

Premios Nobel Medicina y Fisiología 2018

Alicia Isabel Pérez Lorente

20 de octubre de 2018

Resumen

https://github.com/aliciapl/proyecto_final

En este trabajo se presenta a los dos galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2018. Los doctores galardonados con dicho premio han sido James P. Allison y Tasaku Honjo por su descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmune negativa.

Palabras Claves: Cáncer, Inmunoterapia, Nobel, Allison, Honjo, PD1, CTLA4.

1. Introducción

El nobel en 2018 en la categoría de Fisiología y Medicina lo han recibido James P. Allison y Tasaku Honjo por su descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmune negativa. En sus experimentos, se aprovecha la capacidad del sistema inmune para atacar las células cancerosas al liberar los frenos de las células inmunitarias.

Cuadro 1: Premios Nobel anteriores

	Galardonados	Descubrimiento
2017	Rosbash and Hall	Mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano
2016	Ohsumi	Mecanismos de la autofagia
2015	Omura and Youyou	Nueva terapia contra la malaria
2014	May-Britt Moser	Células del posicionamiento en cerebro

2. Estado del arte

Desde 1962 se comenzaron estudios basados en la inmunoterapia contra tumores, demostrándose a partir de esos años la existencia de antígenos frente a tumores específicos y su naturaleza molecular. En 1996, James P. Allison y colaboradores demostraron que los anticuerpos en contacto con la superficie de las células T, CTLA-4, son capaces de desencadenar una respuesta inmune, curando así tumores en ratones (ver Figura 1). Previamente, Tasaku Honjo et al. [1]

identificó una nueva molécula, PD-1. De forma análoga a CTLA-4, PD-1 sirve también como freno, evitando que las células T ataquen a las células cancerosas. James P. Allison desarrolló el concepto de anti-CTLA-4 en el ámbito clínico con individuos con melanomas.

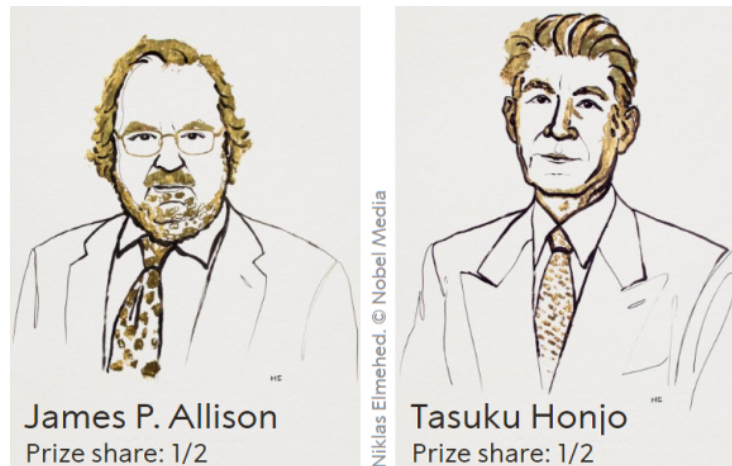


Figura 1: Ganadores Premio Nobel 2018

3. Resultados y discusión

Identificación de CTLA-4 como regulador negativo: Pertenece a la misma superfamilia de inmunoglobulinas que CD28. La inactivación del gen *ctla4* en ratones confirmaron que la proteína CTLA-4 es un regulador negativo, puesto que tras la eliminación de dicho gen, los ratones desarrollaron graves enfermedades autoinmunes. Inhibición del crecimiento de tumores usando anticuerpos contra CTLA-4 en animales: Allison dirigió su investigación a intentar bloquear los efectos negativos provocados por CTLA-4, desencadenando además una respuesta inmunitaria. Esto se recoge en el trabajo de Hansen et al. [2] Como se observa en la gráfica, los experimentos confirmaron que bloqueando CTLA-4, se potencia la respuesta de las células T contra tumores (ver Figura 2). Desarrollo de la terapia clínica de inhibición del checkpoint: Se consiguió desarrollar anticuerpos monoclonales IgG1 anti-CTLA-4, denominados MDX-010. En 2003, se hicieron ensayos clínicos en fase I con 9 pacientes, registrándose en algunos casos una regresión del melanoma, desarrollándose en algunos casos respuestas autoinmunes. Esto se recoge en el artículo de Takunsi et al. [3] .

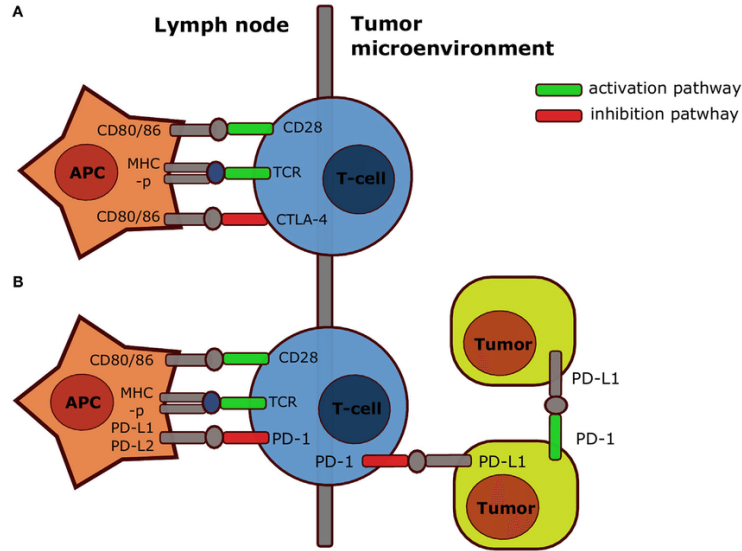


Figura 2: Role de CTLA-4 y PD-1 en tumores

4. Fórmula

La ecuación de Monod presentada (1) explica el crecimiento exponencial de una población o grupo de células.

$$dx/dt = \frac{mumax * S}{Ks + S} * x \quad (1)$$

Referencias

- [1] Haidong Dong and Lieping Chen. B7-h1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity. *Journal of Molecular Medicine*, 81(5):281–287, May 2003.
- [2] John A. Hansen, Paul J. Martin, and Robert C. Nowinski. Monoclonal antibodies identifying a novel t-cell antigen and ia antigens of human lymphocytes. *Immunogenetics*, 10(1):247–260, Feb 1980.
- [3] Yoshiko Iwai, Seigo Terawaki, and Tasuku Honjo. Pd-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector t cells. 17:133–44, 03 2005.