

Poster P.18.120

DISSECTING CELL SENESCENCE PROGRAMS IN THE HEMATOPOIETIC COMPARTMENT

Di Micco R.*

SR-TIGET ~ Milan ~ Italy

Cellular senescence is a physiologic stress response program elicited, by DNA damage accumulation and the expression of activated oncogenes. Senescence is characterized by proliferation arrest and by the activation of a senescence-associated secretory phenotype characterized by factors linked to inflammation, proliferation, and modulation of the extracellular matrix, collectively named as SASP. Senescence contributes to tumor suppression and tissue repair. However, accumulation of senescent cells leads to aging and chronic inflammatory pathologies. Despite the well-characterized role of senescence programs in differentiated fibroblasts or epithelial cells, many fundamental aspects of senescence in stem cell physiology remain poorly elucidated. Hematopoietic Stem Cells (HSCs) serve as a lifelong reservoir for mature blood cells. Importantly, the capacity of HSCs to constantly replenish the hematopoietic compartment upon stressors requires active mechanisms that ensure a careful balance between HSC self-renewal potential and differentiation outputs. We dissected the molecular determinants of HSCs response to several senescence-inducing stimuli, including DNA Double Strand Breaks (DSBs) and activated oncogenes. We studied the transcriptional impact of senescence stressors in an unbiased manner and interrogated individual cells within the heterogeneous hematopoietic stem/progenitor population. We also deciphered the complex network of inflammatory SASP by protein arrays and identified potential cytokines/chemokines responsible to transmit senescence signals to neighboring cells in a paracrine fashion. Finally, our mechanistic studies led to the identification of novel therapeutic targets that, when inhibited, counteracted potential detrimental effects of cellular senescence on HSCs functionality and during hematopoietic reconstitution.

La senescenza cellulare è un programma di risposta allo stress suscitato dall'accumulo di danno al DNA ed espressione di oncogeni attivati. Cellule senescenti sono caratterizzate dall'arresto della proliferazione e dall'attivazione di un fenotipo secretorio caratterizzato da fattori legati all'infiammazione e alla modulazione della matrice extracellulare, chiamati SASP. La senescenza contribuisce alla soppressione del tumore e alla riparazione dei tessuti. Però, l'accumulo di cellule senescenti porta all'invecchiamento e a patologie infiammatorie croniche. Nonostante il ruolo ben caratterizzato dei programmi di senescenza in fibroblasti o cellule epiteliali, molti aspetti fondamentali della senescenza nell'ambito ematopoietico rimangono da chiarire. Le cellule staminali ematopoietiche (HSC) servono come reservoir delle cellule mature del sangue. Il nostro team studia i meccanismi molecolari della risposta dell'HSC a diversi stimoli che inducono la senescenza, incluso il danno al DNA indotto da nucleasi artificiali per approcci di terapia genica e oncogeni attivati. Utilizzando tecnologie avanzate di trascrittomica, ingegneria genetica e modelli umanizzati di trapianto stiamo identificando nuovi bersagli terapeutici che, se inibiti, possano contrastare i potenziali effetti dannosi della senescenza cellulare sulla funzionalità delle staminali durante la ricostituzione ematopoietica.

Schirotti, Conti et al. Cell Stem Cell 2019

Gnani et al. Aging Cell 2019

Conti and Di Micco Genome Medicine 2018

Malattie delle linee cellulari immuno-ematologiche

Coordinator: Raffaella Di Micco

Telethon Project (nr):

TGT16E05

Disease Name:

Diseases of immune-hematological lineage

Keywords:

senescence, stem cells, advanced therapies