

Wpływ stresu proliferacyjnego na nabytą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną

Michał Cezary Czarnogórski¹ , Jacek M. Witkowski² , Jan M. Zaucha¹ 

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Katedra i Zakład Fizjopatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czarnogórski MC, Witkowski JM, Zaucha JM. Impact of proliferative stress on both adaptive and innate immune response. *J Transf Med* 2023; 16 (2): 91–96. DOI: 10.5603/JTM.2023.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Starzenie się człowieka jest wciąż uznawane za jedno z najbardziej złożonych zjawisk w biologii. Dotyka wszystkich komórek i tkanek, prowadząc do stopniowej utraty ich funkcji, spadku ich aktywności podziałowej oraz wadliwej odpowiedzi komórkowej na bodźce. Jednym z głównych mechanizmów starzenia komórkowego jest stres proliferacyjny, który skutkuje skracaniem się telomerów, uszkodzeniem DNA oraz odkładaniem się w komórkach białek wtęretowych. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek progenitorowych (allo-HCT) może służyć jako dobry model starzenia komórkowego. W niniejszej pracy podsumowano proces starzenia się układu immunologicznego i wpływ stresu proliferacyjnego na wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną, której wykładnikami są zjawiska immunosenescencji oraz inflammagingu, w kontekście jatrogennego stresu proliferacyjnego, indukowanego przez allo-HCT.

Słowa kluczowe: immunosenescencja, inflammaging, allo-HCT, stres proliferacyjny

J. Transf. Med. 2023; 16: 97–102

Wstęp

Starzenie się jest powszechnym biologicznym zjawiskiem, które dotyka niemal wszystkich komórek większości żywych organizmów. Z uwagi na złożoność tego zjawiska nie istnieje uniwersalna definicja procesu starzenia. Można je opisać jako wysoce heterogeny proces, który dotyka wszystkich tkanek i układów organizmu, prowadząc do stopniowej utraty ich funkcji. Starzenie na poziomie komórkowym charakteryzuje się zaburzoną funkcją mitochondriów, następczym wzrostem produkcji

wolnych rodników (ROS, *reactive oxygen species*), uszkodzeniem DNA i skracaniem telomerów. Obecnie starzenie zaczyna być postrzegane nie tylko jako proces szkodliwy, ale jako adaptacja organizmu do zmieniających się warunków środowiska wewnętrznego oraz bodźców zewnętrznych (teoria adaptacyjna — „adaptagę theory”) [1]. Pojęcie to zostało opracowane przez prof. Tamasa Fulopa i obejmuje wszystkie zmiany ilościowe i jakościowe układu immunologicznego związane z wiekiem, które służą adaptacji do zmieniających się warunków wewnętrznego mikrośrodowiska organizmu,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jan M. Zaucha, Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, tel.: 58 584 43 40, faks: 58 584 43 50, e-mail: jzaucha@gumed.edu.pl

Nadesłano: 11.03.2023

Przyjęto do druku: 03.04.2023

Data pierwszej publikacji: 27.04.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

co pozostaje w kontraście z tradycyjną koncepcją starzenia jako procesu szkodliwego i związanego z utratą funkcji całego układu [1, 2].

Pojęcie to można lepiej zrozumieć, jeśli cofniemy się do pierwszych badań, które zapoczątkowały dziedzinę starzenia się na poziomie molekularnym/komórkowym. Od lat 60. XX wieku wiadomo, że komórki dzielą się do momentu osiągnięcia tak zwanego limitu Hayflicka, czyli pewnej, skończonej liczby podziałów komórkowych, zanim wejdą w stan senescencji. Wynika to ze skracania telomerów, zachodzącego z każdym podziałem komórkowym [3, 4]. Gdy telomery skracają się do określonej długości, mierzonej w parach zasad (bp, *base pairs*), dalsze podziały komórkowe są niemożliwe bez uszkodzenia kodującego DNA komórki. Osiągnięcie limitu Hayflicka jest więc uważane za równoległe z wejściem na drogę senescencji lub apoptozy (samobójczej śmierci komórki) [5]. Jednym z ugruntowanych wyjaśnień tego zjawiska może być upośledzona naprawa telomerowego DNA z powodu zwiększonej aktywności mechanizmów naprawy DNA, wtórnej do uszkodzeń DNA spowodowanych przez ROS. Jest to zgodne z założeniem przedstawionym w pracy Olovnikova [6], który zaproponował tak zwaną teorię marginotomy (*theory of marginotomy*), postulującą skrócenie repliki w stosunku do szablonu DNA. Ta obserwacja doprowadziła bezpośrednio do odkrycia telomerów, a oba powyższe badania dały molekularne podstawy do odkrycia zjawiska senescencji komórkowej (starzenia się komórek).

W niniejszej pracy skupiono uwagę na starzeniu się jednego z kluczowych systemów regulacyjnych, jakim jest układ immunologiczny. Dokładne zrozumienie procesu starzenia się układu immunologicznego jest niezbędnym warunkiem dostosowania procesu leczenia osób w podeszłym wieku w przyszłości i dalszego rozwoju spersonalizowanego leczenia, które uwzględnia nie tylko genomikę, ale również profil immunologiczny. Jednak głównym celem niniejszej pracy pogładowej nie jest znalezienie molekularnych punktów uchwytu dla leków, ale lepsze zrozumienie, jak stres proliferacyjny wpływa na układ odpornościowy, prowadząc do starzenia się i zmian związanych z wiekiem.

Na starzenie się układu odpornościowego składają się dwa wzajemnie ze sobą powiązane zjawiska — immunosenescencja i inflammaging. Immunosenescencja oznacza zmiany ilościowe w subpopulacjach limfocytów, między innymi liczby komórek TCD4⁺, ekspresji CD28 i liczby limfocytów TCD4⁺ naiwnych. Inflammaging natomiast to przewlekły, jałowy, nieinfekcyjny stan zapalny o nieznacznym

nasileniu występujący u osób starszych [7]. Jest spowodowany nagromadzeniem czynników prozapalnych oraz zmianą fenotypu komórek (w tym limfocytów T) [8]. Zarówno zapalenie, jak i immunosenescencja odgrywają istotną rolę w rozwoju chorób związanych z wiekiem (ARD, *age-related diseases*) [9], jednak ostatnie odkrycia sugerują, że mogą one również służyć jako proces adaptacyjny w przebiegu życia jednostki. Co więcej, nadal nie jest jasne, czy jakościowe i ilościowe zmiany w komórkach odpornościowych są wynikiem procesu starzenia, czy też adaptacją do trwającej całe życie ekspozycji na czynniki zakaźne [10]. Do niedawna zakładano, że starzenie się prowadzi do rozwoju ARD, takich jak choroby sercowo-naczyniowe i choroby neurodegeneracyjne. Ich występowanie korelowano ze związanymi z wiekiem zmianami w układzie odpornościowym (immunosenescencja).

Odpowiedź na szczepionki u osób starszych pozostaje adekwatna w porównaniu z osobami młodymi [11], podobnie jak odpowiedź na inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych nawet w wieku podeszłym [12]. Zatem związane z wiekiem zmiany w układzie odpornościowym odzwierciedlają raczej jego adaptację [7] do presji czynników środowiskowych.

Prawie wszystkie wspomniane zmiany parametrów immunologicznych wydają się mieć jeden wspólny mianownik, którym jest stres proliferacyjny. Można go w uproszczeniu opisać jako zwiększone zapotrzebowanie na replikację komórkową wynikające z konieczności zwalczania czynników zakaźnych, procesów autoimmunologicznych, gojenia się ran, wzrostu, zastępowania komórek starzejących się oraz regeneracji hematopoezy w przypadku przeszczepu allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HCT, *allogeneic hematopoietic cells transplantation*).

Przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych stwarza ogromne zapotrzebowanie na replikację komórkową, ponieważ bardzo mała populacja progenitorów hematopoetycznych musi odtworzyć funkcjonalną hematopoezę u biorcy przeszczepu. Wiąże się to z ogromnym stresem proliferacyjnym komórek krwiotwórczych w ogóle, a w szczególności limfocytów. Dlatego, teoretycznie, musi to prowadzić do skrócenia telomerów i powinno zwiększać senescencję.

Wrodzona odpowiedź immunologiczna i zapalenie

Zapalenie jest uważane za fizjologiczną odpowiedź na stres antygenowy w ciągu całego życia

i może być uważane za korzystne, dopóki pozostaje zrównoważone przez mechanizmy przeciwzapalne (takie jak lipoksyna A4, prostanoidy, adenozyne, tlenek azotu i aneksyna), jak wykazano w niektórych ostatnich badaniach [13, 14]. Niski stan prozapalny jest nie tylko powszechnie spotykany u stulatków, ale także silnie koreluje z długowiecznością, jak wykazali Arrai i wsp. [15], Witkowski i wsp. [16] oraz Fulop i wsp. [17]. Sugeruje się, że jest on regulowany epigenetycznie [18]. Konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia jest obniżenie funkcji wrodzonego układu odpornościowego zwane paraliżem immunologicznym [19], co prowadzi do zwiększenia ochrony przed uszkodzeniami własnymi (np. choroby autoimmunologiczne) kosztem zmniejszenia ochrony przed wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*) i wzorcami molekularnymi związanymi z niebezpieczeństwem (DAMPs, *danger-associated molecular patterns*).

Wraz ze starzeniem się wzrasta zapotrzebowanie na bardziej ekonomiczny wydatek energetyczny, co znajduje odzwierciedlenie w zmianach wrodzonego układu odpornościowego, który stopniowo staje się ważniejszy od starzejącej się odporności adaptacyjnej. U osób starszych może to być odzwierciedlone przez zmianę fenotypu z makrofagów M1 (prozapalnych) na M2, które promują angiogenezę i wzrost nowotworów [20]. Obserwuje się stopniowy spadek liczby komórek prezentujących antygen (APC's) u osób starszych, które dodatkowo charakteryzują się upośledzoną prezentacją antygeny i aktywacją TCD4+ [21]. Istnieją dowody, że te komórki odporności wrodzonej, nawet w stanie spoczynku, są zdolne do produkcji cytokin prozapalnych, co przyczyniłoby się do nasilenia procesu zapalnego, obrazując wzajemne oddziaływanie wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego. Ponadto, pośrednio odpowiadałoby to za znaczną podstawową aktywację APC u osób starszych [22]. Istnieją również dane dotyczące wpływu odpowiedzi wrodzonej na adaptacyjną odpowiedź immunologiczną wraz z wiekiem, czego dobrym przykładem może być obniżenie ekspresji CD28 w komórkach CD4+T, co skutkuje zmniejszeniem ekspansji klonalnej tych komórek [23].

Dlatego zapalenie może być interpretowane nie tylko jako zwiększone stężenie cytokin prozapalnych (Il-1, Il-4, Il-6, TNF- α , Il-17F i innych), ale jako złożone współdziałanie białek prozapalnych i przeciwzapalnych oraz jakościowe i ilościowe zmiany fenotypu komórek odporności nieswoistej.

Adaptacyjny układ odpornościowy i immunosenescencja

Immunosenescencja to spadek wartości wielu parametrów immunologicznych u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi osobami. Uważa się ją za szkodliwą ze względu na nagromadzenie czynników prozapalnych, jak również rozwój zapalenia [2]. Z perspektywy ewolucyjnej zmiany te można jednak uznać za adaptacyjne (m.in. wzrost liczby limfocytów T pamięci centralnej i efektorowej oraz wzrost odsetka komórek T cytotoksycznych). Najważniejszymi zmianami w odporności adaptacyjnej zachodzącymi wraz ze starzeniem się jest zmniejszenie odsetka naiwnych limfocytów TCD8+ i TCD4+ w wyniku inwolucji grasicy, utrata antygeny CD28 oraz wzrost liczby limfocytów T pamięci centralnej (Tcm) i pamięci efektorowej (Tem) prezentujących antygeny CD8 lub CD4 [24, 25]. Szczególnie terminalnie zróżnicowane komórki T pamięci efektorowej (TEMRA) CD8+ zwiększają swoją liczbę i odsetek. To przesunięcie jest powszechnie tłumaczone jako wynik przewlekłej stymulacji antygenowej w ciągu całego życia osobnika, z kluczową rolą infekcji CMV [26]. Odwrócony stosunek CD4+/CD8+ jest również częstym zjawiskiem u osób starszych [27, 28].

Starzenie się układu odpornościowego wiąże się ze stopniową inwolucją grasicy [29, 30]. Inwolucja grasicy jest adaptacją ewolucyjną, ponieważ jej wysoka aktywność metaboliczna jest energochłonna. Prowadzi jednak do zmniejszenia produkcji naiwnych limfocytów T [31], a tym samym do zmniejszenia repertuaru TCR, chociaż na zmniejszenie repertuaru TCR wpływa również selekcja klonalna komórek T. Ostatnie wyniki badań mówią jednak coś odwrotnego [32]. Postuluje się, że starzejący się organizm jest dobrze przystosowany do zwalczania głównie znanych czynników zakaźnych, z którymi zetknął się na przestrzeni lat, natomiast zapotrzebowanie na rozpoznawanie nowych czynników zakaźnych jest znikome. Ponadto, zwiększony odsetek komórek Tcm i Tem służy wzmocnieniu odpowiedzi immunologicznej na czynniki zakaźne [33].

Jak wspomniano wyżej, wraz ze starzeniem zwiększa się odsetek komórek TCD8+ (choć zmniejsza się ich liczba). Komórki te odgrywają kluczową rolę w bezpośredniej odpowiedzi na czynniki zakaźne poprzez eliminację komórek zakażonych wirusami i komórek nowotworowych u osób starszych. Zaskakujące jest to, że ostatnie dane sugerują, iż wzrost odsetka naiwnych TCD8+ nie ma związku z wydłużeniem się życia [34].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na immunofenotyp osób w podeszłym wieku jest zakażenie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Według najnowszych badań może być ono głównym czynnikiem stymulującym, który podtrzymuje odpowiedź immunologiczną w wieku podeszłym (np. na szczepienie) [35]. Udowodniono jednak, że zakażenie CMV nie wpływa na długowieczność [36].

Wraz ze starzeniem się dochodzi do znacznych zmian w fenotypie wydzielniczym komórek T. Charakteryzuje się on wydzielaniem cząsteczek prozapalnych, co stymuluje proces zapalny [37]. Senescentne limfocyty T prezentujące wspomniany wyżej fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*) [38] mogą być również szkodliwe ze względu na ich zmniejszoną zdolność do proliferacji, jak również upośledzoną odpowiedź na stymulację antygenową [39]. Limfocyty T CD8+ pamięci, specyficzne wobec CMV (TCD8+ CMV, *specific memory cells*), które wcześniej uważano za nieaktywne, mają SASP i przyczyniają się do rozwoju zapalenia [40], co podkreśla wspomniane wcześniej powiązanie między immunosenescencją a zapaleniem.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jako model do badania starzenia się układu odpornościowego

Przewlekły stres (np. seryjne przeszczepy szpiku kostnego (BMT, *bone marrow transplantations*) może prowadzić do pogorszenia funkcji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*) i doprowadzić do ich wyczerpania u ludzi [41]. W modelu mysim użycie chemioterapii jak 5-fluorouracil (5-FU) promuje proliferację HSC w stanie spoczynku, co skutkuje akceleracją procesu starzenia komórek [42]. Stres proliferacyjny może być również wywołany przez infekcje (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) poprzez stymulację receptorów *toll-like* (TLR, *toll-like receptors*) na HSC lub odpowiednich receptorów dla niektórych cytokin prozapalnych [43], jest to jednak ostry stres, który ze względu na krótką ekspozycję, nie prowadzi do wyczerpania HSC [44]. Jednym z prawdopodobnych powodów, dla którego krótkotrwały stres proliferacyjny może być rozładowany z niewielką stratą HSC, jest dominująca rola wrodzonego układu odpornościowego w odpowiedzi na ostre bodźce [45].

Dlatego HSCT, który wywołuje przedłużony stres proliferacyjny, może być dobrym modelem do

badania starzenia komórek krwiotwórczych. Przeszczepione HSC podlegają nasilonemu stresowi proliferacyjnemu przez kilka miesięcy po transplantacji (Tx) [46]. Ponadto, biorcy przeszczepów rozwijają przewlekłą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*) i doświadczają zwiększonej zapadalności na infekcje, w porównaniu ze zdrową populacją, z powodu supresji immunologicznej po przeszczepie. Przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych prowadzi do skrócenia telomerów u biorców w porównaniu z ich dawcami a zjawisko to utrzymuje się nawet po kilkudziesięciu latach od przeszczepu, co wykazali Mathioudakis i wsp., de Pauw i wsp. oraz Wynn i wsp. u ludzi [47–49], a Zaucha i wsp. u psów [50]. Skracanie telomerów skutkuje natomiast zbliżonym fenotypem limfocytów, jak w procesie fizjologicznego starzenia komórkowego [51]. Niedawno autorzy niniejszego artykułu zadali pytanie, czy układ immunologiczny biorców allo-HCT po przeszczepieniu wykazuje molekularne cechy starzenia komórkowego w porównaniu z ich dawcami. Porównali parametry immunologiczne, takie jak długość telomerów w głównych subpopulacjach limfocytów, immunofenotyp i stężenia cytokin prozapalnych między biorcami i dawcami allo-HCT po ponad dekadzie od transplantacji. Wyniki autorów nie były jednoznaczne dla poparcia hipotezy o szybszym starzeniu się układu odpornościowego u biorców przeszczepu. Stwierdzili oni krótsze telomery u biorców, ale tylko w subpopulacji TCD8+ oraz subtelne zmiany w liczbie niektórych komórek odpornościowych — TCD8+, limfocytów B i stosunku TCD4+/TCD8+ [52]. Wszystkie te zmiany przypominały senescentny fenotyp immunologiczny, ale nie wskazywały jednoznacznie, że układ odpornościowy biorców allo-HCT starzeje się szybciej w porównaniu z układem odpornościowym dawcy [52].

Podsumowanie

Korzystne starzenie się jest zjawiskiem złożonym i nadal nie do końca poznany. Starzenie się układu immunologicznego obejmuje dwa wzajemnie powiązane zjawiska: inflammageing i immunosenescencję. Wspólnym mianownikiem starzenia się układu odpornościowego jest przewlekły stres proliferacyjny, który skutkuje skróceniem telomerów, zmianami jakościowymi i ilościowymi w komórkach odpornościowych oraz przesunięciami w kierunku prozapalnego fenotypu komórek odpornościowych. Uważano, że allo-HCT jest doskonałą platformą do badania starzenia się układu

odpornościowego. Jednak niedawno opublikowane przez autorów wyniki wskazują na obecność tylko kilku zmian ilościowych w subpopulacjach limfocytów u długoterminowych biorców allo-HCT w porównaniu z ich dawcami, które przypominają te, które występują u osób w podeszłym wieku. To pośrednio wskazuje, że elastyczność układu odpornościowego narażonego na ogromny stres proliferacyjny w czasie allo-HCT jest wystarczająco duża, aby zapobiec znacznemu i klinicznie istotnemu przyspieszeniu starzenia się układu odpornościowego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Fulop T, Larbi A, Hirokawa K, et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(5): 521–536, doi: [10.1007/s00281-020-00818-9](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00818-9), indexed in Pubmed: [32930852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930852/).
- Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol.* 2017; 8: 1960, doi: [10.3389/fimmu.2017.01960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960), indexed in Pubmed: [29375577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375577/).
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015; 350(6265): 1193–1198, doi: [10.1126/science.aab3389](https://doi.org/10.1126/science.aab3389), indexed in Pubmed: [26785477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26785477/).
- Blackburn EH. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem.* 1984; 53: 163–194, doi: [10.1146/annurev.bi.53.070184.001115](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.001115), indexed in Pubmed: [6383193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6383193/).
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961; 25: 585–621, doi: [10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6), indexed in Pubmed: [13905658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13905658/).
- Olovnikov AM. The role of incomplete terminal repair of chromosomal DNA in the aging of neurons and postmitotic organisms. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 1995(4): 504–507, indexed in Pubmed: [7496320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496320/).
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244–254, doi: [10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x), indexed in Pubmed: [10911963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911963/).
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, et al. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol.* 2017; 102(4): 977–988, doi: [10.1189/jlb.3RI0716-335R](https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0716-335R), indexed in Pubmed: [28733462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733462/).
- Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018; 40: 17–35, doi: [10.1016/j.smim.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.09.003), indexed in Pubmed: [30287177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287177/).
- Franceschi C, Monti D, Sansoni P, et al. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today.* 1995; 16(1): 12–16, doi: [10.1016/0167-5699\(95\)80064-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80064-6), indexed in Pubmed: [7880382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880382/).
- Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(6): 1370–1377, doi: [10.1080/21645515.2018.1442162](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1442162), indexed in Pubmed: [29461919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461919/).
- Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 155–166, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.044), indexed in Pubmed: [28689093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689093/).
- Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92–105, doi: [10.1016/j.mad.2006.11.016](https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016), indexed in Pubmed: [17116321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/).
- Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, et al. Inflammaging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev.* 2014; 139: 49–57, doi: [10.1016/j.mad.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.06.005), indexed in Pubmed: [25011077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011077/).
- Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, et al. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine.* 2015; 2(10): 1549–1558, doi: [10.1016/j.ebiom.2015.07.029](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.029), indexed in Pubmed: [26629551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629551/).
- Witkowski JM. Immune system aging and the aging-related diseases in the COVID-19 era. *Immunol Lett* 2022;243:19–27. , doi: [10.1016/j.imlet.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.01.005), indexed in Pubmed: [35108570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108570/).
- Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023; 64(2): 109–122, doi: [10.1007/s12016-021-08899-6](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6), indexed in Pubmed: [34536213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536213/).
- Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY).* 2015; 7(12): 1159–1170, doi: [10.18632/aging.100861](https://doi.org/10.18632/aging.100861), indexed in Pubmed: [26678252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678252/).
- Fulop T, Dupuis G, Baehl S, et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. *Biogerontology.* 2016; 17(1): 147–157, doi: [10.1007/s10522-015-9615-7](https://doi.org/10.1007/s10522-015-9615-7), indexed in Pubmed: [26472173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472173/).
- Geeraerts X, Bolli E, Fendt SM, et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity. *Front Immunol.* 2017; 8: 289, doi: [10.3389/fimmu.2017.00289](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00289), indexed in Pubmed: [28360914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360914/).
- Magrone T, Jirillo E. Disorders of innate immunity in human ageing and effects of nutraceutical administration. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014; 14(4): 272–282, doi: [10.2174/1871530314666141010105540](https://doi.org/10.2174/1871530314666141010105540), indexed in Pubmed: [25307109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307109/).
- Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell.* 2004. ; 3(4): 217–226, doi: [10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x), indexed in Pubmed: [15268755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15268755/).
- Bryl E, Witkowski JM. Decreased proliferative capability of CD4(+) cells of elderly people is associated with faster loss of activation-related antigens and accumulation of regulatory T cells. *Exp Gerontol.* 2004; 39(4): 587–595, doi: [10.1016/j.exger.2003.10.029](https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.10.029), indexed in Pubmed: [15050294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050294/).
- Akbar AN, Terry L, Timms A, et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol.* 1988; 140(7): 2171–2178, doi: [10.4049/jimmunol.140.7.2171](https://doi.org/10.4049/jimmunol.140.7.2171).
- Willinger T, Freeman T, Hasegawa H, et al. Molecular signatures distinguish human central memory from effector memory CD8 T cell subsets. *J Immunol.* 2005; 175(9): 5895–5903, doi: [10.4049/jimmunol.175.9.5895](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.9.5895), indexed in Pubmed: [16237082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237082/).
- Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front Immunol.* 2013; 4: 271, doi: [10.3389/fimmu.2013.00271](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00271), indexed in Pubmed: [24062739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062739/).

27. Muller GC, Gottlieb MG, Correa BL et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell Immunol* 2015;296(2): 149–154, doi: [10.1016/j.cellimm.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.05.006), indexed in Pubmed: [26051633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051633/).
28. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013; 27(9): 1513–1516, doi: [10.1097/QAD.0b013e32835faa72](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835faa72), indexed in Pubmed: [23435292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435292/).
29. Gui J, Mustachio LM, Su D-M, et al. Thymus size and age-related thymic involution: early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma. *Aging Dis*. 2012; 3(3): 280–290, indexed in Pubmed: [22724086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22724086/).
30. Aspinall R, Andrew D. Thymic involution in aging. *J Clin Immunol*. 2000; 20(4): 250–256, doi: [10.1023/a:1006611518223](https://doi.org/10.1023/a:1006611518223), indexed in Pubmed: [10939712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10939712/).
31. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, et al. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol*. 2015; 194(9): 4073–4080, doi: [10.4049/jimmunol.1500046](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046), indexed in Pubmed: [25888703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888703/).
32. Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*. 2017; 18(4): 717–721, doi: [10.1007/s10522-017-9682-z](https://doi.org/10.1007/s10522-017-9682-z), indexed in Pubmed: [28220304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220304/).
33. Saule P, Trauet J, Dutriez V et al. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: Central and effector memory cells in CD4+ versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8+ compartment. *Mech Ageing Dev* 2006;127(3):274–281, doi: [10.1016/j.mad.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16352331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352331/).
34. Derhovanessian E, Maier AB, Hähnel K, et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8+ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1387–99, doi: [10.1007/s11357-012-9425-7](https://doi.org/10.1007/s11357-012-9425-7), indexed in Pubmed: [22661297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22661297/).
35. McElhaney JE, Garneau H, Camous X, et al. Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1): e000140, doi: [10.1136/bmjdr-2015-000140](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000140), indexed in Pubmed: [26504526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504526/).
36. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni FF, et al. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2014; 55: 54–62, doi: [10.1016/j.exger.2014.03.020](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.020), indexed in Pubmed: [24703889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703889/).
37. Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. Vol. *Biology (Basel)*. 2020; 9(12): 485, doi: [10.3390/biology9120485](https://doi.org/10.3390/biology9120485), indexed in Pubmed: [33371508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371508/).
38. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008; 6(12): 2853–2868, doi: [10.1371/journal.pbio.0060301](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301), indexed in Pubmed: [19053174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053174/).
39. Campisi J. Cellular senescence and lung function during aging. Yin and Yang. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 Suppl 5(Suppl 5): S402–S406, doi: [10.1513/AnnalsATS.201609-703AW](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-703AW), indexed in Pubmed: [28005423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28005423/).
40. Akbar AN, Henson SM, Lanna A. Senescence of T lymphocytes: implications for enhancing human immunity. *Trends Immunol*. 2016; 37(12): 866–876, doi: [10.1016/j.it.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.002), indexed in Pubmed: [27720177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720177/).
41. Rossi DJ, Jamieson CHM, Weissman IL. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell*. 2008; 132(4): 681–696, doi: [10.1016/j.cell.2008.01.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.036), indexed in Pubmed: [18295583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295583/).
42. Schoedel KB, Morcos MNF, Zerjatke T, et al. The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. *Blood*. 2016; 128(19): 2285–2296, doi: [10.1182/blood-2016-03-706010](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-706010), indexed in Pubmed: [27357698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27357698/).
43. Schuettelpelz LG, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cell activity by inflammation. *Front Immunol*. 2013; 4: 204, doi: [10.3389/fimmu.2013.00204](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00204), indexed in Pubmed: [23882270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23882270/).
44. Singh S, Jakubison B, Keller JR. Protection of hematopoietic stem cells from stress-induced exhaustion and aging. *Curr Opin Hematol*. 2020; 27(4): 225–231, doi: [10.1097/MOH.0000000000000586](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000586), indexed in Pubmed: [32398455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398455/).
45. Baldrige MT, King KY, Goodell MA. Inflammatory signals regulate hematopoietic stem cells. *Trends Immunol*. 2011; 32(2): 57–65, doi: [10.1016/j.it.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.it.2010.12.003), indexed in Pubmed: [21233016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233016/).
46. Rodrigues-Moreira S, Moreno SG, Ghinatti G, et al. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. *Cell Rep*. 2017; 20(13): 3199–3211, doi: [10.1016/j.celrep.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.013), indexed in Pubmed: [28954235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954235/).
47. Mathioudakis G, Storb R, McSweeney P, et al. Polyclonal hematopoiesis with variable telomere shortening in human long-term allogeneic marrow graft recipients. *Blood*. 2000; 96(12): 3991–3994, doi: [10.1182/blood.v96.12.3991](https://doi.org/10.1182/blood.v96.12.3991).
48. Pauw EDe, Otto S, Wijnen J, et al. Long-term follow-up of recipients of allogeneic bone marrow grafts reveals no progressive telomere shortening and provides no evidence for hematopoietic stem cell exhaustion. *Br J Haematol*. 2002; 116(2): 491–496, doi: [10.1046/j.1365-2141.2002.03283.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03283.x).
49. Wynn R, Thornley I, Freedman M, et al. Telomere shortening in leucocyte subsets of long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1999; 105(4): 997–1001, doi: [10.1046/j.1365-2141.1999.01450.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01450.x), indexed in Pubmed: [10554813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10554813/).
50. Zaucha JM, Yu C, Mathioudakis G, et al. Hematopoietic responses to stress conditions in young dogs compared with elderly dogs. *Blood*. 2001; 98(2): 322–327, doi: [10.1182/blood.v98.2.322](https://doi.org/10.1182/blood.v98.2.322), indexed in Pubmed: [11435299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435299/).
51. Hewitt G, Jurk D, Marques FDM, et al. Telomeres are favored targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*. 2012; 3: 708, doi: [10.1038/ncomms1708](https://doi.org/10.1038/ncomms1708), indexed in Pubmed: [22426229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426229/).
52. Czarnogórski MC, Sakowska J, Maziewski M, et al. Ageing-resembling phenotype of long-term allogeneic hematopoietic cells recipients compared to their donors. *Immun Ageing*. 2022; 19(1): 51, doi: [10.1186/s12979-022-00308-6](https://doi.org/10.1186/s12979-022-00308-6), indexed in Pubmed: [36324179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36324179/).