

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Inmunoterapia. Especial Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.02.1

Ana Cuenda

Dpto. de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Madrid



Biografía

Investigadora Científica del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) de Madrid. Licenciada y Doctora en Biología por la Universidad de Extremadura, realizó su formación posdoctoral (1994-2000) en la Unidad de Fosforilación de Proteínas del MRC (MRC-PPU) en Dundee (Escocia), en el laboratorio del Dr. Philip Cohen. Es aquí donde Ana comienza a investigar sobre las moléculas implicadas en la amplificación de la respuesta celular a múltiples estímulos externos, concretamente en la identificación y regulación de las quinasas MAPK. En el 2000 obtiene una plaza del MRC y se establece como jefe de grupo en la MRC-PPU investigando sobre la regulación de las p38MAPK, su principal campo de especialización desde entonces, en el que es referente internacional. En el 2007 se incorpora al CNB donde lidera un grupo centrado en explorar el papel de las vías de señalización p38MAPK en procesos inflamatorios, infecciosos y cáncer, y en la interconexión inflamación-cáncer. Actualmente compagina esta investigación con la dirección del Departamento de Inmunología y Oncología (CNB) y con labores de editor en jefe de la sección de Signaling de la revista *Frontiers*. También es miembro fundador de la Asociación Apadrina la Ciencia (apadrinalaciencia.org), del comité de divulgación de la SEBBM y de la junta directiva de la ASEICA.

Resumen

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018 ha sido otorgado a los investigadores James Allison y Tasuku Honjo, pioneros de la inmunoterapia. "Allison y Honjo han demostrado cómo diferentes estrategias de inhibición de los frenos o puntos de control en el sistema inmunitario pueden ser usadas en el tratamiento del cáncer". Estos hallazgos constituyen un hito en la lucha contra el cáncer y han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad, afirma la Asamblea Nobel en el Instituto Karolinska.

Summary

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 has been awarded to researchers James Allison and Tasuku Honjo, pioneers in immunotherapy. "Allison and Honjo have shown how different strategies of inhibition of brakes or checkpoints in the immune system can be used in the treatment of cancer". These findings constitute a milestone in the fight against cancer and have revolutionized the treatment of this disease, says the Nobel Assembly at the Karolinska Institute.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La **inmunoterapia** ha revolucionado el tratamiento del cáncer y es hoy una de las áreas de investigación más activas en oncología. El cáncer mata a millones de personas cada año y representa uno de los mayores desafíos para la salud humana. La inmunoterapia utiliza la habilidad inherente de nuestro sistema inmune para atacar las células tumorales de manera específica y así eliminar y combatir el cáncer en pacientes. El **premio Nobel de Fisiología o Medicina** del año 2018 ha sido concedido conjuntamente a los inmunólogos James P. Allison y Tasuku Honjo, por sus estudios sobre la inmunoterapia del cáncer o, como señala el comunicado de la Asamblea Nobel en el Instituto Karolinska, "por su descubrimiento sobre la terapia del cáncer por inhibición de la regulación inmune negativa".

James P. Allison nació en 1948 en Alice (Texas). En 1973 obtuvo el doctorado en la Universidad de Texas y posteriormente estuvo doce años en la Universidad de California en Berkeley, donde realizó los descubrimientos que le han llevado a conseguir el premio Nobel. En la actualidad dirige el Departamento de Inmunología en el MD Anderson Cancer Center, de la Universidad de Texas. **Tasuku Honjo** nació en Kioto en 1942. En 1975 se doctoró en la Universidad de Kioto, ha desarrollado su carrera en Japón con la excepción de tres años en Estados Unidos, en la Institución Carnegie de Washington y en los Institutos Nacionales de la Salud de Bethesda. En la actualidad es director general adjunto y Profesor distinguido del Instituto de Estudios Avanzados en la Universidad de Kioto.

La inmunoterapia es una estrategia contra el cáncer que viene desarrollándose desde hace muchas décadas. Sin embargo, fueron los trabajos de Allison y Honjo los que demostraron que el cáncer se puede tratar de forma efectiva con inmunoterapia. En los años 90, Allison y Honjo descubrieron un aspecto clave en el funcionamiento del sistema inmune; caracterizaron unas moléculas conocidas como "**puntos de control**" (del inglés **checkpoint**) en las **células T**, las responsables de combatir las células tumorales, y describieron el papel inmunorregulador de las mismas en el cáncer. La función de las células T está estrechamente

regulada por los puntos de control que mantienen la tolerancia y previenen la autoinmunidad, frenando al sistema inmune para que no ataque al tejido propio. En condiciones normales, el sistema inmune es capaz de detectar, atacar y destruir las células tumorales al considerarlas ajenas, pero éstas encuentran formas sofisticadas de ocultarse de estos ataques aumentando los mecanismos de frenado o puntos de control en las células T.

En los años 90, Allison describió el primero de estos frenos, la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), y demostró que “apagar los frenos” podría producir resultados notables en el tratamiento contra el cáncer al restaurar la capacidad de las células inmunitarias para destruir los tumores (1). CTLA-4 es un receptor que funciona como punto de control disminuyendo la respuesta inmunitaria. La estimulación del receptor de células T (TCR) está regulada por el receptor co-estimulador CD28, así como el receptor inhibitorio CTLA-4 (Figura). Concretamente, CTLA-4 funciona como un regulador negativo compitiendo con CD28 por su ligando (el receptor B7) y por lo tanto impidiendo la activación de las células T (2). El grupo de Allison demostró que el bloqueo de CTLA-4 con un anticuerpo podía liberar los frenos de la función de las células T, activando la inmunidad antitumoral y reduciendo los tumores en ratones (3). Años más tarde, mostraron los primeros datos en pacientes con melanoma avanzado en los que obtuvieron una respuesta antitumoral robusta y una regresión clínica con un anticuerpo anti-CTLA-4 (4). Este estudio fue seguido por ensayos clínicos más grandes que demostraron beneficios claros de supervivencia en general y que finalmente culminaron en 2011 con la aprobación de Ipilimumab (Yervoy) para el tratamiento del melanoma metastásico (5).

Independientemente, también a principios de la década de 1990, Honjo descubrió un segundo punto de control, el receptor de muerte programado 1 (PD-1), que funciona como un regulador negativo de la respuesta inmune, aunque a través de un mecanismo diferente al del CTLA-4 (Figura). PD1 se expresa en las células del sistema inmune a modo de antena que reconoce a las células del propio organismo. Las células tumorales se aprovechan de este mecanismo y expresan en sus membranas un ligando de PD1, la proteína PD-L1, que indica a las células del sistema inmune que no deben atacar (6). Honjo, junto con otros grupos, proporcionó las primeras evidencias sólidas de que la inhibición de PD-1 o PD-L1, utilizando anticuerpos específicos, causan una respuesta antitumoral robusta (7). Estos descubrimientos llevaron al desarrollo de dos anticuerpos anti-PD-1, Pembrolizumab (Keytruda) y Nivolumab (Opdivo), para la inmunoterapia del cáncer (7). Ambos anticuerpos fueron aprobados por la FDA para el melanoma avanzado en 2014. Además, en 2015, el atezolizumab, un anticuerpo anti-PD-L1, fue aprobado para el tratamiento de los cánceres de pulmón y vejiga.

Los descubrimientos de Allison y Honjo son un ejemplo de cómo la ciencia básica puede dar lugar a grandes logros en la clínica, ya que han sido determinantes para el desarrollo de fármacos que bloquean la acción inhibitoria de moléculas, como PD1/PD-L1 y CTLA-4, lo que es esencial para restaurar la acción antitumoral de las células T. Las investigaciones en inmunoterapia se enfrentan ahora a los retos de averiguar por qué este tipo de tratamiento es más eficaz en unos tumores que en otros, cómo sensibilizar a los tipos de tumores que son insensibles al sistema inmune al inicio del tratamiento con inhibidores del punto de control; por qué algunos pacientes tienen una respuesta duradera (20%), mientras que otros finalmente recaen (80%), o cómo mantener respuestas duraderas al tratamiento. Para dar respuesta a estas preguntas Allison señala que “sigue siendo necesario más conocimiento y seguir realizando buena investigación básica en este campo” (8).

Referencias:

1. Wei SC, Duffy CR, Allison JP (2018) Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 8(9):1069-1086.
2. Krummel MF, Allison JP. (1995) CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* 182(2):459–465.
3. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. (1996) Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 271(5256):1734–1736.
4. Hodi FS, et al. (2003) Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(8):4712–4717.
5. Hodi FS, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 363(8):711–723.
6. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. (1992) Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 11(11):3887–3895.
7. Chowdhury PS, Chamoto K, Honjo T. (2018) Combination therapy strategies for improving PD-1 blockade efficacy: a new era in cancer immunotherapy. *J Intern Med.* 283(2):110-120.
8. “La Fundación BBVA premia a James Allison por crear la primera inmunoterapia de alta eficacia contra el cáncer”: <https://www.premiosfronterasdelconocimiento.es/noticias/fundacion-bbva-premio-fronteras-james-allison-crear-inmunoterapia-alta-eficacia-cancer/>
9. Buchbinder E., Hodi FS (2015) Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest.* 125(9):3377-83.

Figura. Mecanismo molecular de la inhibición de las células T mediada por CTLA-4 y PD1. La activación de las células T se produce cuando el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (ubicado en células presentadoras de antígenos (APC)) interactúa con el TCR, seguido por la interacción entre el coactivador CD28 y B7. CTLA-4 compete con CD28 por el receptor B7, impidiendo la activación de las células T. El bloqueo de CTLA-4 con un anticuerpo activa las células T. PD1 interacciona con el ligando PD-L1 (ubicado en las células tumorales o en las APC) y directamente bloquea la señal del TCR mediante el reclutamiento de la proteína fosfatasa SHIP2 (7). El bloqueo de PD1 o PD-L1 con anticuerpos específicos activa las células T. Esquema adaptado de (9).

