



TEMPLATE RICHIESTA ATTIVAZIONE TOPIC

Principal Investigator	Giulia Soldà
Titolo del progetto	Tackling chronic bacterial infections of the bone: innate immune effectors as new diagnostic tools and therapeutic targets
Curriculum	MEM standard
Area tematica (green/innovation) -> x info vedere in calce al template	<p>Green</p> <p>5.5.3 Salute, alimentazione, qualità della vita: Traiettorie tecnologiche di sviluppo a priorità nazionale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biotecnologie, bioinformatica e sviluppo farmaceutico • Medicina rigenerativa, predittiva e personalizzata • E-health, diagnostica avanzata, medical devices e mini invasività
Breve descrizione della riconducibilità del Progetto in funzione degli Obiettivi tematici indicati nel PNR	<p>Osteomyelitis (OM) is an infectious disease of the bone primarily caused by the opportunistic pathogen <i>Staphylococcus aureus</i> (SA) [1]. OM can arise from hematogenous spreading of the microbe [2], or after a trauma (i.e., fracture or surgery) [3], and is associated with intense local inflammation, extensive tissue remodeling (with abnormal periosteal bone formation and bone destruction), and pain [4]. Aggressive antimicrobial treatments are the standard of care for OM therapy and prophylaxis; however, their efficacy is hampered by the peculiar structure of the bone (that makes it an elusive target for systemic drugs) and the emergence of multidrug-resistant strains [5]. As a consequence, multiple revision surgeries are often needed that result into incomplete functional reconstitution and progressive frailty of the infected bone [6]. Hence, elevated are the healthcare and social costs of OM, which calls for timely research into its pathogenetic mechanisms to orient and improve patient management [7].</p> <p>The bone is a favourable environment for SA adhesion and seeding through microbial recognition of host cell receptors and bone extracellular matrix (ECM) proteins [8]. Activation of the immune system and SA survival strategies coordinatively affect the bone microenvironment (BME) [9]. A general consensus on OM pathogenesis, with major regard to the SA-bone cells crosstalk, is lacking, which poses severe limitations on diagnosis and therapy of this highly debilitating disease [10]. We aim to fill this gap by investigating the mechanisms underlying the interaction of SA with the bone microenvironment. We will focus on the soluble pattern recognition molecule of the immune system, particularly pentraxin 3 (PTX3), well-known for a wide range of functions in innate resistance to opportunistic pathogens [11], regulation of inflammation [12], wound healing [13], and recently emerged as a new player in bone homeostasis [14,15].</p> <p>We will conduct:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>in vivo</i> studies in a murine model of SA intrabone infection [16], to



	<p>define and characterize the role of PTX3 in the etiopathogenesis of SA-OM;</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>in vitro</i> investigations on bone biomimetic 3D scaffolds cocultures [17], to specifically dissect the interaction between SA, skeletal cells and bone ECM; - and a genetic association study in a cohort of periprosthetic joint infection (PJI) patients, to identify gene factors with diagnostic and prognostic potential in the assessment of OM risk and outcome. <p>Our project proposal will pursue major objectives of the 2021-2027 National Research Programme, which are coherent with primary themes of the European Green Deal and include:</p> <p>Chronic diseases of ageing. OM is emerging as a sanitary challenge over the last decades due to increasing number of prosthetic surgeries as a consequence of progressive aging of the population.</p> <p>Antibiotic resistance (ABR). ABR poses a major threat to health and economic wellbeing worldwide. To tackle ABR novel and original research into the pathogenetic mechanisms of chronic bacterial infections (like OM) is needed.</p> <p>Advanced diagnostics. At present, diagnosis of OM is complex, time-consuming, and, in some cases, inconclusive. Sensitive and easily measurable biomarkers could fill this diagnostic gap and improve the clinical management of OM.</p> <p>Personalized medicine. No genetic risk profile is currently available for OM. Our proposal will address this point and provide a genetic “signature” of the disease to support and orient patient-tailored clinical decisions.</p> <p>Drug development. New pharmacological targets are needed in the handling of OM that are alternative and/or complementary to conventional antibiotic treatments (also to reduce ABR, see above). This project will identify new players in OM pathogenesis, and pave the ground for novel biotechnological approaches to prophylaxis and/or therapy of this disease.</p>
<p>Referenze</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nasser A et al. Microb Pathog 2020;148:104431 2) McNeil JC. Infect Drug Resist 2020;13:4459 3) Hofstee MI et al. Am J Pathol 2020;190:1151 4) Birt MC et al. J Orthop 2017;14:45 5) Kavanagh N et al. Clin Microbiol Rev 2018;31:e00084-17 6) Huang CC et al. BMC Geriatr 2016;16:72 7) Mears SC & Edwards PK. Clin Geriatr Med 2016;32:555 8) Foster TJ et al. Nat Rev Microbiol 2014;12:49 9) Takeuchi O et al. Cell 2010;140:805 10) Hake ME et al. Eur J Orthop Surg Traumatol 2015;25:1 11) Porte R et al. Front Immunol 2019;10:794 12) Doni A et al. Front Immunol 2019;10:712 13) Doni A et al. J Exp Med 2015;212:905 14) Grčević D et al. Front Immunol 2018;9:417 15) Parente R et al. Front Immunol 2019;10:2628 16) Horst SA et al. Am J Pathol 2012;181:1206 17) Parente R et al. Pathogens 2021;10:837

NB

Pagina 16 del PNR <https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2021-01/Pnr2021-27.pdf>

Il **Green Deal** europeo è stato presentato l'11 dicembre 2019 come primo atto della nuova Commissione e quale parte integrante di una strategia europea per attuare l'Agenda 2030 delle Nazioni Unite, dichiarando le sfide ambientali e climatiche come il compito che definisce la nostra generazione. Nell'ambito del Green Deal la Commissione Europea riorienta il processo di coordinamento macroeconomico del semestre europeo per integrarvi gli Obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite (SDG), al fine di porre la sostenibilità e il benessere dei cittadini al centro della politica economica. Il Green Deal europeo prevede un piano d'azione volto a ripristinare la biodiversità, a ridurre l'inquinamento e a promuovere l'uso efficiente delle risorse passando a un'economia pulita e circolare. Esso si articola in otto Obiettivi Tematici (OT): OT1. Rendere più ambiziosi gli obiettivi dell'UE in materia di clima per il 2030 e il 2050; OT2. Garantire l'approvvigionamento di energia pulita, economica e sicura; OT3. Mobilitare l'industria per un'economia pulita e circolare; OT4. Costruire e ristrutturare in modo efficiente sotto il profilo energetico e delle risorse; OT5. Accelerare la transizione verso una mobilità sostenibile e intelligente; OT6. "Dal produttore al consumatore": un sistema alimentare equo, sano e rispettoso dell'ambiente; OT7. Preservare e ripristinare gli ecosistemi e la biodiversità; OT8. Obiettivo "inquinamento zero" per un ambiente privo di sostanze tossiche. Tutti i sei grandi ambiti di ricerca e innovazione trattati nel PNR stabiliscono connessioni con i suddetti obiettivi del Green Deal europeo. Alcuni lo fanno in maniera meno esplicita, altri in maniera più esplicita evidenziando il contributo ai target qualitativi o, laddove presenti, quantitativi. A titolo di esempio si riporta di seguito una sintesi delle connessioni più rappresentative tra i grandi ambiti di ricerca e innovazione del PNR 2021-27 e il Green Deal europeo.

1. **Salute.** Gli obiettivi del PNR sono focalizzati a migliorare la capacità diagnostica, lo sviluppo di tecnologie sanitarie efficaci e innovative, incluse le tecnologie digitali, assieme allo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici e l'identificazione dei fattori di rischio per infertilità. Tali finalità richiamano alcuni degli obiettivi del GD, di cui OT8 e OT3 sono i più evidenti.

Tematiche generali area Salute: pagina 35

Nel SNSI: https://www.agenziacoesione.gov.it/wp-content/uploads/2019/06/Strategia_Nazionale_di_Specializzazione_Intelligente_Italia.pdf

le aree di specializzazione regionale: Salute (pagina 80)

Aree tematiche nazionali: Salute, Alimentazione, qualità della vita (pag. 93)

Traiettorie tecnologiche di sviluppo a priorità nazionale: Salute (pag.100)