



Fondazione
Aiuti **R**icerca **M**alattie **R**are
A.R.M.R.

Bilancio Sociale 2021

Indice

Lettera della Presidente	3
Silvio Garattini per A.R.M.R.	4
Giuseppe Remuzzi per A.R.M.R.	5
Ariela Benigni per A.R.M.R.	7
Impegno A.R.M.R.	8
La Storia A.R.M.R. 1993-2021	9
La Missione.	10
Esiste una definizione univoca di “Malattia Rara”?	11
Che cosa è una malattia rara?	12
Definizione di Malattia Rara	14
Il percorso della Ricerca	15
Struttura organizzativa.	19
Delegazioni A.R.M.R.	20-21
Casa Federico	22
Testamento solidale	23
Grazie a tutti i Sostenitori	24
Ricercatori A.R.M.R. per l'anno 2020	26-46
Bando di concorso per l'anno 2022	48-49
Commissione scientifica A.R.M.R.	50
Regolamento Borse di Studio	51-54
Bilancio Economico.	55
Come aprire una Delegazione A.R.M.R.	58
5 per mille	59
Diventare Sostenitori	60

Lettera della Presidente



Carissimi Volontari, carissimi Sostenitori, carissimi Amici, eccoci col Bilancio Sociale ARMR 2021: un altro anno pandemico, difficile.

Un anno molto positivo per la Ricerca che ha sviluppato, con tempistiche record, i vaccini salvavita.

Un plauso particolare all'istituto Mario Negri, ai nostri Ricercatori che tanto hanno contribuito allo studio della pandemia e dei suoi effetti, con brillanti risultati internazionali.

I fondi cospicui, 220.000 euro, che abbiamo raccolto, testimoniano l'importanza di

CONDIVIDERE IL VALORE DELLA RICERCA

nel nostro territorio, nelle nostre Delegazioni a cui va un ringraziamento speciale per la loro preziosa attività. Valori condivisi col sostegno di grandi e piccoli Istituti di Credito, grandi e piccole Aziende, Clubs di Servizio, Fondazione di Comunità, donatori privati.

GRAZIE a questa rete ,impresiosita dai nostri volontari, diamo sostegno ai nostri Ricercatori per donare un futuro di speranza agli ammalati di tutto il mondo.

Daniela Gennaro Guadalupi

Silvio Garattini

Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri IRCCS



La Costituzione italiana dichiara il diritto alla salute per tutti i cittadini. Un principio fondamentale che ha generato il Servizio Sanitario Nazionale, un bene pubblico che dobbiamo mantenere e potenziare. Tuttavia non tutti i cittadini godono di questo diritto., fra cui gli ammalati di malattie rare. Infatti mentre sono disponibili terapie per le malattie più comuni, gli ammalati delle oltre 7.000 malattie rare solo in pochi casi hanno a disposizione farmaci efficaci. Nonostante siano stati predisposti incentivi per chi sviluppa farmaci “orfani”, quelli appunto per le malattie rare, sono stati sviluppati solo un centinaio di prodotti di cui il 40 per cento per tumori e nessuno per le malattie neurodegenerative.

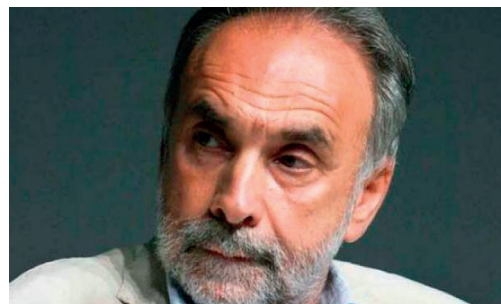
Fra l'altro vi sono circa 2000 farmaci potenziali che non vengono sviluppati per mancanza di risorse. È evidente che le industrie farmaceutiche non sono interessate ad investire in questo tipo di ricerca perché i profitti sarebbero irrilevanti. Sarebbe per questo necessario lo sviluppo di una imprenditoria non-profit finanziata dall'Europa per rispondere all'attesa di milioni di ammalati.

In attesa che vengano proposte soluzioni utili è fondamentale il contributo delle organizzazioni come ARMR che da trent'anni sostengono borse di studio di giovani ricercatori dedicati allo studio delle malattie rare nonché progetti di ricerca. Senza l'impegno dell'ARMR non Sarebbe stato possibile mantenere attiva la ricerca del “Mario Negri” nell'ambito delle malattie rare. Grazie a tutte le numerose volontarie/i dell' ARMR per l'impegno e la grande professionalità!

Silvio Garattini

Giuseppe Remuzzi

Direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS



Vorrei provare, senza pretendere di convincervi, a spiegare perché a mio parere, e secondo molti altri, chiedere - o obbligare se mai ce ne fosse bisogno - alla gente di vaccinarsi non è un attentato alla libertà. “È una mia scelta - dirà il mio ipotetico interlocutore, e nessuno ha il diritto di mettere in discussione le mie convinzioni”, d'accordo amico mio, almeno fin quando le tue scelte non danneggiano gli altri. È inevitabile in una società avanzata, ma sarebbe un comportamento di buon senso anche per una società più primitiva della nostra. Chiunque è libero di avere una casa in disordine “ma in nome della libertà, scrive Paul Krugman sul New York Times, non hai il diritto di buttare la spazzatura per strada”. In tema di spazzatura, dove vivo io, c'è molto di più che ti limita, devi separare la carta dal vetro e il vetro dalla plastica e la plastica dall'umido. Certe volte è complicato: dove va un fiore ormai sfiorito? E la sabbia del gatto? E il tappo di sughero o il residuo di panettone che resta appiccicato al cartone...? I casi sono tantissimi, il nostro sindaco ne ha fatto una canzoncina (in vernaco-

lo) con tutte le circostanze più impensate, è divertente. Sono indicazioni precise però e non c'è verso di trasgredirle. Chi lo fa viene multato, insomma dalle mie parti non c'è nemmeno la libertà di mettere la carta nel sacco del vetro. E pensare che la raccolta super-differenziata è considerata un valore, lo si fa per gli altri e persino per ridurre l'inquinamento. Non essere vaccinati nel bel mezzo di una pandemia mette a rischio chi incontriamo o frequentiamo, del resto da moltissimi anni ci sono vaccini obbligatori per l'infanzia, vi siete chiesti perché? “Ma di Covid si può ammalare anche chi è vaccinato” incalza il mio interlocutore. “Verissimo ed è una buona ragione per vaccinarsi, per non mettere a rischio persone anziane o fragili che invece si sono vaccinate”. Ma non è solo questo, da noi chi non è vaccinato ha molte più probabilità di essere ricoverato in ospedale e addirittura di aver bisogno di cure intensive che mettono a dura prova il servizio sanitario nazionale, che è sostenuto dalle tasse di tutti noi. Al mio interlocutore vorrei dire che vaccinarsi non è una scelta personale ma

un dovere verso gli altri, la salute pubblica e la medicina in generale non è un'area per scelte personali. Come avrete notato in questi due anni, la medicina è qualcosa di dinamico le conoscenze evolvono di continuo, ci sono successi e delusioni e passi avanti che erano impensabili fino a pochi mesi fa, non è materia che si possa lasciare interamente al giudizio della gente. Certo i cittadini devono essere informati meglio che si può ma poi qualcuno deve decidere, ve lo immaginate il singolo cittadino a decidere qual è il farmaco più indicato per lui e il più efficace e il più sicuro? E la questione dei bambini e della scuola non è tanto diversa: vaccino sì-no, tamponi, mascherina, distanziamento, chi decide? chiedo al mio interlocutore. "Eh no, su questo non si discute nemmeno, il mio bambino fa quello che dico io". Siamo proprio sicuri? Forse no, il fatto è che ciascun bambino ha i suoi diritti, i bambini non sono proprietà dei genitori. I genitori, per esempio, non possono decidere che i figli non frequentino la scuola - tanto è vero che si chiama scuola "dell'obbligo", non possono decidere di non curare un bambino con la leucemia, non possono decidere sui vaccini dell'infanzia né sulla prima, né sul-

la seconda, né sulla terza dose. Perché per Covid-19 dovrebbe essere diverso? Paul Krugman dice di non sapere quanta gente pensi davvero che rendere il vaccino obbligatorio sarebbe un attacco alla libertà, ma aggiunge anche che "la libertà di fare quello che uno vuole a discapito degli altri non è una buona ragione per impedire che un miracolo della medicina, almeno per come si è visto fin qui sia finalmente per tutti".

E che sia giusto parlare di miracolo lo rivela uno studio recente: sul "Lancet Infectious Diseases" si legge che - solo nel 2021 - il vaccino ha risparmiato 20 milioni di morti (e questa è una notizia fantastica) il rovescio della medaglia è che i morti risparmiati sono stati soprattutto nei Paesi più ricchi. Chissà quanti milioni di vite sarebbero state salvate rendendo i vaccini disponibili a tutti in ogni parte del mondo, indipendentemente dal reddito.

Giuseppe Remuzzi

Ariela Benigni

**Segretario Scientifico e Coordinatore
delle ricerche di Bergamo e Ranica
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS**



Trent'anni fa nasceva il Centro di Ricerche Cliniche Aldo e Cele Daccò di Ranica (Bg). Il Centro ha svolto un ruolo pionieristico, quando in Italia non esisteva pressoché nulla e in Europa erano in pochi a rispondere ai bisogni dei pazienti con una patologia rara.

Inizialmente i nostri studi erano visti come qualcosa di bizzarro, si conosceva poco sulle malattie rare e non c'era molta sensibilità riguardo a questo problema. Perché occuparsi di malattie rare quando non si conoscono ancora del tutto quelle comuni? Negli anni i nostri studi non solo hanno aiutato i malati di malattie rare, ma hanno permesso di fare passi avanti nel capire le cause di malattie più comuni.

Alla base del Centro di Ricerche Cliniche Aldo e Cele Daccò l'idea lungimirante di Silvio Garattini e Giuseppe Remuzzi: creare una struttura dotata di attrezzature con l'organizzazione di un ospedale ma esclusivamente dedicata alla ricerca. I protagonisti? Gli ammalati, sul modello dei Clinical Research Center americani.

Il Centro ha visto la luce nel 1992 e, fin dalla sua fondazione, ha svolto un servizio di informazione rivolto ai pazienti e ai loro familiari, oltre che agli operatori sanitari, rispondendo a un bisogno primario fondamentale per i pazienti. Dal 1992 ad oggi, il Centro Daccò ha risposto a circa 32.000 richieste di informazioni; la maggior parte dei quesiti ha riguardato le caratteristiche generali delle malattie rare (26,9%), le tutele previste nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (26,8%) e le indicazioni relative a centri specialistici di riferimento (21,5%). Dal 2001 il Centro Daccò è sede del Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare della Lombardia e opera in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità.

Le malattie rare, che affliggono ciascuna fino a 1 persona ogni 2.000 abitanti, sono patologie molto eterogenee che coinvolgono tutte le aree di interesse medico. La stima in Italia è di oltre 2 milioni di persone. Di queste 1 su 5 ha meno di 18 anni. Il 72% ha origini genetiche. L'attività dell'Istituto si concretizza grazie a progetti multidisciplinari che spaziano dalla ricerca di base alla ricerca clinica. Nei trent'anni di attività del centro, sono 1.054 le malattie segnalate e oltre 890 le mutazioni identificate nei geni studiati.

Alla primaria funzione informativa del Centro Daccò si affianca l'attività di ricerca clinica indipendente e lo studio di farmaci, per offrire ai malati rari dati aggiornati e nuove conoscenze per affrontare la malattia. Per una parte delle patologie rare di cui il Centro Daccò direttamente si occupa, prevalentemente quelle

genetiche che coinvolgono il sistema del complemento - malattie del rene, malattie del sangue, malattie da virus infettivi emergenti, malattie metaboliche e del sistema immunitario - il Centro può accogliere direttamente i pazienti e portare avanti un'attività di ricerca. Tra le malattie rare ne esiste poi una consistente percentuale che ancora non ha né una diagnosi né una classificazione. Tali condizioni sono denominate malattie rare non diagnosticate (MRND) e vengono affrontate a livello globale attraverso la collaborazione e il lavoro in rete fra clinici e ricercatori di tutto il mondo. Nel 2014 negli Stati Uniti si è costituito l'Undiagnosed Diseases Network International (UDNI) del quale fa parte anche l'Istituto Mario Negri. L'obiettivo principale del network è di avvalersi della expertise di medici e ricercatori per fornire una diagnosi a pazienti identificati su scala mondiale. A tal proposito, vengono fatte analisi genetiche ad ampio spettro e condivisi aspetti clinici al fine di arrivare ad una diagnosi o identificare una nuova patologia.

Il Centro è riconosciuto in tutto il mondo, riceviamo consultazioni per pazienti o richieste di analisi genetiche e biochimiche da molti Paesi (Arabia Saudita, Argentina, Australia, Austria, Belgio, Bielorussia, Brasile, Bulgaria, Canada, Cile, Cina, Cipro, Corea del Sud, Croazia, Danimarca, Egitto, Emirati Arabi, Estonia, Germania, Giappone, Grecia, India, Iran, Israele, Lituania, Malesia, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Singapore, Spagna, Stati Uniti, Sudafrica, Svizzera, Turchia). Una cosa che farà molto piacere a chi sostiene il Centro Daccò è una lettera ricevuta proprio in questi giorni da un medico americano che è venuto da noi per indagini che non potevano essere eseguite negli Stati Uniti ed erano importanti per la cura della sua malattia. È una lettera indirizzata al Direttore nella quale il paziente ringrazia per l'assistenza, si complimenta per la perfetta organizzazione e ci chiede informazioni sulla storia del Centro di Ricerche Cliniche, di come è nato e come sia stato possibile portarlo al livello di professionalità attuale.

Resta fondamentale alimentare e sostenere la ricerca legata alle malattie rare e all'individuazione di nuove terapie, continuando a sollecitare l'interesse pubblico attraverso l'aiuto prezioso e irrinunciabile di Fondazioni come l'A.R.M.R. che hanno fatto della ricerca il loro credo e a cui siamo profondamente grati.

Ariela Benigni

Fondazione Aiuti per la Ricerca sulle Malattie Rare A.R.M.R.

Da oltre un quarto di secolo l'Associazione A.R.M.R. si dedica a finanziare lo Studio e la Ricerca sulle Malattie Rare. Divenuta Fondazione nell'anno 2004, ha incrementato i suoi sforzi per raggiungere sempre maggiori risultati fino ad arrivare ad oggi con la considerevole cifra di 500.000 mila euro affidati solo negli ultimi due anni a giovani ma promettenti ricercatori che attraverso un bando meritocratico, oramai divenuto internazionale, si impegnano a svolgere il loro lavoro presso i laboratori di ricerca dell'Istituto Mario Negri di Ranica e al Kilometro Rosso.

La presenza sul territorio della A.R.M.R. viene ribadita dalla recente inaugurazione della sede operativa sita in zona centrale (via Salvioni, 4 a Bergamo) che permetterà un ulteriore passo a supporto dei malati ed ai parenti che troveranno in noi informazioni e indicazioni relative alla loro specifica malattia.

La sede inoltre funzionerà come punto di conferenze e dibattiti specifici tenuti sia dai nostri ricercatori che ci terranno informati sui loro progressi che da invitati che di volta in volta chiameremo per approfondire un tema particolare.

I nostri sforzi si completano con l'apertura di Casa Federico che ospita "gratuitamente" i ricercatori che arrivano da lontano e malati e loro parenti che soggiornano in day hospital presso l'Istituto Negri.

I numerosi volontari che, attraverso le nostre Delegazioni da ogni parte d'Italia ci supportano e concorrono fattivamente con le loro donazioni e con loro impegno a raggiungere il nostro obiettivo, ci chiedono sempre di aumentare il numero di interventi a favore della Ricerca.

Ecco l'impegno A.R.M.R.

Il nostro impegno è divenuto un circolo virtuoso:

- il tuo **dono** di tempo, il tuo **dono** di capacità, il tuo **dono** di denaro
- diventa vero **lavoro** per giovani ricercatori
- e ritorna **dono** ai malati di malattie rare

e di questo ne siamo fieri.

Presidenza, Consiglio e Sostenitori A.R.M.R.

La nostra storia

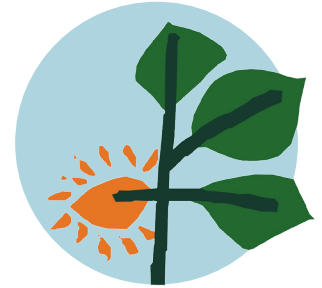
A.R.M.R. 1993-2021

L'idea di aiutare la Ricerca nacque nel 1993 quando il Prof. Silvio Garattini chiese a Daniela Gennaro Guadalupi di far conoscere alla comunità bergamasca la realtà di Villa Camozzi a Ranica. In uno splendido esempio di architettura ottocentesca, stava prendendo corpo la nuova realtà del Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò", la prima struttura clinica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. In un'affollatissima e temporalesca serata, più di mille persone ebbero il piacere di essere nostri ospiti e soprattutto di conoscere quello che solo dopo poco tempo sarebbe diventato il centro dei nostri obiettivi, ponendo così le basi della futura associazione.

L'Associazione per le Ricerche sulle Malattie Rare riuscì a consegnare la prima borsa di studio nel 1996.

Il primo logo, disegnato dall'Architetto Sandro Angelini faceva riferimento a tutti i Club di Service dei Soci Fondatori.

Il logo attuale rappresenta, in una eguaglianza di "foglie", una "foglia" diversa, ma piena di luce e di voglia di vivere che ha bisogno di un aiuto per sperare. Nel gennaio 2004, assistiti dal Notaio Adriano Sella e dall'Avv. Giovanni de Biasi (naturalmente anche loro soci volontari), l'associazione A.R.M.R. Onlus ha fatto il grande passo trasformandosi in Fondazione, mantenendo gli scopi statutari, i sostenitori e il futuro dell'idea originale.



In quel tempo, Daniela era Presidente Soroptimist e convinse tutti i club di servizio bergamaschi a riunirsi:

Daniela Gennaro Guadalupi	Soroptimist International d'Italia
Marisa Pinto	A.I.D.D.A.
Lella Duca Resi	Donna e Società
Milena Curnis	FIDAPA
Luciana Giani	Inner Wheel
Stella di Gioia	Inner Wheel
Nini Ponsoero	Inner Wheel
Ariela Benigni	Istituto Mario Negri
Angelo Serraglio	Kiwanis Bergamo Orobico
Enrico Scudeletti	Kiwanis Sebino
Vittoria Guadalupi	Lions Club S. Alessandro
Mariella Cesareni Piccolini	Lions Club Bergamo Le Mura
Dela Covi Maggi	Lions Club Bergamo Le Mura
Giovanni de Biasi	Panathlon
Sandro Angelini	Rotary
Marco Setti	Rotary
Antonio Leoni	Rotary
Gianpaolo Von Wunster	Round Table
Antonio Agosta	Triskeles

Finalità della Fondazione

La Missione

La Fondazione A.R.M.R. si propone di:

> **Promuovere**

la Ricerca delle cause delle Malattie Rare e delle relative terapie.

> **Essere reale sostegno economico**

a progetti di Ricerca clinica e sperimentale, Grant di Ricerca e Workshop Nazionali e Internazionali sullo studio delle Malattie Rare.

> **Raccogliere fondi**

per istituire borse di studio da assegnare a ricercatori sia italiani che stranieri che collaborino a progetti di ricerca da effettuare presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" nel Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò".

La Fondazione A.R.M.R. si occupa di:

> **Sviluppare attività culturali di formazione ed editoriali**

- Organizzazione di tavole rotonde, convegni, conferenze, congressi, dibattiti, mostre scientifiche, inchieste, seminari.
- Attività di formazione, corsi di formazione e perfezionamento, costituzione di comitati e gruppi di studio.
- Attività editoriale, pubblicazione di riviste, bollettini, atti di convegni, di seminari, studi e ricerche, finanziamenti di progetti di ricerca.

La Fondazione A.R.M.R.:

- Può far parte di, o sostenere, organizzazioni che abbiano finalità simili alle proprie.
- Può attuare tutte le funzioni nell'ambito della sua attività.
- Può acquisire diritti reali su beni immobili

La Fondazione A.R.M.R. perseguirà gli scopi elencati esclusivamente e direttamente per l'interesse collettivo.

La Fondazione opererà nell'interesse altrui e non perseguirà propri fini di lucro.

I mezzi della Fondazione potranno essere utilizzati esclusivamente per il conseguimento degli scopi statutari.

La Fondazione A.R.M.R. partecipa a:

- CSV: Marco Orefice
- Forum Associazioni Socio-Sanitarie Bergamo: Daniela Guadalupi
- Consiglio delle Donne Bergamo: Lella Resi Duca
- Bergamo Salute: Angelo Serraglio
- Qui Bergamo: Giuseppe Mazzoleni

Definizione “Malattia Rara”

Esiste una definizione univoca di “Malattia Rara”?

Uno studio internazionale rivela la necessità di criteri oggettivi.

L'**International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)** ha reso noti i risultati di uno studio, pubblicato su *Value in Health* che ha indagato la **variazione del significato globale del termine “malattia rara”**, partendo da una domanda scientifica di base: “Come si fa a descrivere una «malattia rara»?”

Lo studio, condotto da un ampio gruppo internazionale di ricercatori, ha esaminato le somiglianze e le differenze nelle definizioni delle malattie rare da parte di 1.100 organizzazioni provenienti dalle sei principali regioni geografiche del mondo (Africa, Asia, Europa, Nord America, Oceania, e Sud America), calcolando anche la soglia di prevalenza.

Sandra Nestler-Parr, PhD, MPhil (membro del Consiglio di Alpha-X Society e Responsabile delle Malattie Rare per Roboleo & Co, Regno Unito) ha spiegato che il team di ricerca ha indagato le definizioni del termine “malattia rara” utilizzate dai contribuenti, dai gruppi di pazienti, dalle autorità regolatorie, dai produttori di farmaci, dai centri di ricerca e assessori delle tecnologie sanitarie. La ricerca ha prodotto 296 definizioni e 23 diversi termini.

Il termine più comunemente usato è “malattia rara”, che rappresenta il 38% di tutte le definizioni, seguito da “farmaco orfano” che si trova

nel 27% delle definizioni. Lo studio ha indagato anche i descrittori qualitativi, come ad esempio “raro”, “trascurato”, “orfano” o “specializzato”, rilevando che poche definizioni contengono descrittori qualitativi quali “pericolo di vita”, “debilitante” e “grave”.

Gli autori hanno notato che le organizzazioni di pazienti e di ricerca hanno una terminologia più precisa per le malattie rare rispetto alle altre parti interessate. Lo studio ha anche rivelato che il 58% delle definizioni contiene una soglia di prevalenza implicita o esplicita, suggerendo che **la prevalenza è universalmente il metro di valutazione più usato nel definire “rara” una malattia.**

È emerso inoltre che, sebbene la maggior parte delle aree che hanno partecipato allo studio definiscano la soglia media di prevalenza per una malattia rara “tra i 40 e i 50 casi ogni 100.000 persone”, esiste una sostanziale variazione tra i Paesi, con soglie che vanno da 5 a 76 casi ogni 100.000 persone. Questi risultati evidenziano la diversità esistente tra le definizioni di “malattia rara”, ma suggeriscono che ogni tentativo di armonizzare le definizioni di questo concetto dovrebbe concentrarsi sulla standardizzazione di criteri oggettivi, come le soglie di prevalenza, evitando descrittori qualitativi.

*Margherita De Nadai
10 Novembre 2015*

Che cosa è una malattia rara?

Secondo i dati dell'OMS, le malattie rare sono circa 7000 e rappresentano il 10% di tutte le patologie conosciute. Si tratta di malattie molto differenti tra loro, che colpiscono organi diversi. Poiché ciò avviene in circa 5 soggetti ogni 10.000, ognuna di esse non risulta statisticamente rilevante.

Da ciò deriva che essere colpiti da una malattia rara costituisce un doppio problema, sia perché per tali malattie non esistono cure, sia perché la loro rarità ne condiziona una scarsa conoscenza da parte dei medici e, quindi, un'ineadeguata possibilità di diagnosi precoce.

Il fatto che i pazienti siano poco numerosi e sparsi in aree geograficamente lontane, rende difficile individuare, di volta in volta, il centro di riferimento che disponga degli strumenti diagnostici per un riconoscimento precoce, condizione indispensabile ad arrestare o a rallentare il decorso della malattia.

Oltre a ciò, l'industria farmaceutica è restia ad intraprendere ricerche in questo campo, poiché non riuscirebbe ad ammortizzarne i costi, essendo troppo esiguo il numero dei malati fruitori dei farmaci realizzati. Questi ultimi, infatti, sono definiti "farmaci orfani" perché destinati ad un mercato di pochi pazienti.

Oggi, fortunatamente, le cose stanno cambiando: l'Unione Europea ha preso coscienza del problema e ha creato una legge-quadro per favorire la ricerca in questo settore. In Italia, recentemente, è stato fatto un passo importante: un decreto del 18 maggio 2001,

prevede alcuni vantaggi per i malati affetti da malattie rare. Le novità introdotte sono tre: la prima è il riconoscimento di un elenco ufficiale, la seconda prevede benefici particolari in termini di diagnosi e terapia, la terza è la creazione di una rete di assistenza per favorire l'accesso alle cure disponibili.

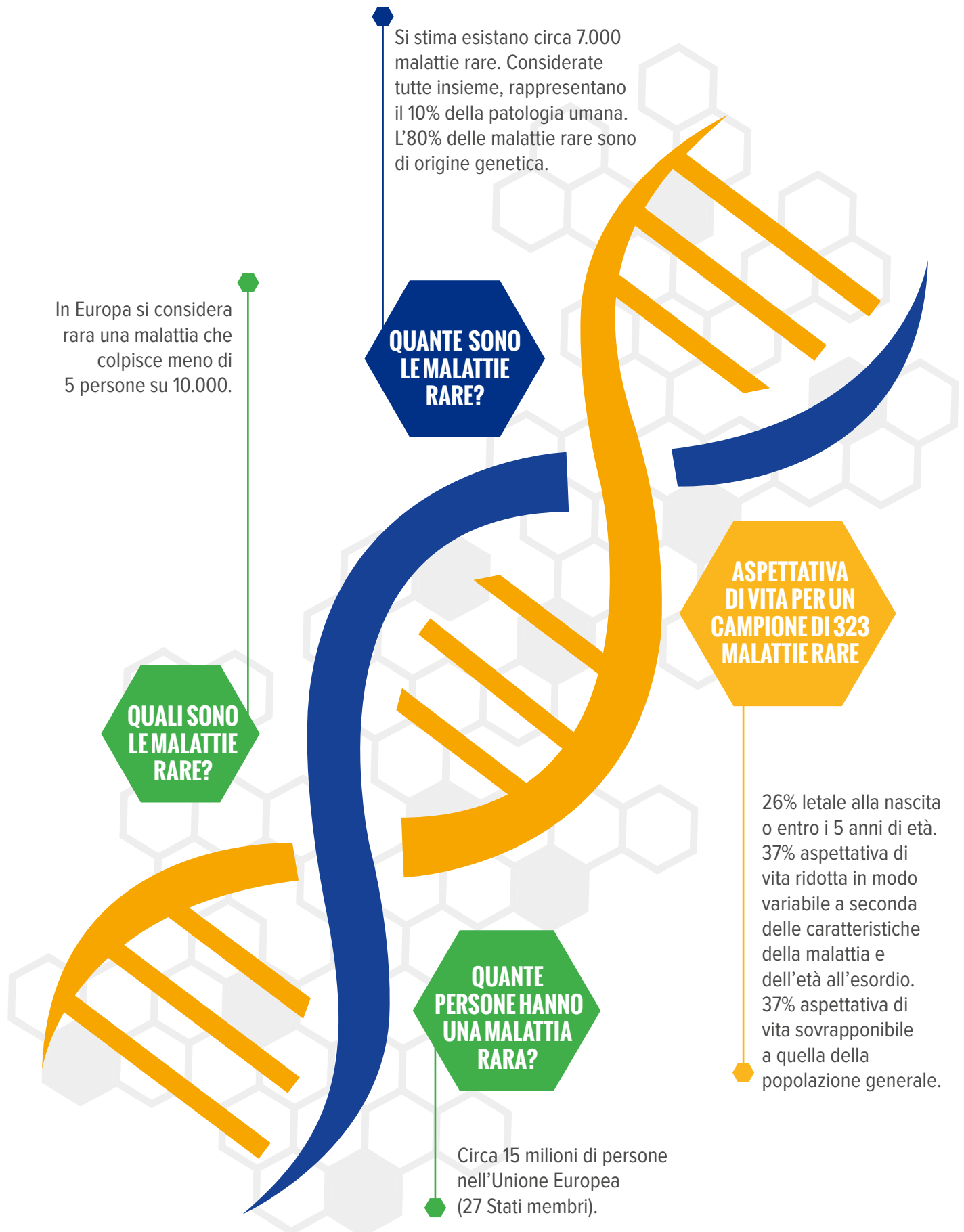
In Lombardia, a Ranica, in provincia di Bergamo, Villa Camozzi ospita il Centro di Ricerche Cliniche sulle Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò", la prima struttura clinica dell'Istituto Mario Negri, dove, fin dal 1992, è attivo un centro di informazioni che ha il compito di dare chiarimenti sulle malattie rare a pazienti, a familiari e a personale medico/sanitario, aggiornandolo sulle nuove possibilità di cura.

Compito del Centro è anche fornire gratuitamente a questi pazienti un aiuto concreto a risolvere alcuni dei problemi più gravi.

Il Centro, oltre che di laboratori di ricerca e di ambulatori, è dotato di stanze confortevoli per accogliere gratuitamente malati e famiglie che spesso arrivano da regioni lontane.

Lo scopo della Fondazione A.R.M.R. è raccogliere fondi per aiutare la ricerca sulle malattie rare, mediante manifestazioni di vario tipo (gare di golf, feste sociali, offerta di riso nelle piazze, ecc.), cui si aggiungono le quote dei sostenitori e tutte le generose donazioni che ci permettono di rendere concreti gli sforzi volti, di anno in anno, a mantenere - eventualmente incrementandolo - il numero di borse di studio per giovani ricercatori.

Che cosa è una malattia rara?



Definizione “Malattia Rara”

Malattie rare: il 25% dei pazienti attende fino a 30 anni per la diagnosi

Malattie misteriose, insolite, alcune delle quali ancora senza nome, che nel mondo colpiscono circa 350 milioni di persone, fra cui 1-2 milioni di italiani. “Fra i problemi delle malattie rare ci sono i tempi della diagnosi: secondo una ricerca condotta su 5.000 pazienti, il 25% la aspetta da 5 a 30 anni e il 40% incappa in diagnosi sbagliate”. Lo spiega Carlo Agostini, ordinario di Medicina interna all'Università Padova, oggi a Roma durante l'incontro ‘Raccontare la ‘rarità’: malattie rare, pazienti e media’, presso il Palazzo dell'Informazione, organizzato con il contributo di Baxalta.

In molti casi, per anni “né il curante né tanto meno il paziente sanno di trovarsi di fronte ad una malattia rara. Ecco perché spesso la malattia non viene mai diagnosticata o viene diagnosticata solo dopo molto tempo. Non tutte queste patologie sono orfane di cure, mentre lo sono ad esempio infezioni diffusissime come quelle da *Klebsiella* resistente ai farmaci”. Ma la realtà dei pazienti, nonostante i progressi della ricerca e l'attivismo delle associazioni di malati, ancora oggi non è semplice: “A volte ci si ritrova in una Death Valley”, racconta Agostini.

In particolare, a livello globale si stima che circa 6 milioni di persone vivono con una forma di immunodeficienza primitiva e che circa un individuo su 1.200 abbia una delle 300 forme di immunodeficienza primitiva. “Le immunodeficienze primitive - ricorda Agostini - sono malattie rare in cui il sistema immunitario presenta dei difetti funzionali o quantitativi degli elementi cellulari o proteici che intervengono nei meccanismi di controllo delle infezioni e della crescita neoplastica. Le manifestazioni principali sono legate alle infezioni acute

e croniche, principalmente a livello del tratto respiratorio e del tratto gastrointestinale, nei due apparati quindi inevitabilmente più esposti all'ambiente esterno ed ai microorganismi”.

Anche in questo caso “il ritardo diagnostico è purtroppo la regola. Si presume che circa dal 70 al 90% degli individui affetti da una immunodeficienza primitiva, pur vivendo in Paesi con sistemi sanitari evoluti, non riceve una diagnosi corretta in tempi accettabili. Con inevitabili conseguenze per il paziente. In molti casi si creano nel tempo danni d'organo irreversibili provocati dalle continue infezioni”. Nei casi più comuni, comunque, la terapia è sostitutiva ed è salvavita. “In questi malati si cerca di sostituire gli anticorpi che il paziente non produce, grazie all'utilizzo di preparati ricchi di anticorpi ottenuti da donatori”.

Da circa 10 anni, prosegue l'esperto, “abbiamo fortunatamente disponibile la terapia con immunoglobuline sottocutanee. Oggi il paziente, dopo un adeguato training, può provvedere da solo alla somministrazione del farmaco a domicilio una volta alla settimana. La nuova frontiera - conclude - è rappresentata dalla terapia con immunoglobuline sottocute facilitate: tramite l'utilizzo concomitante di un enzima, la ialuronidasi, in grado di diffondere rapidamente le immunoglobuline nel tessuto sottocutaneo. Con questo preparato è possibile rarefare il ritmo delle infusioni che possono essere somministrate non più settimanalmente ma ogni 3 settimane. Un indubbio vantaggio per la qualità della vita del paziente”.

*Roma, 18 febbraio 2016
(AdnKronos Salute)*

Il percorso della Ricerca



**CENTRO DI
INFORMAZIONE**



**CENTRO DI
RICERCHE
CLINICHE**



**I NOSTRI
BORSISTI**

**LABORATORI
DI RICERCA**



Stakeholder

Tutti i soggetti attivamente coinvolti in un'iniziativa



Stakeholder

Stakeholder

La definizione fu elaborata nel 1963 al Research Institute dell'università di Stanford e il termine significa letteralmente "portatore d'interesse". All'interno della struttura della Fondazione si definisce Stakeholder una persona impegnata attivamente nelle iniziative e in un progetto.

I nostri "Stakeholder" sono tutti coloro che vivono e partecipano alla vita della nostra Fondazione, che possiamo segmentare in quattro categorie:

> SOSTENITORI ATTIVI

Tutti i volontari direttamente coinvolti nella gestione e organizzazione quotidiana e programmatica della Fondazione

> SOSTENITORI

Tutti i sostenitori, donatori, aziende, enti che collaborano al raggiungimento della Missione Statutaria, ognuno secondo le proprie disponibilità: temporanea, sostegno morale, versamenti volontari, donazioni, lasciti testamentari e divulgazione della Cultura sulla Ricerca delle Malattie Rare.

> AMICI

I PARTNER per eccellenza, pur non prendendo parte direttamente alle attività della Fondazione, contribuiscono partecipando alle varie manifestazioni di raccolta fondi e sono ugualmente preziosi ALLEATI al raggiungimento della finalità della Fondazione stessa.

> PARTECIPANTI al bando A.R.M.R.

È la parte più attiva degli Stakeholder, senza di loro i nostri sforzi congiunti sarebbero vani e cadrebbero nel nulla. I futuri Ricercatori, sono la linfa vitale degli studi che stiamo aiutando con reali sostegni economici da oltre venticinque anni e aventi tutti un unico scopo: la Ricerca sulle Malattie Rare.



Stakeholder



VINCITORI
BORSE E GRANT
DI STUDIO
A.R.M.R.



DONATORI



AMICI



VOLONTARI

SOSTENITORI

Struttura organizzativa

Cariche



Ai componenti degli organi amministrativi, operativi e controllo non viene corrisposto alcun emolumento, corrispettivo e rimborso spese.

Struttura organizzativa

Delegazioni A.R.M.R.

Brescia

Responsabile: **Dott.ssa Federica Silistrini**
Cell: **347 228 4492** - Email: **fsilistrini@gmail.com**
Email: **armr.brescia@gmail.com**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Filippo Manelli**
Cell: **380 887 7666** - Email: **filippo.manelli@gmail.com**

Colico

Responsabile: **Geom. Bruno Mazzina**
Cell. **335 683 7690** - Email: **brunomazzina@virgilio.it**
Membro della Commissione Scientifica: **Dott.ssa Patrizia Bigioli**
Tel. **034 194 0179** - Email: **conero50@yahoo.it**

Cremona

Responsabile: **Geom. Giorgio Mantovani**
Cell: **349 809 9121** - Email: **geom.mantovani41@gmail.com**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Valerio Sardo**
Cell. **338 778 8491** - Email: **sardo.v@libero.it**

Ferrara

Responsabile: **Dott. Stefano Melagrani**
Cell. **347 323 7199** - Email: **stemela57@gmail.com**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Michele Patruno**
Cell. **328 239 8969** - Email: **dr.michele.patruno@gmail.com**

Genova

Responsabile: **Dott.ssa Nicoletta Puppo**
Cell. **347 390 7912** - Email: **nikkipuppo@hotmail.com**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Prof. Alberto Martini**
Email: **albertomartini@ospedale-gaslini.ge.it**

Giarre

Responsabile: **Dott. Salvatore Garraffo**
Tel. **095 931 585** - Cell. **329 546 2261** - Email: **garraffos@alice.it**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Ignazio Mammino**
Cell. **338 754 9712** - Email: **ispuglis@tiscali.it**

Milano

Responsabile: **Dott.ssa Francisca Albamonte**
Cell. **334 546 0073** - Email: **fcalbamonte@studioalbamonte.it**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Prof. Maurizio Giacomelli**
Email: **maurizio.giacomelli@unimi.it**

Struttura organizzativa

Delegazioni A.R.M.R.

Orobie

Responsabile: **Sig.ra Rita Galizzi**
Cell. **333 209 3187** - Email: **rita.galizzi@yahoo.it**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Franco Cornelio**
Cell. **329 324 8299** - Email: **franco.cornelio70@gmail.com**

Parma

Responsabile: **Avv. Francesco Sassi**
Cell. **335 608 5513** - Email: **francescosassi@libero.it**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Marco Meleti**
Cell. **342 877 2968** - Email: **marco.meleti@unipr.it**
Mail: **delegazione.armr.parma@gmail.com**

Noto

Responsabile: **Sig.ra Lucia Striano**
Cell. **334 318 7044** - Email: **lu.stri@alice.it**
Membro Commissione Scientifica: **Dott.ssa Maria Rita Perricone**
Cell. **329 272 3135** - Email: **ritaperricone56@gmail.com**

Sardegna

Responsabile: **Avv. Anna Soro**
Email: **annasoro26@gmail.com**
Membro Commissione Scientifica: **Dott.ssa Antonia Leonarda Tiroto**
Email: **altiroto@gmail.com**

Sebino

Responsabile: **Avv. Marco Orefice**
Cell. **338 802 5118** - Email: **marco.orefice47@gmail.com**
Membro Commissione Scientifica:
Dott. Roberto Giorgi
Email: **roberto_giorgi@hotmail.com**

Valcalepio

Responsabile: **Diego Busatta**
Cell. **335 531 9675** - Email: **diego.busatta@virgilio.it**
Membro Commissione Scientifica: **Dott. Giorgio Ghislanzoni**
Email: **gio.ghisla@gmail.com** - Cell. **349 559 3607**

Vibo Valentia

Responsabile e Membro Commissione Scientifica:
Dott. Vincenzo Natale
Cell. **349 804 1174**
Email: **natalevincenzo@virgilio.it**

Testamento

La Fondazione A.R.M.R., grazie al testamento solidale, ospita famiglie e ricercatori in totale gratuità.

Stralcio del testamento della sig.ra Nicolina Mangioni che ha permesso con il suo lascito la creazione di **CASA FEDERICO**, La prima struttura abitativa della Fondazione A.R.M.R.

Ricevuta in dono in memoria del figlio Federico morto giovanissimo per una malattia rara, ci permette di ospitare gratuitamente i nostri ricercatori che studiano le Malattie Rare e le famiglie di bambini malati di Malattie Rare, che hanno bisogno, per cure ed esami, di soggiornare nella nostra città.

-----Gli intervenuti,
della cui identità personale sono certo e ritenendo di aver
interesse nella successione della signora -----
MANGIONI NICOLINA, nata a Floridia (SR) il 21 marzo 1920
(N.C.F. MNG NLN 20C61 D636Y), residente in vita a Bergamo
. la seguente disposizione: "lego alla fondazione per le ma-
lattie rare, in ricordo di Federico, l'appartamento sito in
Bergamo, via Pezzotta n. 5, con ogni accessione e pertinen-
za".-----
al foglio BO/B con la particella 6902 sub.22, via Giovanni
Pezzotta n.5, p. 3, cat. A/3, cl. 6, Euro 557,77;-----
b) che beneficiario del detto legato deve intendersi la "Fon-
dazione per la Ricerca sulle Malattie Rare ONLUS", in sigla
"Fondazione A.R.M.R. ONLUS", con sede a Ranica (BG), via Ca-
mozzi n. 3, codice fiscale 02452340165.-----
Gli intervenuti prendono pertanto atto del fatto che l'acqui-
sto del detto legato, perfezionatosi automaticamente ex art.
649 c.c., verrà trascritto nei Registri Immobiliari, ai sensi

Testamento solidale

Come fare il testamento?

Per lasciare parte dei propri beni in beneficenza bisogna indicare tale volontà nel testamento. In Italia ci sono tre modi per farlo. Il testamento **olografo** è un documento scritto obbligatoriamente a mano con tanto di data e firma, che può essere conservato in casa da chi lo scrive oppure affidato a una persona di fiducia o a un notaio. Il testamento **pubblico** invece viene redatto dal notaio che mette per iscritto le volontà in presenza di due testimoni: l'interessato viene così aiutato a dare disposizioni che siano a norma di legge. Infine il testamento **segreto**, utilizzato di rado, è caratterizzato dall'assoluta riservatezza sul contenuto: viene consegnato in una busta chiusa già sigillata o da sigillare al notaio, sempre davanti a due testimoni e i dettagli non saranno noti a nessuno fino a morte sopravvenuta. Qualsiasi sia il tipo di testamento che si è scelto di fare, le disposizioni testamentarie possono essere revocate, modificate o aggiornate più volte e fino all'ultimo momento di vita. È sufficiente redigere un nuovo testamento nel quale si usa una formula del tipo: "Revoco ogni mia precedente disposizione testamentaria".

Quanto si può lasciare a una Onlus-ETS?

Non tutti i beni possono essere lasciati in beneficenza dopo la morte, visto che le norme italiane tutelano gli **eredi legittimari**, ovvero i parenti più stretti: il coniuge, i figli e in loro mancanza i genitori. A loro è riservata per legge una quota, detta **legittima**, che varia a seconda della composizione familiare. Per esempio in presenza di un coniuge e di un solo figlio a entrambi deve andare almeno un terzo del patrimonio totale, nel cui computo si considerano anche eventuali donazioni effettuate in vita. Se non ci sono figli, al coniuge deve andare almeno la metà dei beni. Il resto costituisce la quota disponibile, che non è mai inferiore a un quarto del patrimonio e che può essere lasciata, in tutto o in parte, ad altri soggetti che non siano gli eredi legittimari.

Che cosa si può donare con un lascito solidale?

Inserire nel proprio testamento un lascito solidale non è per forza una cosa da ricchi: si possono lasciare somme di denaro, azioni, titoli d'investimento oppure altri beni mobili come un'opera d'arte, un gioiello o un mobile di valore, ma anche beni immobili come un appartamento. Oppure si può indicare una Onlus-ETS come beneficiaria di una polizza vita.

Si possono imporre vincoli sull'utilizzo del bene?

Il lascito che si fa a una Onlus-ETS può essere vincolato a un particolare utilizzo del bene. Una pratica

che a volte rischia però di mettere in difficoltà l'organizzazione: "Può capitare che venga lasciato un alloggio con l'obbligo di utilizzarlo per esempio come sede di una comunità. Tali richieste non sempre sono realizzabili e in tal caso la Onlus-ETS può decidere di rinunciare a quanto le è stato assegnato", per evitare questo rischio il consiglio è di "contattare prima l'associazione in modo da valutare insieme quali condizioni sull'utilizzo futuro del lascito possano essere rispettate e quali no".

Che garanzie ha chi fa testamento?

Lasciare un bene a una Onlus-ETS. Ma che garanzie ci sono sul **rispetto della propria volontà**? "Una cautela da avere è quella di nominare un esecutore testamentario, ovvero una persona che controlla l'esatta esecuzione delle disposizioni contenute nel testamento e che in caso contrario si rivolge al giudice", risponde Albino Farina, responsabile dei rapporti con il Terzo settore per il Consiglio nazionale del Notariato. "Di solito questo compito viene affidato a un erede, a un parente o a una persona di fiducia". Una **funzione di controllo** la possono avere anche i parenti, che hanno tutto l'interesse a verificare nel tempo il rispetto della volontà di chi ha fatto testamento, altrimenti possono impugnarlo e ricevere loro stessi i beni destinati all'ente no profit. In mancanza di un esecutore testamentario o di una persona portatrice di un interesse diretto, però, è difficile che ci sia un reale controllo. "In tal caso – commenta Bartoli – a garanzia del rispetto di quanto disposto nel testamento, c'è solo la serietà dell'ente che ha ricevuto il lascito".

E le tasse?

Sui lasciti a enti no profit o a enti pubblici non si paga alcuna **imposta di successione**. Una condizione privilegiata, visto che coniuge e figli hanno una franchigia di **un milione di euro ciascuno**, oltre la quale versano un'imposta del 4 per cento. Condizioni che diventano più sfavorevoli man mano che la parentela diventa meno stretta: per fratelli e sorelle, per esempio, la franchigia scende a 100mila euro, mentre l'aliquota sale al 6. L'esenzione dalle imposte di successione per il momento vale solo per le organizzazioni no profit italiane e per quelle dei Paesi dell'Ue che concedono esenzioni analoghe alle Onlus-ETS del nostro Paese. La Commissione europea ritiene però che tale esenzione vada estesa alle organizzazioni no profit di tutti gli Stati membri. Per questo di recente ha chiesto all'Italia di modificare la propria normativa.

**Segui in streaming
LA CONSEGNA
DELLE BORSE
DI STUDIO
PER L'ANNO 2021**

**PREMIO A.R.M.R.
2020**

La Presidente A.R.M.R.
**Daniela Gennaro
Guadalupi**

intervengono

Luca Perico
con i Ricercatori
ARMR 2021

Giuseppe Remuzzi
e **Ariela Benigni**
Ricerche Covid 19
al Mario Negri

Silvio Garattini
Il futuro è nel vaccino?



canale YouTube
della Fondazione ARMR
o accedi
dal sito www.armr.it
dal 7/11 alle ore 10:30



**A.R.M.R. dona 2
alla RICERCA con
GRAZIE A TUTTI I
CHE DAL 1993
NELLA FONDAZIONE**





220.000 euro 13 ricercatori SOSTENITORI CREDONO NELL'ASSOCIAZIONE A.R.M.R.



BNI
BERGAMO



**FONDAZIONE DELLA
COMUNITÀ
BERGAMASCA ONLUS**



**CIRCUITO GOLFISTICO
Aldo Valtellina**



Amirfelz Bruna in ricordo di Karim | Anziani e Pensionati Zanica | Banca D'Italia | Baviera Adolfo e Campana M.Grazia | Bergamo Salute | Bersanelli Angelo e Bordoni Beatrice | Bertacchi Laura | Camanna G. In memoria Flume Cosimo | Cassina Dana | Castagnata Comune Moraro e Ass.Paesane | Cattaneo Maria Luisa | Chemel Livio | Colombari Guldo e Renata | Colombari Matteo | Condominio Casiraghi a memoria Rossi L. e Sarti M. | Delegazione A.R.M.R. Cremona | Delegazione A.R.M.R. Ferrara | Delegazione A.R.M.R. Genova | Delegazione A.R.M.R. Giarre | Delegazione A.R.M.R. Milano | Delegazione A.R.M.R. Noto | Delegazione A.R.M.R. Orobio | Delegazione A.R.M.R. Parma | Delegazione A.R.M.R. Sardegna | Delegazione A.R.M.R. Sebino | Delegazione A.R.M.R. Valcalepio | Delegazione A.R.M.R. Vibo Valentia | Desco S.p.A. | Estrema | Facheris Battista | Famiglia Toccagni a memoria di Stefania | Fols Salvatore e Soro Anna | Fondazione Morzenti | Forme 2020 | Galizzi Rita | Gamba Danilo | Gangone Salvatore | Gennaro Goldaniga Plera | Ghia Paola "In memoria di Monticore Bernardo | Gibellini Andrea e Adriana | Gruppo Alpini di Torre Boldone | Guadalupi Vittoria | Ilpra Systems UK Ltd | Inner Wheel Club Genova | Inner Wheel Club Genova Ovest | Innocenti Silvia | Insieme Vocale Nuova Euphonia Sardegna | Kiwanis Club Iseo Iago | Latteria di Branzi | Le Gioie di Giuliana e le sue Amiche | Lions Club Bergamo San Marco | Lions Club Genova Albaro | Lions Club S.Maddalena e Kiwanis | Lions Club Treviglio Fulcheria | Lions Club Valle Brembana | Longhi Giuseppina Fusilli Rossana | Maccabelli Liuccia in memoria di Cesare | Maestri del Lavoro Bg | Maggiore Marianna e Agostino Alagna | Maglio Rossana e Firenze | Marchesini Matteo e Roncalli Emanuela | Mazzoleni Giuseppe | Missale Fabio | O.L.F.E.Z. S.r.l. | Oneto Bruno Genova | P.F.M. di Pini Gabriele | Pasetti Eurosla | Pedrolli Annoni Cristina | Pellegrinelli Panseri Molra | Profumerie Sbraccia Genova | Ruggeri Marco | Schena Renato e Rossi Maria | Sezione A.N.U.U. di Zogno | Sorriso per la Ricerca | Steven Rita | Telco srl | Triplik Business Network | Vitali S.P.A. a memoria di Ernestina Colombo | Zanella Dolores

Borsista A.R.M.R. 2021

Roberta Giampietro

Generare modelli sperimentali per malattie rare

Grazie alla borsa di studio della Fondazione A.R.M.R. ho potuto approfondire gli studi relativi ad una malattia genetica rara, la glomerulosclerosi focale segmentaria (GSFS), caratterizzata da gravi lesioni renali. In due pazienti della stessa famiglia che hanno sviluppato questa malattia in età adulta, è stata individuata un'alterazione in un gene, PAX2, fondamentale per lo sviluppo e la funzione del rene.

Per capire il ruolo di questa mutazione, nel laboratorio di Terapia Genica e Riprogrammazione Cellulare abbiamo creato un modello di malattia in vitro: a partire da cellule del sangue del paziente sono state generate cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), successivamente indirizzate a diventare cellule renali. Abbiamo quindi confrontato la funzionalità delle cellule del paziente rispetto a quelle ottenute da una persona sana. La presenza della mutazione non alterava la struttura e la funzionalità delle cellule ma le rendeva più deboli e più facilmente suscettibili al danno e, quindi, a morte cellulare rispetto alle cellule sane. Inoltre, le cellule del paziente avevano una ridotta motilità che potrebbe essere la causa iniziale della perdita della funzione renale. A conferma di ciò, la correzione del difetto genetico, mediante la tecnica di correzione genetica CRISPR-Cas9, nelle cellule del paziente ripristinava una normale motilità. Questi risultati sono stati riportati in un articolo scientifico pubblicato dalla rivista internazionale *Biomedicine*.

Parallelamente, per comprendere nel dettaglio il ruolo di questa mutazione, abbiamo utilizzato un modello animale innovativo: il pesce zebra, in grado di mimare questa malattia rara del rene per cui ad oggi non esiste una terapia.

Il grant di ricerca assegnatomi dalla Fondazione A.R.M.R. mi ha permesso di svolgere un periodo di formazione presso il Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata – CIBIO, Università di Trento, dotato di una struttura altamente specializzata per condurre studi nei pesci zebra. Sotto la coordinazione della dott.ssa Lucia Poggi ho acquisito tecniche di manipolazione e allevamento di questo modello animale e ho potuto approfondire metodologie e tecnologie applicabili alla nostra ricerca al fine di individuare bersagli farmacologici per la cura dei pazienti. Le competenze acquisite nell'utilizzo dei pesci zebra in combinazione con la tecnica di editing genomico, messa a punto recentemente nel nostro laboratorio, ci permetterà di sviluppare modelli sperimentali per lo studio di molte malattie genetiche rare per futuri progetti di ricerca. Desidero ringraziare la Fondazione A.R.M.R. per il continuo sostegno alla nostra attività di ricerca e per il generoso contributo che ha reso possibile lo svolgimento di questa mia crescita professionale.



Borsista A.R.M.R. 2021

Roberta Giampietro



Grazie a:

- BANCA D'ITALIA
- TRIPLOK

Developing experimental models for rare diseases

Last year thanks to the A.R.M.R. Foundation I was able to study in depth the pathogenic mechanics underlying focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), a typical injury of the kidney in patients affected by steroid-resistant primary nephrosis syndrome.

FSGS looks like damage that affects renal glomeruli and podocytes, specialised cells that are essential to the kidney's capacity to eliminate toxic molecules in the urine and to retain useful substances, such as albumin. Patients suffering from this pathology exhibit malfunctioning of the renal filter, which causes a loss of proteins in the urine, with subsequent terminal renal insufficiency. Several studies have identified genetic defects in proteins involved in the development and function of podocytes. In particular, in two patients from the same family who developed the disease in adulthood, a genetic alteration was identified in the gene that produces a pivotal protein, PAX2, which is involved in the development and functioning of the kidney.

To understand whether and how the mutation in the PAX2 gene changes the maturation and functioning of the podocyte, we created an in vitro disease model in the Gene Therapy and Cellular Reprogramming laboratory. Starting with the patient's blood cells we generated induced pluripotent stem cells (iPSC), which subsequently were differentiated into podocytes. We therefore compared the patient's podocytes and those derived from the iPSCs of a healthy person. The presence of the mutation did not alter the structure and functionality of the podocytes; however, when the patient's cells were exposed to a source of damage, they were more sensitive to it and died more quickly than blood cells. Furthermore, the patient's cells had reduced motility, which could be the primary cause of the loss of podocytes and proteins in the urine when there is a progressive decline in renal function. In line with this, the correction of the genetic error in the patient cells restored normal motility, which was important for the maintenance of the structural integration of the glomerular filtration barrier. These results formed the basis of a scientific article published in the international scientific magazine *Biomedicine*.

In parallel, to understand in depth the role of this mutation in different aspects of the development and function of the kidney, we also generated an animal model using the zebrafish, which can mimic this rare kidney disease for which there is currently no treatment. In fact, in the last few years this experimental model has become predominant thanks to several advantages over other model organisms of the most common vertebrates (rats and mice), such as the production of a large number of transparent embryos and the high level of gene homology with humans.

The research grant assigned to me by the A.R.M.R. Foundation allowed me to spend time being trained at the Department of Cellular, Computational and Integrated Biology – CIBIO at the University of Trento, which has specialised equipment for performing studies in zebrafish. Under the coordination of Dr Lucia Poggi, I learned techniques for manipulating and breeding this animal for animal models and learned the methodologies and technologies that are applicable to our research in order to identify pharmacological targets for patient care. The skills I acquired regarding the use of zebrafish, in combination with the genome editing technique, which was recently optimised by our laboratory, will allow us to develop experimental models to study many rare genetic diseases in future research projects.

I would like to thank the A.R.M.R. Foundation for their steadfast support of our research and for the generous contribution that has facilitated my professional growth.

Borsista A.R.M.R. 2021

Angelo Michele Lavecchia

Modulazione dei meccanismi coinvolti nell'organogenesi per la rigenerazione dei tessuti

Grazie alla Borsa di Studio che ci è stata conferita dalla Fondazione A.R.M.R., ho potuto continuare anche nel 2021 un prezioso lavoro di ricerca sui meccanismi coinvolti nella formazione degli organi durante la vita embrionale. Studiare gli stadi di sviluppo dell'embrione è importante per capire la rigenerazione dei tessuti.

In seguito ad un danno, alcuni organismi primitivi, come anfibi e rettili, sono in grado di rigenerare tessuti e organi de novo riattivando il proprio programma di sviluppo. Nelle specie più complesse questa peculiarità è stata persa durante l'evoluzione. Per questo in età adulta i mammiferi, compreso l'uomo, hanno mantenuto solo una parziale capacità rigenerativa in tessuti più semplici mentre organi con architettura e funzioni complesse, come il cuore, il cervello e il rene, hanno una capacità rigenerativa estremamente ridotta. Le profonde alterazioni che si verificano durante un danno cronico a carico degli organi nell'uomo stimolano le cellule ad attivare nuovamente l'espressione dei geni coinvolti nel proprio programma di sviluppo. Tuttavia, l'incapacità di queste cellule di completare il processo rigenerativo causa ulteriori alterazioni morfologiche e funzionali. Lo scopo di questo progetto è studiare le vie di segnalazione e i meccanismi attraverso i quali il programma di sviluppo degli organi viene ri-attivato e sviluppare una strategia farmacologica in grado di arrestare le alterazioni morfologiche e funzionali indotte dal danno cronico, aumentando le capacità rigenerative dell'organo.

In studi precedenti abbiamo identificato un meccanismo che regola questi processi controllando sviluppo, differenziamento, crescita e metabolismo attraverso la regolazione dei geni. I nostri risultati hanno mostrato che le alterazioni a carico di questa via di segnalazione in seguito a un danno cronico mimano esattamente ciò che avviene durante la vita fetale sia nell'uomo che in modelli animali. Nel corso dell'ultimo anno abbiamo studiato più a fondo il potenziale rigenerativo di questo meccanismo di rigenerazione su tessuti umani. Per questo scopo sono stati utilizzati tessuti tridimensionali (organoidi), ottenuti a partire da cellule umane (le staminali pluripotenti indotte, iPS). In seguito all'induzione di un danno, in modo da mimare ciò che accade nell'uomo, questi tessuti umani sono stati trattati con un nuovo promettente farmaco, per valutarne il potenziale terapeutico. I risultati ottenuti dai nostri studi indicano che la somministrazione di questo composto è in grado di ridurre l'espressione di marcatori fetali, promuovere il differenziamento e ristabilire la morfologia e il fenotipo naturale nei tessuti danneggiati. Tuttavia, utilizzare tale strategia nella pratica clinica non sarà semplice: le elevate dosi del composto necessarie per ripristinare architettura e funzionalità dell'organo potrebbero provocare effetti indesiderati a causa delle sue molteplici azioni svolte nell'organismo. Per ottenere la massima efficacia terapeutica e limitare i possibili effetti indesiderati stiamo sviluppando un nuovo sistema, basato sulla nanomedicina, in grado di riconoscere le cellule danneggiate e rilasciare il farmaco solo in queste ultime.

In studi precedenti abbiamo identificato un meccanismo che regola questi processi controllando sviluppo, differenziamento, crescita e metabolismo attraverso la regolazione dei geni.

I nostri risultati hanno mostrato che le alterazioni a carico di questa via di segnalazione in seguito a un danno cronico mimano esattamente ciò che avviene durante la vita fetale sia nell'uomo che in modelli animali.

Nel corso dell'ultimo anno abbiamo studiato più a fondo il potenziale rigenerativo di questo meccanismo di rigenerazione su tessuti umani. Per questo scopo sono stati utilizzati tessuti tridimensionali (organoidi), ottenuti a partire da cellule umane (le staminali pluripotenti indotte, iPS). In seguito all'induzione di un danno, in modo da mimare ciò che accade nell'uomo, questi tessuti umani sono stati trattati con un nuovo promettente farmaco, per valutarne il potenziale terapeutico. I risultati ottenuti dai nostri studi indicano che la somministrazione di questo composto è in grado di ridurre l'espressione di marcatori fetali, promuovere il differenziamento e ristabilire la morfologia e il fenotipo naturale nei tessuti danneggiati. Tuttavia, utilizzare tale strategia nella pratica clinica non sarà semplice: le elevate dosi del composto necessarie per ripristinare architettura e funzionalità dell'organo potrebbero provocare effetti indesiderati a causa delle sue molteplici azioni svolte nell'organismo. Per ottenere la massima efficacia terapeutica e limitare i possibili effetti indesiderati stiamo sviluppando un nuovo sistema, basato sulla nanomedicina, in grado di riconoscere le cellule danneggiate e rilasciare il farmaco solo in queste ultime.



Borsista A.R.M.R. 2020

Angelo Michele Lavecchia

Grazie a:

• UNICREDIT

Modulating mechanisms involved in the organogenesis for tissue regeneration

Thanks to the A.R.M.R. Foundation Grant, in 2021 we have been able to continue a valuable research work on the mechanisms involved in organogenesis for tissue regeneration.

In response to injury anamniotes like amphibians and reptiles are able to regenerate *de novo* new tissues and whole organs by reactivating developmental programs. On the other hand, adult mammals, including humans, have lost this capacity, partially due to the increasing structural and functional complexity of organs. Indeed, structurally and functionally complex organs, such as human brain, heart and kidney, have very limited potential for regeneration.

In response to chronic stress, human kidney and heart undergo a set of profound structural, metabolic and functional changes that stimulate cells to reactivate their developmental program. However, these cells are not able to complete this process, leading to functional and morphological alterations. The aims of this project are to (i) investigate the pathway(s) and the mechanisms underlying the reactivation of the organ's developmental programme and (ii) develop a new and effective pharmacological strategy to arrest or reverse these functional and morphological changes and ultimately enhance tissue regeneration. In our previous studies we identified a signalling pathway with pleiotropic actions that orchestrates the recapitulation of the organ's developmental programme in response to injury by regulating organ development and differentiation, growth and metabolism through gene expression regulation. Our results have been showed that this pathway is dysregulated in both patients and animal models suffering from chronic injury, with an altered expression of its nuclear receptor in kidney and heart and a decrease in circulating levels of its ligand. Consistently, administration of this ligand to an animal model of chronic injury almost reversed gene expression alterations in both kidney and heart, strongly reduced glomerular and tubular damage in kidney and decreased cardiac fibrosis. During the last year we studied more in depth the role of this pathway in tissue regeneration and evaluated the therapeutic efficacy of new potential drugs in human tissues. To this aim human 3D kidney and cardiac tissues – derived from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) – were subjected to injury, to mimic *in vitro* what happens in patients, and then treated with the aforementioned ligand. Results from these studies showed that the binding of the natural ligand to its nuclear receptor reduces the expression of fetal markers, promotes re-differentiation and restores cellular morphology and phenotype in injured organoids. However, there is a major obstacle to translate this strategy into clinical practice. The high doses that are needed to induce tissue repair and regeneration may cause several adverse effects. To maximise the therapeutic efficacy and minimise the adverse effects, a new nanomedicine-based drug delivery system that could mainly target and deliver the ligand to the injured cells is currently under development. These studies hopefully will lead to the development of precision pharmacological approaches for the repair and regeneration of damaged organs.

Borsista A.R.M.R. 2021

Elena Romano

Generazione e caratterizzazione di cellule staminali pluripotenti indotte ipoimmunogeniche

Grazie al sostegno della Fondazione A.R.M.R., ho avuto la possibilità di continuare a lavorare su un progetto di ricerca che prevede la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte ipoimmunogeniche da utilizzarsi come fonte universale per trattare tutti i pazienti affetti da malattie rare.

L'avvento della tecnologia delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) ha fornito alla comunità scientifica un nuovo approccio per lo studio delle malattie umane e uno strumento promettente per la medicina rigenerativa. Queste cellule possono essere generate direttamente da cellule mature di pazienti, mediante un processo che prende il nome di riprogrammazione genetica, e possono essere indotte a differenziare in diversi tipi di cellule mature. Un passo avanti nella ricerca sulle staminali è stato fatto con la scoperta delle cellule iPS ipoimmunogeniche, ossia cellule "invisibili" al sistema immunitario grazie alla loro ridotta o assente capacità di indurre rigetto nell'ospite una volta trasferite. La generazione di queste cellule prevede di modulare l'espressione di tre geni fondamentali per il corretto funzionamento di una famiglia di proteine che si trovano sulla superficie di molte cellule dell'organismo. Queste proteine sono dette molecole HLA e permettono al sistema immunitario di riconoscere ed eliminare le cellule estranee all'organismo distinguendole da quelle proprie dell'organismo.

Nel laboratorio di Terapia Genica e Riprogrammazione Cellulare mediante l'utilizzo della tecnica di "editing genomico" CRISPR-Cas9 sono state generate cellule iPS difettive di due dei tre geni essenziali per la loro immunogenicità. In particolare, è stato eliminato il gene CIITA, essenziale per la corretta espressione delle molecole HLA di classe II. Le cellule iPS ipoimmunogeniche ottenute sono state isolate e mantenute in coltura. Successivamente è stata confermata la loro pluripotenza mediante analisi dei livelli di espressione di diversi marcatori di staminalità e valutazione della capacità di differenziare spontaneamente in vitro. La generazione e la caratterizzazione delle cellule iPS difettive per il CIITA è stata ampiamente descritta in un articolo scientifico pubblicato sulla rivista scientifica internazionale Stem Cell Research.

Successivamente nelle cellule iPS mancanti del gene CIITA è stato eliminato anche il gene B2M importante per le molecole HLA di classe I. Anche queste cellule sono state isolate, mantenute in coltura e si sta procedendo a ulteriore caratterizzazione.

Sono inoltre in corso degli studi per valutare la loro capacità di differenziare in vari tipi cellulari, con concomitante messa a punto di diversi protocolli differenziativi.



Borsista A.R.M.R. 2021

Elena Romano

Grazie a:

• VITALI SPA

Generation and characterisation of hypoimmunogenic induced pluripotent stem cells

Thanks to the A.R.M.R. Foundation Fellowship, I had the opportunity to continue working on a research project that involves the generation of hypoimmunogenic induced pluripotent stem cells. The advent of induced pluripotent stem (iPS) cell technology has provided the scientific community with a new approach to the study of human disease and a promising tool for regenerative medicine. These cells can be generated directly using the mature cells of patients, through a process called genetic reprogramming, and can be induced to differentiate into several types of mature cells.

A breakthrough in stem cell research was made with the discovery of hypoimmunogenic iPS cells, cells that are 'invisible' to the immune system thanks to their reduced or absent ability to induce rejection in the host once transferred. The generation of these cells involves modulating the expression of three genes that are essential for the proper functioning of a family of proteins found on the surface of many cells in the organism. These proteins are called HLA molecules and allow the immune system to recognise and eliminate foreign cells in the body, distinguishing them from those of the body.

In the Gene Therapy and Cell Reprogramming laboratory we used the CRISPR-Cas9 genome editing technique to generate iPS cells that are defective in two of the three genes essential for immunogenicity. In particular, the CIITA gene, which is essential for the correct expression of HLA class II molecules, was eliminated. The hypoimmunogenic iPS cells thus obtained were isolated and maintained in culture. Their pluripotency was subsequently confirmed by analysing the expression levels of different stem cell markers, and by evaluating the ability to spontaneously differentiate in vitro. The generation and characterisation of CIITA knockout iPS cells has been described extensively in a scientific article published in the international scientific journal Stem Cell Research.

Subsequently, in the iPS cells lacking the CIITA gene, we deleted the B2M gene, which is important for HLA class I molecules. These cells were also isolated, maintained in culture and further characterisation is underway.

Studies are also underway to evaluate their ability to differentiate into various cell types, with the concomitant development of several differentiation protocols.

Borsista A.R.M.R. 2021

Lucia Liguori

Genetica e SARS-COV-2: lo studio ORIGIN e il sequenziamento delle varianti

Da più di due anni sto svolgendo il mio lavoro di ricerca con il sostegno della borsa di studio della Fondazione A.R.M.R. presso il laboratorio di Immunologia e Genetica delle malattie rare della dottoressa Marina Noris. Sin dall'inizio della pandemia il laboratorio ha messo a disposizione gli strumenti e le conoscenze genetiche, acquisite grazie allo studio delle malattie rare, per dare il proprio contributo scientifico nel combattere la pandemia di COVID-19. Durante questi anni ho preso parte alla realizzazione di ORIGIN, un studio condotto sulla popolazione della provincia di Bergamo, maggiormente colpita dalla prima ondata di COVID-19. Scopo del progetto è quello di individuare fattori genetici in grado di spiegare la predisposizione alla suscettibilità o, viceversa, alla resistenza alle complicanze da COVID-19 così da poter ottenere un miglioramento della gestione clinica dei pazienti. Per lo studio abbiamo raccolto e preparato campioni da 1200 pazienti e sono attualmente in corso le analisi genetiche. Inoltre, mi sto occupando del servizio di screening delle varianti di SARS-CoV-2 sul territorio bergamasco avviato dall'Istituto Mario Negri in collaborazione con l'ASST Bergamo EST. Tale collaborazione ha come obiettivo quello di consentire una rapida individuazione delle varianti che mostrano una maggiore trasmissibilità e che potrebbero vanificare l'efficacia dei vaccini. Finora il nostro laboratorio ha eseguito il sequenziamento del gene che fa esprimere la proteina Spike di SARS-CoV-2 in più di 1000 tamponi positivi per il virus. Stiamo monitorando la diffusione della variante B.1.1.529 (omicron) identificata in più di 250 campioni positivi. Di questi circa il 18% presenta la sottovariante BA.2 sospettata di causare forme più gravi di COVID-19 e di sfuggire in parte all'immunità creata dai vaccini. Il laboratorio inoltre partecipa al programma di mappatura della diffusione delle varianti del virus su tutto il territorio nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Genetics and SARS-COV-2: the ORIGIN study and variant sequencing.



Borsista A.R.M.R. 2021

Lucia Liguori



Grazie a:

- DELEGAZIONI A.R.M.R.
NOTO
OROBIE

Thanks to a fellowship from the Fondazione A.R.M.R., I had the opportunity to carry out my research work at the Laboratory of Immunology and Genetic of Rare Diseases, directed by Dr Marina Noris. The laboratory has recognized experience in gene sequencing and in the study of genetic factors responsible or predisposing to the onset of rare diseases. With the beginning of SARS-CoV-2 pandemic, the laboratory immediately provided the instruments and expertise, acquired in these years, for the ORIGIN's project, a study conducted on the population of Bergamo's province most affected by the first wave of COVID-19. The aim of the project is to identify genetic factors that explain the predisposition to susceptibility or, vice versa, to resistance to complications from COVID-19, in order to obtain an improvement in the clinical management of patients. We have collected and prepared 1200 samples and genetic analyses are in progress. In addition, I am contributing to the SARS-CoV-2 variant screening initiated in the Bergamo area in collaboration with the ASST-Bergamo EST. This collaboration aims to allow rapid identification of the variants that show greater transmissibility and that could nullify the effectiveness of the vaccines. Our laboratory has performed the sequencing of the viral Spike gene in more than 1000 swabs positive for SARS-CoV-2, so far. We are monitoring the spread of the variant B.1.1.529 (omicron) that we identified in more than 250 positive samples. Of these, about 18% have the BA.2 substrain that is suspected to partially escape the immunity created by vaccines and to cause more severe forms of COVID-19. The laboratory are participating in the mapping program of the spread of virus variants throughout the country coordinated by the Italian National Institute of Health (ISS).

Borsista A.R.M.R. 2021

Sonia Fiori

Trapianto del polmone: cellule staminali come nuova strategia contro il rigetto

Grazie al generoso aiuto della Fondazione A.R.M.R., nel corso dell'anno 2021 ho potuto continuare i miei studi sul trapianto di polmone. Il trapianto di polmone rappresenta l'unica terapia per pazienti con patologie polmonari terminali quali malattie rare polmonari (come la fibrosi cistica) oppure per casi selezionati di pazienti che hanno avuto polmonite da COVID-19 progredita verso la malattia terminale. Purtroppo, la sopravvivenza del polmone trapiantato è in media di soli cinque anni, sopravvivenza minore rispetto a quella di altri organi nonostante una terapia farmacologica convenzionale. Questo è dovuto al fatto che il polmone, rispetto agli altri organi, è più suscettibile al danno dovuto all'ischemia, alla successiva riperfusione sanguigna e alle infezioni a causa degli agenti patogeni contenuti nell'aria. Questi processi attivano la risposta immunitaria innata che diventa particolarmente aggressiva e resistente ai farmaci immunosoppressori nel polmone trapiantato. A questo proposito si è pensato di mettere a punto una terapia cellulare che prevede l'utilizzo di cellule mesenchimali stromali (MSC), un tipo particolare di cellule staminali con capacità immunosoppressive e riparative uniche, che si sono già rivelate efficaci nei modelli sperimentali di trapianto di altri organi solidi. Inoltre, in molti studi presenti in letteratura, è stato dimostrato che nei polmoni trattati con l'infusione di cellule mesenchimali stromali queste cellule durante il ricondizionamento dell'organo prima del trapianto hanno parametri di funzionamento migliori, e questa strategia potrebbe essere utile per ridurre il danno da ischemia/riperfusione sul polmone da trapiantare, aumentando così il numero di organi disponibili per il trapianto. Quest'anno, grazie al contributo della Fondazione A.R.M.R., ho potuto lavorare sulla messa a punto di un modello pre-clinico di perfusione ex-vivo del polmone da trapiantare, che ci permetterà nei prossimi mesi di valutare se le capacità rigenerative ed anti-infiammatorie delle cellule MSC infuse durante il ricondizionamento del polmone del donatore diano un effetto benefico sulla sopravvivenza del polmone trapiantato.



Borsista A.R.M.R. 2021

Sonia Fiori

Grazie a:

- DELEGAZIONE A.R.M.R. GENOVA
- LE GIOIE DI GIULIANA E LE SE AMICHE

Lung transplantation: stem cells as a new strategy against rejection

Thanks to the generous help of the A.R.M.R. Foundation, during year 2021 I was able to continue my studies on lung transplantation. The lung transplantation is the only therapy for patients with end-stage lung diseases and represents the treatment of choice for patients affected by rare lung diseases - such as cystic fibrosis or α 1-anti-trypsin deficiency - or in selected cases of patients with COVID-19 pneumonia progressing to end-stage disease. Unfortunately, the survival of transplanted lung is on average only five years, significantly lower than other organs despite the use of same immunosuppressive therapy. This is because the lung, compared to other solid organs, is more susceptible to reperfusion injury and infections by pathogens present in the air. These processes activate the innate immune response, which becomes particularly aggressive and resistant to immunosuppressive drugs in the transplanted lung. In this regard, we have developed a cell therapy using mesenchymal stromal cells (MSC), a stem cell population with unique immunosuppressive and reparative capabilities. MSC cell therapy has been successfully employed in experimental transplant models of other solid organs. Furthermore, it has been demonstrated that lungs treated with MSC during pre-transplant ex-vivo lung perfusion have better haemodynamic parameters. This strategy can be useful for reducing reperfusion injury of the lungs, increasing the number of organs available for transplantation. During this year, thanks to the kind contribution of the A.R.M.R. Foundation, I was able to work on the development of a pre-clinical model of ex-vivo lung perfusion. In the coming months we will evaluate the regenerative and anti-inflammatory capacities of MSCs infused during donor lung reconditioning, and observe whether it exerts a beneficial effect on transplanted lung outcome.

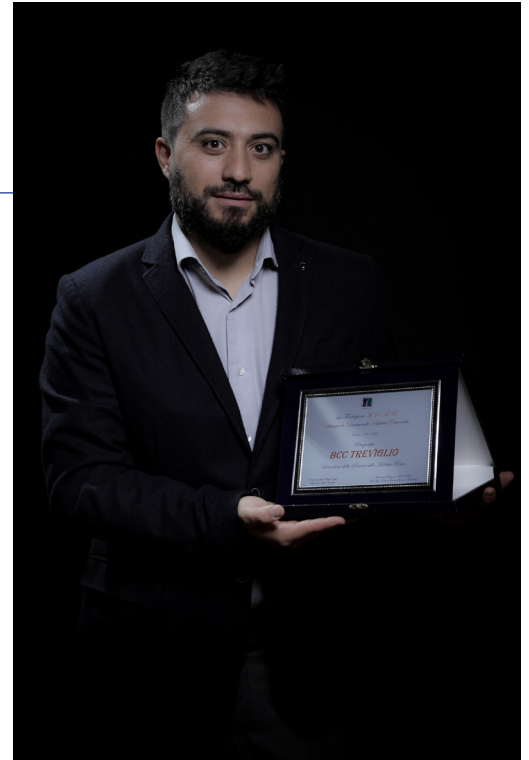
Borsista A.R.M.R. 2021

Domenico Cerullo

Nuovi bersagli terapeutici per la glomerulonefrite pauci-immune associata ad ANCA

Nell'ultimo anno, grazie alla generosità della Fondazione A.R.M.R. ho potuto completare il mio percorso di dottorato di ricerca, durante il quale mi sono occupato di una patologia autoimmune rara, la glomerulonefrite (GN) pauci-immune associata allo sviluppo di anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA) che rappresenta circa il 90% delle glomerulonefriti pauci-immuni. Gli ANCA oltre ad essere marker sierologici di questa malattia partecipano attivamente al suo sviluppo; infatti, legandosi ai neutrofili, ne determinano l'attivazione e il rilascio di fattori che inducono a livello dei capillari glomerulari gravi danni tissutali. Clinicamente la malattia è caratterizzata da ematuria, proteinuria e da un rapido deterioramento della funzione renale. Non esiste una terapia del tutto efficace per l'ANCA-GN, che se non adeguatamente trattata è causa di insufficienza renale terminale. Spesso i pazienti possono presentare forme recidive della patologia e i trattamenti, costituiti principalmente da immunosoppressori, sono associati ad effetti collaterali, tossicità e spesso contribuiscono alla mortalità. Ciò rende necessario identificare nuove strategie terapeutiche in grado di ridurre al minimo o sostituire l'utilizzo di immunosoppressori.

A questo scopo ho messo a punto e caratterizzato un nuovo modello sperimentale di questa patologia, che replica le principali caratteristiche della malattia umana e che può essere un utile strumento per identificare e valutare nuove terapie. Grazie all'utilizzo di questo modello, ho potuto studiare alcuni dei meccanismi che causano lo sviluppo e la progressione della ANCA-GN e che concorrono alla formazione e all'accrescimento delle tipiche lesioni glomerulari a semi luna (crescents). È stato determinato il ruolo essenziale delle cellule infiammatorie (neutrofili, macrofagi e cellule T CD4+ e CD8+) e l'importante contributo dei progenitori renali nella formazione dei crescents. Sono stati individuati diversi target farmacologici, ed in particolare, mi sono concentrato sulla possibilità di ridurre le dosi di immunosoppressori somministrando farmaci che siano in grado di inibire la proliferazione delle cellule parietali epiteliali.



Borsista A.R.M.R. 2021

Domenico Cerullo



Grazie a:

- BANCA BCC
- DELEGAZIONI A.R.M.R.

New therapeutic strategies for ANCA-associated glomerulonephritis.

In the last year thanks to the generosity of the A.R.M.R. Foundation I had the opportunity to finalize my doctorate programme. The main objective of my studies was to identify new therapeutic targets for a rare disease, the pauci-immune glomerulonephritis (GN) associated with circulating anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

The ANCA-GN is an autoimmune form of rapidly progressive glomerulonephritis that stands for the 90% of pauci-immune GN. It is associated with circulating ANCA that are mainly directed against myeloperoxidase, which, in addition to being serologic markers of the disease, contribute to its pathogenesis through neutrophil activation. Clinically the disease is characterized by hematuria, proteinuria and a rapid decline in renal function, if untreated patients can require renal replacement therapy. Current treatments for ANCA-RPGN are broadly immunosuppressive, although the patients' outcome continues to be extremely poor with propensity to relapse and treatment-related side effects. Thus new therapeutic strategies that could reduce the rate of immunosuppressive therapy and their serious adverse events are needed.

To this purpose I set up and characterized a new experimental model for ANCA-GN, which closely resembles the characteristic features of human disease and be a suitable tool for identifying and testing novel efficient therapies. I also studied the pathophysiology of the disease, characterized the histopathological patterns of the glomerular lesions and the phenotype of either glomerular resident or infiltrating/inflammatory cells forming crescents. Thus I identified the proliferation of cells forming crescents as a possible therapeutic target for next studies, with the aim of reducing the rate of immunosuppressants and thus the related adverse effects.

Paper Award 2021

Alexander Chernorudskiy

Sono entrato a far parte del laboratorio di Trasduzione del Segnale presso l'Istituto Mario Negri di Milano nel 2015, lavorando con la Dott.ssa Ester Zito sui meccanismi molecolari della funzione muscolare nella salute e nella malattia. Il mio attuale progetto di ricerca è focalizzato su selenoprotein N1 (SEPN1), una proteina coinvolta in una rara malattia genetica. I difetti ereditari in SEPN1 causano una grave malattia muscolare denominata miopatia correlata a SEPN1, caratterizzata da debolezza muscolare e affaticamento e che spesso porta a problemi di mobilità e difficoltà respiratorie pericolose per la vita. La nostra comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti e del ruolo preciso di SEPN1 nella fisiologia muscolare rimane attualmente incompleta, ostacolando lo sviluppo di biomarcatori e di terapie per questa grave malattia. Nel nostro recente lavoro pubblicato su *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)* abbiamo scoperto una nuova funzione di SEPN1. In particolare, SEPN1 si trova nell'organello cellulare chiamato reticolo endoplasmatico (ER), dove le nuove proteine sintetizzate dalla cellula subiscono un ripiegamento e un "controllo di qualità", al fine di produrre solo proteine corrette e funzionali. Questo processo dipende strettamente dalla concentrazione di calcio locale. L'ER funziona come deposito di calcio cellulare, mentre SEPN1 funge da sensore di calcio nell'ER. Quando il calcio scende al di sotto di un livello critico, SEPN1 reagisce attaccando e attivando SERCA2, una proteina che funziona da pompa del calcio e ripristina la concentrazione di calcio all'interno dell'ER. Questo meccanismo è particolarmente importante per la contrazione muscolare, e quindi i nostri risultati spiegano le origini molecolari della miopatia correlata a SEPN1. È importante sottolineare che la concentrazione difettosa di calcio può servire come indicatore di questa condizione patologica. Attualmente, stiamo procedendo con questi studi cercando di capire come le diverse mutazioni di SEPN1 riscontrate nei pazienti influenzino il rilevamento del calcio e determinino la manifestazione della malattia. Sono profondamente grato alla Fondazione A.R.M.R. per aver riconosciuto il mio lavoro pubblicato con il premio per la divulgazione, poiché mi dà grande fiducia e motivazione per continuare la mia ricerca. Vorrei anche ringraziare il mio supervisore e molti colleghi che hanno partecipato a questo lavoro e lo hanno reso possibile.



Paper Award 2021

Alexander Chernorudskiy



Grazie a:

- LIONS CLUB SAN MARCO
- LIONS CLUB VAL BREMBANA
- LIONS CLUB FULCHERIA

I joined the Signal Transduction laboratory at Mario Negri Institute in Milan in 2015, working with Dr. Ester Zito on molecular mechanisms of muscle function in health and disease. My current research project is focused on selenoprotein N1 (SEPN1), a protein involved in a rare genetic disorder. The inherited defects in SEPN1 cause a severe muscle disease termed SEPN1-related myopathy, characterized by muscle weakness and fatigue and often leading to mobility problems and life-threatening breathing difficulties. The underlying molecular mechanisms and the precise role of SEPN1 in muscle physiology remain incompletely understood, hindering the development of biomarkers and therapies for this severe disease. In our recent work published in Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS) we discovered a new function of SEPN1. Particularly, SEPN1 is located in cellular organelle termed endoplasmic reticulum (ER) where new proteins synthesized by cell undergo folding and “quality control”, in order to finally produce only correct and functional proteins. This process tightly depends on the local calcium concentration, and the ER also serves a cellular calcium store, while SEPN1 acts as a calcium sensor in the ER. When calcium drops below a critical level, SEPN1 reacts by interacting with and activating SERCA2, a calcium pump that restores calcium concentration inside the ER. This mechanism is especially important for the muscle contraction, and thus our findings explain the molecular origins of SEPN1-related myopathy. Importantly, the defective calcium concentration can serve as a marker of this pathologic condition. We proceed with these studies, currently trying to understand how different SEPN1 mutations found in patients affect calcium sensing and result in disease manifestation. I am deeply grateful to the A.R.M.R. Foundation for recognizing my published work with the paper award, as it gives me great confidence and motivation to continue my research. I would also like to thank my supervisor and many colleagues who participated in this work and made it possible.

Carreer Development 2021

Luca Perico

SARS-CoV-2 e trombosi: il ruolo dalla proteina spike nelle forme severe di COVID-19

Nel 2021, durante il secondo anno di CAREER DEVELOPMENT PROGRAM conferitomi dalla Fondazione A.R.M.R., ho potuto focalizzare i miei studi sui meccanismi con cui il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 può causare forme gravi di COVID-19. Fin dai primi casi di infezione da SARS-CoV-2 si è osservato che i pazienti con forme severe di polmonite da COVID-19 soffrivano di una marcata diminuzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue non solo per l'infiammazione e il danno degli alveoli polmonari indotte dall'infezione del virus, ma anche per la presenza di micro e macro trombi nel sangue, che occludevano i vasi polmonari. Nel nostro studio abbiamo identificato che la proteina spike di SARS-CoV-2 è in grado di legarsi sulla superficie delle cellule endoteliali attraverso il recettore che il virus usa per entrare nelle cellule target, l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina, il recettore (ACE2). Il legame tra proteina spike e ACE2 induce la cellula endoteliale ad esprimere sulla sua superficie delle molecole che inducono un robusto reclutamento di cellule infiammatorie. A questo, si associa la perdita di proteine che normalmente sono espresse sulle cellule endoteliali, quali la trombomodulina, che inibiscono la formazione di trombi nei vasi sanguigni. Mediante la nostra conoscenza acquisita negli anni nell'ambito della ricerca delle malattie rare, quali la sindrome emolitica uremica, abbiamo identificato che il sistema del complemento gioca un ruolo chiave nell'amplificare il danno endoteliale indotto dalla proteina spike. I nostri studi dimostrano quindi che la proteina spike di SARS-CoV-2 è sufficiente di per sé ad indurre processi infiammatori e trombotici nei vasi sanguigni che possono spiegare l'elevata presenza di trombi nei pazienti con COVID-19 severo. Inoltre, i nostri dati suggeriscono che l'utilizzo di farmaci in grado di bloccare il sistema del complemento possono rappresentare un'importante opzione terapeutica per i pazienti COVID-19, che ad oggi dispongono di limitate opzioni terapeutiche. Ringrazio infine la Dott.ssa Guadalupi e la Fondazione A.R.M.R. per avermi sostenuto durante questo anno di studio e per avermi dato l'opportunità di sviluppare questo importante progetto di ricerca.



Carreer Development 2021

Luca Perico



Grazie a:

5 X MILLE

Role of the SARS-CoV-2 spike protein in inducing endothelial damage and thrombosis in severe forms of COVID-19

During the second year of the CAREER DEVELOPMENT PROGRAMME, financed by the A.R.M.R. Foundation in 2021, I was able to focus my studies on the mechanisms through which the new coronavirus SARS-CoV-2 can induce severe forms of COVID-19. Starting from the earliest cases of SARS-CoV-2 infection, it was observed that patients with severe forms of COVID-19 suffered from a marked decrease in the partial pressure of oxygen in the blood, not only due to the inflammation and damage to the alveoli induced by viral infection, but also due to the presence of micro and macro thrombi in the blood, which can occlude the pulmonary vessels. In our study, we observed that the spike protein 1 of SARS-CoV-2 is able to bind the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) present on endothelial cells. The binding between spike protein and ACE2 activates an intracellular cascade, leading to increased expression of adhesive molecules on the surface of endothelial cells and inducing robust recruitment of pro-inflammatory cells. The activation of endothelial cells with the spike protein also leads to the loss of anti-thrombotic molecules, such as thrombomodulin, with a consequent accumulation of platelet-thrombi on the cell surface. All these alterations lead to a high deposition of complement molecules that amplify the endothelial damage induced by the spike protein. Collectively, our studies demonstrate that the spike protein of SARS-CoV-2 is in itself sufficient to propagate inflammatory and thrombogenic processes in the microcirculation – amplified by the complement system – which recapitulate the thromboembolic complications observed in patients with severe forms of COVID. 19. Furthermore, our data suggest that the use of drugs that can block the complement system may be an important therapeutic option for patients with severe COVID-19. Finally, I wish to thank Dr Guadalupi and the A.R.M.R. for supporting me during this year of study and for giving me the opportunity to develop this important research project.

Amantia Imerai

Il progetto DECODE: migliorare la diagnosi e il trattamento della glomerulonefrite membranoproliferativa da immunocomplessi e della glomerulopatia da C3

Da ormai due anni lavoro come nefrologa e ricercatrice nel laboratorio di documentazione e ricerca per le malattie rare diretto dalla Dott.ssa Erica Daina. Nel corso della mia attività mi occupo di diversi studi clinici relativi alle malattie rare; tra questi vi è il progetto DECODE che nasce con l'obiettivo di migliorare la diagnosi e il trattamento della glomerulonefrite membranoproliferativa da immunocomplessi e della glomerulopatia da C3. Queste sono patologie rare con un'incidenza di circa 1 caso/milione di abitanti che colpiscono soprattutto giovani adulti e bambini portando ad un progressivo deterioramento della funzione renale fino alla necessità di un trattamento sostitutivo come la dialisi o il trapianto. Dall'inizio del progetto DECODE sono stati studiati i parametri clinici, istologici e biochimici di circa 140 nuovi pazienti che, sommati a quelli precedentemente selezionati dal nostro registro, costituiscono una coorte di 300 pazienti affetti da queste malattie rarissime. Grazie ad un'analisi di stratificazione e all'utilizzo di nuovi modelli diagnostici e bioinformatici ci stiamo occupando di suddividere i pazienti in gruppi omogenei che hanno la peculiarità di condividere un meccanismo patogenetico simile. Questo processo di stratificazione si prefigge di migliorare e rendere più precoce la diagnosi di queste malattie e di permettere lo sviluppo di terapie specifiche. Grazie al sostegno di A.R.M.R. possiamo continuare la nostra ricerca per questo importante progetto e per il bene di tutti gli ammalati.



Amantia Imerai



Grazie a:

- SORRISO PER LA RICERCA
- CIRCUITO GOLFISTICO A.R.M.R. ALDO VALTELLINA

***The DECODE project:
improving the diagnosis and treatment of immune complex
membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy***

For the past two years I have been working as a nephrologist and researcher in the Rare Disease Documentation and Research Laboratory directed by Dr. Erica Daina. In the course of my work, I am involved in several clinical studies related to rare diseases; among them is the DECODE project, which was created with the aim of improving the diagnosis and treatment of immune complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. These are rare diseases with an incidence of about 1 case/million inhabitants affecting mainly young adults and children leading to progressive deterioration of renal function until the need for replacement treatment such as dialysis or transplantation.

Since the beginning of the DECODE project, clinical, histological and biochemical parameters of about 140 new patients have been studied, which, added to those previously selected from our registry, constitute a cohort of 300 patients with these very rare diseases. Using a stratification analysis and the use of new diagnostic and bioinformatics models, we are working to divide the patients into homogeneous groups that share a similar pathogenetic mechanism. This stratification process aims to improve and make earlier diagnosis of these diseases and enable the development of specific therapies.

Thanks to A.R.M.R.'s support, we can continue our research for this important project and for the sake of all patients.

Marco Varinelli

Laboratorio di Terapia Genica e Riprogrammazione Cellulare: il nuovo laboratorio zebrafish

Il laboratorio si occupa di creare modelli in vitro di malattie genetiche rare con l'obiettivo di studiare i meccanismi molecolari coinvolti nella progressione della malattia stessa e di identificare terapie mirate. Per far questo generiamo cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) a partire da cellule adulte (cellule del sangue o della pelle) del paziente. Sviluppiamo successivamente dei protocolli di differenziamento che ci permettono di differenziare queste cellule staminali "etichiate" - perché non generate da embrioni - nelle stesse cellule che sono danneggiate o che non funzionano nel paziente. Con questo approccio siamo in grado di riportare la malattia del paziente in laboratorio ("disease in a dish"). Con l'obiettivo specifico di capire l'origine della malattia, negli ultimi anni abbiamo sviluppato in laboratorio la tecnica "CRISPR/Cas9" che ci permette di correggere la mutazione genetica nelle cellule dei pazienti o di eliminare l'espressione di un gene. Queste tecniche sono valse ai rispettivi scopritori il premio Nobel. La ricerca biomedica che si prefigge come obiettivo l'identificazione di possibili nuove terapie per i pazienti procede per tappe ben definite. La sperimentazione si articola in diverse fasi e viene effettuata prima in laboratorio e in modelli animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazione clinica). Inizialmente si eseguono studi "in vitro", nel nostro caso su cellule che abbiamo differenziato a partire dalle cellule staminali iPSC. Questi studi ci permettono di studiare la patologia e di testare eventuali nuovi farmaci. Dalle cellule in coltura si passa alla sperimentazione sugli animali. Per eseguire questa fase sperimentale preclinica, i ricercatori cercano di utilizzare il modello animale a più basso livello neurologico disponibile. L'utilizzo di zebrafish come modello di malattia nella ricerca biomedica è sempre più frequente ed è diventato un fondamentale elemento di raccordo tra la ricerca in vitro e l'applicazione clinica.

Lo zebrafish è molto utilizzato per lo studio di patologie umane, in particolare: malattie neurodegenerative (soprattutto Alzheimer), malattie congenite del cuore, del rene policistico, distrofia muscolare di Duchenne e studio del cancro, soprattutto leucemia e melanoma.

Il pesce zebra è il modello sperimentale ideale per studi di screening genetico avanzato e selezioni di piccole molecole, anche a livello tossicologico. Gli embrioni e le larve trasparenti offrono un'opportunità unica di condurre studi di biologia dello sviluppo. Inoltre, la conservazione della disposizione e della funzione degli organi interni permette un confronto diretto con quelli degli esseri umani. Creare una "fish room" nella quale allevare pesci zebra è uno degli ambiziosi obiettivi che l'Istituto sta portando avanti, grazie anche al prezioso sostegno di A.R.M.R.



Marco Varinelli



• UBIBANCA

Thanks to:

Gene Therapy and Cell Reprogramming Laboratory: the new zebrafish laboratory

The laboratory focuses on creating in vitro models of rare genetic diseases with the goal of studying the molecular mechanisms involved in the progression of the disease itself and identifying targeted therapies. To do this, we generate induced pluripotent stem cells (iPSCs) from adult cells (blood or skin cells) of the patient. We then develop differentiation protocols that allow us to differentiate these “ethical” stem cells - because they are not generated from embryos - into the same cells that are damaged or failing in the patient. With this approach we are able to bring the patient’s disease back to the laboratory (“disease in a dish”). With the specific goal of understanding the origin of the disease, in recent years we have developed in the laboratory the “CRISPR/Cas9” technique that allows us to correct the genetic mutation in patient cells or to eliminate the expression of a gene. These techniques have earned their respective discoverers the Nobel Prize.

Biomedical research that aims to identify possible new therapies for patients proceeds in well-defined stages. It consists of several stages and is carried out first in the laboratory and in animal models (preclinical trials) and then in humans (clinical trials). Initially, “in vitro” studies are performed, in our case on cells that we have differentiated from iPSC stem cells. These studies allow us to study the pathology and test possible new drugs. From the cells in culture, we move on to animal testing. To perform this preclinical experimental phase, researchers try to use the lowest neurological animal model available. The use of zebrafish as a disease model in biomedical research is increasingly common and has become a key link between in vitro research and clinical application.

The zebrafish is widely used for the study of human diseases, in particular: neurodegenerative diseases (especially Alzheimer’s), congenital diseases of the heart, polycystic kidney, Duchenne muscular dystrophy, and the study of cancer, especially leukemia and melanoma.

The zebrafish is an ideal experimental model for advanced genetic screening studies and small molecule selections, including at the toxicological level. Transparent embryos and larvae offer a unique opportunity to conduct developmental biology studies. In addition, the preservation of the arrangement and function of internal organs allows direct comparison with those of humans. Creating a “fish room” in which to breed zebrafish is one of the ambitious goals the Institute is pursuing, thanks in part to the valuable support of A.R.M.R.

Acquisto Reagenti

Thanks to:

• FAMIGLIA TOCCAGNI

Reagenti per il laboratorio di Biologia Cellulare e Medicina Rigenerativa

È stato richiesto l'acquisto di una proteina corrispondente alla porzione S1 della proteina Spike di SARS-CoV-2, la proteina che il virus utilizza per agganciare il recettore ACE2 espresso sulle cellule target nel polmone umano ed infettarle. Attraverso l'utilizzo di questa proteina abbiamo messo a punto un sistema in vitro in colture cellulari per studiare i meccanismi con cui SARS-CoV-2 è in grado di danneggiare le cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni, inducendo una loro attivazione e la formazione di trombi. La proteina S1 è stata anche utilizzata in vivo in un particolare ceppo di topi transgenici che esprimono il recettore ACE2 umano e sono quindi suscettibili all'infezione di SARS-CoV-2. L'iniezione della proteina S1 in questi animali promuove la presenza di eritrociti a livello degli alveoli, emorragia intra-alveolare, edema e fibrosi, accompagnati da un significativo aumento degli infiltrati infiammatori nel polmone. Questo modello in vivo ci permetterà di testare il potenziale terapeutico di farmaci per ridurre il danno polmonare e la trombosi che si osservano nei pazienti con COVID-19 severo.

Reagents for the Laboratory of Cell Biology and Regenerative Medicine

A request was made to purchase a protein corresponding to the S1 portion of the Spike protein of SARS-CoV-2, the protein that the virus uses to dock the ACE2 receptor expressed on target cells in the human lung and infect them. Through the use of this protein, we developed an in vitro system in cell culture to study the mechanisms by which SARS-CoV-2 is able to damage endothelial cells lining blood vessels, inducing their activation and thrombus formation. S1 protein has also been used in vivo in a particular strain of transgenic mice that express the human ACE2 receptor and are therefore susceptible to SARS-CoV-2 infection. Injection of S1 protein into these animals promotes the presence of alveolar erythrocytes, intra-alveolar hemorrhage, edema and fibrosis, accompanied by a significant increase in inflammatory infiltrates in the lung. This in vivo model will allow us to test the therapeutic potential of drugs to reduce lung damage and thrombosis observed in patients with severe COVID-19.

INVESTIAMO
NEL FUTURO DELLA RICERCA

IL TUO **DONO** DI **TEMPO**

IL TUO **DONO** DI **CAPACITÀ**

IL TUO **DONO** DI **DENARO**

IL TUO **DONO** DI **ENERGIE**

DIVENTA LAVORO PER
GIOVANI RICERCATORI

E RITORNA **DONO**
PER I MALATI DI MALATTIE RARE



Bando di concorso internazionale



Fondazione Aiuti per la Ricerca sulle Malattie Rare Bando di concorso A.R.M.R. per l'anno 2023

6 borse di studio per laureati in discipline biomediche e affini.
Assegni di ricerca (Grant) di aggiornamento e formazione scientifica



BANDO DI CONCORSO A.R.M.R. ANNO 2023

- Art 1 La Fondazione A R M R bandisce 6 borse di studio per ricercatori di età non superiore ai 40 anni che vogliono partecipare a progetti di ricerca sperimentali o clinici nel campo delle malattie rare
- Art 2 Le borse di studio sono annuali e sono eventualmente rinnovabili mediante bando di pubblico concorso
- Art 3 Sono ammessi al concorso candidati italiani o stranieri laureati in biotecnologie, scienze biologiche, medicina, chimica, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutica, informatica, ingegneria biomedica e discipline affini
- Art 4 Per la partecipazione al concorso sono richiesti, come indispensabili, i seguenti requisiti
- almeno una pubblicazione scientifica su una rivista internazionale con Impact Factor
 - disponibilità a svolgere la propria attività di formazione e ricerca presso il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Ranica e/o presso il Centro Anna Maria Astori, Parco Scientifico e Tecnologico Kilometro Rosso, Bergamo
- Art 5 Le domande di partecipazione al concorso per borse di studio e grant dovranno essere inviate mediante posta certificata (raccomandata r. r. o PEC) alla **Fondazione A R M R via Camozzi, 3 24020 Ranica** (oppure a **armr@pec.it**) e dovranno essere consegnate entro il 20 settembre 2022
- Art 6 Alla domanda per le borse di studio, scaricabile dal sito **www.armr.it**, dovrà essere allegata la seguente documentazione in carta libera
- certificato di nascita autocertificazione del voto di maturità certificato di laurea con votazione finale curriculum vitae europeo, documenti attestanti l'idoneità a partecipare al concorso ed ogni altro titolo scientifico ritenuto utile dal candidato
- In riferimento ai requisiti indicati come indispensabili nel Regolamento (**www.armr.it**) debbono essere allegate
- a) la dichiarazione della propria disponibilità a svolgere l'attività di borsista a tempo pieno presso gli Istituti di Ranica e/o Bergamo sopra nominati, come definito dall'Art 4 del presente bando
 - b) una copia di tutte le pubblicazioni scientifiche con il loro Impact Factor relativo all'anno di pubblicazione dell'articolo nel caso di più pubblicazioni deve essere specificata la somma degli Impact Factor Se la pubblicazione fosse in corso di stampa, va presentata copia della lettera di accettazione della rivista
 - c) H Index del candidato
 - d) ogni altro documento, comprovante l'attività di ricerca, ritenuto utile alla valutazione del candidato
 - e) lettera/e di presentazione del candidato, redatta dal Responsabile di Laboratorio/Dipartimento
 - f) presa visione e accettazione del Regolamento pubblicato su sito **www.armr.it**
 - g) elenco dei documenti
- Alla domanda per i Grant dovrà essere allegata la seguente documentazione:
- 1) la motivazione per la concessione del grant di ricerca, formazione ed aggiornamento, redatta dal responsabile di Laboratorio/Dipartimento
 - 2) le informazioni sul congresso/evento formativo
 - 3) il riassunto del lavoro scientifico che si intende presentare al congresso
 - 4) il curriculum vitae europeo



Fondazione Aiuti per la Ricerca sulle Malattie Rare Bando di concorso A.R.M.R. per l'anno 2023

**6 borse di studio per laureati in discipline biomediche e affini.
Assegni di ricerca (Grant) di aggiornamento e formazione scientifica**



BANDO DI CONCORSO A.R.M.R. ANNO 2023

- Art 7 I titoli e le documentazioni saranno valutati dalla Commissione Scientifica della Fondazione A R M R per la formulazione della graduatoria di assegnazione
- Art 8 I candidati potranno essere convocati, prima dell'assegnazione della borsa, per un colloquio attitudinale, presso il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" e/o il Centro Anna Maria Astori
- Art 9 La Fondazione A R M R comunicherà ai partecipanti, tramite posta elettronica certificata l'esito delle valutazioni della Commissione Scientifica entro il 3 novembre 2022
- Art 10 L'eventuale rinuncia deve essere comunicata via PEC certificata o raccomandata r r entro il 18 novembre 2022. In caso di rinuncia da parte di un vincitore, la borsa di studio sarà messa a disposizione dei candidati risultati idonei nell'ordine della graduatoria
- Art 11 L'attività formativa correlata al conseguimento della borsa di formazione non comporta in alcun modo l'instaurazione di un rapporto di lavoro a qualunque titolo con l'ARMR e con l'Istituto Mario Negri
- Art 12 La cerimonia di consegna delle Borse di Studio e dei Grant di Ricerca avverrà a Bergamo, alla presenza dei vincitori
- Art 13 I vincitori dovranno iniziare la loro attività il 9 gennaio 2023
- Art 14 L'ammontare delle borse di studio annuale è stabilito in 18 mila euro lordi
- Art 15 I vincitori, durante il periodo di utilizzazione della borsa di studio, non potranno esercitare alcuna altra attività lavorativa e/o professionale e dovranno frequentare i laboratori a tempo pieno, pena l'immediata decadenza
- Art 16 La borsa di studio potrà essere riconfermata dalla Commissione Scientifica al Ricercatore per altri quattro anni, eventualmente oltre il limite di età prescritto per la prima assegnazione sempre mediante bando di pubblico concorso
- Art 17 La richiesta di grant deve inserirsi nei programmi di ricerca dell'Istituto Mario Negri Il grant è un contributo finanziario, accordato a titolo di liberalità, per finanziare la partecipazione ad un evento scientifico o ad uno stage di perfezionamento nelle tecniche di laboratorio presso Istituzioni nazionali o estere
- Art 18 Il beneficiario della borsa di studio è invitato a presentare alla Fondazione A R M R una relazione informativa sull'attività di ricerca svolta nel periodo previsto dalla borsa di studio e a partecipare alle attività della Fondazione A.R.M.R.
- Art 19 Il vincitore del grant parimenti, informerà la Fondazione A.R.M.R. sull'aggiornamento conseguito durante la frequentazione del congresso e sulle nuove prospettive di ricerca delineabili con una relazione scritta che verrà pubblicata sul Bilancio Sociale e sul sito della Fondazione

Cav. Lav. Dott.ssa Daniela Guadalupi Gennaro
Presidente Fondazione A.R.M.R.

Prof. Dott. Maurizio Giacomelli
Presidente Commissione Scientifica A.R.M.R.

Regolamento: www.armr.it
Contatti: segreteriaipresidenza@armr.it

Ranica, 30 settembre 2021

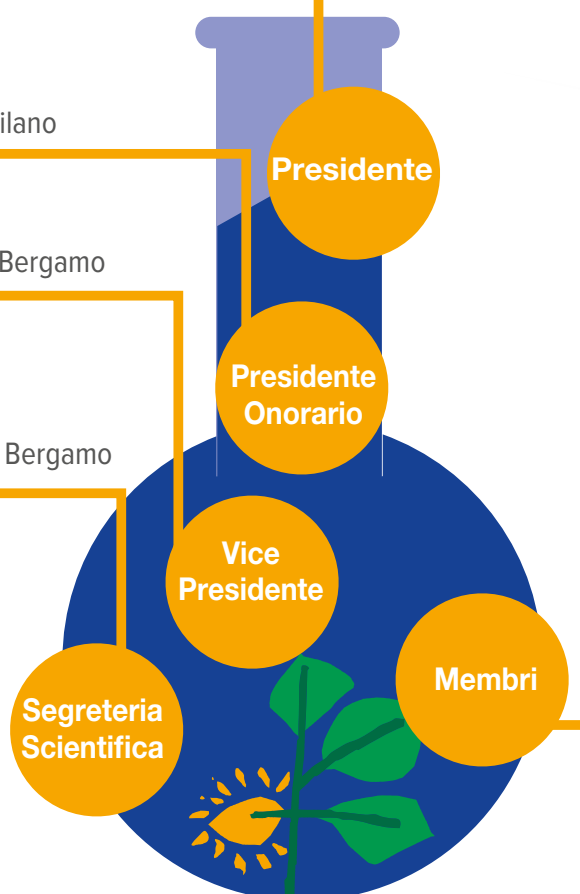
Commissione scientifica A.R.M.R.

Prof. Maurizio Giacomelli – Milano

Prof. Emilio Respighi – Milano

Dott. Angelo Serraglio – Bergamo

Dott.ssa Ariela Benigni – Bergamo



Dott. Sergio Accardi - Bergamo

Dott.ssa Patrizia Biglioli - Colico

Dott. Franco Cornelio - Orobio

Dott. Giorgio Ghislanzoni - Valcalepio

Dott. Roberto Giorgi - Sebino

Dott. Ignazio Mammino - Giarre

Dott. Filippo Manelli - Brescia

Prof. Alberto Martini - Genova

Dott. Marco Meleti - Parma

Dott. Vincenzo Natale - Vibo Valentia

Dott. Michele Patruno - Ferrara

Dott.ssa Moira Pellegrielli - Bergamo

Dott.ssa Maria Rita Perricone - Noto

Dott. Valerio Sardo - Cremona

Dott.ssa Antonella Tiroto - Sardegna



Borse di studio

“REGOLAMENTO PER L’ATTRIBUZIONE DI BORSE DI STUDIO A.R.M.R. PER ATTIVITÀ DI RICERCA PRESSO L’ISTITUTO MARIO NEGRI”

Art. 1 - Finanziamento

La Fondazione Aiuti per la Ricerca sulle Malattie Rare - A.R.M.R. - conferisce borse di studio annuali per la formazione di ricercatori mediante selezione pubblica, riservate a cittadini italiani e stranieri, di età non superiore ad anni 40, per lo svolgimento di attività di ricerca sperimentale o clinica nel campo delle malattie rare presso una delle sedi dell’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (qui di seguito detto “Istituto Mario Negri”).

Sono ammessi al concorso i Candidati laureati in Biotecnologie, Scienze biologiche, Medicina, Chimica, Farmacia, Chimica e tecnologia farmaceutica, Informatica, Ingegneria biomedica, discipline affini ed i diplomati come Tecnici di laboratorio. Il titolo di studio deve essere stato conseguito nella Comunità Europea ed essere equipollente alle lauree magistrali o triennali e al diploma di tecnico: tutti i titoli debbono essere riconosciuti in Italia.

Il numero delle borse, l’importo della borsa di studio e la ripartizione delle stesse tra le diverse aree disciplinari sono stabiliti annualmente dall’A.R.M.R. e comunicati attraverso bando.

Le borse di studio possono essere finanziate anche mediante donazioni o convenzioni con enti e privati nonché con fondi provenienti da progetti di ricerca.

Art. 2 - Durata e oggetto della borsa di studio

La borsa di studio ha come oggetto la formazione di ricercatori per lo sviluppo di programmi di ricerca, biomedica e farmacologica, nell’ambito degli indirizzi di ricerca e di interesse dell’Istituto Mario Negri”.

Le borse di studio hanno durata annuale, possono essere sottoposte a riconferma ma non sono rinnovabili oltre il 4°anno. Il conferimento o il rinnovo della borsa sarà sempre

effettuato sulla base della graduatoria generale di merito, nel limite del numero dei posti messi a concorso.

I vincitori dovranno sottoscrivere l’atto di accettazione della borsa entro il termine che verrà comunicato sul bando istitutivo la borsa, a pena di decadenza.

È nell’ambito della formazione del Borsista l’eventuale partecipazione a seminari e ad altre attività formative e di laboratorio secondo le esigenze dell’Istituto Mario Negri.

Art. 3 - Requisiti di ammissione

Al concorso possono partecipare tutti gli aventi titolo. Il bando di concorso per l’attribuzione delle borse di studio è pubblicato sul sito www.armr.it e definisce i requisiti per l’ammissione dei Candidati, i titoli necessari per la partecipazione, i documenti indispensabili e quelli che costituiscono titolo di graduatoria, il termine per la presentazione delle domande e l’importo della borsa. Le domande di ammissione devono essere inviate in un unico contenitore, contenente tutta la documentazione richiesta, entro il termine previsto dal bando. Ciascuna domanda dovrà essere corredata dall’elenco di tutta la documentazione presentata e prevista dal bando e da ogni altro titolo che, ad avviso del Candidato, possa servire a comprovare la sua qualificazione in relazione all’attività proposta nel bando istitutivo della borsa di studio. La mancata osservanza di quanto sopra non consente l’accettazione della domanda di ammissione.

I Candidati sono resi consapevoli che la borsa di studio è conferita a giovani ricercatori che saranno inseriti in progetti di ricerca già avviati o in via di attuazione presso l’Istituto Mario Negri. Questo implica che saranno diversamente valutate le personali esperienze curriculari, formative e di ricerca, in relazione alle specifiche esigenze dell’Istituto Mario Negri. Alla domanda di ammissione al concorso, i Candidati sono invitati ad allegare lettere di presentazione di Docenti o Ricercatori

Regolamento Borse di studio

di Università italiane o straniere o di Istituti di Ricerca, quale titolo di documentazione dell'attività di ricerca già svolta dal Candidato. L'attività del Vincitore della borsa di studio si svolgerà presso le sedi del Mario Negri, con possibilità di attività parziali presso altri Sedi italiane o straniere, previo accordo tra l'Istituto Mario Negri e gli Istituti coinvolti e con il consenso del Borsista.

Il Candidato, al momento della presentazione della domanda, deve dichiarare di essere idoneo allo svolgimento di attività di laboratorio e di non presentare controindicazioni, anche temporanee, alla frequentazione e svolgimento della stessa attività per condizioni fisiologiche e/o patologiche di qualsivoglia natura. Si sottolinea che l'attività di laboratorio è regolata da norme di legge. L'indisponibilità o l'impedimento, anche temporaneo, ad iniziare l'attività di laboratorio preclude la concessione della borsa o, secondo le norme di legge, ne impone la temporanea sospensione.

Art. 4 - Commissione giudicatrice

La Commissione giudicatrice è la Commissione Scientifica nominata dall'A.R.M.R. ed è composta dal Presidente e da Membri esperti nella ricerca o nelle discipline comprese nelle aree oggetto della selezione. La Commissione si può avvalere della consulenza di Esperti.

Art. 5 - Selezione

La selezione verte sull'esame della qualità dei titoli accademici e professionali e sulla valutazione dell'attività di scientifica e di ricerca presentata dal candidato e sarà volta ad accertare l'idoneità allo svolgimento della ricerca secondo le specifiche esigenze dell'Istituto Mario Negri.

La Commissione Scientifica si riserva di convocare il Candidato per un colloquio, prima della pubblicazione della graduatoria per meglio valutarne i titoli e l'esperienza del formando ricercatore.

Il punteggio a disposizione della Commissione è ripartito secondo i seguenti criteri di valutazione:

1. Voto di laurea. Punteggi per il voto di laurea quinquennale

Fino a 99 / 110	Punti 1
100/110	Punti 2
101/110	Punti 3
102/110	Punti 4
103/110	Punti 5
104/110	Punti 6
105/110	Punti 7
106/110	Punti 8
107/110	Punti 9
108/110	Punti 10
109/110	Punti 11
110/110	Punti 12
110/110 e lode	Punti 15

Il voto della laurea triennale è valutato nello stesso modo, ma con un punteggio diminuito del 50% rispetto a quello della laurea quinquennale. Ad esempio, il voto 105/110 corrisponde a 3,5 punti.

2. PhD.= 10 punti per chi l'ha conseguito
3. Valutazione dell'attività scientifica: somma dell'Impact Factor totale, che deve essere calcolato dal Candidato e autocertificato.
4. Esperienza pregressa (vale il n° di anni) presso Istituti di rilevanza internazionale: 1 punto per un periodo di esperienza maggiore o uguale ai sei mesi quindi 2 punti per ogni anno di esperienza acquisita.
5. Continuità nell'attività di ricerca già svolta presso l'Istituto Mario Negri: 5 punti
6. Pertinenza nell'attività di ricerca pregressa con le finalità di ricerca dell'"Istituto Mario Negri": 5 punti.

Sulla base della somma dei punteggi riportati dai singoli candidati e della valutazione conseguente all'eventuale colloquio, la Commissione formulerà una graduatoria di merito in base alla quale saranno attribuite le borse. Le decisioni della Commissione Scientifica sono inappellabili.

Art. 6 - Importo, trattamento fiscale, previdenziale e assicurativo, trasferte

L'importo della borsa di studio è stabilito dal bando con delibera della Presidenza dell'A.R.M.R. e resterà invariato per l'intera

Regolamento Borse di studio

durata della borsa.

L'importo della borsa verrà consegnato dalla Fondazione A.R.M.R. all'Istituto Negri, che lo corrisponderà poi al vincitore della borsa in rate mensili posticipate. L'importo delle borse di studio è assoggettato da parte del sostituto d'imposta Istituto Mario Negri, al regime fiscale previsto dal T.U.I.R.

Il godimento della borsa non costituisce un rapporto di lavoro e non dà luogo a trattamento previdenziale e assistenziale. L'importo della borsa di studio è assoggettato al regime fiscale previsto dall'art. 50, comma 1, lett. c del T.U.I.R. Il Borsista gode dell'assicurazione contro gli infortuni, secondo la posizione INAIL dell'Istituto Mario Negri. Il Borsista ha diritto al rimborso delle spese di trasferta in Italia e all'estero, qualora questa sia attinente al programma di ricerca oggetto della borsa e sia preventivamente autorizzato dalla struttura. I fondi per il rimborso sono a carico della struttura che ha autorizzato la trasferta.

Art. 7 - Attività didattiche

I Titolari di borsa di studio possono svolgere attività tutoriali e/o didattiche integrative nonché attività di supporto alla didattica, purché tali attività siano attinenti al programma di ricerca oggetto della borsa, quando autorizzate dal Responsabile della ricerca.

Art. 8 - Attività assistenziali

I Titolari di borsa di studio relativa ai settori scientifici dell'area medico-clinica possono svolgere attività assistenziale, se in possesso di Idoneità professionale, in relazione alle esigenze del proprio programma di ricerca, esclusivamente con le modalità e nei limiti previsti da appositi accordi tra l'Istituto Mario Negri e le Aziende Sanitarie Locali.

Art. 9 - Divieto di cumulo, incompatibilità, aspettative, obblighi

La borsa di studio non può essere cumulata con altre borse di studio a qualsiasi titolo conferite, tranne quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere utili a integrare, con soggiorni all'estero, l'attività di formazione del borsista. La borsa di studio è incompatibile con le seguenti posizioni:

- › Iscrizione a scuole di specializzazione;
- › Iscrizione a corsi di dottorato di ricerca, tranne i corsi di dottorato che hanno sede presso l'Istituto Mario Negri;
- › Fruizione di assegni di ricerca di cui all'art. 51 Comma 6 della legge 449/97;
- › Titolarità di corsi ufficiali di insegnamento in corsi di laurea, scuole di specializzazione e master;
- › Rapporti di lavoro dipendente a tempo indeterminato.

Lo svolgimento di attività di lavoro autonomo o subordinato a tempo determinato è compatibile con la borsa di studio soltanto se preventivamente autorizzato dalla struttura presso cui l'attività di ricerca viene svolta ma deve essere tassativamente autorizzato dall'Istituto Mario Negri, prima della chiusura dei termini di partecipazione al bando.

Il Borsista è tenuto a garantire la frequenza a tempo pieno sulla base delle indicazioni del Responsabile della ricerca, solo al quale compete inoltre determinare eventuali condizioni di incompatibilità con altre attività collaterali pena la decadenza.

Il Borsista ha l'obbligo di svolgere l'attività richiesta dal bando, a pena la decadenza della borsa di studio stessa.

L'attività deve essere svolta continuativamente; sono fatte salve eventuali interruzioni fino a un massimo di trenta giorni in un anno. Ogni altro tipo di interruzione della attività di studio e di ricerca, potrà comportare, acquisito formalmente il parere del Responsabile della ricerca, la revoca della borsa per delibera della Presidenza A.R.M.R. Tutti i dati e le informazioni di carattere tecnico, amministrativo, scientifico e didattico di cui il Borsista entra in possesso durante lo svolgimento dell'attività di studio e di ricerca devono essere considerati riservati e pertanto non ne è consentito un uso per scopi diversi da quelli di studio per i quali la borsa è attribuita.

Il Borsista ha come unico riferimento il Responsabile della ricerca, che è "proprietario" ed unico relatore, a tutti gli effetti, dei risultati della ricerca, salvo diversa disposizione. Qualora il Borsista si dimetta o per qualsivoglia motivo interrompa la sua attività di ricerca presso

Regolamento Borse di studio

l'Istituto Mario Negri si impegna moralmente e legalmente di non rendere pubblici attraverso qualsiasi mezzo di diffusione o di fruire a titolo personale di quanto inerente l'oggetto della ricerca presso l'Istituto Mario Negri.

Ogni evento, notizia, risultato inerenti la linea di ricerca, alla quale si è applicato il Borsista, sono da considerarsi "dato sensibile" e sono di proprietà ad ogni titolo dell'Istituto Mario Negri. Il Vincitore di borsa di studio in servizio presso Amministrazioni pubbliche può chiedere il congedo straordinario senza assegni per motivi di studio per il periodo di durata della borsa. Il periodo di congedo straordinario è utile ai fini della progressione di carriera e del trattamento di quiescenza e previdenza. Ai fini del divieto di cumulo, delle incompatibilità e del congedo di cui al presente articolo, all'atto dell'accettazione della borsa il Vincitore sottoscrive un'apposita dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà, impegnandosi a comunicare qualsiasi variazione rispetto a quanto dichiarato, contestualmente al verificarsi della variazione. L'erogazione delle borse di studio non comporta in alcun modo alla sua conclusione l'instaurarsi di un rapporto di lavoro dipendente né con il Mario Negri né con A.R.M.R.

Art. 10 - Differimento

Il Vincitore della borsa di studio può chiedere il differimento della data di inizio di godimento della borsa nei casi di servizio militare o di malattia documentata, previa comunicazione scritta al Responsabile della Ricerca ed al Presidente dell'A.R.M.R. corredate da certificato attestante la causa del differimento.

L'attività oggetto della borsa è interrotta unicamente nei periodi di assenza dovuti a maternità o malattia prolungata. In tali periodi è sospesa l'erogazione della borsa. Il Borsista è comunque tenuto a comunicare alla struttura il verificarsi delle suddette condizioni, non appena accertate e qualora la comunicazione non avvenisse entro giorni 7, la borsa viene dichiarata decaduta.

Art. 11 - Sospensione

L'attività di ricerca e l'erogazione della relativa borsa di studio sono sospese nei periodi

di assenza dovuti a servizio militare, malattia documentata, gravidanza e puerperio. L'erogazione della borsa riprende al momento in cui cessa la causa di sospensione e la durata della borsa è prorogata per il periodo pari a quello della sospensione stessa. Il Mario Negri si impegna ad adottare tutte le misure opportune per la tutela della sicurezza e della salute della Borsista nel periodo di gravidanza, puerperio e allattamento secondo le norme vigenti.

Art. 12 - Decadenza, rinuncia alla borsa

Decadono dal diritto alla borsa di studio coloro che entro il termine comunicato non sottoscrivano l'atto di accettazione, salvo richiesta di differimento nei casi di cui al precedente articolo 10. Decadono altresì dall'attribuzione della borsa di studio coloro che forniscono false dichiarazioni o che omettono le comunicazioni di cui all'art. 3 e 9 del presente regolamento, fatte salve le ulteriori sanzioni previste dalle norme vigenti.

L'attività deve essere svolta continuativamente; sono fatte salve eventuali interruzioni fino ad un massimo di trenta giorni in un anno. Ogni altro tipo di interruzione della attività di studio e di ricerca, potrà comportare, come detto, la decadenza dal godimento della borsa. Il Titolare della borsa che intenda rinunciare è tenuto a darne comunicazione all'A.R.M.R. ed all'"Istituto Mario Negri" con preavviso di almeno 15 giorni.

Il pagamento dell'ultima mensilità sarà commisurato al periodo di attività svolta. La rinuncia alla borsa comporta la cessazione dell'attività di formazione nella ricerca.

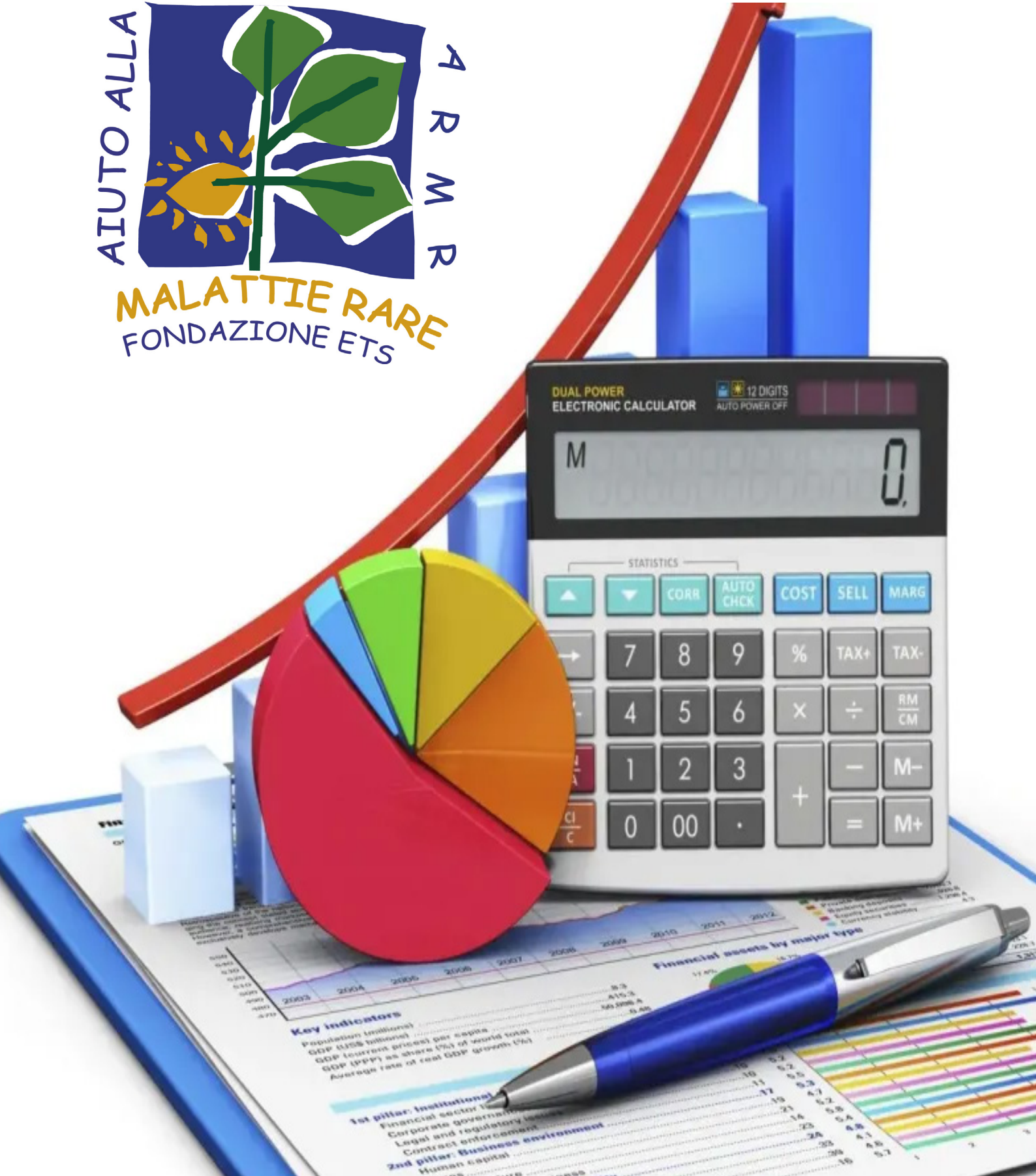
Art. 13 - Norme finali e abrogative

L'entrata in vigore del presente Regolamento determina l'abrogazione delle norme di regolamento antecedentemente pubblicate, precedentemente adottate che disciplinano la medesima materia. Per qualsiasi controversia è competente in via esclusiva il foro di Bergamo.

Redatto in Bergamo, gennaio 2018



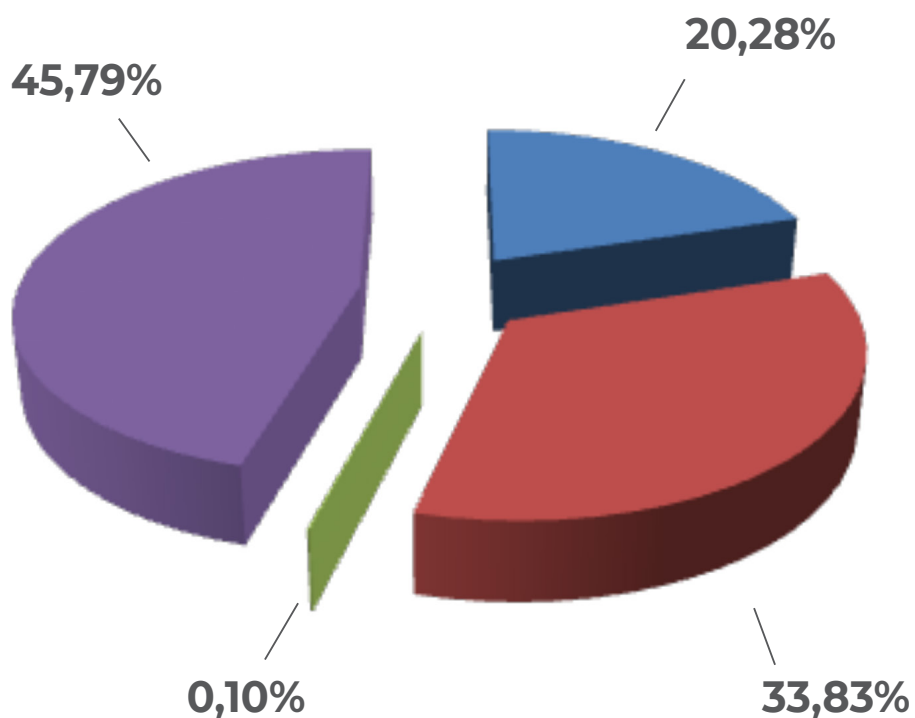
RICERCA
AIUTO ALLA
ARMR
MALATTIE RARE
FONDAZIONE ETS



Bilancio Fondazione A.R.M.R. anno 2021

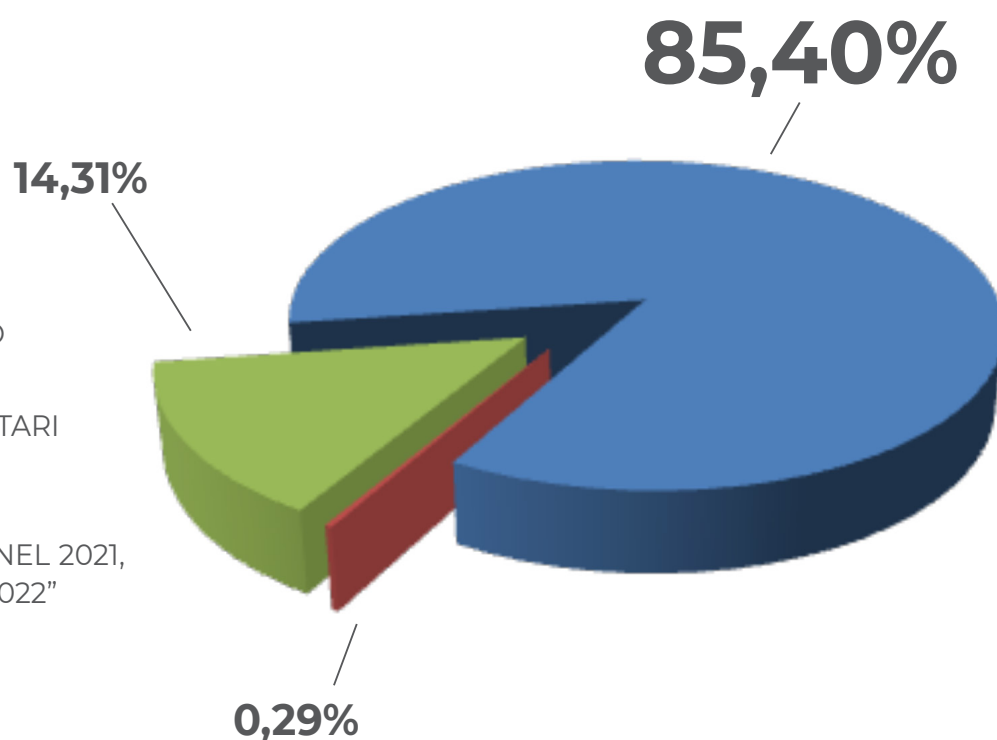
Attivo

- IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI
- IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE
- CREDITI
- DISPONIBILITA' LIQUIDE



Passivo

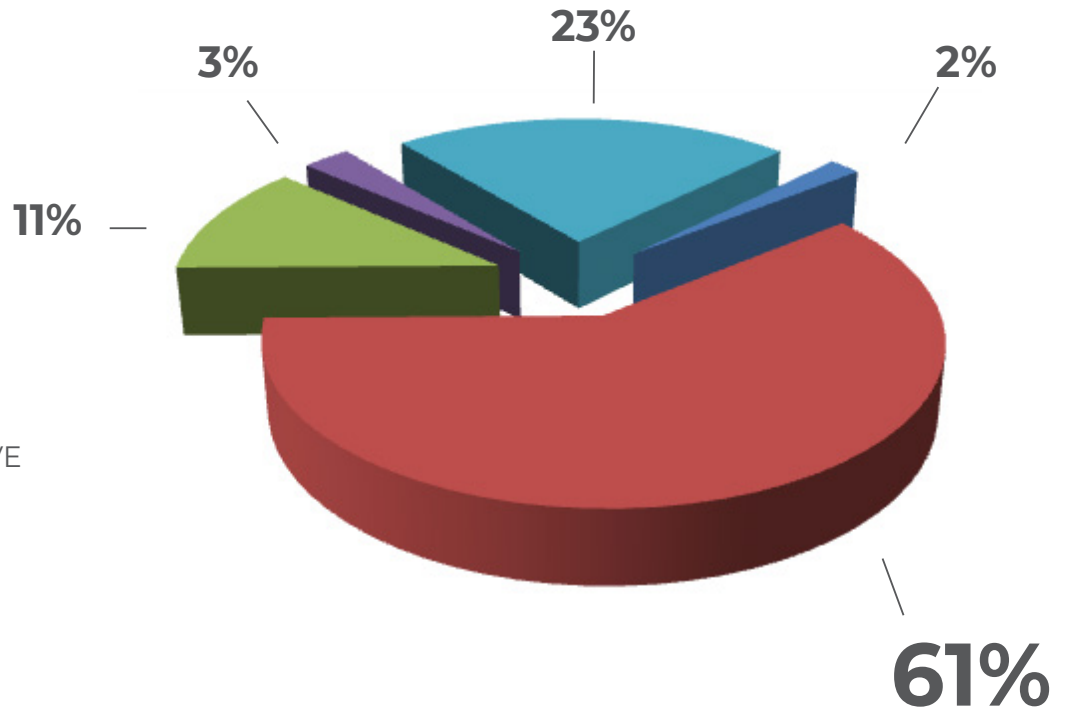
- PATRIMONIO NETTO
- DEBITI VERSO FORNITORI E TRIBUTARI
- BORSE DI STUDIO CONTABILIZZATE PER COMPETENZA NEL 2021, MA EROGATE NEL 2022"



Rendiconto Gestionale 2021

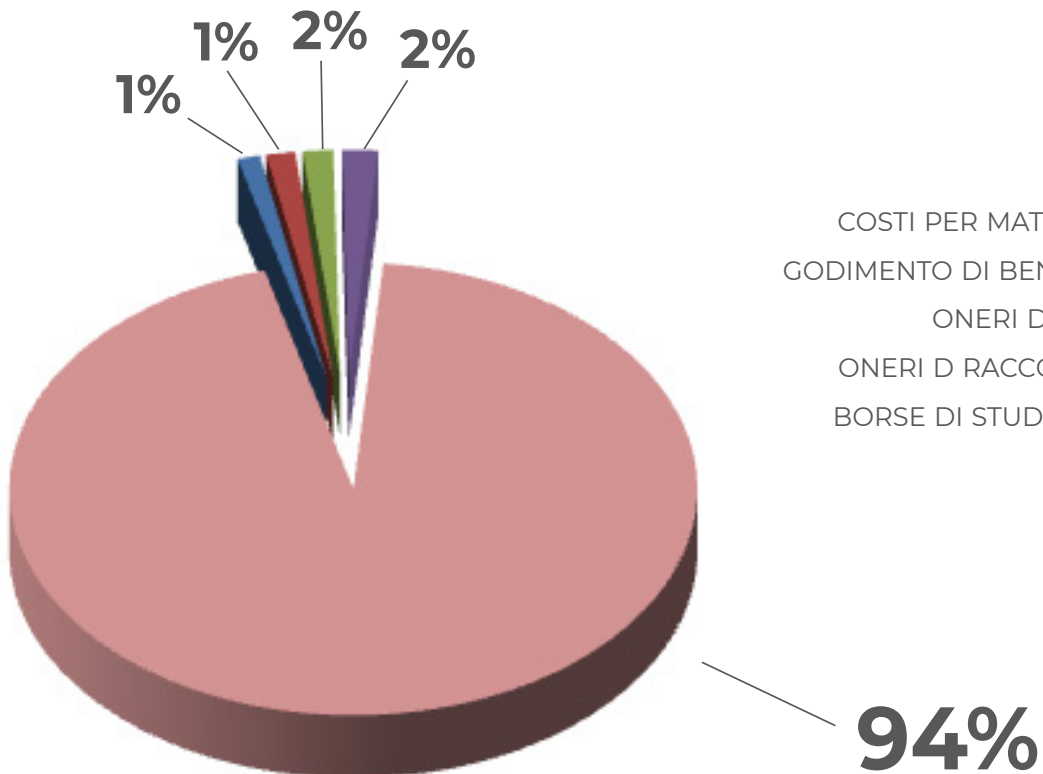
Entrate

- DONAZIONI
- RACCOLTA FONDI
- 5 PER MILLE
- QUOTE ASSOCIATIVE
- ALTRI RICAVI



Uscite

- COSTI PER MATERIE PRIME
- GODIMENTO DI BENI E SERVIZI
- ONERI DI GESTIONE
- ONERI D RACCOLTA FONDI
- BORSE DI STUDIO E GRANT



Come aprire una Delegazione A.R.M.R.

I sostenitori della Fondazione A.R.M.R., come previsto dall'art. 20 dello Statuto della Fondazione, possono raggrupparsi in Delegazioni e proporre un loro Responsabile, che dovrà essere ratificato dal Consiglio Direttivo della Fondazione; resta in carica cinque anni e potrà essere riproposto.

Ogni Delegazione può organizzarsi, al proprio interno, in modo del tutto autonomo, fermo restando che:

- > Il Responsabile della Delegazione deve trasmettere annualmente al Presidente l'elenco dei sostenitori aggiornato;
- > Il Responsabile della Delegazione deve sempre concordare preventivamente, con il Consiglio Direttivo della Fondazione, ogni attività promossa dalla Delegazione stessa, attività che in ogni caso deve perseguire gli scopi previsti dallo Statuto della Fondazione;
- > Il Responsabile della Delegazione deve trasmettere al Tesoriere della Fondazione, alla fine di ogni trimestre, le quote dei sostenitori raccolte, precisando analiticamente per ciascuna quota il nominativo e l'indirizzo del sostenitore che l'ha versata ed il tipo di quota;
- > Eventuali donazioni devono essere trasmesse sempre direttamente al Tesoriere della Fondazione o suo delegato, unico soggetto legittimato a rilasciare ricevute a nome e per conto della Fondazione;
- > Le Delegazioni e i loro Responsabili non possono assumere impegni di spesa a nome e per conto della Fondazione che non siano preliminarmente accettati e ratificati dal Consiglio Direttivo della Fondazione;
- > Le Delegazioni sono impegnate a divulgare e a sostenere le attività del Centro di Ricerche Cliniche "Aldo e Cele Daccò" dell'Istituto Mario Negri;
- > Le Delegazioni sono altresì impegnate ad aderire e, per quanto possibile, a partecipare a tutte le iniziative promosse dal Consiglio Direttivo della Fondazione finalizzate al raggiungimento degli scopi previsti dallo Statuto della Fondazione stessa.



IL 5xMILLE

C'è uno splendido modo di contribuire alle attività della Fondazione A.R.M.R. che non costa nulla: devolvere il 5 per mille della propria dichiarazione dei redditi.

Farlo è semplicissimo:

- Compilare la scheda CUD, il modello 730 o il modello Unico
- Firmare nel riquadro indicato come "Sostegno del volontariato"
- Indicare il codice fiscale della Fondazione A.R.M.R.

02 452 340 165

DONA ANCHE TU!

DIVENTA SOSTENITORE

• Sostenitore giovane (fino a 25 anni):	10 Euro
• Sostenitore ordinario:	30 Euro
• Sostenitore:	60 Euro
• Sostenitore benemerito:	600 Euro

Bonifico Bancario

Conto corrente bancario n. 17946

Banca Intesa San Paolo

Iban: **IT 20 W 0306 9111 6610 0000 017946**

Conto corrente bancario n. 360621

Cassa Rurale - BCC Treviglio

Filiale di Bergamo

Iban: **IT 20 M 0889 9111 0000 0000 360621**

Conto corrente bancario n. 104442906

Unicredit Sede Bergamo

Iban: **IT 76 P 0200 8111 1000 0104 442906**

Versamento Postale

c.c. postale n° **14246219**

Intestato a Fondazione onlus A.R.M.R.

> Puoi donare anche con

