

NEGRI NEWS 187

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

www.marionegri.it

VITA DELL'ISTITUTO

I 30 anni del Centro Aldo e Cele Daccò

Gennaio 1992: a Ranica, alle porte di Bergamo, inizia l'attività del Centro di Ricerche Cliniche sulle Malattie Rare Aldo e Cele Daccò. Marzo 2022: 30 anni dopo, al Centro Congressi Giovanni XXIII di Bergamo, una folta platea internazionale rivive una bella storia di ricerche scientifiche e scoperte di cure per gli ammalati di malattie rare, di passioni, entusiasmo, dedizione, di competenze al più alto livello applicate alla ricerca e alla clinica, di solidarietà e contributi economici che hanno fatto davvero la storia, di tanti giovani dalle menti brillanti al servizio della scienza, della salute e del progresso.

Il primo gennaio del 1992 un gruppetto di sette giovani ricercatori apriva i battenti del portone di Villa Camozzi, a Ranica. Era l'inizio dell'attività del Centro di Ricerche Cliniche sulle Malattie Rare. Erano medici, bioingegneri, statistici, studenti, erano ansiosi di lavorare e di poter applicare i risultati della ricerca sperimentale all'assistenza clinica degli ammalati colpiti da una malattia rara e proprio per questo meno curati e sempre più soli. Ma forse mai avrebbero immaginato che trenta anni dopo, il 28 marzo del 2022, nel Centro Congressi Giovanni XXIII a Bergamo, davanti ad un numerosissimo pubblico non solo bergamasco ma internazionale, avrebbero raccontato la loro storia, il loro lavoro, le loro vittorie, il riconoscimento mondiale per l'unicità del centro ormai denominato "Centro Aldo e Cele Daccò". È scritto "la storia" non a caso, perché

veramente una storia, una bella storia è la nascita e la crescita del Centro Daccò. In un periodo in cui eventi inaspettati e negativi hanno colpito la vita di tutti noi, questo articolo vuole dilungarsi non solo sugli importanti aspetti scientifici che si vogliono comunicare ma anche sui lati umani che hanno costruito e continuano a supportare il Centro Daccò.

Centri di ricerca clinica

Il professor Giuseppe Remuzzi, laureatosi in medicina all'Università di Pavia nel 1974, aveva incominciato a lavorare nel 1975 agli Ospedali Riuniti di Bergamo di cui, dopo aver assunto ruoli diversi, diventerà nel 2011 Direttore del Dipartimento di Medicina carica mantenuta fino al 2018. Alla fine degli anni 80 si era specializzato in nefrologia medica all'Università di

Milano ed era divenuto coordinatore delle ricerche del Negri Bergamo che concentrava le sue ricerche sulle malattie renali perché, come dice Remuzzi, contrariamente a quanto si pensa queste malattie da sole sono di più del cancro, della tubercolosi, delle malattie cardiovascolari messe insieme.

Remuzzi e il gruppo che lavora con lui è quindi nato in ospedale e non in laboratorio e si rende conto che quello che in Italia manca è la possibilità di fare ricerca clinica che è molto diverso da fare ricerca in laboratorio: per curare gli ammalati ci vogliono le cure e se le cure mancano è la ricerca clinica che se ne deve fare carico. Remuzzi decide di recarsi negli Stati Uniti insieme a Tullio Bertani, un collega dell'Ospedale già conosciuto per i suoi studi sulle malattie renali, per acquisire informazioni visitando i "centri di ricerca clinica" all'avanguardia a New York, a Saint Francisco, a San Diego, a Chicago ed altri ancora e ritorna in Italia sempre più convinto dell'opportunità di realizzare una clinica di ricerca a Bergamo, ne parla con il professor Garattini che sulle prime non sembra essere favorevole ma poi ha l'idea di dedicare questo centro alle malattie rare e fu senza dubbio un'idea vincente. Il termine di malattia rara viene attribuito alla malattia che colpisce 1 persona su duemila e sarà il tema degli interventi presentati nella serata del 28 marzo 2022. Vogliamo però qui continuare a seguire il filo degli eventi successivi che appaiono quasi fiabeschi.

ARMANDA JORI

(continua in seconda pagina)



Villa Camozzi

Si trattava infatti a questo punto di individuare una sede per questo nuovo centro che seguiva di un solo anno l'apertura del Negri Bergamo al Conventino, secondo istituto dell'Istituto Mario Negri di Milano nato nel 1963.

L'ing. Camillo Remuzzi aveva suggerito che nel Comune di Ranica a 10 chilometri circa da Bergamo, una grande villa ormai disabitata stava per essere destinata alla creazione di un centro di abitazioni condominiali.

Si trattava di Villa Camozzi, una delle più belle e sontuose ville ottocentesche della Bergamasca. La costruzione della villa era stata commissionata nel 1810 dal Conte Andrea Camozzi all'architetto Simone Elia, uno dei più qualificati architetti del tempo nativo proprio di Ranica. La villa, residenza estiva dei Conti Camozzi, divenne uno dei centri catalizzatori dei movimenti che portarono al Risorgimento e all'unificazione d'Italia, di cui i Camozzi furono anche fisicamente compartecipi.

Il tempestivo intervento del Sindaco di Ranica riesce ad evitare la speculazione edilizia deliberando che l'edificio potesse essere utilizzato solo per fini di interesse pubblico.

L'Istituto Mario Negri ne aveva quindi la facoltà e le caratteristiche e poté ottenerla ad un costo non speculativo.

La sede era quindi stata trovata ma bisognava trovare un finanziamento, il costo si aggirava sul miliardo e mezzo di lire.

Il professor Garattini, su consiglio del senatore Enzo Berlanda, contattò il dottor Zandano Presidente dell'Istituto bancario San Paolo di Torino e ne ottenne l'approvazione e il finanziamento.

Il professor Remuzzi era però interessato a sapere se la cittadinanza di Bergamo in particolare e i gerenti politici, industriali, universitari, intellettuali avrebbero apprezzato uno sforzo così importante da dedicare alla ricerca sulle malattie rare che, come dice la parola stessa, riguardavano una ristretta parte della popolazione e di cui in quegli anni poco si parlava.

Remuzzi decise quindi di organizzare una riunione su inviti in una delle grandi sale di Villa Camozzi ancora assolutamente vuota (tranne un numero imprecisato di sedie che furono all'uopo affittate!).

La risposta del pubblico fu eccezionale, centinaia di persone, appartenenti a ceti culturali, politici diversi riempirono la sala. La città aveva risposto, "l'inaugurazione dell'idea" era avvenuta!

La bella "storia" era cominciata e vogliamo raccontarla anche perché si protrae ancora parallelamente agli eventi scientifici che hanno portato il Centro a livelli mondiali e verranno successivamente esposti.

Eravamo nel 1988, l'Istituto Mario Negri di Milano festeggiava con un convegno il primo di febbraio i suoi 25 anni di attività. Proprio in quel giorno al professor Garattini fu recapitata una lettera che conteneva non i complimenti, i riconoscimenti, gli auguri che riceveva in quelle occasioni ma un assegno di 1 miliardo di lire che l'anonimo donatore voleva fossero devoluti all'attività dell'Istituto.

Il donatore che voleva assolutamente l'anonimia chiedeva solo che la notizia fosse diramata alla stampa nella speranza che potesse essere seguita da altri possibili contribuenti.



Giuseppe Remuzzi e Silvio Garattini a Villa Camozzi prima dei lavori di ristrutturazione

La sorpresa, la gioia e anche l'imbarazzo del professor Garattini durarono non solo quel giorno ma addirittura qualche anno finché attraverso qualche via indiretta si poté accertare che la donazione era stata fatta da una anziana signora che abitava in Svizzera: la signora Cele Daccò.

"Ci penso io"

Già nel primo incontro Garattini la informò che il suo contributo era stato dedicato alla ristrutturazione di questo centro per le malattie rare e che i lavori procedevano lentamente anche per la difficoltà di creare i laboratori e qualche stanza di degenza senza deturpare i pregi della villa ottocentesca. Alla richiesta di quali fossero le previsioni di spesa - che il professor Garattini indicò in tredici miliardi - la signora Daccò disse "Ci penso io": tre parole che Garattini ha indelebilmente impresso nella sua memoria! E fu proprio così!

Villa Camozzi era una grande bellissima casa e doveva essere trasformata in un

piccolo ma importantissimo centro di sperimentazione clinica.

Gli affreschi che decoravano le pareti furono restaurati dai ragazzi della scuola dell'Accademia Carrara e recuperati per le grandi aule congressuali, furono creati il laboratorio di genetica e uno di immunologia dei trapianti e alcune piccole camere per gli ammalati. Questo avrebbe permesso di ricoverare ammalati affetti dalla stessa malattia offrendo maggiori opportunità ai clinici specialisti.

Come infatti ben sottolinea Ariela Benigni, Segretaria scientifica del Negri Bergamo, il paradigma che l'Istituto Mario Negri da anni aveva coniato "portare i risultati del laboratorio al letto dell'ammalato" per infrangere la barriera che esisteva tra i ricercatori e i clinici, doveva essere cambiato.

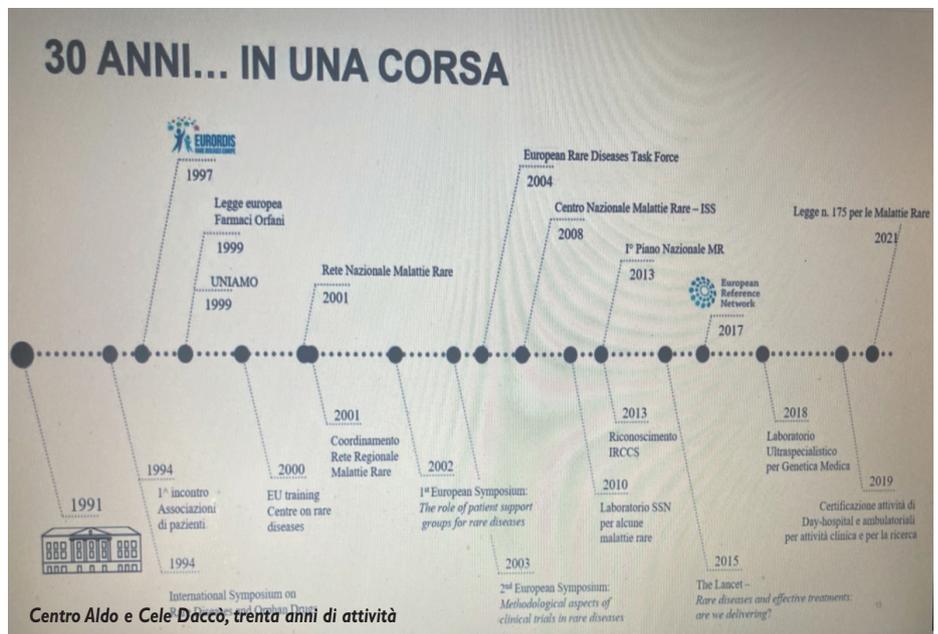
Le malattie rare hanno fatto capire che la ricerca doveva partire dall'osservazione dell'ammalato, spostarsi nel laboratorio per capire i meccanismi, verificarli e ritornare al paziente. Un circolo virtuoso che stabilisce una sinergia tra i ricercatori clinici e i ricercatori in laboratorio.

E proprio l'importanza di questa sinergia appare evidente dai brevi interventi di alcuni ricercatori durante la serata del 28 marzo al Centro Congressi.

Un importante lavoro, sottolinea Marina Noris Capolaboratorio Immunologia e Genetica, è stata la creazione di un laboratorio di genetica medica che fosse un'eccellenza per la valutazione di queste malattie che per l'ottanta per cento sono di origine genetica. Quattromila ammalati sono stati analizzati.

Valentina Bonetto, Capolaboratorio Dipartimento di Ricerca Biochimica, si occupa di ricerche sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica, malattia che origina da una mutazione genica solo nel 10% dei casi ed è considerata prevalentemente una malattia multifattoriale di cui ancora non si conoscono i determinanti.

Attualmente la ricerca sta procedendo con la verifica di biomarcatori predeterminati (proteine presenti nelle cellule) che sembrano essere meno concentrati negli ammalati che nei soggetti sani. I risultati sono preliminari ma gli indizi incoraggianti. La insonnia fatale familiare, malattia da



prioni è invece totalmente genetica e purtroppo inguaribile.

Gianluigi Forloni, Capo del Dipartimento di Neuroscienze, riferisce di un esperimento che sta conducendo con un gruppo di pazienti portatori della malattia genetica ma ancora asintomatica che si sono sottoposti ad un lungo trattamento non ancora ultimato con un farmaco già utilizzato con successo per un'altra malattia da prioni.

È compito di Erica Daina, Capolaboratorio Dipartimento Malattie Rare, condurre il pubblico lungo il percorso che il Centro Daccò nei 30 anni di attività ha promosso o comunque partecipato (vedi la diapositiva a pag. 2) per contribuire a rendere le malattie rare un problema di sanità pubblica che le nostre autorità hanno recepito.

Giorgio Gori, Sindaco di Bergamo, e Letizia Moratti, Vicepresidente Regione Lombardia, nei loro interventi di salute, hanno infatti affermato che il Centro Daccò è non solo un'eccellenza per la Città, la Regione, il Paese, ma uno stimolo alla collaborazione fra enti pubblici e privati per il finanziamento dei centri di ricerca.

Le associazioni di ammalati

Ritorniamo ai primissimi passi di questo percorso. Quando il 2 gennaio del 1992 Arrigo Schieppati ed Erica Daina aprirono i battenti di Villa Camozzi i laboratori non funzionavano ancora e le camere degli ammalati erano vuote ma già era in piena attività il costituito Centro per le informazioni cliniche sulle malattie rare.

L'Istituto Mario Negri da sempre aveva rivolto una particolare attività alla divulgazione scientifica, all'educazione sanitaria, alla comunicazione divulgativa dei risultati delle sue ricerche, al sostegno del Sistema Sanitario Nazionale che è un bene del nostro Paese che va difeso e salvaguardato. Ma questo Centro era qualche cosa di più o per lo meno di diverso, era un modo per fare comunicazione con il singolo cittadino e rispondere all'esigen-



Villa Camozzi, Laboratorio

za del paziente di avere informazioni relative alla sua patologia particolarmente se è una patologia rara.

Quando il professor Remuzzi alla prima riunione con il pubblico illustrò la costituzione di questo Centro, la risposta fu una rivelazione: centinaia di lettere, di telefonate, di richieste pervennero già dai primi giorni. Furono istituite anche vie preferenziali per i clinici e per i medici di base, ma sempre rispettata l'esigenza di rispondere anche ai singoli pazienti. In un periodo in cui ogni persona entrando in internet può credere di ottenere risposte valide senza conoscere la solidità della fonte, il Centro Daccò, come sottolinea Arrigo Schieppati, Ricercatore Dipartimento Malattie Rare, è ancorato a quattro punti fermi e inequivocabili:

- tempestività: il paziente deve ottenere una risposta subito
- rigore scientifico: ogni risposta deve essere documentata dalla ricerca scientifica

- assenza di rivalità: ogni risposta non deve sostituire il parere del medico curante

- rispetto dei singoli: ogni richiesta personale deve ricevere una risposta.

Questi principi sono stati ben recepiti e hanno stimolato la fiducia dei singoli ammalati, delle loro famiglie, dei clinici, dei medici di base, delle associazioni di ammalati.

336 sono le associazioni di ammalati con le quali il centro ha avuto contatti.

In molti casi per informazioni preliminari, in altri ancora semplicemente per la soluzione di pratiche burocratiche.

Ma in alcuni casi si è instaurato tra l'associazione e il Centro Daccò una collaborazione importante sia dal punto di vista scientifico per l'approfondimento della patologia a cui l'associazione è dedicata, sia per l'aspetto economico di sostegno alle ricerche specificamente dedicate.

È quanto è emerso dal talk show che Alessandro Milan ha condotto in collabo-



Riunione di ricercatori del Centro Daccò



Villa Camozzi, interni



razione con il professor Remuzzi intervistando i rappresentanti di 4 tra le associazioni che offrono sostegno finanziario al Centro Daccò.

Si tratta di associazioni molto diverse che agiscono con modalità diverse: l'**ArisLA** a sostegno delle ricerche che si stanno attuando in istituto con risultati potenzialmente positivi sulla SLA malattia ancora incurabile; la **DDD onlus** associazione fondata dal papà di un bambino affetto da una malattia rarissima (1 caso su 1 milione) curato e guarito al Centro Daccò: il presidente della onlus ammirato e riconoscente dell'impegno dei giovani ricercatori si fece personalmente carico dei loro 4 stipendi; la fondazione **La Nuova Speranza onlus** a sostegno della ricerca sulle malattie renali (il presidente è probabilmente il primo paziente trapiantato di rene che non ha avuto bisogno del trattamento con farmaci antirigetto secondo la metodologia messa a punto da Remuzzi); la **Fondazione A.R.M.R.** fondata e presieduta dalla dr.ssa Daniela Guadalupi.

Già dai primi anni del Centro la dottoressa Guadalupi coinvolgendo i Club di Servizio bergamaschi aveva raccolto contributi che erano stati utilizzati per ultimare l'arredamento di Villa Camozzi, successivamente, con la costituzione della Fondazione, l'attività di fundraising a cui partecipano solo volontari si è consolidata tanto da costituire in tutta Italia 14 delegazioni. In 20 anni sono stati raccolti milioni di euro che sono stati tutti utilizzati per centinaia di borse di studio annuali a giovani ricercatori.

Solamente nel 2022 ne sono state assegnate 11.

Alla domanda posta dal moderatore su quali motivazioni hanno spinto le diverse associazioni a destinare i fondi raccolti al Centro Daccò, la risposta è stata pressoché unanime: la competenza medicoscientifica e la rigosità dei progetti riferenti alle specifiche patologie, ma in generale e per tutte le associazioni il rispetto dei danari raccolti e il loro utilizzo, una missione avulsa dal profitto, onestà intellettuale e, ancora, la caratteristica che accomuna tutto il personale di qualsiasi livello, la voglia di lavorare, di farlo bene con umanità e competenza.

La competenza e la comunicazione sono requisiti a cui Remuzzi attribuisce una grande importanza tanto da aver istituito al Centro Daccò una scuola di specializzazione per infermieri clinici.

Come riferisce Sara Gamba che ha coordinato gli interventi della serata, una delle prime diplomate da questa scuola, l'infermiere deve essere sufficientemente competente sul problema perché molto spesso il paziente pone all'infermiere delle domande che non osa rivolgere al medico.

L'infermiere deve quindi fungere da ponte tra l'ammalato e il medico, un medico che, come dice Remuzzi, deve saper parlare con pazienza ed attenzione, garbo, sensibilità e diplomazia nel rispetto degli altri medici e avere una pazienza infinita!

Alcuni pazienti presenti, che sono stati curati e guariti, confermano che questo è il clima che si respira al Centro Daccò!

La serata volge al termine e si concluderà con l'intervento del professor Garattini ideatore, fondatore dell'Istituto Mario Negri e delle sue sedi, direttore per 56 anni e dal 2018 presidente dell'Istituto Mario Negri.

Ne è valsa la pena?

Garattini ha voluto impostare la sua presentazione con una domanda "Ne è valsa la pena"? Il pubblico in aula avrà già avuto pronta la risposta ma mi piace riportare con dettagli l'esposizione del professore che ancora una volta dimostra di intuire e possibilmente programmare interventi che si rivolgono al futuro.

Se la risposta è rivolta a me non posso che rispondere sì, dice Garattini, almeno per tre importantissimi motivi.

Una prima motivazione è un atto di gratitudine e riconoscenza per i grandi donatori di cui è stato detto, ma anche per tutti gli altri che negli anni a seguire e fino ai giorni nostri ci hanno offerto contributi grandi e piccoli a sostegno della nostra attività.

Centinaia sono i bollettini di conto corrente postale di poche decine di euro che riceviamo e che sono per noi un prezioso regalo perché ci confermano che il nostro lavoro e la nostra dedizione sono note ed apprezzate dai cittadini, anche dai più modesti.

Una seconda motivazione è rappresentata dai tanti giovani ricercatori che lavorano al Negri (e sono tante centinaia) con entusiasmo, dedizione ma anche con sacrifici perché le borse di studio sono veramente molto modeste e la loro preparazione e competenza sarebbe sicuramente ben più retribuita in altri posti di lavoro. Siamo a loro grati perché è a loro che verrà passato il testimone per mantenere e fare progredire la ricerca nel nostro Paese.

Ed ancora valeva la pena per avere ottenuto circa 20 anni fa la legge promulgata dall'EMA, di cui il professor Garattini è stato per cinque anni membro per l'Italia, legge che incentiva l'industria farmaceutica alla messa a punto di farmaci per le malattie rare.

La legge stabilisce che le industrie farmaceutiche che scoprono un farmaco attivo su una malattia rara o comunque evidenziano questa attività su un farmaco già in commercio, godono della esclusività per dieci anni e possono godere di facilitazioni

fiscali.

In 20 anni sono stati scoperti solo 100 farmaci per le malattie rare, di cui il 40 per cento sono farmaci antitumorali che hanno ovviamente un utilizzo più ampio.

La legge prevede anche che le industrie che abbiano evidenze preliminari, ma non ancora certificate, della possibile attività di un prodotto per una malattia rara, lo possono depositare all'EMA nell'elenco dei "farmaci orfani designati" che ne certificano la riservatezza.

L'elenco contiene attualmente 1.900 prodotti ma nessuno è stato ancora approfondito né certificato.

La motivazione è che realizzare farmaci per le malattie rare comporta studi molto approfonditi, attrezzature molto particolari, costi molto elevati e gli utilizzatori sono pochi e non possono coprire le spese sostenute per la loro realizzazione.

Per l'industria farmaceutica i farmaci per le malattie rare sono poco produttivi, gli studi sulle malattie rare non sono redditivi. Le malattie rare sono antieconomiche!

Garattini dice che per gli ammalati bisogna fare di più, bisogna trovare nuove vie. E propone di dare vita ad una "imprenditoria no profit." Potrebbe essere creata da tutti gli enti che sono veramente impegnati nel progredire delle conoscenze, non nella redditività dei risultati.

Enti privati, università, organizzazioni che lavorano nella ricerca dovrebbero aderire a questa iniziativa. Bisognerebbe però fare opera di convinzione sugli Stati, sull'Europa, sulle istituzioni pubbliche perché dispongano risorse per sovvenzionare questa imprenditoria. La ricerca dà dei risultati economici ma non così immediati, si realizzano nel tempo.

Facciamo che questa proposta non resti un sogno, conclude Garattini, ma "Se sogniamo in tanti insieme, i sogni si potranno realizzare."

La sala applaude: il sogno parte anche da qui!

ARMANDA JORI

NEGRI NEWS

Direttore Responsabile
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri IRCCS
via Mario Negri 2 - 20156 Milano
Tel. 02.39014.1 - Fax 02.354.6277
www.marionegri.it

Stampa: Postel SpA Roma
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano
al N. 117 in data 28 marzo 1981
Tiratura 32.000 copie
Finito di stampare nel mese di Agosto 2022

Per garantire la privacy, in conformità a quanto previsto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo (GDPR), l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, quale titolare del trattamento, garantisce che i dati personali dei lettori sono trattati per procedere all'invio della presente pubblicazione e di aggiornamenti circa la posizione dell'Istituto sui temi di maggiore attualità e per fornire informazioni sulle sue iniziative e sulle scoperte scientifiche più recenti. Secondo le modalità e nei limiti previsti dalla vigente normativa le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o cancellazioni dovranno essere indirizzate al titolare del trattamento. L'informativa Privacyconsultabile <https://www.marionegri.it/privacy-newsletter>

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.

 **ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI · IRCCS**