



UNIVERSITÀ
di **VERONA**

*Conferimento della
Laurea Honoris Causa
in Medicina e Chirurgia*

James P. Allison

Verona, 10 Ottobre 2019

Laudatio

Relatore: Vincenzo Bronte

Testi di Silvia Sartoris e Vincenzo Bronte - Università di Verona



UNIVERSITÀ
di **VERONA**

Conferimento della Laurea Honoris Causa in Medicina e Chirurgia

James P. Allison

Verona, 10 Ottobre 2019

Laudatio

Relatore: Vincenzo Bronte

Testi di Silvia Sartoris e Vincenzo Bronte - Università di Verona

Magnifico Rettore, autorità, illustri colleghi, studenti, signore e signori, il conferimento di una *laurea ad honorem* costituisce un titolo onorifico concesso a quanti si sono contraddistinti per le loro opere, contributi intellettuali o meriti scientifici e, pertanto, rappresentano soggetti eccezionalmente meritevoli. Nel loro insieme, il Dipartimento che la propone e l'Università che la decreta si uniscono per offrire alla comunità il doveroso risalto ai traguardi raggiunti da persone che, per conoscenza e per capacità, hanno rappresentato degli esempi da seguire, aprendo percorsi innovativi in cui si sono affermati come guide e punti di riferimento.

Ed è a questo fine che il Magnifico Rettore ed il Direttore del Dipartimento di Medicina mi hanno assegnato il compito di motivare il riconoscimento della laurea honoris causa in Medicina e Chirurgia a James Patrick Allison, noto agli amici, pazienti, medici e scienziati come Jim. Sono particolarmente grato per l'onore conferitomi di presentarVi un maestro ed amico. Un ulteriore privilegio deriva dall'occasione di condividere con Voi questa "laudatio" nella stessa aula in cui insegno Immunologia agli studenti di Medicina, alcuni dei quali sono presenti tra il pubblico.

La storia di Jim Allison può essere riassunta nella visionaria e caparbia ricerca della cura contro il cancro che accomuna molti ricercatori. Oggi Jim Allison è conosciuto da tutto il mondo scientifico come il vincitore del Premio Nobel per la Medicina 2018 per la scoperta del ruolo del sistema immunitario nella lotta contro il cancro.

Jim Allison è nato il 7 agosto 1948 in una città del Texas chiamata Alice, una città con meno di 20.000 abitanti che ha dato i natali ad un altro Premio Nobel, Robert F. Curl Jr., il quale lo vinse nel 1996 per la Chimica. Alice è anche il luogo dove il "Tejano", un genere musicale unico di tipo Tex-Mex, attecchì negli anni '40 del secolo scorso. Proprio il genere Tejano potrebbe aver ispirato Jim Allison ad imparare a suonare l'armonica, con cui ancora oggi si esibisce in concerti durante feste ed eventi, insieme ad un gruppo di altri scienziati di fama internazionale che si fa chiamare "The checkpoints", parodiando con una nota di autoironia l'importante scoperta scientifica di Jim Allison che esporrò tra breve.

Dopo essersi diplomato alla scuola media superiore a 16 anni, Jim Allison si iscrisse all'Università del Texas ad Austin, dove avrebbe poi conseguito un Diploma di Laurea breve (Bachelor of Science) in Microbiologia nel 1969 e successivamente un Dottorato (PhD) in Scienze Biologiche nel 1973. L'intensa passione che ha suscitato il suo interesse nella scienza applicativa e terapeutica è stata verisimilmente accesa dalla morte prematura di sua madre, avvenuta quando Jim Allison aveva solo 11 anni. La sua carriera ed il successivo percorso sono stati segnati dall'ingresso nella scuola di Dottorato, quando convinse il suo supervisore ad introdurre lo studio del cancro in laboratorio. Era un momento di grande interesse per l'immunologia perché le cellule T del sistema immunitario erano state descritte da poco. I linfociti T sono dei globuli bianchi circolanti nel sangue che hanno proprietà peculiari: sebbene i linfociti che riconoscono i diversi antigeni estranei siano pochi, una volta operato il riconoscimento queste cellule proliferano intensamente, si moltiplicano ed acquisiscono la capacità di eliminare la fonte dell'antigene. Pochi soldati possono, quindi, dare origine a vere e proprie armate, pronte alla battaglia contro gli agenti che invadono il nostro organismo, cloni equipaggiati al meglio per mantenerci sani, un ruolo assegnatogli dall'evoluzione della specie per distinguere gli amici dai nemici.

Anche se il momento era opportuno, bisogna tuttavia menzionare che il contesto in cui si svolgono le ricerche di Jim Allison non era il più semplice. L'immunologia non era ancora considerata una vera e propria scienza e l'idea che il sistema immunitario potesse sconfiggere il cancro veniva vista con molto scetticismo, soprattutto dall'oncologia classica. Persisteva, infatti, una visione centrata sulla cellula maligna come universo isolato, dotato di proprietà uniche che le permettevano di sopravvivere a dispetto di cosa succedeva nei tessuti sani limitrofi. L'industria farmaceutica sperimentava farmaci per colpire, più o meno selettivamente, bersagli molecolari all'interno delle cellule cancerose. La teoria dell'"immunosorveglianza", indipendentemente proposta negli anni 50 da M.F. Burnet e L. Thomas, sosteneva che il sistema immunitario riconoscesse le cellule tumorali come nemiche e si attivasse per attaccarle nello stesso modo con cui attacca agenti

estranei. Nondimeno, una serie di esperimenti in laboratorio aveva ridimensionato e reso controversa la formulazione della teoria, relegando il ruolo della risposta immune al mero controllo delle infezioni virali e batteriche che possono causare il cancro, una minoranza di casi rispetto ai tumori privi di eziologia infettiva. In sintesi, l'immunologia dei tumori era considerata una costante promessa al pari di un albero rigoglioso che non avrebbe mai dato frutti, un parere che circolava ancora in ambienti accademici e farmaceutici fino a qualche anno fa.

Allison puntò tutto sulle potenzialità del sistema immunitario contro il cancro. La sua dissertazione di dottorato propose già allora un nuovo approccio per il trattamento della leucemia, ma ci sarebbero voluti ancora decenni prima che un farmaco venisse brevettato. Poco dopo l'acquisizione del Dottorato, Allison comincia quindi a girare gli USA nell'intento di studiare meglio le cellule T. Dopo una valutazione delle istituzioni americane aperte alla ricerca innovativa, Jim Allison approda inizialmente alla Scripps Clinic and Research Foundation in San Diego dal 1974 al 1977. In questi anni si impegna a studiare la struttura e le proprietà delle molecole MHC, proteine fondamentali per l'attivazione dei linfociti T, espresse principalmente da cellule dendritiche e macrofagi e che hanno il compito di presentare l'antigene ai linfociti T.

Nel 1977 ritorna in Texas, al Centro MD Anderson di Smithville da poco aperto, dove poteva insegnare e fare ricerca sperimentale. Come molti ricercatori in campo immunologico, Jim Allison si trova così coinvolto nella gara per identificare il mezzo con cui un linfocita T riconosce un agente invasore. Le sue ricerche portano ad una pubblicazione sulla rivista "The Journal of Immunology" nel 1982, dove viene descritto un anticorpo che riconosce una molecola sui linfociti T che, solo dopo due anni, verrà identificata come il recettore per l'antigene, il cosiddetto TCR, recettore della cellula T. Questo è probabilmente il primo contributo importante alla storia dell'immunologia del giovane ricercatore Jim Allison.

Dopo un anno a Stanford come "ricercatore esterno", Jim Allison si trasferì all'Università della California di Berkeley in qualità di Professore di Immunologia e Direttore del Laboratorio di Ricerca sul Cancro

(1985-2004) e ricevette contemporaneamente l'incarico di Professore anche all'Università della California di San Francisco (UCSF) dal 1997. Questo è stato forse uno dei periodi più fruttuosi della sua carriera, perché in questo arco di tempo maturò "la svolta" scientifica.

Negli anni '80 nuovi trattamenti basati su fattori prodotti dalle cellule del sistema immunitario, come l'interferone e l'interleuchina 2, avevano acceso le speranze su terapie anti-tumorali efficaci. Tuttavia le grandi aspettative furono disattese a causa dell'esiguo numero di risposte cliniche e degli effetti collaterali, spesso severi, conseguenti al trattamento sistemico con questi farmaci biologici. Alcuni immunologi continuavano caparbiamente a studiare il ruolo del sistema immunitario nella lotta contro il cancro ed i loro sforzi avevano portato alla prima identificazione degli antigeni tumorali condivisi da tumori, ovvero molecole riconosciute dal sistema immunitario ed espresse prevalentemente da tumori di diversa origine istologica. Una nuova ondata di studi si è quindi concentrata sullo sviluppo di terapie vaccinali in grado di attivare ed espandere i linfociti T capaci di riconoscere gli antigeni tumorali condivisi. Sebbene questi esperimenti fossero condotti da gruppi di ricerca eccellenti e dimostrassero di funzionare nei modelli animali pre-clinici, i primi vaccini anti-tumorali si tradussero in poche risposte cliniche oggettive nei pazienti. L'entusiasmo per l'immunoterapia era di nuovo sceso sulla scorta dei risultati clinici insoddisfacenti.

Verso la fine degli anni '80 le conoscenze sull'attivazione dei linfociti T si ampliarono considerevolmente e si scoprì che la loro attivazione iniziale necessitava non solo del riconoscimento dell'antigene associato alle molecole MHC mediato dal TCR, ma anche di un secondo segnale di co-stimolo, dipendente dall'interazione tra la molecola CD28 sul linfocita T con la molecola B7 sulla cellula presentante l'antigene. Jim Allison e collaboratori contribuirono attivamente all'ampliarsi di queste conoscenze. Insieme agli altri immunologi sostenitori dell'immunoterapia scoprirono che proprio in virtù del co-stimolo, i linfociti T specifici per un antigene tumorale non si sarebbero mai attivati attraverso un incontro iniziale con una cellula tumorale, ma addirittura avrebbero potuto essere resi "anergici",

ovvero paralizzati. La maggioranza dei tumori, infatti, non esprime le molecole co-stimolatorie B7 e, di conseguenza, non accende il recettore CD28 dei linfociti T necessario per la piena attivazione della cellula. In questo modo i tumori sono essenzialmente invisibili ai linfociti T, a meno che cellule tumorali morenti non rilascino antigeni che vengono captati dalle cellule dendritiche che circondano il tessuto neoplastico. Le cellule dendritiche sono pienamente equipaggiate con molecole co-stimolatorie e, pertanto, possono attivare i linfociti T anti-tumorali. In linea con queste scoperte, molti vaccini terapeutici compresero nella loro formulazione sia gli antigeni che le cellule dendritiche e/o agenti che incrementano i segnali co-stimolatori.

Negli anni '90 fu scoperta CTLA-4, una proteina omologa a CD28 e parimenti espressa sulla superficie del linfocita T. Ingannati dalle somiglianze molecolari, diversi immunologi ipotizzarono che CTLA-4 fosse un altro acceleratore del sistema immunitario, ma Jim Allison si avviò lungo una direzione completamente opposta. Egli insistette nel ricercare ed eseguire il "killer experiment" (esperimento assassino), un concetto che riprenderò di seguito. Dimostrò pertanto che CTLA-4 funzionava da freno (o molecola inibitoria) sul linfocita T, piuttosto che da attivatore. Si scoprì dunque che all'attivazione dei linfociti T tramite il riconoscimento antigenico mediato dal contatto TCR/MHC-antigene associato al co-stimolo CD28/B7, seguiva non solo l'induzione di programmi genetici di proliferazione e di differenziazione funzionale, ma anche un programma parallelo di blocco della risposta, mediato dall'aumentata espressione della molecola CTLA-4. Un posto di blocco per l'eccessiva stimolazione cellulare: un "checkpoint".

Negli anni successivi, Jim Allison ed i suoi collaboratori trovarono il sistema per liberare i linfociti T dal freno inibitorio imposto da CTLA-4. Infatti, nei modelli murini pre-clinici, così come gli anticorpi bloccanti CD28 inibivano le risposte tumore-specifiche, gli anticorpi bloccanti CTLA-4 erano in grado di incrementarle. Infatti, il trattamento con anticorpi anti-CTLA-4 in monoterapia causò un rigetto tumorale completo e l'induzione di un'immunità a lungo termine. Questa fu "la svolta" a cui accennavo in precedenza, ovvero la scoperta di un modo

nuovo di combattere il cancro, che si incentrava sul sistema immunitario e non sulla manipolazione diretta delle cellule cancerose.

Negli anni successivi, inizia lo sforzo forse più faticoso: convincere i colleghi della comunità medica e farmaceutica a produrre il farmaco ed avviare studi clinici su pazienti con cancro. Così Jim Allison si trasferisce nuovamente con il suo laboratorio a New York City, per la sua vicinanza alle maggiori ditte farmaceutiche leader nel campo, come Bristol-Myers Squibb e Pfizer, e ad istituzioni mediche come il Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Nel 2004 Allison divenne Direttore del Ludwig Center for Cancer Immunotherapy. Negli anni successivi divenne poi anche affiliato a Weill Cornell Medicine, Weill Cornell Graduate School e Howard Hughes Medical Institute. Vi fondò dipartimenti di immunologia e continuò la sua ricerca, ma soprattutto riuscì a sovrintendere i primi studi clinici con Ipilimumab, cioè l'anticorpo umano anti-CTLA-4. Infine, nel 2011 Ipilimumab divenne il primo farmaco della classe degli inibitori del controllo immunitario ("immune checkpoint inhibitor") approvato dal U.S. Food & Drug Administration (FDA) per il trattamento degli stadi tardivi del melanoma - conosciuto commercialmente come "Yervoy". Nel 2012 Jim Allison tornò in Texas, trasferendosi all'MD Anderson Center presso l'Università del Texas a Houston, come professore e capo del Dipartimento di Immunologia e Direttore esecutivo della Piattaforma di immunoterapia.

Jim Allison è diventato uno degli immunologi più acclamati del pianeta. Nell'ottobre 2018, una telefonata dal Karolinska Institutet di Stoccolma lo ha informato che avrebbe condiviso il Premio Nobel per la Medicina con Tasuku Honjo dell'Università giapponese di Kyoto, un collega con cui aveva precedentemente già condiviso il Premio Tang nel 2014. La motivazione del Nobel recitava: "hanno capito che si può stimolare il sistema immunitario per attaccare le cellule tumorali, un meccanismo di terapia assolutamente nuovo nella lotta ad un tipo di malattia che uccide ogni anno milioni di persone e che costituisce una delle più gravi minacce alla salute dell'umanità".

Di recente, mi sono imbattuto in alcune affermazioni di Phil Needleman, uno scienziato che ha passato diversi anni nell'industria

farmaceutica: "Sebbene la grande scienza sia un fondamento importante, la vera forza dell'industria farmaceutica è nell'inventiva per generare prove concettuali basate su studi clinici e sviluppare nuovi prodotti. Questi tendono a non coincidere con le basi del premio Nobel ma, del resto, i Nobel non aiutano a trattare i pazienti". Devo esprimere il mio dissenso. Il lavoro di Jim Allison e dei suoi collaboratori dimostra esattamente il contrario, ed un altro esempio è testimoniato dalla moglie di Jim, Pam Sharma, presente a questa cerimonia, che combina ogni giorno scienza di altissimo livello con la pratica clinica in reparto. Il motivo per cui ho inserito la citazione precedente è che, nonostante la diversità di idee, Needleman condivide con Jim Allison un concetto che lui ha approfondito nel corso di un incontro che abbiamo avuto con giovani ricercatori di una ditta di biotecnologia. Jim Allison esortava la platea di futuri scienziati a disegnare e ponderare con scrupolosità il "killer experiment". Vi sono varie accezioni all'interpretazione del significato di esperimento killer: credo che per Jim Allison sia l'esperimento cruciale che pone fine alle congetture precedenti, provandone l'inesattezza ed avviando una direzione inattesa e controcorrente che permette di raggiungere nuovi traguardi. Questo è un lascito importante per tutti i giovani che si avvicinano alla scienza, alcuni dei quali sono presenti in questa sala, un concetto che riafferma l'importanza della decisione creativa del ricercatore in un momento in cui la massificazione tecnologica tende a ridurre la scoperta scientifica alla mera osservazione e descrizione di eventi complessi. Lo scienziato deve essere in grado di operare la sintesi e dimostrare la causalità degli eventi, come ci ha insegnato Galileo Galilei qualche secolo prima. Questo episodio delinea anche un altro aspetto della figura del nostro Laureato: Jim Allison è anche un educatore che non si è mai risparmiato per partecipare a congressi in tutto il mondo, promuovere l'immunologia con presentazioni e concerti, sempre disponibile a discutere con i giovani curiosi che lo hanno avvicinato per porre domande.

L'efficacia degli inibitori delle molecole "checkpoints" nei test clinici è riuscita a convincere anche i più scettici detrattori dell'immunoterapia contro il cancro. Sono diventate di pubblico dominio, nel campo della

terapia anti-tumorale, le storie di pazienti cui l'immunoterapia ha indotto significativo prolungamento della vita. L'impatto delle scoperte di Jim Allison potrebbe essere raccontato con numeri e statistiche sull'aumento della speranza di vita dei pazienti oncologici ma, anziché sciorinare elenchi e dati, preferirei raccontarvi una storia clinica che mi ha coinvolto da vicino. Nell'aprile 2015 ad un collega della facoltà di Medicina di questo Ateneo viene diagnosticato un melanoma cutaneo con metastasi nel linfonodo sentinella della regione ascellare sinistra. Viene sottoposto ad allargamento chirurgico in sede dorsale e svuotamento ascellare ma, nel 2017, vengono diagnosticate nuove metastasi in diverse sedi. Inizia l'immunoterapia con pembrolizumab nello stesso anno ma deve interrompere per la comparsa di nuove lesioni, trattate con radioterapia e chemioterapia. Tuttavia, la determinazione a perseguire l'immunoterapia, fortemente supportata dalla moglie anch'essa medico, lo portano a ricercare ed individuare nuovi studi clinici. Nel 2018 entra in uno studio multicentrico basato sulla combinazione tra pembrolizumab ed anti-LAG3, due anticorpi che riconoscono diverse molecole "checkpoint". Il nostro collega sta rispondendo alla nuova immunoterapia ed ha potuto riprendere la sua attività accademica. Sebbene i singoli casi debbano essere considerati con cautela prima di attribuire gli effetti positivi ad ogni specifico trattamento, questa storia attesta la crescente fiducia nell'immunoterapia e la possibilità di risposte cliniche anche in stadi avanzati e tempi lunghi, che sarebbero stati impensabili negli anni passati. Finalmente, molti pazienti affetti da diverse neoplasie, non solo melanoma, hanno un ventaglio di opzioni terapeutiche. La realizzazione di questa rivoluzione è quasi esclusivamente dovuta all'immunoterapia basata sul "checkpoint", che permette, nei casi più fortunati, la completa regressione anche di neoplasie aggressive e in stadi avanzati. A testimonianza di ciò, oggi nei congressi di oncologia medica, l'immunoterapia è diventata l'argomento di discussione predominante.

Le attuali immunoterapie non curano tutti, è bene ribadirlo con chiarezza, e la strada da percorrere per i ricercatori è ancora lunga e ci vedrà impegnati nei prossimi anni. Mi preme tuttavia ribadire come gli attuali successi dell'immunoterapia siano derivati da una

decodificazione precisa ed attenta della biologia di base, che è durata molti anni, e ci insegnano che, nonostante si abbia sempre più fretta di trasformare le scoperte biologiche in farmaci salvavita, non bisogna mai perdere di vista lo studio delle basi biologiche dei processi patologici, per poter creare nuovi e sempre più efficaci interventi.

Vorrei concludere con un ringraziamento a Jim Allison per averci svelato l'enorme potere del sistema immunitario contro il cancro.



UNIVERSITÀ
di **VERONA**



UNIVERSITÀ
di **VERONA**