



EDITORIAL

En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2018

In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2018 Prize in Physiology and Medicine

Francisco J. Sánchez-Muniz¹, Jesús M Culebras², Luis Vicente-Vacas³

¹ Catedrático de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España

² De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Director de Journal of Negative & No Positive Results. España

³ Editor de Journal of Negative & No Positive Results. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 3 de octubre de 2018; aceptado el 6 de octubre de 2018.

JONNPR. 2018;3(11):857-865

DOI: 10.19230/jonnpr.2777



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:

Articles published in this journal are licensed with a:

Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Son estas líneas una continuación del homenaje que el año pasado dábamos a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, cuando la revista empezaba su segundo año de andadura⁽¹⁾. Esta iniciativa pretende recordar la importancia que tienen los premios Nobel en el mundo científico y el reconocimiento de los méritos que reúnen aquellos a los que el Instituto Karolinska reconoce año tras año como merecedores de tan alto galardón.

Hace sólo unas horas, ya corría por Internet la noticia de la concesión de los Premios Nobel de 2018. Esta información es la antesala de lo que sucederá el próximo mes de diciembre, cuando tenga lugar la ceremonia de entrega de tales premios y el reconocimiento oficial de los galardonados en sus diferentes modalidades. Desde hace 117 años, solamente



interrumpida la tradición en 1939 para el Premio Nobel de la Paz, cada 10 de diciembre, tiene lugar la ceremonia de los Premios Nobel primero en Oslo, donde se entrega el Premio Nobel de la Paz y, horas más tarde, en Estocolmo donde se conceden los demás galardones en una ceremonia a la que asisten los académicos responsable de la selección final de premiados y la familia real sueca⁽²⁾. Este premio es uno de los galardones más prestigiosos que pueden concederse y recibirse en la actualidad y que lógicamente demanda un procedimiento de nominación y selección donde intervienen cientos de personas e instituciones de reconocido prestigio en los diferentes ámbitos de los Premios Nobel. El procedimiento es a grandes rasgos como sigue: En septiembre del año previo a su concesión, el Comité del Nobel de Fisiología y Medicina envía confidencialmente invitaciones a profesionales cualificados en el ámbito de la Fisiología y la Medicina, para que propongan nombres de candidatos para dicha modalidad. Lógicamente estos profesionales no pueden proponerse a sí mismos. Entre ellos se encuentran miembros del Instituto Karolinska y de la Real Academia Sueca de las Ciencias, profesores universitarios de Fisiología y Medicina de los países escandinavos y galardonados previamente con el Premio Nobel de Medicina. Las propuestas de los candidatos deben ser enviadas al Comité del Nobel de Medicina antes del treinta y uno de enero del año de concesión de los premios. Dicho Comité examinará los nombres propuestos durante el mes de febrero. Posteriormente, durante los meses de marzo y mayo el Comité del Nobel de Medicina consultará con diferentes expertos sobre la idoneidad de estos candidatos preliminares y emitirá un informe recabando todos los antecedentes y aspectos de la proposición y lo remitirá a la Asamblea del Nobel. En dicha Asamblea se debatirá sobre el informe en dos reuniones distintas. A principios de octubre la Asamblea del Nobel designará, por mayoría simple de sus miembros, a los ganadores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina, siendo esa decisión inapelable.

Como comentábamos en nuestra publicación sobre la concesión de los Premios en 2017⁽¹⁾, Nobel nació en octubre de 1833 en Estocolmo y fue ingeniero e inventor. De sus 355 inventos conocidos, sobresale el de la dinamita, que posiblemente condicionó a Nobel para que, posteriormente creara el premio de la Paz, como se manifiesta en su testamento (Figura 1), motivado quizás como reacción al mal potencial para la humanidad que habría generado por dicho invento.



Figura 1. Alfred Nobel, inventor y fundador de los Premios Nobel junto a un fragmento de su testamento, donde se hace constar la última voluntad del inventor en relación con los Premios que llevan su nombre⁽³⁾

<https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oiq>

El Nobel, con su reconocimiento a la excelencia contribuye a que cada día, valoremos más el esfuerzo de algunos y la importancia que tiene disponer de medios y personas “sabias” que contribuyan al beneficio de la humanidad. Tal como también comentábamos en la editorial de 2017⁽¹⁾ “Este Premio, rodeado de anécdotas, de pequeñas o grandes errores, injusticias o anacronismos, es cada año un soplo de esperanza para algunos, y la realidad de que en el mundo, algo sigue siendo un poco más que humano”.

También releer historias pasadas de los Premios Nobel ilumina nuestro asombro al recordar, como la ciencia, la humanidad ha evolucionado. Así, retrospectivamente, vemos que respecto al Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2016, recayó dicho reconocimiento en Yoshinori Ohsumi por sus investigaciones sobre la autofagia, un concepto nacido en la década de los 60 del siglo XX. Algo que se creía era intrascendente fue definitivamente aceptado como esencial y complejo ya que estaba controlado por genes y epigenes, permitiendo la renovación y asegurar la vida y la calidad de la misma.

Por su parte el dos de octubre de 2017 aparecía en las redes sociales la noticia “Tres americanos, descubridores del “reloj interno” del cuerpo, Nobel de Medicina 2017”. Estos autores, Hall y Rosbash de la Universidad Brandeis de Boston y Young de la Universidad Rockefeller de Nueva York, señalaron que cada célula tenía un reloj interno autorregulado. La comunidad científica ha constatado desde entonces la importancia de este mecanismo en la salud humana, que hace más eficaz los procesos metabólicos y homeostáticos, permitiendo que la vida, desde lo unicelular hasta nosotros mismos, sea algo más previsible y controlable



^(4,5). No cabe duda de que estos genes son heredables, pero su expresión y por tanto los procesos que codifican y controlan son modulados por factores epigenéticos, entre los que destaca el ambiente y la nutrición^(4,5).

Con anterioridad, en 2011, se concedió el Premio Nobel de Medicina a Bruce A. Beutler (EE.UU.) y Jules A. Hoffmann (Luxemburgo), y la otra mitad a Ralph M. Steinman (Canadá). Beutler y Hoffmann identificaron a unas proteínas receptoras capaces de reconocer a patógenos como bacterias, virus, hongos, etc. y activar la respuesta defensiva del organismo. Steinman, por su parte, descubrió que las células dendríticas del sistema inmunitario adaptativo son claves en la fase “presentación de los antígenos” a otras células del sistema inmune encargadas de reconocerlos, como los linfocitos^(6,7).

Estos descubrimientos, por los que fueron premiados con el Nobel en el 2011, han aportado de nuevos puntos de vista sobre la activación y la regulación del sistema inmune y han permitido el desarrollo de nuevas metodologías para mejora de vacunas o conseguir estimular al sistema inmune en su lucha contra tumores. También están contribuyendo a conocer las claves de procesos inflamatorios y autoinmunes.

Respecto al Premio Nobel de 2018, señalar que la noticia de los Premios Nobel en las redes sociales es muy reciente, de primeros de octubre. Este año ha recaído sobre los avances terapéuticos del cáncer en relación con mecanismos de inhibición que la célula tumoral ejerce sobre los linfocitos T⁽⁸⁾ y lógicamente tiene sus antecedentes en otros estudios galardonados con el Premio Nobel, como el comentado ya de 2011, sin olvidar al de 1966 concedido a Huggins por la terapia hormonal del cáncer de próstata, el de 1988 concedido a Elion y Hitchins por la quimioterapia y en 1990 a Thomas por sus investigaciones sobre la utilidad del trasplante de médula ósea en la leucemia. A finales del siglo pasado y principios del XXI, surgió como estrategia anti-tumoral de gran utilidad para combatir tumores avanzados el concepto de la activación del sistema inmunológico.

En relación con este aspecto, hace solo unas horas, el Instituto Karolinska hacía público el siguiente comunicado⁽⁸⁾ “The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation” (“El comité de la Fundación Nobel en el Instituto Karolinska ha decidido hoy conceder el premio Nobel de Fisiología y Medicina conjuntamente a James P. Allison y a Tasuku Honjo por su descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante inhibición de la regulación inmune” libre traducción al español) (Figura 2).



Figura 2. James P. Allison (izquierda) y Tasuku Honjo (derecha). Galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2018 por sus nuevas aportaciones a la terapia del cáncer a través de la regulación del sistema inmune.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>⁽⁸⁾

Thomas Perlmann (Figura 3), secretario de la Fundación del Nobel, señalaba en la presentación de los nominados para el Premio Nobel de Fisiología y Medicina que el cáncer mata a millones de persona cada año, constituyendo su erradicación uno de los mayores retos de salud para la humanidad. También recordó que el cáncer comprende muchas enfermedades diferentes, todas ellas caracterizadas por la proliferación descontrolada de células anormales con capacidad de propagación a órganos y tejidos sanos y añadió que los laureados este año 2018 con el Premio Nobel han establecido una herramienta muy novedosa en la terapia del cáncer: la estimulación de la capacidad inherente de nuestro sistema inmune para atacar a las células tumorales.



Figura 3. Thomas Perlmann, secretario de la Fundación Nobel comunicando los nombres de los galardonados con el premio Nobel de Medicina 2018⁽⁶⁾. Autoría de la fotografía: Erik Cronberg. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release>

De manera muy breve comentaremos y basado en bibliografía aportada en la página del Nobel Prize⁽⁸⁾ y en otras referencias que se recogen en el listado bibliográfico^(9,10), que durante la década de 1990, James P. Allison estudió en su laboratorio de la Universidad de Berkeley, California, la proteína de los linfocitos T conocida actualmente como “CTLA-4”. CTLA-4, es el acrónimo del término inglés Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico). El CTLA-4 es un receptor proteico situado en la membrana celular de los linfocitos T, una de las principales células encargadas de la inmunidad⁽¹¹⁾. Allison observó que dicha proteína funcionaba como un freno para las células T y por tanto para la respuesta inmune. Algunos investigadores explotaron dicho mecanismo inhibitorio para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Allison, sin embargo, desarrolló un anticuerpo que podía unirse a CTLA-4 y bloquear la función inhibitoria inmune de esta molécula. Posteriormente investigó si el bloqueo del CTLA-4 podría desactivar el freno de los linfocitos T y mantenerlos activos contra las células cancerosas. Allison y sus discípulos realizaron varios experimentos a fines de 1994, con resultados espectaculares en ratones que se curaron del cáncer al ser tratados con los anticuerpos anti-CTLA-4. Aunque estos estudios no obtuvieron una respuesta adecuada por parte de la industria farmacéutica, Allison continuó en la idea de desarrollar una estrategia terapéutica en humanos. En 2010 un importante estudio clínico mostró efectos sorprendentes



en pacientes con melanoma avanzado. En varios pacientes desaparecieron las señales remanentes de cáncer. Tales resultados notables nunca se habían visto antes en este grupo de pacientes ⁽¹²⁾.

En 1992, unos años antes del descubrimiento de Allison, Tasuku Honjo descubrió el "PD-1" ("programmed death 1 receptor" o "receptor programado de muerte 1"), otra proteína expresada en la superficie de las células T ⁽¹³⁾. Después de varios estudios reveló que también funcionaba como un freno, pero con un mecanismo de acción diferente al de la proteína CTLA-4 ^(14,15). En experimentos con animales, el bloqueo del PD-1 también se mostró como una estrategia prometedora en la lucha contra el cáncer, lo que derivó en la aplicación de esta molécula en el tratamiento de pacientes con cáncer. En 2012 un estudio clave demostró una clara eficacia de la PD-1 en el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer. Los resultados fueron dramáticos, con remisión a largo plazo y posible cura en varios pacientes con cáncer metastásico, condición considerada previamente como intratable ⁽¹⁶⁾.

Por ello y gracias a los estudios de Allison y Hojo, conocemos que el tratamiento denominado "terapia de punto de control inmunitario" ⁽¹¹⁾ ha cambiado las perspectivas y el pronóstico para ciertos grupos de pacientes con cáncer en estado avanzado. Al igual que en otras terapias contra el cáncer, se observan efectos secundarios adversos, que pueden ser graves e incluso potencialmente mortales, debidos a una hiperactividad en la respuesta inmune que conduce a reacciones autoinmunes. De las dos estrategias de tratamiento, la terapia de punto de control contra PD-1 ha demostrado ser algo más efectiva en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, renal, linfoma y melanoma. Sin embargo, estudios clínicos recientes indican que la terapia conjunta, dirigida tanto a CTLA-4 como a PD-1, puede ser más segura como se ha encontrado en pacientes con melanoma. En resumen, Allison y Honjo mostraron cómo la utilización de diferentes estrategias que evitan los frenos del sistema inmunológico puede ser útil en el tratamiento del cáncer y constituyen un hito para la ciencia.

Tal como señalábamos en la primera edición de JONNPR sobre los Premios Nobel ⁽¹⁾ "No cabe duda que los premios son y seguirán siendo porque en un país que sigue creyendo en sus paisanos, se cuida y vigila de aquello que hace casi dos siglos acuñó un visionario". Sirva desde esta Editorial nuestro reconocimiento más sincero a todos aquellos que han hecho posible el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2018.

Biografía de los galardonados

Como breve biografía de los galardonados ⁽⁸⁾ señalar que James P. Allison nació en 1948 en Alice, Texas, EE. UU. Recibió su doctorado en 1973 en la Universidad de Texas, Austin. De 1974 a 1977 fue becario postdoctoral 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 en el Instituto Médico Howard Hughes. Desde 2012, es 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.

Por su parte Tasuku Honjo nació en 1942 en Kyoto, Japón. En 1966 se convirtió en doctor en medicina, y de 1971 a 1974 fue investigador en los 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. De 1974 a 1979 fue miembro de la facultad en la Universidad de Tokio y de 1979 a 1984 en la Universidad de Osaka. Desde 1984 es profesor en la Universidad de Kyoto. Fue decano de la facultad desde 1996 hasta 2000 y desde 2002 hasta 2004 en la Universidad de Kyoto.

Baste también señalar que la visita a PubMed hoy día 3 de octubre de 2018 descubre un total de 7725 artículos donde se habla y estudia a la proteína CTLA-4, mientras que es de 8693 los que consideran a la PD-1. El número de trabajos que estudian a ambas proteínas resultó ser de 1715.

Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vacas LV. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR 2017; 2(11): 577-580.
2. Rincón del vago <https://www.rincondelvago.com/informacion/premios-nobel/>
3. <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>
4. Sánchez-Muniz FJ, Simón Martín C. Clock genes, chronodisruption, nutrition and obesity. Current Research in Diabetes & Obesity Journal 2017; 3(2)CRDJ. MS.ID. 555607.
5. Simón Martín C, Sánchez-Muniz FJ. Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes? JONNPR, 2017; 2(11): 619-633.
6. Premio Nobel de Medicina 2011: Página Oficial. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/
7. Geffner J, Rabinovich GA. [Nobel Prizes 2011: dendritic cells, toll-like receptors and their contribution to fundamental and translational medicine]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2011;68(4): 137-140.



8. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. Wed. 3 Oct 2018.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
9. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271(5256): 1734–1736.
10. Kwon E D, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, Burg MB, Allison JP. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(15): 8099–8103.
11. Liu D, Jenkins RW, Sullivan RJ. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade. *Am J Clin Dermatol*. 2018. Sep 26. doi: 10.1007/s40257-018-0389-y.
12. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shanka S, Chen TC, Korman A, Allison JP, Dranoff G. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. 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.
16. 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.