

PREMIO NOBEL EN MEDICINA A JAMES ALLISON Y TASUKU HONJO: LA REVOLUCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER

El cáncer es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo. Los científicos James Allison (USA) y Tasuku Honjo (Japón), galardonados con el premio Nobel en Medicina o Fisiología 2018 identificaron moléculas claves (CTLA-4 y PD-1) responsables de regular en forma negativa la respuesta inmunológica. Estos hallazgos permitieron el diseño e implementación de nuevas estrategias terapéuticas (anticuerpos monoclonales neutralizantes) capaces de eliminar tumores por medio de la estimulación de la respuesta inmunológica.

Breve resumen del descubrimiento

CTLA-4

Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), molécula de la familia de las inmunoglobulinas, se expresa como consecuencia de la activación del linfocito T y compete con CD28 por sus ligandos canónicos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), con una afinidad 1000 veces mayor. La relevancia crítica de CTLA-4 en la homeostasis inmunológica fue comprobada utilizando modelos de ratones deficientes en esta proteína, los cuales desarrollan un severo desorden linfoproliferativo a los 2-3 semanas de vida. Además de los linfocitos T CD4 y CD8 efectoras, CTLA-4 está presente en linfocitos T regulatorios siendo un mecanismo de supresión fundamental de estas células. James Allison fue el primer investigador que propuso el bloqueo de CTLA-4 como terapia anti-tumoral; de este modo en 1994 realizaron el primer experimento con ratones a partir del cual se observó una reducción importante del crecimiento tumoral cuando éstos eran tratados con el anticuerpo neutralizante. En 2010 se informaron resultados clínicos impresionantes en pacientes con melanoma avanzado, en los cuales se observaron respuestas positivas en un grupo de pacientes y en un pequeño porcentaje se evidenció la desaparición del tumor.

PD-1 / PD-L1

A principios de 1990, el investigador japonés Tasuku Honjo identificó el receptor PD-1 y su participación en el proceso de muerte celular programada en los linfocitos T (de allí su nombre, *Programmed Cell Death-1*). Años más tarde, mediante el desarrollo de ratones deficientes en PD-1 se descubrió que estos animales sufrían manifestaciones de autoinmunidad similares al Lupus Eritematoso Sistémico, dando lugar al estudio de esta proteína como regulador de la homeostasis del sistema inmunológico. A principios del año 2000, en colaboración con el laboratorio del Dr. Honjo, los investigadores Arlene Sharpe, Gordon Freeman y Lieping Chen lograron cerrar el círculo al descubrir los dos ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2. De esta forma, no sólo confirmaron el rol inmunosupresor de esta vía de señalización, sino que además descubrieron la expresión de PD-L1 y PD-L2 en células tumorales, introduciendo así a PD-1 y PD-L1/L2 como mecanismos de escape tumoral. Mecanicamente, PD-1 se expresa inmediatamente a partir de la estimulación del receptor de linfocitos T (TCR) anulando las señales de activación y proliferación. Luego de observar reducciones significativas del crecimiento tumoral en modelos experimentales

y en función de la respuesta exitosa observada en pacientes sensibles al bloqueo de CTLA-4, no se tardó en iniciar ensayos clínicos probando la efectividad del bloqueo de PD-1 en pacientes con melanoma avanzado.

Relevancia clínica

La utilización de anticuerpos monoclonales neutralizantes contra CTLA-4 fue aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration* de los Estados Unidos) en 2011 para el tratamiento de melanoma metastásico. Si bien esta terapia fue exitosa sólo en un 30% de los pacientes, las respuestas obtenidas en aquellos pacientes que sí respondieron fueron duraderas. De hecho, aproximadamente 22% de los pacientes se mantuvieron libres de enfermedad por 10 años, resultados impensados en otros tiempos para este grupo de pacientes. Actualmente este anticuerpo se utiliza como monoterapia sólo en melanoma de adultos y pediátrico.

En 2014 se aprobó por primera vez el uso de anticuerpos bloqueantes de PD-1 en pacientes con melanoma avanzado. Un año después fue aprobado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y carcinoma renal metastásico. En 2016 comenzó a utilizarse en cáncer de cabeza y cuello y linfoma de Hodgkin y en 2017 fue aprobado para el carcinoma urotelial, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular y todos aquellos tumores sólidos que presenten inestabilidad de microsatélites o errores en la maquinaria de reparación del ADN. Recientemente se extendió el uso de estos anticuerpos a otra clase de linfomas y carcinoma de piel escamoso. Por otro lado, el bloqueo de PD-L1, ligando de PD-1 presente en las células tumorales, fue aprobado en 2016 para el tratamiento de tumores uroteliales y de vejiga y ciertos tipos de cáncer de pulmón. Si bien esta terapia tuvo respuestas duraderas en pacientes que de otra manera no tendrían opciones terapéuticas eficaces, el porcentaje de pacientes que responden es de aproximadamente 30% (incluyendo algunas tasas superiores). La combinación de CTLA-4 y PD-1 se aprobó en 2016 para melanoma y en 2018 para cáncer renal y de colon.

Los efectos adversos derivados de las inmunoterapias se asocian a la hiperactivación de los linfocitos T y B; sin embargo se observó que el bloqueo de PD-1 posee menores efectos adversos ya que actúa principalmente a nivel del tejido tumoral, mientras que CTLA-4 posee un rol fundamental en la activación primaria en los ganglios linfáticos.

El presente y futuro de las inmunoterapias se fundamenta en el estudio personalizado de los mecanismos que utiliza el tumor para evadir el sistema inmunológico y ensayar el bloqueo de estas vías inhibitorias como combinación con moléculas ya descritas u otras estrategias antitumorales como terapias blanco, quimioterapia, radioterapia y terapia anti-angiogénica.

Los descubrimientos de Allison y Honjo, fruto de la llamada “ciencia básica o fundamental”, han permitido prolongar y mejorar la calidad de vida de un enorme número de pacientes y vislumbrar un horizonte más optimista en el tratamiento de estas enfermedades.