

ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

RIVOLUZIONI IMMUNOLOGICHE: DAL CANCRO ALLA SALUTE GLOBALE

ALBERTO MANTOVANI

Mi piace pensare al sistema immunitario come a un'orchestra straordinaria. Il suo buon funzionamento genera armonia con il mondo esterno, il mondo microbico che ci circonda, e con il nostro mondo interiore. Si tratta di un'orchestra estremamente complicata, fatta da circa quattromila miliardi di Professori d'orchestra organizzati in modo gerarchico e con un repertorio vastissimo. Il nostro "mondo interiore" è il mondo microbico che ci accompagna, il microbioma: in un certo senso, siamo fatti di microbi in quanto

circa il 90% dell'informazione genetica che si trova nel corpo umano è costituita da un mondo complesso. Con questo termine intendiamo i miliardi di microrganismi (batteri, funghi, virus) che vivono in simbiosi nel nostro corpo, principalmente nell'intestino, ma anche su pelle e albero respiratorio. L'equilibrio con il microbioma dipende dalla nostra orchestra immunologica. Tuttavia, dobbiamo sottolineare che non conosciamo tutti i musicisti, tutti gli strumenti e tutti i repertori della nostra orchestra immunologica. La dissezione della complessità e delle funzioni dell'orchestra immunologica ha costituito la base per autentiche rivoluzioni, che hanno cambiato la ricerca scientifica e la medicina.

Il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale sono i due massimi sistemi del nostro organismo, per usare un termine galileiano. Sono simili per complessità, investimento biologico, peso fisico e anche per alcune parole chiave. Sappiamo che questi due sistemi comunicano, ma non conosciamo ancora del tutto in modo approfondito le implicazioni di questo dialogo continuo. I due sistemi condividono una parola chiave: riconoscere. Riconoscere i buoni dai cattivi, il mondo esterno da sé stessi. Senza comunicazione nessuno dei due sistemi funziona e inoltre devono comunicare fra di loro. Ancora, una caratteristica

fondamentale del sistema immunitario è la memoria: la memoria immunologica è la base dei vaccini e tendiamo a perderla invecchiando, così come tendiamo a perdere la memoria del nostro sistema nervoso centrale.

Il sistema immunitario è costituito fondamentalmente da due strati o linee di difesa. Una prima linea di difesa è costituita da quella che, in gergo, si chiama immunità innata. Le cellule che ne fanno parte sono tante: monociti o neutrofili, ad esempio, che possiamo contare quando vediamo un esame del sangue. La caratteristica di queste cellule è quella, fra le altre, di fagocitare. Poi ci sono cellule che si comportano come killer professionisti, con licenza di uccidere: vengono chiamate cellule NK e il Socio Lorenzo Moretta ha dato un contributo fondamentale alla comprensione dei loro meccanismi molecolari di riconoscimento.

Questa prima linea di difesa è fondamentale: stimiamo che circa il novanta percento degli incontri quotidiani "con malintenzionati" – quali virus o batteri - siano gestiti dalla nostra prima linea di difesa. E qui introduciamo un'altra metafora: quella dell'esercito. Di questi tempi non è bello parlare di guerra ma nel nostro organismo c'è un conflitto continuo: si stima che circa cento milioni delle cellule di prima linea muoiano tutti i giorni per mantenere l'equilibrio con il mondo esterno.

Si è sempre pensato che la prima linea del sistema immunitario non abbia memoria, ovvero capacità di "ricordare" un nemico già incontrato e agire di conseguenza. In realtà, recenti ricerche, hanno dimostrato che la prima linea di difesa ha una forma di memoria, l'"immunità allenata" (che incontreremo più avanti). Ad esempio, alcuni vaccini non solo danno protezione contro il patogeno con cui sono diretti, ma aumentano resistenza contro microbi non correlati.

La prima linea di difesa è fondamentale per dare il "La" e per far partire la seconda linea di difesa, molto più complessa, che viene messa in movimento solo quando la prima linea non riesce a gestire i problemi in breve tempo. La seconda linea è quella ad esempio degli anticorpi, in gergo: "immunità adattativa". Quando la prima linea di difesa dà l'allarme, compaiono sintomi di cui possiamo renderci conto: il dolore al braccio, dove è stato iniettato un vaccino, il rossore attorno a un taglio, o la febbre. Quest'ultima è un meccanismo di difesa fondamentale: ad esempio, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di non esagerare nel controllo della febbre nei bambini. I protagonisti della seconda linea di difesa sono cellule che chiamiamo linfociti T e linfociti B. I linfociti T sono direttori dell'orchestra immunologica: decidono quali armi usare per contrastare un problema. Le cellule B producono gli anticorpi. Si tratta di una capacità

straordinaria: il nostro sistema immunitario produce anticorpi contro germi che non esistevano nelle centinaia di migliaia di anni di evoluzione della nostra specie. O, ancora, facciamo anticorpi contro composti chimici creati dall'industria chimica e che non esistono in natura. Ne è un esempio l'ipersensibilità cutanea a oggetti di metallo contenenti nickel. Questo straordinario repertorio dell'orchestra immunologica adattativa viene generato mescolando segmenti di geni e selezionando i "riarrangiamenti" che sono venuti bene, che danno luogo una molecola anticorpale funzionante.

Nel 2025 si celebrava l'anniversario di una grande rivoluzione immunologica: cinquanta anni fa due immunologi nel Regno Unito, George Khoeler e Caesar Milstein, conducendo studi di immunologia fondamentale, hanno messo a punto una tecnologia per creare anticorpi in quantità illimitata e diretti contro un bersaglio molto specifico: gli anticorpi monoclonali. Una grande, rivoluzione in biologia e in medicina, la prima base da cui è nata la Medicina di Precisione. Molti dei test diagnostici più comuni sono basati su anticorpi monoclonali. Per esempio il PSA - che i maschi da una certa età fanno per la diagnosi precoce del tumore della prostata - è basato su anticorpi monoclonali. Questi hanno rivoluzionato anche la terapia: usiamo anticorpi monoclonali nella lotta contro il cancro, malattie infettive e malattie

autoimmuni. Ma non solo: è sorprendente che usiamo anticorpi monoclonali per trattare le ipercolesterolemie e le emicranie che non rispondono ai farmaci tradizionali. Siamo, dunque, di fronte a una rivoluzione in Immunologia fondamentale che ha trasformato la Medicina: dal cancro all'emicrania.

Come in tutte le orchestre, accade che anche il sistema immunitario sbagli: l'attacco, la tonalità o addirittura il brano del repertorio. Possiamo classificare gli errori del sistema immunitario in quattro categorie:

1) Esagerare nella risposta, è quello che avviene nella sepsi;
2) Prendersela con gli innocenti, l'allergia;
3) Sbagliare bersaglio, prendersela con noi stessi, le malattie autoimmuni,
4) Addormentarsi davanti al nemico, il cancro.

Mi focalizzerò su quest'ultimo tema in quanto lo sviluppo della Immunologia e Immunoterapia dei tumori ha rappresentato una rivoluzione in Medicina ed è stata parte della vita scientifica mia e di Soci come Lorenzo Moretta, Guido Forni e Franco Locatelli.

Oltre un secolo fa, i grandi padri della Medicina come Paul Ehrlich, vedevano le armi dell'Immunologia (gli anticorpi, i vaccini) iniziare a cambiare la vita degli uomini sul

pianeta. Vedevano, per esempio, gli anticorpi salvare i bambini da una morte orrenda, quella da croup difterico, forma grave di laringite batterica causata da *Corynebacterium diphtheriae*. Vedevano scomparire letteralmente il vaiolo grazie al vaccino. Da quel momento, gli scienziati hanno cominciato a tentare di usare le armi immunologiche contro il cancro. Questa visione, questo sogno, ha attraversato cento anni di storia della medicina: ha attraversato anche tutta la mia vita scientifica; un sogno costellato di insuccessi.

A seguito degli insuccessi dei tentativi di immunoterapia del cancro, all'inizio del nuovo Millennio vi era uno scetticismo diffuso che lo studio del sistema immunitario nei tumori potesse avere un impatto sulla terapia. Prevaleva una visione della malattia oncologica solo centrata sulla cellula tumorale. Questo sentire diffuso all'inizio del millennio è ben rappresentato da una review che aveva l'ambizione di definire l'essenza dell'essere cancro (Hanahan e Weinberg Cell 2000). Gli autori cristallizzavano l'essenza dell'essere cancro in 6 caratteristiche fondamentali (Hallmarks) tutte centrate sulla cellula tumorale. L'autorevolezza e la condivisione nella comunità di questa review è testimoniata dal suo essere uno dei 20 lavori più citati in tutta la letteratura scientifica.

Molti immunologi, fra cui il sottoscritto, non la

pensavano così, andando un po' contro la corrente principale di pensiero, e lo abbiamo scritto (es. Balkwill e Mantovani, Lancet 2001). Continuavamo a pensare che il sistema immunitario fosse importante nel processo di carcinogenesi e avesse delle potenzialità terapeutiche da sfruttare. Abbiamo così contribuito e vissuto due grandi cambiamenti. Il primo è un cambiamento di paradigma. È stato accettato che il cancro non è solo la cellula tumorale ma anche la nicchia ecologica - la chiamiamo in gergo il microambiente - entro cui cresce e si dissemina un tumore.

Un cancro clinicamente evidente e metastatico è, in un certo senso, il fallimento del sistema immunitario. Tutti i giorni questo elimina cellule che sono a rischio di diventare cancerose o tumori nelle prime fasi di crescita; un tumore clinicamente evidente è il risultato della fuga per selezione a questo meccanismo fondamentale di sorveglianza.

Il paradigma su cui si è cristallizzato il consenso nei primi 10 anni del secolo predica che il cancro è costituito non solo dalle cellule tumorali, ma anche da una nicchia ecologica complessa, il microambiente, di cui fanno parte le cellule del sistema immunitario e il microambiente è altrettanto importante quanto la cellula cancerosa stessa. Nel microambiente tumorale sono presenti le cellule di prima linea come i macrofagi, che sono letteralmente passati al nemico. Si

comportano come dei guardiani corrotti che aiutano la progressione tumorale e sopprimono le risposte efficaci. Il tumore comprende anche dei "frenatori professionisti": sono le cellule che chiamiamo T regolatorie, il cui mestiere è quello di tenere sotto controllo il sistema immunitario. E infine ci sono cellule che potrebbero agire contro la cellula tumorale, cellule T e NK, ma che sono frenate da guardiani corrotti e frenatori professionisti. Quanto descritto ha rappresentato un grande cambiamento di visione che è stato accompagnato dalla scoperta dei freni del sistema immunitario: i checkpoints. La scoperta dei freni costituisce il secondo grande cambiamento ed ha consentito di sviluppare anticorpi che ne inibiscono la funzione.

Cambiamento di paradigma e identificazione dei freni hanno aperto la strada all'*immunorevolution*, la rivoluzione immunologica nella cura del cancro. Ai nostri giorni l'immunoterapia si è affiancata alla chirurgia, alla radioterapia, alla chemioterapia e alle terapie mirate. Una delle sfide che abbiamo davanti è quella di combinare in modo sempre più efficace queste armi diverse.

Vediamo allora quali sono gli elementi dell'immunorevolution.

Innanzitutto i vaccini. Non dobbiamo dimenticare che abbiamo due vaccini preventivi contro il cancro: sono il

vaccino contro il virus dell'epatite B, che viene somministrato ai bambini e previene una parte dei tumori del fegato. L'uso del vaccino contro l'epatite B è uno dei motivi per cui il cancro del fegato è in diminuzione nel nostro Paese.

Il secondo vaccino preventivo disponibile è quello contro il virus del papilloma che causa il cancro della cervice nella donna e il cancro della testa del collo e anale nel maschio. Questi sono vaccini preventivi. Il sogno, lo sforzo della ricerca, è quello di trovare vaccini terapeutici per il cancro. Abbiamo la speranza, sostenuta da dati clinici molto incoraggianti, di usare vaccini personalizzati terapeutici basati, per esempio, su sequenziamento genico e tecnologie con acidi nucleici (i vaccini a mRNA).

La seconda arma che abbiamo sono gli anticorpi che bloccano i freni (li chiamiamo checkpoints) o bloccano il pedale che schiaccia il freno. Un pedale che spesso è premuto dai guardiani corrotti di cui abbiamo parlato. Questi anticorpi che bloccano i checkpoints hanno cambiato la vita di molti pazienti. La storia del primo di questi, Sharon, giovane con melanoma avanzato destinata a hospice, ben illustra l'inizio della Immunorevolution. Pierre Goldstein a Marsiglia aveva scoperto un gene espresso nelle cellule T CTLA4, ma non ne aveva capito la funzione. Jim Allison scoprì che fungeva da freno delle cellule T ma la sua proposta di sperimentare un

anticorpo monoclonale bloccante CTLA4 aveva incontrato scetticismo diffuso. Sharon, trattata con l'anticorpo di Allison ebbe una risposta completa, che lasciò increduli i radiologi dello Sloan Kettering a New York. Era l'inizio della Immunorevolution. Oggi l'immunoterapia è parte dell'armamentario terapeutico in oncologia, ma rimane la sfida dei tanti pazienti resistenti e dei tipi di tumore (ad esempio pancreas e ovaio) che non rispondono a questa terapia.

Il terzo pilastro della rivoluzione immunologica è costituito dalle terapie cellulari. Da molti decenni sappiamo che alcune cellule del sistema immunitario sono capaci di uccidere le cellule tumorali. A partire da questo sapere, è stata sviluppata la tecnologia delle cellule CAR-T che prende le cellule del paziente, quelle potenzialmente dotate di "licenza di uccidere", le ingegnerizza con una nuova antenna che riconosce le cellule tumorali e le reinfonde nel paziente. Questa tecnologia - di cui è stato pioniere un collega negli Stati Uniti, Carl H. June - ha cambiato la vita di molti pazienti con neoplasie ematologiche e non solo, come dimostrato dal Socio Franco Locatelli per un raro tumore solido dell'infanzia. È una tecnologia basata su biologia sintetica: per la prima volta stiamo utilizzando dei farmaci costituiti da cellule viventi.

Di nuovo, la portata di questa scoperta si evince

dall'esempio di una paziente: si chiama Emily Whitehead, era una bimba con leucemia linfatica acuta. Questi pazienti vengono guariti in circa l'85 per cento dei casi con terapie tradizionali. Lei era una di quelli che non rispondeva alle terapie, ed è stata guarita da cellule CAR-T. In questo momento usiamo cellule CAR-T per curare leucemie e linfomi nei bambini e negli adulti e adesso anche il mieloma multiplo. La speranza è di poter usare cellule CAR-t per curare i tumori solidi. Una speranza e una sfida, perché è molto più complicato utilizzare questa tecnologia per i tumori solidi. Ancora, le cellule CAR-T costituiscono anche una speranza per la cura delle malattie autoimmuni.

In generale le rivoluzioni immunologiche spesso sono trasversali, attraversando i confini delle diverse specializzazioni, come abbiamo visto per gli anticorpi monoclonali e come sta avvenendo per le cellule CAR-T. Ancora, l'Immunorevolution nella lotta contro il cancro è, forse come sempre, una rivoluzione incompiuta che continua a rappresentare una sfida di ricerca.

Un'orchestra deve fare le prove ed esercitarsi, per suonare in armonia. Ebbene, lo stesso vale per la nostra orchestra immunitaria che deve garantirci salute e benessere. I pilastri per tenere in forma il nostro sistema immunitario sono tre: vaccini, ambiente e stile di vita.

I vaccini sono l'intervento medico che più ha cambiato la vita della nostra specie sul pianeta. Si basano sulla memoria immunologica: ci confrontiamo con un pezzo di un microbo o con il microbo intero; che può essere attenuato e vivo, oppure ucciso, e così prepariamo il nostro sistema immunitario all'incontro con il patogeno vero. Se ci siamo vaccinati, la risposta immunitaria sarà più veloce in quella che è una vera e propria corsa fra noi e il patogeno. La nostra performance sarà più veloce, di livello maggiore e più efficace. Come accennato, i vaccini sono stati l'intervento a basso costo che più ha avuto un impatto sulla vita dell'umanità.

Flagelli come la Polio e il Vaiolo sono scomparsi in gran parte o del tutto il pianeta grazie alle vaccinazioni.

La cronaca ci ricorda, però, che queste patologie non sono scomparse per gentilezza nei confronti della nostra specie, ma nel caso della Polio, perché continuiamo a vaccinarci. È bene ricordare che nel nostro Paese il morbillo causava quattrocento morti all'anno, soprattutto bambini, prima dell'introduzione del vaccino. Un intervento a basso costo: si stima che un euro speso in vaccini porti a un risparmio di venti/trenta euro. Il vaccino contro l'epatite B, ad esempio, costa, più o meno, al Servizio sanitario nazionale sedici euro e previene malattie che costano decine o centinaia di migliaia di euro, per esempio l'epatite cronica o il cancro del fegato.

La domanda che possiamo farci è: è meglio vaccinarsi o ammalarsi per esercitare il nostro sistema immunitario? Tutti i germi patogeni conoscono il sistema immunitario meglio di quanto non lo conoscano tutti gli immunologi del mondo, nel senso che sono stati selezionati per avere strategie di soppressione del sistema immunitario umano. Dunque, lo conoscono molto bene.

Prendiamo ad esempio il morbillo: questo fa piazza pulita della memoria immunologica; lascia quindi anche un'immunosoppressione che dura fino a due anni. Questo è il motivo per cui l'infezione da morbillo è accompagnata in circa il 20/25% dei casi da patologie concomitanti, per esempio infezioni da altri germi, e necessita spesso di un ricovero ospedaliero. Non solo: in circa un caso ogni duemila, il morbillo causa una encefalite, in molti di questi casi in forma molto grave, nota come sclerosante. Tale encefalite lascia danni irreversibili nel cervello. E, in un caso ogni tremila, causa la morte. In Italia, nell'ondata del 2017-2018 il quadro è stato ancora peggiore: oltre 7900 casi e 12 decessi (https://www.lincei.it/it/vaccini-position-paper). E la vaccinazione contro morbillo? In un caso su un milione causa un'encefalite, ma è di regola in una forma leggera che si manifesta con febbre alta e, nei bambini piccoli, può dare convulsioni controllabili. Questi dati dicono che il miglior

allenamento è il vaccino, non la malattia naturale. Va aggiunto inoltre che per i vaccini, come per qualunque intervento medico, dobbiamo valutare rischi e benefici. Questa valutazione è particolarmente attenta nel caso dei vaccini, perché vengono somministrati a persone sane per prevenire e non curare la malattia. I vaccini, dunque, sono la prima forma di allenamento del sistema immunitario.

Anche per i vaccini, medici e scienziati hanno affrontato insuccessi, accompagnati però da vere e proprie rivoluzioni tecnologiche e scientifiche. Ad esempio, una rivoluzione in vaccinologia è stata costituita dalla cosiddetta Reverse Vaccinology, il cui pioniere è stato il Socio Rino Rappuoli. Rino Rappuoli ha cambiato il modo in cui pensiamo ai vaccini: ha deciso di non guardare al germe, ma di guardare alle sequenze dell'informazione genetica del DNA che sono presenti nel germe, che codificano le molecole del germe. Così è riuscito a fare un vaccino contro il Meningococco di tipo B, contro cui nessuno aveva avuto successo.

Una rivoluzione più recente è quella della vaccinologia strutturale. Qui la lezione è venuta dal virus respiratorio sinciziale (RSV), un flagello per i bimbi e per le persone anziane. Per cinquant' anni i tentativi di realizzare un vaccino contro RSV hanno portato a insuccessi. La storia è cambiata quando i ricercatori hanno capito come realizzare un vaccino

diretto contro “l'uncino flessibile” (proteina F) che il virus utilizza per agganciarsi alle nostre cellule, stabilizzandone la conformazione.

Questi due esempi raccontano come le rivoluzioni tecnologiche abbiano accompagnato lo sviluppo dei vaccini. Ci auguriamo che le rivoluzioni tecnologiche ci aiutino a realizzare vaccini terapeutici e vaccini contro alcuni germi contro cui, fino ad oggi, abbiamo fallito.

Il secondo pilastro dell'allenamento del sistema immunitario è l'ambiente.

Un esempio di fattore ambientale, stagionale, è ad esempio il nanoparticolato, che diventa un problema soprattutto d’inverno. Il nanoparticolato attiva la prima linea di difesa in modo inappropriato, causando infiammazione non solo nei polmoni ma anche a livello sistemico. Questo è il motivo fondamentale per cui, durante il periodo invernale, in un contesto inquinato, registriamo un aumento di patologia polmonare, di problemi cardiovascolari e di rischio di sviluppare alcuni tumori.

Il terzo pilastro è costituito dallo stile di vita. Esiste una formula che riassume tutto quello che sappiamo su stile di vita e immunità: zero, cinque, trenta. Zero vuol dire zero fumo, perché il fumo - fra le tante cose che fa - attiva una risposta infiammatoria fuori controllo che contribuisce ad aumentare

il rischio di tumori, patologie cardiovascolari e altre malattie. Cinque vuol dire assumere cinque volte al giorno frutta e verdura fresca perché ad esempio attivano le cellule di sentinella del sistema immunitario. Le chiamiamo cellule dendritiche: sappiamo che alcune molecole della frutta e verdura fresca esercitano e allenano le cellule di prima linea.

Trenta, infine, sono i minuti di esercizio fisico quotidiano consigliato. L'esercizio fisico non solo allena i nostri muscoli e il nostro apparato cardiovascolare, ma anche il nostro sistema immunitario. Gli scienziati ancora non hanno decifrato perché l'esercizio fisico sia importante per il sistema immunitario, ma siamo sempre più sorpresi dall'impatto che esso ha nella prevenzione e nella cura delle malattie, fra cui i tumori.

Purtroppo, a questa formula approssimativa del benessere immunologico e non solo si associa una grande preoccupazione legata all'aumento di obesità, in particolare fra i bambini. L'organizzazione mondiale della sanità ha dichiarato un'epidemia di obesità.

Ma che cosa ha a che fare l'obesità con il sistema immunitario? Il tessuto grasso è fatto non solo da cellule lipidiche ma anche da cellule del sistema immunitario che qui hanno un ruolo fondamentale. Quando siamo in sovrappeso o obesi, queste cellule ricevono dei segnali in eccesso e dei

segnali sbagliati; rispondono in maniera confusa, aumentando il tono infiammatorio. E questo è uno dei motivi fondamentali per cui obesità e sovrappeso sono, ad esempio, causa di cancro oltre che di malattie infiammatorie.

Ai tre pilastri per tenere in forma il sistema immunitario si aggiungono tante sfide. Sono sfide di carattere scientifico e di carattere sociale. Per esempio capire meglio come funziona la memoria immunologica e quindi disegnare meglio i vaccini e prevedere quanto durerà il loro effetto protettivo. Ancora, i tentativi di fare un vaccino efficace contro HIV sono falliti. Contro il micobatterio della tubercolosi utilizziamo un vaccino vecchio di più di cento anni scarsamente efficace e non siamo stati capaci di fare meglio. E poi c'è una sfida sociale: quella di condividere le conoscenze e le armi di immunologia come i vaccini, con le persone dei Paesi più poveri. Sono molto vicino all'ONG Medici con l'Africa CUAMM e penso ai bambini nei paesi più fragili del continente africano, 1.5 milioni dei quali muoiono perché non hanno accesso ai vaccini più elementari. Penso alle circa 300.000 donne che muoiono per cancro della cervice causato dal virus del papilloma, soprattutto in Africa subsahariana, quando abbiamo un vaccino efficace e sicuro. I tagli nella tela di Lucio Fontana ben rappresentano la sfida generale che abbiamo davanti, con alle spalle le rivoluzioni immunologiche cui ho accennato:

attraversare la dimensione del non conoscere per conoscere al servizio della salute degli individui e delle comunità, senza dimenticare la sfida forse più difficile, quella della condivisione con i più poveri e fragili.

Alcune referenze selezionate

Mantovani A., Longhi C. *Breve storia letteraria e artistica della Medicina*. La Nave di Teseo, Milano, 2024.

Mantovani A. *Il fuoco interiore*. Mondadori, Milano, 2020.

Forni G, Mantovani A, Moretta L, Parisi G, Rezza G. *La cura del futuro*. Baldini & Castoldi, Milano, 2023.

Rappuoli R, Vozza L. *I vaccini dell'era globale*. Zanichelli, 2021.

Hanahan D. Weinberg R.A. *The hallmarks of cancer*. Cell 100(1): 57-70 (2000).

Hanahan D. Weinberg R.A. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell 144(5): 646-674 (2011).

Balkwill F.R., Mantovani A. *Inflammation and cancer: Back to Virchow?* Lancet 357: 539-545 (2001).

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. *Cancer-Related Inflammation*. Nature 454: 436-444, 2008.

Mantovani A., Garlanda C. *Humoral innate immunity and acute phase proteins*. N Engl J Med. 388(5):439-452, 2023.

Clemens J, Holmgren J, Kaufmann SH, Mantovani A. *Ten years of the Global Alliance for Vaccines and Immunization: challenges and progress*. Nat Immunol. 2010; 11:1069-1072.