

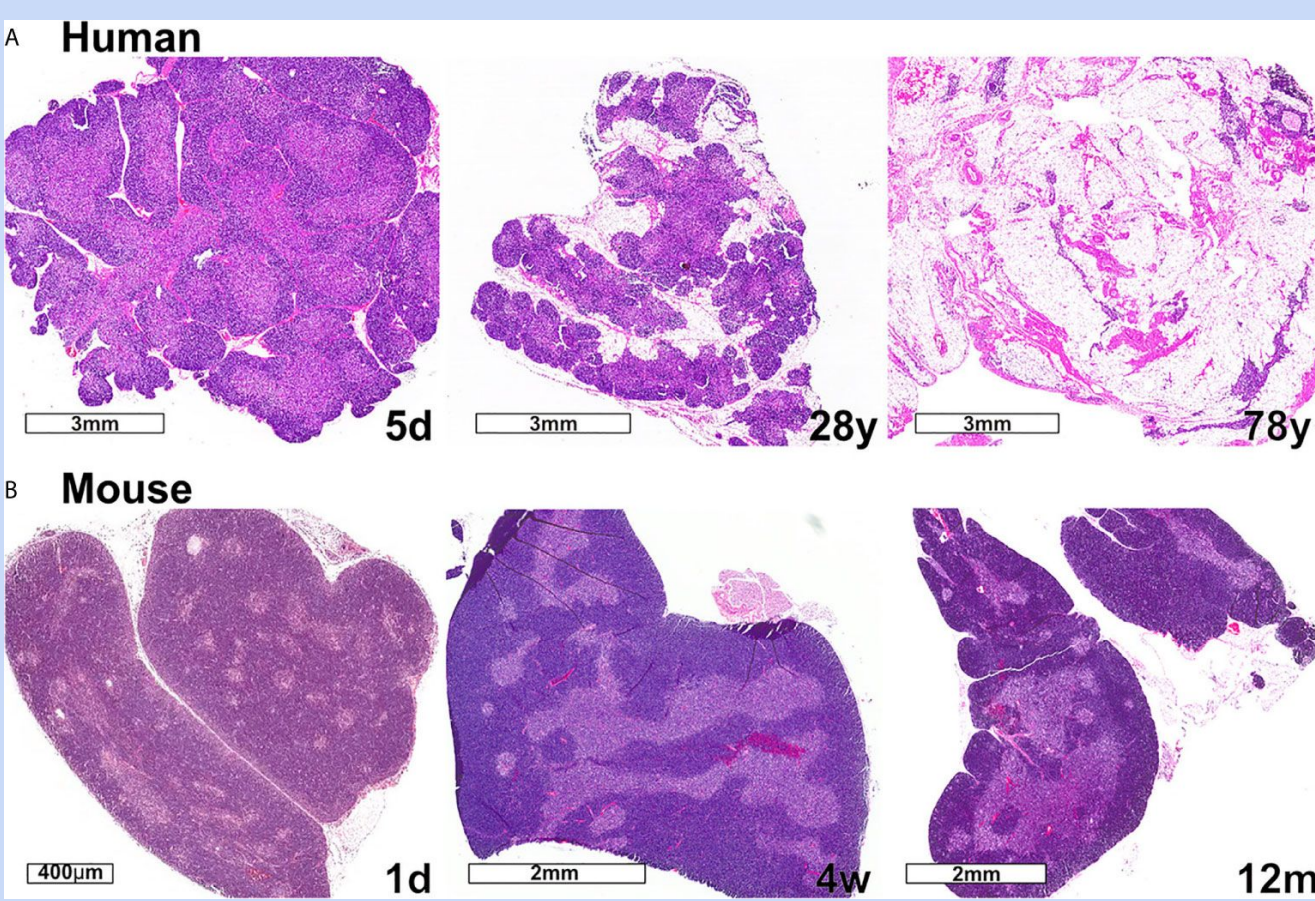
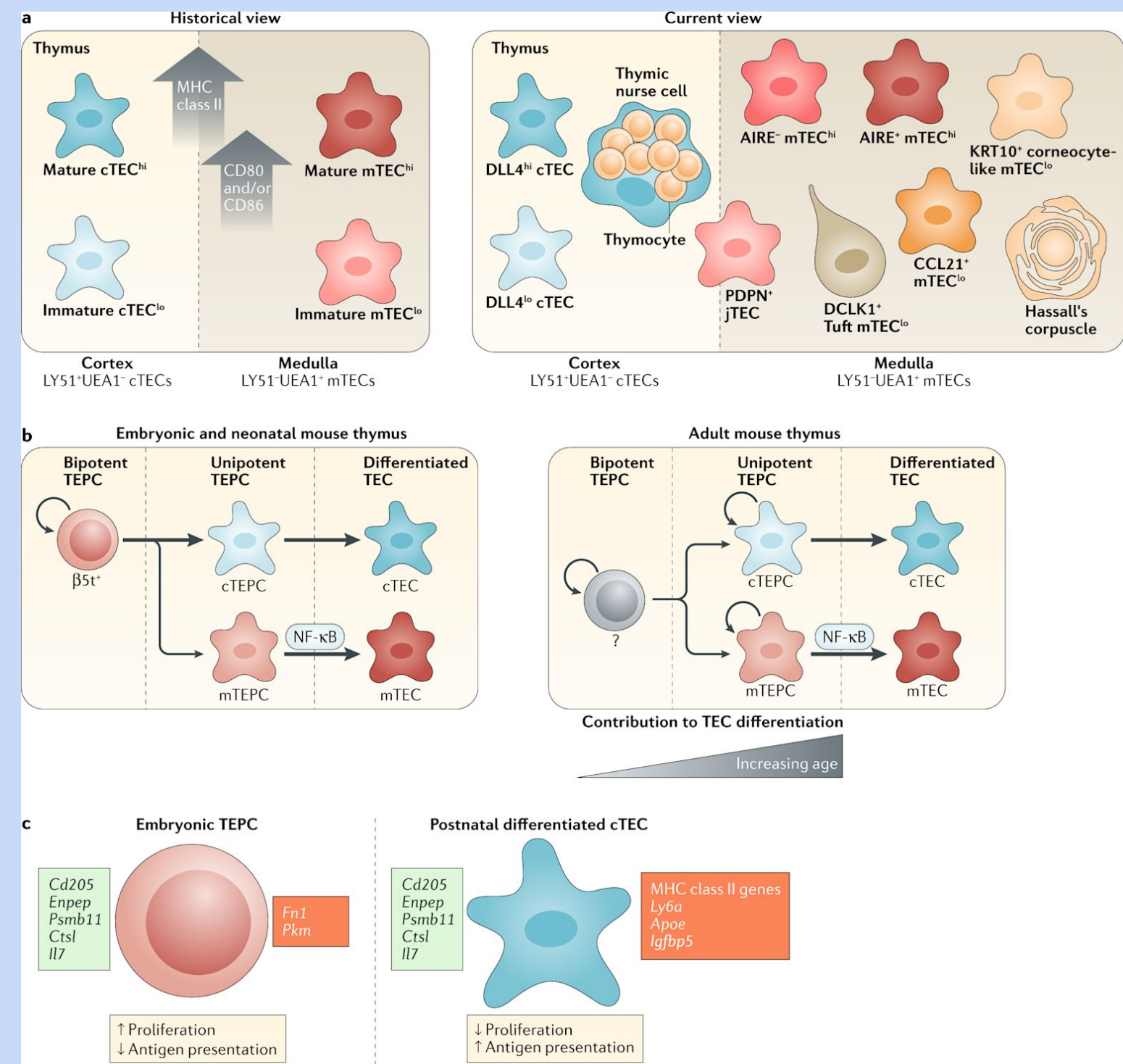
Revisión bibliográfica: Estrategias moleculares para extender la función tímica.

Juan José Ayala Quintero
Facultad de ciencias, Universidad Antonio Nariño Bogotá, Colombia



Introducción

El timo es un órgano linfoide primario esencial para el desarrollo de células T y el establecimiento de inmunidad adaptativa [2][4], responsable de la selección y maduración de linfocitos T naive que constituyen la base de la respuesta inmune.



La involución tímica relacionada con la edad representa uno de los aspectos más críticos del envejecimiento inmunológico [2, limitando severamente la capacidad del organismo para generar nuevas células T naive y responder a antígenos novedosos. Se caracteriza por:

- Disrupción de la arquitectura epitelial.
- Proceso adipogénico progresivo.
- Arresto del desarrollo de timocitos.
- Reducción en la expresión de FOXN1 [1].

Objetivos generales y específicos

General:

-Analizar las estrategias moleculares disponibles para extender la vida útil del timo y mantener su funcionalidad más allá de la adolescencia, evaluando su potencial terapéutico en la reversión de la involución tímica.

Específicos:

- Identificar los mecanismos moleculares que regulan la involución tímica y determinar las dianas terapéuticas más prometedoras.
- Evaluar las estrategias terapéuticas basadas en manipulación transcripcional, hormonal y de factores de crecimiento
- Examinar enfoques de terapia celular y medicina regenerativa para la reconstitución tímica

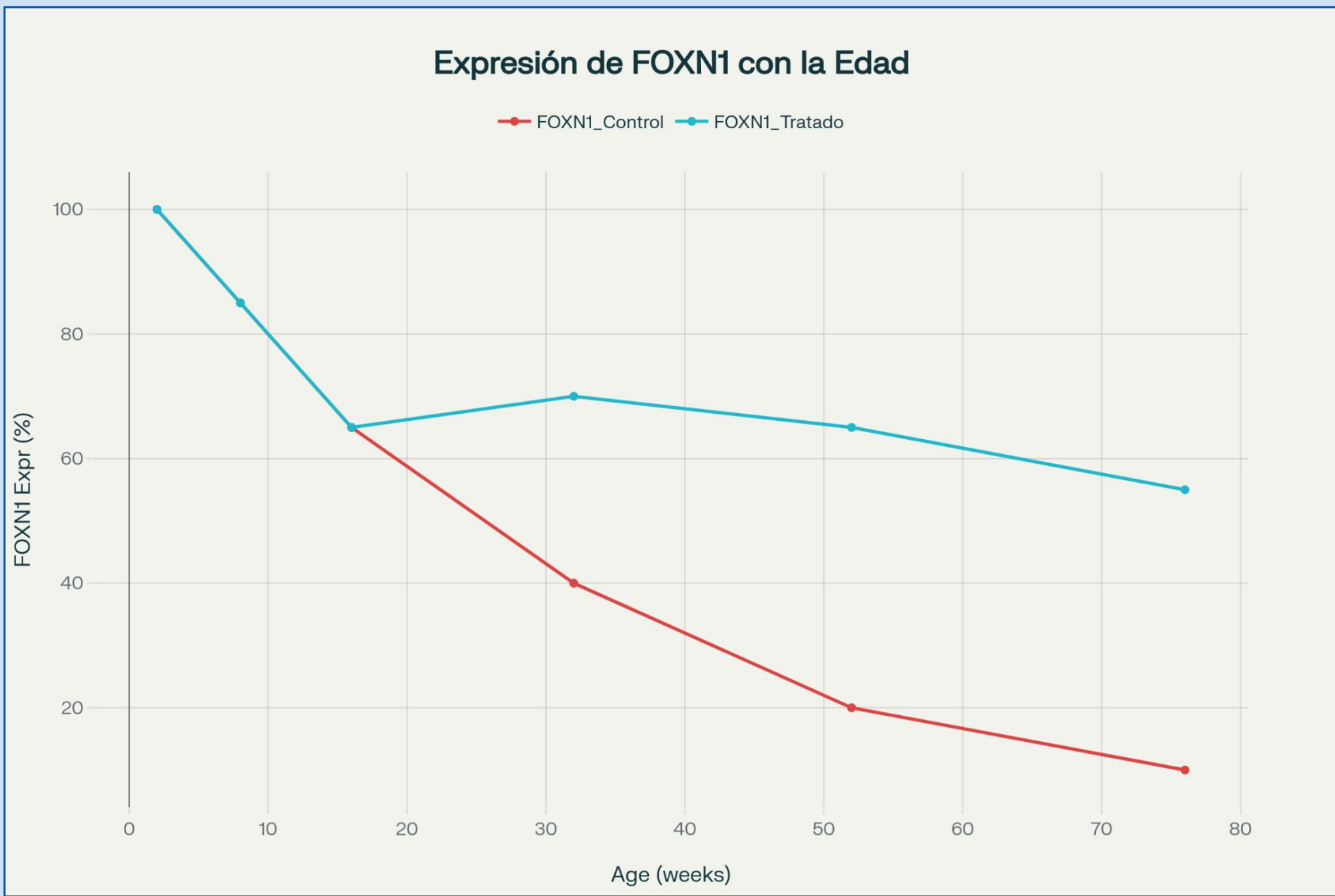
Metodología

- Búsqueda sistemática en bases de datos:** PubMed, Nature, Frontiers in Immunology, Science Immunology
- Términos clave:** "thymic regeneration", "FOXN1", "thymic involution", "sex steroid ablation", "aaTECs"
- Criterios de inclusión:** Artículos 2010-2025 sobre regeneración tímica en modelos murinos y humanos
- Análisis:** Estudios preclínicos y ensayos clínicos fase I/II con endpoints de reconstitución inmune

Resultados

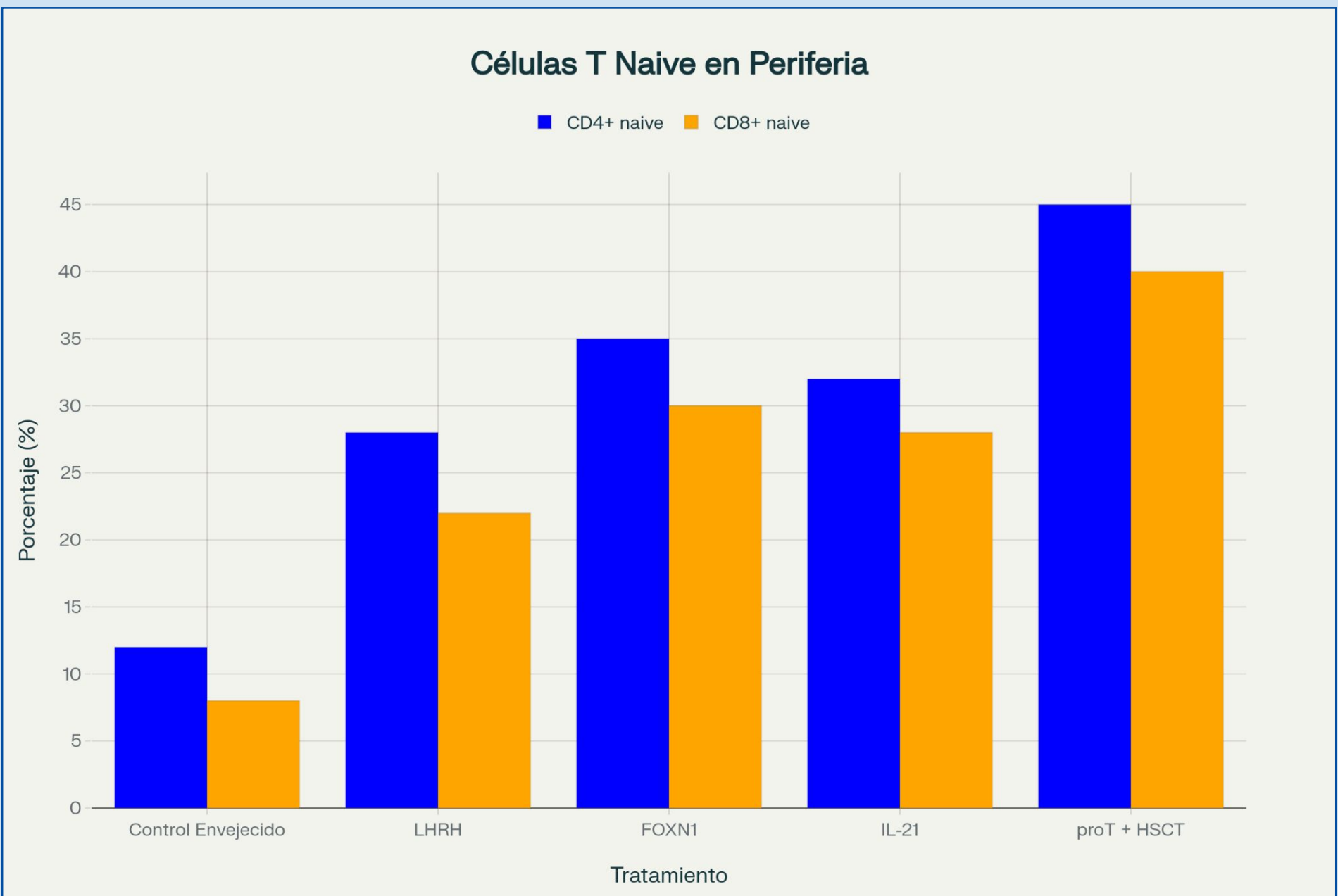
- Manipulación de FOXN1 [1]

La proteína recombinante CCR9-FOXN1-TAT administrada IV incrementa TECs en 2.5x y timocitos en 3.1x en ratones de 14 meses



- Ablación de esteroides sexuales [5]

Antagonistas de LHRH en pacientes 60-77 años (n=12) incrementan células T CD4+ naive en 35% y CD8+ naive en 42%

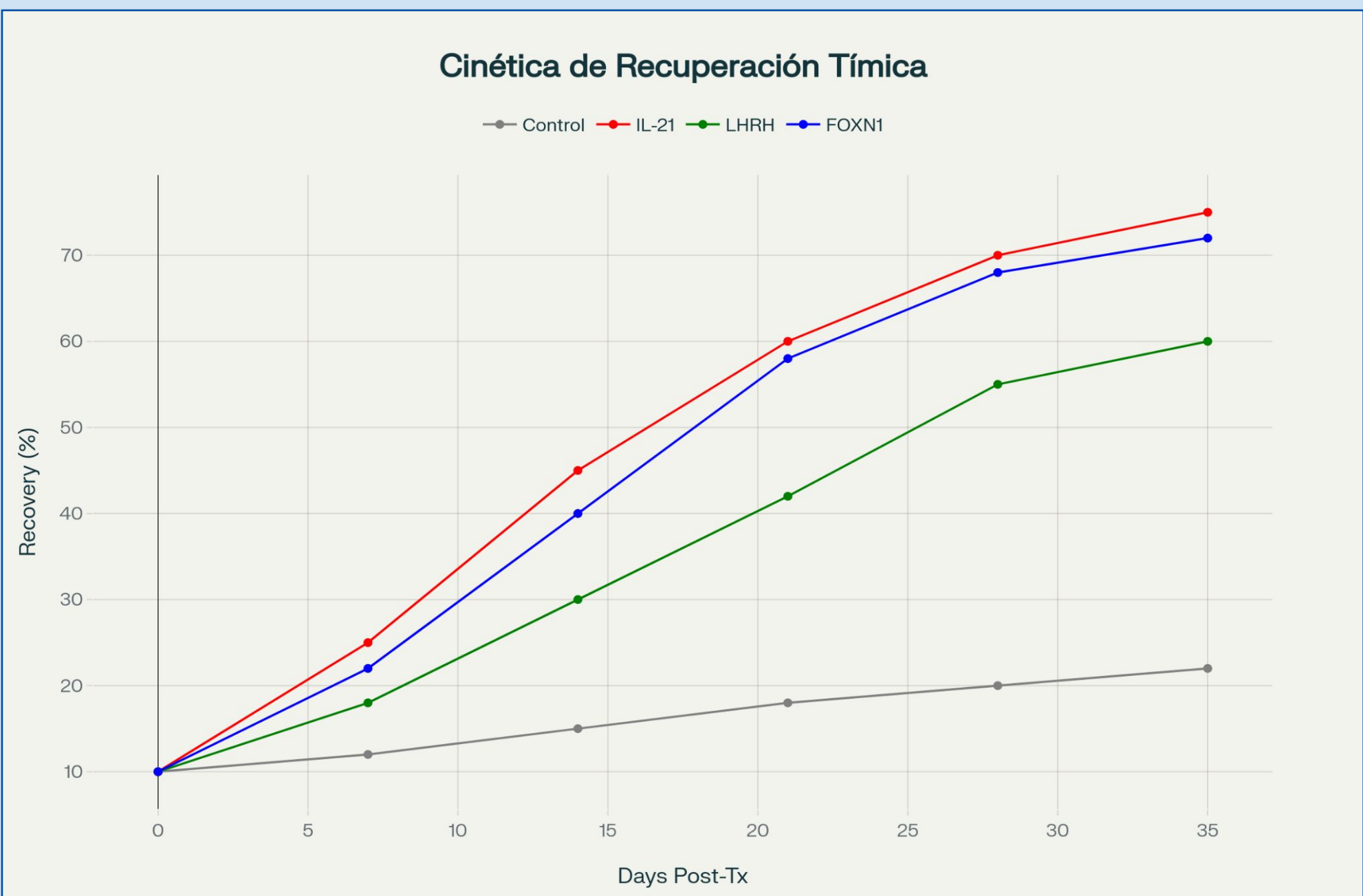


-Factores de Crecimiento

KGF/FGF7: Activa PI3K-Akt Mejora timopoyesis en ratones envejecidos [11].

BMP4: Induce FOXN1 y DLL4, Regeneración endógena.

IL-21: Activa STAT1/3/5 acelerando recuperación tímica 2-3x [3].



Conclusiones

- La evidencia actual apoya que es posible revertir parcialmente la involución tímica relacionada con la edad, gracias a que el tejido tímico conserva cierta plasticidad aún en etapas avanzadas de la vida.
- El uso de la proteína recombinante FOXN1 representa una de las opciones más prometedoras en investigación para lograr la restauración de la estructura y funcionalidad tímica, y abre líneas innovadoras para futuras intervenciones en humanos.
- La expansión de células epiteliales tímicas asociadas a la edad (aaTECs) parece limitar de manera relevante el éxito de las regeneraciones, por lo que abordarlas puede ser clave en nuevas estrategias.
- Los estudios clínicos disponibles muestran que la supresión de esteroides sexuales mediante antagonistas de LHRH está validada como forma eficaz de promover la regeneración inmunológica en adultos mayores, con resultados concretos en la recuperación de poblaciones de linfocitos T.

- Bredenkamp N., et al. (2014). Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor. Development, 141(8):1627–1637.
- Velardi E., et al. (2015). Sex steroid ablation: an immuno-regenerative strategy for aged immunity. Immunologic Research, 63(1–3):197–209.
- Li L., et al. (2021). Thymus Degeneration and Regeneration. Frontiers in Immunology, 12:706244.
- Zhao J., et al. (2024). Recombinant FOXN1 fusion protein increases T cell generation in aged mice. Frontiers in Immunology, 15:1423488.
- Wertheimer T., et al. (2018). Production of BMP4 by endothelial cells is crucial for endogenous thymic regeneration. Scientific Reports, 8:6045.1