



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Pós-menopausa e sistema imune

Márcio Antonio Faria^a, Ricardo Santos Simões^{b,c}, Miriam Aparecida dos Santos^a, José Maria Soares Junior^d e Adriana Aparecida Ferraz Carbonel^{a,*}

^a Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Universitário, Universidade de São Paulo (HU/USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMU/USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Ginecologia, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de março de 2013

Aceito em 24 de março de 2013

On-line em 12 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Sistema imunológico

Senescência

Terapia de reposição hormonal

Pós-menopausa

R E S U M O

Estudos mostram haver uma diminuição da quantidade de linfócitos T e B, assim como dos efeitos citotóxicos das células natural killer (NK), em decorrência da diminuição acentuada na concentração dos estrogênios circulantes, o que ocorre no período menopausal e pós-menopausal. Assim, existe uma relação direta entre senescência e deficiência do sistema imunológico, que tem como consequência o aumento de doenças neoplásicas, infecciosas, crônico-degenerativas, assim como de inflamações crônicas. Assim, para prevenir ou amenizar a imunossenescência, com consequente prevenção de diversas doenças dessa parcela da população, estudos mostram que existe uma normalização da resposta imunológica após a reposição hormonal, o que se torna um fator importante no controle dessas doenças. Dessa maneira, a reposição hormonal torna-se importante não somente para minimizar os efeitos da pós-menopausa, mas também no combate e na prevenção de doenças de caráter imunológico, como as doenças autoimunes e as neoplásicas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Post-menopause and immune system

A B S T R A C T

Studies show that there is a decreased amount of T and B lymphocytes, as well as the cytotoxic effects of natural killer cells (NK), due to the sharp decrease in the concentration of circulating estrogens, which occurs in the menopausal and post-menopausal period. Thus, there is a direct relationship between senescence and immune system deficiency, resulting in the increase of tumors, infectious, degenerative chronic diseases, as well as the chronic inflammation. So to prevent or lessen the immunosenescence, resulting in prevention of various diseases in this part of the population, studies show that there is a normalization of the immune response after hormonal replacement therapy, becoming an important factor

Keywords:

Immune system

Aging

Hormone replacement therapy

Postmenopause

* Autor para correspondência.

E-mail: adricarbonellfsio@hotmail.com (A.A.F. Carbonel).

in controlling these diseases. Thus, hormone replacement therapy becomes important not only to minimize the alterations that occurs in the post-menopausal period, but also in fighting and preventing immune diseases, such as tumors.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

Introdução

Por causa do aumento na expectativa de vida da população mundial, as mulheres têm passado mais de um terço de sua vida no período de transição menopausal e na pós-menopausa.¹ O aumento da expectativa de vida estimava 70,4 anos em 2000 e 81,3 anos em 2050.² Assim, a maior parte da vida de muitas mulheres será no estado de hipoestrogenismo.³

Esse estado hormonal previsto pode causar diversos distúrbios fisiológicos nas mulheres. As defesas imunes naturais do organismo ficam reduzidas em certa proporção por causa da fragilidade da pele e da diminuição na eliminação de anticorpos pelas mucosas.⁴

A imunossenescência envolve mudanças relacionadas à idade e à reestruturação da resposta inata e adaptativa e das funções imunes. Esse estado talvez reflita as alterações celulares e humorais em todo o processo de gerar resposta específica a antígenos. As modificações da resposta imune humoral com a idade incluem: (1) comprometimento da resposta ao reconhecimento de antígenos não próprios; (2) aumento na produção de autoanticorpos e complexos imunocirculantes; (3) diminuição na produção da interleucina 4 (IL-4); (4) aumento na secreção de interferon- γ (IFN- γ); e (5) diminuição na síntese de imunoglobulinas.⁵

A resposta imunocelular também declina com a idade e resulta em (1) reação retardada aos antígenos de memória⁶ e (2) declínio na função dos linfócitos B.⁷

A disfunção do sistema imune associada à idade pode refletir maior incidência de doenças infecciosas e crônicas. Sabe-se que os esteroides sexuais também modulam as respostas imunes e os estrogênios parecem estimular esse sistema, enquanto os androgênios e os progestagênios parecem apresentar uma resposta inibitória. Na verdade, os estrogênios têm efeitos tanto estimuladores (em doses baixas) como supressores (em altas doses) sobre a função imunológica. Receptores de estrogênio foram encontrados em certas subpopulações de linfócitos e, nessas células, podem alterar a função, reduzir a produção de fatores imunorreguladores, limitar a expressão de antígenos e diminuir a capacidade dos linfócitos de reagir com outras células.⁸

Assim, os baixos níveis de estrogênio parecem diminuir a resposta imune e predispor a doenças e infecções.^{9,10}

Esta revisão tem como objetivo resumir os principais estudos sobre a interrelação entre a menopausa e o sistema imune.

O sistema imune e endócrino

O sistema imunológico tem como função básica a defesa do organismo contra infecções. Além disso, controla a homeostasia interna e apresenta mecanismos para sua própria

proteção.⁴ Essas funções são exercidas pelos órgãos linfoides primários, que desenvolvem células especializadas em promover essas respostas imunológicas na presença de antígenos não próprios. O sistema imune também é responsável pela memória de primeiro contato e facilita a sua ação numa segunda exposição ao mesmo agente.

O sistema imune compreende a imunidade inata e adaptativa humoral. A imunidade inata é representada por barreiras físicas, enzimas, complementos e citocinas como seu componente humoral e neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos e linfócitos T killer (NKT) como seu componente celular. A resposta adaptativa humoral compreende anticorpos provenientes dos linfócitos B e a celular é representada pelos linfócitos T.¹¹

A interação entre sistema imune e endócrino é baseada na observação de que as células de ambos os sistemas têm receptores para citocinas, neuropeptídeos e neurotransmissores, além de se encontrarem produtos imunoneuroendócrinos em ambos os sistemas, mediadores endócrinos que modulam o sistema imune e mediadores de estrutura imune que afetam o sistema endócrino.¹²

Os hormônios esteroides podem afetar o sistema imune por sua influência na expressão gênica nas células que tenham receptores para esses hormônios.¹³

Sabe-se também que células do sistema imunológico podem se ligar a esteroides e diversos hormônios, por exemplo, o do crescimento, o estradiol e a testosterona, por meio de receptores específicos. O eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal pode interagir na função do sistema imune por meio da ação de glucocorticoides que deprimem a maturação, diferenciação e proliferação de células imunológicas, assim como o eixo hipotálamo-pituitária-tireoide pode ser inibido pela interleucina 1 (IL-1), pelo fator de necrose tumoral (TNF) e pela interleucina 6 (IL-6).¹⁴

O hormônio adrenocorticotrópico, os glicocorticoides e os androgênios geralmente deprimem a resposta imune *in vitro*. Por outro lado, as interleucinas podem estimular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.¹²

O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) parece agir no desenvolvimento e na modelação do sistema imune.¹⁵ Verificou-se também que receptores específicos para GnRH são normalmente expressos em monócitos e linfócitos T e B.¹⁶

O hormônio tireotrópico aumenta a produção de anticorpos e o hormônio do crescimento induz a proliferação dos linfócitos T e a ação dos macrófagos pela produção de ânions superóxidos. A prolactina (PRL) estimula o sistema imunológico, mas em altas doses inibe sua função, o que leva a se acreditar que o papel da PRL no sistema imunológico pode ser concentração-dependente. Tanto os linfócitos T como os linfócitos B têm receptores para PRL e produzem substância semelhante à PRL, com possível envolvimento na imunomodulação.¹⁷

Em experimentos tanto em animais de laboratório como em seres humanos, o estradiol e a testosterona diminuem a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral $\alpha 2$ (TNF- $\alpha 2$).¹⁴

Envelhecimento e sistema imune

Pode-se associar o declínio das funções imunológicas (imunossenescência) ao aumento da prevalência e da gravidade das doenças infecciosas e da menor eficácia das vacinações em idosos. Esse processo caracteriza-se pela diminuição na função mediada pelas células imunes, assim como pela reduzida resposta humoral.¹⁸

A imunossenescência afeta vários tipos celulares da medula óssea e do timo e também os linfócitos maduros do sangue periférico e dos órgãos linfáticos secundários. É comum o processo de envelhecimento afetar ambas as partes do sistema imunológico, ou seja, a parte inata (monócitos, células NKT e células dendríticas) e a parte adaptativa (linfócitos B e T). Dentre essas duas partes, a inata parece ser a que melhor resiste às alterações da idade, enquanto que a adaptativa apresenta maiores ocorrências de alterações.¹⁹ A imunossenescência provoca ainda aumento da fragilidade da pele e diminuição dos anticorpos produzidos pelas mucosas. Outra característica da pós-menopausa é ocorrência de inflamação basal, que pode resultar num aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-6, TNF- α e radicais livres.²⁰

Outras moléculas, como IL-2 e interferon gama (INF-gama), relacionadas à ativação e proliferação dos linfócitos T, também diminuem sua atividade e contribuem para uma maior ocorrência de casos de neoplasias e doenças infecciosas.²¹

O aumento do processo inflamatório colabora para o surgimento do estresse oxidativo e desencadeia um aumento na quantidade de radicais livres que têm potencial mutagênico frente ao DNA, o que causa alterações celulares graves.²²

Envelhecimento do sistema imune adaptativo

A involução do timo inicia-se na infância e processa-se definitivamente por ocasião da imunossenescência, normalmente entre 40 e 50 anos.²³ Como consequência dessa involução, o número de linfócitos T imaturos que saem do timo diminui drasticamente.²⁴ Os linfócitos T imaturos de idosos apresentam defeitos funcionais, como telômeros mais curtos, menor quantidade de receptores celulares, menor produção de IL-2 e menor potencial de produção de células efectoras.^{25,26}

A involução do timo também leva a uma diminuição das células T reguladoras. Esse declínio tem sido relatado a partir dos 50 anos, o que pode contribuir para fenômenos como aumento de processos inflamatórios e autoimunidade.²⁷

Linfócitos B

As células B sofrem diversas alterações durante o processo de envelhecimento e, conseqüentemente, a função imunohumoral também. Enquanto o número de células B periféricas não diminui com a idade, o número de células B imaturas,

caracterizadas pela ausência do receptor do fator de necrose tumoral (CD27), é drasticamente reduzido em indivíduos senis. Por outro lado, as células B de memória acumulam-se no idoso, levando à expansão clonal de certas especificidades de células B.²⁸ Durante o envelhecimento, apesar de o nível sérico de imunoglobulinas ser normal, ocorre uma mudança nos isotipos de anticorpos de IgG para IgM, o que causa a produção de anticorpos de baixa afinidade.²⁹

Sabe-se que existe necessidade da interação do linfócito B com outras células para sua ativação e produção de anticorpos. Em idosos, essas células apresentam 70% menos ativação pelas células dendríticas foliculares se comparadas com as de indivíduos jovens.³⁰

Envelhecimento do sistema imune inato

O envelhecimento do sistema imune inato caracteriza-se pela diminuição das barreiras de proteção da pele, do pulmão e do trato gastrointestinal, o que facilita a penetração de microorganismos e a instalação de doenças.^{31,32}

Além das células fagocitárias, existem outros compostos importantes na função do sistema imunológico inato, como, por exemplo, radicais livres, citocinas, quimiocinas e hormônios. Sabe-se que elevadas taxas de interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foram descritas em idosos e associadas a marcadores de incapacidade funcional, fragilidade do organismo e mortalidade.^{33,34} Esses fatores contribuem para uma constante estimulação do sistema imunológico, o que causa um estado denominado inflamação subclínica, ou inflamação crônica, fator que desencadeia o desenvolvimento e a progressão de doenças relacionadas à idade, como, por exemplo, neurodegeneração, osteoporose e aterosclerose.³⁵⁻³⁷

As citocinas pró-inflamatórias também deprimem a osteoblastogênese, enquanto que a relação entre linfócitos T e as células do estroma da medula óssea regulam a atividade osteoclastogênica.³⁸ A IL-1 também se mostrou ativa nos processos de reabsorção óssea por meio da ativação direta ou indireta de osteoclastos.³⁹ A interleucina 7 (IL-7) é outra citocina que parece estar associada ao aumento da IL-6 e ao metabolismo ósseo.⁴⁰

Pós-menopausa e sistema imune

Os efeitos dos estrogênios são mediados tanto pelos receptores alfa como beta.⁴¹ Evidências sugerem que os estrogênios afetam o sistema imunológico e os processos associados à inflamação.⁴²

Quanto ao papel dos estrogênios nas doenças inflamatórias, comprovou-se que esses hormônios apresentam efeitos estimuladores independentemente de suas concentrações, desde que as células B sejam dominantes no processo. Em doenças inflamatórias crônicas, caso as células dominantes sejam monócitos, macrófagos, células dendríticas, células T, fibroblastos ou neutrófilos, os estrogênios apresentam uma dupla ação: em doses baixas são estimulantes e em doses altas inibem o desenvolvimento da doença. Células B, células

T e macrófagos são decisivos no desenvolvimento das doenças autoimunes.⁴³

Os receptores estrogênicos alfa e beta foram encontrados em uma grande variedade de células imunológicas, tímócitos, monócitos e linfócitos T e B.⁴⁴⁻⁴⁶ Assim, estudos sugerem que o estradiol desempenha importante papel na regulação da função imunológica.⁴⁷ A adição de estradiol em culturas de células de linfócitos humanos aumenta a secreção de imunoglobulinas.^{48,49}

Foi verificado que as respostas imunológicas, tanto celular como humoral, foram maiores nas usuárias da terapia de reposição hormonal. Em contrapartida, tem sido sugerido que elevados níveis de estrogênios tornam as mulheres suscetíveis a doenças autoimunes.⁵⁰

Nas mulheres pós-menopausadas, as alterações do sistema imunológico têm sido atribuídas, além da idade, à privação de estrogênios.⁵¹ Verificou-se haver aumento dos marcadores pró-inflamatórios no soro (IL-1, IL-6, TNF-alfa), uma maior resposta das células do corpo a essas citocinas e uma diminuição nas populações de linfócitos CD4 T e B e na atividade citotóxica das células NK.¹⁴ As citocinas também estão envolvidas nos processos de perda dos folículos ovarianos. Se os processos imunológicos procedem de maneira contínua em vez de ciclicamente, pode ocorrer a falência ovariana.⁵² As mulheres que apresentam falência ovariana precoce mostram diminuição das células NK e aumento de linfócitos B.⁵³ Demonstrou-se também que altas concentrações séricas do hormônio folículo-estimulante (FSH) estão associadas à diminuição da densidade óssea anos antes do início do período da menopausa e ao declínio do estradiol. A hipótese é que o FSH promove a diferenciação de células mieloides em precursores de osteoclastos.⁵⁴

Efeitos da terapia hormonal pós-menopausal no sistema imune

A terapia hormonal mostra-se eficaz no controle de vários sintomas da pós-menopausa, tais como vasomotores, atrofia genital e perda óssea. Porém, essa terapia ainda precisa ser investigada com mais profundidade, até seus efeitos no sistema imunológico, pois estudos mostram que ocorrem várias alterações nos processos imunológicos, tanto com o início da terapia hormonal quanto com sua suspensão.^{55,56} Estudos mostraram que existe uma normalização da resposta imunológica após a reposição hormonal, o que se torna um fator importante no controle das doenças autoimunes e neoplásicas.^{14,57}

Existem evidências também de que as isoflavonas da soja modulam as populações das células B e parecem proteger o DNA contra danos em mulheres que recebem esse tratamento na pós-menopausa.⁵⁸

Conclusão

A correta concentração dos hormônios femininos é determinante para a manutenção e o bom funcionamento de vários sistemas, inclusive o sistema imunológico. Com o advento do envelhecimento e a consequente menopausa, ocorrem inúmeras alterações nesses sistemas e, de modo marcante, no

sistema imunológico. Essas alterações hormonais decorrentes da menopausa incluem deficiência dos estrogênios e um aumento significativo do LH e FSH.

Diversos estudos mostram que, em decorrência da menopausa, surgem alterações em vários processos metabólicos, além de alterações no metabolismo dos lipídeos, nos sintomas vasculares e vasomotores e perda óssea acentuada, entre outros.

O sistema imunológico é influenciado pelos hormônios específicos de cada gênero e pode-se observar a ação potenciadora dos estrogênios sobre a imunidade humoral e a ação imunodepressora natural dos andrógenos e da progesterona. Ele responde com profundas alterações frente ao envelhecimento e apresenta alterações significativas nos subgrupos de linfócitos, na secreção e na ação das citocinas, entre outras funções.

Em decorrência da menopausa, e também com o avançar da idade, torna-se importante a diminuição na concentração dos estrogênios e nota-se, por essa ocasião, um aumento na concentração de IL-1, IL-6 e TF-alfa, além de resposta cada vez mais prejudicada das células a essas citocinas. Observa-se também uma diminuição da quantidade de linfócitos CD4 T e B e também do efeito citotóxico das células NK. A consequência direta do enfraquecimento do sistema imunológico é o surgimento de diversas doenças relacionadas a agentes microbianos, além de uma incidência aumentada de doenças crônico-degenerativas e padrões de inflamação crônica. Quanto à reabsorção óssea na pós-menopausa, sugere-se que as IL-6 agem no mecanismo de ativação dos osteoclastos.

A reposição hormonal mostrou que influencia as respostas do sistema imunológico. Dessa forma, esse procedimento torna-se importante não somente para minimizar os efeitos da pós-menopausa, mas também na avaliação quanto ao desenvolvimento de doenças de caráter imunológico, como doenças autoimunes e neoplásicas. Além da reposição hormonal clássica, a reposição com fitoestrogênios também se mostra importante, porém ainda necessita de mais estudos.

Dessa forma, estabelecida a relação entre menopausa e sistema imunológico, torna-se importante uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos e de suas deficiências relacionadas a gênero e idade, a fim de se retardar ou amenizar a imunossenescência, com consequente prevenção de diversas doenças dessa parcela da população.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Speroff L, Fritz MA. Postmenopausal hormone therapy. In: Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 750.
2. Bossemeyer R. Aspectos gerais do climatério. In: Fernandes CE, Melo NR, Wheba S, editors. *Climatério feminino*. São Paulo: Lemos; 1999. p. 17-33.
3. Galhardo CL, Soares Jr JM, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH,

- flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33:85-9.
4. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system-A review. *Maturitas.* 2010;67:316-20.
 5. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science.* 1996;273:70-4.
 6. Straub RH, Cutolo M, Zietz B, Scholmerich J. The process of aging 3 changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:1591-611.
 7. Kishimoto S, Tomino S, Mitsuya H, Nishimura H. Age-related decrease in frequencies of B-cell precursors and specific helper T cells involved in the IgG anti-tetanus toxoid antibody production in humans. *Clin Immunol Immunopathol.* 1982;25:1-10.
 8. Krabbe KS, Pedersen M, Brunggaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39:687-99.
 9. Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev.* 1996;17:369-84.
 10. Medeiros SF, Oliveira VN, Yamamoto MMW. Epidemiologia clínica do climatério. *Reprod Clim.* 2003;18:79-86.
 11. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38:13-22.
 12. Basedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:64-102.
 13. Goldsby AR, Kindt JT, Osborne AB. *Kuby immunology.* 4th ed. 2000, p. 508-9.
 14. Medeiros SF, Alexandre M, Nince APB. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29:593-601.
 15. Ho HN, Wu MY, Chen HF, Chao KH, Yang YS, Huang SC, et al. In vivo CD3 + CD25+ lymphocyte subpopulation is down-regulated without increased serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) by gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a). *Am J Reprod Immunol.* 1995;33:134-9.
 16. Silveira LF, Stewart PM, Thomas M, Clark DA, Bouloux PM, MacColl GS. Novel homozygous splice acceptor site GnRH receptor (GnRHR) mutation: human GnRHR 'knockout'. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2973-7.
 17. Russell DH. New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10:40-4.
 18. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22:1041-50.
 19. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine.* 2000;18:1717-20.
 20. Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39:42-50.
 21. Tonet AC, Nóbrega OT. Immunosenescence: the association between leukocytes, cytokines and chronic diseases. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2008;11:259-73.
 22. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related disease and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009;3:73-80.
 23. George AJ, Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today.* 1996;17:267-72.
 24. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000;95:2860-8.
 25. Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L, Kovaiou RD, Cioca DP, Keller M, et al. Naive T cells in the elderly: are they still there. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:152-7.
 26. Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Randall TD, Swain SLCD4. T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:15053-8.
 27. Tsaknaris L, Spencer L, Culbertson N, Hicks K, Latocha D, Chou YK, et al. Functional assay for human CD4 + CD25+ Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity. *J Neurosci Res.* 2003;74:296-308.
 28. Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol.* 2000;20:240-9.
 29. Johnson SA, Ageing Cambier JC. autoimmunity and arthritis: senescence of the B cell compartment-implications for humoral immunity. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:131-9.
 30. Aydar Y, Balogh P, Tew JG, Szakal AK. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand mediated repair of co-stimulation. *Eur J Immunol.* 2002;32:2817-26.
 31. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:457-62.
 32. Nomellini V, Gomez CR, Kovacs EJ. Aging and impairment of innate immunity. *Contrib Microbiol.* 2008;15:188-205.
 33. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med.* 2000;51:245-70.
 34. O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K. Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:213-9.
 35. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-54.
 36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-74.
 37. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing.* 2005;2:14.
 38. Terauchi M. Role of the immune system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *Nihon Rinsho.* 2011;69:1215-9.
 39. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1043-51.
 40. Yasui T, Uemura H, Yamada M, Matsuzaki T, Tsuchiya N, Noguchi M, et al. Associations of interleukin-6 with interleukin-1beta, interleukin-8 and macrophage inflammatory protein-1beta in midlife women. *Cytokine.* 2008;41:302-6.
 41. White R, Parker MG. Molecular mechanisms of steroid hormone action. *Endocr Relat Cancer.* 1998;5:1-14.
 42. Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res.* 2007;56:269-73.
 43. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28:521-74.
 44. Kohen F, Abel L, Sharp A, Amir-Zaltsman Y, Somjen D, Luria S, et al. Estrogen-receptor expression and function in thymocytes in relation to gender and age. *Dev Immunol.* 1998;5:277-85.
 45. Suenaga R, Evans MJ, Mitamura K, Rider V, Abdou NI. Peripheral blood T cells and monocytes and B-cell lines derived from patients with lupus express estrogen receptor transcripts similar to those of normal cells. *J Rheumatol.* 1998;25:1305-12.
 46. Członkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. Gender differences in neurological

- disease: role of estrogens and cytokines. *Endocrine*. 2006;29:243-56.
47. Cutolo M, Sulli A, Barone A, Serio B, Accardo S. Sex hormones, proto-oncogene expression and apoptosis: their effects on rheumatoid synovial tissue. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:87-94.
 48. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103 2 Pt 1:282-8.
 49. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol*. 2001;36:311-26.
 50. Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in auto-immune diseases. *Inflamm Res*. 1998;47:290-301.
 51. Giglio T, Imro MA, Filaci G, Scudeletti M, Puppo F, De Cecco L, et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Sci*. 1994;54:1305-12.
 52. Coulam CB, Stern JJ. Immunology of ovarian failure. *Am J Reprod Immunol*. 1991;25:169-74.
 53. Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Takeji T, Yasui T, et al. Postmenopausal changes in serum cytokine levels and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:309-14.
 54. Cannon JG, Kraj B, Sloan G. Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes. *Cytokine*. 2011;53:141-4.
 55. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1340-4.
 56. Blum M, Zacharovich D, Pery J, Kitai E. Lowering effect of estrogen replacement treatment on immunoglobulins in menopausal women. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1990;85:207-9.
 57. Stopinska-Gluszack U, Waligóra J, Grzela T, Gluzak M, Józwiak J, Radomski PI, et al. Effect of estrogen/progesterone hormone replacement therapy on natural killer cell cytotoxicity and immunoregulatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Reprod Immunol*. 2006;69:65-75.
 58. Ryan-Borchers TA, Park JS, Chew BP, McGuire MK, Fournier LR, Beerman KA. Soy isoflavones modulate immune function in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1118-25.