

Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi"

Al Direttore del Dipartimento
Chiar.mo Prof. Giuseppe Navarra

Messina, 20 luglio 2023

La sottoscritta Germana Lentini, nata a Messina prov. (ME) in data 16/11/1990, residente in Messina Prov. (ME) in viale Principe Umberto n.61/D CAP 98122, titolare dell'assegno biennale di ricerca di cui al D.R. 2572/2019 prot. n. 0116199 del 21/11/2019 e rinnovato per un anno con successivo D.R. n. 2032/2022 e contratto rep. n. 1344/2022, dal titolo "Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili in risposta a patogeni batterici" in scadenza il 9 agosto 2023, chiede con la presente il rinnovo per **un ulteriore anno** del suddetto assegno di ricerca.

L'attività, svolta nell'ambito del settore scientifico-disciplinare MED/07 sotto la responsabilità scientifica della Prof.ssa Beninati Concetta, è documentata da importanti pubblicazioni accettate da riviste internazionali. I risultati hanno riguardato non solo la patogenesi delle infezioni batteriche, ma potenziali applicazioni terapeutiche, soprattutto nel campo della cura di infezione da parte di agenti resistenti agli antibiotici.

Per portare a frutto i risultati raggiunti e in particolare per l'ampiamiento e il trasferimento di questi risultati a livello clinico, mi permetto di richiedere **il rinnovo dell'assegno per il prossimo anno (agosto 2023-agosto 2024)**.

A tal fine accludo una relazione dettagliata dell'attività svolta (All.1), il progetto di ricerca da svolgersi nel periodo per il quale si richiede il rinnovo (All.2) e il parere in merito del responsabile del progetto, Prof.ssa Concetta Beninati (All. 3).

RingraziandoLa anticipatamente di quanto potrà fare in merito, Le porgo i più cordiali e deferenti saluti

Germana Lentini



Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi"

Assegno di ricerca
Conferito alla Dott.ssa Germana Lentini

All. 1
Relazione sull'attività svolta nell'anno 2022-2023

Titolo del progetto di ricerca:

**Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili
in risposta a patogeni batterici**

Responsabile scientifica e tutor: Prof.ssa Concetta Beninati
SSD MED/07

La presente relazione riassume l'attività di ricerca condotta dalla Dott.ssa Germana Lentini nell'ambito dell'assegno di ricerca (D.R. 2572/2019 prot. n. 0116199 del 21/11/2019 e successivo D.R. n. 2032/2022 con contratto rep. n. 1344/2022, fruito presso il Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", dal titolo "Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili in risposta a patogeni batterici" nel periodo compreso tra il luglio 2020 ed luglio 2023. L'attività, svolta sotto la responsabilità scientifica della Prof.ssa Beninati Concetta, si è rivelata particolarmente produttiva e ha portato a risultati scientifici di rilevante interesse, non solo in termini di una migliore comprensione della patogenesi delle infezioni batteriche, ma anche di spunti utile per applicazioni terapeutiche, soprattutto nel campo della cura di infezione da parte di agenti resistenti agli antibiotici, virus e tumori, come dimostra la recente pubblicazione "Caspase-8 inhibition improves the outcome of bacterial infections in mice by promoting neutrophil activation" su Cell Reports Medicine (Impact factor. 17): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37390829/>,

In particolare in quest'ultimo anno sono stati compresi I meccanismi molecolari che portano alla comprensione di come l'impiego di inibitori selletivi della caspasi 8, possano essere sconfitte le infezioni batteriche da batteri gram positivi. Questo enzima è al centro di vari tipi di morte cellulare programmata che caratterizzano le risposte dell'ospite nella difese contro le infezioni. Diverse considerazioni fanno ben sperare che questa strategia sia anche applicabile alla lotta nei confronti dei tumori e delle infezioni virali. E proprio l'applicazione di queste osservazioni alla lotta contro le infezioni virali e I tumori sono alla base della richiesta del rinnovo di tale assegno di ricercar

Articoli pubblicati in questo triennio:

1. Role of Endosomal TLRs in Staphylococcus aureus Infection.- Lentini G, Famà A, De Gaetano GV, Galbo R, Coppolino F, Venza M, Teti G, Beninati C.- J Immunol. 2021 Sep 1;207(5):1448-1455. doi: 10.4049/jimmunol.2100389.
2. Caspase-8 inhibition improves the outcome of bacterial infections in mice by promoting neutrophil activation; Lentini G. et al. Cell Rep Med; doi: 2023 Ju18;4(7):101098.10.1016/j.xcrm.2023.101098.
3. Antimicrobial Resistance: Two-Component Regulatory Systems and Multidrug Efflux Pumps; Giuseppe Valerio De Gaetano ¹, Germana Lentini ¹, Agata Famà ¹, Francesco Coppolino ², Concetta Beninati; Antibiotic (Basel); 2023 May 26;12(6):965.doi: 10.3390/antibiotics12060965.
4. In vivo Role of Two-Component Regulatory System in models of Urinary tract infections. De Gaetano GV, Lentini G, Famà A, Coppolino F, Beninati C..Pathogens. 2023 Jan 10;12(1):119. doi: 10.3390/pathogens12010119.
5. CodY is a global transcriptional regulator Required for virulence in group B .Streptococcus. Pellegrini A, Lentini G, et al; Front Microbiol. 2022 Apr 28;13:881549. 10.3389/fmicb.2022.881549.PMID: 35572655.
6. Streptococcus pneumoniae binds collagens and c1q via SSURE repeats of the pfbB adhesin. De Gaetano GV, Coppolino F, Lentini G, Famà A, Cullotta C, Raffaele I, Motta C, Teti G, Speciale P, Pietrocola G, Beninati C.Mol Microbiol. 2022 Jun;117(6):1479-1492. doi: 10.1111/mmi.14920. Epub 2022 May 30.PMID: 35570359 Free PMC article.

7. Neutrophils discriminate live from dead bacteria by integrating signals initiated by Fprs and TLRs.-**Lentini G**, De Gaetano GV, Famà A, Galbo R, Coppolino F, Mancuso G, Teti G, Beninati C.. EMBO J. 2022 Mar 1;41(5):e109386. doi: 10.15252/emj.2021109386.
8. Invasion and trafficking of hypervirulent group B streptococci in polarized enterocytes. De Gaetano GV, **Lentini G**, Galbo R, Coppolino F, Famà A, Teti G, Beninati C. PLoS One. 2021 Jun 15;16(6):e0253242. doi: 10.1371/journal.pone.0253242.
9. ROS as Regulators of Cellular Processes in Melanoma.. Venza I, Venza M, Visalli M, **Lentini G**, Teti D, d'Alcontres FS.. Oxid Med Cell Longev. 2021 Oct 23;2021:1208690. doi: 10.1155/2021/1208690.
10. Characterization of an immunogenic cellulase secreted by Cryptococcus pathogens. Midiri A, Mancuso G, **Lentini G**, Famà A, Galbo R, Zummo S, Giardina M, De Gaetano GV, Teti G, Beninati C, Biondo C. Med Mycol. 2020 Nov 10;58(8):1138-1148. doi: 10.1093/mmy/myaa012.
11. Lysine Residues in the MK-Rich Region Are Not Required for Binding of the PbsP Protein From Group B Streptococci to Plasminogen. Coppolino F, Romeo L, Pietrocola G, **Lentini G**, De Gaetano GV, Teti G, Galbo R, Beninati C. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Sep 8;11:679792. doi: 10.3389/fcimb.2021.679792.

RELAZIONE.

I risultati ottenuti in quest'ultimo anno e qui riportati suggeriscono che la caspasi-8 sopprime un programma pro-infiammatorio che viene attivato spontaneamente nei neutrofili. Questo meccanismo dipende da RIPK3 ed è sostenuto dalla produzione della citochina IFN- γ .

Si è potuto osservare che somministrando un inibitore della caspasi-8 questo è sufficiente a indurre la produzione di citochine pro-infiammatorie in assenza di altri stimoli esterni.

In un modello sperimentale di infezione intraperitoneale, l'inoculazione dell'inibitore, ha indotto un marcato reclutamento di neutrofili e l'espansione della produzione di differenti citochine e chemochine note per essere potenzialmente rilasciate dai neutrofili durante la fase di attivazione.

L'attivazione delle citochine indotte includeva diversi membri della famiglia delle chemochine come Cxcl, CCL2, IL-17, TIMP-1 e IL-1 β , mentre le risposte TNF- α /IL-12 erano meno pronunciate. Inoltre, è stato scoperto che i neutrofili rappresentano la maggior parte delle cellule produttrici di IL-1 β e sono necessari per l'aumento delle citochine negli essudati peritoneali indotti da IETD, come dimostrato rispettivamente da esperimenti di immunofluorescenza e di deplezione dei neutrofili in vivo. Durante questo studio è stato utilizzato l'inibitore della caspasi-8 z-IETD-fmk, che è stato selezionato in base alle preferenze di substrato riferite per questo enzima. Sono stati inoltre utilizzati inibitori basati su mk, come l'inibitore della caspasi-1 z-YVAD-fmk e l'inibitore della pan-caspasi z-VAD-fmk. Nelle condizioni che abbiamo utilizzato, i cambiamenti pro-infiammatori indotti da z-IETD-fmk erano dovuti all'inibizione specifica della caspasi-8 poiché erano completamente assenti negli animali privi di caspasi-8. Inoltre, questi effetti dipendevano dall'attività chinasi di RIPK1 e RIPK3, che sono entrambi substrati della caspasi-8 ma non di altre caspasi. In particolare, sebbene completamente dipendenti dalla presenza di RIPK3, tali meccanismi erano indipendenti da MLKL, l'esecutore essenziale della necroptosi, e si verificavano in assenza di altre forme di morte cellulare. Fino a poco tempo fa, si presumeva che l'attivazione della via RIPK1/3 portasse invariabilmente alla necroptosi e che questa forma di morte cellulare

programmata fosse interamente responsabile degli eventi infiammatori scatenati dall'inibizione della caspasi-8.

Tuttavia, è diventato sempre più chiaro che le RIPK1/3 sono coinvolte in diverse risposte infiammatorie che si verificano in assenza di necroptosi.

I dati realizzati in quest'anno sottolineano l'importanza di colpire selettivamente la caspasi-8 nelle strategie anti-infettive volte a potenziare le difese dell'ospite.

Dott.ssa Germana Lentini

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Germana', written in a cursive style.

Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi"

ASSEGNO BIENNALE DI RICERCA
Conferito alla Dott.ssa Germana Lentini

Richiesta di rinnovo: All. 3
Parere del tutor e responsabile scientifico
Prof.ssa Concetta Beninati

Al Direttore del Dipartimento Prof. Giuseppe Navarra

La sottoscritta Concetta Beninati, professore di Microbiologia e Microbiologia Clinica (SSD07) presso questo Dipartimento, responsabile del progetto dal titolo "Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili in risposta a patogeni batterici" per il quale è stato ottenuto l'assegno di ricerca di cui in epigrafe (D.R. 2572/2019 prot. n. 0116199 del 21/11/2019 e successivo D.R. n. 2032/2022 con contratto rep. n. 1344/2022) esprime con la presente parere assolutamente favorevole per il rinnovo dell'assegno per un ulteriore anno dell'assegno.

La sottoscritta fa presente a tal proposito che l'attività svolta durante la fruizione dell'assegno è stata straordinariamente produttiva di risultati rilevanti nell'ambito del settore scientifico disciplinare, come si evince dalla relazione della Dott.ssa Lentini. La qualità del lavoro svolto è documentata dalla pubblicazione molte riviste internazionali di assoluto valore, tra cui il prestigiosissimo EMBO Journal (IF 14 e Cell Reports Medicine IF 17) Il lavoro fin qui svolto apre nuove prospettive di lavoro che andrebbero, a parere della scrivente, assolutamente perseguite in quanto suscettibili di portare a risultati importanti nelle strategie di stimolazione delle difese dell'ospite per la terapia delle infezioni refrattarie ai trattamenti convenzionali.

Per questi motivi ritengo che la Dott.ssa Lentini meriti pienamente il rinnovo per un ulteriore anno dell'assegno.

In fede

Prof.ssa Concetta Beninati

