Firmato digitalmente da
Giuseppe Navarra
CN = Giuseppe Navarra
C = IT

Università degli Studi di Messina
DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO E DELL'ETÀ EVOLUTIVA "GAETANO BARRESI"

IL DIRETTORE

VISTO lo Statuto dell'Ateneo emanato con D.R. n. 1244 del 14.05.2012 (pubblicato sulla G.U. – Serie Generale n.116 del 19.05.2012) e modificato con D.R. n. 3429 del 30.12.2014 (pubblicato sulla G.U. – Serie Generale n. 8 del 12.01.2015);

VISTA la Legge n. 240 del 30.12.2010 ed in particolare l'art. 22, che tratta le modalità di conferimento di assegni per lo svolgimento di attività di ricerca da parte dell'Università;

VISTO il Regolamento d'Ateneo per il conferimento di Assegni per lo svolgimento di attività di Ricerca come modificato con D.R. n. 81 del 16.01.2020;

VISTO il D.R. 2572/2019 prot. n. 116199 del 21/11/2019, con cui è stata indetta la Procedura selettiva di valutazione comparativa per titoli ed esami per il conferimento di n. 21 assegni di tipo A per lo svolgimento di attività di ricerca;

CONSIDERATO che la Dott.ssa Germana Lentini è risultata vincitrice di uno dei suddetti Assegni di Ricerca biennali di tipo A, del titolo "Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili in risposta a patogeni batterici";

CONSIDERATO che il suddetto Assegno di Ricerca di tipo A di cui è titolare la Dott.ssa Germana Lentini è già stato rinnovato per un periodo di mesi 12 con D.R. n. 2032/2022 e contratto rep. n. 1344/2022;

VISTO l'art. 11 del Regolamento d'Ateneo per il conferimento di Assegni per lo svolgimento di attività di Ricerca come modificato con D.R. n. 81 del 16.01.2020, che prevede che "*Nei limiti delle risorse disponibili a bilancio, il Senato Accademico propone al Consiglio di Amministrazione la determinazione del numero degli assegni rinnovabili per ciascuna area nel rispetto delle somme a ciò destinate dal bilancio dell'Ateneo. La richiesta di rinnovo deve essere presentata dall'assegnista al Direttore del Dipartimento presso il quale svolge la sua attività. La richiesta deve evidenziare l'attività che si intende sviluppare nel nuovo periodo e deve essere corredata da una relazione finale sull'attività svolta, deve inoltre essere accompagnata da un giudizio complessivo del docente responsabile che dichiari l'assolvimento degli impegni previsti, il conseguimento degli obiettivi prefissati e l'interesse al proseguimento della ricerca.*
Il Dipartimento valuta la richiesta di rinnovo e, in caso di approvazione, entro due mesi dalla data di scadenza del contratto, la trasmette al Senato Accademico, che provvede alla valutazione del progetto di rinnovo secondo le procedure previste ai fini dell'attribuzione degli assegni di nuova attivazione. I rinnovi sono stabiliti dal Senato Accademico, in modo distinto per ciascuna area, nel limite delle risorse messe a disposizione. Il rinnovo è disposto con decreto rettorale";

CONSIDERATO che il contratto della Dott.ssa Germana Lentini scadrà in data 9 agosto 2023;

Università
degli Studi di
Messina
DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA
DELL'ADULTO E DELL'ETÀ EVOLUTIVA
"GAETANO BARRESI"

VISTA la richiesta prot. n. 97010 del 20/07/2023 della Dott.ssa Germana Lentini, con la quale Chiede il rinnovo per ulteriori 12 mesi dell'assegno di ricerca di tipo A al titolo "Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili in risposta a patogeni batterici", di cui la stessa è titolare;

CONSIDERATO che la suddetta richiesta è corredata dalla relazione sull'attività svolta dall'assegnista di ricerca, dal progetto di ricerca da svolgersi nel periodo per il quale si richiede il rinnovo e dal parere in merito del responsabile del progetto, Prof.ssa Concetta Beninati;

RITENUTO opportuno, al fine di garantire la continuità dell'attività di ricerca svolta dalla Dott.ssa Germana Lentini, e visto il giudizio della Prof.ssa Beninati, che ritiene 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*", proporre agli Organi Collegiali di Ateneo il rinnovo del suddetto Assegno di Ricerca di tipo A come su descritto;

CONSIDERATO che in atto non è prevista la convocazione di un Consiglio di Dipartimento;

VISTO l'art. 7 comma 12 lettera i) del Regolamento del Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", che autorizza il Direttore ad adottare, in casi straordinari di necessità e d'urgenza, i provvedimenti indifferibili per il buon funzionamento del Dipartimento, salvo ratifica del Consiglio;

DECRETA

Di proporre agli Organi Collegiali di Ateneo il rinnovo per un periodo di 12 mesi, dell'Assegno di Ricerca di tipo A dal titolo "Produzione di citochine e chemochine da parte di neutrofili in risposta a patogeni batterici", di cui è titolare la Dott.ssa Germana Lentini.

Il presente decreto sarà portato a ratifica alla prossima seduta del Consiglio di Dipartimento.

Il Direttore
Prof. Giuseppe Navarra

Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" - Via Consolare Valeria n. 1 – 98125 Messina
Segreteria Amministrativa (2° piano, pad. F). Tel. 090 221 2658 – 090 221 2252
e-mail: dipartimento.patologiaumanadetev@unime.it - Pec: dipartimento.patologiaumanadetev@pec.unime.it

Prot. n. 0097010 del 20/07/2023 - [UOR: DIP-104 - Classif. III/12]

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

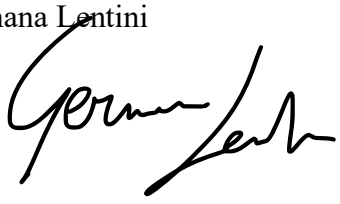
Al Direttore del Dipartimento
Chiar.mo Prof. Giuseppe Navarra

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 d**el 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 t l'ampiamento 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



Prot. n. 0097010 del 20/07/2023 - [UOR: DIP-104 - Classif. III/12]

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 sonosono 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, Speziale 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/embj.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-b.

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-1b, mentre le risposte TNF-a/IL-12 erano meno pronunciate. Inoltre, è stato scoperto che i neutrofili rappresentano la maggior parte delle cellule produttrici di IL-1b 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 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 chinasica 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



Prot. n. 0097010 del 20/07/2023 - [UOR: DIP-104 - Classif. III/12]

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

