

## Luigi “Gino” Chieco-Bianchi (Padova):

*"For his seminal studies on human oncogenic retroviruses and for his tireless activity in foundation and support of international virology Institutions".* E' questa la motivazione del Premio "Giovanna Tosi" per la Ricerca sul Cancro che Umberto Bertazzoni ha ricevuto all'Università dell'Insubria nel settembre 2018 e che riassume perfettamente la sua lunga vita scientifica.

Ho conosciuto Umberto nei primi anni '80 quando, affermato ricercatore dell'ISPRA (Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale), si occupava dei meccanismi molecolari alla base della proliferazione delle cellule neoplastiche (1, 2). Con l'avvento dell'AIDS le sue competenze in enzimologia divennero preziose per lo studio della trascrittasi inversa, l'enzima chiave dei retrovirus come HIV (human immunodeficiency virus, causa dell'AIDS) e HTLV (human T lymphotropic virus, il primo retrovirus umano patogenico, scoperto nel 1980, e agente causale di una relativamente rara forma di leucemia a cellule T dell'adulto e di sindromi neurologiche). Umberto entrò subito a far parte del gruppo dei "retrovirologi umani", inizialmente non molto numeroso - cui anche io avevo aderito abbandonando i retrovirus murini - conquistando ben presto una posizione di primo piano nello studio dell'HTLV.

Furono anni di intenso ed entusiastico lavoro: molti giovani studiosi, rientrati dagli USA e da vari Paesi europei, dove avevano acquisito nuove competenze teoriche e pratiche, vennero reclutati insieme con i più validi gruppi di ricerca italiani nel Progetto Nazionale AIDS, adeguatamente finanziato dal Ministero della Salute e gestito dall'Istituto Superiore di Sanità sotto la direzione scientifica intelligente e rigorosa di Giovanni Battista Rossi. Umberto partecipava assiduamente alle riunioni periodiche, animatissime, nelle quali le diverse unità operative del Progetto riferivano i risultati conseguiti, grazie ai quali l'Italia in quegli anni si affermò tra i Paesi leader per la ricerca sull'AIDS.

Segui per Umberto la parentesi di Bruxelles. A metà degli anni '90 assunse un importante incarico presso il Research Directorate General della UE dove fu anche a capo della sezione Infectious Diseases, coordinando tra l'altro i progetti europei sull'AIDS. Ebbi quindi modo di incontrarlo più volte alla ben nota DG XII di Square de Meeus: sempre cordiale, interessato ai nostri studi, prodigo di consigli su come osservare attentamente le complesse normative europee in tema di finanziamenti. E non mancarono gli inviti a cena nel suo appartamento situato in un bell'edificio Liberty (dove la moglie Maria Rosa preparava gustosi piatti con reminiscenze francesi).

Rientrato in Italia, Umberto, che anni prima era stato chiamato alla cattedra di Biologia Molecolare presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Verona, riprese la sua attività di insegnamento e, a pieno ritmo, la ricerca sui retrovirus oncogeni. I nostri incontri divennero sempre più frequenti: Umberto, con i suoi più giovani colleghi - Claudio Casoli, Maria Grazia Romanelli, Donato Zipeto - iniziò una proficua collaborazione con il gruppo padovano di Vincenzo Ciminale e Donna D'Agostino. Il focus principale era costituito dallo studio delle caratteristiche dell'HTLV-2 e delle sue differenze molecolari e funzionali nei confronti dell'HTLV-1 (essenzialmente assente in Italia), di cui rappresenta una variante "benigna", con l'intento di chiarire l'assenza di oncogenicità osservata negli individui infettati, in generale tossicodipendenti o ex-tossicodipendenti. I risultati di questi studi sono stati oggetto di rilevanti pubblicazioni; Umberto e Vincenzo hanno continuato per anni a collaborare, curando recentemente anche l'edizione di un numero monografico di *Frontiers of Microbiology* dedicato ad HTLV-1 (3, 4).

L'indole cordiale ed entusiasta di Umberto si manifestava apertamente, spesso unita ad un sottile humor, nei "toast" più o meno formali che teneva durante gli eventi sociali a margine dei numerosi convegni ai quali, per comuni interessi scientifici, partecipavamo insieme (memorabile fu il brindisi per festeggiare il compleanno di Bob Gallo nell'ultimo meeting veneziano).

Nel 2006 Umberto ospitò a Verona la riunione annuale dell'HERN ("HTLV European Research Network") e nel 2010 e 2012 insieme organizzammo a Venezia, presso l'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, due simposi internazionali su "*Viruses, Genes and Cancer*" che i partecipanti ricordano ancora con molto piacere per gli interessanti contenuti scientifici e per l'amichevole, calda ospitalità (in aggiunta all'acqua alta veneziana).

Con Umberto ho anche condiviso l'avventura del GVN, il Global Virus Network ([www.gvn.org](http://www.gvn.org)), fondato a Washington nel 2011 da Bob Gallo, Bill Hall e Reinhardt Kurt. Bob volle che io ne fossi inizialmente il coordinatore della sezione italiana e così, con Umberto e gli amici Roberto Accolla, Franco e Luigi Buonaguro, Beppe Ippolito e Guido Poli, tutti armati di buona volontà ma sprovvisti di risorse operative, iniziammo a mettere in cantiere, e in parte a realizzare, iniziative che coinvolsero vecchi e giovani virologi italiani. Dopo tre anni, per fisiologico turnover, Umberto fu unanimemente designato alla guida del GVN-Italia e per altri tre anni, con maggiore efficacia, ha esplicato il suo ruolo di coordinamento sempre animato da entusiasmo e fiducia nel futuro (nonostante le difficoltà a reperire finanziamenti *ad hoc*).

Oltre che motivi di lavoro con Umberto ci incontravamo non di rado a Venezia: con Maria Rosa ed io con Anna Maria ci davamo appuntamento per visitare mostre di arte moderna e contemporanea di cui i coniugi Bertazzoni erano appassionati cultori, sempre aggiornati grazie agli input ricevuti da Giovanna, la loro figlia, grande esperta e direttrice di Christie's a Londra.

Rimpiango di non aver potuto godere più spesso della compagnia di Umberto e di non aver mai accettato i suoi inviti per uscite in bicicletta nell'Oltrepò pavese; soprattutto rimpiango di non essere riuscito a stargli vicino in questi ultimi mesi. Ricordo con commozione le brevi telefonate e l'affetto che percepivo nel suo rispondermi. Come ricercatore sono convinto che il suo lavoro continuerà a costituire la base essenziale per ulteriori sviluppi nello studio dei retrovirus umani. Personalmente, mi resta la consapevolezza di aver goduto di un privilegio avendolo avuto amico per tanti anni.

### **Vincenzo Ciminale (Padova):**

Con la scomparsa di Umberto ho perso un amico ed un prezioso collaboratore. Il primo incontro con lui risale al 1992, al mio ritorno in Italia insieme a Donna D'Agostino, dopo aver completato uno stage post-dottorale al National Cancer Institute di Frederick, nel Maryland. Avevamo contattato Umberto quale massimo esperto italiano di HTLV-2 in quanto ci accingevamo ad iniziare uno studio sull'espressione e caratterizzazione funzionali delle proteine accessorie di HTLV-1. In seguito, abbiamo sempre mantenuto ottimi rapporti con Umberto ed i suoi allievi Claudio Casoli e Maria Grazia Romanelli con cui abbiamo collaborato in progetti di ricerca che hanno portato alla pubblicazione di diversi lavori scientifici (4, 5). L'energia e l'entusiasmo di Umberto sono anche stati

determinanti nelle “campagne” di raccolta di fondi europei che hanno dato uno straordinario impulso allo sviluppo della virologia oncologica in Europa.

Nel corso degli anni si è stabilito un rapporto di stima reciproca ed amicizia che andava ben oltre gli interessi professionali e coinvolgeva la comune passione per lo sport e le attività “open air”. La squisita ospitalità di Umberto e Maria Rosa ci ha regalato memorabili giornate all’Isola d’Elba e pedalate nell’Oltrepò Pavese ... in cui lui faceva fatica a stargli dietro! Ciao Umberto, il tuo entusiasmo e la tua spontaneità mi mancheranno incredibilmente.

### **Donato Zipeto (Verona):**

Ho conosciuto Umberto nel lontano 1987 quando, da studente di Scienze Biologiche all’Università di Pavia, lo contattai per svolgere il tirocinio di tesi presso il suo laboratorio. Erano gli anni del virus HIV, causa dell’AIDS, e il laboratorio di Umberto fu tra i primi a Pavia ad occuparsi di questo nuovo e temibile virus. Purtroppo, in quel periodo il laboratorio di Umberto era già saturo e a malincuore non poté accogliermi nel suo gruppo. Ho comunque sempre mantenuto il contatto con Umberto e i ragazzi del suo gruppo, con i quali si era sviluppata una profonda amicizia e complicità, scambiandoci esperienze, protocolli, suggerimenti.

Quando nel 1993 partii per la California alla volta del *Center for AIDS Research* di Stanford, ci perdemmo di vista per qualche tempo. Riprendemmo i contatti alcuni anni dopo quando con la sua sempre grande disponibilità mi diede preziosissime dritte e suggerimenti che mi permisero di partecipare e vincere una borsa “Marie Curie” della Comunità Europea, grazie alla quale rientrai in Europa all’Istituto Pasteur di Parigi. Nel 2001 m’informò che, terminato il suo servizio a Bruxelles, sarebbe rientrato in servizio presso la sua cattedra di Biologia Molecolare all’Università di Verona per cui sarebbe stato bandito un concorso per ricercatore, invitandomi caldamente a partecipare.

Vinto il concorso, arrivò finalmente l’occasione di far parte del suo gruppo di ricerca dove apprezzai l’autonomia che Umberto lasciava ai suoi collaboratori, guidando “discretamente” progetti e pianificazione di esperimenti ed attività, così come lo scrupolo e le attenzioni nel validare gli esperimenti, la massima precisione nella scrittura dei lavori, nel controllo quasi maniacale anche dei minimi dettagli, prima di sottomettere un lavoro scientifico o un abstract ad un congresso. Fondamentale è stato il suo esempio e le sue dritte non solo nel campo della ricerca, ma anche nell’insegnamento, affidandomi nel tempo con grande fiducia la conduzione di alcune lezioni nel suo corso di Biologia Molecolare a medicina, in particolare sulle tematiche più recenti e in rapido sviluppo (5). Ricordo con piacere, potrà sembrare strano, anche le lunghe sessioni di esame, nelle quali mi ha insegnato ad accompagnare gli studenti nelle loro esposizioni, venendo loro incontro, senza mai alzare la voce o un gesto di stizza anche nei confronti di chi era palesemente impreparato, ma sempre con un atteggiamento di grande vicinanza, spingendoli a fare meglio. Ed ora che da oltre 10 anni ho preso il suo posto, ho mantenuto questo spirito e questa impostazione insegnatami da Umberto. Così come la tradizione, da lui iniziata e da me continuata ogni anno ricordando la sua figura, della “foto ricordo” di fine corso con tutti gli studenti, che li sorprende sempre ma alla quale partecipano con entusiasmo.

I ricordi sono tanti... i meeting scientifici all'Elba, i lunghi e interminabili viaggi a Baltimora per partecipare ai congressi annuali dell'IHV (Institute of Human Virology, fondato da Robert C. Gallo, amico personale di Umberto), le faticose giornate e le splendide serate a fine meeting che terminavano con il piacevolissimo intrattenimento musicale del collega e amico Luigi Buonaguro al pianoforte, le improvvise cene organizzate da Maria Rosa, e tanto, tanto altro...Umberto è stato una persona fondamentale per la mia professione e la mia vita, sicuramente la più importante. La sua mancanza lascia un grande, enorme vuoto.

### **Davide Zella (Baltimore, Maryland, USA):**

Ho conosciuto Umberto nel 1984, al CNR di Pavia, io giovane studente Universitario. Ricordo ancora la prima volta che ci siamo incontrati: la stretta di mano, il suo ufficio, la descrizione di quello che faceva nel laboratorio. Mi sono sentito subito a mio agio. Ho chiesto se avessi potuto fare l'internato con lui, e da quel momento è diventato il mio Maestro. All'inizio non sapevo fare praticamente nulla e lui mi ha letteralmente insegnato a eseguire il primo esperimento. La vita nel suo laboratorio era molto piacevole: imparavo e mi divertivo. Ricordo il tempo passato a discutere di scienza, e lui mi avrebbe guidato verso la Tesi. All'inizio era il Professore, poi mi ha detto di chiamarlo per nome ed è diventato "Umberto", un amico che nel tempo mi avrebbe dato consigli assumendo a tratti le sembianze di una figura paterna.

Con l'arrivo dell'AIDS, Umberto ha capito subito l'importanza di fare ricerca in quell'ambito. Sono ritornato nel suo laboratorio alla fine del servizio militare per un nuovo periodo di lavoro al Policlinico di Pavia dove ho maturato la decisione di andare all'estero. Anche in questa circostanza Umberto mi ha supportato al 100%: prima mi ha presentato a Robert Gallo a Firenze, poi mi ha scritto una lettera di referenza che mi ha permesso di vincere una borsa di studio per raggiungere il laboratorio di Gallo al National Cancer Institute di Bethesda, Maryland, nel 1992.

Anche durante il mio lungo periodo all'estero abbiamo mantenuto i contatti; all'inizio erano più frequenti e ogni anno ci siamo visti al meeting che Gallo organizzava a Bethesda. Poi ho seguito Bob Gallo nella fondazione del nuovo istituto a Baltimora (IHV, anagramma di HIV), e abbiamo continuato a vederci ogni anno al meeting dell'istituto. Il tempo scorreva veloce, gli impegni erano tanti, e durante i miei viaggi in Italia cercavo quando possibile di andare a casa sua a salutare lui e Maria Rosa. Il breve ma intenso periodo della Fondazione di Bob Gallo "Ricerca e Progresso" mi ha permesso di vederlo con una certa frequenza a Pavia ma soprattutto a Roma. Poi, terminata anche quell'opportunità, gli impegni hanno inevitabilmente diradato i contatti.

Umberto mi ha insegnato tanto, in laboratorio (6) e nella vita, e mi mancherà moltissimo. Adesso che non potrò più vederlo rimpiango di non aver partecipato alle cene che lui aveva organizzato con i suoi allievi, i progetti che avremmo potuto fare, le volte che non sono passato a salutarlo nei miei viaggi in Italia. Mi resta indelebile nella memoria il ricordo della sua voce, del suo sorriso e dei bei tempi passati assieme.

## **Guido Poli (Milano):**

Il mio primo ricordo personale di Umberto è legato agli anni di Bruxelles coincidenti col mio rientro in Italia, assieme ad Elisa, dopo 7 anni vissuti ai NIH nel laboratorio guidato da Tony Fauci. Tuttavia, subito dopo il suo rientro all'università di Verona, scaturì un rapporto di collaborazione e amicizia largamente mediato da Claudio Casoli, tecnico-ricercatore a tutto tondo che abbiamo ricordato alcuni mesi fa sia nel sito dell'Associazione che in Scienza in Rete (<https://www.scienzainrete.it/articolo/memoria-di-scientziato-atipico/guido-poli/2020-01-04>). L'incrocio dei nostri interessi scientifici fu basato sulla co-infezione da HIV-1 e HTLV-2 (il "cugino" apparentemente innocuo del primo retrovirus umano patogenico, HTLV-1, che, in Italia non è mai circolato nella popolazione). I pazienti co-infettati con HIV-1 e HTLV-2 erano prevalentemente tossicodipendenti o ex-tossicodipendenti, concentrati per esempio nella comunità di S. Patrignano che già collaborava con Claudio e Umberto. La "terza gamba" della nostra collaborazione scientifica fu la scoperta nel 1995-1996 del ruolo fondamentale delle chemochine leganti CCR5 (e in misura minore di CXCR4), recettore fondamentale per l'ingresso di HIV-1 nelle cellule bersaglio. Non a caso, lo studio di Paolo Lusso e Robert C. Gallo del dicembre 1995 (7) si basava sulla produzione di queste chemochine da parte di linfociti T immortalati da HTLV-1 o HTLV-2. Dimostrammo quindi assieme a Umberto, Claudio e ai loro collaboratori che i pazienti co-infettati con HTLV-2 ed HIV-1 avevano spesso le caratteristiche di "Long-Term Non-Progressors", ovvero avevano una predisposizione naturale a controllare per molti anni la progressione di malattia da HIV-1, grazie alla iperproduzione di una chemochina particolarmente potente, come ricordato in dettaglio nell'articolo dedicato a Claudio Casoli (8).

Il rapporto con Umberto continuò a livello personale soprattutto nel contesto del GVN, fondato da Bob Gallo nel 2011, e di cui Umberto fu il secondo coordinatore nazionale dopo Gino Chieco-Bianchi. Il suo entusiasmo ed energia, nonostante il progetto ambizioso stentasse a decollare, fu un collante per tutti noi. Anche ricoverato al San Raffaele per un intervento chirurgico meno di un anno fa, tra le altre cose, volle parlarmi delle sue idee su come andare avanti col GVN. I primi sintomi della malattia lo colsero in mare aperto al largo dell'Elba, dove Umberto era solito nuotare per centinaia di metri: noi lo ricorderemo sempre così, in mare aperto verso un futuro migliore. Ciao Umberto, ci mancherai, ma noi non ti dimenticheremo.

## **Referenze**

1. Bertazzoni U, Stefanini M, Noy GP, Giulotto E, Nuzzo F, Falaschi A, et al. Variations of DNA polymerase-alpha and -beta during prolonged stimulation of human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(3):785-9.
2. Bertazzoni U, Brusamolino E, Isernia P, Scovassi AI, Torsello S, Lazzarino M, et al. Prognostic significance of terminal transferase and adenosine deaminase in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1982;60(3):685-92.
3. Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, et al. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. *Antiviral Res.* 2017;137:41-8.
4. Bertazzoni U, Ciminale V, Romanelli MG. Editorial: Molecular Pathology of HTLV-1. *Front Microbiol.* 2018;9:3069.

5. Fochi S, Ciminale V, Trabetti E, Bertazzoni U, D'Agostino DM, Zipeto D, et al. NF-kappaB and MicroRNA Deregulation Mediated by HTLV-1 Tax and HBZ. *Pathogens*. 2019;8(4).
6. Zella D, Mori L, Sala M, Ferrante P, Casoli C, Magnani G, et al. HTLV-II infection in Italian drug abusers. *Lancet*. 1990;336(8714):575-6.
7. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science*. 1995;270(5243):1811-5.
8. Pilotti E, Elviri L, Vicenzi E, Bertazzoni U, Re MC, Allibardi S, et al. Postgenomic up-regulation of CCL3L1 expression in HTLV-2-infected persons curtails HIV-1 replication. *Blood*. 2007;109(5):1850-6.

### **Maria Grazia Romanelli (Verona):**

Il mio incontro con Umberto è avvenuto a Verona, nei primi anni dal suo arrivo a Verona come ordinario di Biologia molecolare e io ricercatrice tornata da poco dall'Università di Chicago. Mi occupavo in quegli anni di aspetti molecolari della replicazione dei virus erpetici e proposi ad Umberto di collaborare con il suo gruppo per continuare gli studi su modelli virali. Questo fu l'inizio di una collaborazione che negli anni si è consolidata e che mi ha avvicinata e appassionata alla ricerca su HTLV. E' durante quegli anni che Umberto mi ha fatto conoscere i suoi amici e collaboratori in riunioni e congressi, soprattutto durante i convegni HERN a cui partecipavo con il gruppo dei suoi giovani dottorandi. Sempre a Verona, con Umberto realizzammo l'apertura di un nuovo laboratorio interamente dedicato allo studio di HTLV in cui ad oggi proseguono le ricerche che avevamo programmato fino a pochi mesi dalla sua scomparsa, sull'interazione dei regolatori virali con i fattori delle vie di segnalazione cellulare. Mi mancherà il suo entusiasmo, il suo incoraggiamento a proseguire i nostri studi, malgrado le difficoltà, con il suo inscalfibile ottimismo. Per me è stato un maestro nel rigore scientifico, nella comunicazione appassionata della scienza, nella scrittura attendibile dei progetti di ricerca. Ricorderò le ore che trascorrevano veloci davanti al suo computer discutendo dei risultati degli esperimenti, fino ad accorgersi che era passata da tempo l'ora di cena. Dottorandi e postdoc del laboratorio erano sempre coinvolti nelle sue riunioni, momenti in cui Umberto dava a ciascuno riconoscimenti ed insegnamenti, non mancando di introdurre aneddoti della sua vita e degli incontri con i protagonisti dello studio dei retrovirus. Rimarrà per me un maestro di tenacia e passione, dall'immane sorriso e volontà di conoscere. Cercherò di mantenere vivi i suoi insegnamenti proseguendo la sua ricerca con infinita riconoscenza.