



La Fondazione Enrica e Romeo Invernizzi nasce all'inizio degli anni novanta per volontà del Cavaliere del Lavoro Romeo Invernizzi, uno dei più brillanti ed innovativi imprenditori dell'industria alimentare italiana, e di sua moglie Enrica Pessina, costante presenza nella vita sociale milanese, per dare un punto di riferimento nella ricerca scientifica lombarda e promuovere attraverso la conoscenza il progresso ed il benessere della società.

Per Statuto la Fondazione ha sempre sostenuto iniziative nell'ambito dello studio dell'Economia, delle Scienze Alimentari e della Medicina e Chirurgia. Il Premio Invernizzi, ideato nel 1994, ha onorato alcune delle figure italiane di maggior rilievo del panorama scientifico internazionale.

Prima della loro scomparsa i Fondatori decisero nel 2004 di devolvere l'intero loro patrimonio alla causa della Loro Fondazione, rafforzandone ulteriormente i mezzi e le capacità. Oggi la Fondazione prosegue nella sua missione guidata da un Consiglio indipendente ed apolitico, formato da personalità del mondo della cultura, delle professioni, dell'imprenditoria e della comunità scientifica italiana. La collaborazione con tre importanti atenei milanesi (Università Statale, Università Cattolica e Università Bocconi) ha portato in questi anni a finanziare numerosi progetti di ricerca e favorire l'attività di ricercatori di rilevanza internazionale. Nel 2013 è stata istituita presso l'Università Commerciale Luigi Bocconi la Cattedra permanente Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi in Economia dello Sviluppo, mentre nel 2016 è stato intitolato alla Fondazione l'ICRIOS - The Invernizzi Center for Research on Innovation, Organization, Strategy and Entrepreneurship. Sempre nel 2016 ha preso vita il LEAP - Laboratory for Effective Anti-poverty Policies. Presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore è stato sviluppato un progetto pluriennale sulla produzione e l'uso del cibo in modo sufficiente, sicuro sostenibile, che si è avvalso anche della creazione di alcuni centri pilota in India (Darenchigre) e nella Repubblica Democratica del Congo (Kabinda).

All'inizio degli anni duemila i Fondatori hanno effettuato un'importante donazione per la costruzione all'interno del Policlinico di Milano di un intero padiglione dedicato alla ricerca medica avanzata, padiglione che ora ospita l'Istituto di Genetica Molecolare "Romeo ed Enrica Invernizzi".

Il complesso monumentale della Villa di Trenzanesio, bene vincolato per decreto dello Stato fin dall'inizio del Novecento a tutela del suo interesse storico, architettonico e paesaggistico, rappresenta bene l'impegno ambientale della Fondazione, che conserva a verde agricolo un'estensione di circa 800 ettari nelle immediate vicinanze della città di Milano.

*Una speranza in più per il futuro:*

*la Fondazione Invernizzi e l'Università  
Statale fanno nascere il nuovo Centro per la  
Ricerca Pediatrica intitolato a  
Romeo ed Enrica Invernizzi*

**PADIGLIONE**

**62**



**PROF. GIAN VINCENZO ZUCCOTTI**

*Direttore Dipartimento di Pediatria - Ospedale Bambini V. Buzzi  
Università degli Studi di Milano  
Coordinatore Scientifico del Centro di Ricerca Pediatrica  
Romeo ed Enrica Invernizzi*

**PADIGLIONE**

**02**

## CENTRO PER LA RICERCA PEDIATRICA- ROMEO ED ENRICA INVERNIZZI

Coordinatore Scientifico:  
*Prof. Gian Vincenzo Zuccotti*

Perseguendo ancora una volta il suo *impegno* a sostegno della ricerca, la Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi, in occasione dei 25 anni dal suo riconoscimento giuridico, ha generosamente finanziato lo sviluppo del “**Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi**”. Il Centro è stato realizzato grazie alla collaborazione tra Università degli Studi di Milano, Polo Ospedaliero Luigi Sacco ed Ospedale dei Bambini V. Buzzi. Il Centro costituirà un polo di ricerca all'avanguardia per la diagnosi, il trattamento, la cura e la prevenzione di patologie caratteristiche dell'età pediatrica.

Il “**Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi**” collaborerà attivamente con i Dipartimenti Clinici e l'Università di Milano per creare una rete scientifica integrata per la ricerca di base, traslazionale e clinica in tre maggiori aree di interesse:

### **Diabete Tipo I**

Conosciuto anche come diabete insulino-dipendente o diabete giovanile, il Diabete Tipo I è una patologia cronica caratterizzata dalla distruzione autoimmune delle cellule pancreatiche secernenti insulina. I meccanismi responsabili della malattia non sono del tutto noti e comprendono fattori sia genetici che ambientali. Il continuo aumento di incidenza a livello mondiale e l'importante impatto socio-economico, rendono necessari maggiori sforzi per sostenere la ricerca in questo settore. Il Centro sarà dedicato a sviluppare programmi di ricerca innovativi per la diagnosi, la cura e la prevenzione del Diabete Tipo I.

### **Medicina Rigenerativa e Farmacologia Pediatrica**

La Medicina Rigenerativa si propone di favorire la riparazione strutturale e funzionale di organi e tessuti danneggiati a causa di difetti congeniti o di condizioni patologiche. Questo nuovo campo di ricerca ha la potenzialità di rivoluzionare gli approcci terapeutici in una vasta gamma di patologie comuni e rare, con un enorme impatto socio-economico. La Medicina Farmaceutica consente di scoprire, sviluppare, valutare e monitorare nuove molecole farmacologiche. Il Centro supporterà progetti di ricerca per lo sviluppo di studi farmacologici personalizzati ai pazienti in età pediatrica.

### **Genomica batterica e crio-microscopia elettronica**

Lo sviluppo di tecnologie innovative ha consentito di migliorare le possibilità di individuare e monitorare la diffusione di infezioni sostenute da patogeni multi-resistenti. Il Centro utilizzerà le più avanzate metodologie di analisi bioinformatica e biofisica, integrando i 'Big-Data' derivanti dalle applicazioni di metodologie genomiche, con quelli derivanti da analisi biomolecolari e delle strutture tridimensionali di sistemi macromolecolari cellulari e virali. Lo sviluppo di una piattaforma ad alta tecnologia consentirà ai ricercatori lo studio e il controllo delle infezioni da patogeni emergenti multi-resistenti e lo sviluppo di nuovi farmaci.

Il **Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi**, costituirà un polo unico di avanguardia per la ricerca multidisciplinare integrata di base, traslazionale e clinica. Questo garantirà ai piccoli pazienti un'assistenza non solo di qualità ma anche all'avanguardia in termini di trasferibilità dei risultati. Il Centro, che lavorerà in stretto collegamento con l'Ospedale dei Bambini V. Buzzi e che sarà a disposizione anche delle altre realtà Pediatriche italiane, consentirà a Milano di raggiungere, anche per le cure pediatriche, livelli di eccellenza internazionali.

## CENTRO DI RIFERIMENTO INTERNAZIONALE PER IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1



Responsabile:  
Prof. Paolo Fiorina

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che più di 300 milioni di persone in tutto il mondo saranno affette da diabete mellito entro il 2025.

La gravità del diabete, il suo peso sociale ed economico, i problemi ad esso associati esigono un'accelerazione ed un ampliamento dei programmi di ricerca volti a studiare questa malattia. Il **Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi** vuole giocare un ruolo di primo piano a livello nazionale ed internazionale per lo studio e la cura del diabete mellito, in particolare del diabete di tipo 1 (**Fig.1**). Il Centro intende esplorare nuove linee di ricerca innovative focalizzate sulla cura del diabete di tipo 1 e delle sue complicanze per diventare un Centro di eccellenza e di riferimento per gli studi clinici sia a livello nazionale che internazionale.

Oggi i ricercatori del Centro stanno valutando:

- Strategie immunologiche capaci di prevenire la perdita della funzione delle beta cellule produttrici di insulina in pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito di tipo 1. Infatti preservare la funzione delle beta cellule in questi pazienti consente di migliorare il controllo glicometabolico e di conseguenza di ridurre l'incidenza delle complicanze della malattia (**Fig.2**)
- Approcci per la sostituzione delle beta cellule, inclusi il trapianto di pancreas, di isole pancreatiche e di cellule staminali (**Fig.3**)
- Approcci terapeutici per la cura delle gravi complicanze ed in particolare della nefropatia diabetica, complicanza che colpisce il 30-40% dei pazienti entro 10 anni dalla diagnosi (**Fig.4**)

Il **Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi** si dedicherà ad implementare le ricerche per:

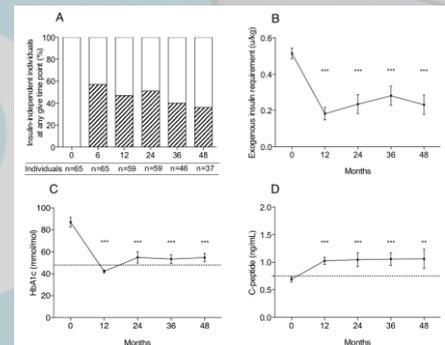
- Identificare le cause genetiche e ambientali del diabete di tipo 1;
- Prevenire il diabete di tipo 1;
- Sviluppare nuove terapie di sostituzione cellulare;
- Prevenire o ridurre le complicanze del diabete;
- Applicare nuove tecnologie per la ricerca sul diabete di tipo 1.



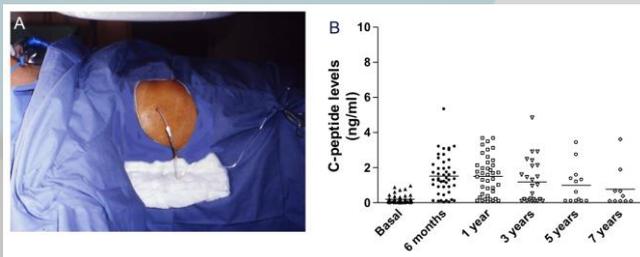
"I missed one piece"  
(Gabriele 10 years old and living with type 1 diabetes since 2 months old)



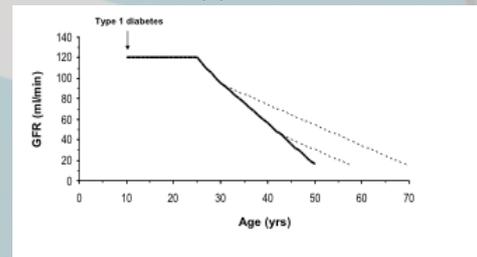
**Fig 1.** Aree di interesse del Centro di Riferimento Internazionale per il T1D.



**Fig. 2.** Effetto di immunoterapia combinata con staminali ematopoietiche su insulino indipendenza (A), quantità di insulina iniettata (B), su livelli di emoglobina glicata (C) e di C-peptide



**Fig. 3.** Procedura di trapianti di isole (A) ed effetto sulla secrezione di C-peptide (B).



**Fig. 4.** Linea solida: ipotetico declino del filtrato glomerulare (GFR) in un paziente con diabete di tipo 1 (4 ml/min/anno); Linee tratteggiate: traiettoria ipotetica nel medesimo paziente se trattato (2 ml/min/anno).

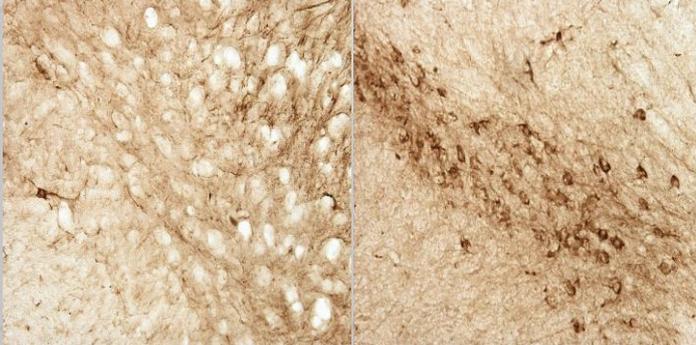
## MEDICINA RIGENERATIVA E FARMACOLOGIA PEDIATRICA



Responsabile:

*Prof. Anna Maria Di Giulio*

**Sopravvivenza dei neuroni dopaminergici della sostanza nera del mesencefalo promossa dal trapianto di cellule staminali nello striato di topo con neurodegenerazione Parkinson-simile**



Topo non trattato

Topo trattato

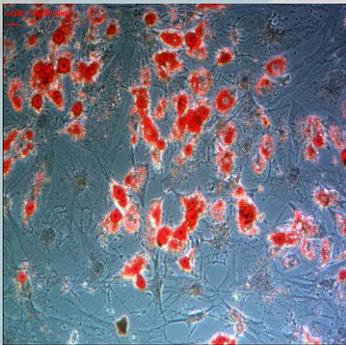
La medicina rigenerativa rappresenta un settore di interesse scientifico e medico emergente che si propone di riparare organi e tessuti danneggiati a causa di difetti congeniti o di condizioni patologiche, con l'obiettivo ultimo di restituire l'integrità strutturale e funzionale. Questo obiettivo può essere raggiunto sia attraverso l'identificazione delle cellule che possono sostituire quelle colpite dalla malattia, come per esempio le cellule staminali, sia tramite la ricostruzione del microambiente più adatto, capace di ospitare e istruire le cellule rigeneranti (ingegneria tissutale).

Il **Centro per la Ricerca Pediatrica - Romeo ed Enrica Invernizzi** intende lavorare su diverse linee di ricerca:

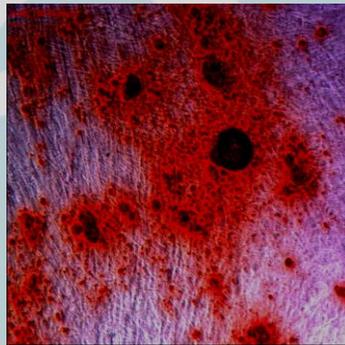
**Studio degli RNA non codificanti (nc-RNA) e della regolazione epigenetica del diabete neonatale e dell'obesità giovanile.**

L'obiettivo è di individuare e caratterizzare la funzione di RNA correlati al diabete e all'obesità giovanili, soprattutto in relazione al ruolo del microambiente tissutale e agli aspetti infiammatori in grado di modulare con azione epigenetica l'espressione genica. I risultati di questa ricerca potranno fornire bersagli di nuovi, più efficaci e sicuri approcci terapeutici per queste malattie.

**Differenziamento *in vitro* di cellule staminali isolate da tessuto adiposo (hADSCs)**



Differenziamento adipogenico:  
la colorazione identifica i depositi di grasso



Differenziamento osteogenico:  
la colorazione identifica i depositi di calcio

**Neurotossicità mediata dalla neuroglia e ruolo delle cellule staminali umane derivate dal tessuto adiposo (hADSCs) nel controllo del processo infiammatorio.**

Autismo e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) rappresentano due condizioni ad instaurazione precoce in cui gli aspetti della neurotossicità giocano un ruolo fondamentale. Attraverso approcci biochimico-molecolari, istologici e funzionali in modelli sperimentali verranno studiati sia il ruolo fisiopatologico della microglia sia gli effetti antinfiammatori delle hADSCs. Verranno anche studiati gli effetti indotti da campi elettromagnetici e da vibrazioni nanomeccaniche sui microtubuli delle cellule staminali adulte.

La tecnica di crio-microscopia elettronica rappresenterà una opportunità di grande potenzialità per il raggiungimento di questi obiettivi. Inoltre verrà valutato il potenziale terapeutico e preventivo delle hADSCs in modelli sperimentali di malattie motorie per poi traslare le conoscenze e le esperienze nella pratica clinica sulle malattie motorie che affliggono la popolazione pediatrica, cercando di identificare segnali molecolari utili ai fini terapeutici.

**Identificazione di segnali molecolari precoci di malattie del motoneurone. Geni e fattori regolatori che influenzano la comparsa della sclerosi laterale amiotrofica (SLA), il suo fenotipo e il decorso della malattia.** Il progetto si propone di studiare il ruolo di RNA non codificanti come possibili biomarcatori delle diverse fasi di progressione della SLA.

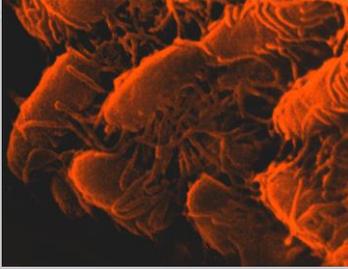
**Ottimizzazione della terapia farmacologica nella popolazione pediatrica.**

Si studieranno le caratteristiche farmacocinetiche e la farmacogenetica attraverso un sistema bio-informatico. L'analisi verrà condotta monitorando tre aspetti: 1) distribuzione e biodisponibilità; 2) variabilità farmacogenetica; 3) sicurezza delle terapie.

## PIATTAFORMA DI EPIDEMIOLOGIA GENOMICA



Responsabile:  
*Prof Claudio Bandi*

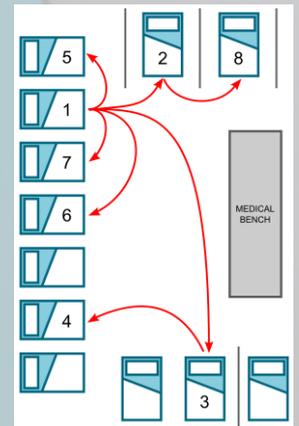


Le infezioni da batteri resistenti agli antibiotici rappresentano una delle principali sfide nella clinica e nella sanità pubblica. Secondo gli allarmi lanciati da diverse agenzie di salute pubblica nazionali ed internazionali, entro il 2050 la maggior parte dei batteri patogeni acquisirà resistenze multiple agli antibiotici, se il trend attuale non verrà interrotto. Ne deriverebbe l'impossibilità di curare con efficacia numerose patologie infettive, con effetti drammatici per particolari classi di pazienti, quali i bambini, gli anziani e, più in generale, i lungodegenti e gli immunodepressi.

Il **Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi** intende raggiungere livelli di eccellenza nell'ambito di: **Epidemiologia genomica e genomica comparativa dei patogeni**. Verrà realizzata una delle prime piattaforme di questo tipo in Europa, verosimilmente la prima in Italia. Una volta pienamente operativa, la piattaforma contribuirà alla ricostruzione, e quindi al controllo, di epidemie, focolai epidemici, ed endemismi di patogeni di interesse pediatrico, con una particolare attenzione per i batteri multiresistenti. Inoltre, contribuirà all'identificazione dei fenomeni che contribuiscono all'insorgenza e alla diffusione delle antibiotico-resistenze, integrando nelle analisi statistico-bioinformatiche e in *machine-learning* i dati genomici con le informazioni relative alle modalità di gestione dei pazienti, ai diversi protocolli terapeutici, e alla storia clinica del paziente. In prospettiva, la piattaforma darà un contributo significativo al contenimento del fenomeno dell'antibioticoresistenza, identificando i 'punti critici' di insorgenza e diffusione delle resistenze, permettendo quindi di eseguire interventi preventivi e di controllo. La piattaforma contribuirà quindi a preservare l'efficacia degli antibiotici, con importanti ricadute per la cura delle infezioni batteriche di interesse pediatrico.

**Genomica di popolazione e biologia strutturale per la ricerca di nuovi antibiotici/antimicrobici**. Generando informazioni genomiche a partire da migliaia di ceppi batterici isolati negli ospedali coinvolti, il progetto permetterà di identificare i fattori molecolari alla base della resistenza agli antibiotici e della patogenicità batterica. Grazie alla disponibilità dell'apparecchiatura per crio-microscopia elettronica ed al know-how dei biologi strutturali del Centro, verranno sviluppati progetti di *rational-drug design* per lo sviluppo di nuovi antibiotici, attraverso ricostruzioni tridimensionali ad alta risoluzione dei bersagli molecolari identificati nei diversi agenti patogeni.

**Diagnostica genomica e metagenomica sul paziente pediatrico**. La piattaforma possiederà tutto il know-how e la strumentazione necessari per l'applicazione di approcci metagenomici, *culture-independent* o in *whole genome sequencing* in contesto diagnostico. Contribuirà quindi alla diagnosi e alla cura per pazienti pediatrici affetti da patologie rare o che richiedano approcci diagnostici non convenzionali.



## CRIO-MICROSCOPIA ELETTRONICA



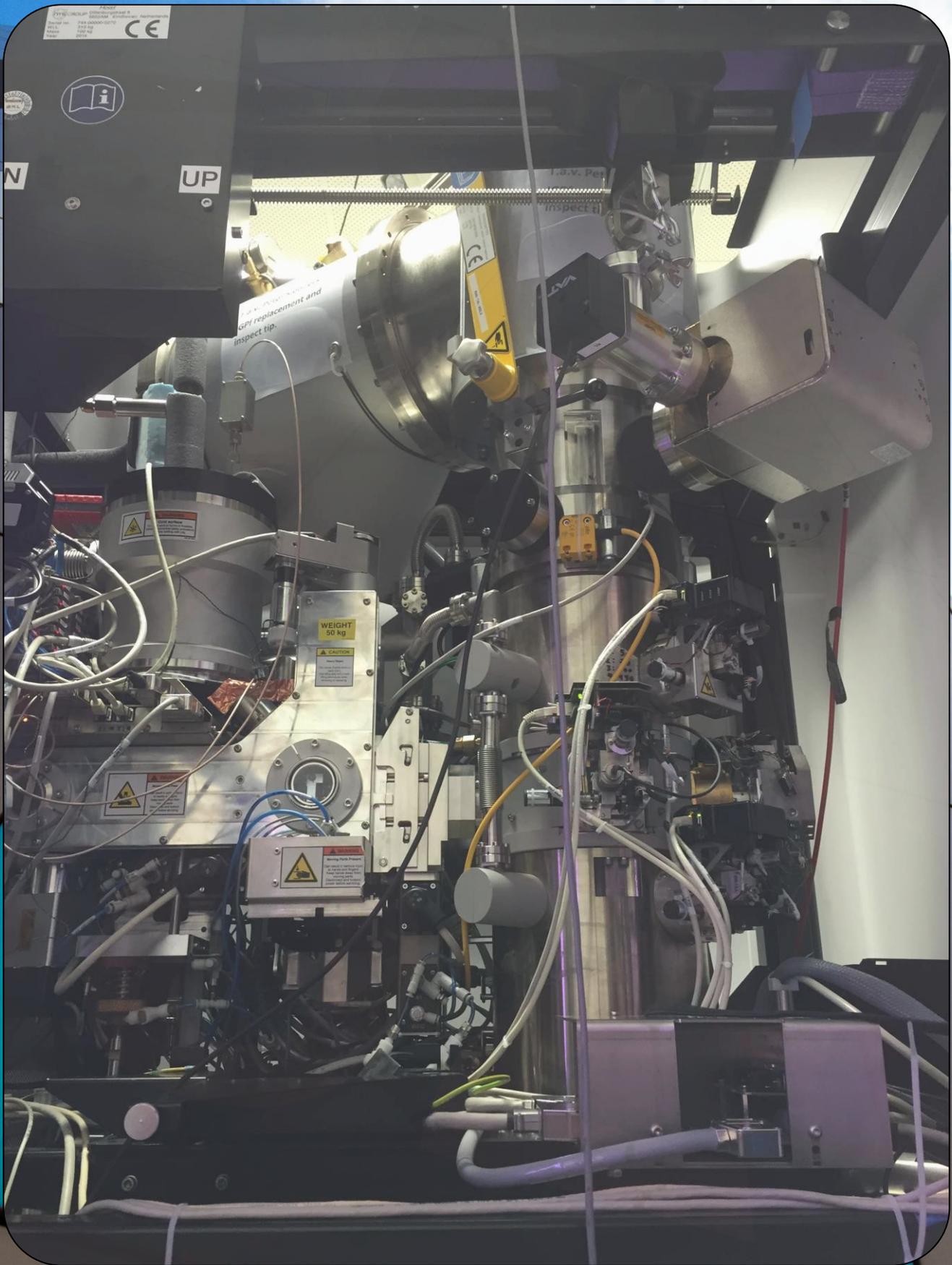
Responsabile:  
*Prof. Martino Bolognesi*

La farmaco-resistenza, in particolare la resistenza agli antibiotici, rappresenta una delle principali minacce agli approcci terapeutici, spesso anche in sede nosocomiale. Allo stesso tempo, la antibiotico-resistenza rappresenta una sfida recente per la ricerca di base, sfida cui la scienza può rispondere efficacemente mettendo in sinergia nuovi e potenti strumenti di indagine. Tra questi, i rami della genomica, della genetica batterica, dell'immunologia e della progettazione di nuovi farmaci tramite biologia strutturale e computazionale.

E' noto inoltre che molte condizioni patologiche dipendono dal non corretto funzionamento di sistemi molecolari (es. complessi multiproteici) di grandi dimensioni, i quali si traducono in **importanti bersagli verso cui dirigere farmaci di nuova concezione**. Lo studio delle strutture tridimensionali dei complessi molecolari, essenziale per la progettazione di nuove molecole farmacologicamente attive, è stato ad oggi possibile attraverso cristallografia a raggi X e NMR, ma entro certi limiti di dimensioni.

La **crio-microscopia elettronica** su singola particella studia la struttura dei grandi complessi molecolari presenti nella cellula, raggiungendo dettagli che si avvicinano alla risoluzione atomica (es. dettagli del modo di legame di un farmaco al recettore). Questo nuovissimo metodo di studio è stato pertanto adottato in sede internazionale in piena sinergia con altri metodi di ricerca finalizzati al 'drug-design'.

Il **Centro per la Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi**, intende sviluppare lo studio dei meccanismi molecolari che sono alla base dei processi infettivi e patologici dell'età pediatrica e oltre. **L'attività di ricerca della piattaforma di Crio-microscopia Elettronica** fornirà rilevanti contributi nelle fasi di scoperta di nuove molecole farmacologicamente attive, per guidare il loro sviluppo attraverso chimica medicinale, metodi computazionali e sperimentali volti a promuovere e velocizzare l'intero processo di realizzazione del farmaco. Aree di applicazione immediata del metodo riguardano la citata resistenza agli antibiotici, le infezioni virali, le malattie oncologiche, le malattie (neuro)degenerative e diversi aspetti della risposta immunitaria. La piattaforma di Crio-microscopia Elettronica, in corso di allestimento, opererà in sinergia con le attività della piattaforma di Epidemiologia Genomica del Centro, ma anche con gruppi di ricerca operanti in ambito locale, regionale e nazionale.



Immagini del FEI Talos Arctica crio-microscopio elettronico

## PEDIATRIC CLINICAL RESEARCH CENTER - ROMEO AND ENRICA INVERNIZZI

Scientific Coordinator:  
*Prof. Gian Vincenzo Zuccotti*

Since its founding in 1991, the “Romeo and Enrica Invernizzi Foundation” has been committed to encourage and support outstanding scientific research developments. To celebrate the 25<sup>th</sup> anniversary of its legal recognition, the “Romeo and Enrica Invernizzi Foundation” generously supported the development of the **“Pediatric Clinical Research Center – Romeo and Enrica Invernizzi”**. The Center has been funded with the joint efforts of University of Milan, L. Sacco Hospital and V. Buzzi Children’s Hospital and it is aimed to advancing the understanding, diagnosis, treatment, cure and prevention of pediatric diseases through cutting-edge research.

The **“Pediatric Clinical Research Center – Romeo and Enrica Invernizzi”** will work side-by-side with the Clinical Divisions and the University of Milan, creating an integrated and rich scientific environment for basic, clinical and translational research initiatives. The Center is supported by a broad and deep array of resources organized into three major cores for basic science, translational and clinical research:

### **Type I Diabetes**

Also known as insulin dependent or juvenile diabetes, it is a chronic disease characterized by an autoimmune destruction of the insulin producing pancreatic cells. The pathogenic mechanisms responsible for the disease are still not clear, possibly including both genetic and environmental factors. The continuous increase in the incidence and the socio-economic impact of the disease, require for more research efforts. The Center is committed to designing innovative, comprehensive research programs dedicated to diabetes leading national and international collaborations.

### **Regenerative Medicine and Pediatric Pharmaceutical Medicine**

Regenerative Medicine is aimed to repair structural and functional damages of organs and tissues due to congenital defects or acquired conditions. This new field has the potentiality to revolutionary change treatment approaches for a broad of common and uncommon diseases with a huge socio-economic impact. Pharmaceutical medicine is aimed to provide new insights into the discovery, development, evaluation and monitoring of marketing medicine. The Center is committed to promote outstanding clinical and pharmaceutical investigation tailored on the pediatric population.

### **Bacterial Genomics and Electron Cryo-microscopy**

The development of cutting-edge technologies has improved the possibilities to detect and monitor the spread of infections sustained by multi-resistant pathogens. The Center is aimed to support the research of outstanding bioinformatics and biophysics for the improvement and the application of these new technologies. Through the use of big data technologies, researchers will be able to capture, integrate and manage data from genomic, bio-molecular and 3D structural analysis of viral and cellular molecules, allowing to increase knowledge and pharmaceutical opportunities.

The **“Pediatric Clinical Research Center – Romeo and Enrica Invernizzi”** places the unique framework for conducting multi-disciplinary basic, translational and clinical research to provide children with the best treatments available today while developing tomorrow’s cures through outstanding, innovative research. The Center will work closely with V. Buzzi Children’s Hospital, and will create connections and cooperation with other pediatric institutions in Milan and nationwide. Furthermore, the Center will allow Milan to reach international levels of excellence in pediatric care.

## INTERNATIONAL CENTER OF EXCELLENCE FOR DIABETES MELLITUS

Coordinator:  
*Prof. Paolo Fiorina*

Accordingly to the World Health Organization (WHO) estimates, more than 300 million people worldwide will be living with diabetes mellitus by 2025.

The severity of the disease, its socio-economic impact and the problems associated with it, warrant further investigation.

The **Pediatric Clinical Research Center - Romeo and Enrica Invernizzi** wants to play a leading role in understanding and treating diabetes mellitus, specifically type 1 diabetes mellitus. The Center aims to gather and for streamline the most innovative research activities, focused on finding a cure for type 1 diabetes mellitus and its complication, in order to become a center of excellence for research and care at national and international level.

Researchers at the Center are currently investigating:

- a. Immunological strategies to prevent beta cell loss in patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Indeed, interventions to preserve the function of insulin-producing beta cells in diabetic patients are crucial to improve the glycemic and metabolic control, and thus to reduce the risk of diabetic complications.
- b. Beta cell replacement and regeneration strategies, including pancreas, islet and stem cell transplantation.
- c. New therapeutic approaches for the treatment of serious diabetic complications. Major efforts are directed towards the treatment of diabetic nephropathy, one of the most important diabetic complications affecting up to 40% of patients within 10 years of diagnosis.

The **Pediatric Clinical Research Center - Romeo and Enrica Invernizzi** will devote its resources to actually implementing research projects aimed to:

1. Identifying the genetic and environmental causes of type 1 diabetes mellitus;
2. Preventing type 1 diabetes mellitus;
3. Developing novel beta cell replacement therapies;
4. Preventing or reducing diabetic complications;
5. Using the newest technologies in preclinical and clinical research on type 1 diabetes mellitus.

## REGENERATIVE MEDICINE AND PEDIATRIC PHARMACOLOGY

Coordinator:

*Prof. Anna Maria Di Giulio*

Regenerative medicine is a branch of translational research based mostly on tissue engineering and applying novel cellular and molecular approaches aimed at the process of replacing, engineering or regenerating human cells, tissues or organs to restore or establish normal function.

Regenerative medicine holds the promise of definitive, affordable health care solutions that heal the body from within. Advances in developmental and cell biology, immunology, and other fields have unlocked new opportunities to refine existing regenerative therapies (such as organ transplant) and develop novel ones (such as tissue engineering and stem cell reprogramming).

The **Pediatric Clinical Research Center - Romeo and Enrica Invernizzi** proposes to assess:

### **The role of non-coding RNAs (nc-RNAs) and epigenetic control of diseases such as transient neonatal diabetes and juvenile obesity.**

It will be studied the nc-RNAs function in regulating epigenetic and cellular processes through various mechanisms. When abnormally expressed, long nc-RNAs are involved in various inflammation-related states or diseases, including diabetes and obesity. Understanding the interplay between nc-RNA, inflammatory responses and microenvironment will provide targets for newer, safer and more effective therapeutic approaches.

### **The role of glial cells in neurotoxicity and the anti-inflammatory role of human adipose derived stem cells (hADSCs).**

Perturbations in glial cell function and metabolism can lead to neurodevelopmental disorders, such as *autism* spectrum disorders (ASDs). The anti-inflammatory properties of hADSCs make them a promising novel candidate for ASDs treatment. The pathophysiological role of glial cells and the anti-inflammatory properties of hADSCs will be investigated through biochemical, molecular, histological and functional approaches in experimental models. Also, the effects caused by electromagnetic fields and nanomechanical vibrations on microtubules of adult stem cells will be evaluated by means of cryo-electron microscope techniques. Furthermore the preventive and therapeutic potential of hADSCs will be assessed in experimental models of movement disorders. The knowledge derived from these studies will be translated into clinical practice and will guide the development of therapeutic strategies.

### **Early molecular signs of motor neuron diseases genetic and regulatory factors in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): phenotype and progression.**

The project aims at the study of the role of non-coding RNAs as potential biomarkers for different stages in the progression of ALS.

**Optimization of pharmacological management of pediatric patients.** The pharmacokinetics and pharmacogenetics will be studied by means of bioinformatic methods. The analysis will be conducted monitoring : 1) drug distribution and bioavailability; 2) role of pharmacogenetics; 3) safety.

## GENOMIC EPIDEMIOLOGY PLATFORM

Coordinator:  
*Prof. Claudio Bandi*

Infections caused by antibiotic-resistant bacteria represent a major public health burden and a challenge for the control of infectious diseases. According to the warnings raised by public health agencies in 2016, by 2050 most pathogenic bacteria will acquire multiple resistances to most antibiotics, if the current trend is not interrupted. This would result in the inability to effectively cure several infectious diseases, with dramatic effects on the more vulnerable subjects such as children, immunocompromised people, and long-stay patients. According to current estimates, more than 200,000 newborns already die each year from infections that do not respond to available drugs. If no effective actions are undertaken to combat antibiotic resistance, this number will dramatically increase in the near future.

The **Pediatric Clinical Research Center - Romeo and Enrica Invernizzi** intends to achieve excellence in:

**Genomic epidemiology and pathogen comparative genomics.** The Center will develop a genomic epidemiology platform, devoted to the study of antibiotic-resistant bacteria; it will likely be the first platform of this type in Italy, one of the few in Europe. The platform will advance the knowledge on the epidemiology, risk factors and measures to prevent the development and the spread of antibiotic resistances in pediatric patients.

Advanced genomic and bioinformatics tools will be developed and applied, to elucidate the mechanisms contributing to the origin and selection of bacterial antibiotic resistance and its spread into different pathogens. The integration of genomic, demographic and clinical data in statistical, bioinformatics and machine-learning analyses will allow to develop novel and more appropriate management protocols and therapeutic choices, tailored to the individual patient.

The platform will thus provide a significant contribution to the containment of antibiotic resistance by identifying the key factors of its emergence and spread, thus facilitating preventive and control interventions. The platform will therefore help the antimicrobial stewardship, which is crucial for pediatric patients, which pose unique treatment challenges.

**Population genomics and structural biology for the development of new antimicrobials.** The molecular and cellular mechanisms of pathogenesis and antibiotic resistance will be investigated, thanks to machine-learning approaches, applied to the 'big-data' acquired through the whole genome sequencing on thousands of bacterial strains. Clues revealed by this 'population genomics and machine-learning approach' will be interpreted and further investigated, and will provide the basis for studies aimed at developing novel antimicrobials, based on a rational drug design approach, in collaboration with the structural biologists of the Center, and thanks to the cryo-electron microscopy facility.

**Genomic diagnostics and metagenomics in pediatric patients.** The platform will possess all the know-how and the equipments required for clinical and diagnostic applications of meta-genomic approaches, whole genome sequencing and culture-independent microbial detection. The platform will thus help to achieve the best care for pediatric patients affected by rare diseases or requiring non-conventional diagnostic approaches.

## CRYO-ELECTRON MICROSCOPY

Coordinator:

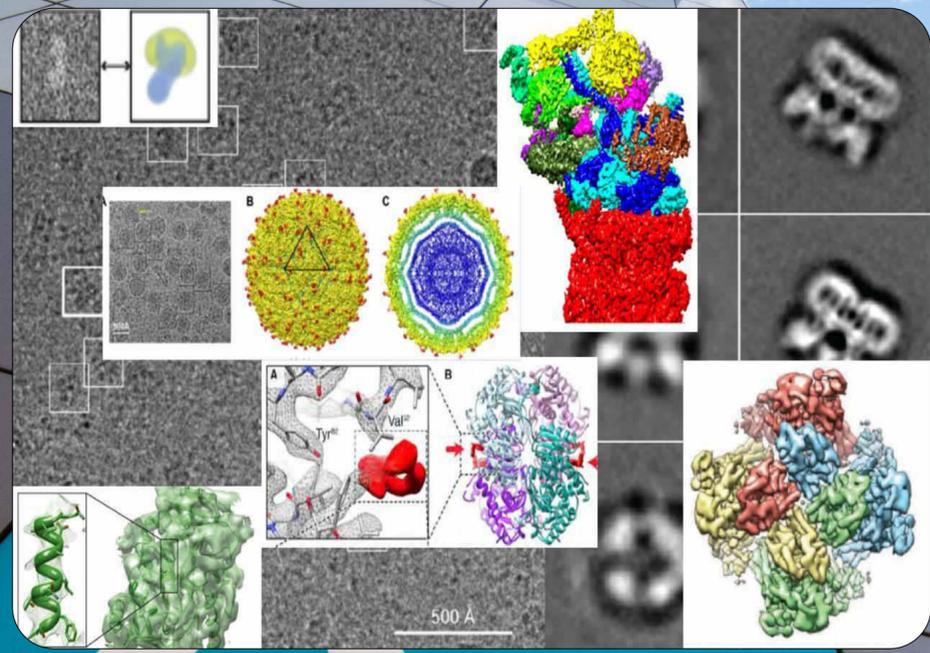
*Prof. Martino Bolognesi*

Antimicrobial resistance is currently recognized as one of the most important threats to human health. New microbial resistance mechanisms emerge and spread globally, undermining our ability to treat common infectious diseases. Antibiotic resistance is particularly problematic in healthcare settings, where infections caused by selected pathogens may turn challenging to treat. The causes of the spread of antibiotic resistance are complex, as are the strategies to combat such threat. Recent technological advances, such as microbial whole genome sequencing and rational drug design processes, have emerged as promising investigation tools.

It is known that several pathologic states arise from malfunction of molecular systems (e.g. multiprotein complexes), which can be selected as **main targets for newly designed drugs**. Structural biology techniques have been developed to visualize the architecture of macromolecular assemblies, and have proven invaluable to our mechanistic understanding of biomolecular functions. To date, the most broadly used methods to approach protein 3D structures are X-ray crystallography and NMR, although with some limitations linked to the sample size and stability.

**Single-particle cryo-electron microscopy (cryo-EM)** focusses on the study of large molecular complexes of the cell, allowing to reach an experimental definition close to atomic resolution (for example, to show the details of drug: receptor interaction). Such new research approach has therefore been adopted by the international community, in full synergy with other drug-design methods.

The **Pediatric Clinical Research Center - Romeo and Enrica Invernizzi** aims to advance our knowledge on the molecular mechanisms underlying the pathogenesis and pathophysiology of a variety of human diseases, particularly in the pediatric age. **The cryo-EM platform of the Center will provide original contributions to the discovery of new pharmacologically active molecules**, to drive their development through computational approaches and medicinal chemistry; such activities will thus prompt focused and effective rational drug design. The cryo-EM research will firstly focus on topics such as antimicrobial resistance, oncogenesis, neurodegenerative diseases, immune response, and viral infections. The cryo-EM platform will operate in synergy with the Genomic Epidemiology platform at the Center, as well as with other research institutions at the local, regional, and national levels.



Alcune immagini di letteratura riguardanti recenti studi su Zika virus, sul proteasoma e su alcune proteine recettori di farmaci, prodotte attraverso crio-microscopia elettronica a particella singola.



Immagini del FEI Talos Arctica crio-microscopio elettronico

