

Milano, 5 Ottobre 2021

Gentile Segreteria NIBIT,

scrivo questa lettera perché desidero candidarmi nel prossimo Consiglio Direttivo del NIBIT.

Sono Paola Allavena, sono una immunologa e ho sempre avuto interesse nella ricerca sui tumori sin da quando ho iniziato a lavorare negli anni '80 all'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. Ho sempre fatto ricerca sul rapporto tra tumori e immunità. All'inizio ho studiato le cellule Natural Killer, dalla fine degli anni '90 le cellule dendritiche, e da ormai diversi anni il fuoco delle mie ricerche è sui macrofagi, in particolare i macrofagi associati ai tumori.

Nel corso degli anni ho anche seguito diversi progetti sulla biologia dei tumori, in particolare sul ruolo dei mediatori infiammatori (citochine e chemochine) nel regolare la sopravvivenza e la capacità metastatica delle cellule neoplastiche, e nell'identificazione di mediatori biologici utili quali marcatori di diagnosi e prognosi per i pazienti tumorali.

Sono laureata in Medicina a Milano e specializzata in Immunologia, ho passato 3 anni negli USA a Bethesda (National Cancer Institute) per poi tornare in Italia, di nuovo al "Mario Negri" e dal 2005 lavoro all'Humanitas (Rozzano-Milano) come Group Leader.

I miei principali interessi scientifici sono qui sotto elencati; in fondo a questa lettera ho indicato 5 articoli scientifici pubblicati nel 2020-2021 dal mio gruppo.

#### **Interessi scientifici:**

- Per alcune specifiche neoplasie abbiamo studiato tumori umani e condotto in parallelo studi in relativi modelli murini.

#### *Adenocarcinoma del pancreas*

- Identificazione del recettore chemochinico CX3CR1 come mediatore di metastasi perineurale.
- Marcatori biologici circolanti nel plasma dei pazienti per la diagnosi precoce di tumore
- Identificazione dei mediatori infiammatori attivati da KRas e ruolo nel processo di EMT

#### *Tumori del colon-retto*

- Ruolo dell'infiltrato immunitario e correlazione con la prognosi dei pazienti (Collab. F. Marchesi)
- Ruolo dell'enzima emossigenasi prodotta dai macrofagi associati ai tumori

#### *Mesotelioma maligno*

- Identificazione di mediatori biologici prodotti dai macrofagi associati ai tumori o dalle cellule neoplastiche, con rilevanza nella progressione del mesotelioma (Ref.2 e 4).

- Alcuni progetti sono focalizzati al targeting terapeutico di macrofagi associati ai tumori.

#### *Strategie per uccidere i tumor-associated macrophages*

In collaborazione con Maurizio D'Incalci, abbiamo dimostrato che il farmaco trabectedin (registrato per uso clinico), è selettivamente citotossico per i monociti e macrofagi, attivando una apoptosi caspasi-dipendente (Germano et al. Cancer Cell, 2013), ed è in grado di ri-programmare il

microambiente tumorale poiché riduce fortemente l'effetto immunosoppressivo dei tumor-associated macrophages (Ref. 3).

### *Strategie per "riprogrammare" tumor-associated macrophages*

Più recentemente stiamo studiando nuovi approcci terapeutici per "riprogrammare" l'attività funzionale dei macrofagi in effettori anti-tumorali, mediante l'impiego di farmaci immunomodulatori, come i ligandi dei Toll-like receptors (Ref.1). Per ottimizzare l'efficacia terapeutica utilizziamo un sistema di drug delivery con nanoparticelle polimeriche caricate con farmaci, per raggiungere in modo più specifico il tumore e i macrofagi.

Credo che mai come in questi anni l'immunologia si sia intrecciata con la biologia dei tumori. Per questo motivo e anche per lo spirito di collaborazione e amicizia che ho sempre avuto con moltissimi soci del NIBIT desidero partecipare attivamente alla vita della società. Per questo mi candido in qualità di Consigliere del Direttivo.

Grazie per la vostra attenzione

Paola



Paola Allavena, MD  
Group Leader, Cellular Immunology,  
Clinical and Research Institute Humanitas, IRCCS  
Via Rita Levi Montalcini 4, 20090 Pieve Emanuele (MI), Italy  
Email: [paola.allavena@humanitasresearch.it](mailto:paola.allavena@humanitasresearch.it)

**Paola Allavena - Numero di papers in Pubmed: 277 H index : 80 - 4 referenze scelte + 1 review**

1-Anfray C, Mainini F, Digifico E, Maeda A, Sironi M, Erreni M, Anselmo A, Ummarino A, Gandoy S, Expósito F, Redrado M, Serrano D, Calvo A, Martens M, Bravo S, Mantovani A, **Allavena P\***, Andón FT\*. Intratumoral combination therapy with poly(I:C) and resiquimod synergistically triggers tumor-associated macrophages for effective systemic antitumoral immunity. **J Immunother Cancer**. 2021 Sep;9(9):e002408. doi: 10.1136/jitc-2021-002408.

2-Liguori M, Digifico E, Vacchini A, Avigni R, Colombo FS, Borroni EM, Farina FM, Milanese S, Castagna A, Mannarino L, Craparotta I, Marchini S, Erba E, Panini N, Tamborini M, Rimoldi V, **Allavena P\***, Belgiovine C\*. The soluble glycoprotein NMB (GPNMB) produced by macrophages induces cancer stemness and metastasis via CD44 and IL-33. **Cell Mol Immunol**. 2021 Mar;18(3):711-722. doi: 10.1038/s41423-020-0501-0.

3-Belgiovine C, Frapolli R, Liguori M, Digifico E, Colombo FS, Meroni M, **Allavena P\***, D'Incalci M\*. Inhibition of Tumor-Associated Macrophages by trabectedin improves the anti-tumor adaptive immunity in response to anti-PD-1 therapy. **Eur J Immunol**. 2021 Sep 27. doi: 10.1002/eji.202149379

4- Digifico E, Erreni M, Colombo FS, Recordati C, Migliore R, Frapolli R, D'Incalci M, Belgiovine C, **Allavena P**. Optimization of a Luciferase-Expressing Non-Invasive Intrapleural Model of Malignant Mesothelioma in Immunocompetent Mice. **Cancers**, 2020 Aug 1;12(8):2136. doi: 10.3390/cancers12082136.

5-**Allavena P**, Anfray C, Ummarino A, Andón FT. Therapeutic Manipulation of Tumor-associated Macrophages: Facts and Hopes from a Clinical and Translational Perspective. **Clin Cancer Res**. 2021 Jun 15;27(12):3291-3297. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1679. Review.