

Senėjimo molekuliniai mechanizmai ir įtaka kvėpavimo takų ligoms

Andrius Januškevičius, Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: senėjimas, lėtinės kvėpavimo takų uždegimo ligos, kamieninės ląstelės, Wnt.

Santrauka. Senėjimo procesas – laipsniškas žmogaus audinių menkimas, atsiliepiantis organų struktūrai bei funkcijoms. Kvėpavimo sistema patiria įvairių anatominių, fizinių ir imuninių pokyčių senstant, pasireiškiančių plaučių parenchiminio audinio netekimu, susilpnėjusia kvėpavimo takų raumenų jėga, padidėjusia nefunkcionalia alveolių dalimi, įvairių kvėpavimo takų receptorių pokyčiais bei pakitusia uždegimo ląstelių raiška. Nors fenotipiniai senėjimo pokyčiai gerai žinomi, molekuliniai jų mechanizmai nėra iki galo ištyrti, todėl tai labai svarbi šių laikų tyrinėjimo sritis.

Senėjimas – tai progresuojantis audinių menkimas, atsiliepiantis organų struktūrai ir funkcijoms [1]. Organizmui senstant prarastas fiziologinio vientisumo bei sumažėjęs atsakas į aplinkos stimulus prisideda prie padidėjusios tikimybės susirgti įvairiomis ligomis. Senėjimo procesas įvardijamas vienu pagrindinių veiksnių atsirasti bei progresuoti įvairioms lėtinėms ligoms [2, 3].

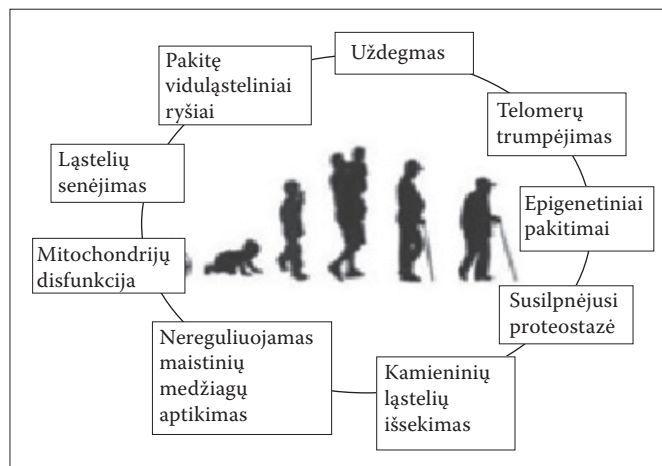
Senstant pakinta imuninės ir endokrininės sistemų funkcijos [4], atsiranda įvairių kūno pokyčių: susiraukšlėja oda, laipsniškai mažėja ūgis, svoris dėl raumenų ir kaulų masės mažėjimo, trinka inkstų, plaučių, širdies, smegenų funkcijos. Žinoma, kad senėjimas sąlygoja daug vidinių fenomenų, veikiančių visą organizmą ir taip galinčių sukelti organų nepakankamumą ar lemti mirtį. Senėjimas – unikalus procesas, pasižymintis savitais, nebūdingais jokiai konkrečiai ligai veikimo mechanizmais, todėl, pasak Hayflicko ir bendr. [5], senėjimas – nėra liga, bet sustiprina ligų sukeltus simptomus. Senstant visi organai praranda gebą tinkamai atlikti savo funkcijas, o tai labai gerai atspindi plaučiai, kurie laipsniškai silpnėja nuo maždaug 25-erių metų amžiaus. Vidiniai ir išoriniai veiksniai, kurie pakeičia ląstelių replikacijos ir žūties pusiausvyrą, turi didelės įtakos senėjimo procesui. Ląstelių dalijimosi ir programuotos mirties (apoptozės) mechanizmai yra reguliuojami genetiškai ir priklauso nuo viduląstelinio ar užląstelinio molekulinio veiksmo. Vienas

svarbiausių veiksnių, apibūdinančių senėjimo procesą, yra molekulinis pažeidimų sankaupa ląstelių lygmenyje.

Taigi senėjimo procesas susideda iš ląstelinio pažeidimų kaupimosi, nuoseklių genų raiškos ir epigenezinių faktorių pokyčių, susijusių su DNR pažeidimais, bei struktūrinių DNR modifikacijų, nulemtų vidinio biologinio laikrodžio, kuris reguliuoja ląstelių dalijimąsi. Tai patvirtina, kad senėjimas yra sąlygojamas tiek genetinių, tiek ir aplinkos veiksnių.

SENĖJIMO MECHANIZMAS IR JĮ SUKELIANTYS VEIKSNIAI

Organizmo senėjimas nėra apribojamas vienu konkrečiu mechanizmu, o apibūdinamas kaip skirtingų procesų visuma (1 pav.). Dažniausiai minimos trys fiziologinių pokyčių grupės [6]: 1) ląstelių homeostazės mechanizmų pokyčiai (kūno temperatūra, kraujo ir užląstelinio užpildo kiekis); 2) organų masės sumažėjimas; 3) kūno funkcinės gebos sumažėjimas (susilpnėjusi organų funkcija). Senėjimas apibūdinamas kaip pažeidimų ir gijimų tarpusavio sąveika bei pusiausvyra tarp ląstelių replikacijos ir jų žūties siekiant palaikyti organo vientisumą [7, 8, 9]. Jeigu ląstelių žūva daugiau, negu jų susidaro replikacijos būdu, likusioms ląstelėms reikia aktyviau vykdyti organizmo veiklą, kas gali sąlygoti patologinius pakitimus.



1 pav. Su amžiumi susiję organizmo pokyčiai

MacNee W, Rabinovich RA, ir Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *European Respiratory Journal* 44, No. 5 (2014): 1332-1352.

Skiriami keturi pagrindiniai organizmo senėjimą lemiantys veiksniai: laisvieji radikalai, ląstelių replikacija, ląstelių senėjimas bei uždegimas.

Laisvieji radikalai. Pagrindinis laisvųjų radikalų susidarymo šaltinis ląstelės lygmenyje yra oksidacinis fosforilinimas, vykstantis mitochondrijų viduje. Nors mitochondrijų ATP, gaminimas oksidacinio fosforilinimo būdu, yra itin veiksmingas, mažas kiekis elektronų gali ištrūkti iš elektronų pernašos grandinės, per anksti redukuoti deguonį ir taip susiformuoti reaktyviasias deguonies formas (RDF) [10]. Kai ląstelės ir organizmas pasensta, mitochondrijų funkcijos yra linkusios nusilpti – didėja elektronų nutekėjimas, o tai savo ruožtu padidina RDF kiekį. Reaktyviosios deguonies formos yra nestabilios ir gali greitai reaguoti su lipidais, baltymais ir nukleorūgštimis – taip pažeidžiami vidaus organai. Nedidelis kiekis RDF yra reikalingas sėkmingam senėjimui, nes gali skatinti proliferacijos ir išgyvenamumo signalus atsakymas į fiziologinius ir streso signalus [11]. Tačiau tik iki tam tikros ribos, kol jie padidina, bet ne sumažina su amžiumi susijusias pažaidas [12].

Replikacinis senėjimas. Replikacinio senėjimo teorija grindžiama tuo, kad kaskart ląstelėms dalijantis susidaro nevisiškai atkartotos telomeros. Telomeros – tai galinės chromosomų dalys, susidedančios iš 1–5 kb (TTAGGG) pakartojimų, apsaugančių DNR nuo degradacijos ir rekombinacijos, – taip chromosomai suteikiamas stabilumas [13]. Telomeros trumpėja dėl DNR polimerazės nepajėgumo visiškai replikuoti galines linijinės DNR molekulės dalis, kurios yra specializuotos DNR polimerazės, vadinamos telomeraze, replikacinė sritis. Tačiau daugumos žinduolių somatinėse ląstelėse telomerazių raiška nevyksta, o tai lemia nuolatinį telomerų apsauginių sekų netekimą chromosomų galuose. Sutrumpėjusios telomeros yra atspindys ne tik replikacijų skaičiaus, bet ir

daugelio kitų veiksnių: besikaupiančio oksidacinio streso ar lėtinio uždegimo, veikiančio kamienines ląsteles [14].

Ląstelinis senėjimas. Organizmas yra linkęs maksimaliai saugotis visų galimų aplinkos streso sukeltų pažeidimų, todėl ląstelių atsakas į stresą, kaip antai RDF, nukreipiamas ląstelių funkcijoms stabdyti. O jeigu žala patiriama per didelė, kad ląstelė galėtų atsikurti, įvyksta ląstelės žūtis. Ląstelių senėjimo proceso metu patiriamas stresas sutrikdo jų ciklą, o dėl to kinta jų pagrindinis fenotipas [15]. Be to, anksčiau aptartas replikacinis senėjimas, kurio metu tolygiai trumpėja telomerai, taip pat sąlygoja senėjimą [16], o kartu su oksidacinio streso sukeltomis DNR pažaidomis suvaržo ląstelių biologinius procesus – streso sukeltą pirmalaikį senėjimą [17, 18].

Ląstelių senėjimas glaudžiai susijęs su uždegimu. Kitaip nei apoptozinės ląstelės, pasenusios ląstelės išlieka metaboliškai aktyvios ir būna vadinamosios su senatve susijusios sekretinės būklės (angl. *senescence-associated secretory phenotype, SASP*) [19]. Senose ląstelėse nustatomas suaktyvėjęs NF- κ B, pagrindinis uždegimą reguliuojantis transkripcijos faktorius, padidėjęs kiekis įvairių uždegimo citokinų, nulemiančių intensyvesnį uždegimą [20].

Uždegimas. Senstančiame organizme vyksta mažo laipsnio (angl. *low-grade*) sisteminio uždegimo procesas, kurį rodo padidėjęs kiekis cirkuliuojančių uždegimo citokinų: IL-1 β , IL-6, IL-8 ir TNF- α , galinčių lemti kai kuriuos su amžiumi susijusius sutrikimus [21, 22]. Tai patvirtina senatvinio uždegimo hipotezę [23] – jis įvardijamas pagrindiniu biologiniu veiksmu, atsakingu už sunkesnę ligos pradžią vyresnio amžiaus pacientams [24]. Senatvinis uždegimas gali pasireikšti dėl daugelio veiksnių: nusilpusios imuninės sistemos negebėjimo tinkamai pašalinti patogeną ar netinkamai funkcionuojančią ląstelę, padidėjusio uždegimo transkripcijos faktoriaus NF- κ B aktyvumo ar sustiprėjusio autolizės atsako [25].

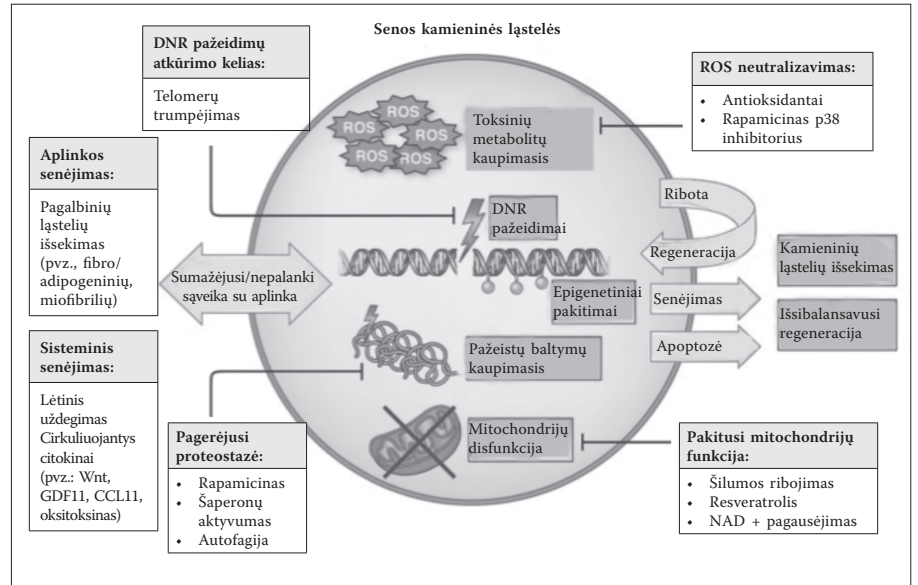
Kiti su senėjimu susiję procesai yra šie: 1) kamieninių ląstelių išsekimas dėl pasikartojančių su amžiumi susijusių pažeidimų, kurie sumažina audinio atsikūrimo galimybes, 2) pakitęs maistinių medžiagų kiekis, 3) pakitę anabolizmo signaliniai keliai, dažniausiai apimantys insulino ar insulino šeimos augimo hormonų [26].

MOLEKULINIS WNT SIGNALINIS KELIAS SENĖJIMO PROCESU

Dauguma organų (pvz.: oda, kraujas, žarnynas) yra sudaryti iš neilgaamžių ląstelių, todėl jos turi nuolat atsinaujinti [37, 38]. Nustatyta, kad, vykstant senėjimo procesui, organizme sumažėja Klotho (β gliukoronidazės) baltymo kiekis [44]. Klotho – tai Wnt išskiriamas antagonistas, gebantis jungtis su Wnt 1, 3, 4 ir 5a. Kai šio antagonisto nėra, nustatomas didesnis Wnt signalinio kelio aktyvumas, kuris lemia audiniui priklausančių kamieninių ląstelių ankstyvos senatvės fenotipo būseną, sąlygojančią silpną regeneraciją ir kamieninių ląstelių išsekimą [45].

Senėjimas nulemia šių organų nepakankamą homeostazės vykdymą, manoma, kad somatinių kamieninių ląstelių senėjimas yra viena pagrindinių to priežasčių senstant ar sergant vyresniame amžiuje pasireiškiančiomis ligomis. Hemopoetinių kamieninių ląstelių (HKL) senėjimas yra susijęs su sutrikusia kraujodara vyresniame amžiuje [39, 40, 41, 42]. Nepaisant atliekamų mokslinių tyrimų, kuriais vertinami HKL sutrikimai senstant, molekulinis šio proceso mechanizmas iki šiol nėra aiškus (2 pav.). Tai trukdo atrasti racionalius būdus, galinčius padėti stabdyti kamieninių ląstelių senėjimą. Florian su kolegomis [43] nustatė ryšį tarp kanoninio ir nekanoninio Wnt signalinio kelio gyvūnų senėjimo modelyje. Buvo atrastas netikėtas perėjimas iš kanoninio į nekanoninį Wnt signalinio kelio dominavimą dėl padidėjusios Wnt 5a ligando raiškos, o tai sukelia kamieninių ląstelių senėjimą. Veikiant jaunas HKL ląsteles Wnt 5a ligandu, buvo sukeltas su amžiumi susijęs kamieninių ląstelių nepoliškumas ir sumažėjęs regeneracinis pajėgumas. Atvirkščiai, Wnt 5a ligando nepakankamumas sulėtino HKL senėjimą, o sumažinus kamieninių ląstelių gebą pačioms ekspresuoti Wnt 5a ligandus sąlygojo funkcinių šių ląstelių atjaunėjimą [43].

Įvairių mokslinių tyrimų duomenimis, be kamieninių ląstelių išsekimo, suaktyvėjęs Wnt signalinis kelias lemia fibroblastų [46], timocitų [47], endotelinų ląstelių [48] bei kraujodaros ląstelių [49] senėjimą ir disfunkciją. Manoma, kad senėjimas gali pasireikšti ir dėl Wnt sukeliama ląstelės atsako į tariamą DNR pažeidimą. Intensyvesnis Wnt signalinis kelias palaikomas DNR pažeidimų veiksmu, aktyvančiu atitinkamų genų raišką, tiesiogiai lemiančią ląstelinį senėjimą [50, 51, 52]. Mokslininkai mano, kad aktyvus kanoninis Wnt signalinis kelias sukelia tumoro baltymo p53 kaupimąsi [46, 48], o nuo ciklino priklausomas kinazių inhibitorius 1 (p23), kuris yra p53 baltymo geno taikiny, tiesiogiai sukelia ląstelinį senėjimą [53].



2 pav. Bendrieji keliai, prisidedantys prie kamieninių ląstelių praradimo arba jų disfunkcijos senstant

Oh J, Lee YD, ir Wagers AJ. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nature medicine* 20, No. 8 (2014): 870-880.

SENĖJIMAS IR LĒTINĖS KVĖPAVIMO TAKŲ LIGOS

Visi senėjimą sukeliantys veiksniai dalyvauja lėtinų plaučių ligų, kaip antai lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) bei astmos, patogenezėje ir gali skatinti jų vystymąsi. Pagrindiniai sunkinantys ligos eigą veiksniai yra sumažėjusios plaučių audinių regeneracinės galimybės senstant, o tai lemia plaučių funkcijos silpnėjimą. Tyrimai su gyvūnų pirmalaikio senėjimo modeliu parodė struktūrinius pokyčius plaučių ir skeleto raumenų audiniuose, kurie priminė pokyčius, matomus plaučiuose sergant LOPL [27]. Buvo pasiūlyta, kad organų (pvz., plaučių) funkcinių galimybių sumažėjimas yra senėjimo sąlyga dėl molekulinų ir ląstelinų pažeidimų kaupimosi, kai pusiausvyra tarp ląstelių žūties ir ląstelių replikacijos (regeneracijos) yra paveikiama „vidinio biologinio laikrodžio“, kuris reguliuoja ląstelių dalijimosi skaičių.

Sergant lėtinėmis plaučių ligomis, nustatoma mitochondrijų disfunkcija raumeniniame audinyje, dėl to padidėja reaktyvių deguonies formų kiekis, lemiantis oksidacinius mitochondrijų DNR pažeidimus [28, 29]. Oksida-

cinis stresas gali skatinti telomerų trumpėjimą, kuris pastebimesnis tiriant rūkančių arba metusių rūkyti asmenų molekulinis mechanizmas, lyginant su nerūkančiais, taip įrodant rūkymo sukiamą žalą plaučiams. Eksperimentiškai nustatyta, kad ligonių kraujyje cirkuliuojantys leukocitai turi pastebimai trumpesnes telomeras, lyginant su sveikais žmonėmis [30]. Šie veiksniai gali padidinti plaučių uždegimo riziką [31], nes telomerų trumpėjimas lemia ląstelinį senėjimą, o to pasekmė – uždegimas [32]. Sergant lėtinėmis plaučių ligomis, padidėjęs senėjimo žymenų kiekis aptinkamas II tipo epitelinėse ląstelėse bei fibroblastuose tiriant plaučius su emfizema [31, 33]. Epitelinių ir endotelinų ląstelių apoptozė įvyksta emfizemoje [34, 35], o tai sukelia ląstelių kiekio mažėjimą alveolių sienelėse. Ląstelinis senėjimas lemia mažesnę ląstelių proliferaciją, todėl sutrinka apoptavusių ląstelių pakeitimas sveikomis, o pasenusios ląstelės rodo NF- κ B suaktyvėjimą ir nuolat išskiria uždegimo citokinus, kurie intensyvina uždegimą [36].

Kita svarbi lėtinų ligų vystymosi priežastis – bendras imuniteto, tiek įgyto, tiek įgimto, senėjimas [54, 55]. Imuniteto senėjimo pasekmė –

padidėjęs jautrumas virusinėms bei bakterinėms infekcijoms dėl sutrikusios imuninių ląstelių funkcijos. Sensitizacija sumažėja ir organizmo imuninis atsakas į vakcinas. Vyresnio amžiaus astma sergančių asmenų imunitetas susilpnėja, o tai gali sąlygoti infekcijų vystymąsi ir taip sunkinti ligos eigą bei kontrolę [56].

APIBENDRINIMAS

Organizmo senėjimas yra vienas svarbiausių rizikos veiksnių, sąlygojančių lėtinių ligų vystymąsi ir progresavimą. Senėjimo procese dalyvaujantys molekuliniai mechanizmai, kaip antai aktyvių deguonies formų formavimas ar telomerų trumpėjimas, paveikia visas ląsteles – taip skatinamas tolesnis visų audinių senėjimas. Kamieninių ląstelių, iš kurių išsivysto kraujo granulocitai, senėjimas, gali dalyvauti lėtinių kvėpavimo takų ligų patogenezėje, nes juose nustatomas suaktyvėjęs nekanozinis Wnt signalinis kelias, sukeliantis kvėpavimo takų remodeliavimąsi.

LITERATŪRA

- Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437–447.3 Dillin A, Gottschling DE, Nystrom T. The good and the bad of being connected: the integrons of aging. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 26: 107–112.
- Dillin A, Gottschling DE, Nystrom T. The good and the bad of being connected: the integrons of aging. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 26: 107–112.
- De Grey ADNJ. Life span extension research and public debate: societal considerations. *Studies Ethics Law Technol* 2007; 1.
- Spence AP, ed. *Biology of Human Aging*. 2nd Edn. Englewood Cliffs, Prentice Hall, 1995.
- Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet* 2007; 3: e220.
- Dodds C. Physiology of ageing. *Anaesth Intensive Care Med* 2006; 7: 456–458.
- Tuder RM, Yoshida T, Fijalkowka I, et al. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 673–679.
- Gems D, Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 621–644.
- Vijg J, Campisi J. Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature* 2008; 454: 1065–1071.
- Liu Y, Fiskum G, Schubert D. Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *J Neurochem* 2002; 80: 780–787.
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell* 2012; 48: 158–167.
- Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 127: 1–27.
- Chan SR, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 109–121.
- Saretzki G, Von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 24–29.
- Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, et al. The essence of senescence. *Genes Dev* 2010; 24: 2463–2479.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349–352.
- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005; 120: 497–512.
- Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007; 130: 223–233.
- Campisi J. Senescent cells, tumour suppression, organismal aging: good citizens, bad neighbours. *Cell* 2005; 120: 513–522.
- Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr Biol* 1999; 9: 939–945.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244–254.
- Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 131–136.

MOLECULAR MECHANISMS OF AGEING AND THE IMPACT FOR RESPIRATORY DISEASES

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS, SIMONA LAVINSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY,
LITHUANIAN UNIVERSITY HEALTH SCIENCES

Keywords: ageing, chronic inflammation lung diseases, stem cells, Wnt.

Summary. Ageing is characterized by a progressive degeneration of the tissues that has a negative impact on the structure and function of vital organs. The respiratory system undergoes various anatomical, physiological and immunological changes with age, demonstrating loss of lung parenchyma, decrease of respiratory muscle strength, increase of the alveolar dead space, the airways receptors undergo functional changes and altered expression of inflammatory cells. Despite the fact, that phenotypic changes of ageing is well known, molecular mechanism of these processes are not completely clear, therefore it become a very important investigating object nowadays.

- De Martinis M, Francheschi C, Monti D, et al. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2005; 579: 2035–2039.
- Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 14–20.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 2012; 4: 166–175.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science* 2010; 328: 321–326.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
- Puente-Maestu L, Perez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal transition pore kinetics and cytochrome c release in muscle mitochondria of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 746–750.
- Puente-Maestu L, Perez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2009; 33: 1045–1052.
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–624.
- Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence exacerbates pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 80: 59–70.
- Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Med* 2011; 184: 1358–1366.
- Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz A, et al. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 681–688.
- Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 2004; 125: 626–632.
- Kawahara Y, Tuder RM, Cool CD, et al. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 737–744.
- Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr Biol* 1999; 9: 939–945.
- Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL. The biology of hematopoietic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 11, 35–71 (1995).
- Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 100, 143–155 (2000).
- Rossi DJ, et al. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 9194–9199 (2005).
- Rossi DJ, Jamieson CH, et al. Stem cells and the pathways to aging and cancer. *Cell* 132, 681–696 (2008).
- Geiger H, et al. The aging of lympho-hematopoietic stem cells. *Nature Immunol*. 3, 329–333 (2002).

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 56) redakcijoje.