

## Poster P.18.124

### GENOMIC MECHANISMS OF HUMAN GRANULOPOIESIS: IMPLICATIONS FOR BONE MARROW RECONSTITUTION AFTER GENE THERAPY

Montaldo E.<sup>[1]</sup>, Bianchessi V.<sup>[1]</sup>, Lusito E.<sup>[1]</sup>, Scala S.<sup>[1]</sup>, Basso--Ricci L.<sup>[1]</sup>, Cantaffa C.<sup>[1]</sup>, Barresi S.<sup>[1]</sup>, Barbiera G.<sup>[1]</sup>, Xue E.<sup>[2]</sup>, Messina C.<sup>[2]</sup>, Lazzari L.<sup>[2]</sup>, Tassara M.<sup>[2]</sup>, Milani R.<sup>[2]</sup>, Malabarba L.<sup>[2]</sup>, Gattillo S.<sup>[2]</sup>, Santoleri L.<sup>[2]</sup>, Tresoldi C.<sup>[2]</sup>, Belfiori G.<sup>[2]</sup>, Crippa S.<sup>[2]</sup>, Falconi M.<sup>[2]</sup>, Naldini L.<sup>[1]</sup>, Ciceri F.<sup>[1]</sup>, Aiuti A.<sup>[1]</sup>, Ostuni R.\*<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific Institute ~ Milan ~ Italy,

<sup>[2]</sup>IRCCS San Raffaele Scientific Institute ~ Milan ~ Italy

Rapid regeneration of monocytes and neutrophils upon conditioning is critical for the efficacy and safety of hematopoietic stem cell (HSC) transplantation for haematological diseases. Myelopoiesis is a dynamic process whereby stress signals, such as inflammatory cytokines, can stimulate the production in the bone marrow and release in the blood of immune effector cells. During hematopoietic stress, developing granulocytes are often released prematurely from the bone marrow, leading to the co-existence in circulation of distinct populations of terminally differentiated and immature neutrophils with poorly defined properties. We dissected the immunophenotypic and transcriptional alterations of circulating neutrophils and monocytes in humans undergoing diverse types of hematopoietic stress. We identified commonalities and differences in the cellular and molecular programs of circulating myeloid cells elicited during acute G-CSF exposure, hematopoietic stem cells (HSC) transplantation, as well as during pancreatic cancer. We show that a common output of these types of hematopoietic stress in humans is the elicitation of a heterogeneous population of immature and mature low-density neutrophils (LDN), which comprises a substantial fraction of early unilineage neutrophil precursors with proliferative capacity. Bulk and single-cell transcriptomics revealed critical determinants of neutrophil heterogeneity in the blood. These data should assist in the identification of circulating markers and therapeutic targets associated to stressed hematopoiesis in human disease.

La rapida rigenerazione di neutrofili e monociti dopo condizionamento è essenziale per l'efficacia e la sicurezza del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE). La produzione di queste cellule, o mielopoiesi, è un processo dinamico in cui segnali di stress, quali le citochine infiammatorie, stimolano la proliferazione di precursori nel midollo osseo e il rilascio in circolazione di cellule effettrici dell'immunità innata. In queste condizioni i granulociti sono spesso rilasciati prematuramente e ciò porta alla coesistenza in circolazione di popolazioni distinte di neutrofili con stati di maturazione diversi e le cui proprietà sono poco caratterizzate. In questo studio abbiamo analizzato le alterazioni immunofenotipiche e trascrizionali dei neutrofili e monociti del sangue in pazienti con ematopoiesi stressata, indotta da trattamento acuto con G-CSF, da trapianto di CSE o da tumore del pancreas. Un elemento comune a queste condizioni è il rilascio in circolazione di una popolazione eterogenea di neutrofili a bassa densità (low-density neutrophils, LDN), la quale comprende anche precursori unipotenti con capacità proliferativa. Le nostre analisi del trascrittoma, anche su singola cellula, hanno identificato elementi chiave dell'eterogeneità dei neutrofili del sangue. Questi dati rappresentano un'utile risorsa per l'identificazione di marcatori circolanti e bersagli terapeutici associati a ematopoiesi di emergenza nell'uomo.

Heterogeneity of neutrophils. Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Nat Rev Immunol. 2019 Apr;19(4):255-265.

Terapie genica con CSE, Trapianto di CSE

Coordinator: Renato Ostuni  
Starting year: 2016

**Telethon Project (nr):**

TGT16F04

**Disease Name:**

HSC Gene Therapy, HSC Transplantation

**Keywords:**

Haematopoietic stem cell transplantation, innate immunity, HSC gene therapy