY, C. M.; CROWELL, M. F.; MAYNARD, L. A. — Effect of retarded growth upon the length of life span upon ultimate body size. *Journal of Nutrition*, 10:63-7, July. 1935.
 34. MENON, M.; JAROLOW, R. N.; KOESTERER, R. — The decline of cell-mediated immunity in aging mice. *Journal of Gerontology*, 29:499-505, Sept. 1974.
 35. MEREDITH, P. et alii. — Age-related changes in the cellular immune response of lymph node and thymus cells in long-lived mice. *Cellular Immunology*, 18(2):324-30, Aug. 1975.
 36. MEREDITH, P.; GERBASE DE LIMA, M.; WALFORD, R. L. — Age-related changes in the PHA: Con-A stimulatory ratios of cells from spleens of a long-lived mouse strain. *Experimental Gerontology*, 10(5):247-50, Oct. 1975.
 37. MORSE, H. C. III et alii. — Spontaneous «autoimmune disease» in nude mice. *Journal of Immunology*, 113:688-97, Aug. 1974.
 38. PANTELOURIS, E. M. — Common parameters in genetic athymia and senescence. *Experimental Gerontology*, 9(4):161-7, Sept. 1974.
 39. PAUL, J. R. & BUNNELL, W. W. — Presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *American Journal of Medical Sciences*, 183:90-104, Jan. 1932.
 40. PISCIOTTA, A. V. et alii. — Mitogenic effect of phytohaemagglutinin at different ages. *Nature*, 215(5097):193-4, Jul. 1967.
 41. PRICE, G. B. & MAKINODAN, T. Immunologic deficiencies in senescence. I. Characterization of intrinsic deficiencies. *Journal of Immunology*, 108:403-12, Feb. 1972.
 42. ROWLEY, M. J.; BUCHANAN, H.; MACKAY, I. R. — Reciprocal change

- with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens. *Lancet*, 2 (7558):24-6, July. 1968.
43. SIMMS, H. S. & BERG, B. N. — Longevity and the onset of lesions in male rats. *Journal of Gerontology*, 12(3):244-52, July. 1957.
 44. SIMMS, H. S. & BERG, B. N. — Longevity in relation to lesion onset. *Geriatrics*, 17(4):235-42, Apr. 1962.
 45. THOMSEN, O. & KETTEL, K. — Die stärke der menschlichen isoagglutinine und entsprechenden blutkörperchenrezeptoren in verschiedenen Lebensaltern. *Zeitschrift für Immunitätsforschung und Experimentelle Therapie*, 63:67-93, 1929.
 46. WALDORF, D. S.; WILLKENS, R. F.; DECKER, J. L. — Impaired delayed hypersensitivity in an aging population. *Journal of the American Medical Association*, 203(10):831-4, Mar. 1968.
 47. WALFORD, R. L. — Antibody diversity, histocompatibility systems, disease states, and ageing. *Lancet*, 2(7685):1226-9, Dec. 1970.
 48. WALFORD, R. L. — Autoimmunity and aging. *Journal of Gerontology*, 17(3):281-5, July. 1962.
 49. WALFORD, R. L. — *The immunologic theory of aging*. Copenhagen, Munksgaard, 1969.
 50. WALFORD, R. L. — The immunologic theory of aging; current status. *Federation Proceedings*, 33(9):2020-7, Sept. 1974.
 51. WALFORD, R. L. & HILDEMAN, W. H. — Parabiosis between animals differing only at weak histocompatibility loci as a «model» for an immunologic theory of aging. In: *Age with a future*. Copenhagen, Munksgaard, 1964.
 52. WALFORD, R. L. et alii. — Long-term dietary restriction and immune function in mice: response to sheep red blood cells and to mitogenic agents. *Mechanisms of ageing and development*, 2:447-52, 1973/1974.
 53. WHITTINGHAM, S. et alii. — Autoantibodies in healthy subjects. *Australasian Annals of Medicine*, 18(2):130-4, May. 1969.
 54. WILLIAMSON, A. R. & ASKONAS, B. A. — Senescence of an antibody-forming cell clone. *Nature*, 238:337-9, Aug. 1972.
 55. YUNIS, E. J. et alii. — Postthymectomy wasting associated with autoimmune phenomena. I. Antiglobulin-positive anemia in A and C57BL-6KS mice. *Journal of Experimental Medicine*, 125:947-66, May. 1967.

MARIA GERBASE DE LIMA
Rua Botucatu, 862. — 4º andar
CP 7144
São Paulo — SP