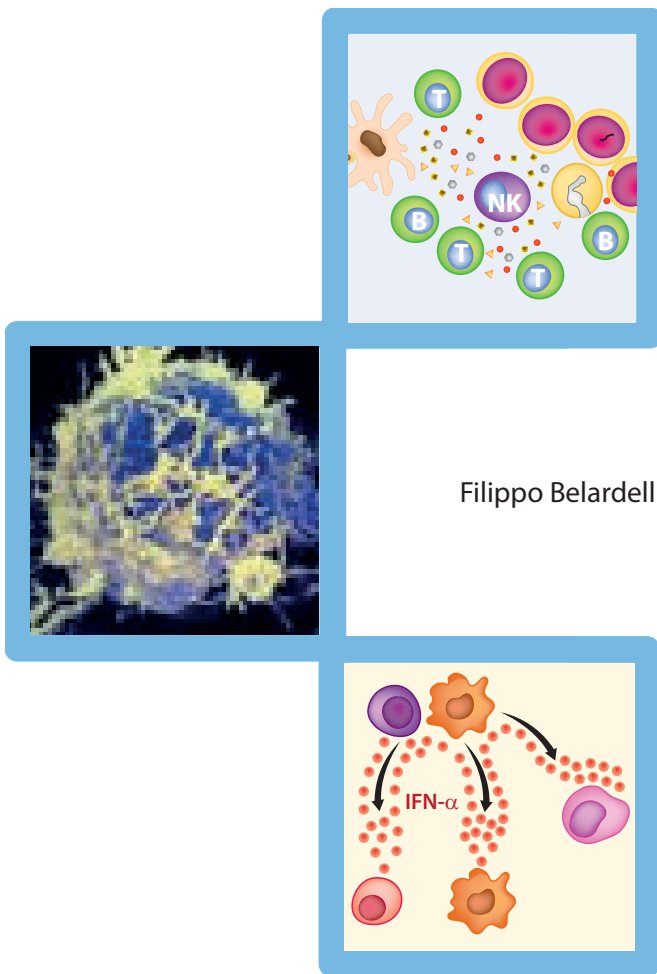


Sulle tracce degli interferoni: una vita nella ricerca





Istituto Superiore di Sanità

Sulle tracce degli interferoni: una vita nella ricerca

Filippo Belardelli

affiliazione, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**I beni storico-scientifici
dell'Istituto Superiore di Sanità**

Quaderno 13

Istituto Superiore di Sanità

Sulle tracce degli interferoni: una vita nella ricerca.

Filippo Belardelli

2017, ix, 81 p. (I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità, 13)

Questo volume contiene i ricordi e le riflessioni dell'autore in 40 anni di lavoro all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dedicati alle ricerche sugli interferoni (IFN), dalle prime fasi di caratterizzazione all'identificazione di nuove attività e modalità di uso clinico. La ricerca sugli IFN ha portato importanti conoscenze e applicazioni in molteplici aree, inclusa l'immunoterapia dei tumori che oggi registra un particolare interesse per lo sviluppo di nuovi farmaci e protocolli terapeutici. Vengono, inoltre, descritte le esperienze nelle attività di direzione di dipartimento e coordinamento di progetti nazionali e internazionali, che hanno convisuto nell'ultimo decennio con la passione continua per la ricerca sugli IFN. La parte finale contiene riflessioni e interrogativi sul significato della ricerca, con l'intenzione di lasciare un messaggio alla nuova generazione di giovani ricercatori che operano in un grande istituto di ricerca per la sanità pubblica, quale l'ISS.

Filippo Belardelli

On the traces of interferons: a life devoted to science.

2017, ix, 81 p. (I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità, 13)

This volume contains the author's memories and remarks covering 40 years of work at the Italian National Institute of Health dedicated at the research on interferons (IFN), from the early phases of their characterization to the identification of new activities and modalities of clinical use. The IFN research has led to important knowledge and applications in multiple areas, including cancer immunotherapy, which is currently regarded with a special interest for the development of new drugs and therapeutic protocols. The experience as director of department and coordinator of national and international projects, which cohabited with the continuous passion for IFN research over the last decade, is also described. The last part contains personal remarks on the significance of the research, with the intention of leaving a message to the new generation of young researchers working in an important research institute for public health, such as the ISS.

Comitato redazionale: Enrico Alleva, Cecilia Bedetti, Giorgio Bignami, Paola De Castro, Gianfranco Donelli, Federica Napolitani (coordinatrice) (Istituto Superiore di Sanità).

Redazione: Giovanna Morini e Laura Radiciotti, Istituto Superiore di Sanità.

Le illustrazioni sono state elaborate da Cosimo Marino Curianò.

Progetto grafico della copertina: Giacomo Toth, Istituto Superiore di Sanità.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

È vietata la riproduzione non autorizzata delle immagini contenute in questo volume.

ISBN 9788897498063

© Istituto Superiore di Sanità, 2017

V.le Regina Elena 299, 00161 Roma

*Nessun uomo è un'isola,
intero in se stesso.
Ogni uomo è un pezzo di Continente,
una parte della Terra.
Se una Zolla viene portata via dall'onda del Mare,
la Terra ne è diminuita,
come se un Promontorio fosse stato al suo posto,
o una Magione amica o la tua stessa casa.
Ogni morte d'uomo mi diminuisce,
perché io partecipo all'Umanità.
E così non mandare mai a chiedere per chi suona la campana:
essa suona per te!*

(John Donne 1572-1631, poeta inglese del XVII secolo)

INDICE

| | |
|--|-----|
| <i>Premessa</i> | iii |
| <i>Prefazione</i> | vii |
| L'incontro con la biologia e la ricerca | 1 |
| L'esperienza con Giovanni Battista Rossi: le prime ricerche sugli IFN e l'eritroleucemia di Friend | 4 |
| Il concorso a ricercatore per il Settore Colture di Cellule del Servizio Biologico dell'ISS: l'incontro con il Prof. Francesco Pocchiari e il primo gruppo di ricerca indipendente all'ISS | 10 |
| L'incontro con Ion Gresser. Villejuif, Parigi, 1980-1981 | 13 |
| Il dilemma sui meccanismi d'azione antitumorale degli IFN | 18 |
| Il rientro in Istituto | 20 |
| La scoperta del ruolo di IFN fisiologici nel controllo della replicazione di virus e della crescita di tumori | 24 |
| Gli anni 1984-94: le ricerche in ISS sulle citochine, la chiamata alla ricerca sull'AIDS e il momento della "terapia genica con IFN- α " | 28 |
| La morte di Giovanni e una "parentesi americana" | 36 |
| Gli anni 1996-2006 all'ISS: le ricerche sull'IFN, la regolazione della risposta immune e lo sviluppo di iniziative nel campo dell'immunoterapia sperimentale clinica | 42 |
| Gli incarichi di Direttore di Dipartimento (2006-16): la divaricazione tra l'impegno diretto per la ricerca, per gli altri e per il Paese..... | 59 |
| Le nuove frontiere dell'oncoimmunologia e gli interferoni: vecchie molecole per nuovi usi clinici? | 65 |
| Il momento di lasciare: bilanci, dubbi e riflessioni | 70 |
| Riferimenti bibliografici | 78 |

PREMESSA

In quest'ultimo decennio si sono registrati enormi progressi nel campo della ricerca che aprono nuove sfide per rendere lo sviluppo delle conoscenze e delle tecnologie concretamente funzionali ad interventi sempre più mirati a prevenire e curare le malattie a più alto impatto socio-economico e a tutelare la salute pubblica. In particolare, con i recenti progressi della genomica, la ricerca biomedica ha visto delinearsi di una nuova era: quella della cosiddetta medicina personalizzata o di precisione, che mira ad individuare il “giusto trattamento” per il “giusto paziente” al “tempo giusto” di insorgenza della malattia. Tuttavia, molte sono ancora le criticità da affrontare per raggiungere questi obiettivi su larga scala in modo compatibile con la sostenibilità dei nostri sistemi sanitari nazionali, nel quadro dei cambiamenti demografici in atto nel contesto nazionale, europeo e internazionale. Viviamo oggi preoccupazioni crescenti dovute ad una crisi economica e sociale che trascende i confini nazionali, acquistando sempre più dimensioni globali, non solo nei Paesi cosiddetti sviluppati, ma anche per quelli del Sud del mondo dove la fame, le tensioni sociali, di razza e religione e le continue minacce di guerra rappresentano lo scenario quotidiano. La ricerca ed i progressi della scienza e delle tecnologie sono i veri strumenti fondamentali per aprire nuove strade idonee per raggiungere pienamente gli obiettivi di salute pubblica, sostenibilità e giustizia sociale.

La storia ci insegna che lo sviluppo delle conoscenze scientifiche con maggiore impatto per la salute è sempre un percorso lungo, caratterizzato da molte fasi di faticosa ricerca e intuizioni, da grande tenacia e perseveranza, frutto spesso di generazioni di ricercatori.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), proprio per la sua tradizione e missione, ha visto nascere e svilupparsi molteplici progetti di ricerca che hanno avuto grande impatto scientifico e socio-sanitario. E non mi riferisco, ovviamente, solo ai temi di ricerca che hanno avuto il grande contributo di Premi Nobel, quali Daniel Bovet, Ernst B. Chain e Rita Levi-Montalcini, che l'Istituto ha avuto il privilegio di ospitare, ma anche a molteplici progetti iniziati e portati avanti da tanti giovani e meno giovani ricercatori dell'ISS, che con il loro quo-

tidiano lavoro hanno aperto nuovi e importanti filoni, raggiungendo risultati rilevanti per il progresso scientifico, con spesso forti ricadute medico-sanitarie, fornendo quindi prestigio al nostro ente.

È, quindi, per me un particolare piacere introdurre brevemente questo volume, che contiene i ricordi e le riflessioni di Filippo Bellardelli, già Direttore del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare del nostro Istituto, che racconta la nascita e lo sviluppo della ricerca sugli interferoni (IFN) in un percorso di circa 40 anni di lavoro presso l'ISS.

Vengono ricordati i primi periodi di una ricerca di base su queste citochine condotta presso l'allora Laboratorio di Malattie BATTERICHE e VIRALI negli anni '70, dalle prime e ancora incerte fasi di caratterizzazione e purificazione all'identificazione di nuove attività e modalità di uso clinico. È indubbio oggi che la ricerca sugli IFN ha portato negli anni a importanti avanzamenti nel campo di molte discipline, dalla microbiologia alla biologia cellulare e molecolare, dall'immunologia alla patologia generale, come anche ad importanti applicazioni cliniche in molteplici aree, inclusa quella dell'immunoterapia dei tumori, che oggi vive un momento di particolare interesse e attenzione per lo sviluppo di nuovi farmaci e protocolli terapeutici di potenziale grande impatto nella pratica oncologica.

Il testo testimonia, insieme alla passione personale dell'autore per la ricerca sugli IFN, le varie, complesse e spesso difficili fasi di avanzamento delle conoscenze nel settore delle citochine, riportando ricordi personali e riferimenti a molti colleghi che hanno operato nel nostro Istituto.

Dalla lettura emerge anche la tensione e gli sforzi continui dell'autore a rendere i risultati di una ricerca di base trasferibili in ambito clinico. Vengono, inoltre, descritte le esperienze nelle attività di direzione di dipartimento e coordinamento di progetti nazionali e internazionali, che hanno convissuto nell'ultimo decennio con la passione continua per la ricerca sugli IFN.

La parte finale contiene riflessioni, interrogativi e stimolanti citazioni sul significato stesso della ricerca che, partendo dall'esperienza personale dell'autore, pongono problemi generali di grande attualità nello scenario delle sfide odierne per rendere lo sviluppo della ricerca stessa e delle più emergenti tecnologie pienamente funzionale a garantire il necessario impatto sulla salute pubblica.

Infine, credo che questo volume, che si snoda come il semplice racconto di “una vita nella ricerca” con riflessioni elaborate nel delicato momento del passaggio dell’autore dalle responsabilità di ricerca e direzione di dipartimento verso il pensionamento, possa rappresentare una lettura stimolante per molti colleghi dell’ISS, per cementare ancora di più quel senso di appartenenza che traspare nel testo e che rappresenta una leva importante per il rilancio dell’ISS. In modo particolare, la lettura può essere di particolare utilità per gli studenti e per i giovani ricercatori, come stimolo alla passione per la ricerca e per meglio comprendere come possa svilupparsi questo percorso in un mondo in cambiamento, con le tensioni, i dubbi e le riflessioni generate in questo cammino.

La pubblicazione di questo volume intende quindi lasciare una testimonianza su come era e si è sviluppata una ricerca sostanzialmente di base in ISS e soprattutto un messaggio sul significato stesso della ricerca per la nuova generazione di giovani ricercatori che operano in un grande istituto di ricerca per la sanità pubblica, quale il nostro Istituto.

Walter Ricciardi
Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità

PREFAZIONE

Ho deciso di scrivere quanto segue dopo una conversazione telefonica con Ion Gresser, nella quale ci scambiavamo i consueti auguri per l'anno nuovo. Lo informavo che nel giro di sette mesi avrei dovuto lasciare l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per raggiunti limiti di età.

Con Ion, mio mentore per la ricerca sugli interferoni durante il giovanile periodo di lavoro a Villejuif in Francia, avevo condiviso progetti di ricerca e amicizie per circa 35 anni. Con la sua affettuosa e consueta curiosità, Ion mi chiedeva degli ultimi aggiornamenti sulla ricerca in istituto e del mio possibile futuro dopo il pensionamento. A seguito delle mie ancor vaghe risposte, mi suggeriva di scrivere un libro sugli interferoni, passione di ricerca delle nostre vite, seppur diverse. Nei giorni seguenti, non sentendo al momento lo stimolo alla scrittura di un libro tutto scientifico sugli interferoni, mi sono trovato, approfittando di qualche momento di distacco dalla routine del lavoro, a scrivere di getto alcuni primi appunti su come era nata e si era sviluppata, negli anni, la mia passione per la ricerca sugli interferoni all'ISS.

Verso la metà degli anni '70, quando iniziai l'avventura della ricerca sugli interferoni nel laboratorio di Giovanni Battista Rossi presso l'Istituto, eravamo un piccolo gruppo di giovani ricercatori visionari, marginali per la comunità scientifica della microbiologia nazionale. Sembravamo i "giganti prigionieri" nel mito della caverna di Platone, che inseguivano ombre in movimento con l'assunzione di conoscere l'essenza delle cose. Inseguivamo fenomeni ed effetti nuovi, i cui meccanismi sottostanti rimanevano totalmente ignoti. Non eravamo neppure sicuri di quello che vedevamo con i nostri occhi guardando le cellule al microscopio, dal momento che gli interferoni usati in quel periodo contenevano contaminanti, che potevano fare ombra o mimare gli effetti biologici. Ricordo alcune revisioni critiche dei primi lavori inviati con Giovanni per la pubblicazione su riviste internazionali, in cui si affermava che gli interferoni erano "frutto della nostra fantasia" o che non esistevano effetti biologici diversi da quelli antivirali scoperti nel 1957 da Isaacs e

Lindeman.

Oggi si parla molto (in questi ultimi anni io stesso ne sono stato accanito promotore in istituto) di ricerca biomedica traslazionale, che in fondo esprime l'umana tensione ad assicurare il concreto trasferimento delle conoscenze scientifiche in risultati tangibili per la salute. Tuttavia, l'anima della ricerca, sia che venga svolta in contesti universitari o in istituti di sanità pubblica, rimane sostanzialmente lo studio dell'ignoto, che pone domande continue, richiede immaginazione, rischi e ostinate fatiche, portando a inseguire spesso ombre e fenomeni di incerto valore. La nostra prima ricerca in Istituto era una ricerca di base, da alcuni ritenuta estranea alla missione di un Istituto di sanità. Lavoravamo su ombre, fantasmi, sostanze il cui possibile impatto sull'uomo era ancora molto incerto. In questi quaranta anni, gli interferoni sono diventati non solo farmaci biologici di importante uso clinico, ma anche strumenti per un avanzamento sostanziale delle conoscenze in immunologia, biologia cellulare e microbiologia, e la storia non è ancora finita.

Mi sono reso conto che, nel prendere forma questo testo, pensato all'inizio per essere solo strumento personale per fissare ricordi per amici e colleghi vicini, poteva avere un significato anche per altri: quello di raccontare una storia su come una giovanile passione per la ricerca su un argomento specifico, e persino controverso, possa trasformarsi in un percorso di vita nella ricerca stessa, che di continuo pone nuove domande, sfide e tensioni, nella speranza di rendere i risultati utili agli altri. È una testimonianza per non dimenticare come era e come si è sviluppata una ricerca di base in un istituto di sanità pubblica, quale l'ISS, diventando con il tempo ricerca traslazionale e clinica. Può essere una lettura per gli studenti e per i giovani ricercatori, che possa essere di stimolo alla passione per la ricerca anche in giorni in cui le prospettive di lavoro e di carriera sono cambiate e diventate più difficili e incerte. Forse può rappresentare una lettura in grado di incuriosire anche i non addetti ai lavori per comprendere come possa svilupparsi un percorso di vita in ambito scientifico con le tensioni, con i dubbi e con le riflessioni generate in questo cammino.

In molte parti di questo "racconto" appaiono nomi di ricercatori, amici e colleghi, che sono stati parte importante del mio per-

corso, ma anche alcuni ricordi personali che hanno, comunque, fatto parte importante della mia storia. Il testo contiene alcune note che intendono chiarire in modo minimale alcuni punti storici o scientifici, toccati solo rapidamente per non interrompere il flusso del racconto così come esso, in pochi giorni, è nato. Può essere quindi letto a due livelli.

Il primo, con esclusione di note, può rimanere più accessibile a un lettore non interessato ai dettagli scientifici o storici-aneddottici, che possa semplicemente essere attratto su come può evolvere una vita per la ricerca inseguendo nel tempo lo stesso problema.

Il secondo livello permette, attraverso le note, una spiegazione sintetica di alcune affermazioni scientifiche, con eventuali aneddoti, dettagli o foto. Non intende in alcun caso essere una trattazione scientifica esauriente dei molti argomenti discussi, volendo rimanere semplicemente il racconto di una vita nella ricerca, con riflessioni personali sul significato della ricerca biomedica nel nostro Paese e i suoi cambiamenti negli anni.

Filippo Belardelli
Direttore del Dipartimento di Ematologia,
Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità

Roma, 20 giugno 2016

L'INCONTRO CON LA BIOLOGIA E LA RICERCA

Conseguito il diploma di maturità al liceo ginnasio Virgilio di Roma, avevo iniziato il primo anno alla Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi Sapienza di Roma. Superati gli esami del primo anno, sotto la pressione di trovare un lavoro concomitante al periodo degli studi universitari, chiesi il passaggio al secondo anno del corso di laurea in Scienze Biologiche, corso che non richiedeva tempi molto lunghi o frequenze eccessive. Agli inizi degli anni '70, incominciai a preparare la mia tesi di laurea in Scienze Biologiche su un argomento di storia e filosofia della scienza.

Non avevo la possibilità di frequentare laboratori di ricerca tanto da impegnarmi per un tesi sperimentale, perché me lo impediva il mio lavoro di impiegato presso il Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale, iniziato da quando avevo poco più di 18 anni. Da non molto tempo ero uscito, in modo alquanto travagliato, da un'esperienza di partecipazione attiva a uno dei gruppi di sinistra nati dopo le prime fasi del movimento studentesco del 1968, un'esperienza che mi aveva decisamente coinvolto e segnato durante gli anni di liceo al Virgilio.

Lo studio della biologia mi appassionava perché mi apriva un mondo nuovo, al di fuori di ideologie troppo astratte, rivelatesi spesso prive di coerenza, un mondo nuovo costituito di fatti e metodi concreti che inducevano a conoscere l'universo microscopico di una cellula, le basi molecolari degli organismi viventi, il rapporto geni-ambiente alla base del comportamento umano. Significava anche, in qualche modo, cercare di capire come siamo, la biologia del nostro essere, anche per comprendere meglio se stessi e cercare di ripartire.

Al Ministero del Lavoro ero l'impiegato più giovane, assunto (ancora non so per quale ragione o caso) dopo un concorso al Palazzetto dello Sport all'EUR al quale avevano già partecipato più di mille concorrenti, e per il quale avevo studiato di sera qualche testo di diritto amministrativo e del lavoro. Al Ministero, mi venne subito affidato l'incarico di preparare i contratti di locazione per gli Uffici di Collocamento, un lavoro nella sostanza ripetitivo al quale

mi dedicai con un zelo tale da rendermi subito quasi un marziano rispetto agli standard, guardato con sospetto dai miei colleghi di stanza. Ricordo che, dopo aver smaltito un cospicuo arretrato di pratiche in un tempo considerato da miei superiori sorprendente, ricevetti un richiamo dal Direttore dell'ufficio a ridurre il mio ritmo di pratiche giornaliere per non mettere in imbarazzo i colleghi. Imparai ben presto, quindi, che parte del mio tempo in ufficio doveva essere utilizzato in altro modo e, dopo una breve e poco convinta parentesi di impegno sindacale, decisi di dedicare parte del mio orario di ufficio alle letture, che includevano ormai la biologia e la filosofia della scienza, e non più testi di storia, sociologia e politica, che ancora riempivano il mio appartamento in via Aurelia, dove mi ero da poco trasferito. La storia e la filosofia mi avevano sempre affascinato sin dai tempi del liceo, dove il mio coinvolgimento nei movimenti studenteschi mi aveva portato a privilegiare queste materie, anche per lo stimolo di una professoressa indimenticabile, in grado di lasciare traccia nella vita di un ragazzo. Alternando orari di lavoro, corse fugaci per seguire, ove possibile, alcune lezioni di chimica o fisica all'Università, mischiavo letture di libri quali *Il caso e la necessità* di Jacques Monod, *La logica del vivente* di François Jacob, e saggi sul Charles Darwin e Jean-Baptiste Lamarck, con testi di filosofia della scienza di autori quali Karl Popper e, in particolare, Lucio Colletti, che presentava una rivisitazione dei rapporti tra il pensiero filosofico di Kant, Hegel e Marx, con una critica al materialismo dialettico e alla degenerazione ideologia dello stalinismo.

Per la tesi contattai il Prof. Vittorio Somenzi della cattedra di Filosofia di Scienze, con il quale avevo dato alcuni esami negli anni precedenti. Mi propose una tesi sul "Caso Lysenko e il materialismo dialettico", che per un paio di anni mi portò a consultare una vasta mole di documentazione in varie lingue, compreso il russo, che appresi in lezioni serali presso l'Associazione Italia-Russia. Dissertazioni sulle relazioni tra ideologia e scienza ben si inserivano nel lavoro di ricostruzione delle teorie biologiche di Trofim Denisovič Lysenko nel contesto storico dello stalinismo. Ebbi la fortuna di conoscere il Prof. Giuseppe Montalenti, uno dei più illustri genetisti di quegli anni, che seguì con interesse e attenzione i lavori della mia tesi come contro-relatore, al punto da incoraggiarmi successivamente e aprirmi la strada alla pubblicazione di un

lungo estratto della tesi stessa sulla rivista *Scientia*, a quel tempo considerata prestigiosa¹.

Ricordo il carisma e la severità apparente e bonaria di Montalenti durante i nostri brevi colloqui, e soprattutto il commento formale alla fine della sessione di discussione della mia tesi di laurea, con il quale lanciava per me il messaggio e l'augurio di un mio passo successivo per abbracciare direttamente, con il lavoro di laboratorio, la ricerca biologica. Il messaggio fu recepito.

Pochi mesi dopo, lascio, con l'incredulità di alcuni amici e colleghi, il mio posto fisso presso il Ministero del Lavoro e iniziavo nell'autunno del 1975 un incerto futuro di lavoro presso il laboratorio di Virologia dell'ISS, sotto la supervisione di Giovanni Battista Rossi.

Giovanni, a quel tempo, era un ricercatore ospite presso l'ISS, da poco rientrato dagli Stati Uniti dopo anni di lavoro di ricerca sui virus oncogeni. Lavorare, inizialmente senza alcuna garanzia, retribuzione, con Giovanni era un salto nel buio, non conoscendo né le mie potenziali attitudini a maneggiare provette o altri oggetti di laboratorio a me estranei, né la possibilità concreta di vincere borse di studio, condizione necessaria a mantenere una mia indipendenza economica dai genitori, ormai acquisita con la mia uscita da casa all'età di circa 18 anni.

¹L'articolo riscosse un interesse che non avevo immaginato. T.D. Lysenko era stato un agronomo sovietico che nel periodo dello stalinismo aveva sviluppato alcune teorie biologiche che portarono al rifiuto della genetica mendeliana e delle conoscenze emergenti dal concomitante progresso delle ricerche biologiche degli anni '30-'40 sulla base delle ideologie dominanti in quegli anni in Unione Sovietica. Il fenomeno fu chiamato il "Caso Lysenko" e guardato con giusto sdegno dal mondo occidentale come una degenerazione delle relazioni tra scienza e ideologia. Furono scarsi, tuttavia, i tentativi di spiegarne le origini nel contesto storico-filosofico di quel periodo. Grazie alla mediazione di G. Montalenti, avevo avuto la possibilità di consultare gli interventi di N.I. Vavilov e T.D. Lysenko alla Conferenza sulla genetica e sulla selezione tenuta a Mosca nel 1939 e altri testi preziosi in lingua inglese e russa sul "lysenkoismo", che mi avevano permesso di elaborare analisi storico-scientifiche e filosofiche che ben inquadravano il "Caso Lysenko" e lo sviluppo delle teorie biologiche in Unione Sovietica nel periodo stalinista e post-stalinista. Di recente nei miei archivi ho trovato una copia dell'estratto dell'articolo, sopravvissuta ai miei numerosi traslochi e, dopo un'esitante rilettura, ho trovato il testo ancora insolitamente attuale. Un paio di anni dopo aver conseguito la laurea, continuai a coltivare un interesse, parallelo a quello nuovo emergente nel campo della ricerca, verso la filosofia e la storia della scienza, partecipando ad alcuni convegni anche come relatore, quale quello organizzato dall'Istituto Gramsci nell'ottobre del 1975, i cui atti furono pubblicati in un volume intitolato *La scienza della vita*, curato da B. Fantini. Negli anni 1975-77, instaurai contatti con B. Fantini, F. Graziosi e alcuni biologi o filosofi della scienza interessati alle relazioni tra biologia, genetica, filosofia e ideologia nel periodo dello stalinismo e del post-stalinismo nell'Unione Sovietica, sempre incoraggiato e presentato dal Prof. G. Montalenti.

L'esperienza con Giovanni Battista Rossi: le prime ricerche sugli IFN e l'eritroleucemia di Friend

Giovanni aveva una personalità vulcanica, che affascinava i giovani che lavoravano con lui nella Sezione di Virologia del Laboratorio di Malattie Batteriche e Virali, diretto dal Prof. Italo Archetti. Quest'ultimo (1913-1998) è stato uno dei virologi più autorevoli a livello internazionale nell'isolamento e nella caratterizzazione di virus dell'influenza e della poliomielite e nella standardizzazione e nel controllo dei rispettivi vaccini. A partire dai primi anni '70, Archetti aveva promosso, co-adiuvato da pochi ricercatori del suo laboratorio quali Paola Verani, l'inserimento in ISS come ospite di Giovanni Battista Rossi, comprendendo con particolare lungimiranza il valore aggiunto che potevano avere per la virologia e la biologia cellulare, in generale, le ricerche sui virus oncogeni, che in quegli anni diventarono protagonisti nell'arena scientifica per comprendere i meccanismi molecolari della trasformazione neoplastica e del controllo del ciclo cellulare.

Per me, con nessuna esperienza pratica, ambientarmi a lavorare in quel piccolo gruppo non fu facile. Giovanni aveva un incarico di insegnamento all'Università di Camerino ed era collega di mia zia Livia, alla quale rimango debitore per avermi dato l'opportunità di conoscere, in un momento giovanile difficile, una persona che tanto ha influito negli anni seguenti della mia vita. Giovanni non poteva garantire una presenza regolare in ISS. Il laboratorio era gestito da Giampietro Matarese, un borsista senior che mi insegnò molto nel mio primo anno di lavoro in ISS. Non esistevano orari per noi. Durante i lunghi pomeriggi, gli immensi spazi del Laboratorio di Virologia erano deserti, a nostra completa disposizione per rimediare pipette, piastre e beute per fare qualsiasi esperimento immaginato o commissionato per telefono da Giovanni. Solo l'arcigno e paterno Archetti rimaneva fino a tardi e vegliava su di noi, con bonari rimproveri sul numero eccessivo di fotocopie fatte, di pipette usate o su una luce lasciata accesa.

Giovanni spesso arrivava di sera da Camerino, con un nuovo esperimento da proporre e da iniziare al momento. Ricordo molte sere trascorse insieme, passate a lavare provette e a preparare i vetrini che egli leggeva al microscopio, prima di dar vita al nuovo esperimento. Si studiava l'effetto di varie sostanze sulla crescita e il differenziamento di cellule leucemiche di topo, trasformate da un retrovirus (il virus di Friend). Giovanni, a New York, aveva svolto ricerche su questo mo-

dello nel laboratorio di Charlotte Friend, colei che verso la fine degli anni '50 aveva isolato e caratterizzato il virus responsabile dell'eritroleucemia murina².

Il progetto di ricerca principale riguardava lo studio in questo modello *in vitro* (cellule eritroleucemiche di Friend) degli effetti sulla crescita cellulare e sul differenziamento eritroide degli interferoni (IFN), sostanze ad attività antivirale prodotte dalle cellule in risposta a virus, originariamente scoperte nel 1957 da Alick Isaacs e Jean Lindmann (Figura 1 A e B). Alick Isaacs e Jean Lindenmann, a seguito di una

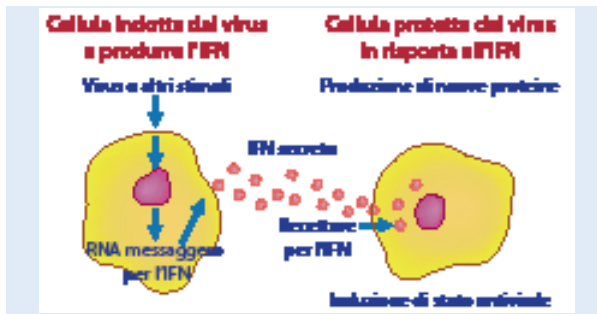


Figura 1 A - Modalità principali di induzione dell'interferone da parte di un virus e della sua azione antivirale

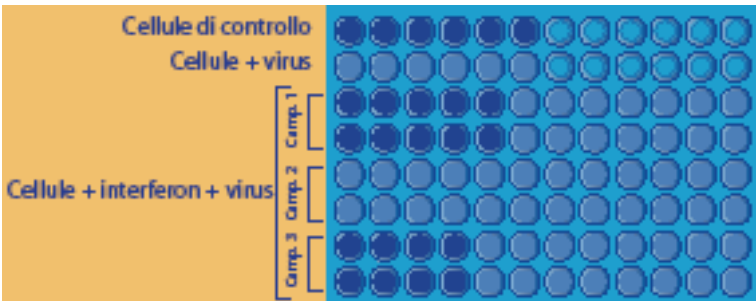


Figura 1B - Titolazione di IFN mediante l'inibizione dell'effetto citopatico indotto dal virus della stomatite vescicolare (VSV). Saggio eseguito nel 1980 all'ISS

²Nel 1956 C. Friend (1921-1987) presentò i primi dati sulle proprietà di un virus oncogeno che induceva eritroleucemia nel topo (chiamato poi virus di Friend), caratterizzando linee di cellule eritroleucemiche ed agenti ad attività antiproliferativa e differenziativa. Verso la fine degli anni '60, G.B. Rossi svolse ricerche fondamentali nel laboratorio di C. Friend a New York utilizzando il modello della leucemia di Friend. Ricordo il suo fascino di scienziata e il suo sorriso durante la mia visita presso il suo laboratorio. I contatti con G.B. Rossi e il suo gruppo rimasero fortissimi negli anni seguenti e si potenziarono nel 1977, durante il suo lungo periodo di permanenza a Roma presso i laboratori del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR).

serie di esperimenti intorno agli effetti di virus influenzali su frammenti di membrana corion-allantoidea di embrioni di pollo condotti presso il Medical Institute for Medical Research in Londra, avevano infatti identificato una sostanza di natura proteica prodotta da cellule infettate da virus e in grado di proteggere altre cellule da infezioni virali (1). La scoperta di tale fattore solubile (denominato interferon) contribuiva in modo determinante alla comprensione del cosiddetto fenomeno dell'interferenza virale, conosciuto già da qualche decennio nel campo della virologia sperimentale. Esso consisteva nell'osservare che l'infezione di un animale, da parte di un determinato virus, risultava in grado di proteggere in qualche misura l'animale stesso da ulteriori infezioni con altri virus.

L'IFN che usavamo negli anni '70 all'ISS era prodotto da noi e solo parzialmente purificato; pertanto, era difficile discernere se gli effetti registrati sulle cellule trattate fossero dovuti veramente alle molecole degli IFN o a contaminanti. Il sabato mattina era il giorno delle riunioni di gruppo, nelle quali Giovanni ci parlava di nuove idee, progetti, contatti con ricercatori di altri Paesi incontrati nei congressi. Tali incontri si svolgevano insieme ai colleghi/amici dell'Istituto di Virologia dell'Università degli Studi Sapienza di Roma, con Antonina Dolei, Livia Cioè e altri giovani ricercatori del gruppo (Figura 2).



Figura 2 - Giovanni B. Rossi al telefono con ricercatori di altri Paesi, con i quali aveva continui scambi di idee.

Foto scattata presso l'Istituto di Virologia in una delle riunioni del sabato mattina, gentilmente donata dalla Prof.ssa Antonina Dolei

Con Arrigo Benedetto, Direttore del Centro di Virologia dell'Ospedale San Camillo di Roma, cominciai a muovere i primi passi sugli studi biochimici degli effetti degli IFN sulla crescita cellulare e il differenziamento eritroide in cellule di Friend indotte a differenziare con il dimetilsulfossido (DMSO) e trattate con IFN. Di Arrigo mi affascinava la sua grande vitalità e curiosità su tutto. Nelle pause fra un esperimento e l'altro all'Ospedale San Camillo, mi divertivano le frequenti discussioni filosofiche e politiche. Questa esperienza si tramutò, nel tempo, in sincera amicizia e continuammo a collaborare anche dopo il mio rientro dall'esperienza di Parigi con Ion Gresser, sulla caratterizzazione molecolare di varianti metastatiche di cellule tumorali murine generate in ISS.

In realtà, per un po' di tempo, la mia attività si svolse presso questi altri due laboratori (con Antonina Dolei all'Istituto di Virologia dell'Università degli Studi Sapienza di Roma e al Centro di Virologia dell'Ospedale San Camillo con Arrigo Benedetto), più che presso l'ISS stesso, concentrandosi su aspetti quali la purificazione degli IFN e l'analisi della sintesi di globina durante il differenziamento eritroide delle cellule leucemiche di Friend. Ero più che altro un jolly che veniva utilizzato, in diverse sedi, dal gruppo coordinato da Giovanni, a seconda della necessità e della strumentazione tecnica necessaria per una determinata fase sperimentale. L'anziano Prof. Geo Rita, allora Direttore dell'Istituto di Virologia dell'Università degli Studi Sapienza di Roma, seguiva con interesse paterno le nostre ricerche sull'IFN che si svolgevano presso questo Istituto, successivamente passato sotto la direzione del Prof. Ferdinando Dianzani, che in quegli anni, insieme a Giovanni e a Velio Bocci all'Università degli Studi di Siena, erano considerati i pochi cultori esperti di IFN in Italia (Figura 3).

I ricercatori italiani che all'inizio degli anni '80 lavoravano sugli IFN erano pochissimi. Ferdinando Dianzani, rientrato da un lungo periodo nel laboratorio di Samuel Baron in Texas, era uno di questi e, tornato a Siena si trasferì presso l'Istituto di Virologia dell'Università degli Studi Sapienza di Roma, del quale divenne successivamente Direttore. Velio Bocci a Siena era un altro punto di riferimento della ricerca sugli IFN e portò avanti studi e idee originali sul catabolismo degli IFN e sul possibile ruolo di un IFN fisiologico. In aggiunta agli allievi di Rossi, che avevano visto l'arrivo di nuovi giovani ricercatori e al gruppo dell'Istituto



Figura 3 - Giovanni Battista Rossi e Ferdinando Dianzani al Convegno Internazionale sull'interferone svoltosi a Firenze nel 1989

di Virologia di Roma, Santo Landolfo, a Torino, aveva iniziato a costruire un altro piccolo polo di ricerche sull'IFN di tipo II (IFN- γ).

Il nostro era uno straordinario lavoro di squadra, che stimolava entusiasmo, nuove piacevoli interazioni, le quali comportavano occasionalmente viaggi per convegni nazionali e all'estero, che tutt'oggi richiamano vivi ricordi. I risultati scientifici apparivano promettenti anche se su di noi incombeva sempre il giusto onere di dover dimostrare che gli effetti osservati erano dovuti specificamente all'IFN, escludendo il possibile ruolo di sostanze contaminanti. Io, come ultimo arrivato, partecipavo a uno sforzo collettivo di ricerca che stava portando all'identificazione di nuovi effetti biologici degli IFN, diversi da quelli tradizionalmente riconosciuti tipici di queste sostanze antivirali.

A volte Giovanni mi chiamava, per venire la sera dopo cena nel suo splendido appartamento ai Parioli, per scrivere un lavoro che non poteva attendere.

Ricordo quelle serate e quelle notti passate davanti ai quaderni di laboratorio e a una vecchia macchina da scrivere "Olivetti", a digitare pagine di risultati e discussioni, con qualche interruzione di piacevole conversazione e caffè con sua moglie Maria Luisa, sempre affettuosa e partecipe alla vita di Giovanni e del suo piccolo gruppo.

Anche durante il mio anno di servizio militare uscivo spesso la sera dalla caserma in viale Giulio Cesare, con coperture improvvisate, per arrivare in vespa a casa di Giovanni a volte portato con un pretesto dall'ambulanza militare guidata da un mio compiacente amico infermiere. Arrivavo là, suscitando la curiosità del piccolo figlio Federico per la mia completa uniforme da militare, in tempo per partecipare alla revisione di un manoscritto, a volte interrotta da quell'improvviso mal di testa ingestibile di cui Giovanni soffriva, che poneva una fine prematura alla scrittura.

Con il passare del tempo, cominciai anche io a proporre nuove idee, che Giovanni incoraggiò, spingendomi a prendere iniziative e a sviluppare nuovi progetti. Quello che era diventato ormai il mio progetto principale riguardava lo studio delle interazioni degli interferoni con i recettori di membrana sulle cellule.

Giovanni incoraggiava noi giovani ad andare all'estero anche per brevi corsi o convegni. Ricordo, in particolare, la mia prima e impegnativa partecipazione al corso promosso dall'Organizzazione Europea per la Biologia Molecolare (EMBO) a Copenaghen nel 1977 sui virus oncogeni ad RNA, una delle frontiere della ricerca biologica di quegli anni, dove conobbi alcuni giovani ricercatori con i quali rimasi in contatto negli anni successivi. Il corso ebbe una durata di dieci giorni intensi, caratterizzati da lezioni teoriche (tenute da coloro che in quegli anni avevano maggiormente contribuito all'identificazione e alla caratterizzazione dei virus oncogeni ad RNA) ed esercitazioni pratiche, per le quali ero l'unico italiano ammesso. Incontrai, negli anni successivi, alcuni dei partecipanti in vari convegni. Tra questi, Marco Pierotti dell'Istituto Tumori di Milano, con il quale condivisi in anni recenti l'attività di supporto per la rete oncologica nazionale denominata Alleanza contro il Cancro.

Ricordo l'emozione del mio primo e indimenticabile viaggio negli Stati Uniti, con visite al laboratorio di Paula Pitha a Baltimora e al famoso National Institutes of Health (NIH) di Bethesda, dove tenni il mio primo vero seminario in inglese, alla presenza di Robert Friedman e di altri ricercatori americani i cui nomi mi erano noti dalle letture e dai racconti di Giovanni durante le nostre riunioni del sabato. In quegli anni erano arrivate le prime importanti pubblicazioni che mi avevano permesso di

ottenere una prima borsa di studio da parte della Fondazione Anna Villa Rusconi, alla quale seguirono quelle dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR). Cominciavo, ormai, a muovermi più disinvoltamente nelle interazioni con altri colleghi dell'ISS, iniziando anche a coinvolgere alcuni ricercatori/amici di altri laboratori (Clara Ausiello, Giuliano D'Agnolo, Maurizio Tomasi) in progetti sugli IFN e le loro relazioni con altre proteine e, in particolare, la tossina colerica.

**Il concorso a ricercatore per il Settore Colture Cellulari del Servizio Biologico dell'ISS:
l'incontro con il Prof. Francesco Pocchiari
e il primo gruppo di ricerca indipendente all'ISS**

In quegli anni, vennero pubblicati alcuni bandi di concorso per il reclutamento di posizioni di dirigente di ricerca o di ricercatore all'ISS. Giovanni aveva vinto nel 1979 il concorso per un posto di Dirigente di Ricerca presso la Sezione di Virologia del Laboratorio di Malattie Batteriche e Virali. Poche persone in ISS comprendevano l'importanza delle ricerche che il gruppo di Giovanni stava conducendo. Molti ci guardavano come ospiti indesiderati, ritenendo che la nostra ricerca di base fosse troppo distante dai compiti dell'ISS. In quella fase particolare della storia dell'ISS successiva al movimento del '68, che aveva visto momenti di occupazione anche all'Istituto, alcuni pensavano che pubblicare risultati di una ricerca ritenuta accademica su riviste internazionali ad alto impatto, quali *Nature*, e avere molte relazioni internazionali con ricercatori di altri Paesi fosse un distrarre in qualche modo l'ISS dai suoi compiti di servizio e di supporto alla sanità pubblica nazionale. Il giorno finale del concorso di Giovanni, ricordo che, insieme a Giampietro Matarese e agli altri ragazzi del gruppo, attendevamo preoccupati, fino a tarda sera in laboratorio, i risultati del vincitore da parte della commissione presieduta dal Prof. Archetti. Dall'esito del concorso, poteva dipendere la nostra stessa permanenza in ISS.

Nel 1980, in modo del tutto inatteso, risultai vincitore di un concorso per ricercatore presso il Settore Colture Cellulari del Servizio Biologico dell'ISS. In realtà, tale esito sorprese tutti, dalla

commissione ai vertici dell'Istituto, trattandosi di una posizione per la gestione di un nuovo laboratorio disegnato *ad hoc* per una persona predefinita. Quando presi servizio in questo laboratorio appena allestito, chiesi un colloquio al Prof. Francesco Pocchiari, a quei tempi Direttore dell'ISS, per presentarmi e avere alcuni chiarimenti sulle aspettative riguardanti il lavoro da svolgere in questo nuovo servizio. Mantengo un ricordo indelebile di quell'incontro. Per quei tempi poteva essere considerato del tutto insolito che il Direttore dell'ISS, oberato da tanti impegni, concedesse così rapidamente un appuntamento a un ricercatore giovane, sconosciuto e appena assunto. Pocchiari mi chiese di raccontare il tipo di ricerca che avevo svolto e stavo ancora conducendo. A conclusione del colloquio, alla fine del quale avevo anche menzionato alcune attività di messa a punto di saggi cellulari di potenziale interesse per i laboratori dell'ISS per dare significato al titolo della struttura nella quale ero stato contingentato, ricordo perfettamente le parole di Pocchiari con le quali mi congedava: "Molto bene: continua a dedicarti a pieno all'attività di ricerca che stai conducendo, perché la ricerca dei giovani è importante, soprattutto per l'Istituto e per il nostro Paese".

Pur essendo di formazione un chimico, Pocchiari aveva una forte concezione dell'importanza della ricerca biomedica e considerava fondamentale incoraggiare i giovani ricercatori a una dedizione totale alla ricerca negli anni da lui ritenuti più fecondi e creativi.

Non ricordo nessuno dei successivi Direttori o poi Presidenti dell'ISS che abbia mostrato tanta attenzione a un giovane ricercatore a loro sconosciuto, appena assunto. Ho avuto poche occasioni di incontri personali con Pocchiari. Lo ricordo, nei suoi ultimi anni di vita, nelle prime file delle molte riunioni sui progetti dell'ISS alle quali non voleva mai mancare per seguire tutti gli interventi, mentre firmava i cumuli di carte che gli venivano portati dalle segreterie.

Il colloquio con il Direttore dell'ISS rappresentò un semaforo verde e un incoraggiamento a mantenere i rapporti con Giovanni e il suo gruppo, che aveva registrato verso la fine degli anni '70 nuovi arrivi di giovani laureati (Elisabetta Affabris, Fausto Titti, Simonetta Pulciani) nel nuovo Laboratorio di Virologia, del quale divenne

successivamente Direttore. Avevo terminato da poco la mia tesi di specializzazione in Microbiologia sugli IFN all'Università degli Studi Sapienza di Roma, nella quale avevo raccolto i risultati di alcuni studi sui meccanismi di induzione e di azione di tali sostanze in diversi modelli cellulari. Presso il Settore Colture Cellulari del Servizio Biologico dell'ISS, avevo messo a punto tecniche per produrre e purificare parzialmente gli IFN da colture cellulari infettate da virus. Conobbi un anziano tecnico di laboratorio con una lunga esperienza di chimica e purificazione di sostanze naturali, che aveva lavorato in ISS ai tempi della "Fabbrica della Penicillina", quando il premio Nobel Ernst Boris Chain fu ospitato negli anni '50 in ISS. Il suo nome era Beniamino Santurbano.

Al momento del nostro primo incontro, Santurbano si trovava privo di mansioni specifiche al Settore Colture Cellulari del Servizio Biologico dove era stato contingentato. Mostrò immediatamente la volontà di conoscermi, insieme a un desiderio insolito di cimentarsi su nuovi progetti. Si affiancò a me con interesse, curiosità ed entusiasmo tipici di un ragazzo, partecipando attivamente alla messa a punto dei saggi di preparazione e titolazione degli IFN. Fu per diversi anni un padre e un collega prezioso per me e per altri ancora più giovani ricercatori o studenti che cominciarono a costituire il primo nucleo di gruppo da me coordinato. Ad inizio giornata, mi si avvicinava con quel suo sorriso, la sua impaziente voglia di fare e le sue solite parole: "Come va dottore? Cosa si fa oggi?"

In quegli anni, la purificazione all'omogeneità degli IFN era una sfida essenziale per confermare le molteplici attività biologiche di queste molecole. Parte della comunità scientifica ancora dubitava dell'esistenza stessa di molecole singole in grado di esercitare le varie attività biologiche degli IFN. Santurbano, con il suo background nella produzione della penicillina, comprendeva benissimo la necessità di ottimizzare su larga scala la produzione e la purificazione degli IFN. Con la sua grossa corporatura coperta da un pesante giaccone, trascorreva intere ore nella camera fredda a sistemare e a far funzionare colonne di cromatografia, per cercare di purificare al massimo gli IFN che producevamo insieme. I lotti di IFN da lui prodotti sono stati utilizzati per molti anni per esperimenti *in vitro* e nel topo, dai nostri gruppi all'ISS come anche in diverse collaborazioni internazionali.

Purificare gli IFN era un processo arduo e faticoso. Si partiva da grandi volumi di supernatanti cellulari, dai quali occorreva inattivare il virus utilizzato per indurre sulle cellule la produzione di IFN, per poi concentrare il materiale in piccoli volumi, mediante membrane in grado di trattenere le proteine di peso molecolare adeguato, successive precipitazioni in solfato di ammonio, risolubilizzazione delle proteine stesse e dialisi contro soluzioni fisiologiche, in grado di permettere saggi biologici del materiale ricavato per determinare l'attività specifica degli IFN così ottenuti. Dal momento che tale materiale conteneva ancora molti fattori contaminanti era necessario procedere per tentativi con cromatografie di affinità su vari tipi di colonne e saggiare l'attività biologica e il contenuto proteico delle varie frazioni ottenute, parametro necessario per determinare l'attività specifica e identificare il protocollo sperimentale migliore. In molti esperimenti tesi a saggiare gli effetti degli IFN sulle cellule, utilizzavamo preparazioni di controllo, per valutare nel modo più obiettivo possibile, se le modificazioni nella crescita e nel differenziamento osservate al microscopio fossero specificatamente dovute agli IFN stessi e non ai contaminanti. Raramente avevamo l'opportunità di ricevere piccole e preziose preparazioni di IFN purificato all'omogeneità, proveniente dal laboratorio di Parigi di Ion Gresser, l'unico che in quegli anni era riuscito a ottenere IFN di topo puro e in quantità sufficienti.

Anche se le interazioni con Giovanni e con il suo gruppo offrivano molte occasioni di interagire con ricercatori stranieri di fama internazionale (Robert Gallo, David Baltimore, Jay Levy e altri), era ormai arrivato il momento di aggiungere un'esperienza di lavoro all'estero, necessaria per una crescita professionale e per lo sviluppo di una mia piena autonomia di ricerca.

L'incontro con Ion Gresser. Villejuif, Parigi, 1980-1981

Una caratteristica di Giovanni era la sua grande generosità verso i giovani ricercatori, con una particolare attenzione a quelli provenienti dal suo gruppo. Egli mi propose di fare presto un'esperienza di ricerca all'estero per lavorare sugli IFN in uno dei laboratori più avanzati e competitivi. Aveva scritto per me una lettera di presentazione a Ion Gresser, colui che in quegli anni era considerato lo

scienziato al top della ricerca sull'IFN, avendo il suo laboratorio dimostrato per primo e in modo conclusivo la specificità degli effetti antiproliferativi e antitumorali degli IFN³ (Figura 4).

La lettera di Giovanni suggeriva alcune possibilità di progetti, uno dei quali avrebbe potuto riguardare anche la purificazione di preparazioni di IFN di topo radioattivo, prodotto in colture cellulari nel laboratorio del Servizio Biologico dell'ISS, per svolgere studi dei meccanismi di azione *in vitro* e *in vivo*. A quel tempo, solo il laboratorio di Gresser a Parigi era riuscito a purificare all'omogeneità gli IFN di topo mediante l'utilizzo di varie metodiche, incluse quelle finali di cromatografie di affinità con anticorpi anti-IFN dotati di particolari proprietà. Il mio interesse principale era un altro. Intendevo sviluppare studi sui recettori degli IFN insieme a un giovane ricer-

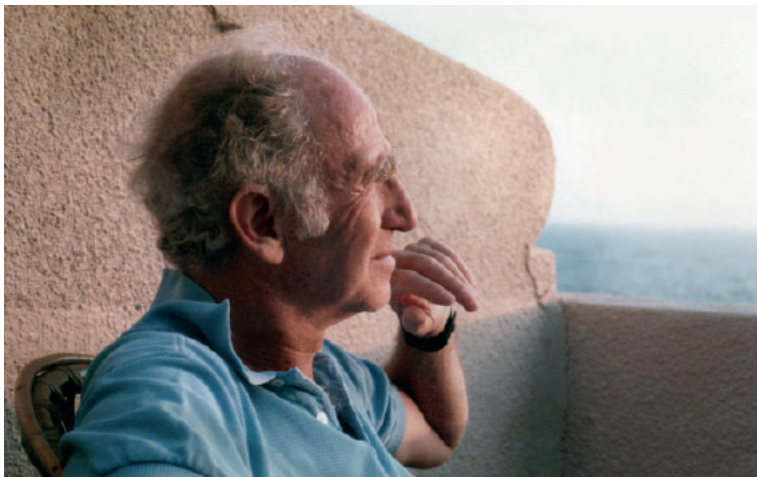


Figura 4 - Ion Gresser. Foto scattata a Porto Santo Stefano nell'estate del 1984, durante uno dei suoi frequenti viaggi in Italia

³I. Gresser nacque nel 1929 a New York dove, conseguita la laurea in Medicina, trascorse un periodo di internato e periodi di lavoro nel campo della virologia prima in Giappone (1956-58) e poi a Boston negli Stati Uniti (1959-1964). Si trasferì nel 1965 a Parigi. Divenne Direttore del Laboratorio di Oncologia Virale dell'Institut des Recherches Scientifiques sur le Cancer in Villejuif, fino al 1997, anno del suo pensionamento. Nel 1997 fu nominato Direttore di Ricerca Emerito del Centre National de la Recherche Scientifique. È considerato uno dei padri del sistema interferon. La sua carriera scientifica è caratterizzata da una serie di scoperte, che hanno portato alla dimostrazione di varie attività biologiche, diverse da quelle classiche antivirali, degli IFN, compresa quella antitumorale, aprendo la strada in campo oncologico all'uso clinico di IFN- α .

catore Michael Aguet, che in quell'anno, lavorando nel laboratorio di Gresser, aveva pubblicato un lavoro sulla prestigiosa rivista *Nature* riguardante la caratterizzazione del legame ad alta affinità di IFN purificati e radioattivi sulle membrane cellulari, fornendo una prima fondamentale evidenza della natura dei recettori per gli IFN. Ciò mi sembrava il naturale sviluppo delle mie ricerche a Roma, che avevano riguardato la competizione di legame sulla membrana tra IFN e alcune tossine e il ruolo di particolari componenti della membrana stessa (i gangliosidi) quali recettori degli IFN. Insieme a Santurbaño, avevamo purificato alcuni gangliosidi da diversi tipi cellulari, per studiarne le interazioni con gli IFN. Iniziai il mio lavoro a Parigi utilizzando diversi cloni di cellule leucemiche di Friend e impiegando gli IFN purificati, disponibili solo nel laboratorio francese, marcati con radioattivo per seguirne le cinetiche e i parametri di legame sulle cellule stesse. Portai una grande quantità di IFN prodotto a Roma, marcato metabolicamente con isotopi radioattivi, che doveva essere lì purificato all'omogeneità per studi di farmacocinetica *in vivo*, insieme ad alcune cellule, tra le quali un clone di cellule di Friend, che era stato isolato nel laboratorio di Giovanni da Elisabetta Affabris per la resistenza all'IFN⁴.

Poco prima della mia partenza, Michael Aguet mi comunicò che sarebbe ritornato in Svizzera all'Istituto diretto da Jean Lindeman prima del mio arrivo a Parigi. Tuttavia, avrebbe lasciato

⁴Su suggerimento di G.B. Rossi, E. Affabris isolò nel suo laboratorio a Roma cloni di cellule di Friend resistenti all'azione dell'IFN che portai nel laboratorio di Gresser a Parigi con lo scopo originario di studiare l'espressione di recettori di membrana per gli IFN, utilizzando i reagenti e le tecniche di M. Aguet. Questo modello cellulare risultò estremamente utile per gli studi sui meccanismi molecolari di azione degli IFN in modelli cellulari *in vitro*, condotti a Roma da Elisabetta e dal suo gruppo. Un clone particolare di cellule resistenti all'IFN (denominato 3 Cl-8), selezionato per le proprietà metastatiche mediante passaggi *in vivo* in topi syngeni, fu utilizzato da me e da Ion in molti esperimenti *in vivo*, permettendoci di evidenziare l'importanza dell'interazione dell'IFN con cellule del sistema immune nella generazione di una risposta antitumorale e antimetastatica. Non immaginavamo quanto il modello delle cellule 3 Cl-8 resistenti all'IFN generato da Elisabetta potesse essere strumentale per dissezionare i meccanismi dell'azione antitumorale di IFN. Elisabetta e Giovanni avevano consentito a me e a I. Gresser di utilizzare le cellule leucemiche di Friend resistenti all'IFN generate nel loro laboratorio per gli studi *in vivo* sui meccanismi d'azione antitumorale. Tali cellule, come ulteriori cloni resistenti anche all'azione di IFN- α , furono oggetto di importanti studi sui meccanismi molecolari di azione degli IFN, condotti dal loro gruppo a Roma. Nel tempo, il gruppo vide la partecipazione di altri ricercatori dell'ISS (Giovanna Romeo, Angela Battistini, Eliana Coccia, Giovanna Fiorucci, Maurizio Federico, Vincenzo Sorrentino, Paolo Di Francesco, Cristina Jemma e altri) e il gemmare di altre importanti e differenziate linee di ricerca.

a mia disposizione i protocolli e i reagenti per studi sui recettori di IFN nel laboratorio di Gresser a Parigi, per una serie di esperimenti che avrei potuto effettuare. Le condizioni e il supporto tecnico che trovai nel laboratorio di Oncologia Virale dell'Institut des Recherches Scientifiques sur le Cancer a Villejuif diretto da Gresser erano eccellenti e per me inimmaginabili. Nel giro di poco più di un mese, avevo potuto collezionare, con l'aiuto part time di una tecnica di laboratorio eccezionale (Brigitte Blanchard), risultati di una serie di esperimenti sulle cellule di Friend trattate con IFN marcati che già costituivano la base di ben due lavori scientifici indipendenti.

Mi ero sistemato in un locale della foresteria dell'Istituto adiacente al laboratorio stesso, all'interno dell'ospedale dove la sera si sentivano i lamenti dei malati provenienti dai vari padiglioni adiacenti. Non c'era un angolo cottura, ma avevo comprato un piccolo fornello da campo elettrico, con il quale potevo con cautela preparare un caffè e poco altro. Il costo della sistemazione era basso ed era una condizione ottimale per permettermi di passare l'intera giornata, spesso anche le notti, in laboratorio, per seguire gli esperimenti. La sera, nei tempi morti tra un'incubazione e l'altra, rimanevo seduto a leggere articoli scientifici nella mia scrivania, proprio di fronte all'ufficio di Ion Gresser.

Con Gresser si instaurò subito un rapporto scientifico divenuto sempre più crescente e poi, nel corso degli anni, una profonda amicizia, che hanno segnato gran parte della mia carriera scientifica. Gresser, che chiamerò in seguito spesso Ion, era di cittadinanza americana e aveva lavorato negli Stati Uniti sull'IFN prima di trasferirsi a Parigi per dirigere il Laboratorio di Oncologia Virale. Parlava un francese perfetto, ma l'inglese è sempre stata la lingua di comunicazione tra di noi. Il suo carisma scientifico internazionale nel campo degli IFN era al massimo, essendo unanimemente riconosciuto come lo scienziato che per primo aveva dimostrato la specificità degli effetti antitumorali, antiproliferativi di IFN mediante un numero impressionante di articoli pubblicati su prestigiose riviste negli anni '70. Credo che, nei primi giorni di mia presenza nel suo laboratorio, Ion in qualche modo mi studiasse e avesse qualche forma di diffidenza, oltre che di curiosità, per quel giovane italiano appena arrivato che si tratteneva così a lungo la

sera. Chiedeva qualche aggiornamento sugli esperimenti con gli IFN marcati, più per conoscermi che per vero interesse. Ion conosceva le caratteristiche dei cloni di cellule leucemiche sensibile e resistenti all'IFN che avevo portato da Roma e, dopo poche settimane, mi propose alcuni esperimenti per saggiare l'attività antitumorale degli IFN in topi trapiantati con cellule tumorali di Friend sensibili o resistenti *in vitro* agli IFN. Accettai con entusiasmo e da lì cominciai subito, a partire dal secondo mese, un mio impegno coinvolgente e quasi totale per studiare *in vivo* i meccanismi dell'attività antitumorale degli IFN. In un anno e mezzo circa avevamo già pubblicato su riviste internazionali tre lavori sull'argomento e, soprattutto, si era creato un clima di interazione scientifica giornaliera, così intenso da portare continuamente a nuove idee, progetti e contatti di collaborazione. Superata la diffidenza iniziale tipica dei francesi, il clima nel laboratorio era cordiale. L'ambiente era decisamente stimolante e internazionale, per la presenza di ricercatori di vari Paesi e per le frequenti visite a Ion di scienziati e colleghi stranieri.

La sera, tra una partita di scacchi e una discussione sui risultati o sulla programmazione degli esperimenti, Ion mi cimentava con domande alle quali io cercavo di improvvisare risposte, domande che ci siamo portati avanti nel tempo come dilemmi quotidiani, anche dopo il mio ritorno a Roma.

La mia vita a Parigi negli anni 1980-81 si svolgeva sostanzialmente sempre a Villejuif, in laboratorio o comunque all'interno del non allegro comprensorio ospedaliero dove alloggiavo. Mia moglie Luciana veniva periodicamente a trovarmi per alcuni giorni, nei quali ci concedevamo di visitare gli splendidi musei di Parigi, con lunghe, piacevoli e indimenticabili passeggiate e occasionali brevi viaggi fuori città. A parte il mio rapporto con Ion, che sempre più si trasformava in amicizia nonostante la differenza di età, poche erano le occasioni di evadere dall'ospedale di Villejuif nelle serate. Il mio migliore amico era, nei primi tempi, un collega libanese (Pierre Eid), con cittadinanza francese, che lavorava sui recettori per gli IFN umani. Solo con il tempo si sono instaurati rapporti di vera amicizia con colleghi francesi, quali Gilles Uzé, e in particolare con il personale tecnico, continuati negli anni con grande affetto.

Il dilemma sui meccanismi d'azione antitumorale degli IFN

In quegli anni, si presupponeva che gli effetti antitumorali dell'IFN fossero dipendenti dall'effetto antiproliferativo sulle cellule tumorali, che si poteva osservare *in vitro* dopo il trattamento delle cellule stesse con gli IFN⁵.

Tuttavia, i risultati che emergevano dagli esperimenti ci indicavano che l'entità dell'effetto antitumorale rivelato in topi trapiantati con tumori di cellule di Friend resistenti all'azione dell'IFN *in vitro* era nella sostanza paragonabile a quello osservato quando il trattamento veniva effettuato in animali portatori di tumori sensibili *in vitro* all'azione dell'IFN. Ciò sembrava indipendente dal tipo di inoculo delle cellule tumorali o da parametri di trattamento specifico. Tutto ci portava a concludere che l'azione antitumorale dell'IFN fosse, almeno principalmente, dipendente dall'interazione dell'IFN con cellule dell'ospite diverse dalle cellule tumorali. I quesiti erano quelli di comprendere quali cellule dell'ospite (o sostanze da esse rilasciate) fossero i mediatori principali dell'effetto antitumorale e antimetastatico osservato nel modello sperimentale di topi inoculati con cellule di Friend resistenti all'azione diretta antiproliferativa di IFN. In sequenza, cominciammo a esplorare il ruolo dei macrofagi, linfociti e altre cellule o sottotipi di cellule del sistema immune che, in quegli anni, cominciarono a essere meglio definite mediante l'uso di anticorpi. Si apriva il mondo

⁵In tutto il proseguito di scrittura di questi miei ricordi e riflessioni con la sigla IFN mi riferirò agli IFN di tipo I (o virus-indotti), quelli per prima identificati e caratterizzati e purificati nel laboratorio di Ion. L'IFN a disposizione a Parigi, prodotto da colture cellulari in larga scala infettate con un virus (New Castle Disease Virus), era una miscela di IFN- α e IFN- β . Cominciava a essere descritto anche un altro tipo di IFN, prodotto da cellule del sistema immunitario in mancanza di stimolo virale e denominato IFN di tipo II o "immune" (poi nominato IFN γ). D'altra parte, gli studi pubblicati agli inizi degli anni '80, compresi quelli di clonazione degli IFN umani condotti dai gruppi di C. Weissmann a Zurigo e di D.V. Goeddel a San Francisco, avevano ben dimostrato la complessità dei tipi e sotto-tipo di IFN e, in particolare, che gli IFN- α erano costituiti da una famiglia di proteine parzialmente omologhe (sotto-tipi di IFN- α). Gli anni '80 registrarono un grande interesse per l'uso clinico in oncologia di IFN, soprattutto α , sia esso ancora IFN naturale, prodotto da colture cellulari, sia nel caso degli emergenti IFN alfa ricombinanti, prodotti da alcune grandi industrie e usati con successo in alcuni tumori ematologici - *in primis* la leucemia a cellule capellute e, successivamente, la leucemia mieloide cronica - e solidi - in particolare, il melanoma. Tutto ciò suscitò un entusiasmo eccessivo, perché l'IFN- α fu descritto, su alcuni articoli della stampa, come un farmaco antitumorale miracoloso.

delle altre citochine, della loro relazione con gli IFN e più in generale dell'immunologia, che nel frattempo progrediva rapidamente e apriva nuove domande e ipotesi da saggiare sperimentalmente⁶.

Per alcuni anni, anche dopo il mio rientro a Roma, pensammo che una parte importante dell'azione antitumorale di IFN fosse mediata dal TNF- α (fattore di necrosi tumorale) o successivamente dall'interleuchina 1 (IL-1). Escludemmo il ruolo di tali mediatori nell'azione antimetastatica di IFN, utilizzando anticorpi contro le diverse citochine provenienti da altri laboratori. Studiammo a fondo (sia a Roma che a Parigi) il tipo di necrosi tumorale indotta dal trattamento di tumori solidi con le differenti citochine, gli infiltrati cellulari nei tumori trattati e le modificazioni a livello dei vasi e del metabolismo dei fosfolipidi mediante tecniche biochimiche e di risonanza magnetica in collaborazione soprattutto con Franca Podo e Giulia Carpinelli. Per un breve periodo, ipotizzammo un possibile ruolo chiave dei macrofagi nel mediare l'azione antitumorale di IFN. Ricordo, a tale riguardo, lo scambio di informazioni e metodiche con Alberto Mantovani, che ci fecero escludere tale ipotesi, concentrandoci quindi su altre cellule del sistema immune, quali le cellule NK e i linfociti T, come anche sul ruolo di anticorpi contro le cellule tumorali i cui titoli nel siero degli animali trattati correlavano con le risposte antitumorali che osservavamo nei topi.

A Villejuif, il dilemma dei meccanismi di azione degli IFN continuava a ossessionarmi anche di notte, tra una discussione e un'altra con Ion su nuove ipotesi, interpretazione di risultati appena ottenuti, o spunti che provenivano dalla lettura di nuovi articoli pubblicati da altri gruppi. Il “dilemma” rimase vivo per molti anni e anche oggi, a distanza di quasi 35 anni da quegli esperimenti, si ripropone in modi diversi (2-4), alla luce di nuovi dati che sottolineano l'importanza di

⁶Nella seconda metà degli anni '70, altri fattori solubili di natura proteica prodotti da cellule del sistema immune venivano descritti e identificati. Negli anni 1976-77, il gruppo di Robert Gallo a Bethesda (USA) scopriva il “fattore di crescita delle cellule T”, chiamato poi interleuchina-2 (IL-2). Un mondo di altri fattori con proprietà differenti di azione sulle cellule del sistema immune cominciava, in quegli anni, a essere descritto, generando il nome di citochine per tali fattori, che ormai includevano gli IFN stessi e altre interleuchine. Tra queste, IL-1 e TNF- α (“tumor necrosis factor”), citochine che progressivamente diventavano disponibili in forma di proteine ricombinanti, mostravano in modelli di tumori murini alcune somiglianze di azione con gli IFN, ponendo quesiti sulle relazioni tra questi fattori nella generazione di una risposta antitumorale locale (necrosi tumorale) o sistemica.

un particolare tipo di morte cellulare (oggi chiamata apoptosi immunogenica) indotta da IFN nel determinare una risposta immune antitumorale (Figura 5). Questa Figura (concepita nel 1987 per una mia relazione sui meccanismi dell'azione antitumorale di IFN all'Accademia dei Lincei a Roma) illustrava la potenziale importanza degli effetti di IFN sia diretti (sulla cellula tumorale) che indiretti (ovvero su cellule del sistema immunitario) nella determinazione dell'azione antitumorale che si riscontrava in modelli di tumori trapiantabili nel topo trattati con IFN. I risultati degli esperimenti in topi inoculati con cellule resistenti all'IFN (3Cl-8) ci dimostravano l'importanza cruciale degli effetti sul sistema immune, che fungevano ruoli diversi a seconda del sito di crescita del tumore e di trattamento con IFN. Tali ruoli potevano essere da noi valutati mediante l'utilizzo di metodiche o reagenti (ad esempio, anticorpi specifici) in grado di eliminare determinate sottopopolazioni di cellule del sistema immune.

Il rientro in Istituto

Nell'ottobre del 1982 feci ritorno a Roma con pacchi di reagenti e fotocopie di protocolli, ma soprattutto con una nuova motivazione di ricerca e una nuova amicizia che è durata nel corso degli anni. Ricordo i tentativi di Ion di trattenermi a Parigi e la

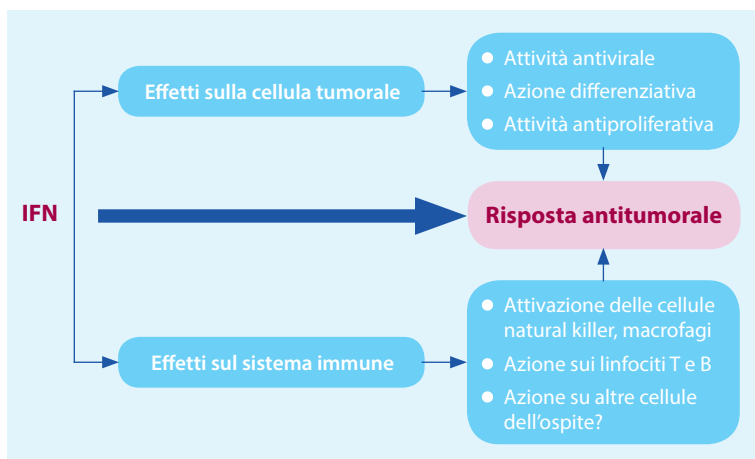


Figura 5 - Effetti diretti e indiretti dell'IFN per la determinazione della risposta antitumorale, così come venivano discussi in base alle conoscenze acquisite verso la metà degli anni '80

tentazione concreta di rimanere. Luciana parlava bene il francese, amava Parigi e non ci sarebbero stati grandi problemi familiari per un trasferimento stabile. Tuttavia, l'Istituto e la responsabilità verso le persone rimaste mi chiedevano di tornare; avvertivo anche l'utilità di utilizzare il frutto di questa esperienza per sviluppare la ricerca a Roma. A Parigi, avevo appreso alcuni cosiddetti "segreti di laboratorio" e ottenuto alcuni reagenti speciali (anticorpi anti-IFN) necessari per produrre e purificare grandi quantità di IFN all'omogeneità. Potevo, quindi, trasferire all'impagabile e impaziente Santurbano protocolli aggiornati e nuovi materiali. Durante il mio periodo di lavoro a Parigi avevo mantenuto i contatti con Giovanni e soprattutto con il mio piccolo gruppo al Servizio Biologico. Avevo lasciato Guido Antonelli, il mio primo studente interno per una tesi, a produrre e purificare gli IFN prodotti mediante marcatura metabolica, dopo aver concordato con lui la scrittura della tesi stessa, riguardante il ruolo dei gangliosidi nell'interazione degli IFN con la membrana cellulare, per la quale Rossi fu relatore all'Università degli Studi Sapienza di Roma. Seguivo costantemente l'attività del mio piccolo gruppo al quale si erano uniti un paio di altri giovani ricercatori-tesisti che tenevo impegnati con esperimenti discussi al telefono da Parigi. Il rientro fu, quindi, facile nel riprogrammare e sviluppare i filoni di ricerca in ISS tenendo una fitta rete di corrispondenza e di colloqui settimanali con Ion a Parigi.

Nel 1983, su proposta di Giovanni, fui nominato Direttore del Reparto di Biologia e Genetica dei Virus Animali, ritornando quindi, anche formalmente, a far parte del Laboratorio di Virologia dell'ISS. Ricordo che avevo instaurato l'abitudine di tenere seminari di gruppo la mattina alle ore 7, portando caffè e cornetti per invogliare le persone a partecipare. L'iniziativa funzionò, ma durò con apparente entusiasmo solo per pochi mesi, prima che si manifestasse una comprensibile ribellione sull'orario. Lo spostamento dell'orario coincise con una qualche perdita del clima magico di tranquillità e di concentrazione delle prime ore del mattino.

Le nostre ricerche riguardavano principalmente sempre gli IFN e il ruolo di altre citochine che, mano a mano, divenivano disponibili commercialmente o tramite collaborazioni internazionali per esperimenti *in vivo* in modelli tumorali. Frequentemente tornavo a Parigi

nel laboratorio di Ion per qualche giorno o settimana, per un bilancio dei risultati o per la programmazione di nuovi esperimenti. Ogni ritorno a Roma era con nuove idee e reagenti per esperimenti da far partire la settimana seguente. Ricordo i diversi incontri e scambi di idee a Parigi e durante i meeting annuali sull'IFN con personaggi quali Kari Cantell (il primo ad aver prodotto IFN per uso clinico ad Helsinki), Hans Strander (il primo ad aver pubblicato i risultati dell'uso clinico di IFN- α in bambini con osteosarcoma in Svezia), Yoshimi Kawade (colui che a Kyoto aveva sviluppato anticorpi monoclonali per gli IFN murini), Walter Fiers (colui che aveva clonato il TNF), Michael Revel (colui che aveva identificato una nuova citochina, prima chiamata IFN- β 2 e successivamente ribattezzata come IL-6) Holger Kirchner (esperto di IFN di tipo 2, detto anche IFN- γ) e molti altri, con i quali, in diversi casi, si sono generate collaborazioni di ricerca.

Ad esempio, utilizzando gli anticorpi monoclonali di Kawade (Figura 6) abbiamo potuto caratterizzare la specificità di diversi effetti biologici attribuibili ai differenti sotto-tipi di IFN e, al tempo stesso, preparare colonne di affinità per purificare gli IFN stessi, che per molti anni hanno permesso di fornire materiale prezioso ai ricercatori dell'ISS e altri, sia in Italia che all'estero. Santurbano era il custode della nostra colonna di affinità preparata con gli anticorpi di Kawade, che si trovava nella camera fredda nel settore colture di



Figura 6 - Da sinistra: Yoshimi Kawade, Filippo Beardelli e Ion Gresser a un Convegno internazionale sull'IFN svoltosi a Heidelberg nel 1984

cellule del Servizio Biologico⁷. Trascorreva molte ore nella camera fredda, con il suo pesante giaccone sopra il camice bianco, per controllare e raccogliere le frazioni separate dalla colonna, le quali venivano poi saggiate per determinare il titolo e l'attività specifica degli IFN purificati. Era infatti sempre Santurbano, con il suo entusiasmo giovanile e con l'aiuto di qualche vero giovane appena unito al gruppo, a gestire l'intero processo di produzione e purificazione, custodendo poi questo prezioso patrimonio, di cui abbiamo ora solo piccoli campioni residui congelati nei nostri laboratori.

Ero un giovane ricercatore invitato spesso per relazioni a convegni internazionali di virologia o sugli IFN. Quegli anni e i successivi videro frequenti viaggi, soprattutto negli Stati Uniti e in Giappone, dove esisteva una vivace comunità scientifica interessata alla ricerca sugli IFN e al loro sviluppo clinico. Ritornavo a Roma con valigie arricchite in regali comprati in aeroporto. In particolare, ricordo un lungo e piacevole viaggio in aereo, insieme a Michele La Placa e ad altri virologhi italiani, a Sendai in Giappone nel 1986 per un invito a tenere una relazione sull'IFN al Congresso Internazionale di Virologia. Ricordo il mio stupore per essere già considerato dai ricercatori giapponesi un referente internazionale nel settore dell'IFN. A un Simposio Satellite sull'IFN ricevetti persino un inatteso compenso di 600 dollari, che subito spesi in regali per le mie piccole figlie Claudia e Giulia, le quali attendevano il mio rientro a Roma per assalti impazienti alla valigia. L'interesse della comunità scientifica sul sistema IFN cresceva sempre di più⁸.

⁷Nel laboratorio di Y. Kawade a Kioto erano stati purificati all'omogeneità IFN murini α e β e da tali preparazioni erano stati ottenuti anticorpi monoclonali contro i diversi IFN. Tali preparazioni di anticorpi monoclonali erano reagenti preziosi per studi sui meccanismi di azione di IFN. Con il laboratorio di Kawade si generò una proficua collaborazione che ci permise sia di dimostrare il ruolo di IFN di tipo I (e, in particolare, di IFN- β) nella regolazione fisiologica dello stato antivirale in popolazioni residenti di macrofagi, sia di allestire in ISS una colonna di affinità per la produzione di larghe quantità di IFN- β murino.

⁸Dopo il clonaggio degli IFN (alfa e beta), iniziò una nuova era, sia per lo sviluppo clinico degli IFN (soprattutto IFN- α), utilizzati in oncologia e alcune malattie virali (in particolare, l'epatite B e C), che per la ricerca di base. I recettori per l'IFN erano stati isolati e caratterizzati. La scoperta e il clonaggio dell'IFN- γ , a quel tempo definito "IFN immune", aveva generato nuova attenzione degli immunologi sul sistema IFN e sul mondo delle citochine. Dalla ricerca sull'IFN, emergeva un nuovo scenario sulle vie di trasmissione di segnali molecolari dopo l'interazione degli IFN con i recettori di membrana, con importanti ricadute sul settore delle ricerche sulle citochine e sui segnali intracellulari che mediano le risposte antivirali e cellulari alle citochine stesse.

La scoperta del ruolo di IFN fisiologici nel controllo della replicazione di virus e della crescita di tumori

L'interazione con il laboratorio di Ion sull'IFN rimaneva profonda e aperta a nuove domande. Spesso mi arrivavano da Parigi pacchi di reagenti o cellule portate a mano da colleghi/amici che lavoravano a Villejuif. L'arrivo del treno Palatino alla Stazione Termini di Roma era spesso il punto di ritiro del materiale. Ricordo che, poco prima della mia partenza da Parigi avevamo iniziato insieme una serie di esperimenti per valutare l'effetto di una potente preparazione di anticorpi contro l'IFN sulla crescita e sulla progressione di tumori trapiantabili in diversi ceppi di topi. Gli anticorpi anti-IFN murini generati e purificati nel laboratorio di Ion si erano dimostrati reagenti unici e fondamentali, nel contesto internazionale, per comprendere il ruolo cruciale di IFN endogeno nella patogenesi di diverse infezioni virali nel topo. Con nostra sorpresa, notavamo che i topi trattati con gli anticorpi anti-IFN presentavano tumori più grandi che si sviluppavano più rapidamente dei gruppi di animali di controllo. Ciò si verificava anche in topi inoculati con cellule resistenti *in vitro* agli effetti antiproliferativi di IFN. La conclusione che si poteva trarre era che esistessero livelli basali di IFN, prodotto spontaneamente in condizioni fisiologiche o indotto dalla crescita tumorale, in grado di controllare negativamente lo sviluppo e la progressione dei tumori, probabilmente mediante meccanismi indiretti, mediati dall'interazione di IFN con cellule del sistema immune.

La Figura 7 illustra il tipo di risultati ottenuti all'inizio degli anni '80 nel laboratorio di Ion Gresser a Villejuif trattando con una potente preparazione di anticorpi anti-IFN i topi DBA/2 che

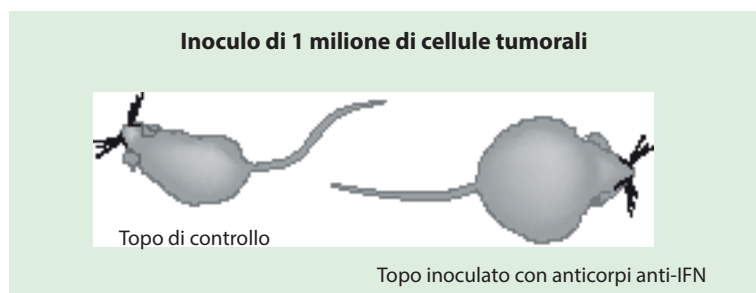


Figura 7 - L'IFN- α/β endogeno svolge un ruolo restrittivo sulla crescita tumorale

venivano successivamente inoculati con cellule eritroleucemiche singeniche (3Cl-8) coltivate *in vitro*. La nostra dimostrazione che anticorpi anti-IFN aumentavano drasticamente la crescita di tumori trapiantabili nel topo (5) ha aperto la strada agli eleganti studi del gruppo di Robert Schreiber negli Stati Uniti e di altri ricercatori, che hanno utilizzato ceppi di topi deficienti per il recettore dell'IFN di tipo I (6) e anche a recentissimi studi condotti nel nostro Istituto⁹.

L'idea che esistesse un'espressione spontanea di IFN basale anche in condizioni naturali (senza lo stimolo da virus o altri induttori classici), con ruoli fisiologici naturali potenzialmente importanti, era per noi un'ipotesi di lavoro affascinante che doveva essere affrontata con l'immaginazione e con lo sviluppo di metodi innovativi. Rimaneva, infatti, il problema che tutti i nostri tentativi di rilevare la presenza di livelli, anche minimi, di IFN in diversi campioni biologici non riuscivano a produrre risultati positivi. Si poteva immaginare di misurare i livelli di mRNA per gli IFN α e β nei tessuti, ma i risultati avrebbero portato solo a suggerimenti sulla possibilità che molecole di IFN biologicamente attive fossero presenti alla membrana cellulare o rilasciate nei fluidi extracellulari in quantità non dosabili con i normali saggi di titolazioni di IFN.

Ricordo che, di ritorno in aereo a Roma da un Convegno internazionale sull'IFN tenutosi a Washington nel 1983, ebbi l'intuizione di un esperimento semplicissimo, i cui risultati portarono alla prima dimostrazione dell'esistenza di bassi livelli fisiologici di determinati IFN nel topo, in grado di svolgere un ruolo di restrizione naturale alla replicazione di virus e allo sviluppo e alla crescita di tumori. Era noto che macrofagi residenti della cavità

⁹Un ruolo importante di IFN basale nella restrizione della crescita tumorale è dimostrato da recentissimi risultati ottenuti nel nostro Dipartimento da Eleonora Aricò e da altri colleghi, utilizzando un modello animale di particolare interesse. In questo studio, è stato utilizzato un modello di topi transgenici per l'oncogene Her-2/Neu (che sviluppano tumori mammari spontaneamente), resi deficienti per l'espressione del recettore dell'IFN-I. Lo sviluppo di questo modello e la generazione dei dati ritenuti necessari per il controllo dei risultati e per la comprensione di alcuni dei meccanismi di soppressione della crescita tumorale da parte dell'IFN basale, hanno richiesto quasi dieci anni. Ciò rappresenta un esempio di quanto tempo, fatica e lavoro possano richiedere le conclusioni di un lavoro sperimentale in modelli *in vivo* di tumori spontanei.

peritoneale del topo erano totalmente resistenti alla replicazione dei virus, ma si riteneva che ciò fosse dovuto a una caratteristica intrinseca di tali cellule, quando prelevate dall'animale. Utilizzando quella particolare preparazione di anticorpi anti-IFN che avevo portato a Roma dal laboratorio di Ion, inoculammo tali anticorpi alcuni giorni prima di prelevare i macrofagi e saggiarne il grado di resistenza o permissività a un virus modello (VSV). I risultati erano totalmente consistenti con l'ipotesi. I macrofagi dai topi così trattati, ma non quelli da gruppi di controllo, erano suscettibili alla replicazione del VSV, dimostrando che la neutralizzazione *in vivo* di livelli basali di IFN aveva rimosso il sistema naturale di restrizione della replicazione virale, rappresentato dall'IFN stesso (Figura 8).

Telefonai subito a Ion a Parigi e da lì cominciò una lunga collaborazione di esperimenti condotti anche in duplicato sia a Roma che a Villejuif, che portò alla conferma dei primi dati e allo sviluppo di diversi altri approcci complementari per dosare, con metodi diretti e indiretti, i livelli di IFN basale espressi spontaneamente nel topo e lo spettro di effetti biologici a essi dovuti (7). Per accelerare la generazione di alcuni dati di conferma mediante metodiche complementari, Ion mi invitò a trascorrere qualche

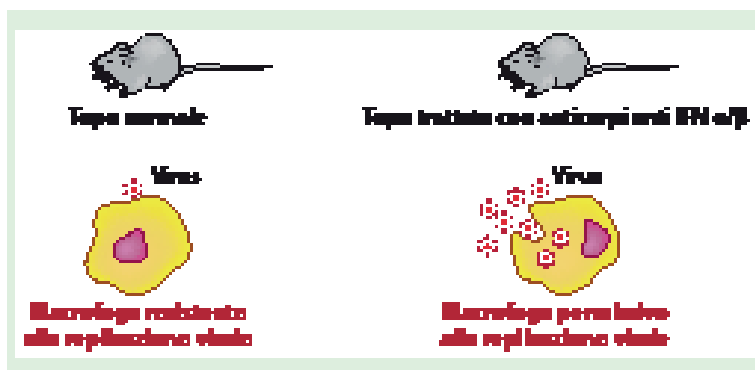


Figura 8 - Evidenze sperimentali che condussero alla dimostrazione dell'esistenza di un IFN basale, espresso in condizioni fisiologiche in popolazioni di macrofagi residenti da topi normali. I risultati qui descritti diedero origine a una serie di esperimenti che permisero di caratterizzare gli IFN espressi in condizioni fisiologiche, mediante saggi biologici particolarmente sensibili basati anche sull'utilizzo di anticorpi anti-IFN e studi di espressione di mRNA specifici

settimana nel suo laboratorio, nel quale potevo contare sul supporto di due eccezionali tecniche di laboratorio che ricordo con affetto e gratitudine. Chantal Maury, che era stato il mio angelo custode in tutta la sperimentazione *in vivo* condotta a Villejuif negli anni precedenti, mi aiutava per gli esperimenti con gli animali e i relativi modelli tumorali, che proseguivano interrottamente, in direzioni sempre nuove. Françoise Vignaux, che ebbi la fortuna di conoscere ancora meglio in quegli anni, mi aiutò sul dosaggio di enzimi indotti da IFN nei macrofagi, considerati marcatori specifici della trasduzione del segnale indotto dall'interazione di IFN con la membrana cellulare. Con Chantal e Françoise, i nostri rapporti di amicizia, cementati anche da occasionali visite per brevi esperimenti o di piacere a Roma, crebbero con il passare del tempo. D'altra parte, durante i miei brevi soggiorni di lavoro a Villejuif ricordo il piacere delle crescenti interazioni sociali, con inviti a cena con la famiglia di Chantal e passeggiate e discussioni notturne con Françoise e altri colleghi e amici ricercatori che lavoravano nell'area di Parigi. Al di là dei miei rapporti e incontri privilegiati con Ion, i colleghi e la comunità scientifica francese si mostravano ora più aperti a inviti e all'amicizia, rispetto al mio primo periodo di vita a Villejuif, vissuto praticamente all'interno del laboratorio e dell'ospedale.

Nel laboratorio di Ion a Villejuif trascorsero alcuni periodi lavorativi anche Enrico Proietti e, successivamente, Paola Rizza, su progetti in collaborazione con Michael Tovey tesi soprattutto a sviluppare nuovi approcci di rilevazione di mRNA per gli IFN mediante tecniche di ibridazione *in situ* e a studiare gli effetti di IFN su linee cellulari umane macrofagiche. A Roma, insieme a Enrico Proietti e a Sandra Gessani, avevamo sviluppato una nuova metodica idonea per determinare gli IFN espressi su macrofagi residenti murini, che ci permise nel tempo di dosare, e mediante l'uso di anticorpi monoclonali di caratterizzare, gli IFN basali espressi spontaneamente in diversi ceppi di topi. Mentre Santurbano rimaneva il responsabile per la produzione e per la purificazione degli IFN, Paola Borghi, una tecnica laureata del nostro laboratorio, divenne nel tempo la persona di riferimento per le titolazioni degli IFN e per la conservazione dei campioni congelati di virus e preparazioni di riferimento utilizzati per determinare l'attività specifica di queste

citochine. Paola è rimasta nel tempo la depositaria della memoria storica del reagentario del laboratorio, alla quale tutt'oggi, ad anni dal suo pensionamento, ricorriamo per il ritrovamento di campioni o per l'interpretazione di incerte scritte su provette ritrovate nei congelatori.

Le pubblicazioni scientifiche del gruppo, che in molti casi si basavano ancora sulla continua collaborazione con il laboratorio di Ion, si allargavano ora anche a nuove collaborazioni nazionali e internazionali. Tra queste, fu importante quella per gli studi molecolari sulla caratterizzazione di IFN espressi spontaneamente in macrofagi con Corrado Baglioni ad Albany negli Stati Uniti, presso il cui laboratorio Sandra Gessani aveva trascorso circa due anni di lavoro in ricerche sui meccanismi molecolari di azione degli IFN. I risultati contribuivano a portare alla ribalta nuove conoscenze su un ruolo dell'IFN fisiologico in condizioni naturali, fornendo conferma molecolare dei nostri dati nei modelli murini (8). Tali dati davano, peraltro, credito alla teoria che il Prof. Velio Bocci di Siena aveva avanzato già all'inizio degli anni '80 sulla presenza di una risposta fisiologica degli IFN.

Gli anni 1984-94: le ricerche in ISS sulle citochine, la chiamata alla ricerca sull'AIDS e il momento della "terapia genica con IFN- α "

In quegli anni, l'ISS si trovava a gestire un nuovo e importante ruolo: quello di coordinare il primo progetto nazionale di ricerca sull'AIDS, che era diventata un'emergenza sanitaria globale. Giovanni, in virtù delle ricerche condotte sui retrovirus e della sua posizione di Direttore del Laboratorio di Virologia, ma anche di una determinazione che caratterizzava la sua figura, ebbe la capacità di lanciare e coordinare un vasto Progetto nazionale di ricerca sull'AIDS che coinvolse i migliori virologi e ricercatori di tutta l'area biomedica (1987-93) e riscosse un riconoscimento internazionale.

Il mio interesse di ricerca principale era, tuttavia, sempre focalizzato sugli IFN e soprattutto sui loro meccanismi di azione anti-tumorale. Cominciavo a ottenere finanziamenti adeguati per lo sviluppo delle ricerche del gruppo ormai da me coordinato, mediante progetti finanziati a quei tempi dal CNR (Progetto Oncologia, coor-

dinato da Giorgio Prodi) e dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, che ha sempre rappresentato un sostegno fondamentale e continuo per gli studi sui meccanismi di azione di IFN e altre citochine. Un giorno nel giugno del 1988, Giovanni mi chiamò nel suo ufficio e mi lanciò il messaggio di dover presentare un progetto indipendente per il successivo bando del progetto nazionale di ricerca sull'AIDS. Giovanni era orgoglioso del successo delle ricerche indipendenti di un giovane ricercatore che aveva mosso i suoi primi passi nel suo laboratorio e la stima ormai acquisita nel campo lo portava a considerarmi uno di quei molti promettenti ricercatori che avrebbero potuto generare conoscenze nuove nella sfida contro l'AIDS, che solo dalla passione e dall'immaginazione dei giovani potevano emergere¹⁰.

Inizialmente un po' riluttante, mi cimentai a disegnare e scrivere un progetto sul ruolo di IFN e altre citochine nella patogenesi dell'AIDS e ottenni un primo finanziamento tale da permettermi di orientare parte delle ricerche del gruppo verso queste nuove tematiche. Tali ricerche condotte in questo nuovo campo riguardavano modelli sperimentali solo in parte nuovi rispetto alle esperienze pregresse. Utilizzavamo linee cellulari di origine macrofagica o direttamente monociti derivanti dal sangue periferico che, con la coltura *in vitro*, acquisivano caratteristiche di macrofagi differenziati, diventando più permissive al virus HIV. In tali modelli, con Sandra Gessani studiavamo il ruolo di IFN e di altre citochine. Applicavamo, inoltre, la nostra esperienza sull'IFN e sui modelli *in vivo* per tentare di sviluppare modelli animali preclinici per studi di patogenesi e di terapia contro il virus HIV.

Per un certo periodo, seguimmo con ostinata determinazione, insieme a Chiara Locardi, Clara Ausiello e pochi altri, con cicli alternanti di entusiasmo e di scoraggiamento, la persistenza di virioni di HIV e il fenotipo cellulare in topi immunocompetenti che erano stati inoculati con cellule umane infettate dall'HIV stesso.

¹⁰Nel preparare l'intervento introduttivo del Presidente dell'ISS, Enrico Garaci, in occasione di un meeting commemorativo sull'IFN per il decennale della scomparsa di G.B. Rossi, introdussi in una diapositiva questa citazione di un testo di Giovanni, che esprime tutta la sua grande fiducia nei giovani per le sfide emergenti della ricerca biomedica-sanitaria: «La sensazione prevalente, oggi, è che dalla sfida dell'AIDS non si esce vittoriosi con la "migliore" routine, ma che occorre un colpo d'ala, un salto "geniale" di qualità che forse può venire solo da giovani colti e motivati».

Svilupparammo anche alcuni modelli animali basati su topi immunodeficienti trapiantati con cellule umane cronicamente infette con HIV, utilizzati per studi *in vivo* sull'azione di IFN e altri farmaci antivirali. Le pubblicazioni che seguivano ci permettevano di entrare a pieno titolo nella comunità scientifica della ricerca sull'AIDS e di mantenere attivi i due filoni di ricerca principali: quello riguardante l'oncologia sperimentale e quello relativo al progetto sull'AIDS. L'impegno di ricerca sull'AIDS rimase per molti anni vivo e non poi così distante dai concetti, modelli e idee sviluppate nella ricerca oncologica¹¹.

Durante il mese di agosto, lasciai la mia famiglia nel piccolo paese di origine di Luciana (Castelnuovo Scrivia in provincia di Alessandria) e partecipavo regolarmente ai convegni internazionali che organizzava in quegli anni Robert Gallo a Bethesda negli Stati Uniti. Erano meeting estremamente ricchi di scambi di informazioni, ai quali si apprendevano gli ultimi risultati della ricerca sull'AIDS prima ancora della pubblicazione. A essi partecipava tutta la comunità dei ricercatori impegnati in progetti sull'AIDS, ai quali contribuivano anche ricercatori di fama internazionale con stimolanti relazioni riguardanti l'area dell'oncologia e di altre malattie cronico-degenerative.

Dal canto suo, Giovanni annualmente organizzava un convegno nazionale sui risultati delle ricerche sui progetti finanziati nell'ambito del Progetto Italiano sull'AIDS, che si teneva sempre

¹¹Le analogie tra alcune disfunzioni immunologiche nell'infezione da HIV e quelle registrabili in pazienti con tumore stimolavano la ricerca basata su simili approcci di immunoterapia, che hanno, nel tempo, investito anche l'uso di cellule dendritiche e di IFN in entrambi i modelli. Quando, negli anni successivi, un impegno rilevante del nostro laboratorio fu concentrato sulla caratterizzazione di cellule dendritiche generate dai monociti del sangue periferico con IFN- α utilizzammo il modello di infezione *in vivo* con HIV in topi immunodeficienti (SCID) ricostituiti con cellule immuni umane per valutare l'effetto di strategie di immunoterapia basate sull'uso di cellule dendritiche autologhe "caricate" con antigeni virali (HIV inattivato). In tali studi, dimostrammo la potente azione anti-HIV del trattamento con cellule dendritiche generate con IFN (denominate IFN-DC) esposte a virus inattivato in topi SCID ricostituiti con cellule umane e infettati con HIV stesso. Incoraggiati da alcuni concomitanti lavori di altri gruppi sul possibile uso clinico di IFN-DC nell'immunoterapia dell'infezione da HIV, per alcuni anni utilizzammo questi dati preclinici per proporre progetti traslazionali in questa direzione, cercando interazioni internazionali e finanziamenti adeguati. Questi risultati sono stati propedeutici all'avvio di progetti tesi a sperimentare la potenziale efficacia di IFN-DC in pazienti oncologici, sviluppati negli anni successivi.

ad Orbetello nel mese di giugno. Era per tanti motivi, anche a me personali, un momento magico. Molti ricordano il clima irripetibile di quegli anni e la vivacità informale della discussione scientifica e delle lunghe passeggiate la sera sulla spiaggia della Feniglia o della Giannella per confrontare idee e ipotesi di progetti con ricercatori provenienti da tutta Italia. Era anche l'occasione di chiedere in uso per qualche giorno la piccola casa dei miei genitori che si trovava nel verde del Monte Argentario sotto il Convento dei Frati, con Luciana e le mie piccole figlie Giulia e Claudia, in quel periodo dell'anno in cui i boschi erano pieni di lucciole ed emanavano profumi indimenticabili. Una magica combinazione di immersione nella ricerca e nella natura, con Luciana e le bambine che occasionalmente portavo con me e presentavo ad amici e colleghi. Non ricordo altri esempi in Italia di convegni con così viva partecipazione, caratterizzati da un tono informale ma anche da quelle accese polemiche che spesso animano il percorso della ricerca, insieme ai prolungamenti di interminabili e accese discussioni serali sulle spiagge, sotto i cieli stellati.

In quegli anni, nel laboratorio dell'ex Servizio Biologico nel quale ancora si svolgeva la maggior parte delle ricerche del nostro gruppo, arrivavano nuovi studenti per la preparazione della tesi. Per prima Maria Ferrantini, della quale ricordo la curiosità e la sorprendente rapidità di apprendere. La rivedo davanti a me sotto la cappa quando, dopo pochi miei sommari insegnamenti, trascorrevva da sola interi pomeriggi a isolare cloni di cellule eritroleucemiche di Friend, sensibili o resistenti all'IFN, partendo da varianti di cellule metastatiche selezionate dopo ripetuti passaggi nel topo. Con Maria presero vita nuovi progetti tesi a caratterizzare marcatori molecolari delle membrane delle cellule metastatiche e la loro relazione con il sistema IFN. In quei mesi faceva parte del gruppo anche una tecnica di laboratorio giovanissima, Paola Sestili, che incominciò a dedicarsi con passione all'analisi istologica di tumori trattati con IFN o altre citochine. Paola, con la gaiezza e l'entusiasmo dei suoi 20 anni, introdusse nel gruppo un clima di leggerezza e socialità, portando l'abitudine a interrompere spesso le giornate con qualche pranzo fuori dall'Istituto insieme a Santurbaro e agli altri.

In seguito, Veniero Ciolli si aggiunse al gruppo per preparare la tesi. Era uno studente timido e molto indietro con gli esami che veniva da un piccolo paese della provincia. L'arrivo nel nostro laboratorio per la tesi sperimentale portò in Veniero la trasformazione in uno studente "affamato" di apprendere e di studiare. Si portò rapidamente in pari con gli esami nello stesso momento in cui apprendeva il faticoso lavoro della ricerca, rimanendo fino a tardi in laboratorio. A lui affidai, sotto il mio controllo, il progetto di studiare i possibili effetti antitumorali di combinazioni di citochine quali la IL-2 e IL-1. Mi divertiva saggiare la sua curiosità, la volontà di imparare e la passione, adattandosi con entusiasmo a rimanere a lungo nelle serate in laboratorio per finire un esperimento. I due anni trascorsi in laboratorio per la sua tesi videro un paio di importanti pubblicazioni, inclusa quella sulla prestigiosa rivista *Journal of Experimental Medicine* nella quale il suo impegno fu da me riconosciuto includendo il suo nome come primo autore nella pubblicazione. Dopo la tesi, Veniero trovò lavoro come ricercatore presso i laboratori della Serono a Pomezia, con qualche rimpianto da parte sua e di tutti noi.

Verso la fine degli anni '80, cominciarono ad apparire le prime pubblicazioni sul comportamento *in vitro* e *in vivo* di cellule tumorali di topo modificate geneticamente per la produzione di determinate citochine. Il nostro gruppo si impegnò, con Maria Ferrantini in prima fila, a generare cellule eritroleucemiche di Friend producenti IFN- α .

A partire dal 1991, cominciammo a pubblicare i primi lavori che dimostravano come la produzione *in vivo* di IFN dalle cellule così modificate determinava il rigetto del tumore in topi immunocompetenti, mediato da interazioni complesse con cellule del sistema immune, con conseguente induzione di una memoria immunologica antitumorale (9).

Collaborando con colleghi di altri istituti e città (Guido Forni a Torino, Andrea Modesti a Roma, Piero Musiani a Chieti, Pier Luigi Lollini a Bologna, Mario Colombo a Milano) era possibile comparare il comportamento *in vivo* dei diversi tipi di cellule tumorali producenti gli IFN da noi isolate e caratterizzate con quelle generate dai loro gruppi per la produzione di altre citochine. Ricordo le numerose riunioni a discutere animatamente i risultati e

l'informazione complessiva derivante da questi nuovi approcci che contribuirono in modo rilevante all'avanzamento dell'immunologia dei tumori. Diventava di moda pensare che fosse possibile una terapia genica del cancro utilizzando cellule trasdotte con geni per le citochine o direttamente *in vivo* vettori virali in grado di trasdurre il gene della citochina selezionata. Anche il nostro gruppo si cimentò in queste ricerche, che nel caso degli IFN ci permettevano di comprendere come una presenza locale e transiente di questa citochina (in particolare, IFN- α) fosse di fatto il fattore scatenante per l'induzione di una risposta immune antitumorale di lunga durata.

La Figura 9, rielaborata da una figura utilizzata in una *review* scritta con Maria Ferrantini, illustra il complesso di informazioni ricavate da un insieme di studi condotti nel nostro laboratorio dell'ISS in modelli di tumori murini nei quali furono utilizzate cellule tumorali modificate geneticamente per la produzione di IFN- α 1 o vettori virali contenenti il gene per IFN- α 1. Retrospettivamente, si può dire che tali ricerche abbiano contribuito in modo rilevante a comprendere i meccanismi di azione antitumorale e a formulare nuove ipotesi di uso degli IFN- α quali adiu-

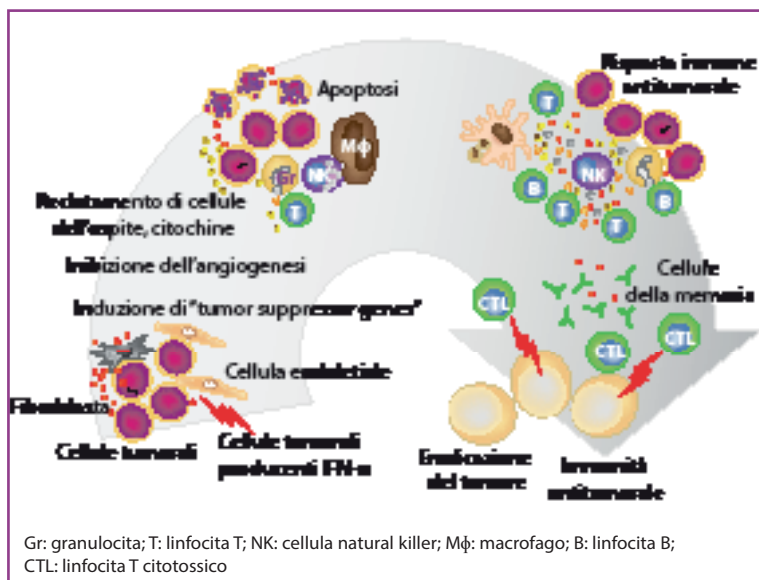


Figura 9 - Rappresentazione schematica degli eventi e dei meccanismi cellulari antitumorali nel topo dopo inoculo di cellule produttrici IFN- α

vanti di vaccini antitumorali (10). Alcuni autori proposero con eccessivo ottimismo strategie di terapia genica con IFN contro il cancro, che si rivelarono, come per altri approcci di terapia genica, poco praticabili per una malattia cronica quale il cancro.

Il 1990 fu l'anno in cui mia madre morì di un carcinoma alla mammella trascurato, del quale purtroppo non aveva dato notizia a nessuno della famiglia. Mia madre era una persona totalmente dedicata agli altri. Se in un primo momento, forse, aveva sottovalutato la malattia che si andava sviluppando, la sua era poi stata una scelta di non voler disturbare la routine della vita familiare.

Aveva accettato, serena con sé e continuando a dare serenità agli altri, il decorso di un male che sapeva in progressione, con una sorta di fatalismo spirituale che ancora oggi io e le mie sorelle abbiamo difficoltà a comprendere fino in fondo. Ricordo, in particolare, il giorno in cui fummo informati e la corsa insieme a me per una visita presso l'Istituto Tumori Regina Elena, vicino all'ISS. Fu chiaro da subito che la prognosi era ormai inevitabilmente avversa.

Dopo un breve periodo di remissione dovuta alla chemioterapia, i trattamenti classici furono interrotti. Mi consultai con Ion al telefono e dopo alcuni dubbi decisi di non rinunciare a proporre un trattamento sperimentale. Chiesi a Kari Cantell, che ben conosceva i nostri studi sugli IFN e con il quale mi legavano rapporti di stima e di amicizia, di poter subito ricevere lotti di IFN naturale da lui prodotti e purificati a Helsinki per provare uno di quei trattamenti individuali definiti "compassionevoli". Non esistevano ovviamente evidenze scientifiche precise, ma l'IFN naturale sembrava essere dotato di un maggior spettro di attività rispetto ai sottotipi di IFN clonati. I lotti arrivarono subito dalla Finlandia e cominciai a praticare dei trattamenti sottocute a mia madre, che con la sua consueta e affettuosa serenità, attendeva il momento del mio arrivo serale, per quello che lei chiamava "vaccino" e per una consueta partita a scacchi tra di noi. Per un paio di mesi le sue condizioni sembravano migliorate, non so se per il suo sforzo di farmi credere che il mio "vaccino" funzionasse o per quelle partite a scacchi, o per qualcosa d'altro. Morì serena in casa in una fredda sera di febbraio.

Ripresi la mia vita consueta, con qualche rimpianto e rimorso in più, ma con diversa e maggiore passione per la ricerca sui tumori. Era innegabile che gli IFN avessero nell'uomo un'attività antitumorale, ma bisognava ancora comprendere i meccanismi di azione in tumori umani e come potenziare le risposte all'IFN stesso con altri farmaci, tradizionali o di nuova generazione. Ancora molto si doveva comprendere su quale fosse la modalità migliore (in termini di via di inoculo e dosaggio) nell'utilizzare tali sostanze in relazione al particolare tumore, al suo stadio di sviluppo e alla sua progressione. Quesiti di ricerca che sono stati costanti negli anni successivi e che in parte rimangono aperti.

Nel 1992 Ion trascorse quasi l'intero anno a Roma, lavorando con la collaborazione tecnica di alcuni colleghi del mio gruppo all'ISS.

Ion era ormai vicino a raggiungere il periodo del suo pensionamento e aveva deciso di voler trascorrere un periodo lavorativo a stretto contatto con me e con il gruppo di ricerca, che ormai si era arricchito con l'arrivo di nuovi giovani e con la messa a punto di metodiche importanti per le ricerche che svolgevamo insieme.

Allestii una zona studio-laboratorio a lui destinata, individuando un paio di giovani colleghi attratti e disponibili a lavorare direttamente con lui (Massimo Venditti e Gianpaolo Greco).

La sua presenza in Istituto suscitava curiosità e interesse; era anche un'utile occasione per esercitare l'uso dell'inglese da parte di ricercatori e tecnici del mio gruppo. Con Santurbano, Ion si cimentava in azzardate e comiche discussioni che lo indussero a prendere per qualche tempo lezioni di italiano. Ion lavorava sotto cappa e con gli animali e aveva l'energia e l'entusiasmo di un giovane post-doc.

Era peculiare vedere ormai i ruoli tra noi due quasi invertiti: io, sempre più dedito a scrivere articoli, progetti per finanziamenti e occupato nella gestione delle attività del reparto; Ion, impegnato negli esperimenti, lavorando direttamente con le sue mani.

Fu importante per me la sua presenza a Roma, che preludeva a momenti difficili che sarebbero presto arrivati. Per alcuni giovani in Istituto furono esperienze indimenticabili, quella di avere quotidianamente vicino a loro un maestro nel disegnare o commentare un esperimento, e quella di adattarsi all'uso dell'inglese nei seminari e nella vita quotidiana di laboratorio.

La morte di Giovanni e una “parentesi americana”

Nella sera del 20 febbraio 1994 ricevemmo la triste notizia della morte di Giovanni, all'età di 58 anni, dopo una lunga lotta personale contro un linfoma che a lui era stato diagnosticato molti anni prima. Giovanni aveva tenuto nascosta la sua malattia a quasi tutti i colleghi e amici, continuando i suoi impegni di direzione del Laboratorio di Virologia all'ISS e la gestione del Progetto Nazionale sull'AIDS. Aveva affrontato con la sua energia e determinazione consueta l'organizzazione del VII Convegno internazionale sull'AIDS tenuto a Firenze nel 1991¹² (Figura 10).

Solo nell'ultimo periodo, dovendosi ricoverare per il trapianto di midollo, ormai divenuto un'ultima opzione terapeutica, aveva informato me e i suoi amici e collaboratori più stretti della sua malattia, conoscendo il decorso incerto delle terapie a cui sarebbe stato sot-



Figura 10 - Giovanni B. Rossi nel proprio ufficio all'ISS

¹²Giovanni B. Rossi fu un eccellente organizzatore di eventi e convegni internazionali, da quelli sugli interferoni (nel 1985 a Roma e nel 1989 a Firenze), a quelli sui virus oncogeni (nel 1979 e nel 1984 a Urbino) e sulle terapie del cancro mediante induttori del differenziamento cellulare (organizzate con Samuel Waxman in Sardegna nel 1986 e nelle isole Bermuda nel 1987). Il suo sforzo maggiore fu, tuttavia, quello dell'organizzazione della VII International Conference on AIDS (Firenze, giugno 1991), che riscosse un forte successo per la partecipazione e per la qualità organizzativa dell'evento, riconosciute su riviste internazionali.

toposto. Ricordo le mie visite serali a casa di Giovanni o durante il suo ricovero dopo il trapianto, come anche i discorsi lucidi ma mai rassegnati sulla gestione del Laboratorio di Virologia e sul possibile futuro. La sua amica e collega Paola Verani da tempo aveva cominciato a occuparsi della gestione ordinaria. La scomparsa di Giovanni rappresentò un evento atteso ma traumatico per molti di noi. Generò tristezza e sconforto in molti amici e ricercatori che avevano visto in lui un punto di riferimento per la ricerca.

**Il sito dedicato a "G.B. Rossi", in occasione del convegno
"Interferon fundamentals 2014:
from molecular mechanisms to human diseases"**

Roma, Istituto Superiore di Sanità, 20 febbraio 2014

Può apparire singolare che, a venti anni dalla scomparsa di G.B. Rossi, alcuni suoi allievi che avevano lavorato con lui sugli IFN, tra cui io come il più anziano, abbiano voluto organizzare un convegno internazionale sull'IFN dedicato alla sua memoria. L'iniziativa mi fu inizialmente proposta da Giovanna Romeo ed Elisabetta Affabris, che mi contattarono per verificare la possibilità di organizzarlo. Al gruppo si unirono con entusiasmo Eliana Coccia e Angela Battistini dell'ISS. Il convegno registrò una forte partecipazione. Le relazioni dei relatori furono pubblicate in un volume speciale della rivista internazionale *Cytokine & Growth Factor Reviews*. Eliana Coccia, la più giovane tra le allieve di Giovanni, si fece promotrice per l'allestimento del sito dedicato al convegno internazionale, con una parte specifica dedicata a G.B. Rossi, dove molti dei suoi allievi inserirono brevi note o ricordi personali. Sotto vengono riportate le brevi frasi che, con un po' di riluttanza, inserii nel sito, sotto forma di lettera a Giovanni.

Caro Giovanni, avresti mai immaginato che ci saremmo rincontrati ancora qui dopo tanto tempo?

Di anni ne sono passati molti: siamo incanutiti, con qualche ruga che segna ormai il viso. Il tempo non cancella però quel vivo ricordo di una generosità, insolita, per noi inesperti ragazzi, da te avviati sulla difficile e affascinante strada della ricerca. Siamo ancora qui ed è bello vedere che abbiamo ancora voglia di "parlare di scienza", con lo stesso entusiasmo di allora, provando ancora quel sottile piacere di fronte a un risultato inatteso.

I figli ti domandavano se l'interferon era il tuo giocattolo!

Per alcuni di noi è stato anche una vita. E ancora parliamo di interferon e di nuove sfide per rendere più utile la nostra ricerca per gli altri. Adesso, in giorni difficili, discutiamo gli esperimenti dei nostri ragazzi, e non più quelli fatti da noi.

Ma in essi ripone ancora la nostra speranza perché, come in fondo tu ben dicevi, "dalle sfide non si esce vittoriosi con la migliore routine, ma occorre un colpo d'ala, un salto geniale di qualità che forse può venire solo da giovani colti e motivati".

Questo tuffo nel passato ci fa sentire che anche se tutto è cambiato, nulla è cambiato e che l'assenza di chi per il nostro percorso è stato così importante è divenuta in realtà una presenza.

La morte che tanto temiamo e rifiutiamo interrompe la vita, non la elimina (Lucio Anneo Seneca).

As ever, Filippo

Nel 1994 si cominciavano a percepire maggiormente alcuni cambiamenti nello scenario della ricerca biomedica nazionale e internazionale. Da parte di molti colleghi e amici di Giovanni, dentro e fuori l'ISS, si avvertiva che una nuova e più difficile fase per la gestione e per lo sviluppo della ricerca biomedica nazionale si stava avvicinando. In quel periodo, erano molti gli impegni e le difficoltà gestionali in ISS soprattutto per il Dipartimento di Virologia e per molti di noi che avevano perso non solo un amico ma anche una guida strategica di tale carisma in uno scenario nazionale in continuo cambiamento.

All'inizio del 1995 decisi che era opportuno un momento di distacco dall'ISS e programmai un periodo di lavoro presso il laboratorio di Donald Mosier del Dipartimento di Immunologia allo Scripps Research Institute in La Jolla (San Diego, California). Da un lato, mi attirava la possibilità di spendere "una parentesi della mia vita" in una città americana, e di conoscere la realtà della vita quotidiana e del mondo della ricerca negli Stati Uniti. Dall'altro lato, mi affascinava poter lavorare almeno per un periodo concentrato totalmente, al di fuori di altri impegni, in uno dei laboratori di punta sull'immunologia, che ormai era diventato il pane quotidiano degli esperimenti e dei progetti che cercavo di portare avanti in ISS. A ottobre del 1995 partii per San Diego lasciando la mia famiglia a Roma.

Con Donald Mosier avevo programmato alcuni esperimenti di mutuo interesse finalizzati a valutare il ruolo di IFN esogeno ed endogeno nello sviluppo di linfomi umani generati *in vivo* in un modello di topi immunodeficienti inoculati con linfociti dal sangue periferico di soggetti sani positivi per il virus EBV (virus di Epstein-Barr). Avevo scelto il laboratorio di Mosier anche per apprendere meglio alcuni apparenti segreti nello sviluppo e nella gestione dei modelli animali lì originariamente sviluppati e in atto, riportando quindi in Istituto, in forma più standardizzata di quanto avevamo potuto fare leggendo gli articoli scientifici pubblicati, il particolare modello animale sviluppato a La Jolla. Questo modello poteva essere di grande interesse sia per le ricerche sull'AIDS che per lo sviluppo di modelli preclinici di oncologia. Si trattava di creare modelli animali chimerici rappresentati da un particolare tipo di topi immunodeficienti ricostituiti con cellule

derivate dal sangue periferico di donatori sani. In tali modelli era possibile studiare aspetti sia di patogenesi che di terapia (compresa immunoterapia) dell'infezione da HIV e il nostro gruppo in ISS aveva già lavorato utilizzando tali modelli nei progetti sull'AIDS da me coordinati.

L'anno precedente avevamo organizzato in ISS un Workshop sui modelli chimerici-uomo-topo per la ricerca sull'AIDS, invitando i maggiori esperti internazionali tra cui Mosier. Arrivato nel suo laboratorio a La Jolla, cominciai con alcuni esperimenti tesi a valutare l'effetto di IFN o anticorpi anti-IFN in questo modello (hu-PBL-SCID mice) durante l'infezione con HIV. Per alcuni mesi mi ero ritrovato, ormai uomo maturo, come ai primi tempi giovanili di lavoro a Villejuif, a essere protagonista con le mie dirette mani di tutti gli esperimenti. Vedevo l'opportunità di conoscere alcuni dei più noti ricercatori nel campo dell'immunologia che lì lavoravano o che periodicamente venivano a San Diego per brevi seminari.

Nonostante l'impegno di lavoro e di tempo in laboratorio, che appariva insolito ad alcuni colleghi, le condizioni di vita erano molto diverse da quelle a Villejuif. Invece di vivere nello squallido monolocale praticamente attaccato al laboratorio e all'ospedale, abitavo a Del Mar, una splendida località sul mare a pochi chilometri dal laboratorio. Tutto sembrava così facile, bello e apparentemente inverosimile; lo splendido clima di San Diego con i suoi tramonti sul mare, il laboratorio e la biblioteca con vista sull'oceano, i delfini che a volte saltavano nell'acqua durante i miei brevi tragitti in macchina verso e da il laboratorio.

I contatti con il mio gruppo a Roma rimanevano giornalieri, con telefonate, invio serale di fax ed e-mail per concordare esperimenti, discutere risultati e suggerire nuove metodiche e protocolli. Avevo, tuttavia, nostalgia della famiglia, con qualche rimorso particolare per aver lasciato soprattutto la mia figlia più grande Giulia, che in quel periodo adolescenziale sembrava risentire di più della mia assenza. Ricordo una mia lettera scritta per Giulia in occasione del suo tredicesimo compleanno, che ancora conserva. Aumentava, quindi, in me il desiderio di cercare di condividere almeno parte dell'esperienza americana con Luciana e le bambine. Durante il mese di agosto, organizzammo tutto per poter passare

quasi tre settimane insieme a San Diego e dintorni. Nonostante la sfortuna della varicella che colpì in sequenza prima Claudia e poi, con manifestazioni più severe, la più grande Giulia, furono per tutti noi giorni indimenticabili, con passeggiate al tramonto di fronte all'oceano, gite nei parchi e brevi viaggi nei dintorni di San Diego.

A fine agosto lasciai la mia famiglia all'aeroporto di Los Angeles per il loro rientro a Roma. Io volai in direzione opposta, per Buenos Aires, per partecipare a un convegno al quale ero stato invitato insieme a Paula Pitha, collega e compagna di viaggio nella ricerca sugli IFN, presso il cui laboratorio a Baltimora avevo tenuto diversi seminari e purtroppo recentemente scomparsa. Paula insisteva nel convincermi a partecipare a un lungo viaggio nel Sud dell'Argentina, fino alla Terra del Fuoco. Per qualche giorno esitai, ma il richiamo degli esperimenti lasciati era forte. Rientrai a San Diego, con il ricordo di serate argentine con Paula, e ripresi i miei ritmi lavorativi consueti.

A San Diego avevo anche conosciuto alcuni noti immunologi, quali Jonathan Sprent e, in particolare, David Tough, un giovane timido e brillante ricercatore canadese di poche parole, che lavorava fino a tardi. David aveva pubblicato un interessante lavoro sulla rivista *Science*, che evidenziava un ruolo inatteso di IFN: quello di indurre *in vivo* la proliferazione e la persistenza di linfociti caratterizzati da un "fenotipo di memoria". In inglese, questa scoperta era definibile con l'aggettivo *intriguing*: poteva sembrava peculiare e in qualche modo inatteso che molecole quali gli IFN, dotati di proprietà antiproliferative, fossero invece in grado di indurre *in vivo* la proliferazione di linfociti. Lavorammo intensamente per alcuni mesi per studiare la proliferazione e la persistenza *in vivo* di determinate sotto-popolazioni di linfociti in topi trapiantati con cellule tumorali che producevano diversi tipi di citochine (incluso IFN- α) per arrivare alla conclusione che gli effetti sulla proliferazione e sulla persistenza erano specifici per l'IFN- α (11). Quello era il tempo in cui, da un bilancio complessivo di tutti i lavori pubblicati con Ion negli anni precedenti e da risultati prodotti da altri gruppi, emergeva una nuova visione sull'importanza cruciale di determinate risposte immuni cellulari e umorali nei meccanismi di azione degli IFN (Figura 11 A e B). Nel 1996, avevo pubblicato con Ion

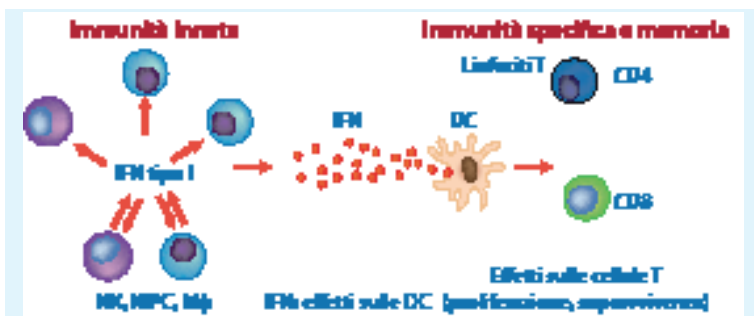


Figura 11 A - Rappresentazione schematica del ruolo di IFN-I prodotto da cellule natural killer (NK), cellule specializzate nella produzione di IFN-I (NIPC) e macrofagi (Mφ) nel collegare l'immunità innata con quella acquisita

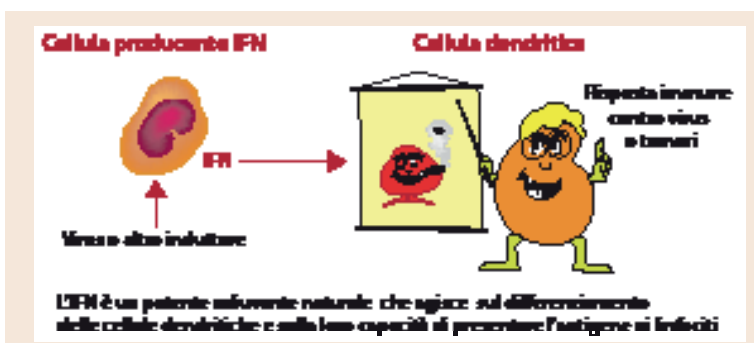


Figura 11 B - Rappresentazione divulgativa dell'alleanza naturale tra l'IFN e la cellula dendritica nel connettere l'immunità innata e l'immunità acquisita

Gresser un articolo che sottolineava, in maniera provocatoria anche nel titolo, il concetto della generale sottovalutazione da parte della comunità scientifica dell'IFN e dell'immunologia in generale dell'importanza del ruolo dell'IFN-I nelle risposte immuni mediate da linfociti T (12). Gli studi con Ion Gresser a Villejuif e quelli successivi del nostro gruppo a Roma (13) e poi in collaborazione con David Tough (14) cominciavano chiaramente a indicare un altro ruolo cruciale di IFN-I, a monte anche della generazione di una risposta cellulare mediata da linfociti T: quello del ruolo di IFN- α nel differenziamento e nell'attivazione di cellule dendritiche (DC) umane e murine, ruolo che emergeva come legame essenziale nel collegamento tra la cosiddetta immunità innata e quella acquisita.

Per alcune settimane ebbi la tentazione di trasferirmi con la famiglia negli Stati Uniti e di trascorrere un periodo più lungo della mia vita nell'apparente mondo incantato di San Diego, dove tutto sembrava di una bellezza quasi irrealistica e al tempo stesso semplice, nel mondo della ricerca così come nella vita quotidiana. Si poteva, infatti, facilmente combinare nella stessa giornata un esperimento importante, una partita di tennis, un seminario di un noto scienziato di passaggio a San Diego e una passeggiata con bagno al tramonto sull'oceano. Bastavano pochi chilometri a Sud di San Diego e ci appariva di colpo tutta la miseria e le criticità del Messico, con i mendicanti e i bambini per le strade a intercettare le macchine che passavano la frontiera.

Per l'estate successiva (1997) avevo prenotato una splendida casa sulla baia di San Diego, dal lato opposto di Pacific Beach, a pochi isolati da questa area vivacemente popolata, che aveva così affascinato Giulia e Claudia durante i pochi giorni trascorsi insieme. Si trattava di una scelta complessa. La situazione in Istituto a Roma, in particolare quella del Dipartimento di Virologia, non era facile. Sentivo il richiamo di dovermi far carico di situazioni critiche e di alcune persone lasciate a Roma, e in particolare del rinnovo di alcuni contratti di personale precario, che dipendevano dal mantenere un livello competitivo della ricerca e un continuo impegno per garantire nuovi finanziamenti. All'ultimo momento, nel giugno del 1997, stabilii che era l'ora di rientrare. Mi rassegnai a perdere la caparra per la bella casa sulla baia che restava un po' un sogno, lasciai le quattro biciclette da poco acquistate con qualche mobilio a un amico argentino, e presi un volo di rientro per Roma.

Gli anni 1996-2006 all'ISS: le ricerche sull'IFN, la regolazione della risposta immunitaria e lo sviluppo di iniziative nel campo dell'immunoterapia sperimentale clinica

Fu questo un decennio che vide un'intensa attività di ricerca indirizzata a chiarire il ruolo di IFN nell'induzione di una risposta immunitaria protettiva contro i tumori e nell'infezione da HIV in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*. Il gruppo di ricerca all'ISS si arricchiva di nuovi giovani ricercatori, stimolati e disposti anche a trascorrere periodi di lavoro e di formazione all'estero, per acquisire nuove tecniche e modelli, che portarono nel tempo allo sviluppo di nuovi filoni

di ricerca. Lucia Gabriele trascorse un lungo periodo presso il laboratorio di Herbert Morse all'NIH a Bethesda, riportando esperienze su fattori di trascrizione coinvolti nel sistema IFN e sul loro importante ruolo *in vivo* in condizioni fisiologiche e patologiche. Lucia Conti aveva concertato, con il supporto mio e di Sandra Gessani, un periodo di lavoro presso il laboratorio di John Hiscott a Montreal per studi sul ruolo di fattori di trascrizione nel differenziamento di macrofagi e nella trasduzione dei segnali da parte di IFN. Laura Santodonato lavorò per diversi mesi a un progetto per lo sviluppo e per l'uso di vettori adenovirali esperimenti IFN- α murini e umani nel laboratorio di Milton Taylor a Bloomington negli Stati Uniti. Eleonora Aricò fu indirizzata presso il laboratorio di Anthony Nash a Edimburgo, nell'ambito di un progetto europeo da me coordinato che riguardava il possibile ruolo di IFN come adiuvante vaccinale in modelli di infezione virale, al fine di acquisire l'esperienza nel modello dei topi infettati con il virus MHV-68 (analogo del virus EBV nell'uomo). Giovanna Schiavoni e Fabrizio Mattei trascorsero un periodo lavorativo nel laboratorio di David Tough presso il Jenner Institute in Compton vicino a Oxford, essendosi David nel frattempo lì trasferito dalla California. Un reclutamento importante per il gruppo fu quello di Imerio Capone, un giovane biologo molecolare che aveva lavorato sulle piante transgeniche. Arrivato in ISS, Imerio aveva da subito avviato una produttiva collaborazione con Eugenio Benvenuto all'ENEA (Casaccia) per produrre piante transgeniche esperimenti antigeni di HIV in funzione di un loro possibile utilizzo a scopi vaccinali. Nonostante l'interesse suscitato dal primo lavoro pubblicato sull'argomento, con il tempo Imerio decise di interessarsi principalmente alle ricerche sull'IFN. Negli anni, è risultato essere l'elemento trainante per l'avvio e la gestione di studi clinici del nostro gruppo basati sul nuovo concetto di utilizzare IFN- α come adiuvante di una risposta immune contro il tumore.

Sul fronte della ricerca oncologica, lo sviluppo delle scoperte precedenti ci portavano a sostenere un nuovo razionale nell'uso di IFN- α in oncologia, basato su evidenze sempre più stringenti che inducevano a ipotizzare che un utilizzo diverso da quello convenzionale, generalmente basato su alte dosi della citochina somministrata per via sistemica, potesse generare più potenti effetti terapeutici, con ridotti sintomi di tossicità collaterale. Studi condotti con approcci spe-

rimentali differenti, in parte in collaborazione con il gruppo di David Tough, ci inducevano a ritenere che l'IFN- α potesse fungere da potente adiuvante di vaccini virali o antitumorali. In quegli anni, due progetti finanziati in sequenza dalla Commissione Europea, da me coordinati, ci permisero sia di comprendere i meccanismi attraverso i quali gli IFN erano in grado di indurre una risposta antitumorale e contro alcuni virus modello, sia di avviare una prima fase di sperimentazioni cliniche nell'uomo. Stefano Santini, Caterina Lapenta, Stefania Parlato e alcuni altri giovani ricercatori del nostro gruppo avevano potuto dimostrare che gli IFN- α erano potenti induttori e attivatori di un particolare tipo di DC umane generate da monociti del sangue periferico (13). Simili dati emergevano da studi in modelli murini in collaborazione con il gruppo di David Tough (14).

Le DC, cellule del sistema immune originariamente scoperte da Ralph Steinman nel lontano 1973, avevano raggiunto la ribalta nell'attenzione degli immunologi di tutto il mondo, sulla base delle crescenti evidenze di un loro ruolo cruciale nel collegamento tra l'immunità innata e quella acquisita.

La Figura 12 illustra le caratteristiche delle DC e le loro funzioni nel regolare e promuovere una risposta immune cellulare e umorale contro patogeni (virus o batteri) o antigeni associati alle cellule tumorali (TAA).

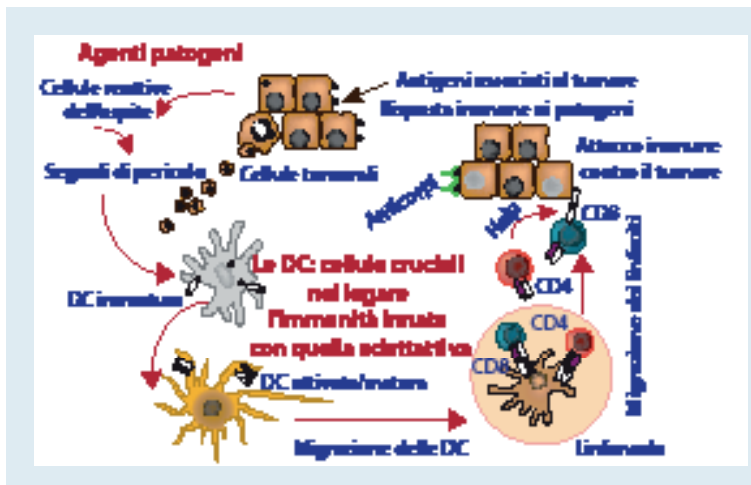


Figura 12 - Il ruolo delle DC nella risposta immune a patogeni e tumori

La Figura 13 riassume le tappe fondamentali delle ricerche sulle DC, dalla scoperta da parte di Steinman nel 1973 all'identificazione del loro ruolo cruciale in diversi processi della regolazione della risposta immune, fino al loro uso in sperimentazioni cliniche sui vaccini antitumorali. Le ricerche sulla biologia delle DC sono negli ultimi anni diventate una parte determinante essenziale di tutti i testi di immunologia. Nel 2011, pochi mesi dopo la sua scomparsa, Ralph Steinman fu insignito del Premio Nobel per la Medicina sulla base dell'importanza delle sue scoperte su tali cellule (Figura 13).

Cominciavano progressivamente ad aumentare i lavori scientifici che riportavano risultati di studi clinici in pazienti oncologici basati sull'uso di DC, insieme al consolidarsi dei nostri stessi dati sull'attività immunostimolante di IFN esercitata attraverso interazioni selettive con queste cellule. Tutto ciò contribuiva a far emergere una nuova visione sulla *raison d'être* degli IFN stessi. Utilizzando un'espressione felice coniata da Jean Vilcek (uno dei più rappresentativi studiosi delle relazioni tra IFN e sistema immune) in un articolo pubblicato sulla rivista *Immunity* (4), gli IFN di tipo I si mostravano come veri e propri *moving targets* (bersagli in movimento): sostanze originalmente identificate per la loro attività antivirale, successivamente caratterizzate per funzioni antiproliferative e altri

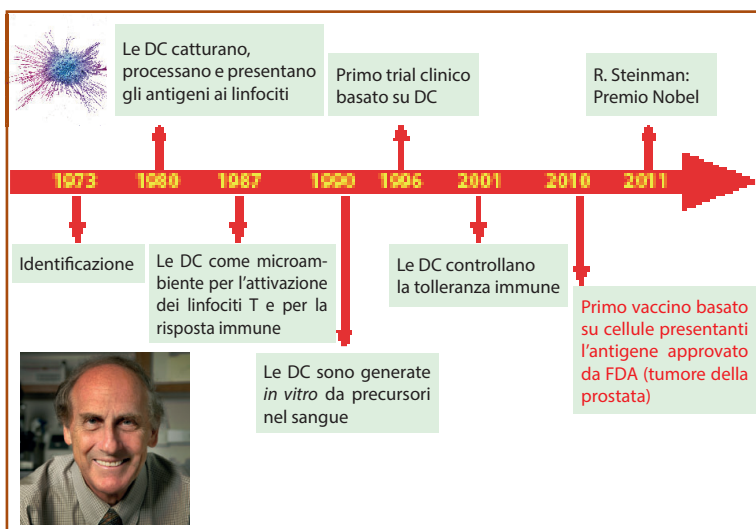


Figura 13 - Le cellule dendritiche (DC): le tappe principali della ricerca

svariati effetti biologici, ora riconosciute come molecole naturali con funzione chiave nel collegare l'immunità innata con quella acquisita mediante complesse interazioni con cellule del sistema immune, comprese le DC (Figura 14). I nostri risultati evidenziavano il ruolo di IFN- α e delle interazioni di questa citochina con precursori delle DC nella risposta immune contro agenti patogeni e tumori (15). La scoperta degli effetti rapidi e potenti di IFN- α nell'induzione del differenziamento di DC da monociti e nella loro attivazione si associava ai dati ottenuti nei modelli di tumori murini produttori IFN nel suggerire un nuovo razionale di uso clinico di IFN- α : quello di adiuvante nello sviluppo di vaccini antitumorali.

Parallelamente a questi filoni di ricerca, continuavo a seguire Sandra Gessani ed Enrico Proietti. Sandra lavorava principalmente in modelli di cellule umane che differenziavano verso la linea macrofagica, con una particolare attenzione al ruolo di IFN e altre citochine o chemochine. Aveva ormai creato un suo piccolo gruppo, con la partecipazione di nuove leve di giovani che frequentavano il nostro laboratorio. Tra queste ho il piacere di ricordare, in particolare, Patrizia Puddu, purtroppo recentemente scomparsa, non solo per il contributo ai nostri progetti e per l'affetto che la circondava,

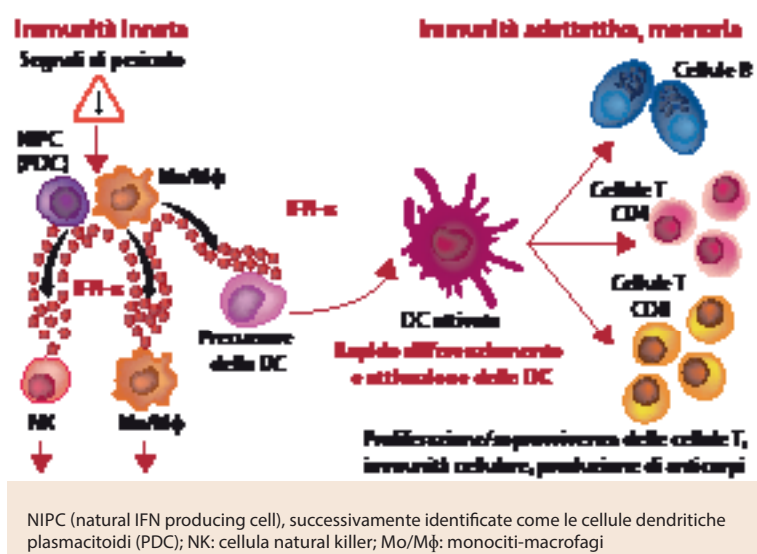


Figura 14 - IFN- α : citochina chiave nel collegare l'immunità innata con quella adattativa

ma anche perché ha rappresentato un esempio di come una grande volontà, tenacia e passione possano invertire un percorso di vita apparentemente quasi segnato. Patrizia aveva problemi familiari molto seri, dovendo provvedere alla sua piccola sorella e lavorare come parrucchiera, pur avendo conseguito brillantemente la laurea in Scienze Biologiche. Frequentava il nostro laboratorio solo nelle ore compatibili ai suoi pressanti impegni familiari e di lavoro. Tuttavia, la sua passione per la ricerca e la sua determinazione erano tali che riuscì a scalare quelle che io ho chiamato “le montagne di una vita difficile” e diventò quindi un ricercatore di ruolo nel nostro Istituto in grado di sviluppare propri progetti, dimostrando a se stessa e agli altri che nulla è impossibile o segnato nel percorso della nostra vita.

Molte delle ricerche si riferivano a progetti sull'AIDS e implicavano l'uso di HIV o proteine da esso derivate. Gli interessi di Enrico erano invece rimasti centrati soprattutto nell'area dei tumori. Con Giampaolo Greco e altri, aveva sviluppato un protocollo sperimentale di terapia combinata basato sul trattamento sequenziale con l'agente chemioterapico ciclofosfamide e linfociti immuni. Tale trattamento era in grado di eradicare nel topo la presenza di tumori metastatizzanti già impiantati. La sequenza temporale con la quale i trattamenti venivano eseguiti era sorprendentemente cruciale per l'effetto osservabile. Solo la somministrazione del chemioterapico poche ore prima dell'infusione dei linfociti era in grado di indurre l'eradicazione del tumore. Dedicammo diversi mesi a identificare i meccanismi responsabili di tale fenomeno. Quasi inverosimilmente, l'unico fattore che risultava essere fondamentale nel mediare la regressione tumorale in questo modello era, ancora una volta, l'IFN prodotto *in vivo*, dal momento che un potente anticorpo anti-IFN era in grado di inibire totalmente l'azione antitumorale della terapia combinata. Per un po' di tempo, l'aver identificato ancora una volta il ruolo dell'IFN in un modello di trattamento esente dalla citochina esogena sembrava inverosimile, quasi frutto di un fenomeno di autosuggestione. Dopo aver visto i risultati di ripetuti esperimenti di controllo, il dato fu inserito nel lavoro che cominciai a scrivere durante le mie sere a San Diego, condividendo per posta elettronica versioni riviste con Enrico, prima dell'invio per la pubblicazione (16).

Cercando di conciliare momenti di svago con la famiglia e impegni di ricerca, programmai un breve soggiorno a San Francisco, dove Giampaolo si era da poco trasferito. Con Enrico, egli era stato il responsabile principale degli esperimenti di combinazione della ciclofosfamide con l'immunoterapia adottiva a base di linfociti immuni anti-tumore generati nei nostri modelli murini. Si era, successivamente, trasferito a San Francisco nel laboratorio di Jay Levy per ricerche sulla patogenesi dell'AIDS.

Lo studio, di cui finalizammo con Giampaolo ed Enrico la scrittura in quei mesi a distanza tra San Diego-Roma-San Francisco, rappresenta ancora oggi un punto di riferimento per lo sviluppo di protocolli di terapie antitumorali combinate mediante immunoterapia e chemioterapia (16).

Può apparire curioso che anche alcuni chemioterapici possano avere tanti effetti biologici, apparentemente anche di natura opposta, sia sulle cellule tumorali che su quelle del sistema immunitario. In alcuni casi, l'induzione stessa di IFN è risultata essere un evento cruciale nel mediare una risposta terapeutica antitumorale, almeno nella risposta ad alcuni agenti chemioterapici, compresa la ciclofosfamide (17).

Sul fronte della ricerca sull'AIDS, l'esperienza a San Diego nel laboratorio di Mosier mi aveva permesso di riportare in Istituto protocolli dettagliati e alcuni segreti spesso non riportati nei lavori su quel particolare modello animale chimerico dei topi SCID ricostituiti con linfociti umani ("Hu-PBL-SCID mouse"), già in uso nel nostro laboratorio a Roma, che poteva avere importanti implicazioni per studi di patogenesi e terapia dell'HIV.

Le ricerche sull'AIDS permanevano come una componente importante delle attività del gruppo, e riguardavano soprattutto il ruolo di IFN esogeni ed endogeni in questi modelli o in varianti degli stessi sviluppati a Roma. Mediante l'utilizzo di vari stratagemmi tecnici, incluso in alcuni casi anticorpi anti-IFN, ottenevamo con Patrizia Puddu, Paola Rizza, Paola Sestili e Franco Varano (successivamente con Massimo Spada, diventato poi il referente principale per la nostra sperimentazione animale) modelli chimerici caratterizzati dalla presenza di HIV nei tessuti, con l'intenzione di usare i modelli stessi come pratici e piccoli sistemi preclinici per la valutazione dell'effetto di diversi farmaci,

inclusi gli stessi IFN. Proprio utilizzando una particolare variante del modello "Hu-PBL-SCID mouse" dimostrammo la forte capacità di DC umane generate con IFN- α nell'indurre una risposta immune cellulare e umorale protettiva contro l'HIV (18) e, successivamente, in altri modelli di tumore. Tutto ciò portò a proporre e sperimentare nel tempo nell'uomo l'utilizzo di questo particolare tipo di DC generate con IFN- α .

Occasionalmente, mi concedevo piacevoli momenti in cui riuscivo a coinvolgere la mia famiglia in qualche viaggio per congressi internazionali di virologia sull'IFN e altre citochine.

Ricordo un breve soggiorno a Helsinki con le mie figlie. Yuri Julkunen, un ricercatore finlandese che frequentemente incontro nei meeting annuali sull'IFN, mi aveva chiesto di fungere da relatore della tesi di Ph.D. di una giovane ricercatrice del suo laboratorio che riguardava i meccanismi di induzione di IFN e la regolazione della risposta immune in colture di macrofagi umani infettati da virus influenzali. In Finlandia, la tesi di Ph.D. rappresentava in tutti i sensi il punto finale di un lungo lavoro sperimentale, che doveva essere presentato dal candidato con regole e vestiti particolari di fronte a un'ampia platea, e al tempo stesso discusso ed eventualmente criticato dal referente scientifico internazionale di quel settore di ricerca, che aveva il compito in quella sede di validare o no la bontà della ricerca condotta. Accettai e trascorsi qualche indimenticabile giorno a Helsinki portando con me Giulia e Claudia. Fummo coinvolti in cerimoniali a noi ignoti e accolti da una tale e calorosa ospitalità che ancora ricordiamo. La discussione della tesi prese un'intera mattinata nella quale, vestito con abiti da cerimonia a me estranei e procurati per l'occasione, assunsi il ruolo principale di controrelatore, ponendo domande e suscitando risposte e discussioni, alla presenza anche delle mie figlie, divertite dalla cerimonia e dal banchetto serale.

L'uso di IFN in oncologia, e soprattutto nell'immunoterapia dei tumori, rimaneva l'interesse di ricerca principale. A partire dal 1998 avviai, con il supporto essenziale di Maria Ferrantini, una serie di iniziative miranti a promuovere l'immunoterapia sperimentale nel contesto nazionale, ispirate sia a un desiderio di maggiore attenzione alle possibilità di trasferimento di una ricerca propria

(ancora molto di base o preclinica) verso la sperimentazione clinica, sia al sentore che l'ISS dovesse svolgere, come parte della sua missione, un ruolo di coordinamento nazionale in questo settore, al fine di facilitare le interazioni tra gruppi e orientare la corretta informazione per il cittadino.

Nel 2000, organizzammo in ISS il primo Convegno internazionale in Italia sui vaccini antitumorali, al tempo in cui nel nostro Paese era da poco esploso il famoso "Caso Di Bella"¹³.

Erano anni in cui l'immunologia dei tumori aveva fatto molti progressi, con l'identificazione dei primi antigeni tumorali nel melanoma e diversi studi clinici mostravano la potenziale efficacia terapeutica di alcuni vaccini tumorali sperimentali in pazienti oncologici.

Il convegno intendeva essere un momento di riflessione e confronto sulle prospettive di sviluppo clinico di vaccini antitumorali e, più in generale, di protocolli clinici di immunoterapia dei tumori; al tempo stesso, intendeva creare i presupposti per maggiori interazioni tra ricercatori e clinici, suggerendo la creazione di reti collaborative tra istituzioni.

Negli anni successivi furono molti gli eventi nazionali e internazionali in questo settore organizzati in ISS, che diedero visibilità e prestigio all'Istituto stesso, dimostrando un suo ruolo proattivo nel promuovere l'immunoterapia dei tumori quale nuova frontiera delle terapie oncologiche. I convegni sui vaccini antitu-

¹³Nel 1997, la multiterapia Di Bella (MDB) rappresentò un caso mediatico che rimase protagonista sulla stampa nazionale. L'MDB era una combinazione di farmaci, che includeva somatostatina, bromocriptina, ciclofosfamide, melatonina e alcune vitamine. Fin da subito la comunità scientifica, in mancanza di evidenze sperimentali, si esprime in modo critico. Tuttavia, nel gennaio 1998, l'allora Ministro della Sanità Rosy Bindi - spinta da un'opinione pubblica spaccata - acconsentì a saggiare la validità della terapia a spese dello Stato. I risultati furono resi noti nel 1998, mostrando la non efficacia dell'MDB. Si può sostenere, quindi, che non esistono scorciatoie nella ricerca al di fuori del metodo scientifico e della sperimentazione. Rigurgiti dell'MDB sono ancora oggi all'angolo. Il recente "caso Stamina" ha rappresentato un esempio diverso di attenzione mediatica su protocolli terapeutici non basati sull'evidenza e sulla rigurosità scientifica. Alla fine degli anni '90, esisteva un margine di scetticismo sulle concrete prospettive di sviluppo clinico di vaccini terapeutici antitumorali. Promuovere questo settore della ricerca rappresentava una sfida e un'apertura ai nuovi orizzonti in oncologia diversi dalle terapie tradizionali. Questi concetti furono espressi dal Presidente dell'ISS (allora Prof. Benagiano) nella sua relazione di apertura per il meeting sui vaccini antitumorali da me organizzato.

morali e l'immunoterapia dei tumori, organizzati in ISS da me e da Maria Ferrantini, furono momenti in cui i maggiori esperti internazionali si ritrovarono a presentare e a discutere i progressi in quest'area emergente e complessa della ricerca oncologica.

Furono anche occasioni di confronto con la comunità scientifica nazionale e internazionale dei risultati delle nostre ricerche sugli IFN e sulle DC, confronto che diede anche origine a nuove collaborazioni e a studi clinici con gli IFN stessi in oncologia. Rappresentarono un esempio di autorevole presenza dell'ISS nel promuovere interazioni tra ricerca di base e ricerca clinica in una delle frontiere della ricerca oncologica.

Durante questi convegni e incontri, presero anche forma le prime collaborazioni con Giorgio Parmiani dell'Istituto Tumori di Milano e con altri ricercatori di base e clinici di istituti oncologici nazionali tese a verificare nell'uomo la possibilità che l'IFN- α potesse agire come adiuvante di un vaccino antitumorale.

Nel 2002, a Fabrizio, il mio carissimo cugino con il quale avevo trascorso molta parte della mia infanzia e giovinezza, veniva diagnosticato un tumore avanzato al colon con ampie metastasi diffuse al fegato. Pochi mesi prima, avevamo letto con interesse un articolo di un gruppo olandese pubblicato sulla rivista *Lancet*, che riportava i promettenti risultati di una sperimentazione clinica basata sull'utilizzo di un vaccino cellulare autologo basato su cellule del carcinoma di colon trattate con *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) (19).

Lo studio clinico era stato condotto in pazienti in stadio poco avanzato di sviluppo del tumore del colon (stadio II e III). Era noto che il BCG fosse un induttore di IFN- α ed era quindi ipotizzabile che l'azione adiuvante della risposta al vaccino cellulare autologo fosse, almeno in parte, mediato da questa citochina, che peraltro era di uso corrente in oncologia clinica.

Terminate le opzioni terapeutiche classiche, generammo in laboratorio una preparazione da cellule del tumore del colon di Fabrizio, che avevamo ottenuto in sala operatoria al momento dell'intervento chirurgico, e disegnammo un protocollo di trattamento in associazione a basse dosi di IFN- α . Nella sua veste di medico oncologo, Enrico Proietti si prestò generosamente ad andare a casa di Fabrizio per le somministrazioni del vaccino, che proseguì con incerta convinzione per qualche mese.

La malattia di Fabrizio era purtroppo molto avanzata. Nei primi giorni del gennaio 2003, morì a casa con vicini la moglie Carla e me, mentre Luciana e le mie figlie cercavano in qualche modo di divagare e consolare la piccola, dolce figlia, Carlotta.

Cresceva in me e in qualche collega e amico il desiderio di avviare una sfida per il trasferimento concreto delle conoscenze sugli IFN generate in ISS verso l'applicazione clinica.

I risultati dei modelli preclinici ci indicavano che DC generate con IFN derivate da pazienti oncologici fossero sorprendentemente più efficaci di altri tipi di DC che cominciavano a essere utilizzate in studi clinici.

D'altra parte, in Italia esisteva una sola struttura autorizzata per la produzione di farmaci cellulari per uso clinico (MolMed, Milano). Sensibilizzai Enrico Garaci, Presidente dell'ISS in quegli anni, sull'opportunità e l'interesse di avviare un progetto per l'allestimento di una struttura idonea per la produzione di farmaci cellulari (la "GMP facility" dell'ISS denominata FaBioCell), soprattutto, almeno in una fase iniziale, per l'immunoterapia sperimentale clinica.

Non fu difficile convincere il Presidente. Enrico Garaci univa al suo background in microbiologia e immunologia una curiosità scientifica singolare che lo rendevano aperto alle nuove sfide. Ben prima di diventare Presidente dell'ISS, poco dopo il mio ritorno da Parigi, Garaci mi aveva contattato per avviare alcuni esperimenti tesi a confermare, utilizzando modelli di tumori murini sviluppati in ISS, l'efficacia di un protocollo di terapia combinata che includeva l'uso di ciclofosfamide in associazione a IFN o IL-2 e la timosina alfa, fattore timico a lungo da lui studiato con il suo gruppo all'Università di Tor Vergata. Gli esperimenti condotti in ISS con Francesca Pica avevano portato a risultati interessanti.

Alcuni dei fenomeni osservati in quegli esperimenti trovano attualmente spiegazioni plausibili sulla base della comprensione dei meccanismi alla base del sinergismo e delle interazioni tra ciclofosfamide, IFN e citochine e altri fattori solubili con cellule del sistema immune, identificati nei nostri modelli sperimentali. Poco prima della sua nomina a Presidente dell'ISS, avevamo avviato con Garaci e Federico Perno dell'Università degli Studi di

Tor Vergata alcuni esperimenti tesi a valutare l'effetto del "Nerve Growth Factor" (NGF), ovvero il fattore di crescita delle cellule nervose scoperto da Rita Levi-Montalcini, nel modello di infezione *in vivo* con HIV dei topi SCID ricostituiti con linfociti umani. I risultati erano particolarmente interessanti e consistenti con l'ipotesi di Garaci e Perno sul ruolo dell'NGF nell'infezione da HIV.

Ricordo con stupore che la curiosità di Enrico Garaci era tale che, anche nel periodo di direzione dell'ISS, in appuntamenti da me richiesti per discutere temi ormai prioritari di gestione del Dipartimento e di attività istituzionali, la discussione slittava inesorabilmente sul ruolo di IFN e della timosina o su nuovi spunti di ricerca emersi da recenti pubblicazioni.

Il processo di costruzione della struttura FaBioCell e soprattutto quello di formazione del personale per il suo funzionamento fu lungo e faticoso.

L'intento era doppio: da una parte, quello di permettere un trasferimento alla sperimentazione clinica di prodotti cellulari derivati dalla ricerca interna dell'Istituto, dall'altro quello di fornire una collaborazione o un servizio per i gruppi di ricerca che in Italia riscontravano delle criticità nella traslazione alla clinica di protocolli implicanti l'uso dei farmaci cellulari.

Grazie al ruolo iniziale di Maria Ferrantini e di Carmen Rozera, e successivamente soprattutto grazie alla determinazione e alla perseveranza di Carmen stessa, insieme a Laura Santodonato e a Giuseppina D'Agostino, il progetto fu terminato.

Solo nel 2011 ottenemmo l'autorizzazione dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la produzione di farmaci cellulari per uso clinico, permettendo l'inizio di studi con farmaci i cui lotti erano prodotti e rilasciati in ISS¹⁴.

¹⁴Le recenti normative per la produzione di farmaci cellulari per la sperimentazione clinica sono molto rigorose e richiedono che tutto il processo di produzione osservi le cosiddette "Buone pratiche di produzione", con criteri che richiamano quelli per la produzione di farmaci chimici classici. Ciò è necessario per garantire il massimo della sicurezza per i pazienti, al fine di assicurare che il farmaco cellulare utilizzato abbia i requisiti di sterilità e di qualità necessari per una sperimentazione nell'uomo. Nel caso di farmaci cellulari derivati da cellule del paziente, tutte le manipolazioni delle cellule stesse devono essere effettuate in officine farmaceutiche opportunamente autorizzate dall'AIFA, con procedure standardizzate e basate sull'uso di reagenti controllati e certificati (GMP-graded).

La Figura 15 illustra la produzione di due tipologie di farmaci cellulari, impiegati soventemente in sperimentazioni cliniche di immunoterapia dei tumori in questi ultimi due decenni:

- DC generate da pazienti con tumore e “caricate” con antigeni tumorali per lo sviluppo di vaccini terapeutici;
- linfociti tumore-specifici utilizzati in studi di immunoterapia adottiva (spesso associata a chemioterapia).

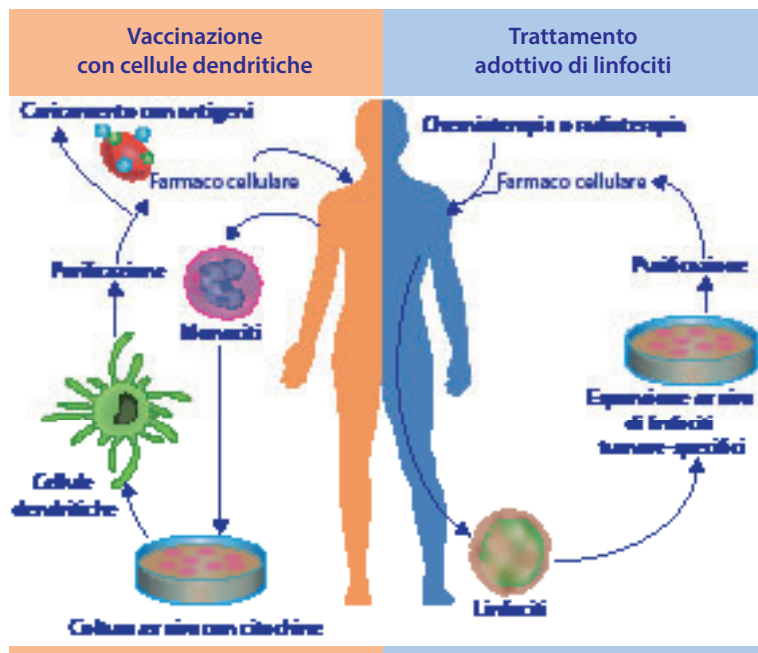


Figura 15 - Esempi di strategie e “farmaci cellulari” per l’immunoterapia del cancro

La Figura 16 riporta il tipo di prodotti cellulari utilizzati per sperimentazioni cliniche che possono essere generati nella “GMP Facility” dell’ISS FaBioCell. I primi farmaci cellulari sperimentali prodotti proprio a FaBioCell sono state le DC autologhe generate da precursori presenti nel sangue (monociti) dopo un breve tempo di coltura *in vitro* in presenza di GM-CSF (utilizzato come fattore di sopravvivenza dei monociti stessi) e IFN- α (la citochina chiave capace di indurre il differenziamento verso la DC e la sua attivazione). Tali DC (IFN-DC) sono state caratterizzate in Istituto come cellule dotate di potenti proprietà di induzione di risposte immuni cellula-

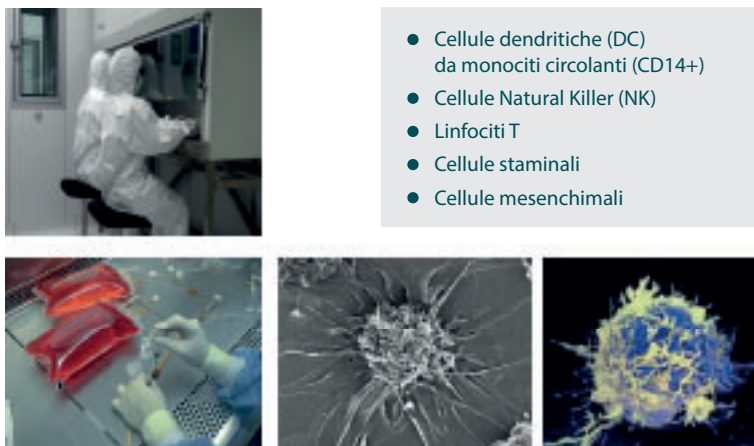


Figura 16 - FaBioCell: produzione di farmaci per terapie cellulari

ri e umorali associate ad azioni antivirali e antitumorali in modelli cellulari *in vitro* e *in vivo*. Le IFN-DC sono state successivamente oggetto di diversi studi, sia da parte del gruppo dell'ISS che da parte di altri laboratori.

La Figura 17 illustra il primo studio clinico di fase I condotto dal nostro gruppo sull'utilizzo di IFN-DC prodotte a FaBioCell da monociti di pazienti oncologici. Lo studio ha dimostrato l'assenza di

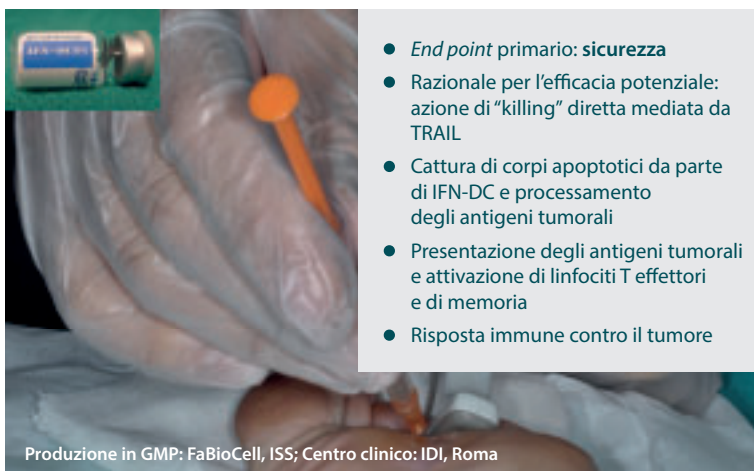


Figura 17 - Immunoterapia con cellule dendritiche un giorno dopo chemioterapia (dacarbazine) in pazienti con melanoma metastatico: studio di fase I

tossicità del nuovo farmaco cellulare, obiettivo primario di un qualsiasi studio di fase I, disegnato su un piccolo numero di pazienti. Viene illustrato anche il razionale alla base dello studio clinico, che ha dimostrato, in aggiunta alla sicurezza delle IFN-DC, alcune promettenti proprietà delle cellule stesse.

Solo recentemente sono stati pubblicati i primi promettenti risultati dello studio clinico pilota di fase I nel melanoma avanzato (20). Due studi clinici basati sulla produzione di farmaci cellulari a FaBioCell sono attualmente in corso in collaborazione con i centri clinici¹⁵.

Retrospectivamente, non sono convinto che gli enormi sforzi in questo progetto siano stati ripagati. Sto lasciando l'ISS proprio nel momento in cui sarebbero maggiori le potenzialità di sviluppo di lavoro presso FaBioCell, che tuttavia rappresenta una potenzialità per il rilancio dell'ISS stesso. Solo il tempo, come di consueto, darà risposte.

Negli anni 2003-07 partecipai come relatore a convegni nazionali e internazionali, da quelli annuali sull'IFN e sulle citochine a quelli di immunologia. Partecipavamo, spesso in gruppo, al nuovo ciclo di convegni dedicati specificamente alla biologia delle DC, concedendoci negli intervalli del convegno qualche piacevole divagazione.

Ricordo, in particolare, un convegno internazionale sulla biologia delle DC organizzato da Ralph Steinman e Jacques Banchemer in Colorado nel marzo del 2003. Dagli organizzatori era prevista qualche ora di libertà nel primo pomeriggio, per dare l'opportunità agli amanti dello sci di trascorrere un po' di tempo nello splendido scenario montano, prima di ritornare ai lavori scientifici pomeridiani e serali (Figura 18). Sandra Gessani e Patrizia Puddu, esperte sciatrici, convinsero anche me, incerto sciatore, a provare il brivido delle discese delle montagne del Colorado.

¹⁵Le IFN-DC sono attualmente utilizzate, in un altro studio clinico, in pazienti con linfoma indolente, in associazione a un trattamento mirato con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab), in collaborazione con l'Ospedale Sant'Andrea di Roma (Referente clinico: Christina Cox). È attualmente aperto un altro protocollo basato su un diverso farmaco cellulare prodotto a FaBioCell: cellule NK autologhe espanse con IL-2 e IL-15 per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica acuta (studio coordinato dal Prof. Robin Foà dell'Università degli Studi Sapienza di Roma).



Figura 18 - Da sinistra: Filippo Belardelli, Patrizia Puddu e Sandra Gessani, con i loro rispettivi compagni, durante una pausa del convegno internazionale svoltosi a Keystone, in Colorado, nel marzo del 2003

In questi convegni, presi contatto con i maggiori esperti della biologia delle DC, tra i quali Jacques Bancherau, che aveva pubblicato risultati che sottolineavano il ruolo di IFN- α nel differenziamento e nell'attivazione delle DC stesse, in condizioni fisiologiche e patologiche, quali il lupus sistemico eritematoso.

Nel 1997 visitai il suo laboratorio al Baylor Institute (Dallas) dove in quel periodo lavorava Tiziana Di Pucchio, una giovane ricercatrice del gruppo dell'ISS con la quale avevamo studiato il ruolo di IFN nella generazione delle DC attivate in pazienti con melanoma (21).

Bancherau era fortemente interessato all'uso clinico delle IFN-DC, non solo per la concordanza dei risultati pubblicati, ma anche perché avevamo depositato in ISS un brevetto sull'utilizzo di tali cellule in protocolli di immunoterapia.

Per diverse settimane ipotizzammo, scambiando bozze di accordi, lo sviluppo di una collaborazione strategica tra l'ISS e il Baylor Institute basata sull'utilizzo per sperimentazioni cliniche congiunte negli Stati Uniti e in Europa di IFN-DC in pazienti oncologici o con infezione da HIV. Non furono trovate le basi per un accordo, anche perché dopo pochi mesi Bancherau lasciò il Baylor Institute per trasferirsi a New York nei laboratori della Roche.

Nel 2007 si svolsero alcuni convegni commemorativi in occasione della ricorrenza dei 50 anni dalla scoperta degli IFN (Figure 19 e 20).



Figura 19 - Parigi, 30 maggio 2007. Convegno “50th Anniversary of Interferon. From the discovery to the clinical application”. A destra, di spalle Jeanna Witzerbin e, in sequenza, Jean Lindenman e Ion Gresser, insieme a me e a mia moglie Luciana

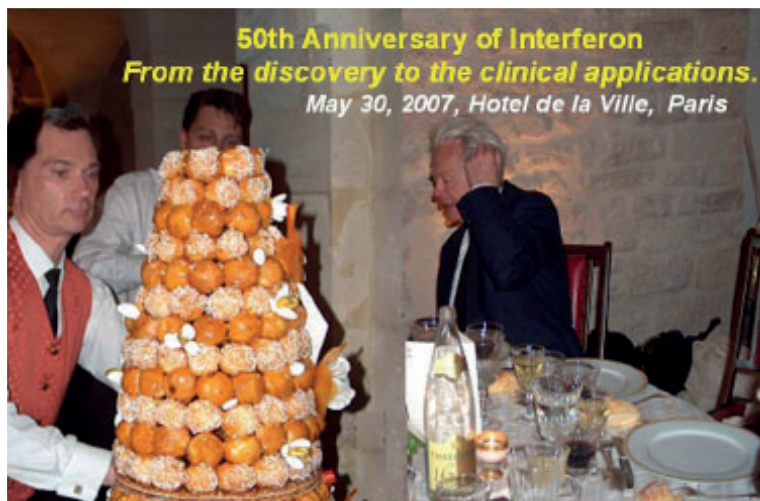


Figura 20 - Parigi, 30 maggio 2007. Jean Lindenman ospite di onore di fronte a una torta di celebrazione portata alla fine del banchetto della serata di inaugurazione dell'evento

Fui invitato al convegno organizzato a Parigi da Mounira Chelbi-Alix e da Jeanna Witzerbin, della quale solo recentemente Ion mi ha comunicato la triste notizia della sua scomparsa. Incontrai molti colleghi, da Jean Lindenman (colui che nel lontano 1957 aveva scoperto insieme a Isaacs l'IFN), a Paula Pitha, John Hiscott, Gilles Uzè e molti amici con i quali avevo trascorso la mia vita di ricerca sull'IFN a Parigi all'inizio degli anni '80. Alcuni purtroppo già ora mancano all'appello.

Gli incarichi di Direttore di Dipartimento (2006-15): la divaricazione tra l'impegno diretto per la ricerca, per gli altri e per il Paese

Nella riorganizzazione dell'Istituto del 2001 si era proceduto a un'aggregazione sommaria dei vari laboratori in contenitori dipartimentali tenendo un approssimativo riferimento alle vicinanze delle varie attività. La maggior parte dei reparti del vecchio Laboratorio di Virologia, diretto da Paola Verani dopo la morte di Giovanni, vennero inglobati in una grande nuova struttura denominata Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediata. Il personale del reparto da me diretto fu invece contingentato, insieme a quello afferente al reparto di Maurizio Pocchiari la cui attività riguardava le encefalopatie spongiformi, nel nuovo Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, diretto da Giuliano D'Agnolo. Di Giuliano apprezzavo la cultura generale e la concretezza, oltre la sua onestà intellettuale che avevo avuto occasione di sperimentare al tempo del mio ingresso in ISS come ricercatore di ruolo nel 1981. Gli anni 2001-06 caratterizzavano ancora un periodo in cui l'ISS poteva garantire un finanziamento adeguato per le manutenzioni delle strumentazioni e per almeno parte dei costi di reagenti e animali per la ricerca. Il pragmatismo gestionale del Dipartimento da parte di Giuliano fu di aiuto a mantenere e a sviluppare le nostre ricerche. A ciò si aggiungeva l'opportunità di conoscere spaccati di ricerca diversi e interagire con altri colleghi con interessi aggiuntivi rispetto a quelli dei colleghi dell'ex Laboratorio di Virologia, stimolando in me vecchie e nuove collaborazioni.

All'inizio del 2006, dopo il pensionamento di Giuliano D'Agnolo, mi fu conferito l'incarico di dirigere il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'ISS. Il 2006 segna, pertanto, una riduzione sostanziale nel mio tempo dedicabile alle ricerche sugli IFN e nel settore dell'immunoterapia. Il ruolo di Direttore mi portò a privilegiare sostanzialmente le attività di gestione del Dipartimento, che dal 2006 in poi richiedevano una crescente attenzione ed energia per fronteggiare la riduzione dei finanziamenti interni e una sopravvenuta difficoltà generale nell'intercettare i finanziamenti da enti esterni, i soli che potevano garantire il mantenimento di un livello competitivo delle ricerche. Ritenevo opportuno privilegiare le interazioni con i ricercatori che lavoravano in aree distanti dalla mia

personale esperienza di ricerca e, comunque, offrire disponibilità a ogni richiesta di incontro. Nel nuovo Dipartimento risultavano particolarmente stimolanti gli scambi di idee e le discussioni tenute in varie circostanze (compresi i frequenti Consigli di Dipartimento) con i colleghi dell'area delle Neuroscienze (Maurizio Pocchiari, Enrico Alleva e molti altri giovani o meno giovani colleghi). Retrospectivamente, debbo riconoscere che, pur consapevole del fatto che la funzione di Direttore mi distoglieva da una totale immersione in ciò che era e continuava a essere oggetto della mia passione per la ricerca, questo nuovo ruolo mi conferiva il piacere di conoscere colleghi nuovi con background scientifico diverso. Tutto ciò contribuiva a un mio personale arricchimento umano e culturale e, in alcuni casi, a nuovi rapporti duraturi di amicizia. Acquistavo una maturità diversa, cercando di dare il meglio dei suggerimenti possibili e ricevendo nuovi stimoli personali.

Tuttavia, l'interesse a seguire e promuovere la ricerca sull'IFN e l'immunoterapia rimaneva intatta e dominante; i week-end erano spesso riservati alla scrittura e alla lettura di lavori o alla revisione di progetti. Il piccolo gruppo da me inizialmente coordinato era considerevolmente aumentato con l'arrivo di alcuni nuovi giovani studenti o ricercatori; il personale era strutturato in tre reparti con funzioni diverse, con tre direttori di reparto, provenienti dallo stesso originario gruppo che collaborava insieme agli inizi degli anni '80.

Subentravano anche altri impegni di coordinamento, in qualche modo richiesti dal mio ruolo istituzionale o per le competenze, che portarono a scelte foriere di nuove e impegnative funzioni. Tra queste, particolarmente impegnativo, per me e per la mia collega Franca Morretti (divenuta nel tempo amica discreta e collaboratrice preziosa per più di un decennio), divenne l'attività di coordinamento e supporto nazionale e internazionale per il Programma Speciale "ISS per Alleanza contro il Cancro", lanciato nel 2006 dal Ministero della Salute¹⁶.

¹⁶La gestione e il coordinamento del programma "ISS per ACC" ci impegnò profondamente per più di quattro anni (2007-10). Furono finanziati più di 100 progetti e iniziative nazionali e internazionali tesi a promuovere la competitività e l'impatto traslazionale della ricerca degli IRCCS oncologici e dell'ISS, avviando iniziative di reti e allestimento di alcune comuni infrastrutture di ricerca. Organizzammo incontri periodici per la presentazione dei progetti alla comunità scientifica e per il monitoraggio e la discussione dei risultati ottenuti in convegni tenuti nell'Aula Pocchiari dell'ISS.

In diverse occasioni, venivano richiesti impegni in situazioni nazionali o internazionali complesse o conferiti delicati incarichi solo all'ultimo momento, non permettendo la necessaria consultazione. Per diversi anni fui nominato rappresentante italiano nel Governing Council dell'International Agency for Research against Cancer (IARC) a Lione, che si svolgeva ogni anno nel mese di maggio.

Era, purtroppo, consueta abitudine che la delega venisse formalizzata solo poche ore prima della riunione, che richiedeva invece una preparazione attenta per esprimere posizioni concertate su moli di documenti e su temi di importanza strategica, legale, etica e amministrativa.

Quando partivo leggero, in aereo o in hotel, la documentazione più rilevante, cercando di prepararmi al meglio possibile nel rappresentare la posizione del Paese, per senso di responsabilità istituzionale e per rispetto dei colleghi italiani che lavoravano alla IARC. In diverse occasioni ho segnalato l'incoerenza di tali abitudini, che dimostravano disinteresse e scarsa attenzione ad assicurare un adeguato ritorno per il Paese stesso.

A livello personale, l'esperienza alla IARC mi apriva nuovi contatti e prospettive di progetti internazionali. A livello europeo, negli anni 2000-05 ero stato il rappresentante italiano nel progetto EUROCAN-Plus, coordinato dal Direttore della IARC Peter Boyle. Successivamente, insieme a Maria Ferrantini e a pochi altri, eravamo stati protagonisti per l'avvio di un ambizioso progetto europeo di coordinamento e concertazione dei programmi di finanziamento della ricerca traslazionale sul cancro, coinvolgendo circa 20 Paesi membri.

Cominciavano parallelamente i gravosi impegni, su incarichi congiunti del Ministero della Salute e del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), per disegnare e sviluppare una partecipazione nazionale ai grandi progetti per la creazione delle costituenti infrastrutture di ricerca nell'area della ricerca biomedica e sanitaria (European infrastructure for translational medicine - EATRIS, European Clinical Research Infrastructures Network - ECRIN e Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure - BBMRI), che hanno coinvolto e tuttora coinvolgono diversi colleghi dell'ISS.

Ricordo l'impegno e la fatica nell'organizzazione del convegno internazionale "Needs and challenges in translational medicine. Filling the gaps between basic research and clinical applications" svoltosi a Roma presso l'ISS dal 1° al 3 ottobre 2008 (Figura 21). In quegli anni, un forte rilievo venne dato su riviste scientifiche internazionali a elevato fattore di impatto sulla necessità di attivare iniziative strategiche da parte dei governi e delle agenzie per una promozione della ricerca biomedica traslazionale.

Si sottolineava l'avvertita esigenza di promuovere ogni iniziativa che potesse consentire un maggior processo di traslazione dei risultati della ricerca di base in applicazioni cliniche innovative, in grado di portare a una tangibile percezione del cittadino sulle ricadute della ricerca del laboratorio.

Il convegno internazionale organizzato in ISS coinvolse diversi settori della ricerca biomedica: dall'oncologia alle malattie neurodegenerative e comportamentali, dalle malattie infettive a quelle rare, stimolando la partecipazione dei Direttori delle strutture dell'ISS coinvolti nell'area della ricerca sanitaria. Fu l'impegno organizzativo maggiore da me sostenuto per un convegno internazionale che durò più di tre giorni, chiamando al confronto circa 80 relatori scienziati di diversi Paesi, insieme a rappresentanti di iniziative a supporto della medicina traslazionale in diversi Paesi europei e negli Stati Uniti. La cena finale organizzata a Roma, presso Castel Sant'Angelo, per molti colleghi, è rimasta un evento memorabile.



Figura 21 - Locandina del convegno internazionale "Needs and challenges in translational medicine. Filling the gaps between basic research and clinical applications" svoltosi presso l'ISS dal 1° al 3 ottobre 2008



Figura 22 - Locandina dell'EATRIS Conference "From basic research to medical innovation" svoltosi a Roma dal 7 all'8 ottobre 2010

In particolare, la parte finale del Convegno del 2008 riguardò un confronto tra i principali referenti internazionali per la costruzione delle infrastrutture di ricerca per la salute e per la medicina traslazionale.

L'iniziativa del convegno fu propedeutica a una serie di altri meeting organizzati in ISS sulle infrastrutture di ricerca per la salute EATRIS (Figura 22), ECRIN e BBMRI, di cui l'ultimo fu quello tenuto a Roma, in Aula Pocchiari, il 3 dicembre del 2014, introdotto da una relazione di Walter Ricciardi, in quel momento Commissario dell'ISS e successivamente nominato Presidente.

Il dilemma continuo per me era sempre quello di bilanciare l'impegno sulla ricerca legata alla mia persona e alla mia passione, che ancora sembrava richiedere un forte livello di attenzione e di

indirizzo soprattutto per il trasferimento dei risultati delle ricerche sugli IFN nella sperimentazione clinica, con quello definibile di servizio per gli altri. In quest'ultimo tipo di impegno convergevano quello verso il personale del dipartimento (anche e soprattutto estraneo al mio gruppo di provenienza), con quello nuovo e complesso di tipo istituzionale per la rete di Alleanza Contro il Cancro (ACC) o quello per i progetti di coordinamento europeo, inclusi quelli per le infrastrutture di ricerca. Retrospectivamente, non è facile valutare quanto la fatica e le energie impiegate negli ultimi otto anni su quest'ultima tipologia di progetti e iniziative possano

portare chiaramente a bilanci positivi. Se la positività complessiva può emergere dai cambiamenti della qualità e della competitività della ricerca oncologica traslazionale del Paese ai quali si è, anche se marginalmente, contribuito, la fatica e i costi umani di questo forte impegno, che ha coinvolto alcuni colleghi e amici a fronte di un non sempre signorile e coerente comportamento dei vertici istituzionali e politici coinvolti, non mi appaiono a oggi adeguatamente ripagati. In determinate occasioni, ho avanzato questa triste affermazione che ritengo ancora valida: “In Italia lo sforzo e i tempi per costruire buona ricerca e reti di reale collaborazione tra gruppi e istituti sono enormi, mentre a distruggere basta un attimo ed è antica usanza mossa spesso da interessi personali o politici che purtroppo prevalgono”.

La sera e i week-end erano dedicati, almeno in parte, a rivedere i lavori scientifici sugli IFN e sull’immunoterapia che riportavano i risultati dei ricercatori a me più vicini. Erano questi i momenti migliori, che ricercavo con piacere sottraendo tempo agli impegni familiari e sociali.

Nello stesso periodo, una nuova leva di giovani ricercatori, spesso formati dopo la loro tesi di laurea nei nostri laboratori, aveva continuato a lavorare con noi come borsisti o contrattisti, occupandosi ancora di ricerche sull’IFN, citochine e immunoterapia e immunologia dei tumori. Non citerò i loro nomi, ma li seguivo con affetto e speranza. Nonostante il poco tempo a mia disposizione, li osservavo, girando spesso la sera per i laboratori, elargendo occasionali cenni di incoraggiamento ed elogio per l’entusiasmo e la disponibilità a trattenersi fino a tardi per seguire e concludere un esperimento.

Nel novembre del 2011 mi venne conferito da Enrico Garaci l’incarico di Direttore del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, con l’obiettivo di promuovere una maggiore aggregazione delle ricerche e delle attività dell’ISS nell’area dell’oncologia.

Gli ultimi anni di attività in ISS sono stati particolarmente duri e difficili, sia per le progressive difficoltà economiche di bilancio dell’ISS, sia per un’incertezza di guida strategica dell’Istituto dovuta agli avvicendamenti di Presidenti, che hanno in qualche modo indebolito il ruolo dell’ISS. Come uno dei direttori di dipartimen-

to più anziani, ho tentato spesso di promuovere un maggiore dialogo e condivisione tra i direttori nei momenti più difficili, con poco successo, forse anche con scarsa convinzione e determinazione.

Nello scenario di oggi abbiamo finalmente una forte leadership ai vertici dell'ISS, con una energica visione di necessaria rivisitazione del ruolo dell'Istituto, che speriamo possa rilanciarlo nel nuovo contesto nazionale e internazionale. Guarderò con interesse e diversa passione dall'esterno questo processo, con affettuoso pensiero ai colleghi e agli amici che rimangono.

Le nuove frontiere dell'oncoimmunologia e gli interferoni: vecchie molecole per nuovi usi clinici?

L'origine dell'immunoterapia dei tumori risale a più di 120 anni, agli studi pionieristici di William Coley con l'uso di estratti di batteri uccisi nel trattamento di pazienti con tumore avanzato. Nel tempo, la storia dell'immunoterapia ha registrato fasi alternate di ottimismo e di scoraggiamento. Esistono trattati o rassegne che ne hanno recentemente ben descritto le varie fasi e gli sviluppi (22, 23). Nel tempo si è compreso che alcuni fattori naturali, inclusi gli IFN, svolgevano un ruolo importante nelle risposte al BCG o agli altri trattamenti sperimentali grezzi di immunoterapia.

Gli IFN- α sono state le prime citochine a essere state clonate e usate con successo in terapie oncologiche, rappresentando una fase importante della storia dell'immunoterapia dei tumori. Per molti anni hanno rappresentato farmaci biologici d'elezione per alcuni tipi di tumore e a tutt'oggi vengono usati in alcuni protocolli clinici, in associazione o non con trattamenti convenzionali (2-4, 24).

Poca fortuna nello sviluppo clinico ha avuto l'IFN- γ (a suo tempo definito "IFN immune"), che rimane un marcatore importante di risposte immunologiche cellulari protettive, ma che ha presentato criticità di tossicità rilevanti. L'IFN- β è stato a lungo studiato per le sue molteplici attività biologiche, incluse quelle antivirali, anti-tumorali e anti-angiogenetiche, anche dal nostro gruppo di ricerca in studi comparativi con IFN- α e altre citochine. Probabilmente anche per strategie determinate da interessi industriali, questo tipo di IFN ha avuto scarso sviluppo clinico in oncologia e oggi è ampiamente utilizzato per il trattamento della sclerosi multipla (24).

L'IFN- α e le loro nuove formulazioni a rilascio lento (IFN peghilati) hanno avuto una lunga storia di successo clinico nel trattamento di pazienti con infezione cronica quale l'epatite C (24).

Negli ultimi decenni, l'immunoterapia dei tumori ha visto progressivamente lo sviluppo costante e importante di nuove conoscenze sui mediatori immunologici e i meccanismi alla base della risposta contro i tumori, sugli antigeni che caratterizzano i tumori stessi e le relative reazioni immuni antitumorali, insieme alla generazione di nuovi farmaci biologici e di terapie antitumorali.

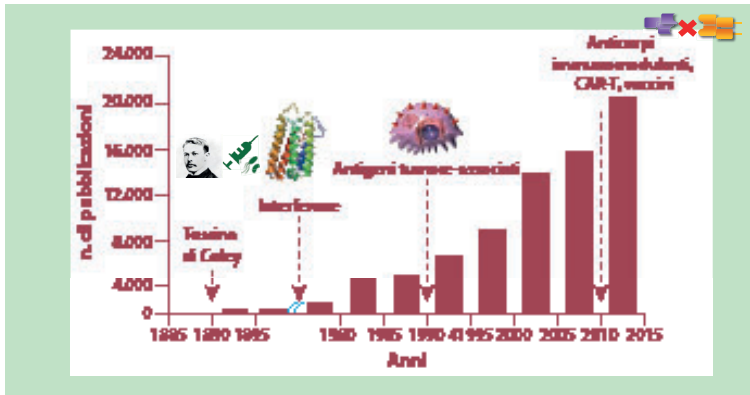


Figura 23 - Sintesi storica del crescente interesse nell'immunoterapia dei tumori

La Figura 23 illustra in modo molto sintetico il crescente interesse scientifico che ha caratterizzato le fasi storiche principali dell'immunoterapia dei tumori, dagli studi di William Coley agli anni più recenti.

L'immunoterapia dei tumori è oggi alla ribalta dell'attenzione degli oncologi, dei ricercatori e dei pazienti stessi. Non è più considerata come un settore di nicchia di pochi ricercatori ostinati o fautori di protocolli clinici incerti. È diventata una terapia-disciplina consolidata, denominata Oncoimmunologia. Ha introdotto nuovi concetti per lo sviluppo clinico di farmaci tipici e per il monitoraggio delle risposte del paziente oncologico, che richiedono nuova cultura e aggiornamento continuo sui progressi dell'immunologia dei tumori. In alcuni casi, si comprende che anche le *target therapies* o quelli che un tempo erano definiti "nuovi farmaci intelligenti" per la loro azione molecolare selettiva sulla cellula risultano veramente "intelligenti" solo in quanto o quando inducono risposte durature

nei pazienti mediante l'induzione indiretta di una risposta immune contro il tumore. Recentemente è stato dimostrato che l'IFN endogeno svolge un ruolo cruciale in diverse tipologie di risposta clinica a farmaci antitumorali (25, 26)

Si può ardire di sostenere che siamo, quindi, a una svolta epocale irreversibile nell'immunoterapia e nelle prospettive di applicazione clinica nella pratica medica. Il progresso è stato lento e incerto e la ricerca sugli IFN è stata e continua a essere una parte importante. Conoscere il passato dell'immunoterapia dei tumori rimane fondamentale per comprendere il presente e disegnare il possibile futuro.

In particolare, il 2013 è stato un anno di svolta per l'immunoterapia dei tumori, come enfatizzato dagli editori della prestigiosa rivista *Science* che hanno posto alcune terapie biologiche antitumorali a base immunologica nei primi posti della classifica delle più importanti innovazioni scientifiche dell'anno.

Nel 2013 è stato dimostrato che i nuovi anticorpi ad attività immunostimolatoria (anti-CTLA-4 e anti-PD-1) hanno prospettive promettenti per un uso clinico nella terapia di alcuni tumori e si è ottenuta l'approvazione da parte dell'EMA di Sipuleucel-T (Provenge®), il primo vaccino cellulare personalizzato, efficace contro il carcinoma della prostata.

Alcuni risultati clinici eclatanti sono stati ottenuti recentemente in pazienti con tumori soprattutto ematologici trattati con i cosiddetti CAR-T. Un'ondata quindi di nuovo ottimismo investe la prospettiva di applicazioni cliniche nel settore delle bioterapie a base immunologica. L'immunoterapia dei tumori è considerata una nuova arma ufficiale, che si affianca a quelle tradizionali (chirurgia, radioterapia e chemioterapia) nella lotta contro il cancro.

Oggi, più che mai, si comprende come una risposta immune contro il tumore e alcune citochine (ad esempio, l'interferone) giochino un ruolo fondamentale nella risposta clinica a lungo termine dei pazienti oncologici ad alcuni farmaci chemioterapici e alla radioterapia stessa.

Si aprono nuove sfide verso un'immunoterapia dei tumori più mirata e personalizzata, basata su nuovi razionali e con forti potenzialità per lo sviluppo di terapie antitumorali combinate più selettive, e quindi potenzialmente efficaci per i pazienti. Inoltre, lo scenario odierno nel settore dell'immunoterapia dei tumori apre

anche nuovi e promettenti orizzonti per una prevenzione terziaria delle recidive su base immunologica, che, per il potenziale impatto socio-sanitario ed economico nella gestione del paziente oncologico, meritano una particolare attenzione per iniziative strategiche finalizzate alla salute e alla sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali. Negli ultimi anni istituzioni pubbliche e aziende farmaceutiche o biotech sono state fortemente impegnate nella ricerca di terapie innovative antitumorali su base immunologica, generando sviluppi di percorsi spesso paralleli, tuttavia con scarse occasioni di comunicazione tra la ricerca pubblica e quella delle industrie.

L'introduzione nella pratica clinica degli anticorpi immunomodulanti e lo sviluppo clinico di nuovi farmaci e protocolli per l'immunoterapia (27) può far pensare che gli IFN siano ormai farmaci superati. L'industria sembra focalizzare l'attenzione solo su nuove molecole, per nuovi brevetti e immediati profitti.

Nell'attuale scenario della ricerca oncologica, può apparire scarso l'interesse a "rivisitare" l'uso di vecchi farmaci come l'IFN, anche se ora si avverte un nuovo interesse da parte dell'industria stessa a riproporre l'uso di farmaci già impiegati nella pratica clinica per diversi bersagli di malattia.

Questa nuova tendenza origina dalla consapevolezza dei lunghi tempi e i forti investimenti per generare i dossier per ottenere l'approvazione per lo sviluppo clinico di nuove molecole, per le quali occorre provare la sicurezza e la qualità prima di un loro utilizzo nell'uomo.

Per quanto riguarda gli IFN, si può sottolineare che paradossalmente è proprio ora, a seguito del progresso della più recente ricerca, che comprendiamo come alcune di queste molecole (in particolare, l'IFN- α) possano agire in condizioni ottimali per indurre risposte antitumorali durature contro il tumore quando vengono somministrate con modalità particolari rispetto all'uso classico, in modo da esaltarne la loro funzione antitumorale immunoreattiva.

Solo ora comprendiamo meglio le modalità ottimali per combinare gli IFN con farmaci nuovi e vecchi. Ma anche in questo caso la strada della ricerca apre nuove strade e interrogativi. Nonostante l'ormai acquisita convinzione che l'azione terapeutica di

IFN sia mediata dalle interazioni di questa citochina con DC e altre cellule del sistema immune, l'originario vecchio "dilemma" su quali fossero i meccanismi di azione degli IFN che pensavamo di aver risolto all'inizio degli anni '90 con gli studi condotti in tumori murini resistenti all'azione *in vitro* di queste citochine con Ion Gresser, si ripresenta in forme nuove. Studi recentissimi, in parte in collaborazione con il nostro gruppo, indicano che l'IFN può indurre sulle cellule tumorali un tipo particolare di morte (chiamato apoptosi immunogenica), che può rappresentare l'evento scatenante di una risposta immune protettiva contro il tumore.

Sorprendentemente, alcuni farmaci chemioterapici risultano efficaci in pazienti oncologici solo se sono in grado di indurre IFN, che appare essere il vero mediatore di un'adeguata risposta antitumorale. Recenti lavori pubblicati su riviste prestigiose quali *Nature* riportano un ruolo chiave dell'IFN nel generare una risposta immune protettiva a nuove ed emergenti tipologie di vaccini antitumorali (28).

Ci sarà un'ulteriore fase di sviluppo clinico di alcuni IFN da utilizzare nell'oncoimmunologia o rimarranno oggetti di studio quali marcatori o mediatori delle risposte?

Solo il tempo, il lavoro e la passione di una nuova generazione di giovani ricercatori, che sapranno confrontarsi con il mondo della ricerca biomedica cambiato e in continua evoluzione, potranno dare delle risposte adeguate.

Il momento di lasciare: bilanci, dubbi e riflessioni

20 giugno 2016

Nelle ultime due settimane ho ripreso in mano questi appunti, dedicando qualche ora, rubata ai consueti impegni di lavoro, per inserire alcune note o qualche passo dimenticato in quanto scritto di getto i primi giorni dell'anno.

Ormai mancano poche settimane alla cessazione del mio rapporto di lavoro con l'ISS. C'è poco tempo per trasferire responsabilità di progetti e incarichi ai colleghi che restano. È tempo di riflessioni, ricordi e bilanci. I bilanci non sono mai facili e quelli veri hanno bisogno dello scorrere del tempo.

All'Istituto mi ha legato e mi lega ancora un affetto particolare, di riconoscenza per quello che, seppur con fatiche e qualche rinuncia personale, mi ha permesso di realizzare, per quel senso di appartenenza che anche molti altri colleghi impegnati in altri campi sentivano e sentono tuttora, anche in momenti difficili. Ritengo di essere stata una persona fortunata per aver avuto la storia di ricerca raccontata in questi appunti e in altri incarichi, qui solo accennati, che mi hanno permesso di conoscere nuove persone e arrivare a una mia visione della ricerca biomedica attuale. Il grande privilegio è quello di aver vissuto una lunga storia di ricerca sull'interferone che, se anch'essa ha contribuito come tante al prestigio dell'Istituto, è stata per me vero divertimento, oltre che passione, in ogni momento della mia vita.

Percepire il lavoro di ricerca prima di tutto come “divertimento” è una fortuna che può apparire disdicevole nel mondo di oggi, dove il lavoro è per molti una dura e anelata fatica per la sopravvivenza. Il lavoro del ricercatore ha aspetti specifici che ne caratterizzano il privilegio. Appaiono emblematiche alcune affermazioni di Isaac Newton, il famoso fisico e filosofo che pose le nuove basi delle leggi della gravitazione e della meccanica classica verso la fine del 1600, nelle quali, con la modestia del grande scienziato, scriveva a proposito della propria vita queste parole:

non so come il mondo potrà giudicarmi ma a me sembra soltanto di essere un bambino che gioca sulla spiaggia, e di essermi divertito a trovare ogni tanto un sasso o una conchiglia più bella del solito, mentre l'oceano della verità giaceva davanti a me inesplorato.

La mia fortuna o privilegio non è stato solo il “divertimento” nella ricerca, ma anche quello di aver contribuito a un avanzamento delle conoscenze sulla natura e il ruolo di sostanze biologiche con attività sempre nuove e affascinanti, che suscitavano meraviglia e continue domande. Ho assistito e sono stato in parte protagonista di un lungo processo di ricerca sugli IFN che ha portato, dal predominante scetticismo sull’esistenza stessa di tali sostanze negli anni ’70, all’impiego di queste citochine nell’uomo. Ciò può essere già di per sé considerata una gratificazione esistenziale adeguata per un ricercatore in campo biomedico. Partito dalla virologia e passato verso l’immunologia e l’immunoterapia, ho avuto un interesse aperto a molti sviluppi della ricerca biomedica diversi dall’IFN. Ho ricevuto incarichi complessi, di gestione di dipartimenti o di natura istituzionale e di coordinamento, che mi hanno coinvolto ma anche in parte distratto dalla ricerca sull’IFN, rimasta la mia vera passione. Tuttavia, tali incarichi mi hanno arricchito, nonostante le difficoltà di confrontarsi in un mondo della ricerca nazionale e internazionale in continuo cambiamento. Questa seconda attività, divenuta negli anni crescente, mi ha portato a conoscere e, in qualche caso, ad apprezzare, persone ed esperienze diverse, dentro e fuori l’Istituto. Credo che questo impegno abbia prodotto, in condizioni spesso non facili, qualche risultato importante non solo per l’ISS, ma anche per il Paese stesso, con qualche soddisfazione. Non so se, ed eventualmente dove, sia riuscito a dare il meglio. La ricerca sul sistema IFN è stata ed è rimasta la vera passione, il filo conduttore di una vita scadenzata da esperimenti e interrogativi che in forme diverse si ripropongono. Quelle che in gergo scientifico vengono chiamate *IFN signatures* che correlano sorprendentemente con le risposte cliniche ad alcuni farmaci, vaccini o altri nuovi protocolli di immunoterapia (ovvero evidenza che nei tessuti è attivata l’espressione di geni per gli IFN) ricordano le ombre che vedevano i giganti prigionieri del mito delle caverne di Platone, che di fatto sono i giovani ricercatori di oggi che osservano fenomeni nuovi e riflessi di eventi i cui meccanismi rimangono per lo più ignoti e da esplorare.

Quaranta anni di ricerca inseguendo gli IFN possono sembrare frutto di fissazione o di accanimento patologico. Sono, tuttavia, forse una testimonianza per giovani ricercatori di come è o può

essere la ricerca stessa, che prende una vita che passa, chiamando spesso a scelte e a rinunce personali non facili. Per la nuova generazione di ricercatori, tali scelte sono ancora più difficili, in un mondo della ricerca cambiato e in continua evoluzione, nell'attuale contesto socio-economico globale, in particolare del nostro Paese che troppe criticità peculiari presenta ancora.

In questi giorni che precedono la mia uscita dall'Istituto, mi ritrovo spesso a pensare se davvero abbia utilizzato tutti questi anni nel modo migliore o più giusto, con il dubbio che il mio coinvolgimento così totale nella ricerca mi possa aver sottratto attenzione ai problemi sociali del mondo di oggi. Noi che abbiamo vissuto con passione e coinvolgimento gli anni giovanili del '68 speravamo convinti di poter giocare un ruolo per costruire un mondo migliore. Le idee e i sogni sembravano giusti, ma spesso appariva l'incoerenza dei comportamenti umani in relazione agli ideali e alle ideologie professate. Alcuni di noi si sono poi ritrovati in una nuova vita, con scelte diverse, a volte anche tragiche. La scelta della ricerca ha comportato per me un tal grado di coinvolgimento che spesso mi ha procurato una sensazione di isolamento dal mondo reale e sociale. Mi sono spesso domandato se questa mia passione fosse un alibi per cercare affermazione e successo personale o se potesse riflettere in qualche modo un tentativo diverso dalle ideologie di costruire e cercare di essere in modo più concreto utile agli altri. La mattina davanti allo specchio, mi sono confrontato con questi dubbi. Affrontavo la giornata chiuso nel mio laboratorio con la speranza che il contrasto fosse solo apparente, assumendo che in fondo non esiste una via personale alla propria affermazione che non sia una tensione per essere utile al prossimo. Ma ancora oggi i dubbi permangono.

Il dubbio caratterizza la vita dell'uomo e in particolare quella del ricercatore. *Il dubbio non è piacevole, ma la certezza è ridicola*, diceva il filosofo francese Voltaire. *Dubita sempre di te stesso, fino a che i dati non lasciano spazi a dubbi*, affermava il grande microbiologo francese Louis Pasteur.

D'altra parte il dubbio, che riguardi lo studio della natura o i bilanci sulla propria vita, è alla base stessa della "fame per la conoscenza" e implica il concetto socratico di "sapere di non sapere", spingendo l'uomo continuamente alla ricerca dell'ignoto. La ricerca richiede passione, metodo, immaginazione e grande pazienza unita

a una forte tenacia. Queste due ultime caratteristiche, che non richiedono di per sè doti geniali, sono state considerate come fondamentali nel determinare il successo scientifico di grandi personaggi.

Charles Darwin, alla fine della sua autobiografia scritta nel 1876, così definiva le componenti alla base della propria carriera scientifica:

Il mio successo come uomo di scienza, qualsiasi esso sia stato, è dovuto, mi sembra, a diverse e complesse qualità e condizioni intellettuali. Le più importanti sono state: l'amore per la scienza, un'infinita pazienza nel riflettere lungamente su ogni argomento, gran diligenza nell'osservare e raccogliere dati di fatto, e una certa dose di immaginazione e buon senso. È davvero sorprendente che con doti così modeste io sia stato capace di influire in modo tanto notevole sulle opinioni degli scienziati su alcuni importanti problemi.

In modo ancora più sintetico, Pasteur così definiva la ragione principale del successo delle sue scoperte:

*Lasciate che vi dica il segreto che mi ha portato al successo.
La mia forza risiede soltanto nella mia tenacia.*

Oggi è di moda la discussione sul significato di ricerca di base rispetto a quella cosiddetta “traslazionale”, discussione che ha animato alcuni recenti dibattiti interni in questo delicato momento di riordino del nostro ente. Sono stato personalmente responsabile di aver sottolineato in varie occasioni l'importanza per l'ISS e per il Paese di un'attenzione particolare alla ricerca traslazionale.

In parte, rifletteva la mia storia personale di ricercatore sugli IFN, con i suoi tentativi di trasferimento alla clinica, la tensione di voler utilizzare concretamente lo sviluppo delle conoscenze per aiutare persone vicine o lontane; in parte, derivava dal considerare che un istituto di sanità pubblica dovesse farsi carico di una strategia di promozione di una traslazione dei risultati più promettenti della ricerca in benefici tangibili per la salute umana. In realtà, la distinzione tra ricerca di base e ricerca traslazionale può essere considerata artificiosa, in quanto, come sosteneva Pasteur:

*Non vi sono cose come le scienze applicate,
solo le applicazioni della scienza.*

D'altra parte già Leonardo da Vinci diceva: *La luce della scienza cerca e il beneficio*, enfatizzando il collegamento tra conoscenza e trasferimento a beneficio dell'umanità.

Nel mondo della ricerca di oggi molte scoperte pubblicate anche sulle riviste più prestigiose non trovano il giusto sbocco nel trasferimento alla sperimentazione clinica e poi, auspicabilmente, alla pratica medica. Mentre ai tempi di Pasteur la scoperta portava subito da parte degli scienziati stessi alla sperimentazione clinica con enormi ricadute spesso sulla salute (si veda la storia sui vaccini e sulle vaccinazioni), molti ostacoli di tipo soprattutto regolatorio e culturale si frappongono oggi al trasferimento del risultato della ricerca dal “bancone di laboratorio al letto del malato”. Nel 2008 ho organizzato presso l’ISS un convegno internazionale di tre giorni dal titolo “Needs and challenges of translational medicine. Filling the gaps between basic research and clinical applications”, in un momento in cui l’Istituto stava diventando referente italiano per i progetti europei miranti alla creazione in Europa di infrastrutture di ricerca per la salute. Ricordo il lungo e illuminante saluto di apertura di Rita Levi-Montalcini, in una delle sue ultime presenze in ISS, che incitava con entusiasmo i giovani alla passione per la ricerca. La nostra ricerca sull’IFN è stata di fatto una ricerca di base, che nel tempo ha portato, spesso nelle mani di altri e anche dell’industria, ad applicazioni cliniche importanti. Ho cercato di promuovere al massimo una ricerca traslazionale e clinica sugli IFN che tenesse il passo con i risultati della ricerca condotta in Istituto. La ricerca che lascio rimane principalmente ricerca di base, anche se oggi più che mai si delineano prospettive nuove basate su solidi razionali per l’avvio di studi clinici associati all’uso degli IFN. Tentativi di sviluppo traslazionale e clinico basati o sull’uso degli IFN come adiuvante di vaccini antitumorali o sull’uso di DC generate con IFN sono attualmente in corso con risultati preliminari promettenti. È difficile staccarsi da tutto ciò nel momento che si pensa di essere vicini, forse con qualche illusione, alla comprensione e alla meta. Sarà onore e onere dei colleghi e amici che rimarranno portare avanti gli studi in corso, con tenacia e perseveranza anche nel difficile scenario dei finanziamenti, fino alla cosiddetta “coda del drago”.

In quest’ultimo decennio siamo passati dagli enormi progressi nel sequenziamento del genoma alle nuove conoscenze nel settore dell’epigenetica, che ci portano a rivalutare le stesse relazioni tra geni e fenotipo considerando con nuovi elementi l’influenza determinante degli stimoli ambientali. Attraverso i progressi della genomica, la ricerca biomedica ha registrato l’avvio di una nuova era o prospettiva

verso cui tendere: quella della cosiddetta medicina personalizzata o di precisione che tende a individuare il “giusto trattamento” per il “giusto paziente” al “tempo giusto” di insorgenza della malattia (29). Tuttavia, l’obiettivo di un trattamento personalizzato dei tumori su larga scala rappresenta una sfida che necessita di un continuo percorso di ricerca e di sforzi per rendere i risultati della ricerca stessa trasferibili alla pratica clinica a beneficio di tutti i pazienti (30).

Viviamo preoccupazioni crescenti dovute a una crisi economica e sociale che trascende i confini nazionali, acquistando sempre più dimensioni globali, non solo nei Paesi sviluppati, ma anche per quelli del Sud del mondo dove la fame, le tensioni sociali, di razza e di religione e le continue minacce di guerra rappresentano lo scenario quotidiano. La ricerca e i progressi della scienza e delle tecnologie possono aprire nuove strade fondamentali per raggiungere obiettivi di sostenibilità e di giustizia sociale. Promuovere il dialogo tra ricercatore, cittadino e referenti politici sarà fondamentale per cercare di rendere i risultati della ricerca e, in generale, la scienza, concretamente utili a garantire un futuro migliore del genere umano.

Nuove sfide si presentano nel campo dell’oncoimmunologia, tra le quali quelle di identificare biomarcatori specifici predittivi delle risposte cliniche ai nuovi anticorpi ad attività immunostimolante. Le nuove frontiere dell’immunoterapia non possono riguardare, tuttavia, solo la ricerca delle grandi industrie, proiettate verso lo sviluppo e la commercializzazione di nuovi anticorpi immunomodulanti o di altri farmaci biologici. Alcune terapie cellulari, comprese quelle basate su certi tipi di DC e vaccini terapeutici, di scarso interesse industriale, sembrano avere un futuro clinico importante per i pazienti, con una potenziale ricaduta socio-sanitaria rilevante anche per la sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali. Quello che emerge dal progresso più recente della ricerca, in questo campo, è la possibilità di indurre risposte immunologiche antitumorali durature e complete, che possano liberare dalla necessità dei continui trattamenti del paziente oncologico con farmaci o terapie costose e, in alcuni casi, associate a effetti tossici rilevanti. La sfida per l’uso degli IFN o altri modulatori della risposta immune è quella di poter prevenire la ricaduta (prevenzione terziaria) con ovvie conseguenze per la sanità pubblica, e di individuare protocolli terapeutici di combinazione basati sui progressi della ricerca sul cancro.

Parte della nostra ricerca è stata focalizzata all'avvio e al coordinamento di studi clinici spontanei (ovvero non sponsorizzati dall'industria, ma frutto della ricerca di base condotta in ISS). Con modalità trasparenti e di garanzia verso rischi di conflitto di interesse, sarebbe auspicabile un dialogo maggiore tra ricerca pubblica e privata nell'interesse del paziente, che guarda con crescente attenzione alla nuova area dell'oncoimmunologia. Ruoli di promozione e coordinamento in questo settore possono rimanere sfide importanti e proprie dell'ISS. Ugualmente importante è assicurare una corretta informazione al paziente e al cittadino sulle reali caratteristiche e sulle potenzialità delle nuove strategie di immunoterapia, compresi alcuni tipi di terapie cellulari, che possono generare eccessive aspettative o addirittura fenomeni di interessato sciaccallaggio da parte di iniziative private.

Nel mio ultimo decennio trascorso in Istituto ho creduto molto nelle reti e nelle iniziative strategiche di collaborazione, non sempre facili da promuovere e gestire nel nostro scenario nazionale così frammentato e spesso caratterizzato da un'eccessiva competizione e dalle rivalità di prestigio. Non abbiamo avuto sempre referenti politici e istituzionali adeguati, in grado, nonostante possibili errori commessi, di comprendere lo spirito che animava le nostre intenzioni, al di fuori dei propri interessi. Talvolta, non sono stato compreso dai miei stessi collaboratori, assistendo frequentemente ai loro eccessivi litigi e alle gelosie. La ricerca di base è per sua natura competitiva. Non c'è dubbio che gli spunti migliori della ricerca rimangono individuali, nascono spesso nel periodo più giovane della nostra vita di ricercatore, si cimentano con perseveranza, quando nasce una forte, forse anche maniacale, passione. Così ero a Villejuif, quando a trent'anni di notte mi svegliavo tormentato da un dubbio e, correndo nel laboratorio adiacente, avviavo un esperimento per cercare delle risposte immediate.

Il mondo della ricerca impone al ricercatore una crescente competizione relativamente alla propria pubblicazione su riviste internazionali ad alto fattore di impatto, ritenuto strumento essenziale di carriera, finanziamento e sostenibilità stessa della propria ricerca. Il chiaro pericolo è quello di incorrere in conclusioni affrettate, di perdere il senso di condivisione con gli altri e opportunità forse preziose di più rapido trasferimento dei risultati in benefici tangibili per la salute. Non sono stati pochi, recentemente, esempi di frode scientifica. Se il ricercatore può commettere errori nel disegno o nella valutazio-

ne di un esperimento, è fondamentale mantenere un'onestà totale, associata al metodo scientifico per effettuare verifiche e confronti. La competizione sfrenata può snaturare il significato stesso dell'impegno nella ricerca, che credo debba sempre avere l'obiettivo di conoscere non per affermare sé stessi, ma per porre basi e strumenti per essere utili agli altri. A volte è l'età, ma non sempre, che aiuta a divenire più saggi; si comprende quanto abbiamo bisogno di collaborare, all'interno con i colleghi vicini, come all'esterno, sviluppando anche reti con gruppi al di fuori del nostro ente di appartenenza, se vogliamo conferme e concrete ricadute per gli altri del nostro lavoro.

Queste riflessioni e altri emergenti quesiti di ricerca, informazione e coordinamento della ricerca per la salute sono di fronte ai colleghi e amici che rimangono.

Lasciare il luogo dove sono state trascorse la maggior parte delle proprie ore di vita negli ultimi quaranta anni è, in ogni caso, un momento particolare, che suscita ricordi e qualche rimpianto. Si ricercano vecchie corrispondenze, testimonianze di eventi, lavori dimenticati, quesiti trascurati. Nel mondo della ricerca "poco si scopre e molto si dimentica". Nella ricerca stessa, anche le migliori scoperte si basano su fenomeni già visti e descritti, di cui con il tempo si comprende qualche cosa di più, l'importanza e l'utilità. Ognuno può aggiungere un piccolo granello di sabbia al mare delle conoscenze. Scrivere e ricordare può aiutare a non dimenticare che anche un piccolo granello di sabbia ha un significato per gli altri ed è parte di tutto.

Continuamente e, se possibile, ad ogni rappresentazione, applica la scienza della natura, la scienza delle passioni, la dialettica.

Lavora: ma non con l'aria della vittima né per farti compatire o ammirare; desidera, invece, una cosa soltanto: muoverti e trattenerli come richiede la ragione della socialità.

Non consumare la parte di vita che ti rimane in rappresentazioni che riguardano altri, se non quando tu agisca in relazione all'utile comune...

Siamo tutti creature di un giorno; colui che ricorda e colui che è ricordato... Passa, allora, attraverso questo piccolo spazio di tempo in armonia con la natura e termina il tuo viaggio in contentezza, proprio come un'oliva che si stacca quando è matura.

Marco Aurelio, Pensieri

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Isaacs A, Lindenmann J. Virus inter. 1. The interferon. *Proc R Soc Lond Ser B* 1957;147:268-73.
2. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, *et al.* Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15(7):405-14.
3. Rizza P, Moretti F, Capone I, *et al.* Role of type I interferon in inducing a protective immune response: perspectives for clinical applications. *Cytokine Growth Factor Rev*; 2015;26(2):195-201.
4. Vilcek J. Fifty years of interferon research: aiming at a moving target. *Immunity* 2006;25(3):343-8.
5. Gresser I, Belardelli F, Maury C, *et al.* Injection of mice with antibody to interferon enhances the growth of transplantable murine tumors. *J Exp Med* 1983;158(6):2095-107.
6. Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, *et al.* A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol* 2005;6(7):722-9.
7. Belardelli F, Vignaux F, Proietti E, *et al.* Injection of mice with antibody to interferon renders peritoneal macrophages permissive for vesicular stomatitis virus and encephalomyocarditis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81(2):602-6.
8. Belardelli F, Gessani S, Proietti E, *et al.* Studies on the expression of spontaneous and induced interferons in mouse peritoneal macrophages by means of monoclonal antibodies to mouse interferons. *J Gen Virol* 1987;68(Pt 8):2203-12.
9. Ferrantini M, Proietti E, Santodonato L, *et al.* Alpha1-Interferon gene transfer into metastatic Friend leukemia cells abrogated tumorigenicity in immunocompetent mice: antitumor therapy by means of interferon-producing cells. *Cancer Res* 1993;53(5):1107-12.
10. Ferrantini M, Belardelli F. Gene therapy of cancer with interferon: lessons from tumor models and perspectives for clinical applications. *Semin Cancer Biol* 2000;10(2):145-57.
11. Belardelli F, Ferrantini M, Santini S, *et al.* The induction of In Vivo proliferation of long-lived CD44hi CD8+ T cells after the injection of tumor cells expressing IFN-alpha1 into syngeneic mice. *Cancer Res* 1998;58(24):5795-802.
12. Belardelli F, Gresser I. The neglected role of type I interferon in the T-cell response: implications for its clinical use. *Immunol Today* 1996;17(8):369-72.

13. Santini SM, Lapenta C, Logozzi M, *et al.* Type I interferon as a powerful adjuvant for monocyte-derived dendritic cell development and activity *in vitro* and in Hu-PBL-SCID mice. *J Exp Med* 2000;191(10):1777-88.
14. Le Bon A, Schiavoni G, D'Agostino G, *et al.* Type I interferons potently enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells *in vivo*. *Immunity* 2001;14(4):461-70.
15. Belardelli F, Ferrantini M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. *Trends Immunol* 2002;23(4):201-8.
16. Proietti E, Greco G, Garrone B, *et al.* Importance of cyclophosphamide-induced bystander effect on T cells for a successful tumor eradication in response to adoptive immunotherapy in mice. *J Clin Invest* 1998;101(2):429-41.
17. Proietti E, Moschella F, Capone I, *et al.* Exploitation of the propulsive force of chemotherapy for improving the response to cancer immunotherapy. *Mol Oncol* 2012;6(1):1-14.
18. Lapenta C, Santini SM, Logozzi M, *et al.* Potent immune response against HIV-1 and protection from virus challenge in hu-PBL-SCID mice immunized with inactivated-virus-pulsed dendritic cells generated in the presence of IFN-alpha. *J Exp Med* 2003;198(2):361-7.
19. Vermorken JB, Claessen AM, van Tinteren H, *et al.* Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9150):345-50.
20. Rozera C, Cappellini GA, D'Agostino G, *et al.* Intratumoral injection of IFN-alpha dendritic cells after dacarbazine activates anti-tumor immunity: results from a phase I trial in advanced melanoma. *J Transl Med* 2015;13:139.
21. Di Pucchio T, Pilla L, Capone I, *et al.* Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp100 peptides plus IFN-alpha results in the activation of specific CD8+ T cells and monocyte/dendritic cell precursors. *Cancer Res* 2006;66(9):4943-51.
22. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv* 2013;4(10):1307-20.
23. Martin-Liberal J, Hierro C, Ochoa de Olza M, *et al.* Immuno-Oncology: The Third Paradigm in Early Drug Development. *Target Oncol* 2016;12(2):125-38.
24. Antonelli G, Scagnolari C, Moschella F, *et al.* Twenty-five years of type I interferon-based treatment: a critical analysis of its therapeutic use. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26(2):121-31.

25. Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, *et al.* Cancer cell-autonomous contribution of Type 1 interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med* 2014;20(11):1301-9.
26. Katlinski KV, Gui J, Katlinskaya YV, *et al.* Inactivation of interferon receptor promotes the establishment of immune privileged tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2017;31(2):194-207.
27. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(4):235-47.
28. Kranz LM, Diken M, Haas H, *et al.* Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 2016;534(7607):396-401.
29. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004;3(2):179-96.
30. Arnedos M, Soria JC, Andre F, *et al.* Personalized treatments of cancer patients: a reality in daily practice, a costly dream or a shared vision of the future from the oncology community? *Cancer Treat Rev* 2014;40(10):1192-8.

Ringraziamenti

Come ho accennato nella prefazione, ho iniziato a scrivere questa mia storia per scherzo, senza una finalità particolare, oltre quella di fissare alcuni ricordi e riflessioni personali sulla mia vita nella ricerca, forse anche per dare la possibilità alle mie figlie di conoscere parte della vita del padre quando la sera chiudeva una porta. Con qualche esitazione, ho deciso poi di andare avanti in questa avventura, pensando che quanto scritto potesse risultare utile agli altri.

I miei ringraziamenti sono per tutti coloro menzionati in questo strano racconto personale di una vita nella ricerca. Ringrazio molti colleghi dell'ISS per la collaborazione in tutti questi anni, senza voler fare elenchi di nomi.

Nella mia storia sulla ricerca sugli IFN, non ho nominato molti, soprattutto i più giovani, alcuni a me molto cari. Essi, comunque, non possono non percepire da questa lettura il mio riconoscimento perché rappresentano la mia più vera speranza per la ricerca futura all'ISS.

Sono debitore di un ringraziamento particolare a Franca Moretti che negli ultimi dieci anni è stata testimone della mia doppia vita lavorativa, divaricata tra la passione di ricerca per gli interferoni e i pressanti incarichi scientifici di dipartimento e di coordinamento.

Non posso, infine, non ringraziare in modo particolare Anna Ferrigno, che per circa venticinque anni ha gestito quotidianamente tutta la parte amministrativa dei molti progetti di ricerca di cui sono stato responsabile, condividendo con me ogni giorno i problemi, le ansie e le preoccupazioni per i rinnovi dei contratti per il personale precario e tutta la gestione dei laboratori e del dipartimento.

*Quanto scritto è dedicato a Luciana, mia moglie,
per la sua pazienza e continua vicinanza,
senza necessità di ulteriori parole*

Post scriptum

È arrivato il momento di lasciare l'Istituto e, con esso, è arrivata, con sorprendente coincidenza, la nascita del mio primo nipote, che hanno voluto chiamare Filippo.

In questi suoi primi giorni di vita in un agosto romano, lo guardo incantato: mi ricorda quanto e come la vita sia bella e misteriosa, come essa continuamente rinasca e prosegua, portando a speranze future che mettono in fuga i nostri fantasmi e le preoccupazioni crescenti del mondo di oggi.

La festa a sorpresa è stata un'esperienza indimenticabile, sapientemente organizzata il 15 luglio in segreto dai colleghi e amici dell'ISS, con la complicità della mia famiglia. Ho creduto, con l'ingenuità di un bambino, a un finto biglietto di invito per una presunta cena-concerto con le canzoni di Paolo Conte, "regalo" della mia figlia Giulia per il mio compleanno. Ho rivisto di colpo, e tutti insieme, tanti colleghi e amici, antichi e di oggi, molti dei quali citati in queste mie pagine. Non credevo di poter vivere una tale forte e indimenticabile emozione. Ho incontrato anche alcuni giovani non menzionati in queste pagine, che da poco hanno abbracciato la strada della ricerca; essi sono per me la vera speranza. A tutti loro, e in particolare agli abili organizzatori di questa allegra festa finita con musiche e balli, va un mio ultimo affettuoso pensiero e ringraziamento.

24 agosto, 2016

Collana “I beni storico-scientifici dell’Istituto Superiore di Sanità”

I Laboratori di Chimica Terapeutica. A cura di Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini, 2005 (Quaderno 1).

Microanalisi elementare organica. Collezione di strumenti. A cura di Anna Farina e Cecilia Bedetti, 2007 (Quaderno 2).

Convegno. Storie e memorie dell’Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 febbraio 2008. Atti a cura di Cecilia Bedetti, Paola De Castro e Sara Modigliani, 2008 (Quaderno 3).

La microscopia elettronica all’Istituto Superiore di Sanità dal 1942 al 1992: dai Laboratori di Fisica al Laboratorio di Ultrastrutture. Gianfranco Donelli, 2008 (Quaderno 4).

Il Laboratorio di Malarologia. A cura di Giancarlo Majori e Federica Napolitani, 2010 (Quaderno 5).

Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca. Vol. 1: edizioni dei secoli XVI-XVII. Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell’Istituto Superiore di Sanità, 2010 (Quaderno 6).

Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca. Vol. 2: edizioni dei secoli XVIII-XIX. Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell’Istituto Superiore di Sanità, 2010 (Quaderno 7).

Storia e identità di un ente di ricerca. L’Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. A cura di Paola De Castro, Daniela Marsili e Sara Modigliani, 2011 (Quaderno 8).

Le problematiche scientifico-sanitarie correlate all’amianto: l’attività dell’Istituto Superiore di Sanità negli anni 1980-2012. Gianfranco Donelli, Daniela Marsili e Pietro Comba, 2012 (Quaderno 9).

Il curaro degli Indios dell’Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell’Istituto Superiore di Sanità. A cura di Paola De Castro e Daniela Marsili, 2013 (Quaderno 10).

Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall’esperienza dell’Asinara e di Vittoria. A cura di Paola De Castro, Daniela Marsili e Assunta Trova, 2015. (Quaderno 11).

Il Laboratorio di Fisica dell’Istituto Superiore di Sanità. A cura di Martino Grandolfo, Federica Napolitani, Serena Risica, Eugenio Tabet, 2017. (Quaderno 12).

Sulle tracce degli interferoni: una vita nella ricerca. Filippo Belardelli, 2017. (Quaderno 13).

I quaderni sono disponibili online sul sito dell’Istituto Superiore di Sanità all’indirizzo www.iss.it/publ/

Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali - Istituto Superiore di Sanità
Roma, gennaio 2018

Questo volume contiene i ricordi e le riflessioni dell'autore in 40 anni di lavoro all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dedicati alle ricerche sugli interferoni (IFN), dalle prime fasi di caratterizzazione all'identificazione di nuove attività e modalità di uso clinico. La ricerca sugli IFN ha portato importanti conoscenze e applicazioni in molteplici aree, inclusa l'immunoterapia dei tumori che oggi registra un particolare interesse per lo sviluppo di nuovi farmaci e protocolli terapeutici. Vengono, inoltre, descritte le esperienze nelle attività di direzione di dipartimento e coordinamento di progetti nazionali e internazionali, che hanno convissuto nell'ultimo decennio con la passione continua per la ricerca sugli IFN. La parte finale contiene riflessioni e interrogativi sul significato della ricerca, con l'intenzione di lasciare un messaggio alla nuova generazione di giovani ricercatori che operano in un grande istituto di ricerca per la sanità pubblica, quale l'ISS..

La collana "I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità" riflette l'attività di recupero, salvaguardia e valorizzazione del patrimonio di interesse scientifico, storico e culturale dell'Ente offrendo spunti di riflessione che alimentano il dibattito tra scienza e società. Le singole monografie di cui si compone la collana hanno l'obiettivo di documentare la storia dell'Istituto Superiore di Sanità e, più in generale, della sanità pubblica italiana attraverso testimonianze materiali (strumenti scientifici, documenti, fotografie) e immateriali (interviste a ricercatori e tecnici, racconti orali).

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

www.iss.it