

**FONDAZIONE BEPPE E NUCCY
ANGIOLINI ETS - *ente filantropico***

BILANCIO SOCIALE 2024

***A sostegno della ricerca delle malattie del
tessuto osteo-muscolare***



Sito web: www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it

FONDAZIONE BEPPE E NUCCY ANGIOLINI ETS
Sede legale: 20121 Milano - Via Agnello 19
Iscritta nel Registro Unico Nazionale Terzo Settore Regione Lombardia – sezione “C – Enti filantropici”
Codice Fiscale: 97795610159 - Codice Destinatario: SUBM70N
IBAN IntesaSanPaolo: IT98K 03069 096061 00000 154885
Fondo di Dotazione Euro 100.000,00 - Patrimonio Netto Euro 524.775,72

Lettera dei Fondatori



La Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini muove i primi passi verso la fine del 2017 dalla nostra volontà di poter ritornare alla comunità parte del successo che abbiamo avuto dalla vita. Occorreva pertanto una iniziativa che potesse rendere tutto questo possibile e a tal fine abbiamo ritenuto che il nostro finanziamento alla ricerca scientifica in ambito medico potesse essere la scelta più appropriata.

Decidemmo così di identificare Istituzioni in grado sviluppare questi progetti finanziandoli nei limiti delle nostre possibilità. Gli incontri con il Prof. Silvio Garattini e con il Prof. Alberto Mantovani, ci hanno fatto comprendere di avere scelto le Istituzioni più adeguate con le quali proseguire nei prossimi anni nei progetti. Questi incontri ci hanno inoltre permesso di identificare una area della ricerca scientifica in cui ritenevamo di poter dare un contributo fattivo alla ricerca stessa.

Da parte mia, come moglie, che ho vissuto in questi anni le conseguenze di una infezione al tessuto osseo avuta da mio marito a seguito di un grave incidente con un mezzo agricolo di molti anni prima, ho subito condiviso questa iniziativa indirizzando la Fondazione

ad investire specificatamente nelle ricerche nel settore delle infezioni del tessuto osteo-muscolare. Vorrei che la Fondazione potesse dare un contributo alla comunità nell'affrontare alcuni aspetti legati alle esigenze di pazienti affetti da particolari tipologie ossee, come infezioni e metastasi, cercando in questo modo di favorire lo sviluppo di nuove idee e nuove risposte alla medicina attuale.

Così all'inizio del 2019 iniziammo con il finanziamento di due progetti di ricerca presso la Fondazione Humanitas per la Ricerca e presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, conclusi a dicembre 2021. I risultati di queste ricerche sono dettagliatamente descritti nel Bilancio Sociale 2021:

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2022/03/BILANCIO-SOCIALE-2021.pdf>

Quest'anno, abbiamo completato lo sviluppo di ulteriori due progetti triennali: "Metastasi ossee: studio delle basi biologiche e sviluppo di nuove strategie terapeutiche" presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e il progetto "Potenziale diagnostico e terapeutico della pentrassina lunga PTX3 nelle infezioni batteriche dell'osso" presso la Fondazione Humanitas per la Ricerca. I risultati di queste ricerche sono riportati nel capitolo "I progetti finanziati dalla Fondazione e completati nel 2024".

Dal primo gennaio 2025 è iniziato il progetto triennale congiunto tra Fondazione Humanitas per la Ricerca e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri "Bone Pathophysiology: from Mechanisms to application" in continuazione con i progetti precedenti e descritto in questo documento nella sezione "i Progetti finanziati dalla Fondazione per il triennio 2025-2027".

Siamo orgogliosi della decisione presa di creare questa Fondazione per il finanziamento alla ricerca scientifica e di avere avuto la possibilità di coinvolgere illustri scienziati e i loro team di ricerca, composti da persone giovani, determinate e di grande talento, certi di poter proseguire negli anni con queste iniziative ed estendere il nostro contributo per ulteriori nuovi progetti.

Bilancio Sociale 2024

Il Bilancio Sociale è lo strumento con il quale intendiamo rendere conto del nostro operato ai portatori di interesse, rendendo trasparenti e comprensibili all'interno e all'esterno dei progetti, le attività ed i risultati raggiunti nelle ricerche che abbiamo finanziato.

E' stato predisposto secondo le linee guida indicate nel Decreto 4 luglio 2019 *"Adozione delle Linee guida per la redazione del bilancio sociale*

degli enti del Terzo Settore". Ha lo scopo di *"offrire una informativa strutturata e puntuale a tutti i soggetti interessati non ottenibile a mezzo della sola informazione economica contenuta nel bilancio di esercizio"*.

Questo Bilancio Sociale, nel sesto anno della Fondazione, rappresenta il bilancio di un anno intero dei progetti in corso: il 2024.

La Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS

La Fondazione si è costituita in data 19 Ottobre 2017, con Atto Notaio Gianfranco Benetti, Notaio in Rozzano dai Signori Giuseppe Angiolini e Giuseppina Sala, denominata *Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ONLUS* e avente natura non lucrativa di utilità sociale, con sede in Milano in Via Agnello 19 ed è stata iscritta nel Registro delle persone Giuridiche della Prefettura di Milano al numero d'ordine 1594 della pagina 6136 del volume 7°.

In data 7 novembre 2017 è stata registrata nell'Anagrafe Unica Onlus, art. 10, C1, lettera A, D.Lgs. 460/1997.

In data 15 ottobre 2020 con Atto Notaio Roberto Bossi, Notaio in Milano sono state apportate alcune modifiche allo Statuto al fine di renderlo rispondente ai requisiti richiesti dalla nuova normativa in tema di Enti del Terzo Settore (ETS).

In data 3 maggio 2022 è stato ottenuto il

Provvedimento di iscrizione di "FONDAZIONE BEPPE E NUCCY ANGIOLINI ETS" nella sezione "C – Enti filantropici" da parte dello Ufficio regionale del Registro unico nazionale del Terzo settore di Regione Lombardia.

In data 17 maggio 2022 e in data 7 settembre 2023 con Atti Notaio Roberto Bossi, Notaio in Milano sono state apportate alcune modifiche allo Statuto.

La Fondazione possiede i requisiti di legge per consentire la deducibilità delle erogazioni liberali ricevute dalle persone fisiche e dagli enti soggetti all'imposta sui redditi (IRES) per un ammontare pari al minore tra i due seguenti limiti: 10% del reddito imponibile ed Euro 70 mila (Art. 14 D.L. 35/2005 convertito con Legge n. 80 del 14/05/2005 e DPCM 12/10/2016). L'art. 1 c. 353 della L. 266/2005 e il DPCM 31/10/2015 consentono inoltre alle società e agli enti soggetti passivi IRES l'integrale deducibilità dal reddito dei fondi trasferiti a titolo di contributo o liberalità

Missione e identità della Fondazione

La Fondazione è nata perché crediamo nella ricerca e ognuno di noi ha il dovere, secondo le proprie possibilità, di contribuire ad uno sviluppo solidale ed armonico della stessa, grazie agli uomini e alle

donne che si dedicano con il loro impegno. Infatti questo è sancito all'art. 1 dello Statuto della Fondazione che precisa che: *la Fondazione è Ente filantropico del terzo settore, non ha scopo di lucro, né*

diretto, né indiretto, non può distribuire utili, ed esercita in via esclusiva attività di interesse generale per l'esclusivo perseguimento di finalità civiche, solidaristiche e di utilità e solidarietà sociale. Specifica inoltre che lo scopo della Fondazione è di interesse generale e cioè di sviluppare la ricerca scientifica, di particolare interesse sociale nel campo delle malattie infettive, dei meccanismi di resistenza e di patologia ad esse relati, principalmente la nicchia costituita dal tessuto osteo-muscolare.

Le attività istituzionali della Fondazione sono:

- L'erogazione di denaro, beni e servizi a sostegno della beneficenza indiretta nel rispetto di quanto previsto all'art. 10 comma 2 bis del D. Lgs. 460/1997, indirizzata ad attività di ricerca.
- Il finanziamento dei progetti di ricerca.

La beneficenza indiretta e i finanziamenti dei progetti di ricerca saranno indirizzati e svolti principalmente dalla Fondazione Humanitas per la Ricerca/Humanitas University o presso Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

La Fondazione ha il divieto di svolgere attività diverse da quelle istituzionali ad eccezione di quelle ad esse direttamente connesse perché secondarie e strumentali, quali ad esempio:

- promuovere ed organizzare incontri,

workshop, convegni e pubblicazioni, iniziative ed eventi promozionali e tutte quelle iniziative idonee a favorire un organico contatto tra la Fondazione, le Istituzioni, il sistema di comunicazione e dei media, nazionale ed internazionale, e più in generale verso tutte le componenti della società;

- svolgere, con l'osservanza delle modalità di legge, attività di raccolta fondi e finanziamenti, e l'attività di raccolta pubblica di fondi, sia direttamente sia attraverso altri enti utilizzando gli strumenti più idonei per il sostegno delle proprie iniziative;
- partecipare ad associazioni, fondazioni ed enti ed istituzioni pubbliche e private, la cui attività sia rivolta, direttamente o indirettamente, al perseguimento di scopi analoghi a quelli della Fondazione medesima;
- stipulare ogni opportuno atto o contratto e convenzioni di qualsiasi genere con enti pubblici e privati, per il raggiungimento degli scopi della Fondazione;
- emettere borse di studio, nel rispetto delle disposizioni statutarie.

Gli Organi sociali della Fondazione

L'attuale Consiglio di Amministrazione della Fondazione è stato nominato alla data di costituzione della stessa e resta in carica a tempo indeterminato.

Gli Organi Sociali della Fondazione alla data di

approvazione del Bilancio 2024 sono:

- *Consiglio di Amministrazione* composto da Giuseppe Angiolini, Presidente; Alessandra Faraone, Vice Presidente; Giuseppina (Nuccy) Sala, Amministratore.
- *Revisore Legale*: Dott. Paolo Gullotta.

Patrimonio della Fondazione

Il **patrimonio della Fondazione** è costituito:

- a. dai beni destinati dai Soci Fondatori in sede di atto costitutivo della Fondazione;
- b. da liberalità provenienti da altre fonti pubbliche e private, compresi i fondatori, con espressa destinazione ad incremento del patrimonio;
- c. dalla parte di rendite non utilizzata che, con

delibera del Consiglio di Amministrazione, venga destinata ad incrementare il patrimonio;

- d. dalle elargizioni fatte da enti o da privati e accettate dalla Fondazione con espressa destinazione a incremento del patrimonio.

Il Fondo di gestione della Fondazione è costituito:

- a. dalle rendite e dai proventi derivanti dal patrimonio e dalle attività della Fondazione medesima;
- b. da eventuali donazioni o disposizioni testamentarie, provenienti dai Fondatori o da terzi che non siano destinati a patrimonio;
- c. dagli altri contributi attribuiti dallo Stato, da enti territoriali o da altri enti pubblici;
- d. dai ricavi delle attività connesse.

Hanno detto della Fondazione in questi anni

“Il valore di Fondazione Angiolini” va ben al di là dei numeri – sottolinea il **prof. Alberto Mantovani**, Direttore Scientifico di Humanitas, Presidente di



Fondazione Humanitas per la Ricerca e docente di Humanitas University – È un segno di quanto sia importante e necessario farsi carico delle sfide cliniche (come l’osso) che costituiscono un problema per i nostri pazienti. Inoltre, catalizza uno sforzo collaborativo tra due grandi istituzioni come il Mario Negri e Humanitas: non dimentichiamo che sempre più il progresso della scienza medica dipende dal fare massa critica e avere sinergie significative. Quella di Fondazione Angiolini è una sinergia al servizio della ricerca e della salute”. (mar/2019).

“Ad oggi – riprende il **prof. Alberto Mantovani**, gli studi svolti sotto l’egida della Fondazione nel settore dell’immunologia dell’osso si sono cristallizzati in un intero fascicolo di *Frontiers Immunology: Innate Immunity in the Context of Osteoimmunology* - a conferma della caratura internazionale del lavoro coordinato da Antonio Inforzato (Humanitas University) in collaborazione con Cristina Sobacchi

(CNR) in un settore così importante. Inoltre, grazie al sostegno di Fondazione Angiolini è stato avviato con risultati promettenti un ulteriore progetto di ricerca su biomarcatori di infezioni batteriche, che rappresentano un serio problema nel contesto della chirurgia protesica. In Humanitas lo studio, portato avanti nella chirurgia dell’anca, si avvale dello scambio di competenze e della stretta collaborazione tra ricerca preclinica, coordinata da Barbara Bottazzi e clinica, coordinata da Guido Grappiolo”. (feb/2021).

I risultati ottenuti hanno aperto la strada ad una nuova sperimentazione clinica che ha l’obiettivo di validare l’utilità clinica di un nuovo marcatore diagnostico messo a punto nei nostri laboratori”. (feb/2022).

Nel corso degli ultimi anni il Laboratorio, - precisa il **prof. Alberto Mantovani** - ha sviluppato interesse nei confronti di alcune molecole appartenenti alla famiglia della tetraspannine. I membri della famiglia appartengono al cosiddetto Ignoroma, un insieme di proteine la cui funzione non è ancora nota, ma che si suppone svolgano un ruolo rilevante in patologia umana. L’attenzione del gruppo è focalizzata in particolare su alcuni membri della famiglia fortemente espressi in monociti/macrofagi. Nel corso degli studi svolti è stato inaspettatamente osservato che una di queste molecole, MS4A4A, è espressa nel tessuto sinoviale di pazienti con artrite reumatoide, in particolare dai macrofagi presenti a livello dell’articolazione. In aggiunta si è verificato che la mancanza di MS4A4A è associata a una migliore risposta al trattamento con corticosteroidi. Questa osservazione ci spinge ad estendere i nostri studi su queste molecole nel contesto di patologie a carico del tessuto osseo, con particolare attenzione all’artrite reumatoide. In particolare ci proponiamo di valutare se MS4A4A e/o altri membri della famiglia delle

tetraspannine possano essere considerati nuovi marcatori nel contesto dell'artrite reumatoide e "Il mecenatismo di Beppe e Nuccy Angiolini ha due importanti finalità – spiega il **prof. Silvio Garattini**, Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche



Mario Negri – Sostenere giovani ricercatori nel loro percorso di studio delle patologie dell'osso e della muscolatura e, contemporaneamente, rafforzare la collaborazione tra due qualificati Istituti di ricerca della Lombardia. In questo svolgendo una preziosa azione di sussidiarietà in un momento in cui lo Stato e le Istituzioni sembrano aver dimenticato il valore della ricerca. A loro va il mio più sincero ringraziamento e quello del personale dell'intero Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri". (feb/2019).

"Sono attualmente in corso ricerche per capire quali siano i rapporti fra le metastasi ossee provenienti da vari tipi di tumori, primariamente dal tumore della mammella e della prostata, e le risposte immunitarie. Queste risposte verranno seguite sia nella fase della disseminazione delle cellule tumorali a partire dal tumore primario, sia nella fase dell'impianto delle cellule a livello della matrice ossea. Esse verranno realizzate in associazione con studi riguardanti gli effetti antitumorali di farmaci citotossici e immunomodulanti al fine di trovare una ottimale sinergia fra chemioterapia e immunoterapia". (mar/2021)

Specifica il **Prof. Silvio Garattini**, "l'osso è un sito di metastatizzazione che colpisce molti pazienti con cancro avanzato al seno (70%), prostata (85%), polmone (40%), rene (40%) e mieloma multiplo (95%). Le terapie attuali riducono le fratture associate alle metastasi ma mostrano effetti avversi, quindi, sembra importante dover svilupparne nuovi o

soprattutto se possano rappresentare eventuali target terapeutici." (feb/2025).

migliorare il delivery delle terapie attuali. Il primo obiettivo è quello di sviluppare nanotecnologie avanzate, in particolare nanoparticelle (organiche ed inorganiche, tollerate dal nostro organismo), che siano in grado di raggiungere in modo selettivo le metastasi ossee e rilasciare farmaci, sia quelli attualmente adoperati in clinica che altri di nostro interesse. Infatti, come secondo obiettivo ci si prefigge di verificare altre ipotesi terapeutiche: (i) dalla modulazione del microambiente tumorale osseo modificandone le proteine di matrice, (ii) alla valutazione dell'efficacia di un farmaco immunostimolante capace di risvegliare il sistema immunitario, educandolo a reagire contro le cellule tumorali ed a sviluppare una memoria protettiva.

Questo progetto porta con sé numerose sfide, dal riconoscimento ed ottimizzazione della giusta formulazione di nanoparticelle da validare in vitro sino all'individuazione del giusto protocollo di somministrazione da testare in modelli animali. Per la multidisciplinarietà del progetto, quindi, si dovranno coinvolgere sia altri ricercatori del Mario Negri che figure esterne dell'Università Statale di Milano. Ciascuno contribuirà con le proprie competenze al raggiungimento di questo difficile obiettivo ma senza la generosità della Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini non sarebbe possibile affrontare tale sfida." (feb/2022).

Il **Prof. Silvio Garattini** in relazione ai progetti in corso con la Fondazione Angiolini ha voluto dare una testimonianza su alcuni aspetti negativi della medicina personalizzata, definendoli *I buchi della medicina personalizzata*: "Si fa un gran parlare della medicina personalizzata o della medicina di precisione. In effetti sono stati fatti molti progressi ed in alcuni casi è possibile fare in modo che il farmaco o il tipo di intervento siano calibrati sulla persona. Basti pensare all'impiego del Car-T-cells, una particolare classe di cellule linfocitarie che opportunamente preparate, una volta reinfuse nel paziente da cui sono state prelevate, agiscono sulla leucemia linfoblastica. Basti pensare alla terapia genica con cui si possono correggere geni negativi per determinate malattie. Tuttavia non dobbiamo dimenticare che a fronte di questi limitati e pochi interventi, certamente di precisione, abbiamo grandi aree di "ignoranza" nella utilizzazione di terapie farmacologiche. Ad esempio come si approva un nuovo farmaco? Secondo la legislazione europea

sulla base di tre caratteristiche: qualità, efficacia e sicurezza. Sono molto importanti, ma non ci dicono un dato fondamentale: il nuovo farmaco come si comporta rispetto a farmaci già esistenti per la stessa indicazione terapeutica? Non lo sappiamo per cui altro che medicina di precisione! Il nuovo farmaco anti-ipertensivo ne trova almeno altri 120 già disponibili, ma il povero medico che deve fare la prescrizione non sa quale è meglio o peggio per benefici o rischi. Ogni ditta può dire che il suo farmaco è il migliore perché non esistono confronti.

Un altro aspetto riguarda i bambini, spesso vengono trattati riducendo le dosi studiate negli adulti tenendo presente la dose in rapporto al peso corporeo. Tuttavia i bambini non sono dei piccoli adulti, sono degli organismi in via di sviluppo quindi con caratteristiche diverse rispetto agli adulti. I farmaci potrebbero interferire con alcune funzioni dello sviluppo ed esercitare danni invece degli attesi benefici.

Un altro "buco" riguarda gli anziani, che sono una quota importante della popolazione italiana e utilizzano molti farmaci. E' abbastanza comune trovare anziani che utilizzano anche 15 farmaci al giorno senza che vi sia alcuna ricerca che indichi l'utilità di impiegare 15 farmaci rispetto a 10 o 10 farmaci rispetto a 5. E' incredibile ritrovare per la stessa persona ad esempio 3 antidepressivi: uno per facilitare il sonno, un altro per diminuire l'ansietà e il terzo per curare la depressione! Tanti farmaci insieme interagiscono fra di loro a livello metabolico e funzionale. Neanche l'Intelligenza Artificiale può dire quali sono i risultati finali di tante sostanze chimiche presenti nello stesso organismo.

Un altro "buco" è rappresentato dal sesso. Le donne ricevono illegalmente farmaci che sono stati studiati nel maschio. Ciò si riferisce alle malattie che avvengono nel maschio e nella femmina, ad esempio in campo cardiovascolare o tumorale. Sappiamo che le stesse malattie non hanno le stesse caratteristiche nei due sessi per frequenza, sintomi ed esiti. Non solo, ma la farmacocinetica è diversa perché nelle femmine i farmaci possono essere assorbiti, eliminati o metabolizzati in modo diverso. Infine le proteine, i recettori su cui agiscono i farmaci possono essere differenti nel maschio e nella femmina e quindi condizionare i benefici ed i rischi. Sappiamo che le donne hanno più del 40 per cento di effetti tossici da farmaci rispetto ai maschi. Sarebbe perciò necessario in molti casi per lo sviluppo di un nuovo farmaco avere due protocolli distinti, uno per il maschio ed uno per la femmina, a partire dagli studi animali, naturalmente

l'industria non è interessata perché costa il doppio. C'è ancora molto da fare per arrivare alla medicina di precisione, ma spetta ai medici ed agli Ordini dei Medici agire sui politici perché rimettano il mercato del farmaco al servizio degli ammalati". (feb/2025).



"Conosco Beppe e Nuccy Angiolini da molti anni - ha commentato il **Cav. Ernesto Pellegrini** - e con mia moglie Ivana condividiamo con loro una stretta amicizia. Ho seguito la nascita della Sua Fondazione dall'inizio,

quando sulla scia della costituzione della Fondazione Pellegrini mi partecipò la sua intenzione di costituire a sua volta una Fondazione indirizzata alla ricerca scientifica in campo medico. Beppe Angiolini è stato un punto di riferimento scrupoloso e puntuale del Consiglio di Amministrazione della Pellegrini per molti anni e sono sicuro che esprimerà nella Fondazione oltre ad una sua vocazione filantropica un forte impegno al raggiungimento degli scopi della stessa. Bravissimi Beppe e Nuccy". (apr/2021)

Come sai apprezzo molto il lavoro fatto dalle Fondazioni benefiche, che portano avanti con forza e grande volontà progetti importanti e mi fa sempre molto piacere fare i complimenti a chi, come Te, riesce a raggiungere i propri nobili obiettivi, trovando in essi, il desiderio di guardare sempre avanti. Mi unisco quindi a Te nel rallegrarmi per quanto fino ad ora siete riusciti a fare e per quanto sono sicuro realizzerete in un prossimo futuro nel campo della ricerca medica. (set/2022).



"Il valore della missione della Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini Onlus -ha sottolineato il **Dott. Pierluigi Stefanini**, Presidente Gruppo Unipol e ASviS, Alleanza

Italiana per lo Sviluppo Sostenibile - risulta immediato. Sostenere la ricerca in campo medico rappresenta una scelta lungimirante, piena di valore etico, impregnata di sensibilità e vocazione altruistica. Il momento storico che stiamo vivendo richiede ogni sforzo per investire nella ricerca medica per

individuare soluzioni capaci di alleviare, curare e sconfiggere cronicità invasive e micidiali per la salute delle persone. La collaborazione attiva ed intelligente con centri di eccellenza quali Humanitas e Mario Negri di Milano contiene una visione ed una sensibilità davvero encomiabili. Grazie al Dott. Angiolini e alla Signora Nuccy, con l'auspicio che questa strada di impegno pensato per il bene comune si rafforzi in uno spirito emulativo." (mar/2021)



"J'ai pu apprécier la droiture et le professionnalisme, tant de Beppe que de Nuccy, au cours des 30 dernières années – ha commentato **Jean Mouton**, Président du Conseil d'Administration di Nexans. Lorsqu'ils nous

ont parlé, à Elena et moi, de leur projet de Fondation, nous avons de suite été séduits et rassurés sur le devenir de cette Institution, développée avec la même professionnalité que toutes les entreprises auxquelles ils ont pu participer au cours de leurs riches carrières. Nous y avons associé modestement quelques-uns de nos amis à un moment important de notre vie, et nous sommes aujourd'hui heureux d'avoir pris cette décision. Complimenti di nuovo!". (apr/2021)



"La costituzione di una nuova Fondazione con scopi filantropici – sottolinea l' **Ing. Giuseppe Orsi**, AD della Fondazione Ernesto Pellegrini - è sempre motivo di grande gioia. In questi anni di condivisione delle difficoltà

con i commensali del ristorante solidale Ruben e di approfondimento delle cause che le hanno determinate ci siamo resi conto quanto la salute sia un fattore determinante per la potenziale ripartenza delle persone passate in modo improvviso dal benessere all'indigenza. Sono certo che l'impegno della Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini sarà un valore aggiunto importante anche per la rete che sostiene le persone in difficoltà: un altro mark nella Milano che si muove per la scienza e per chi ha bisogno." (gen/2021)



"Il grande valore della Fondazione Angiolini è sinergico con il quotidiano lavoro del Banco Alimentare – sottolinea il **Dott. Roberto Vitali**,

Responsabile dei Progetti Speciali del Banco Alimentare per la Lombardia – la prima si occupa di salute e noi ci occupiamo di nutrire in modo sano e intelligente gli indigenti, entrambi abbiamo la medesima finalità: fare vivere meglio i bisognosi che vivono ai margini della società e ridurre i costi della sanità pubblica, con beneficio della intera collettività". (feb/2021)



"Da molti anni sono Presidente di AHMIS, associazione che lavora all'interno dell'Ospedale Sacco di Milano - indica il **Dott. Ugo Lanza**-. Non posso, quindi, che esternare il mio plauso per quanto la Fondazione Angiolini sta realizzando per la ricerca

grazie alla concreta presenza di Humanitas sotto la guida del prof. Alberto Mantovani e dell'Istituto Mario Negri coordinato dal prof. Silvio Garattini. La ricerca è

fondamentale per il miglioramento della qualità della vita dell'umanità". (gen/2021)



"La Fondazione Angiolini – Dice **Toti Faraone**- commercialista in Milano-, grazie alla cooperazione con Humanitas e Mario Negri rappresenta anche i valori fondanti del Rotary: amicizia, servizio,

leadership, diversità ed integrità. Assieme a mia moglie Franca ci complimentiamo per il generoso contributo che donano alla società tramite l'opera della loro Fondazione". (apr/2021)



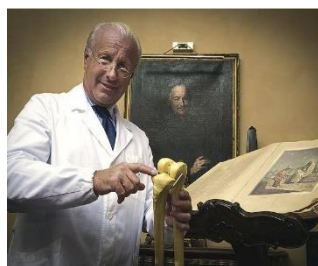
L'Amministrazione Comunale di Vernate nella persona del Sindaco Signora Carmen Manduca, a seguito di delibera di Giunta, ha conferito, l'11 settembre 2021 la civica benemerita "La Spiga

d'Oro" ai Fondatori con la seguente motivazione: "a Giuseppe Angiolini e Giuseppina Sala Angiolini per le finalità di indubbia utilità sociale della Onlus Beppe e Nuccy Angiolini della quale sono entrambi Soci fondatori, con particolare riferimento alla promozione dello sviluppo della ricerca scientifica nel campo delle malattie infettive, dei meccanismi di resistenza e di patologia ad esse correlati". (set/2021)



"Sapere e volere guardare oltre al futuro anche lontano pur nella consapevolezza che probabilmente non ci apparterrà- ha sottolineato il **Dott. Fabio**

Cerchiai, Presidente di Atlantia-. Questo innanzi tutto significa guardare *più in là* della no-stra sfera di personale interesse. Significa certo guardare alle persone con cui si condividono affetti, lavoro e vita quotidiana ma anche alla comunità intera. Ed è questo modo di essere e di agire, questo sentimento, questo autentico valore che caratterizza l'iniziativa con cui Beppe e Nuccy hanno dato vita alla Fondazione Angiolini. È, credo, in questa ottica e con questa prospettiva che vogliono svilupparne l'attività in campo medico al servizio della ricerca ed in favore della salute collettiva. Non solo una scelta filantropica di grande valenza etica ma anche lungimirante e rispondente a bisogni concreti della collettività intera e di cui siamo quindi tutti potenziali beneficiari. Con questa sincera convinzione vi rinnovo quindi la mia ammirazione e la mia gratitudine per l'iniziativa intrapresa alla quale auguro un grande successo" (feb/2022)



"Non trovo parole nell'esprimere il mio più vivo ringraziamento per avermi permesso di assistere allo incontro semestrale tra i ricercatori di Humanitas e

Mario Negri dei risultati delle ricerche, momento scientifico di grande rilievo, scrive il **Prof. Giorgio Calori**, Chirurgo ortopedico impegnato da almeno 30 anni nel settore delle infezioni e della rigenerazione dei tessuti in ortopedia. E' per me di grande interesse apprendere il risultato di nuove ricerche in tale ambito; naturalmente ogni innovazione scientifica deve tenere da conto delle conoscenze "vecchie" ed ormai consolidate, soprattutto in considerazione della naturale evoluzione del pensiero scientifico che non può né deve essere stravolto. A Voi, quindi, il merito ed il plauso per sostenere la ricerca, oltre modo promossa in un ambiente di così alta professionalità e competenza. Naturalmente l'augurio è che tutto ciò possa presto trovare applicazioni utili nella pratica clinica, per la cura dei nostri malati che resta pur sempre l'obiettivo primario. Mi farà piacere discutere con voi, le problematiche cliniche che incidono altrettanto significativamente sulla buona riuscita delle cure". (dic/2022).



"Nella creazione della Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini- ha scritto il **Dott. Girolamo Calsabianca**, Presidente Nazionale A.N.I.O.- riconosco un encomiabile impegno che merita la mia profonda stima e ricon-

scezza. La Fondazione ha realizzato un desiderio molto atteso dai malati e dai clinici dedicati da anni alla patologia. Volta ad affrontare le esigenze specifiche dei pazienti con patologie ossee, come le infezioni e le complicanze legate al sistema osseo e muscolo-scheletrico, rappresenta un notevole contributo alla comunità scientifica, medica e alla cittadinanza. L'obiettivo di favorire lo sviluppo di nuove idee e risposte nella medicina attuale, in collaborazione con istituti di ricerca come la Fondazione Humanitas per la Ricerca e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, testimonia un approccio proattivo e

costruttivo.

La Fondazione si erige come catalizzatore di progresso e benessere per la comunità, dimostrando un tangibile senso sociale a cui ognuno di noi dovrebbe contribuire secondo le proprie possibilità. Questo nobile proposito emerge dal costante impegno nel restituire alla comunità qualcosa del successo che la vita vi ha donato.

Confido che la Fondazione diventerà un punto di riferimento autorevole nella comunità scientifica, restituendo concretamente ai cittadini i benefici della vostra dedizione.

Ringrazio per l'ispirazione offerta e per il vostro straordinario contributo, che reputo essenziale per il lavoro svolto da 25 anni dall' A.N.I.O. (Associazione Nazionale per le Infezioni Osteo articolari), da me fondata come strumento di supporto socio-assistenziale e sanitario per i malati di infezioni ossee e le loro famiglie.

La rete creata in questi anni ha sempre auspicato un supporto scientifico, e vederlo realizzato oggi è un grande conforto. La nascita della Fondazione nel 2017 coincide con la conclusione dei grandi lavori condotti da A.N.I.O. e il dicastero della salute, con il riconoscimento della patologia OSTEOMIELETTA nei LEA. Tale risultato ha ridato dignità al malato, ma per poter garantire le cure resta essenziale la ricerca, e grazie ai coniugi Angiolini anche questo viene portato avanti con eccellenti risultati.

Sono fiducioso che il team di collaborazioni coagulate dalla famiglia Angiolini scriverà un nuovo capitolo per questa patologia e oltre, nell'ambito socio-sanitario". (gen/2024).



“Grazie al rinnovato e prezioso contributo di Fondazione Angiolini, - scrive il **Prof. Antonio Inforzato**, Head of Unit Cellular and Humoral Innate Immunity Lab e il **Prof. Alberto Mantovani**, ci aspettiamo, in particolare, di identificare nuove “firme” biochimiche e genetiche per costruire strumenti

diagnostici e prognostici utili ai fini dell'identificazione precoce e della gestione tempestiva dei pazienti ad elevato rischio di infezione, con impatti positivi e di lungo termine sui costi sanitari e sociali delle infezioni ossee. La nostra ambizione è, da una parte, superare gli attuali limiti nella diagnosi clinica di infezione della protesi, dall'altra, individuare fattori genetici che predicano il rischio di infezione e consentano di attenzionare i pazienti che fanno impianto di protesi prima ancora di andare incontro a revisione”. (gen24).



“Dalle indagini condotte negli anni precedenti, - aggiunge il **Prof. Antonio Inforzato** - è emerso il potenziale diagnostico e prognostico di molecole dell'immunità innata e dell'infiammazione nelle infezioni della protesi articolare (PJI), una delle forme più comuni di osteomielite. Con il supporto di Fondazione Angiolini nei prossimi 3 anni svilupperemo ulteriormente questa linea di ricerca promuovendo studi clinici di validazione ed indagini sperimentali in modelli cellulari ed animali. Approfitteremo, inoltre, di questa preziosa opportunità per allargare il focus e prendere in esame altri fattori della risposta immunitaria innata e della matrice ossea, con particolare riferimento al sistema del complemento. I nuovi studi permetteranno di comprendere meglio i meccanismi patogenetici alla base delle infezioni dell'osso, contribuendo allo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.” (gen/2025).



“Il tessuto osseo possiede un'elevata capacità rigenerativa intrinseca, che però risulta insufficiente per la risoluzione di grandi difetti ossei e di fenotipi complessi derivanti da malattie ereditarie o acquisite, come eventi traumatici o infettivi o tumori; contesti che mettono a dura prova anche la pratica clinica. - sottolinea la **Dr.ssa Cristina Sobacchi**, Senior Researcher dell'Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (IRGB) del CNR presso il Translational Endocrinology and Metabolism Lab di Humanitas - Di fronte a questo bisogno, forti del supporto e della

fiducia che ancora una volta Fondazione Angiolini ci ha voluto accordare, nel nuovo triennio di finanziamento ci proponiamo di sviluppare sistemi avanzati di coltura 2D e 3D, come strumenti potenzialmente utili per comprendere meglio i meccanismi alla base dello sviluppo dell'osso e dell'insorgenza e progressione di patologie a carico di questo tessuto, eventualmente in associazione a specifici background genetici. In tal modo, intendiamo contribuire allo sviluppo di interventi di medicina rigenerativa personalizzata". (feb/2025).



“La vita è piena di sorprese – scrive il **Dott. Roberto Carcano** - Al Circolo Società del Giardino, dove attualmente presto la mia opera come vice-presidente,

fin dal mio ingresso immaginavo che avrei conosciuto persone stimolanti e avrei condiviso piacevoli

momenti di convivialità. La realtà è andata oltre: conoscere Beppe e Nuccy Angiolini e la loro storia è una delle cose più belle che mi siano capitate ultimamente. Li sapevo due grandi manager, li ho scoperti due grandi persone. La loro creatura, la Fondazione che porta il loro nome, è una iniziativa che rivela nobiltà d'animo ma anche grande lungimiranza. Grazie all'invito di Beppe e Nuccy, il 9 dicembre 2024 io e mia moglie (e socia) Chiara Bailoni abbiamo avuto l'onore di partecipare alla presentazione dei risultati del lavoro dei ricercatori di Humanitas e di Mario Negri. Una immersione nella quale abbiamo avuto il piacere di conoscere il prof. Alberto Mantovani e il prof. Silvio Garattini, e proprio parlando col prof Mantovani abbiamo appreso che il sostegno dei privati - come la Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini - alla ricerca scientifica, sta di fatto rappresentando il pilastro più solido per dare continuità e sicurezza al cammino della ricerca scientifica in Italia. Da professionista della comunicazione non posso che fare un plauso al loro impegno e alla discrezione ed eleganza con la quale ne danno notizia". (feb/2025).

I progetti completati nel triennio 2019- 2021

Nel corso del triennio 2019- 2021 sono stati sviluppati e completati presso l'Istituto Farmacologico Mario Negri e presso la Fondazione Humanitas per la Ricerca i progetti:

Ruolo della pentrassina lunga PTX3

nell'osteomielite, sviluppato presso la Fondazione Humanitas per la Ricerca ETS.

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2023/03/PROGETTO-1-23.pdf>



Sviluppo di nuove terapie per i tumori che

causano metastasi ossee, sviluppato presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2023/03/PROGETTO-2-23-1.pdf>



Questi progetti sono dettagliatamente descritti nel sito del Bilancio Sociale 2021:

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2022/03/BILANCIO-SOCIALE-2021.pdf>

I progetti completati nel triennio 2022-2024

Nel corso dell'anno sono terminate le attività dei due Progetti iniziati nel 2022 e più specificatamente:

Progetto 1. Metastasi ossee: studio delle basi biologiche e sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Progetto 2. Potenziale diagnostico e terapeutico della pentrassina lung PTX3 nelle infezioni batteriche dell'osso.

I ricercatori della Fondazione Humanitas per la Ricerca e dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri che nell'anno 2024 sono stati partecipi ai due progetti, e ai quali va un ringraziamento della Fondazione sono stati: Rosanna Asselta, Michele Bartoletti, Marco Bolis, Patrizia Borsotti, Barbara Bottazzi, Marta Cancelliere, Elena Carlessi, Laura Carminati, Valeria Cento, Ilaria Craparotta, Katia Chiappetta, Luisa de Cola, Marika Colombo, Francesca Davi, Andrea Doni, Paola Fabbrizio, Roberta Frapolli, Silvio Garattini, Gaia Ghiselli, Marco Gobbi, Valentina Granata, Chiara Grasselli, Raffaella Giavazzi, Antonio Inforzato, Francesca Romana Liberati, Massimo Locati, Elisa Longhi, Mattia Loppini, Mirko Marabese, Cristina Matteo, Irene Mattiola, Alberto Mantovani, Diego Morone, Claudia Nastasi, Raffaella Parente, Valentina Possetti, Bratrice Roccuti, Marta Ripamonti, Fabio Sangalli, Benedetta Savino, Marialucia Schiavone, Mirco Scaccaglia, Matteo Stravalaci, Rita Silva-Gomes, Marina Sironi, Dario Strina, Cristina Sobacchi, Giulia Taraboletti,

Giulia Tomasoni, Sonia Valentino, Massimo Zucchetti.

Hanno partecipato inoltre, Alberto dal Corso e Cassandra Spinosa, dell'Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Chimica; Giorgio Colombo dell'Università di Pavia, Dipartimento di Chimica; Stefano Mantero del CNR - Institute for Genetic and Biomedical Research; Monica Sandri, Elisabetta Campodoni, Sara Bernardoni del CNR – Istituto di Scienza, Tecnologia e Sostenibilità per lo sviluppo dei Materiali Ceramici (ISSMC); Marie Astrid Boutet, Nantes Université, Regenerative Medicine and Skeleton; Alessandra Nerivani, Giulia Maria Ghirardi e Costantino Pitzalis del Queen Mary University, London, Centre for Experimental Medicine; Danka Grcevic, Masa Filipovic e Natasa Kovacic dell'Università di Zagabria, Dipartimento di Fisiologia e Immunologia; Iva Martin, Manuele Mraro della University of Basel, Department of Biomedicine.

PROGETTO 1. Metastasi ossee: studio delle basi biologiche e sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Il progetto sviluppato presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, nelle sedi di Milano e Bergamo è di seguito descritto.

Razionale e ipotesi dello studio

Le metastasi ossee, derivanti da diversi tipi di tumori primari – soprattutto carcinoma della mammella e della prostata – sono associate a un peggioramento della qualità della vita e della sopravvivenza dei pazienti, e rappresentano quindi un importante problema clinico, tuttora irrisolto. Poche sono le terapie disponibili in clinica, per lo più con finalità palliativa, mirate a contrastare i sintomi e contenere la progressione delle lesioni ossee. Pertanto, è di fondamentale importanza studiare i meccanismi che guidano lo sviluppo di metastasi all'osso, al fine di individuare bersagli per nuove strategie terapeutiche.

Il microambiente tumorale (TME) ricopre un ruolo fondamentale nel sostenere la progressione del tumore e lo sviluppo di metastasi. L'interazione delle cellule tumorali con le cellule residenti e le molecole presenti nella sede ossea regola diversi aspetti dello sviluppo metastatico, quali la migrazione, la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule tumorali stesse, l'evasione del sistema immunitario e l'attivazione anomala delle cellule deputate al rimodellamento della matrice ossea, portando alla formazione di metastasi ossee osteolitiche (caratterizzate da riassorbimento osseo) o osteoblastiche (associate a anomala deposizione di matrice ossea).



Nel nostro studio ci siamo occupati di due componenti chiave del microambiente tumorale:

- (i) i macrofagi, cellule dell'immunità innata che regolano la progressione tumorale con esiti opposti in base al loro grado di polarizzazione;
- (ii) la trombospondina-1, una molecola extracellulare nota per la sua attività pleiotropica nel regolare l'interazione tra le cellule tumorali e il microambiente.

Obiettivi del progetto

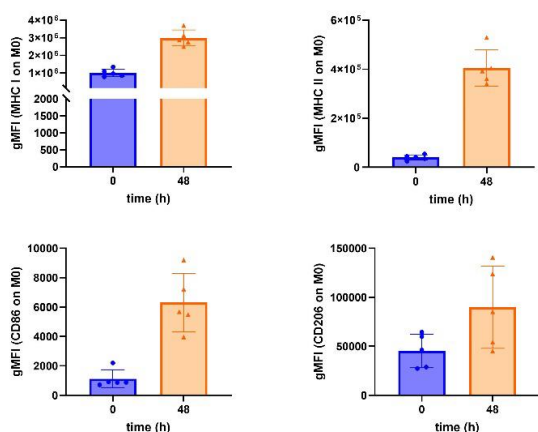
Lo scopo di questo progetto è studiare il microambiente (TME) delle metastasi ossee al fine di sviluppare nuovi approcci farmacologici che, agendo su sue componenti cellulari e/o molecolari, possano contrastare lo sviluppo di metastasi all'osso. Lo studio è stato suddiviso in due sottoprogetti:

- 1) Sviluppo di formulazioni nanotecnologiche per la modulazione dell'attività dei macrofagi presenti nel microambiente tumorale osseo, volta all'acquisizione di un fenotipo immunostimolante che induca la risposta immunitaria adattativa specifica inibendo la progressione tumorale;
- 2) Analisi del ruolo della TSP-1 nello sviluppo di metastasi ossee osteolitiche, e in particolare della sua attività nel rimodellamento della matrice ossea e nel processo di dormienza delle metastasi, come base per nuovi approcci terapeutici.

Sottoprogetto 1. modulazione farmacologica dei macrofagi nel microambiente metastatico dell'osso:

Stato dell'arte e razionale

I macrofagi sono cellule dell'immunità innata che giocano ruoli importanti nel mantenimento dell'omeostasi tissutale, proteggendo il nostro organismo tramite diversi meccanismi, quali fagocitosi e digestione di particelle estranee, patogeni e detriti cellulari. I macrofagi sono cellule "plastiche", in quanto responsive all'influenza del microambiente circostante, che ne può alterare l'espressione genica e le funzioni, orientandoli verso uno specifico fenotipo contesto-specifico.



Nel microambiente tumorale, i macrofagi con fenotipo M1 promuovono una risposta immunitaria anti-tumorale, mentre i macrofagi M2 associati al tumore (TAMs) promuovono la progressione tumorale, stimolando i processi di angiogenesi, riparo tissutale, migrazione di cellule tumorali metastatiche, e tramite un'azione soppressiva dei linfociti T citotossici. Ad oggi, modulare il TME e il fenotipo dei macrofagi rappresenta una strategia per lo sviluppo di nuovi approcci immunoterapici contro diverse tipologie di tumore e formazione di metastasi. In questo contesto, il nostro scopo è quello di studiare e sviluppare nuove strategie per veicolare farmaci immunomodulanti verso il microambiente dell'osso, al fine di riprogrammare il fenotipo dei TAMs delle metastasi ossee.

Risultati e conclusioni

Nel corso dell'anno 2024 sono state studiate e sviluppate varie strategie di targeting mirato alle ossa per veicolare farmaci a questa sede limitandone l'effetto off-target, causa di effetti collaterali. In particolare abbiamo lavorato con un farmaco di cui sono note le sue proprietà immunostimolanti. Ci siamo focalizzati sull'ottimizzazione dell'incapsulamento delle nanoparticelle di organosilica mesoporose (Meso) e sullo sviluppo di un sistema modulare con anticorpi coniugati a farmaci.

Per quanto concerne lo studio delle Meso, è stata ottimizzata la procedura di incapsulamento del farmaco ottenendo circa l'82% di efficienza. Si è quindi proceduto a testare la cinetica di internalizzazione nei macrofagi primari esposti a queste nanoparticelle, che sono state rese fluorescenti mediante la coniugazione con il marcatore fluorescente cy5. L'analisi della

fluorescenza al citofluorimetro ha consentito di stimare l'aumento dell'internalizzazione nel tempo, con la saturazione del segnale a 24-48 h post esposizione.

Successivamente si è proceduto ad esporre cellule primarie macrofagiche alle Meso cariche di farmaco per valutare lo switch fenotipico nelle cellule M0 naive dovuto al rilascio del farmaco nell'arco delle 48h; l'effetto è stato confermato con un aumento di markers tipici del fenotipo M1 pro-infiammatori, quali CD86, MHC-I e MHC-II.

Quindi le Meso cariche sono state adoperate per un esperimento di farmacocinetica *in vivo*, somministrando endovena una dose equivalente di farmaco (2mg/kg) a confronto con la formulazione liposomiale e quella libera; gli animali sono stati sacrificati a diversi tempi e gli organi prelevati per la quantificazione del farmaco mediante spettrometria di massa. I dati hanno evidenziato che le Meso cariche garantiscono una migliore distribuzione ed una permanenza fino a 24h nella sede ossea e tumorale rispetto ai liposomi o al farmaco libero. Inoltre, aumentano la biodisponibilità del farmaco preservandolo dalla degradazione nel plasma.

Si è quindi proceduto ad effettuare un esperimento di attività antitumorale inducendo il tumore alla mammella triplo negativo (TNBC) nei topi mediante inoculo di cellule murine 4T1.2 caratterizzate da alto tropismo osseo. Il trattamento delle Meso cariche è stato confrontato con gli opportuni controlli (veicolo e meso vuote), col farmaco libero, e col trattamento singolo e combinato con la doxorubicina, chemioterapico usato in prima linea. Il trattamento con le Meso cariche è stato in grado di rallentare la crescita tumorale sovrapponendosi all'effetto della doxorubicina, usata come trattamento singolo o in combinazione. Queste nanoparticelle verranno usate con una diversa schedule di trattamento con la doxorubicina e con altri terapeutici al fine di potenziarne l'azione.

In parallelo, in collaborazione con il dipartimento di chimica dell'UniMi, abbiamo sviluppato una piattaforma modulare che combina coniugati di alendronato alla molecola FITC e l'uso di frammenti di anticorpi legati a fluorofori/terapeutici in grado di riconoscere la FITC e localizzarsi alle ossa. Inizialmente, si è provveduto all'ingegnerizzazione di un anticorpo anti FITC, di cui la sequenza del sito di legame era già nota, per ridurre il peso molecolare (44 KDa) e quindi aumentare la

penetrabilità dei tessuti. Il Fab che è stato ottenuto è stato caratterizzato e coniugato alla molecola fluorescente cianina (cy5) per una prima visualizzazione del legame del Fab a FITC. Successivamente il Fab è stato usato per dei saggi di interazione biomolecolare mediante risonanza plasmonica di superficie (SPR) che hanno confermato la capacità di legame del Fab alla FITC. Al contempo sono stati sintetizzati diversi coniugati di alendronato-FITC e sono poi stati adoperati per saggi di competizione indiretta per valutare il candidato ideale che possa esser riconosciuto con alta affinità dal Fab.

Il lotto CS25 è il derivato ideale tale da venire legato con alta affinità e specificità dal Fab, in modo concentrazione-dipendente.

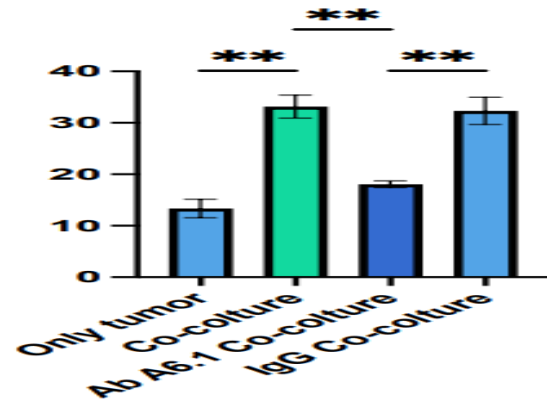
Inoltre, per dimostrare qualitativamente che questo derivato si lega all'idrossiapatite, frammenti di ossa murine sono state incubate con il CS25 e successivamente con il Fab-cy5. Le immagini acquisite al microscopio confocale dimostrano che mentre la FITC libera non è in grado di legarsi alla matrice ossea, il costrutto CS25 lo è, consentendo alla FITC di essere riconosciuta dal Fab-cy5.

Questi dati pongono le basi per il proseguimento degli studi che vedono come protagonista lo sviluppo di diverse metodologie di targeting mirato alle ossa.

Sotto progetto 2. Ruolo della trombospodina-1 nelle metastasi ossee osteolitiche:

Stato dell'arte e razionale

Le cellule tumorali che invadono l'osso interagiscono con il microambiente dando vita a fenomeni di regolazione reciproca delle diverse tipologie cellulari coinvolte. Da un lato, le cellule tumorali alterano la capacità delle cellule dell'osso di regolare il rimodellamento della matrice ossea. Nel caso delle metastasi ossee osteolitiche, oggetto del nostro progetto di ricerca, la presenza di cellule metastatiche porta a una iperstimolazione della produzione e attività degli osteoclasti, con conseguente eccessiva degradazione della matrice ossea. D'altra parte, il microambiente osseo può determinare se le cellule tumorali prolifereranno a formare una massa metastatica, oppure rimarranno quiescenti, in uno stato di dormienza reversibile che può durare anche per diversi anni. Una proteina che svolge una funzione

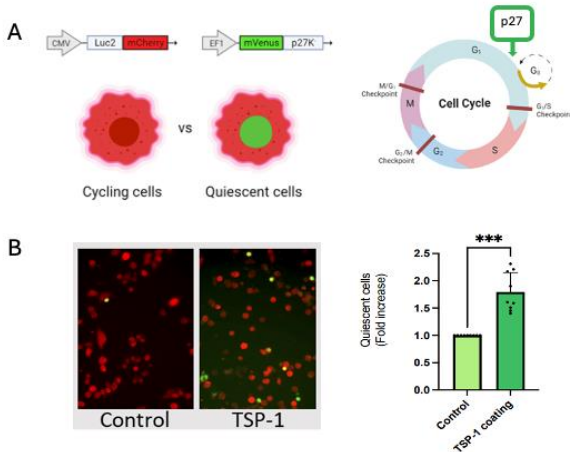


chiave nel coordinare l'interazione tra le cellule tumorali e il microambiente è la trombospodina-1 (TSP-1). TSP-1 è una proteina della matrice extracellulare costituita da diversi domini, ognuno in grado di interagire con ligandi specifici, e di svolgere quindi diverse attività biologiche. L'attività della TSP dipende dalla disponibilità dei suoi domini e dei rispettivi ligandi, e questo è in parte regolato da una proteolisi controllata della TSP-1 da parte di enzimi che liberano frammenti attivi della proteina. Evidenze in letteratura indicano il coinvolgimento della TSP-1 nella regolazione sia della dormienza cellulare di cellule tumorali, sia del rimodellamento osseo.

La ricerca nel 2024 ha avuto lo scopo di studiare il ruolo della TSP-1 nelle metastasi ossee osteolitiche in termini di: (i) effetto sul microambiente osseo, completando l'analisi del suo ruolo su osteoclastogenesi e degradazione della matrice ossea; e (ii) regolazione della dormienza di cellule tumorali disseminate all'osso.

Risultati e conclusioni

i) Negli anni precedenti avevamo identificato un frammento della TSP-1 in grado di rallentare la comparsa delle metastasi ossee in un modello preclinico di carcinoma della mammella, proteggendo la matrice ossea dalla degradazione. Avevamo inoltre dimostrato che tale frammento riduce significativamente il processo di differenziamento degli osteoclasti in vitro.



Proseguendo su questa linea di ricerca, abbiamo approfondito l'analisi del meccanismo dell'azione di TSP-1 e del suo frammento attivo, analizzando le conseguenze funzionali del legame di TSP-1 e del suo frammento a due molecole fondamentali per il differenziamento degli osteoclasti, RANKL e OPG, che svolgono un'azione opposta su questo processo.

Abbiamo dimostrato che il frammento di TSP-1, pur non interferendo con l'interazione di RANK con il suo ligando fisiologico RANKL, è in grado di inibire il segnale del recettore, bloccandone la capacità di indurre il differenziamento degli osteoclasti.

Abbiamo inoltre dimostrato che alcune cellule presenti nell'ambiente osseo sono in grado di degradare la TSP-1 provocando il rilascio di un frammento corrispondente al frammento attivo della TSP-1, che quindi potrebbe avere un ruolo anche fisiologico nel controllo del rimodellamento osseo.

ii) Abbiamo studiato se la TSP-1 fosse in grado di regolare la dormienza delle cellule tumorali nel microambiente osseo. Abbiamo utilizzato un modello cellulare da noi messo a punto che permette di identificare visivamente le cellule quiescenti tramite il rilevamento di un segnale fluorescente. Abbiamo dimostrato che cellule di midollo osseo sono in grado di indurre la quiescenza di cellule tumorali, con un meccanismo

mediato da TSP-1 tramite l'interazione con recettori specifici sulle cellule tumorali.

Presentazioni a congressi

1. C. Matteo, R. Becchetti, T. Ceruti, R. Frapolli, M. Zucchetti, A. Dal Corso, and C. Nastasi "Liposomes surface functionalization to target the bone matrix: a chemical challenge for a clinical purpose". Poster presentation, EACR-AACR-IACR 2024 Conference: How to Bring Basic Science Discoveries to the Clinic, Dublino, 27-29 Febbraio.
2. C. Matteo, R. Becchetti, M. Cancelliere, M. Meroni, T. Ceruti, M. Zucchetti, R. Frapolli, A. Dal Corso, and C. Nastasi – "Targeting the bone matrix with liposomes to trigger the tumor microenvironment". Poster presentation, The Tumour Ecosystem: Cellular Interactions and Therapeutic Opportunities, Bergamo, 19-21 Marzo 2024.
3. C. Matteo, R. Becchetti, M. Cancelliere, M. Meroni, P. Fabrizio, T. Ceruti, M. Zucchetti, R. Frapolli, A. Dal Corso, and C. Nastasi – "Targeting the bone matrix with liposomes to trigger the tumor microenvironment". Poster presentation, Science-driven approaches to achieve early diagnosis of cancer and to overcome therapy resistance. 64th SIC Milan, 25-27 Settembre 2024.
4. Carlessi E., Carminati L., Borsotti P., Colombo M., Grasselli C., Ripamonti M., Sangalli F., Marabese M., Taraboletti G. "Role of thrombospondin-1 in a model of breast cancer dormancy". Poster presentation, The Tumour Ecosystem: Cellular Interactions and Therapeutic Opportunities, Bergamo, 19-21 Marzo 2024.
5. Carminati L., Borsotti P., Longhi E., Urbinati, Sangalli F., Rusnati M., Taraboletti G. "Role of thrombospondin-1 in the microenvironment of osteolytic bone metastases". Poster presentation, The Tumour Ecosystem: Cellular Interactions and Therapeutic Opportunities, Bergamo, 19-21 Marzo 2024.

PROGETTO 2. Potenziale diagnostico e terapeutico della pentrassina lunga PTX3 nelle infezioni batteriche dell'osso

Il Progetto sviluppato presso la Fondazione Humanitas per la Ricerca ETS, in collaborazione con l'Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IRGB-CNR) presso l'Istituto Clinico Humanitas IRCCS (ICH) è di seguito descritto.



Razionale e ipotesi dello studio

L'osteomielite (OM) è un'infezione muscoloscheletrica grave causata dalla diffusione ematogena di microorganismi patogeni o dalla contaminazione di fratture e impianti chirurgici. È caratterizzata da un intenso rimodellamento osseo ed una marcata infiammazione. Sebbene il trattamento convenzionale dell'OM preveda l'uso di antibiotici, la loro efficacia è limitata dal microambiente osseo (BME), che ostacola la diffusione dei farmaci e favorisce l'emergere di ceppi resistenti.

Staphylococcus aureus (SA) è il principale agente eziologico dell'OM. Questo batterio opportunisto colonizza il BME attraverso molecole di adesione ed altera l'omeostasi del tessuto muscoloscheletrico. La pentrassina lunga PTX3 è una proteina che agisce da fattore solubile di riconoscimento del pattern (PRM) ed è prodotta in siti di infezione/infiammazione da diversi tipi cellulari. In particolare, PTX3 è espressa da cellule della linea osteoblastica (programmate per sintetizzare matrice ossea) e ne promuove il differenziamento ad osteoblasti maturi. Questa molecola è stata, infatti, associata a patologie metaboliche, autoimmuni e infiammatorie dello scheletro, il che ne suggerisce il coinvolgimento anche nella risposta immunitaria alle infezioni dell'osso.

Le infezioni periprotetiche (PJI) sono complicanze gravi della chirurgia protesica, la cui diagnosi integra dati clinici e di laboratorio, spesso con risultati incerti. Fattori molecolari e cellulari dell'immunità sono

oggetto di intensa ricerca quali potenziali marcatori diagnostici di PJI. A tal proposito, nostri studi recenti suggeriscono che PTX3 sia un marcatore specifico di PJI in pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca (THA) e ginocchio (TKA). Tuttavia, il contributo delle varianti genetiche di PTX3 e delle citochine infiammatorie associate alla sua produzione (IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-17A) al rischio di PJI non è chiaro. In generale, la relazione tra genetica dell'ospite e rischio di infezione è poco nota in ambito di chirurgia protesica.

L'ipotesi centrale alla base degli studi condotti nel 2024 è che PTX3 sia coinvolta nella patogenesi dell'OM batterica, agendo sia come PRM che come componente del BME, e che quindi possa trovare applicazione nella diagnosi biochimica e genetica di PJI. La nostra ricerca è stata quindi sviluppata su due livelli: modelli animali di patologia ed analisi genetiche in soggetti a rischio di PJI.

Obiettivi del progetto

Obiettivo generale delle ricerche svolte nel 2024 (a completamento ed integrazione delle indagini condotte nei due anni precedenti) è stato lo studio della patogenesi dell'OM batterica con un focus specifico su PTX3 quale attore molecolare e marcatore di malattia. Tale obiettivo è stato perseguito implementando una strategia di ricerca multidisciplinare che, spaziando dalla biologia molecolare e cellulare alla microbiologia ed alla diagnostica clinica, è stata declinata secondo i seguenti due sotto-progetti:

- valutare il ruolo di PTX3 nella patogenesi della SA-OM, con particolare riguardo all'infezione locale e sistemica, all'immunità umorale e cellulare, alla risposta antimicrobica e al rimodellamento osseo. A tal fine, è stato implementato un modello animale di OM batterica che ricapitola aspetti fondamentali dell'infezione associata a fratture esposte ed interventi chirurgici degli arti inferiori nell'uomo;
- studiare la relazione tra la variazione genetica in PTX3 e fattori infiammatori che ne influenzano la produzione (IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-17A) ed il rischio di PJI in pazienti con

THA e TKA. Più in generale, identificare nuove firme genetiche di PJI con potenziale prognostico e diagnostico.

SOTTO-PROGETTO 1. Ruolo di PTX3 nella patogenesi dell'osteomielite da *Staphylococcus aureus*

Stato dell'arte e razionale

L'OM si accompagna a rimodellamento tissutale, fragilità scheletrica, infiammazione e dolore. SA, principale agente eziologico dell'OM, è responsabile di circa il 60% dei casi. Questo batterio innesca nell'osso una risposta immunitaria che coinvolge osteoblasti (OBs) e osteoclasti (OCs), oltre a cellule mieloidi e linfoidi. Tale processo porta alla formazione di sequestri ossei, distruzione dell'osso trabecolare e reazioni periostali anomale. Inoltre, SA ha sviluppato una serie di strategie per sfuggire alla risposta immunitaria quali formazione di biofilm, ascessi e colonizzazione delle lacune osteocitarie. Si ritiene che questi meccanismi rendano l'infezione cronica e difficile da trattare con gli antibiotici, di fatto contribuendo allo sviluppo di resistenze antimicrobiche (AMR) ed al conseguente aumento dei costi sanitari e sociali della patologia.

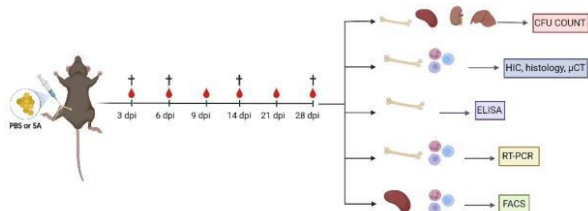


Figura 1. Modello murino di osteomielite da SA. (a) Rappresentazione schematica del modello sperimentale utilizzato.

L'immunità innata collabora con le cellule dell'osso nella reazione alla colonizzazione di questo tessuto da parte di SA. Tra le PRM solubili, PTX3 svolge ruoli importanti: viene prodotta in risposta ai patogeni e regola l'infiammazione ed il rimodellamento osseo⁴. Studi preclinici indicano che PTX3 svolge funzioni di protezione dell'ospite nei confronti delle infezioni batteriche e fungine ed è un marcatore di gravità della sepsi³. Da notare che questa molecola è importante per la maturazione degli osteoblasti e la mineralizzazione delle fratture ed è stata di recente

proposta quale marcatore di infezione periprotetica (PJI). Pertanto, PTX3 rappresenta il candidato ideale per ricerche sulla patogenesi delle infezioni ossee.

Risultati e conclusioni

Nel corso del 2024, abbiamo finalizzato gli studi preclinici su questa molecola focalizzandoci in particolare sul modello murino di infezione batterica degli arti inferiori sviluppato negli anni precedenti (si vedano le relazioni scientifiche del 2022 e 2023).

Modello murino di SA-OM. Il nostro modello prevede l'iniezione di un ceppo clinico di SA meticillinosensibile e biofilm-produttore nel canale midollare del femore. Sono stati condotti esperimenti preliminari per determinare la carica batterica massima tollerata. A tal riguardo, a dosi basse ed intermedie (10^4 - 10^5 CFU/topo), SA era ancora presente nell'arto iniettato e nel fegato dopo 14 giorni, mentre alla dose più alta (10^6 CFU/topo) la qualità dell'osso era fortemente compromessa ed impediva ulteriori analisi. I topi sono stati, quindi, infettati con 10 CFU/topo e sacrificati a diversi tempi (3, 6, 14 e 28 giorni post-infezione, dpi). Abbiamo rilevato batteri vivi solo nell'arto iniettato e nel fegato, senza segni di colonizzazione nell'osso controlaterale ed in altri organi deputati alla rimozione del batterio (milza, reni). Analisi istologiche hanno evidenziato alterazioni strutturali tipiche dell'osteomielite umana, tra cui perdita di osso corticale, reazione periostale, ascessi necrotici e fibrosi midollare. Il nostro modello riproduce, quindi, caratteristiche salienti dell'osteomielite batterica umana, e rappresenta uno strumento ideale per studiare il ruolo di PTX3 in questa patologia.

Sorgenti e meccanismi di produzione di PTX3. Abbiamo misurato la concentrazione della proteina PTX3 sia a livello sistemico (nel siero) che locale (nell'osso) ed osservato un aumento transitorio nel siero e nell'osso dopo l'infezione, con un picco a 6 dpi e livelli elevati fino a 28 dpi. L'analisi citofluorimetrica ha rivelato che PTX3 è principalmente prodotta da macrofagi e progenitori di osteoblasti. Inoltre, l'espressione del gene *Ptx3* è più elevata nelle cellule dell'osso che in quelle del midollo. Abbiamo, infine, osservato che l'infezione da SA ha determinato un aumento dei livelli delle citochine infiammatorie TNF- α ed IL-1 β e dell'espressione del PRM di membrana Tlr2 nelle cellule del midollo, laddove è noto che TNF- α , IL-1 β e TLR2 innescano la sintesi di questa pentrassina. Questi dati indicano che in seguito all'inoculo di SA buona parte della proteina PTX3 prodotta nel tessuto muscoloscheletrico provenga da cellule dell'osso e che la produzione della stessa sia

dovuta all'azione di fattori solubili dell'infiammazione nonché al riconoscimento diretto del patogeno da parte di recettori TLR.

Infezione dell'osso e clearance di SA. Per valutare il ruolo di PTX3 nella patogenesi dell'osteomielite da SA-OM, abbiamo utilizzato topi *Ptx3^{-/-}* in aggiunta a quelli WT. L'analisi istologica ha mostrato segni di infezione ed alterazioni strutturali in entrambi i gruppi sperimentali, tuttavia i topi *Ptx3^{-/-}* avevano una carica batterica significativamente inferiore sia nell'osso che nel fegato. In seguito all'infezione con una bassa dose di SA (10^4 CFU/topo), gli stessi topi presentavano meno CFU nell'osso rispetto ai corrispettivi WT, suggerendo un effetto dose-indipendente del deficit genetico di PTX3. In un modello di ripristino di funzione, i topi *Ptx3^{-/-}* trattati con una forma ricombinante della proteina PTX3 avevano una carica batterica maggiore rispetto ai controlli trattati con PBS. Inoltre, l'inibizione di PTX3 endogena in topi WT mediante un anticorpo monoclonale riduceva la carica batterica nell'arto infetto. Questi risultati indicano che PTX3 svolge un ruolo specifico e non ridondante nell'infezione dell'osso e suggeriscono la possibilità di sviluppare terapie basate sull'inibizione farmacologica della proteina endogena. Infine, il modello è stato replicato in topi di sesso femminile, indicando che l'effetto di PTX3 sull'infezione da SA non dipende dal sesso.

Risposta infiammatoria sistemica. L'OM, specie nella sua forma acuta, è associata a reazioni infiammatorie sistemiche (febbre, affaticamento) in aggiunta a

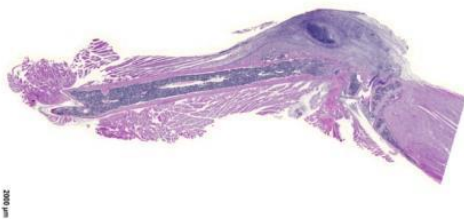


Figura 2. PTX3 svolge un ruolo specifico e non ridondante nell'osteomielite da SA. (a) Sezioni di femori infetti da topi WT e *Ptx3^{-/-}* da cui si evince la presenza di aggregati batterici nel midollo osseo, ascessi e reazioni periostali anomale nel solo arto iniettato.

quelle locali (dolore, gonfiore). Nel nostro modello, l'infezione da SA ha causato perdita di peso nei topi WT fino a 9 dpi, seguita da un rapido recupero, mentre i topi *Ptx3^{-/-}* hanno guadagnato peso nel corso dell'infezione in misura paragonabile ai controlli trattati con PBS. I livelli sierici di interleuchina-6 (IL-

6), una citochina prototipica della fase acuta dell'infiammazione, sono aumentati nei topi WT; tuttavia, sono sempre stati inferiori a quelli osservati nei topi *Ptx3^{-/-}*. L'analisi citofluorimetrica delle popolazioni cellulari della milza ha mostrato che i topi WT infetti avevano segni di infiammazione più pronunciati rispetto ai topi *Ptx3^{-/-}*, con un peso della milza superiore. Inoltre, l'infezione da SA in topi WT ha causato un'espansione delle cellule mieloidi ed una contrazione di quelle linfoide, mentre nei topi *Ptx3^{-/-}* si è osservata una risposta infiammatoria cellulare alterata, con meno neutrofili e monociti e più linfociti T. Questi risultati indicano che l'infezione da SA provoca una risposta infiammatoria sistemica più forte nei topi WT rispetto ai *Ptx3^{-/-}*.

Rimodellamento dell'osso. L'osteomielite batterica è caratterizzata da alterazioni strutturali della matrice ossea dovute a squilibri funzionali delle cellule

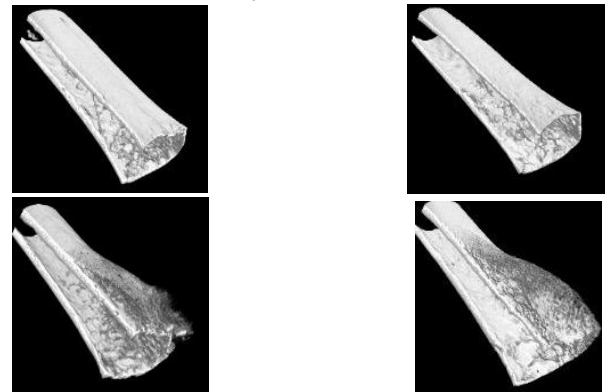


Figura 3. Analisi del rimodellamento osseo in topi WT e *Ptx3^{-/-}* infettati con SA (o trattati con PBS) a 14 dpi. (a) Immagini rappresentative dei volumi ossei acquisiti mediante micro-CT.

dell'osso. Abbiamo quindi effettuato analisi micro-CT su femori di topi *Ptx3^{-/-}* e WT a 14 dpi. Queste hanno evidenziato una perdita importante di osso trabecolare con deposizione di osso reattivo in regione periostale in topi infetti di entrambi i genotipi. L'entità del danno al tessuto osseo era tale da impedirne valutazioni morfometriche mediante metodiche convenzionali. Abbiamo, quindi, definito una scala di punteggi basata su criteri qualitativi e semi-quantitativi che hanno evidenziato un aumento significativo sia di formazione di osso reattivo che di riassorbimento di osso trabecolare nei topi infetti, senza, tuttavia, differenze apprezzabili tra i due genotipi. Abbiamo, inoltre, analizzato le immagini micro-CT mediante una metodica basata sulla segmentazione della densità della componente minerale. Questa metodica ha consentito di apprezzare un aumento dei volumi a densità media ed una diminuzione di quelli a densità elevata in topi *Ptx3^{-/-}* infetti. In linea con questa evidenza, nel femore

di questi animali è stata osservata una ridotta espressione di Osterix, fattore chiave del differenziamento osteogenico. Inoltre, analisi morfometriche dell'arto controlaterale hanno evidenziato una riduzione del volume osseo in topi *Ptx3^{-/-}* infetti, probabilmente dovuto ad un minor spessore trabecolare. Questi risultati suggeriscono che l'infezione abbia effetti dominanti (rispetto al genotipo) sul rimodellamento dell'osso inoculato con SA. Tuttavia, la reazione infiammatoria sistemica che ne consegue si associa ad una perdita di tessuto osseo più marcata in assenza di PTX3.

Risposta immunitaria nell'osso. Le cellule dell'osso collaborano con quelle dell'immunità nella risposta ai patogeni¹⁰. Per studiare questa interazione, abbiamo

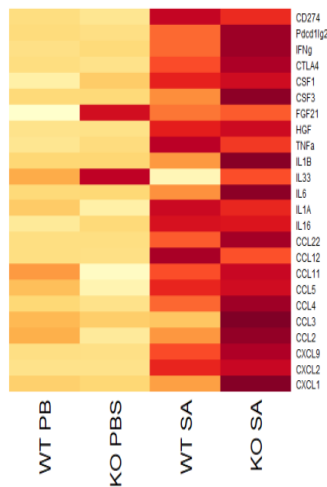


Figura 4. Analisi proteomiche dell'omogenato di osso da topi WT e *Ptx3^{-/-}* infettati con SA a 14 dpi. Pannelli proteomici *targeted* sono stati impiegati per misurare i livelli di marcatori infiammatori nell'omogenato osseo.

analizzato le proteine espresse nel tessuto osseo di topi infetti di entrambi i genotipi utilizzando tecniche di proteomica *untargeted*. Queste analisi hanno consentito di identificare 1903 proteine univoche ed evidenziare differenze specifiche tra i due genotipi in condizioni di infezione. 30 di queste proteine presentavano livelli diversi nei topi WT e *Ptx3^{-/-}*. In particolare, in questi ultimi abbiamo osservato un aumento della concentrazione di fattori legati alla risposta immunitaria innata e adattativa (immunoglobuline, lisozima 2, aptoglobina, componente C3 del complemento) ed una diminuzione di quella di molecole coinvolte in aspetti del metabolismo cellulare (sintesi di amminoacidi, metabolismo dello zolfo e dell'eme, scambio protonico). Analisi di arricchimento hanno permesso di identificare vie di segnale e processi sottesi a queste molecole, evidenziando il coinvolgimento di vie della risposta immunitaria (cascata del

complemento, risposta infiammatoria acuta) e processi legati al trasporto di ossigeno e della CO₂ (associati a risposte infiammatorie). Il quadro emerso dalle analisi *untargeted* è supportato da approcci di proteomica *targeted* che hanno rilevato livelli più elevati di citochine infiammatorie e mediatori antimicrobici nei topi *Ptx3^{-/-}* rispetto a quelli WT.

Il nostro studio conferma il ruolo cruciale della proteina PTX3 nella fisiopatologia dell'osso. In particolare, abbiamo dimostrato il coinvolgimento di questa pentrassina nella patogenesi dell'osteomielite da SA. Le evidenze raccolte suggeriscono che PTX3 regoli e limiti la risposta infiammatoria e antimicrobica nel microambiente osseo durante l'infezione da SA, in particolare nella sua fase acuta. In questo modo, PTX3 favorisce indirettamente la colonizzazione microbica dell'osso. Queste osservazioni rafforzano il potenziale diagnostico di PTX3 nelle infezioni muscoloscheletriche e ne suggeriscono un possibile ruolo quale bersaglio terapeutico nelle osteomieliti batteriche.

SOTTO-PROGETTO 2. Determinanti genetici della suscettibilità all'infezione della protesi osteoarticolare

Stato dell'arte e razionale

Le infezioni delle protesi osteoarticolari (PJI) rappresentano una delle complicanze più gravi della chirurgia protesica, con un impatto significativo su morbilità, costi sanitari e mortalità. Esse sono principalmente causate da SA e *Staphylococcus epidermidis* e spesso richiedono trattamenti antimicrobici aggressivi ed interventi di revisione chirurgica dovuti alla limitata penetrazione dei farmaci sistemici nel tessuto osseo ed all'insorgere di fenomeni di farmacoresistenza. Il numero di casi di PJI è destinato ad aumentare a causa dell'incremento degli interventi di artroprotesi d'anca (THA) e ginocchio (TKA) e dell'invecchiamento della popolazione.

Nel 2018, la European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) ha formulato una definizione di PJI basata su parametri clinici, di laboratorio (es. ESR, CRP, IL-6), imaging (RX, RM, PET) e microbiologici⁵. Tuttavia, il processo diagnostico rimane complesso e talvolta inconcludente. Recenti studi hanno identificato biomarcatori utili nella diagnosi preoperatoria, come α -defensina, NGAL e, più recentemente, PTX3. In particolare, quest'ultima è emersa quale marcatore specifico di PJI in soggetti con THA e TKA. Tre polimorfismi nel gene *PTX3* (rs2305619, rs3816527, rs1840680) sono stati

associati alla concentrazione della proteina in diverse matrici biologiche ed alla suscettibilità ad infezioni opportunistiche da funghi e batteri. È noto, inoltre, che le citochine infiammatorie IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-17A sono in grado di modulare l'espressione di PTX3 e che polimorfismi nei relativi geni sono associati al rischio di infezione dell'osso. È dunque lecito ipotizzare che la variabilità genetica sottesa a queste proteine ne influenzi la concentrazione (quindi, la funzione) nel tessuto muscoloscheletrico e sia associata alla suscettibilità alle PJI.

Risultati e conclusioni

Nel corso del 2024 abbiamo completato uno studio retrospettivo caso-controllo su una coorte storica di pazienti sottoposti a revisione di THA e TKA presso il Dipartimento di Ortopedia e Chirurgia Traumatologica dell'IRCCS Humanitas Research Hospital. Obiettivo primario dello studio era valutare la relazione tra il rischio di PJI e genotipi/aplotipi di polimorfismi nei geni *PTX3*, *IL-6*, *IL-1 β* , *IL-17A* e *IL-10*, selezionati sulla base di conoscenze pregresse. Quale obiettivo secondario, abbiamo esaminato la relazione tra queste varianti genetiche e la concentrazione delle proteine corrispondenti nel fluido sinoviale e nel plasma, con particolare attenzione a PTX3, recentemente proposta quale un nuovo marcatore di PJI.

Popolazione dello studio. La nostra ricerca si è focalizzata su una sotto-coorte di 126 pazienti arruolati in uno studio precedente che

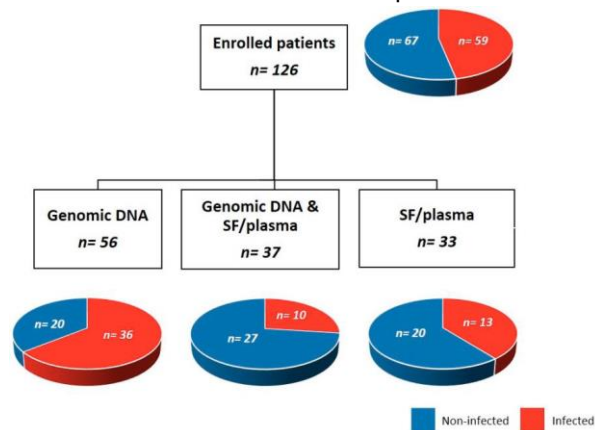


Figura 5. Suddivisione della popolazione dello studio sulla base del materiale biologico analizzato (SF, liquido sinoviale).

soddisfacevano i criteri di inclusione/esclusione per la diagnosi di PJI stabiliti dall'EBJIS. Questa sotto-coorte storica è stata retrospettivamente suddivisa in due gruppi: infetti (casi) e non infetti (controlli). Dei 126 partecipanti, 93 hanno donato un campione di saliva da cui estrarre il DNA per le analisi genetiche.

Sono stati inoltre utilizzati campioni di fluido sinoviale e plasma disponibili dallo studio precedente allo scopo di quantificare le proteine IL-1 β , IL-6, CRP e IL-10. Le caratteristiche demografiche e cliniche (sesso, indice di massa corporea, età, indice di comorbidità di Charlson) erano simili tra casi e controlli.

Microbiologia e marcatori di infiammazione. Tra i microorganismi isolati nello studio, i batteri del genere *Staphylococcus* sono risultati i più frequenti, con una prevalenza nel sottogruppo di pazienti sottoposti a THA. Dodici pazienti sono stati riscontrati positivi per *S. epidermidis*, cinque per *S. aureus* e sei per altre specie di *Staphylococcus*, tra cui *S. lugdunensis*, *S. caprae* e *S. capitis*. La concentrazione di PTX3 nel fluido sinoviale e nel plasma, di CRP e D-Dimero nel plasma ed i valori della velocità di eritrosedimentazione (ESR) sono stati ottenuti dallo studio precedente. I livelli di PTX3 sinoviale, CRP plasmatico e ESR sono risultati più elevati nei pazienti infetti rispetto ai controlli, mentre PTX3 plasmatico e D-Dimero non mostravano differenze tra i due gruppi. La concentrazione di IL-1 β , IL-10 ed IL-6 nel fluido sinoviale è stata invece misurata *ex novo* in 70 pazienti e ne abbiamo osservato valori significativamente maggiori nei soggetti con diagnosi di PJI.

Variabilità genetica e rischio di PJI. Il DNA genomico è stato estratto dai campioni di saliva dei pazienti ed analizzato mediante PCR e saggi di genotipizzazione con sonde Taqman. Tra i 14 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) esaminati nel gene *PTX3*, 10 sono risultati monomorfici e uno (rs35948036) raro, in accordo con i dati del database gnomAD. Tre SNPs (rs2305619, rs3816527, rs1840680) erano presenti in entrambe le forme alleliche, coerentemente con le frequenze riportate per la popolazione europea. Di questi rs3816527 è una variante codificante che determina una sostituzione amminoacidica (p.Ala48Asp), mentre gli altri due sono intronici e sono stati precedentemente associati alla suscettibilità ad infezioni opportunistiche. Nella coorte studiata, non sono emerse associazioni tra questi SNPs ed il rischio di PJI. Tuttavia, rs3024491 in *IL-10* è risultato più frequente nei controlli rispetto ai casi (51.09% vs. 32.95%, $p = 0.01$), suggerendo un effetto protettivo (OR = 0.47), mentre rs2853550 in *IL-1 β* è stato più rappresentato nei casi (15.56% vs. 4.35%, $p = 0.01$), indicando un aumento del rischio (OR = 4.05). L'analisi aplo-tipica (che valuta combinazioni di varianti genetiche sullo stesso cromosoma) ha, inoltre, evidenziato un'associazione significativa tra l'aplotipo AGG in *IL-1 β* e PJI ($p = 0.017$), mentre aplotipi in *IL-10* non hanno mostrato correlazioni con

la patologia.

Variabilità genetica e concentrazione dei marcatori di infiammazione. Nel nostro precedente studio abbiamo dimostrato che i livelli sinoviali di PTX3 aumentano in maniera specifica in soggetti con PJI. Simili correlazioni sono emerse nella presente ricerca tra la concentrazione di IL-10, IL-1 β ed IL-6 nel liquido sinoviale e la presenza di infezione della protesi. È noto che alcune varianti nei geni *PTX3*, *IL-10*, *IL-1 β* e *IL-6* ne modulano l'espressione; pertanto, abbiamo studiato la relazione tra i polimorfismi selezionati e la concentrazione delle proteine nel liquido sinoviale e nel plasma. A tal riguardo, l'analisi genotipica ha mostrato che il polimorfismo rs1143634 in *IL-1 β* è correlato ai livelli di IL-1 β nel liquido sinoviale. Inoltre, rs2853550 in *IL-1 β* è risultato associato alla concentrazione sinoviale di PTX3, suggerendone un effetto indiretto sull'espressione della pentrossina. A questo proposito, è interessante notare come i livelli di PTX3 fossero più elevati nei pazienti con PJI omozigoti per la variante G di rs2853550, e correlassero positivamente con i livelli di IL-1 β nei pazienti infetti. Questi risultati indicano un'interazione tra la produzione locale di IL-1 β , l'induzione di PTX3 e la variabilità nei corrispettivi geni, con potenziali implicazioni diagnostiche nella gestione clinica delle PJI.

In questo studio abbiamo identificato un pannello di marcatori genetici associati all'infezione della protesi (PJI) in una coorte di pazienti con THA e TKA. La validazione delle associazioni qui descritte in una coorte più ampia e la conferma del valore prognostico di tale "firma" genetica in uno studio prospettico potrebbero aprire la strada a trattamenti preventivi mirati, contribuendo così a ridurre l'impatto sanitario ed economico di queste infezioni.

Presentazioni a congressi

1. European Calcified Tissue Society (ECTS) 2024 Congress – 25/28 May 2024, Marseille (FR) - Invited talk
2. 19th International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems - 27 May/1 June 2024, Loutraki (GR) - Oral presentation
3. 7th European Congress of Immunology (ECI) – 1/4 September 2024, Dublin (IR) - Poster presentation
4. 42nd Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) – 26/28 September 2024, Barcelona (ES) - Oral presentation

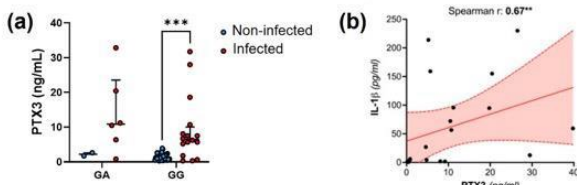


Figura 6. Associazioni genetiche e biochimiche tra PTX3 e IL-1 β . **(a)** Distribuzione della concentrazione sinoviale di PTX3 nei pazienti infetti e non infetti portatori dei genotipi GA o GG del polimorfismo rs2853550 in IL-1 β . **(b)** Correlazione di Spearman tra i livelli sinoviali di IL-1 β e PTX3. L'area rossa delimitata dalle linee tratteggiate indica l'intervallo di confidenza (IC) al 95%, mentre la linea continua rappresenta la curva di regressione lineare. ** $p < 0,01$.

I progetti finanziati dalla Fondazione per il triennio 2025-2027

Il progetto complessivo approvato per il triennio 2025-2027 e denominato “**Bone Pathophysiology from Mechanisms to Application**” si propone di capitalizzare gli sforzi fatti negli studi precedenti e si basa sulla visione di interazioni sinergiche produttive tra le due istituzioni, *Fondazione Humanitas per la Ricerca (FHR)* e *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN)*. Questo progetto è suddiviso in 5 Progetti specifici come di seguito delineato.

Una prima linea di interventi sarà rivolta alla costruzione di una piattaforma tecnologica comune dedicata alla realizzazione di organoidi dell'osso. Questa linea di studio, si giova del background disponibile presso Humanitas nel campo delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSc) e dello sviluppo di organoidi e rappresenta un approccio ad alto rischio. Se vi saranno risultati positivi, questa piattaforma sarà utilizzata per condurre studi fondamentali volti a chiarire il ruolo dei componenti della matrice e delle molecole di difesa innata nella fisiopatologia ossea.

Di conseguenza, prevediamo di studiare l'azione dei glucocorticoidi (GC) sull'osso, al fine di fornire una base per un migliore sfruttamento di questi preziosi agenti terapeutici. Verrà studiato il possibile effetto del trattamento GC nella formazione di metastasi ossee osteolitiche e il valore terapeutico degli inibitori del recettore GC (GR) come agente di protezione ossea; gli agenti antimetastatici saranno valutati in modelli sperimentali presso IRFMN. Nelle indagini passate in FHR, si è osservato che GC regola MS4A4A e questo è rilevante in una condizione caratterizzata da una erosione dell'osso come nell'artrite reumatoide. Questi studi saranno ulteriormente continuati a livello preclinico e clinico.

Quanto fatto nei progetti precedenti, relativamente al potenziale diagnostico e il prognostico di proteine e geni selezionati nelle infezioni della protesi articolare (PJI, una forma comune di osteomielite), sarà ulteriormente sviluppato. A questo proposito, uno studio di convalida sarà condotto prospetticamente su un gruppo di pazienti con artroplastica totale del ginocchio e dell'anca con elevato rischio di PJI. In questo progetto, saranno studiati nuovi componenti della matrice ossea e delle molecole innate di difesa (oltre a quelle studiate in passato) incluso il sistema che è emerso nel precedente progetto come attore chiave nell'osteomielite, ovvero il sistema del complemento. In effetti, si integreranno questi studi sui pazienti con un lavoro preclinico volto a caratterizzare il ruolo nelle infezioni ossee in due principali sottotask: (i) *sperimentazione animale* (basato su modelli OM nei topi geneticamente modificati) e (ii) approccio “*disease-in-a-dish*” (usando attuali modelli sperimentali in 3D).

Dal punto di vista farmacologico durante questi anni in IRFMN, sono stati progettati e sviluppati nanoparticelle e i farmaci coniugati ad anticorpi (ADC) per terapie sull'osso e saranno testati ulteriormente in modelli *ad hoc in vivo*. Inoltre, si amplierà la prospettiva analizzando il contributo dei metaboliti batterici provenienti dal microbiota intestinale (GM) sull'omeostasi ossea e sul *crosstalk* con le cellule tumorali.

Progetto 1. Generazione di sistemi avanzati di coltura cellulare 2D e 3D /FHR e IRFMN)

Il progetto di ricerca ambisce a sviluppare sistemi avanzati di coltura cellulare 2D e 3D, con particolare



riguardo agli organoidi. Questi ultimi sono tessuti tridimensionali miniaturizzati derivanti da cellule staminali che riproducono parzialmente l'architettura e la funzione dell'organo originale. Gli organoidi rappresentano uno strumento promettente per studiare lo sviluppo dei tessuti, analizzare meccanismi patogenetici, valutare la risposta ai farmaci e sviluppare modelli paziente-specifici.

Questo progetto prenderà le mosse da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) umane, già caratterizzate, e farà leva sull'expertise nel campo della biologia ossea e delle cellule staminali presente in Humanitas, avvalendosi soprattutto del supporto tecnico e scientifico di biologi cellulari con esperienza nella riprogrammazione e nel

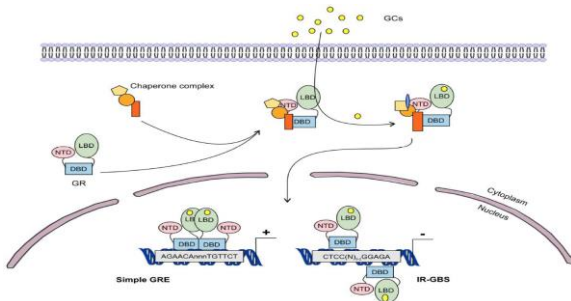
differenziamento *in vitro* di iPSC. L'applicazione della tecnologia degli organoidi al tessuto osseo è molto recente e in fase di standardizzazione.

La proposta progettuale rappresenta quindi una sfida complessa ma potenzialmente di grande impatto traslazionale quale piattaforma tecnologica trasversale alle proposte di ricerca dei team di FHR ed MN.

Progetto 2: Glucorticoidi e tessuto osseo (IRFMN) e FHR

2A. Degradazione del tessuto osseo e metastasi ossee (IRFMN)

Presso l'Istituto Mario Negri sono stati condotti studi finalizzati alla comprensione dei meccanismi molecolari sottesi alle metastasi ossee osteolitiche.



Tale linea di ricerca si è concentrata su diversi aspetti di questo microambiente. In primis, vi è stato un focus sulla dormienza delle cellule tumorali, utilizzando un modello sperimentale basato su cellule mammarie 4T1.2. È stato, quindi, analizzato il rimodellamento osseo, studiando i meccanismi di osteoclastogenesi ed i processi di differenziamento degli osteoblasti. Particolare attenzione è stata, infine, dedicata alla Trombospondina-1 (TSP-1), con la scoperta dell'asse TSP/CD47/integrine quale meccanismo chiave nell'induzione della dormienza cellulare, aprendo nuove prospettive nella comprensione delle dinamiche delle metastasi ossee. Questi meccanismi saranno ulteriormente studiati nel triennio 2025-2027.

Verrà studiato in particolare un tema cruciale in oncologia: il ruolo dei glucocorticoidi nella degradazione ossea e nelle metastasi ossee. I glucocorticoidi, ormoni steroidei utilizzati nel trattamento di diverse malattie, mostrano un'azione complessa nel contesto oncologico. Essi vengono impiegati come agenti antineoplastici e per mitigare gli effetti collaterali della chemioterapia; tuttavia, possono paradossalmente supportare lo sviluppo tumorale. La proposta di ricerca mira proprio a studiare i meccanismi

d'azione dei glucocorticoidi nelle metastasi ossee, con lo scopo di ottimizzare i trattamenti e sviluppare nuovi inibitori in grado di prevenire il riassorbimento osseo patologico e le metastasi.

In particolare, utilizzando un modello di carcinoma mammario murino, ci si propone di valutare l'impatto di farmaci come *mifepristone* e *relacorilant* nonché di nuovi inibitori del recettore dei glucocorticoidi sul rimodellamento osseo, sulle funzioni delle cellule tumorali e sulla formazione di metastasi. Risultati preliminari mostrano effetti su proliferazione, risposta chemioterapica e dormienza cellulare.

2B. MS4A4A, un gene sensibile ai glucocorticoidi, nell'artrite reumatoide (FHR)

La proposta di studio è incentrata sul ruolo della proteina MS4A4A nel contesto dell'artrite reumatoide. Membro della famiglia delle tetraspannine, MS4A4A si distingue per essere espressa durante la maturazione dei monociti a macrofagi, soprattutto a seguito di stimolazione con IL4.

L'espressione di MS4A4A è fortemente regolata dai glucocorticoidi e risulta particolarmente significativa nel tessuto sinoviale dei pazienti affetti da artrite reumatoide. È stato, inoltre, osservato che questa proteina è principalmente presente nei macrofagi del tessuto sinoviale ed è modulata in risposta a stimoli infiammatori. La proposta di studio, che coinvolge ricercatori provenienti anche da istituzioni internazionali, si propone di esplorare ulteriormente il ruolo di questa tetraspannina. Gli obiettivi principali includono la valutazione del suo coinvolgimento nei modelli preclinici di artrite, l'analisi della risposta terapeutica ai corticosteroidi e lo studio del suo ruolo nella biologia delle cellule ossee.

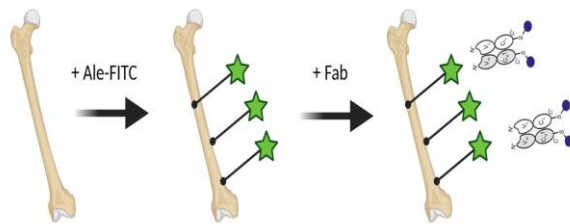
Gli studi traslazionali futuri mireranno a comprendere la relazione tra l'espressione di MS4A4A e i parametri clinici dei pazienti, nonché a indagare più approfonditamente il ruolo delle cellule immunitarie nel tessuto sinoviale.

Progetto 3. Sistemi innovativi di somministrazione dei farmaci (IRFMN)

La ricerca in corso si è focalizzata su due strategie principali: nanoparticelle di organosilica mesoporose e un sistema modulare con anticorpi coniugati a farmaci. Gli esperimenti si sono concentrati principalmente sul tumore triplo negativo del seno (TNBC) che metastatizza alle

ossa, utilizzando il farmaco R848. I risultati preliminari sono promettenti, con particolare riguardo alle nanoparticelle mesoporose che non mostrano tossicità, prolungano la vita del farmaco nel tumore osseo e riducono la crescita tumorale.

Gli esperimenti hanno evidenziato che queste nanoparticelle vengono internalizzate dai macrofagi e possono attivare queste cellule, causando la morte delle cellule tumorali.



Per la seconda strategia, ci si è avvalsi di una piattaforma tecnologica che combina coniugati alendronato-FITC e frammenti di anticorpi funzionalizzati con fluorofori. Sono state, al riguardo, condotte analisi di interazione biomolecolare mediante risonanza plasmonica di superficie (SPR) che hanno mostrato alta affinità del legame di frammenti di anticorpo a coniugati FITC.

La proposta progettuale per il prossimo triennio prevede esperimenti di efficacia *in vivo*, inclusi test di tossicità e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche combinate.

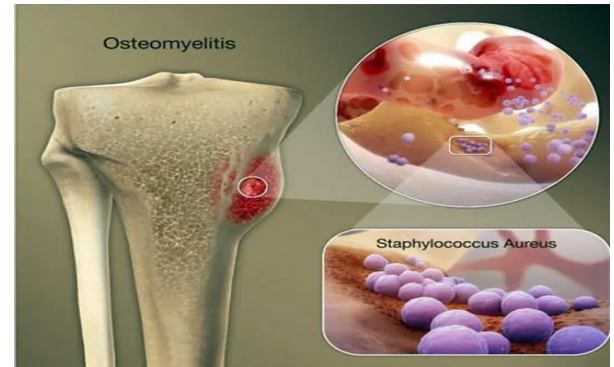
Progetto 4. Marcatori genetici e proteici dell'infezione della protesi (FHR)

La proposta di studio clinico multicentrico e prospettico è finalizzata all'identificazione di nuovi marcatori prognostici e diagnostici dell'infezione della protesi osteoarticolare (PJI), una complicanza grave in chirurgia ortopedica con un importante impatto clinico ed economico.

Questa proposta origina da evidenze generate negli studi precedenti in cui è stato dimostrato che i livelli di PTX3 nel liquido sinoviale sono associati con elevata specificità a PJI e che la variabilità genetica in *IL-1β* correla con l'insorgenza dell'infezione in soggetti cui sono state impiantate protesi di anca e/o ginocchio.

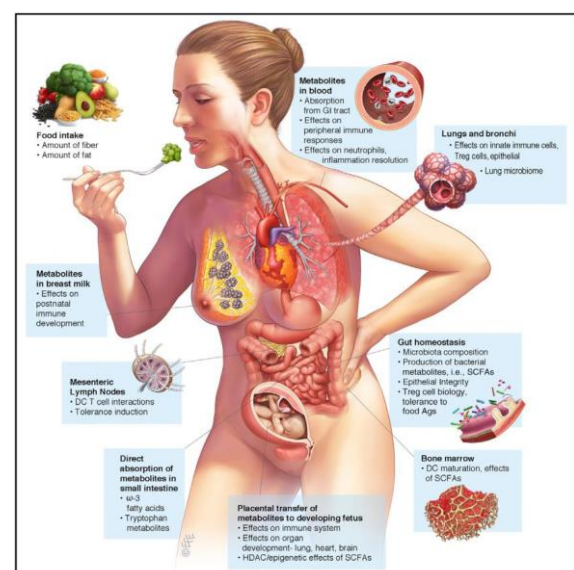
Nel nuovo studio ci si pone, quindi, due obiettivi specifici: *i)* validare PTX3 quale marcatore di PJI, ovvero verificare in una coorte indipendente di soggetti a rischio l'associazione tra PJI e concentrazione della proteina nel liquido sinoviale

valutando allo stesso tempo l'effetto di polimorfismi nel gene *PTX3*, e *ii)* identificare nuovi (in aggiunta a *PTX3*) profili biochimici e genetici utili alla definizione del rischio ed alla diagnosi di PJI.



Progetto 5. Nuovi players: Studi preclinici 5A. Ruolo dei metaboliti microbici nell'omeostasi ossea e nell'interazione dell'osso con le cellule tumorali (IRFMN)

Nei precedenti studi è stato posto l'accento sul microbiota intestinale e il suo ruolo nei processi biologici e patologici, con particolare attenzione alle interazioni tra intestino, sistema immunitario e tessuto osseo. Il microbiota, composto da batteri, funghi, protozoi e virus, svolge funzioni cruciali nel nostro organismo, dal miglioramento della digestione alla sintesi di vitamine essenziali, fino alla modulazione del sistema immunitario e nervoso centrale. È noto che metaboliti prodotti dal microbiota intestinale, specialmente gli acidi grassi a catena corta (SCFAs), hanno effetti significativi sulle cellule immunitarie e sul comportamento dei tumori.



Alcuni studi hanno evidenziato come l'alterazione del microbiota possa influenzare lo sviluppo di metastasi ossee, l'efficacia dei trattamenti immunoterapici e perfino la densità ossea.

Viene quindi proposta una nuova linea di ricerca finalizzata a comprendere l'impatto dei metaboliti intestinali su osteoclasti e osteoblasti, studiare i loro effetti su linee cellulari di tumori ossei e mammari, e valutarne il ruolo nell'interazione tra cellule dell'osso e tumorali.

Obiettivo generale dello studio è capire se e come questi metaboliti possano essere utilizzati per migliorare le terapie esistenti, aprendo nuove prospettive nel trattamento di malattie ossee e tumori.

5B. Ruolo del sistema del complemento nell'osteomielite batterica (FHR)

La proposta di studio preclinico mira a caratterizzare il ruolo del complemento, un sistema fondamentale dell'immunità innata, nelle infezioni batteriche dell'osso. Questa proposta trae ispirazione da evidenze prodotte negli studi precedenti.

A tal riguardo, avvalendosi di un modello sperimentale murino che riproduce l'infezione ossea umana da *S. aureus* (SA), è stato scoperto che PTX3 svolge un ruolo inaspettato: prodotta nell'osso durante la fase acuta dell'infezione, questa proteina agisce come mediatore antinfiammatorio, paradossalmente favorendo la colonizzazione microbica del tessuto muscolo-scheletrico.

Infatti, il deficit genetico di PTX3 nel modello murino si associa ad una patologia meno grave, con ridotta carica batterica nell'osso e minore infiammazione sistemica. Analisi proteomiche condotte su campioni di osso murino hanno portato all'identificazione di componenti chiave del sistema del complemento (C3) quali attori dei meccanismi patogenetici dell'osteomielite, fornendo, quindi, un razionale per la nuova proposta di ricerca.



Questa si propone di studiare i processi della risposta immunitaria innata alle infezioni batteriche dell'osso con un focus specifico sul complemento. Tale obiettivo sarà perseguito implementando due linee di ricerca: *i)* sperimentazione animale in topi geneticamente modificati e *ii)* modelli tridimensionali di co-culture di cellule dell'osso ed SA su matrici ossee sintetiche. Ove possibile, ci si avvarrà di organoidi dell'osso in cui geni del complemento siano stati modificati ad-hoc.

Obiettivo generale di questo studio è identificare nuovi bersagli molecolari per strategie profilattiche, diagnostiche e terapeutiche innovative.

Articoli pubblicati su riviste medico-scientifiche

Nel corso di questi anni i ricercatori hanno pubblicato una serie di articoli relativi ai progetti stessi, che si riportano di seguito.

2018 – *Frontiers in Immunology*: The Long Pentraxin 3 Plays a Role in Bone Turnover and Repair (Sironi M., Deban L., Inforzato A., Mantovani A., Bottazzi B., Valentino S.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2018/09/Grcevic-et-al.-Front-Immunol-2018.pdf>

2019 - *Frontiers in Immunology*: The Long Pentraxin PTX3 in Bone Homeostasis and Pathology (Parente R., Sobacchi C., Bottazzi B., Mantovani A., Groevic D., Inforzato A.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2019/12/Allegato-3.pdf>

2019 – The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine: Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords (Mantovani A., Ponzetta A., Inforzato A., Jaillon S.)

https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2019/08/J-Intern-Med_2019-1.pdf

2019 – *Frontiers in Immunology*: The Long Pentraxin PTX3 as a Link Between Innate Immunity, Tissue Remodeling, and Cancer (Doni A., Stravalaci M., Inforzato A., Magrini E., Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B.)

https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2019/08/Front-Immunol_2019.pdf

2020 - *International Journal of Molecular Sciences*: DNA Damage Response and Immune Defense (Nastasi C., Mannarino L., D'Incalci M.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2022/03/DNA-damage-response.pdf>

2020 – The American Physiological Society: Thrombospondins in bone remodeling and metastatic bone disease (Carminati L., Taraboletti G.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2022/03/thrombospondins-in-bone-remodeling.pdf>

2020 – *Frontiers in Immunology*: Innate immunology in the context of osteoimmunology (Sobacchi C., Ignatius A.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2021/04/ALLEGATO-7.pdf>

2020 – *FEBS Letters*: The complement system in *Aspergillus fumigatus* infections and its crosstalk with pentraxins (Parente R., Doni A., Bottazzi B., Garlanda C., Inforzato A.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2021/02/Allegato-5.pdf>

2020 - *Frontiers in Pharmacology*: Control of Complement Activation by the Long Pentraxin PTX3: Implications in Age-Related Macular Degeneration (Stravalaci M., Davi F., Parente R., Gobbi M., Bottazzi B., Mantovani A., Romano M., Inforzato A.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2021/02/Allegato-4.pdf>

2021 – *Frontiers in Immunology* – Complementary Roles of Short and Long Pentraxins in the Complement-Mediated Immune Response to *Aspergillus fumigatus* Infections (Parente R., possetti V., Erreni M., D'Autilia F., Bottazzi B., Garlanda C., Manovani A., Inforzato A., Doni A.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2022/03/complementary-roles-of-short-and-long-pentraxins.pdf>

2021 – *Pathogens* - 3D Cocultures of Osteoblasts and *Staphylococcus aureus* on Biomimetic Bone Scaffolds as a Tool to Investigate the Host-Pathogen Interface in Osteomyelitis (Parente R., Possetti V., Schiavone M.L., Menale C., Loppini M., Doni A., Bottazzi B., Mantovani A., Sandri M., Tampieri A., Sobacci C., Inforzato A.)

https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2021/07/Pubblicazione_Pathogens.pdf

2022 – *Frontiers in Pharmacology* - The Long Pentraxin PTX3 as a New Biomarker and Pharmacological Target in Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy (Stravalaci M., Ferrara M., Davi F., Bottazzi B., Mantovani A., Romano M., Inforzato A.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2023/03/The-Long-Pentraxin-PTX3-as-a-New-Biomarker-and-Pharmacological-Target-in-Age-Related-Macular-Degeneration-and-Diabetic-Retinopathy.pdf>

2022 – Frontiers in Immunology – Bone Marrow Niches and Tumour Cells: Lights and Shadows of a Mutual Relationship (Granta V., Crisafulli L. Nastasi C., Ficara F., Sobacchi C.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2023/03/Bone-Marrow-Niches-and-Tumour-Cells.pdf>

2022 – Frontiers in Immunology – The Osteoblast Secretome in *Staphylococcus Aureus* Osteomyelitis (Granata V., Possetti V., Parente R., Bottazzi B., Inforzato A., Sobacci C.)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2023/03/The-osteoblast-secretome-in-Staphylococcus.pdf>

2023 - Frontiers in Immunology: Regulation of osteoclast differentiation in autoimmune and inflammatory diseases (Sun-Kyeong Lee, Antonio Inforzato, Cristina Sobacchi)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Regulation-of-osteoclast-differentiation-in-autoimmune-and-inflammatory-diseases.pdf>

2023 – Journal of Clinical Medicine: Long Pentraxin 3 as a new Biomarker for Diagnosis of Hip and Knee Periprosthetic Joint Infections (Mattia Loppini, Marco Di Maio, Roberta Avigni, Roberto Leone, Antonio Inforzato, Guido Grappiolo, Alberto Mantovani, Barbara Bottazzi)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Long-Pentraxin-3-as-a-New-Biomarker-for-Diagnosis-of-Hip-and-Knee-Periprosthetic-Joint-Infections.pdf>

2023 – eLife: Regulation of inflammation and protection against invasive pneumococcal infection by the long pentaxin PTX3 (Raffaella Parente, Sonia Valentino, Andrea Doni, Antonio Inforzato, Barbara Bottazzi, Alberto Mantovani)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Regulation-of-inflammation-and-protection-against-invasive-pneumococcal-infection-by-the-long-pentaxin-PTX3.pdf>

2023 – Frontiers in Immunology: Structural insights into the biological functions of the long pentraxin in PTX3 (Anna Margherita Massimino, Filippo Emanuele Colella, Barbara Bottazzi, Antonio Inforzato)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Structural-insights-into-the-biological-functions-of-the-long-pentaxin-PTX3.pdf>

2023 – International Journal of Molecular Sciences: Genetic Deficiency of the Long Pentraxin 3 Affects Osteogenesis and Osteoclastogenesis in Homeostatic and Inflammatory Conditions (Valentina Granata, Dario Strina, Maria Lucia Schiavone, Barbara Bottazzi, Alberto Mantovani, Antonio Inforzato, Cristina Sobacchi)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Genetic-Deficiency-of-the-Long-Pentraxin-3-Affects-Osteogenesis-and-Osteoclastogenesis-in-Homeostatic-and-Inflammatory-Conditions.pdf>

2023 – Seminars in Cell and Developmental Biology: Thrombospondin-1 in drug activity and tumor response to therapies (Elisa Longhi, Laura Carminati, Elena Carlessi, Dorina Bellotti, Giulia Taraboletti)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Seminars-in-Cell-and-Developmental-Biology.pdf>

2023 – Matrix Biology: Controlled extracellular proteolysis of thrombospondins (Elisa Longhi, Laura Carminati, Elena Carlessi, Giulia Taraboletti)

<https://www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it/wp-content/uploads/2024/03/Controlled-extracellular-proteolysis-of-thrombospondins.pdf>

2024 - Book chapter for "Advanced Targeting Systems for Tissue-Specific Drug Delivery" Part of the book series: Interdisciplinary Cancer Research, Springer Nature 2024. (C. Nastasi)

https://link.springer.com/chapter/10.1007/16833_2024_292

2024 - Host Genetics and Gut Microbiota Influence Lipid Metabolism and Inflammation: Implications for ALS Progression in SOD1G93A Mice. (E. Nicolai, L. Di Gloria, MC. Trolese, P. Fabbrizio, S. Baldi, G. Nannini, C. Margotta, C. Nastasi, M. Ramazzotti, G. Bartolucci, C. Bendotti, G. Nardo).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39506789/>

2024 - Two different responsive organosilica nano carriers to combine chemo-and immunotherapy against cancer (Sancho-Albero, M; Fenaroli, AL; Scaccaglia, M; Matteo, C; Grasselli, C; Zucchetti, M; Frapolli, R; Nastasi, C. De Cola), [10.1021/acsomega.4c02838](https://doi.org/10.1021/acsomega.4c02838)

2024 - Thrombospondin-1 in drug activity and tumor response to therapies. (Longhi E, Carminati L, Carlessi E, Belotti D, Taraboletti G). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414720/>

2024 – Interleukin-1 β Polymorphisms Are Genetic Markers of Susceptibility to Periprosthetic Joint Infection in Total Hip and Knee Arthroplasty (Valentina Granata, Dario Strina, Valentina Possetti, Roberto Leone, Sonia Valentino, Katia Chiappetta, Mattia Loppini, Alberto Mantovani, Barbara Bottazzi,

Rosanna Asselta, Cristina Sobacchi). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38790226/>

2024 - *Rankl* genetic deficiency and functional blockade undermine skeletal stem and progenitor cell differentiation (M.L. Schiavone, L. Crisafulli, C. Camisaschi, G. De Simone, F. R. Liberati, E. Palagano, N. Rucci, F. Ficara, C. Sobacchi). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971808/>

2024 - Advanced Targeting Systems for Tissue-Specific Drug Delivery (Claudia Nastasi). doi.org/10.1007/16833_2024_292.

Donazioni effettuate dalla Fondazione nell'anno 2024

Le donazioni effettuate dalla Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS nel 2024 e relative al primo anno di finanziamento del progetto “*Bone Pathophysiology from Mechanisms to Application*” per il triennio 2025-2027 sono state:

- Fondazione Humanitas per la Ricerca ETS: € 120.000,00
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS: € 120.000,00

Compensi ad Amministratori e all'Organo di Controllo

Nessun emolumento, compenso o corrispettivo è stato attribuito ai componenti dell'Organo di amministrazione. Come previsto dallo Statuto, i componenti dell'Organo direttivo ricoprono il loro ruolo a titolo gratuito e spetta solo l'eventuale rimborso delle spese di viaggio.

L'Organo di controllo, monocratico, istituito ai sensi dell'art. 30 del D.Lgs. 117/2017, è nominato dal Presidente dell'Ordine dei Dottori Commercialisti e degli Esperti Contabili di Milano, tra le persone iscritte nell'apposito Registro dei Revisori Legali con l'osservanza degli artt. 2397 e 2399 del codice civile., ed è stato rinnovato per il triennio 2024-2026. L'Organo di controllo ha reso il proprio incarico pro-bono e al quale va il ringraziamento dell'Organo di amministrazione della Fondazione.

Contributi del 5 per mille

In ottemperanza all'art.16 comma 5 del DPCM 23/07/2020, all'art. 1 comma 125 della Legge 4/8/2017 n°124 e all'art. 8 del D. Lgs. 3/7/2017 n°111, la Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS comunica che ha incassato il giorno 27/12/2024 contributi del 5 per mille relativi allo anno 2024 per € 1.149,30 dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, come pubblicati sul sito:

https://italianonprofit.it/strumenti/l124/modulo/eyJpZCI6NDAzNjUsInllYXliOiIyMDI1IiwiaWZG9jX2lkIjo1MjQyYfQ==/?share=1&show_dic=

OSSERVAZIONI IN ORDINE AL BILANCIO SOCIALE E DI ESERCIZIO 2024.

Il Bilancio Sociale e il Bilancio di Esercizio 2024 della Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS sono stati redatti in conformità alle “Linee guida per la redazione del bilancio sociale degli enti del Terzo settore”, adottate con il Decreto 4 luglio 2019 dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Il Consiglio di Amministrazione ha deliberato di destinare l'utile di gestione di Euro 6.098,73 ad incremento, per il medesimo importo del Patrimonio netto che risulta pari a € 524.775,72.

Il Bilancio Sociale e il Bilancio di Esercizio sono pubblicati sul sito www.fondazionebeppeenuccyangiolini.it

Milano, 25 Febbraio 2025



Giuseppe Angiolini, Presidente
Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS

STATO PATRIMONIALE al 31 DICEMBRE 2024

(Schema decreto ministeriale n. 39 del 5 marzo 2020: Mod. A)

ATTIVO	2024	2023	PASSIVO	2024	2023
A) Quote associative	-	-	A) Patrimonio Netto	524.775,72	518.676,99
			I. Fondo di dotazione:		
			1. Fondo patrimoniale	70.000,00	70.000,00
			2. Fondo di garanzia	30.000,00	30.000,00
B) Immobilizzazioni	507.577,61	508.559,94	II. Patrimonio vincolato:		
I. Immobilizzazioni immateriali			2. Riserva vincolata per decisione dei Fondatori	396.188,20	396.188,20
1. Spese di costituzione	-	-	III. Patrimonio libero:		
7. Altri oneri pluriennali	-	848,28	1. Avanzi di gestione	22.488,79	18.087,43
II. Immobilizzazioni materiali			IV. Avanzo di esercizio	6.098,73	4.401,36
1. Terreno agricolo	396.188,20	396.188,20			
III. Immobilizzazioni finanziarie					
3. Altri titoli: titoli di Stato	111.389,41	111.523,46			
C) Attivo circolante	16.475,86	9.150,88	B) Fondi per rischi e oneri	-	-
IV. Disponibilità liquide			C) Trattamento di fine rapporto	-	-
1. Depositi bancari	16.475,86	9.150,88	D) Debiti	101,00	97,99
			12. Altri debiti	101,00	97,99
D) Ratei e Risconti attivi	823,25	1.064,16	E) Ratei e Risconti passivi	-	-
TOTALE ATTIVO	524.876,72	518.774,98	TOTALE PASSIVO	524.876,72	518.774,98

RENDICONTO GESTIONALE AL 31 DICEMBRE 2024

(Schema decreto ministeriale n. 39 del 5 marzo 2020: Mod B)

PROVENTI E RICAVI		2024	2023
A) Ricavi, rendite e proventi da attività di interesse generale		242.413,30	641.508,10
1. a. Apporti dei Fondatori x progetti di ricerca		240.000,00	240.000,00
1. b. Apporti dei Fondatori x acquisto terreno		-	400.000,00
4. Erogazioni liberali		1.264,00	200,00
5. Proventi del 5 per mille		1.149,30	1.308,10
B) Ricavi, rendite e proventi da attività diverse		-	-
C) Ricavi, rendite e proventi da attività di raccolta fondi		-	-
D) Ricavi, rendite e proventi da attività finanziarie e patrimoniali		6.824,95	5.589,11
1. Da rapporti bancari		133,09	-
2. Da altri investimenti finanziari		2.225,46	1.546,87
3. Da patrimonio immobiliare		4.466,40	4.042,24
E) Proventi di supporto generale		-	-
Totale proventi e ricavi		249.238,25	647.097,21
ONERI E COSTI		2024	2023
A) Costi e oneri da attività di interesse generale		240.000,00	240.000,00
9. Erogazioni:			
a Humanitas per la Ricerca ETS		120.000,00	120.000,00
a Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS		120.000,00	120.000,00
B) Costi e oneri da attività diverse		-	-
C) Costi e oneri da attività di raccolta fondi		-	-
D) Costo e oneri da attività finanziarie e patrimoniali		1.582,15	398.752,39
1. Su rapporti bancari		35,89	18,25
4. Da altri beni patrimoniali, terreno agricolo		-	396.188,20
6. Altri oneri		1.546,26	2.545,94
E) Costi e oneri di supporto generale		1.557,37	3.943,46
5a. Ammortamenti immobilizzazioni immateriali		-	1.836,37
5b. Ammortamenti oneri pluriennali		848,28	823,36
7. Altri oneri e sopravvenienze passive		709,09	1.283,73
Totale costi e oneri		243.139,52	642.695,85
Avanzo d'esercizio		6.098,73	4.401,36

RELAZIONE DELL'ORGANO DI CONTROLLO MONOCRATICO AL BILANCIO SOCIALE E AL BILANCIO DI ESERCIZIO AL 31 DICEMBRE 2024

Al Consiglio di Amministrazione della Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS – Ente Filantropico

Nel corso dell'esercizio chiuso al 31 dicembre 2024 l'attività di vigilanza è stata ispirata alle disposizioni di legge di cui all'art. 30 del D.Lgs 117 del 3 luglio 2017 e alle Norme di comportamento dell'organo di controllo degli Enti del Terzo settore (ETS) emanate dal Consiglio Nazionale dei Dottori Commercialisti e degli Esperti Contabili, pubblicate nel Dicembre 2020. L'attività di monitoraggio è stata svolta con l'osservanza delle finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale con particolare riguardo alle disposizioni di cui agli artt. 5, 6, 7 e 8 dello stesso Codice del Terzo Settore (CTS). Tale monitoraggio, ha avuto ad oggetto, in particolare, quanto segue:

- la verifica dell'esercizio in via esclusiva o principale di una o più attività di interesse generale di cui all'art. 5, co. 1, per finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale, in conformità con le norme particolari che ne disciplinano l'esercizio, nonché, eventualmente, di attività diverse da quelle indicate nell'art. 5, co. 1, del CTS, purché nei limiti delle previsioni statutarie e in base a criteri di secondarietà e strumentalità stabiliti con D.M. 19.5.2021, n. 107;
- il rispetto, nelle attività di raccolta fondi effettuate nel corso del periodo di riferimento, dei principi di verità, trasparenza e correttezza nei rapporti con i sostenitori, la cui verifica si è svolta in base alle norme delle linee guida ministeriali di cui all'art. 7 del CTS, e delle best practice in uso;
- il perseguimento dell'assenza dello scopo di lucro, attraverso la destinazione del patrimonio, comprensivo di tutte le sue componenti (ricavi, rendite, proventi, entrate comunque denominate) per lo svolgimento dell'attività statutaria; l'osservanza del divieto di distribuzione anche indiretta di utili, avanzi di gestione, fondi e riserve a fondatori, associati, amministratori ed altri componenti degli organi sociali, tenendo conto degli indici di cui all'art. 8, co. 3, lett. da a) a e), del CTS.

Si riportano di seguito le risultanze dell'attività di monitoraggio svolta, in relazione agli aspetti sopra indicati e con riferimento alle relative disposizioni:

- la Fondazione persegue in via prevalente le attività di interesse generale costituite da donazioni ad istituti con finalità della ricerca nel campo delle malattie infettive del tessuto osteo-muscolare;
- la Fondazione non effettua attività diverse previste dall'art. 6 del CTS come indicato nella Relazione di missione;
- la Fondazione ha rendicontato le spese dei fondi 5 per mille assegnati come Sostegno degli ETS iscritti nel RUNTS di cui all'art. 46 c.1 del D.Lgs 3 luglio 2017 n. 117.
- la Fondazione non ha svolto attività di raccolta fondi ma ha solo ricevuto donazioni dai soci fondatori e da terzi secondo le modalità previste dal CTS e dalle relative linee guida; ha inoltre correttamente rendicontato i proventi e i costi di tali attività nella Relazione di missione;
- la Fondazione ha rispettato il divieto di distribuzione diretta o indiretta di avanzi di gestione e del patrimonio; a questo proposito, ai sensi dell'art. 14 del CTS, non ha corrisposto emolumenti, compensi o corrispettivi a qualsiasi titolo ai componenti degli organi sociali;
- il patrimonio netto risultante dal Bilancio di Esercizio è superiore al limite minimo previsto dall'art. 22 del CTS e dallo Statuto.

Attestazione di conformità del Bilancio Sociale alle Linee guida di cui al decreto 4 luglio 2019 del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali

Ai sensi dall'art. 30, comma 7, del CTS, si è svolta l'attività di verifica della conformità del bilancio sociale alle Linee guida per la redazione del bilancio sociale degli ETS, emanate dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali con D.M. 4 luglio 2019, secondo quanto previsto dall'art. 14 del CTS. La Fondazione ha dichiarato di predisporre il proprio bilancio sociale per l'esercizio 2024 in conformità alle suddette Linee guida.

Ferma restando le responsabilità dell'organo di amministrazione per la predisposizione del bilancio sociale secondo le

modalità e le tempistiche previste nelle norme che ne disciplinano la redazione, l'organo di controllo ha la responsabilità di attestare, come previsto dall'ordinamento, la conformità del bilancio sociale alle Linee guida del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. All'organo di controllo compete inoltre di rilevare se il contenuto del bilancio sociale risulti manifestamente incoerente con i dati riportati nel bilancio d'esercizio e/o con le informazioni e i dati in suo possesso.

A tale fine, ho verificato che le informazioni contenute nel bilancio sociale rappresentino fedelmente l'attività svolta dalla Fondazione e che siano coerenti con le richieste informative previste dalle Linee guida ministeriali di riferimento. Il mio comportamento è stato improntato a quanto previsto in materia dalle Norme di comportamento dell'organo di controllo degli enti del Terzo settore, pubblicate dal CNDCEC nel dicembre 2020. In questo senso, ho verificato anche i seguenti aspetti:

- conformità della struttura del bilancio sociale rispetto all'articolazione per sezioni di cui al paragrafo 6 delle Linee guida;
- presenza nel bilancio sociale delle informazioni di cui alle specifiche sotto-sezioni esplicitamente previste al paragrafo 6 delle Linee guida.
- rispetto dei principi di redazione del bilancio sociale di cui al paragrafo 5 delle Linee guida, tra i quali i principi di rilevanza e di completezza che possono comportare la necessità di integrare le informazioni richieste esplicitamente dalle linee guida.

Sulla base del lavoro svolto non sono pervenuti alla mia attenzione elementi che facciano ritenere che il Bilancio Sociale della "Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS" non sia stato redatto, in tutti gli aspetti significativi, in conformità alle previsioni delle Linee guida di cui al D.M. 4 luglio 2019.

Osservazioni in ordine al Bilancio di Esercizio

Il Bilancio di esercizio che mi è stato sottoposto, è stato redatto in conformità all'art. 13 del D.Lgs. n. 117 del 3 luglio 2017 e del D.M. n. 39 del 5 marzo 2020 del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, così come integrato dall'OIC 35 Principio contabile ETS che ne disciplinano la redazione; il bilancio evidenzia un avanzo d'esercizio di 6.098, Il bilancio è stato messo a mia disposizione nei termini statutari. A norma dell'art. 13, co. 1, del CTS esso è composto da Stato Patrimoniale, Rendiconto Gestionale e Relazione di Missione.

In assenza di un soggetto incaricato della revisione legale, ho verificato che gli schemi di bilancio fossero conformi a quanto disposto dal D.M. 5 marzo 2020 del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali e la rispondenza del bilancio e della relazione di missione ai fatti e alle informazioni di rilievo di cui ero a conoscenza a seguito della partecipazione alle riunioni degli organi sociali, dell'esercizio dei miei doveri di vigilanza, dei miei compiti di monitoraggio e dei miei poteri di ispezione e controllo.

Proposta in ordine alla approvazione del Bilancio di Esercizio

Considerando le risultanze dell'attività da me svolta, invito il Consiglio di Amministrazione ad approvare il bilancio d'esercizio chiuso al 31 dicembre 2024, così come redatto dagli Amministratori. Concordo con la proposta di destinazione del risultato di gestione pari a € 6.098,73 a incremento del patrimonio libero come formulata dall'organo di amministrazione.

Il patrimonio netto totale alla data del 31 dicembre 2024 ammonta pertanto a € 524.775,72.

Milano, 25 Febbraio 2025



Dott. Paolo Gullotta, Revisore della Fondazione Beppe e Nuccy ETS

Come sostenere la Fondazione

Si può sostenere la Fondazione al fine di potere finanziare ulteriori progetti nell'ambito della ricerca delle infezioni del tessuto osteo-muscolare in due modi: **con il 5 per mille o con le donazioni.**

Il 5 per mille: che cos'è e come si dona

Il 5 per mille, spesso indicato come "5x1000", è una **quota dell'imposta sul reddito** delle persone fisiche (IRPEF) che lo Stato italiano distribuisce tra **organizzazioni non profit ed enti del Terzo Settore**, impegnati in attività di interesse sociale ed iscritti agli appositi elenchi dell'Agenzia delle Entrate.

Non si tratta di una vera e propria donazione: non si beneficia quindi di agevolazioni fiscali, ma allo stesso tempo **non comporta oneri aggiuntivi** in quanto il cittadino è tenuto comunque a pagare l'IRPEF. Infatti, questa quota viene trattenuta dallo Stato in ogni caso: tuttavia destinando in modo consapevole il 5 per mille, il cittadino compie una donazione **senza alcun costo o aggravio fiscale**.

Come donare il 5xmille. È semplice, basta apporre la firma ed il codice fiscale della **Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS** cod. fisc. **97795610159** nell'apposita casella della propria **dichiarazione dei redditi** come segue:

SOSTEGNO DEGLI ENTI DEL TERZO SETTORE ISCRITTI NEL RUNTS DI CUI ALL'ART. 46, C. 1, DEL D.LGS. 3 LUGLIO 2017, N. 117, COMPRESSE LE COOPERATIVE SOCIALI ED ESCLUSE LE IMPRESE SOCIALI COSTITUITE IN FORMA DI SOCIETÀ', NONCHÉ SOSTEGNO DELLE ONLUS ISCRITTE ALL'ANAGRAFE	
FIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>
Codice fiscale del beneficiario (eventuale)	<input type="text" value="97795610159"/>

Le altre donazioni alla Fondazione

Si possono effettuare donazioni alla **Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS**, **beneficiando di agevolazioni fiscali**. Per ottenere il beneficio fiscale si può utilizzare un bonifico bancario a:

- **IntesaSanPaolo - IBAN: IT98K 03069 096061 00000 154885 BIC: BCITITMM**
- **Ersel Banca Privata - IBAN: IT41V 03258 01600 CC023 0022205 BIC: CIBITMMXXX**

Il bonifico deve riportare:

Dati del Donatore: **Nome, Cognome e Codice Fiscale**

Beneficiario: **Fondazione Beppe e Nuccy Angiolini ETS, Codice Fiscale 97795610159**

La Fondazione rilascerà ricevuta valida anche per le deduzioni / detrazioni previste dalla normativa fiscale vigente, per le persone fisiche e le persone giuridiche, comunicando i dati del donatore (Nome, Cognome e Codice Fiscale) e l'e.mail o l'indirizzo a cui inviarla) a: fondazionebeppeenuccyangiolini@gmail.com.

Per le persone fisiche l'erogazione è alternativamente:

- detraibile dall'imposta lorda ai fini IRPEF per un importo pari al 30% dell'erogazione liberale effettuata, nei limiti di Euro 30.000 annui (art. 83 comma 1 del D.Lgs 117/2017);
- deducibile dal reddito complessivo netto nei limiti del 10% del reddito complessivamente dichiarato (art. 83 comma 2 del D.Lgs 117/2017).

Le donazioni saranno inserite direttamente dall'Agenzia delle Entrate nella dichiarazione precompilata, in deduzione o in detrazione, secondo il risultato più favorevole al contribuente.

Per gli enti e le società l'erogazione è deducibile dal reddito complessivo netto nei limiti del 10% del reddito complessivamente dichiarato (art. 83 comma 2 del D.Lgs 117/2017).

Per visionare i Bilanci Sociali degli anni precedenti, inquadrare i QR Code di seguito riportati

QR CODE Bilancio Sociale 2020



QR CODE Bilancio Sociale 2021



QR CODE Bilancio Sociale 2022



QR CODE Bilancio Sociale 2023



FONDAZIONE BEPPE E NUCCY ANGIOLINI ETS

Sede legale: 20121 Milano - Via Agnello 19

Iscritta nel Registro Unico Nazionale Terzo Settore Regione Lombardia – sezione “C – Enti Filantropici”

Codice Fiscale: 97795610159 - Codice Destinatario: SUBM70N

IBAN IntesaSanPaolo: IT98K 03069 096061 00000 154885

Fondo di Dotazione Euro 100.000,00 – Patrimonio Netto Euro 524.775,72