

## Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018

### Nuevo principio en la terapia del cáncer

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número Sillón XXXIX

La inmunología es la especialidad que más premios Nobel de Fisiología o Medicina ha obtenido, desde sus inicios con Emil Adolf von Behring, bacteriólogo alemán quien recibió el primer Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1901, por sus estudios en sueroterapia para el tratamiento de la difteria, hasta el más reciente premio otorgado en 2018, relacionado con el descubrimiento de la terapia del cáncer por inhibición de la regulación inmune negativa.

La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska en Estocolmo anunció el pasado 1 de octubre el premio compartido entre Jim Allison, MD, PhD perteneciente al Anderson Center de la Universidad de Texas en EE.UU y Tasuku Honjo, MD, PhD de la Universidad de Kyoto en Japón, al estimular la capacidad de nuestro sistema inmunológico para atacar las células tumorales. Los galardonados con el Premio Nobel de este año, han establecido un principio totalmente nuevo en la terapia del cáncer (1).

James P. Allison nació en 1948 en Alice, Texas, EE.UU, recibiendo su doctorado en 1973 en la Universidad de Texas, Austin. De 1974 a 1977 fue becario post-doctoral en la Clínica Scripps y en la Fundación de Investigación, La Jolla, California. De 1977 a 1984, fue miembro de la facultad en el Centro de Cáncer del Sistema de la Universidad de Texas, Smithville, Texas; de 1985 a 2004 en la Universidad de California en Berkeley y de 2004 a 2012 en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, Nueva York. De 1997 a 2012 fue investigador del Instituto

Médico Howard Hughes. Desde 2012, ha sido profesor en el MD *Anderson Cancer Center* de la Universidad de Texas, Houston, Texas y está afiliado al Instituto Parker para la inmunoterapia del cáncer, y Tasuku Honjo nació en 1942 en Kyoto, Japón. En 1966 se graduó de médico y desde 1971 a 1974 fue investigador en Estados Unidos en el Carnegie Institution de Washington, Baltimore y en los Institutos Nacionales de la Salud, Bethesda, Maryland. Recibió su doctorado en 1975 en la Universidad de Kyoto. Miembro de la facultad en la Universidad de Tokio (1974 a 1979) y de 1979 a 1984 en la Universidad de Osaka. Profesor en la Universidad de Kyoto (1984). Decano de la facultad de Medicina desde 1996 hasta 2000 y desde 2002 hasta 2004 en la Universidad de Kyoto (2).

El descubrimiento efectuado por ambos investigadores relacionado con proteínas que tienen la función de frenar el sistema inmunológico, ha permitido el desarrollo de este nuevo concepto a través de un enfoque para el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer, luego de estar durante casi un milenio intentando involucrar el sistema inmunológico en la lucha contra esta enfermedad. Los laureados han otorgado con estos descubrimientos un cambio fundamental, en el desarrollo clínico y nacimiento de la inmunoterapia contra el cáncer.

Conociendo que nuestro mecanismo de defensa está constituido por el denominado sistema inmunológico, con la capacidad de reconocer lo “propio de lo no propio” y así luchar

contra elementos extraños a nuestro cuerpo como son las bacterias, virus, hongos, químicos u otros elementos que nos pueden causar daño, a fin de que sean eliminados. Las células más importantes en este sistema están conformadas por los linfocitos T, las cuales presentan receptores que interactúan con proteínas que a su vez ejercen funciones de estimulación e inhibición durante el mecanismo de protección, siendo lógico que para mantener un control de nuestra salud debe existir un equilibrio entre ambas (3).

El exceso de activación celular debería ser suprimido de alguna forma, surgiendo este concepto en la activación del sistema inmunológico, con efectos muy modestos en esas líneas de investigación a principios del siglo XX. El equipo de Allison, realizó los primeros experimentos a finales de 1990 con resultados considerados como “espectaculares”, cuando en su laboratorio de la Universidad de California, Berkely, descubrió que la proteína CTLA-4 funciona como un freno para los linfocitos T. Este hallazgo, conllevó a desarrollar un anticuerpo anti-CTLA-4 logrando bloquear su función al desactivar el freno que ejercen estos linfocitos T contra las células cancerosas, permitiendo realizar la acción de ataque o defensa del sistema inmune hacia las mismas.

En el trabajo publicado por Allison en 1996, se encuentra que la inmunogenicidad puede ser disminuida en muchos tumores, al no poder proporcionar señales de coestimulación mediadas por los CD28, necesaria para activar de forma adecuada los linfocitos T. En vista que el CTLA-4 es un segundo contra-receptor para las moléculas coestimuladoras de la familia B7 y a su vez, un regulador negativo de la activación de linfocitos T, la administración de anticuerpos CTLA-4 permite el rechazo hacia el tumor. Estos experimentos sugieren, que al poder bloquear el efecto inhibitorio del segundo contra-receptor, facilitan el potenciar la respuesta inmune contra las células tumorales (4).

Tasuku Honjo en su laboratorio de la Universidad de Kyoto descubrió la PD-1 en 1992, siendo otra proteína expresada en la superficie de las células T con función similar al CTLA-4, frenando los linfocitos T pero a través de un mecanismo diferente. La expresión de la ARNm PD-1 se activó en ciertas líneas celulares de

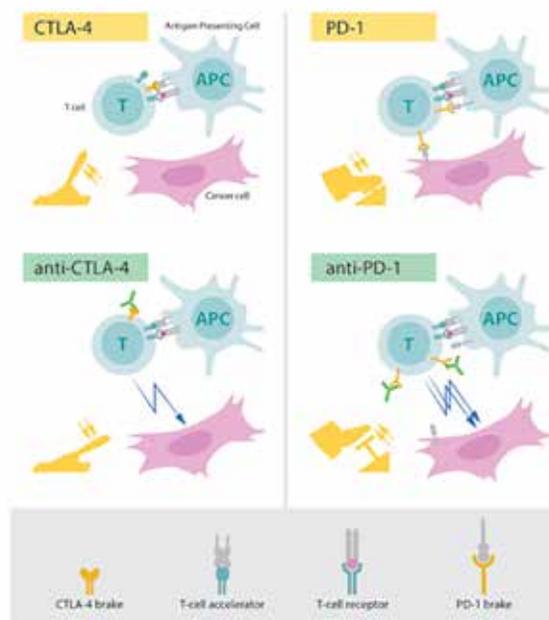


Figura 1. La activación de los linfocitos T requiere que su receptor se una a estructuras en otras células inmunitarias reconocidas como “no propias”. Publicado en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release>.

ratón, específicamente restringida al timo y al incremento de la muerte celular de timocitos, estimulada a su vez por la inyección in vivo de anticuerpos anti-CD3. Sus resultados han sugerido que la activación del gene PD-1 puede estar comprometida con el tipo de programación de muerte celular (5).

El Dr. Honjo logró el bloqueo de esta proteína a través de unos elegantes experimentos realizados en animales, lo que mostró una estrategia muy prometedora en la lucha contra el cáncer, impulsando un desarrollo clínico en 2012. Reportó la remisión y posible cura en varios pacientes con cáncer metastásico, condición que previamente se había considerado intratable (6).

En la Figura 1, aparecen los linfocitos T que requieren para su activación de una proteína aceleradora y la CTLA-4 como un freno que inhibe la función aceleradora. Abajo a la izquierda: los anticuerpos (verde) contra CTLA-4 bloquean la

función del freno que conduce a la activación de las células T que atacan a las células cancerosas. Arriba a la derecha: el PD-1 es otro freno de los linfocitos T que inhibe su activación. Abajo a la derecha: los anticuerpos contra PD-1 inhiben la función del freno, lo que lleva a la activación de los linfocitos T y al ataque altamente eficiente hacia las células cancerosas.

La combinación de ambas estrategias, ha demostrado ser más efectiva con resultados positivos en diferentes tipos de cáncer: pulmón, renal, linfoma y melanoma (7-10).

Los experimentos de Allison y Honjo sobre la terapia con inhibidores inmunológicos del punto de control ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales entre ellos el ipilimumab contra CTLA-4, principalmente para melanomas y se administra por vía central cada tres semanas cumpliendo hasta unas 4 dosis. El nivolumab y pembrolizumab, como inhibidores de PD-1. Nivolumab se puede indicar para tratar el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el carcinoma de células renales, una forma común de cáncer de riñón y el carcinoma urotelial metastásico y un tipo de cáncer de vejiga. También se puede usar para tratar algunos casos de cáncer de cabeza y cuello y linfoma de Hodgkin. El pembrolizumab es considerado un excelente tratamiento de monoterapia para pacientes con metástasis y expresión en el tumor de PDL-1. Los experimentos continúan, en especial para conseguir un mayor éxito clínico y reducir los efectos secundarios no deseados.

Nos llena de gran motivación, el compartir esta noticia del prestigioso premio en las ceremonias del Nobel en Estocolmo en diciembre 2018 para la especialidad de inmunología. Recordamos al único científico venezolano-norteamericano Dr. Baruj Benacerraf en obtener el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1980 por el “descubrimiento de los principales genes del complejo mayor de histocompatibilidad que codifican las moléculas de proteínas de la superficie celular importantes para la distinción del sistema inmune entre el yo y el no yo” (11). El premio fue compartido con los doctores Jean Dausset y George D Snell.

Recientemente se ha publicado la noticia, que un joven médico venezolano Luis Miguel

Vence es uno de los coordinadores de los cuatro grupos de trabajo que supervisa el Dr. Allison en Texas, EE.UU, enfocado al estudio de tumores sólidos (12). El Dr. Vence está vinculado a ese gran equipo de investigadores, reflejando que todo no está perdido, contamos con talentos que se encuentran dentro y fuera de nuestra Venezuela y similar a otros países, hemos transitado por un camino de desigualdades pero, ante la adversidad debemos crecer y prepararnos para restituirnos en honestidad, estudio, hábito en el trabajo, en especial el desarrollo de nuevas líneas de investigación, que nos alcanzarán como está escrito en nuestro Himno Nacional un “Gloria al bravo pueblo venezolano”.

## REFERENCIAS

1. <https://www.nobelprize.org/>. Consultado en octubre 2018
2. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/> Consultado en octubre de 2018.
3. The defense mechanisms of the adaptive immune system <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072581/>. Consultado en octubre de 2018.
4. Leach D, Krummel M, Allison J. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-1736.
5. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11(11):3887-3895.
6. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol*. 2005;17(2):133-144.
7. Hodi F, Mihm M, Soiffer R, Haluska F, Butler M, Seiden M, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(8):4712-4717.
8. Kwon E, Hurwitz A, Foster B, Madias C, Feldhaus A, Greenberg N, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(15):8099-8103.
9. Freeman G, Long A, Iwai Y, Bourque K, Chernova

## EDITORIAL

- T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-1034.
10. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999;11:141-151.
11. Benacerraf B. The immune response genes of the mayor histocompatibility complex. *Imm Rev.* 1978;38(1):70-119.
12. [efectococuyo.com/la-humanidad/luis-miguel-vence-venezolano-no...](http://efectococuyo.com/la-humanidad/luis-miguel-vence-venezolano-no...) Consultado el 3 de octubre de 2018.