

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI**

Tutor: Prof.ssa Mariarosaria Bucci

Co-tutor: Prof. Giuseppe Cirino

TITOLO DEL PROGETTO: La meta-infiammazione come fattore chiave nell'insufficienza multiorgano: ruolo della persulfidazione

Descrizione del progetto:

La meta-infiammazione è uno stato infiammatorio cronico, di bassa intensità, associato a disturbi metabolici quali: obesità, diabete di tipo 2 e invecchiamento (1,2). È caratterizzata da un'attivazione persistente del sistema immunitario, infiltrazione di cellule immunitarie nei tessuti metabolici ed elevati livelli di citochine pro-infiammatorie quali: IL-6, TNF- α e IL-1 β (3,4). Questa infiammazione di lieve entità con il passare del tempo compromette l'omeostasi tissutale, causando insulino-resistenza, disfunzione mitocondriale, atrofia muscolare e danno multiorgano (5,6). La meta-infiammazione è quindi un fattore chiave nello sviluppo dell'insufficienza multiorgano e contribuisce in modo significativo alla morbidità e mortalità nei soggetti anziani o con disordini metabolici (7). Tuttavia, i meccanismi molecolari alla base di questa progressione restano in gran parte sconosciuti. Questo progetto si propone di indagare i legami biochimici e molecolari tra meta-infiammazione e insufficienza multiorgano, concentrandosi sulle modificazioni post-traduzionali (PTM), modificazioni chimiche delle proteine che ne regolano struttura, funzione e interazioni. Tra le oltre 400 PTM conosciute, la persulfidazione è una delle più recenti; essa consiste nell'aggiunta di un gruppo tiolico a un residuo di L-cisteina libero (8). La persulfidazione ha un ruolo cruciale nel proteggere le proteine dall'ossidazione irreversibile e per modulare funzioni fisiologiche fondamentali, tra cui attività mitocondriale, stato redox, tono vascolare e contrattilità muscolare (9,10). Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che alterazioni della persulfidazione siano implicate in diverse patologie; tuttavia, il suo ruolo nell'infiammazione cronica e nel declino multiorgano è ancora poco chiaro. Il presente progetto si prefigge di valutare come l'alterazione della persulfidazione possa contribuire alla disfunzione d'organo mediata dalla meta-infiammazione, utilizzando modelli cellulari, studi in vivo e analisi proteomiche mirate. I risultati potrebbero rivelare nuovi bersagli terapeutici e aprire la strada a strategie innovative per ristabilire l'equilibrio metabolico e immunitario.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, Zernicke RF, Hart DA. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front Physiol.* 2018 Feb 23;9:112. doi: 10.3389/fphys.2018.00112.
- 2) Blaszczak AM, Bernier M, Wright VP, Gebhardt G, Anandani K, Liu J, Jalilvand A, Bergin S, Wysocki V, Somogyi A, Bradley D, Hsueh WA. Obesogenic Memory Maintains Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance.

- Immunometabolism. 2020;2(3):e200023. doi: 10.20900/immunometab20200023. M.S. Ellulu, I. Patimah, H. Khaza'ai, A. Rahmat, Y. Abed, Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications, Arch Med Sci 13 (2017) 851–863. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci. 2017 Jun;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.
- 3) Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci. 2017 Jun;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.
 - 4) Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites. Front Immunol. 2021 Nov 5;12:746151. doi: 10.3389/fimmu.2021.746151.
 - 5) Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The Role of Nutrition on Meta-inflammation: Insights and Potential Targets in Communicable and Chronic Disease Management. Curr Obes Rep. 2022 Dec;11(4):305-335. doi: 10.1007/s13679-022-00490-0.
 - 6) Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
 - 7) Fest J, Ruiter TR, Groot Koerkamp B, Rizopoulos D, Ikram MA, van Eijck CHJ, Stricker BH. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. Eur J Epidemiol. 2019 May;34(5):463-470. doi: 10.1007/s10654-018-0472-y.
 - 8) Peng T, Das T, Ding K, Hang HC. Functional analysis of protein post-translational modifications using genetic codon expansion. Protein Sci. 2023 Apr;32(4):e4618. doi: 10.1002/pro.4618.
 - 9) Vellecco V, Panza E, Bibli SI, Casillo GM, Raucci F, Manzo OL, Smimmo M, Villani R, Cavezza MR, Fleming I, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Maione F, Cirino G, Bucci M. Phosphodiesterases S-sulphydration contributes to human skeletal muscle function. Pharmacol Res. 2022 Mar;177:106108. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106108
 - 10) Bibli SI, Hu J, Sigala F, Wittig I, Heidler J, Zukunft S, Tsilimigras DI, Randriamboavonjy V, Wittig J, Kojonazarov B, Schürmann C, Siragusa M, Siuda D, Luck B, Abdel Malik R, Filis KA, Zografos G, Chen C, Wang DW, Pfeilschifter J, Brandes RP, Szabo C, Papapetropoulos A, Fleming I. Cystathionine γ Lyase Sulphydrates the RNA Binding Protein Human Antigen R to Preserve Endothelial Cell Function and Delay Atherogenesis. Circulation. 2019 Jan 2;139(1):101-114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034757.