

# Premio Nobel de Medicina 2018

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Pienso que seria oportuno comentar el premio Nobel de medicina 2018 otorgado al estadounidense **James P. Allison** y el japonés **Tasuku Honjo**.

Los jurados del Instituto Karolinska de Estocolmo ha otorgado el premio a estos dos científicos por "**su descubrimiento de la terapia contra el cáncer por la inhibición de la regulación inmune negativa**".

James P. Allison es un inmunólogo estadounidense que ocupa el puesto de profesor y director de inmunología y director ejecutivo de la plataforma de inmunoterapia en el M. D. Anderson Cancer Center. Sus descubrimientos han llevado a nuevos tratamientos contra el cáncer para los cánceres más letales. Fecha de nacimiento: 7 de agosto de 1948, Alice, Texas, Estados Unidos.; Educación: Universidad de Texas en Austin

James Allison es conocido por ayudar a dilucidar el mecanismo detrás de la activación de las células T y por ser pionero en el primer fármaco inhibidor del punto de control inmunológico para tratar el cáncer. Su trabajo ha transformado radicalmente el panorama del tratamiento del cáncer, alejándolo del objetivo de un tumor y utilizando el sistema inmunitario para destruir las células cancerosas.

## Familia

Al crecer con dos hermanos mayores, Allison era con mucho el más joven. La brecha de edad entre él y sus hermanos fue, respectivamente, de seis y ocho años. Crecieron juntos en Alice, una pequeña ciudad donde los habitantes eran principalmente empleados en la extracción de petróleo. Su padre, Albert, trabajaba allí como médico de campo especializado en otorrino y su madre era ama de casa.

La vida de Allison fue tocada por el cáncer desde temprana edad. Tenía solo 11 años cuando perdió a su madre, Constance, de linfoma y cuando tenía 15 años, sus tíos murieron de cáncer de pulmón y otro de melanoma. Muchos años después, en 2005, su hermano mayor murió de cáncer de próstata. Una semana

después de que lo enterró, Allison descubrió que él también tenía cáncer de próstata y luego, una década después, que tenía melanoma. En ambos casos, los tumores de Allison se detectaron lo suficientemente temprano para un tratamiento exitoso.

Curioso por descubrir cómo funcionaban las cosas, Allison pasaba mucho tiempo disecando ranas o construyendo pequeños explosivos. También tenía una naturaleza rebelde, lo que significaba que a menudo se metía en problemas en la escuela por hablar mucho en clase y por su frecuente absentismo escolar. Se puede ver lo problemático que era cuando decidió boicotear la clase de biología en la escuela secundaria después de que se enteró de que la maestra se negaba a enseñar la evolución de las especies por motivos religiosos. La acción de Allison causó tanto revuelo que el asunto tuvo que ser referido a la junta escolar. Con la ayuda de su padre y su consejera de la escuela secundaria, Ernestine Glossbrenner, se le permitió a Allison sustituir a la clase con un curso por correspondencia administrado por la Universidad de Texas. A partir de entonces, estudió en un aula separada junto al pabellón de deportes y llevó a cabo experimentos por su cuenta en casa. Esto le dio mucha experiencia para resolver acertijos por su cuenta. Su rebeldía, sin embargo, le hizo perder varias amistades y el apoyo de algunos maestros.

Allison se casó con Padmanee Sharma en 2014, una oncóloga e investigadora que dejó Guyana cuando era pequeña. Se especializó en estudiar cómo los tumores con diferentes características responden a la inmunoterapia. Allison y Sharma se conocieron primero como colaboradores de investigación. Además de compartir la pasión por la ciencia, ambos amaban la música country. Sharma a menudo acompaña a Allison a festivales de rock donde tocaba la armónica. Uno de sus recuerdos máspreciados viene de 1975 cuando en una fiesta discográfica celebrada conoció Willie Nelson, uno de los músicos country más famosos de Estados Unidos. Para su deleite Nelson lo invitó a tocar la armónica con su banda. Allison canta y toca regularmente la armónica en conferencias de inmunología y oncología con 'The Checkpoints', una banda de rock / blues formada por inmunólogos.

## Carrera

Después de su doctorado, Allison pasó tres años como becario postdoctoral investigando inmunología molecular en la Scripps Clinic and Research Foundation en La Jolla, California. Regresó a Texas en 1977 para ocupar un puesto de profesor de bioquímica en el nuevo Centro de Ciencias del Centro de Cáncer del Dr. Anderson, a las afueras de Smithville, donde permaneció durante ocho años. Luego fue al Laboratorio de Investigación del Cáncer de la Universidad de California, Berkeley, para convertirse en profesor de inmunología y director del Laboratorio de Investigación del Cáncer. En 2004 se trasladó nuevamente, esta vez a la ciudad de Nueva York, para dirigir el Centro Ludwig de Inmunoterapia contra el Cáncer en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Ocho años más tarde fue nombrado presidente de inmunología en el M. D. Anderson Cancer Center.

## Logros

Desde estudiante, Allison se sintió intrigado por el sistema inmune y decidió dedicar el trabajo de su vida a comprender cómo funcionaba. Su interés en el área se profundizó con un experimento particular que realizó en ratones cuando era un estudiante. Notó que los ratones previamente curados de leucemia con una enzima, la asparaginasa, rechazaban los tumores cuando se les administraba una segunda inyección de células de células cancerosas. Con base en esto, se preguntó si el sistema inmune podría proporcionar un medio para combatir el cáncer. Esto creía que podía proporcionar una forma de terapia mucho más efectiva y menos tóxica que la radiación y la quimioterapia, cuyos devastadores efectos había presenciado tanto en su madre como en sus tíos.

En la década de 1970, Allison había desarrollado una gran fascinación por las células T, soldados del sistema inmune que ayudan a defender el cuerpo contra los invasores extranjeros. Animado por Ellen Ritchie, una de sus colegas del MD Anderson, pronto se unió a la búsqueda científica mundial para descubrir el mecanismo que permite a las células T reconocer moléculas o antígenos que se encuentran en la superficie de sustancias nocivas. Allison y su equipo descubrieron la primera proteína en la superficie de la célula T. Esto lo lograron en 1982 con la ayuda

de ratones endogámicos y anticuerpos monoclonales. Otras proteínas fueron encontradas en las células T por otros científicos poco después. En 1992, Allison y sus colegas demostraron que las células T requerían una segunda señal molecular de una molécula coestimulante, CD28, para activarse por completo y sobrevivir. En 1994 Jeffrey Bluestone, un endocrinólogo con sede en la Universidad de California, San Francisco, y Allison establecieron por separado que otra molécula de CTLA-4 (proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4) podría inhibir la actividad de las células T. Esta proteína se detectó por primera vez en la superficie de las células T en 1987, pero su función había desconcertado a los científicos durante muchos años. Con base en la nueva evidencia, Allison especuló si el bloqueo de CTLA-4 podría ayudar a liberar el poder de las células T para atacar y eliminar las células cancerosas. Para probar su hipótesis, en diciembre de 1994, comenzó una serie de experimentos con ratones con Dana Leach, un postdoc en su laboratorio. Todos los ratones fueron inyectados inicialmente con tumores y luego se dividieron en dos grupos. Uno recibió un anticuerpo monoclonal diseñado para bloquear CTLA-4 y el otro una sustancia de control. Allison no estaba preparada para el resultado. Mientras que todos los ratones en el grupo no tratado murieron, el 90 por ciento de los tratados estaban vivos.

Tasuku Honjo MD PhD. es un inmunólogo japonés, mejor conocido por su identificación de la proteína de muerte celular programada. Fecha de nacimiento: 27 de enero de 1942, Kioto, Japón Alma máter: Universidad de Kioto Conocido por: Comutación de clase de inmunoglobulina, MÁS. El Dr. Tasuku Honjo es Profesor Distinguido del Instituto de Estudios Avanzados de la Universidad de Kyoto y, simultáneamente, Profesor del Departamento de Inmunología y Medicina Genómica de la misma Universidad y también Presidente del Consejo de Administración de la Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica. Es muy conocido por el descubrimiento de la citidina desaminasa inducida por activación esencial para la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática. Ha establecido el marco conceptual básico de recombinación de cambio de clase a partir del descubrimiento de

la delección de ADN (1978) y regiones S (1980), seguido de la elucidación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. Además de la recombinación de cambio de clase, descubrió la PD-1 (muerte celular programada 1), un coreceptor negativo en la fase efectora de la respuesta inmune y mostró que la modulación PD-1 contribuye para los tratamientos de infecciones virales, tumores y autoinmunidad. Por estas contribuciones, el Dr. Honjo ha recibido numerosos premios, incluyendo el Premio Imperial (1996), Premio de la Academia de Japón (1996), Premio Robert Koch (2012), Orden de la Cultura (2013), Premio Tang (2014), Premio Kyoto ( 2016), Premio Keio Medical Science (2016) y Japan Bioindustry Award (2017). Honrado por el gobierno como persona de méritos culturales (2000). Elegido como asociado extranjero de la Academia Nacional de Ciencias, EE. UU. En 2001, como miembro de Leopoldina, la Academia Alemana de Ciencias Naturales en 2003, y también como miembro de la Academia de Japón

Felicitaciones a estos grandes!!!! Sigamos el ejemplo desde nuestras humildes trincheras.