

Subpoblaciones de linfocitos T en adultos mayores cubanos con leucemia linfoide crónica

Subpopulations of T lymphocytes in Cuban older adults with chronic lymphoid leukemia

Yenisey Triana Marrero^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

Vianed Marsán Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Yaneisy Duarte Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8953-4476>

Elizabeth Hernández Ramos¹ <https://orcid.org/0000-0003-1126-5314>

Mybelis Santana García¹ <https://orcid.org/0009-0003-5877-7330>

Lázaro Yendry Núñez Rodríguez¹ <https://orcid.org/0009-0003-9565-337X>

Consuelo Macías Abraham¹ <https://orcid.org/0000-0001-5484-096X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infoemd.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la inmunosenescencia está asociada con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer. Dentro de las hemopatías malignas que afectan a este grupo de edad, está la leucemia linfoide crónica (LLC), caracterizada por trastornos en la inmunidad adaptativa que incluye las subpoblaciones de linfocitos T.

Objetivo: Determinar la frecuencia de las subpoblaciones de linfocitos T en los pacientes adultos mayores con leucemia linfoide crónica evaluados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en 30 adultos mayores con leucemia linfocítica crónica. Se cuantificaron los linfocitos TCD3+CD4+ y TCD3+CD8+ en sangre periférica por citometría de flujo. Para la lectura y el análisis de los datos se empleó un citómetro de flujo Beckman Coulter Gallios. Se utilizaron los valores porcentuales, la media y la desviación estándar. Se consideró estadísticamente significativo si $p \leq 0.05$.

Resultados: Hubo un predominio de hombres que representaron el 56,7 % y del grupo de 70-79 años de edad. No se reportó ningún adulto mayor con LLC con valores altos ni normales de linfocitos TCD3+CD4+. Predominaron los hombres con valores bajos porcentuales de linfocitos TCD3+CD4+, TCD3+CD8+ e inversión del índice CD4/CD8 en relación con las mujeres.

Conclusiones: Los adultos mayores con LLC presentan alteraciones en el número de las subpoblaciones de linfocitos T. La acción de estas células en relación al crecimiento de células B malignas aún es desconocido y resulta importante determinar si esto puede reflejar un intento de evasión de las células tumorales al control inmunológico.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica; subpoblaciones de linfocitos T; citometría de flujo; adulto mayor

ABSTRACT

Introduction: Immunosenescence is associated with an increased risk of cancer development. Among the malignant hemopathies that affect this age group, it is chronic lymphoid leukemia (CLL), characterized by disorders in adaptive immunity, which include subpopulations of T lymphocytes.

Objective: To determine frequency of T lymphocyte subpopulations in older adult patients with chronic lymphoid leukemia evaluated at the Institute of Hematology and Immunology of Cuba.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 30 older adults with chronic lymphoid leukemia. TCD3+CD4+ and TCD3+CD8+ lymphocytes were quantified in peripheral blood by flow cytometry. A Beckman Coulter Gallios flow cytometer was used to read and analyze the data. The percentage values, the mean and the standard deviation were used. It was considered statistically significant if $p \leq 0.05$.

Results: There was a predominance of men who represented 56.7% and the age group of 70-79 years. No older adults with CLL with high or normal values of TCD3+CD4+ lymphocytes were reported. Men predominated with low percentage values of TCD3+CD4+, TCD3+CD8+ lymphocytes and inversion of the CD4/CD8 ratio in relation to women.

Conclusions: Older adult with CLL present alterations in the number of T lymphocyte subpopulations. The role of these cells in relation to the growth of malignant B cells it is unknown and it turns out important to determine if this may reflect an attempt to evade tumor cells from immune control.

Keywords: chronic lymphoid leukemia; T lymphocyte subpopulations; flow cytometry; older adult

Recibido: 22/09/23

Aceptado: 13/10/23

Introducción

El crecimiento de la población mundial ha sido acompañado de un incremento en la esperanza de vida. En este momento, el 10 % de la población corresponde a adultos mayores de 60 años y se calcula que para el 2050 el porcentaje será del 21 %, es decir, un aumento de 600 a 2000 millones de adultos mayores.⁽¹⁾

El envejecimiento produce cambios en las células y tejidos que afectan el desempeño de los diferentes órganos y sistemas biológicos. Al igual que otros sistemas, el sistema inmune (SI) sufre cambios; lo cual favorece por un lado, una mayor susceptibilidad a las infecciones por ciertos patógenos, y por el otro, el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles responsables de la alta morbilidad como enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades autoinmunes.⁽²⁾ La efectiva competencia del SI a lo largo de la vida para responder a múltiples patógenos es resultado del trabajo coordinado de la inmunidad innata y adaptativa.⁽³⁾ Durante el envejecimiento estos dos componentes del SI experimentan cambios en el fenotipo y la función de diferentes poblaciones celulares conocidos como inmunosenescencia.

Así mismo, la inmunosenescencia está asociada con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer con la edad, lo cual tiene relación con la deficiente capacidad de eliminar células senescentes y apoptóticas, que favorece la acumulación de células con capacidad de secretar factores que estimulan la tumorigénesis.^(4,5)

Dentro de las hemopatías que afectan con mayor frecuencia a este grupo de edad, está la leucemia linfocítica crónica (LLC), que es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por la acumulación de linfocitos maduros con un defecto en la inducción de la apoptosis que se acumulan masivamente en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tejidos linfoides. Es el trastorno linfoproliferativo y la leucemia del adulto más común en los países occidentales, ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres y la edad promedio al diagnóstico es de 65 años. Se enmarca dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) y en el 95 % de los enfermos compromete a los linfocitos B, en los cuales ocurre una proliferación monoclonal.⁽⁶⁾

La patogenia de la LLC-B no está ocasionada solamente por las alteraciones existentes en los linfocitos B. Por su parte existen alteraciones de otros

compartimentos del SI que participan y explican en algunas ocasiones la situación clínicopatológica de los pacientes. Estas alteraciones no solo se deben a redistribuciones poblacionales ocasionadas por el incremento en sangre de los linfocitos B, sino también a alteraciones del fenotipo y de la funcionalidad de diferentes poblaciones leucocitarias no malignas que forman parte del SI y que interactúan con los linfocitos B leucémicos.⁽⁷⁾

Uno de los principales compartimentos del SI que se ve afectado es el de los linfocitos T. Estos presentan numerosas alteraciones morfológicas y funcionales que podrían asociarse con una capacidad alterada para reconocer y regular a los linfocitos B leucémicos. La alteración más marcada en el compartimiento T es la disminución notable del porcentaje de linfocitos T debido fundamentalmente a la expansión de las células tumorales; no obstante, algunos trabajos han demostrado cómo, a medida que progresa la enfermedad, se produce un incremento en el número absoluto de linfocitos T en SP tanto de subpoblaciones CD4+ como de CD8+.^(8,9)

En la LLC, el número total de linfocitos T circulantes, oligoclonales tanto en el compartimento CD4+ como en el CD8+, aumenta, aunque su funcionalidad parece estar comprometida. Un mayor número de células CD4+ de memoria efectora y linfocitos CD8+ diferenciados terminalmente se asocian con un estadio de la enfermedad más avanzado. Las células CD4+ y CD8+ no logran formar sinapsis inmunes funcionales, muestran una motilidad de células T mediada por Rho GTPasa reducida y muestran una mayor expresión de marcadores de agotamiento, incluida la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1); en consecuencia, las células de LLC expresan niveles elevados de ligando PD-1 (PD-L1) y CTLA-4.⁽¹⁰⁾

Dentro de las alteraciones funcionales de los linfocitos T en los pacientes con LLC-B cabe destacar por un lado el aumento de la capacidad de secreción de citocinas TNF- α , IL-4 e IFN- γ , con un predominio de un patrón de citocinas Th2 predominando

la producción de IL-4, modulado por las células leucémicas y tiene un papel muy importante en el aumento de supervivencia de los linfocitos B.

Los linfocitos T en la LLC-B también se caracterizan por poseer una respuesta proliferativa con estímulos policlonales anormal lo que unido al fenotipo activado sugiere que los linfocitos T se encuentran en esta patología en un estado anérgico. Por último, vale destacar la disminución de los linfocitos T para cooperar en la síntesis de inmunoglobulinas (Igs) y una alteración de su capacidad supresora. ⁽¹¹⁾

En los últimos años, se ha extendido el estudio de las subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo en varias enfermedades; y cada vez son más numerosos los trabajos en los que se hace referencia a su utilidad clínica en hemopatías malignas y en tumores sólidos. ⁽¹²⁾

Este trabajo tiene como objetivo determinar la frecuencia de las subpoblaciones de linfocitos T en los pacientes adultos mayores con LLC evaluados en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) de Cuba.

Métodos

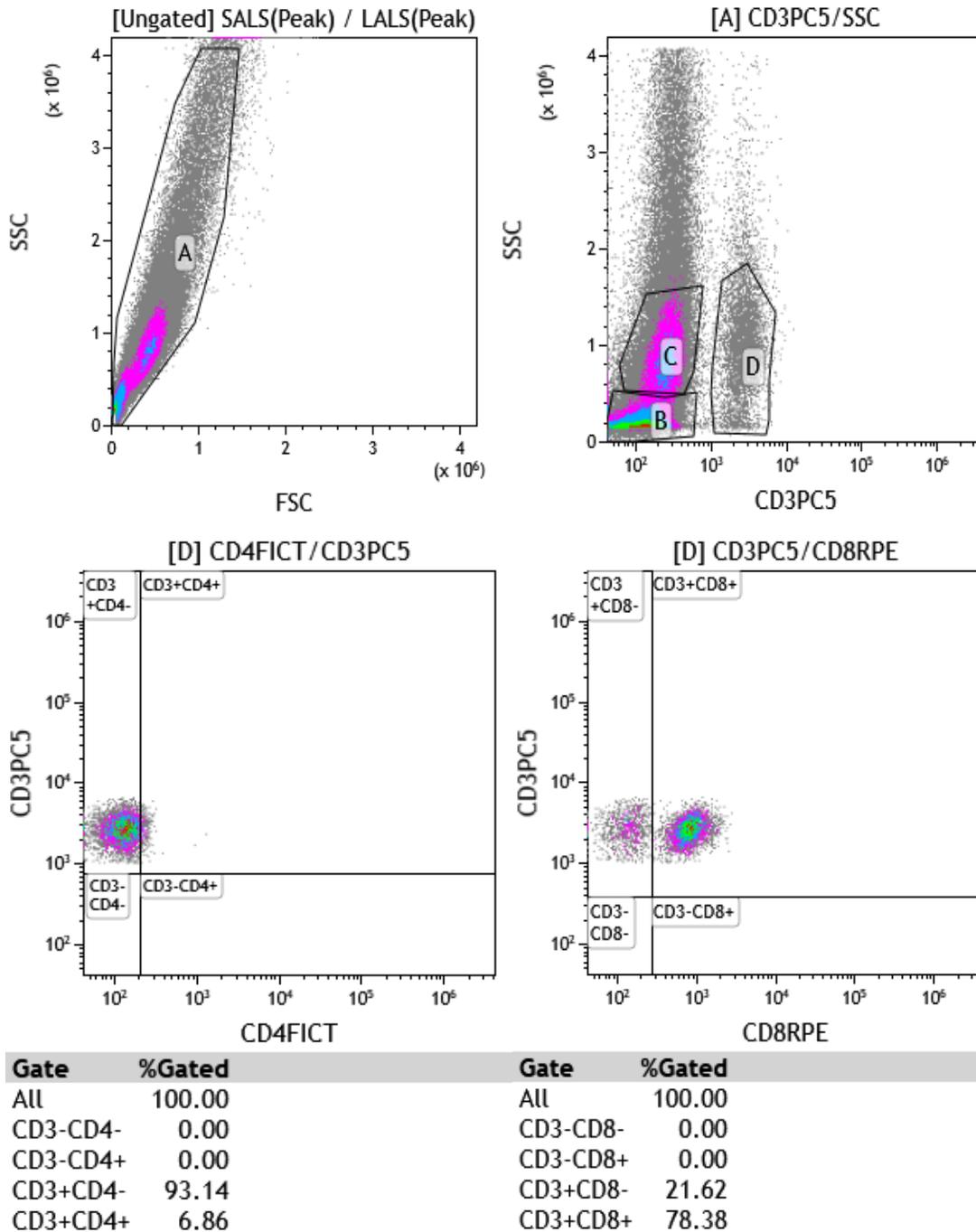
Diseño, sujetos y obtención de la muestra

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en 30 pacientes adultos mayores con diagnóstico de LLC, cuyas muestras procedentes de la SP fueron procesadas en el laboratorio de Inmunología del IHI en el período comprendido desde enero de 2018 hasta marzo de 2023. Se excluyeron los pacientes que hubieran comenzado el tratamiento antileucémico y recibido en el último mes transfusión de componentes sanguíneos.

Procedimientos de laboratorio y citometría de flujo

Se añadieron 50 μ L de sangre total en dos tubos de 15 mL por muestra, uno para el control y un segundo tubo para la determinación de los linfocitos CD3+CD4+ y CD3+CD8+. Se incubaron 30 min, estos últimos con 5 μ L de las combinaciones correspondientes de los anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos: anti-CD3PC5/CD4F/CD8PE/CD45APC, protegidos de la luz y a temperatura ambiente (TA). El lisado de los hematíes se realizó con cloruro de amonio 10 min, a TA. Posteriormente, las células fueron lavadas en dos ocasiones con cloruro de sodio 0,9 %, protegidas de la luz y centrifugadas durante 10 min a 1 500 rpm. La lectura se realizó en un citómetro de flujo Beckman Coulter Gallios, USA. Fueron adquiridas 100 000 células por tubo. El análisis se efectuó en un citómetro GALLIOS, software Kaluza, versión 1.2, ubicado en el departamento de Inmunología del IHI.

Se utilizó como estrategia de análisis, el gráfico de puntos sobre el total de células marcadas SSC/FSC (Fig. 1A). Posteriormente se analizó el gráfico de puntos SSC-A vs CD3, para separar la población de linfocitos TCD3+ sobre la población seleccionada previamente (Fig. 1B). De la población de linfocitos TCD3+ se realizó un gráfico de puntos CD3+CD4+ y CD3+CD8+, obteniéndose el valor porcentual (Fig. 1C y Fig. 1D), respectivamente.



A: DotplotSSC/FSC; selección del total de células.

B: Dotplot SSC-A/CD3PC5; selección de los linfocitos TCD3+.

C: Dotplot CD4FICT/CD3PC5; selección de las células TCD3+CD4+

D: Dotplot CD3PC5/CD8RPE; selección de las células TCD3+CD8+.

Fig. 1- Estrategia de ventana para la selección de los linfocitos TCD3+CD4+ y TCD3+CD8+.

Los resultados se expresaron mediante los valores relativos (% de células). Se tomaron como valores de referencia los reportados por Villegas y colaboradores,⁽¹³⁾ sobre poblaciones de linfocitos T en sangre periférica en la población adulta cubana: linfocitos TCD3+/CD4+(30,3–55,7 %), TCD3+/CD8+ (13,2–42,9 %) e índice CD4+/CD8+(0,80–3,92).

Análisis estadístico

Se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel con la información obtenida. Se dividió la muestra por sexo. Los datos se procesaron mediante el programa estadístico GraphPadPrism versión 6.00 utilizando los valores porcentuales y la media para la descripción muestral. La desviación estándar (DE) indicó el grado de variabilidad de los datos. Se calculó el intervalo de confianza en cada caso para un 95 %. Se consideró estadísticamente significativo si el valor de $p \leq 0.05$. Los resultados obtenidos se le dieron salida en tablas para su mejor comprensión y análisis.

Ética

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki⁽¹⁴⁾ y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del IHI.

Resultados

En este estudio hubo un predominio de hombres que representaron el 56,7 %. Predominó el grupo de 70-79 años de edad, representados en ambos sexos por 7 pacientes. El grupo de edad menos representado fue el de 80-89 años, con 5 pacientes, que correspondió al 16,66 % del total. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los pacientes con leucemia linfoide crónica según grupo de edades y sexo

| Grupo de edad (años) | Sexo | | Total [n (%)] |
|----------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Femenino [n (%)] | Masculino [n (%)] | |
| 60-69 | 5 (16,66) | 6 (20) | 11 (36,66) |
| 70-79 | 7 (23,33) | 7 (23,33) | 14 (46,66) |
| 80-89 | 1 (3,33) | 4 (13,33) | 5 (16,66) |
| Total | 13 (43,33) | 17 (56,66) | 30 (100) |

No se reportó en ningún adulto mayor con LLC valores altos ni normales de linfocitos TCD3+CD4+ (no se muestra en la tabla) y predominaron los valores bajos de esta subpoblación linfocitaria en los hombres (50 %) en relación con las mujeres (43,33 %). La mediana fue de 8.892y 8.949, similar en mujeres y hombres, respectivamente. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de los pacientes con leucemia linfoide crónica según valores de subpoblaciones de linfocitos T y sexo

| Valores porcentuales de linfocitos T | Masculino | | | Femenino | | | p |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| | Media/DE | IC del 95 % | % del total | Media/DE | IC del 95 % | % del total | |
| CD3+/CD4+ | | | | | | | |
| <i>Bajo</i> | 8,949/8,658 | 4,154-13,74 | 50 | 8,892/8,091 | 4,002-13,78 | 43,33 | 0,9857 |
| T CD3+/CD8+ | | | | | | | |
| <i>Bajo</i> | 4,154/3,272 | 1,813-6,495 | 33,33 | 4,714/2,822 | 1,209-8,219 | 16,67 | 0,7391 |
| <i>Normal</i> | 25,01/8,358 | 16,24-33,78 | 20 | 28,19/13,30 | 14,23-42,14 | 20 | 0,6326 |

Igualmente, no se reportó ningún adulto mayor con LLC con valores altos de linfocitos TCD3+CD8+ (no se muestra en la tabla) y predominaron los valores bajos de esta subpoblación linfocitaria en los hombres (33,33 %) en relación con las mujeres (16,66 %). La DE fue de 2,822 y 3,272 en mujeres y hombres, respectivamente. La mediana para los valores normales fue de 25,01 y 28,19 en

mujeres y hombres, respectivamente. Ambos sexos representaron el 20 %. (Tabla 2)

No se obtuvieron resultados significativos en ninguna de las poblaciones celulares. En relación al índice CD4/CD8 en los pacientes con LLC, predominó el sexo masculino con un índice bajo, en relación con las mujeres, lo que representó el 85,71 % y el 55,55 % respectivamente. Solo el 44,44 % de los pacientes mostraron valores normales, todas mujeres (Tabla 3). La prueba de t para datos normales no pareados arrojó un valor de $p = 0.1009$ (no significativo).

Tabla 3. Distribución de los pacientes con leucemia linfocítica crónica según índice CD4/CD8 y sexo (n=16)

| Sexo | Media/DE | IC del 95 % | % del Total (n=7) |
|------------------|---------------|----------------|-------------------|
| MASCULINO | | | |
| <i>Bajo</i> | 0,3767/0,3040 | 0,05762-0,6957 | 85,71 |
| FEMENINO | | | |
| <i>Bajo</i> | 0,4580/0,2142 | 0,1921-0,7239 | 55,55 |
| <i>Normal</i> | 1,358/0,5860 | 0,4250-2,290 | 44,44 |

Discusión

La LLC se presenta generalmente en edad avanzada. Sin embargo, un tercio de los casos se presentan en pacientes con menos de 60 años, y entre el 10-15 % en pacientes menores de 50 años. El riesgo de desarrollar LLC aumenta progresivamente con la edad.⁽¹⁴⁾ La mayor incidencia se muestra en el grupo de edad de 75 a 84 años, con una edad media de diagnóstico de 72 años.⁽⁶⁾ En este estudio, la incidencia máxima fue en el grupo de 70 a 79 años, resultados que coinciden con lo reportado por otros investigadores.

Según Mauro y colaboradores,⁽¹⁵⁾ la LLC es más frecuente en hombres que en mujeres (1.5: 1.0) y desarrollan la enfermedad a edad más temprana. Como grupo, los varones, generalmente presentan una enfermedad más agresiva, lo cual es consistente con la observación que sus clones caen más frecuentemente en la categoría con genes de IgVH no mutados (de peor pronóstico clínico) y con perfiles de expresión génica característicos de este subgrupo. En el presente estudio predominaron los hombres con LLC, resultado acorde con estudios internacionales.⁽⁶⁾

Por su parte, el SI es inherentemente diferente entre hombres y mujeres. En particular, las hormonas intervienen en el desarrollo y el funcionamiento del SI e influyen en la actividad funcional de las células inmunitarias y sus respuestas, lo que también da como resultado la prevalencia específica por sexo de enfermedades infecciosas y autoinmunes, respectivamente. En pacientes con LLC, se informa de un fuerte cambio en el patrón de metilación del ADN, lo que sugiere que esto podría ser crucial en las diferencias relacionadas con el sexo.⁽⁶⁾

Los pacientes con LLC poseen una marcada disfunción de la respuesta inmune adaptativa. Desde etapas tempranas de la enfermedad se manifiestan alteraciones dentro del repertorio de células T, que son más evidentes a medida que la enfermedad progresa.⁽¹⁶⁾

Aunque se ha descrito que las células auxiliares T CD4+ de tipo 1 (Th1) reconocen los antígenos de LLC, las células Th1 activadas también inducen la proliferación y supervivencia de las células de la LLC. Varios grupos han descrito aberraciones en la población de células T en pacientes con LLC. El número total de células T CD4+ y CD8+ aumenta y se produce una desviación de su proporción hacia las células CD8+ tanto en ratones como en humanos. Este sesgo no precede a la aparición de LLC, ya que no está presente durante la linfocitosis monoclonal de células B, pero incluso en una etapa temprana de la LLC, la expansión de la población de células T

CD8+ se correlaciona con un resultado adverso. Estos hallazgos indican que las células de la LLC son el agente causante de esta correlación. Además, con respecto a las etapas de desarrollo de las células T, se observa un aumento de las células efectoras a expensas de las células vírgenes. ⁽¹⁶⁾

Por otra parte, existen redistribuciones subpoblacionales como consecuencia de los linfocitos B leucémicos, con un incremento de linfocitos T CD4+ en la MO y ganglios linfáticos. A su vez, en los pacientes con LLC-B, se observa una expansión de linfocitos T CD8+ con respecto a los linfocitos T CD4+ que se atribuye fundamentalmente a cambios en la distribución de las poblaciones T, que como se indicó anteriormente es debido a la mayor presencia de linfocitos CD4+ en la MO y en los ganglios linfáticos. Además, las células T CD3+CD8+ generan una cantidad disminuida de IL-2 y una cantidad aumentada de interferón y factor de necrosis tumoral. ⁽⁹⁾ En este estudio se obtuvieron valores bajos de linfocitos TCD3+CD4+ en su mayoría, en ambos sexos, resultado que apoya la idea anterior. Además, hay que tener en cuenta que el estudio fue realizado en adultos mayores, que tienen un sistema inmune senescente.

En la LLC se observa repetidamente un enriquecimiento de la memoria con antígeno experimentado y de las células T CD4+ efectoras, acompañado de una pérdida relativa de células T CD4+ vírgenes. Además, las células T CD4+ asociadas con LLC expresan niveles más altos de los receptores inhibidores, proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), CD160 e inmunorreceptor de células T con Ig e ITIM, dominios (TIGIT), así como el antígeno leucocitario humano (HLA)-DR como marcador de activación. Por lo tanto, las células T CD4+ en la sangre de los pacientes con LLC parecen estar más activadas que las células T de individuos sanos. ⁽¹⁷⁾

Quizás la irregularidad de células T descrita de manera más uniforme en las cohortes de la LLC es el desequilibrio entre las diferentes subpoblaciones de

células T. Más precisamente, los primeros hallazgos documentaron un número elevado de células T en la periferia de los pacientes con LLC que en su mayoría provienen de células T CD8+. El impacto de la inversión resultante en las proporciones de células CD4+/CD8+ sigue siendo un tema controvertido, con algunos estudios que asocian el aumento de células CD8+ con la progresión de la enfermedad y una supervivencia libre de progresión. Sin embargo, el estado de diferenciación, así como la expresión de moléculas coestimuladoras/coinhibidoras en la superficie de las células T, pueden ser más relevantes clínicamente que la proporción relativa del linaje de células CD4+ frente a CD8+. De hecho, las células T CD8+ en la LLC se han descrito como diferenciadas terminalmente hacia un fenotipo de memoria efectora, mientras que han perdido su capacidad de proliferación, con su función citotóxica gravemente comprometida. Junto a la incapacidad de las células CD8+ para controlar el crecimiento tumoral debido a la citotoxicidad reducida, también es inducida la señalización protumoral que respalda la supervivencia de las células leucémicas por la fracción de células T CD4+.⁽¹⁸⁾ En esta investigación se obtuvieron valores bajos y normales de células CD8+, tanto en hombres como mujeres, resultados que se encuentran parcialmente en concordancia con otros investigadores, aunque un elemento a tener en cuenta es que este estudio se realizó en pacientes de reciente diagnóstico de LLC.

Durante las infecciones crónicas y en el cáncer, la persistencia de los antígenos conduce a una pérdida gradual de la función de las células T CD8+, un proceso llamado agotamiento de las células T. Los números elevados de células T en la sangre de pacientes con LLC se describieron hace 40 años con la observación de la disminución de la relación de células T CD4:CD8. Poco después se encontró que una inversión de la proporción de células T CD4/CD8 con valores por debajo de 1 se asociaba con un tiempo más corto hasta el primer tratamiento y una supervivencia general más corta.⁽¹⁷⁾ En esta casuística predominaron los valores

bajos o la inversión del índice CD4/CD8, totalmente en consonancia con resultados de otras investigaciones.

En un estudio realizado por Vitale y colaboradores,⁽¹⁹⁾ se demostró que, en la LLC las células T experimentan una proliferación oligoclonal que probablemente se deba a la exposición crónica a las células B malignas. La expansión de los linfocitos T CD8+ supera a la de los CD4+, lo que da como resultado una relación CD4:CD8 reducida (también denominada invertida), que se ha asociado con estadios avanzados de la enfermedad.

Francesco y colaboradores,⁽²⁰⁾ observaron expansiones de células T oligoclonales, que también son una característica en ancianos sanos y, como tales, pueden representar simplemente una respuesta a una infección crónica. Percibieron que además del cambio cuantitativo, las células T CD8 y CD4 también muestran deterioro funcional en pacientes con LLC. En particular, hay una actividad auxiliar marcadamente alterada.

Los pacientes adultos mayores con LLC cursan con profundas alteraciones dentro del repertorio inmunológico y en particular, dentro de las subpoblaciones de linfocitos T. Aunque la LLC se caracteriza por la acumulación de células T CD4+ y CD8+, las propiedades funcionales de las células T CD8+, junto con su expansión oligoclonal, sugieren una inmunidad adaptativa activa en curso, en la LLC. El fracaso del control tumoral probablemente se deba a la activación que induce el agotamiento de las células T. Así mismo, el papel de estas células en el apoyo al crecimiento de células B malignas o en el control de la progresión de la enfermedad mediante respuestas inmunitarias adaptativas todavía está en debate y será importante determinar hasta qué punto esto puede reflejar un intento de las células tumorales de evadir el control inmunológico.

Referencias Bibliográficas

1. OMS. Envejecimiento y Salud. 2022 [citado: 30/08/23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, ageing and successful aging. *Front Immunol.* 2022; 13:94279. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.942796>
3. Saavedra HD, García VB, González MA, Lorenzo-Luaces AP, Lage DA. Marcadores de inmunosenescencia y su relación con el cancer de pulmón. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* 2021 [citado: 30/08/23]; 11(1):e826. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttextpid=S2304-0106202100027&Ing=es.
4. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammageing and Immunosenescence during Ageing. *Cells.* 2022; 11(3):359. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11030359>
5. Barbé TF, Funchal G, Schmitz CRR, Maurman RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):545/57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00806-z>
6. Marrero YT, Suárez VM, Pérez YD, Domínguez GD, Hernández IC, Ramos EH, et al. Immunophenotypic Characterization by Flow Cytometry of Chronic Lymphoid Leukemia. *J Cancer Immunol.* 2021; 3(4):196-205. doi: <https://doi.org/10.33696/cancerimmunol.3.057>
7. Bartik MM, Welker D, Kay NE. Impairments in immune cell function in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 1998; 25:27-33.
8. Vullier F, Tortevoye P, Binet JL, Dighiero G. CD4, CD8 and NK subsets in B-CLL. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1988; 30:331-4.
9. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G and Gangemi S Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma

and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol.* 2021; 12:738915. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738915>

10. tenHacken E, Burger AJ. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(3):401-413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.07.009>.

11. Deaglio S, Capobianco A, Bergui L, Durig J, Morabito F, Duhrsen U, et al. CD38 is a signaling molecule in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.*2003; 102(6):2146-55. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0989>

12. Orfao A, Ciudad JI, González M, San Miguel JF, López BMC, García AR, et al. Prognostic value of S-phase WBC count in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 1992; 6: 47-51.

13. Villegas VC, Kokuina E, Fonseca B. Estimating Normal Values of Rare T-Lymphocyte Populations in Peripheral Blood of Healthy Cuban Adults. *MEDICC Review* 2018; 20(4):20-6. doi: <https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N4.6>.

14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310(20):2191-4.

15. Mauro FR, De Rossi G, Burgio VL. Prognostic value of bone marrow histology in chronic lymphocytic leukemia. A study of 335 untreated cases from a single institution. *Haematologica.* 1994; 79:334-41.

16. van Attekum HAM, Eldering E, Kater PA. Chronic lymphocytic leukemia cells are active participants in microenvironmental cross-talk. *Haematologica.* 2017; 102(9):1469-76. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.142679>

17. Roessner MP, Seiffert M. T-cells in chronic lymphocytic leukemia: ¿Guardians or drivers of disease? *Leukemia.* 2020; 34(8):2012– 24. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0873-2>.

18. Vlachonikola E, Stamatopoulos K, ChatzidimitriouA. T Cell Defects and Immunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers* 2021, 13:3255. Doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13133255>
19. Vitale C, Boccellato E, Comba L, Jones R, Perutelli F, Griggio V, et al. Impact of Immune Parameters and Immune Dysfunctions on the Prognosis of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3255. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13133255>.
20. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015; 126(5):573-81. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-567388>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribución de la autoría

Conceptualización: Yenisey Triana Marrero, Vianed Marsán Suárez

Curación de datos: Yenisey Triana Marrero, Yaneisy Duarte Pérez, Elizabeth Hernández Ramos, Mibelys Santana García, Lázaro Yendry Núñez Rodríguez

Análisis formal: Yenisey Triana Marrero, Vianed Marsán Suárez, Elizabeth Hernández Ramos, Mibelys Santana García, Lázaro Yendry Núñez Rodríguez

Investigación: Yenisey Triana Marrero, Vianed Marsán Suárez, Yaneisy Duarte Pérez, Elizabeth Hernández Ramos

Metodología: Yenisey Triana Marrero, Vianed Marsán Suárez, Consuelo Macías Abraham

Redacción borrador- original: Yenisey Triana Marrero, Vianed Marsán Suárez

Redacción revisión-edición: Yenisey Triana Marrero, Vianed Marsán Suárez, Yaneisy

Duarte Pérez, Consuelo Macías Abraham