

El Premi Nobel 2018 guardona la immunoteràpia del càncer

Jordi Barquiner

El sistema immunitari humà està format per un complex entramat de tipus cel·lulars i molècules especialitzades que interactuen i fan possible les seves múltiples funcions, moltes d'elles crítiques per al manteniment de l'homeòstasi i de la nostra pròpia integritat. Per tal d'evitar respostes immunitàries desproporcionades o cronificades en el temps, que serien altament lesives, l'evolució ens ha dotat d'una sèrie de mecanismes de control. El Premi Nobel de Fisiologia o Medicina 2018 ha estat atorgat als descobridors de dos d'aquests mecanismes, que han propiciat una nova manera de tractar el càncer que ja ha millorat el pronòstic de milers de pacients.

Tallar, cremar, enverinar. La cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia han estat els tres grans pilars, sols o en combinació, en els quals tradicionalment la medicina ha basat el tractament del càncer. Més recentment, el coneixement de les bases moleculars dels tumors ha permès el desenvolupament de teràpies moleculars dirigides a aprofitar les alteracions genètiques o metabòliques, més o menys específiques, que caracteritzen les cèl·lules canceroses i que d'alguna manera actuen com els tendons d'Aquil·les del creixement tumoral. Quant a la idea d'utilitzar el sistema immunitari per lluitar contra els tumors, tot i que fa un segle ja va ser propugnada pel metge alemany Paul Ehrlich, i malgrat observacions ocasionals de remissions espontànies de tumors, de vegades associades a infeccions, ha estat necessari esperar que es descobriessin els mecanismes moleculars implicats en la regulació de la resposta immunitària adaptativa, especialment de les cèl·lules T, per aconseguir amb medicaments que aquestes cèl·lules puguin lluitar eficaçment contra tumors establerts. Estudis recents han confirmat que en alguns pacients amb tumors molt agressius com el melanoma, la immunoteràpia combinada amb les anomenades teràpies moleculars

poden beneficiar una gran majoria de casos (Ribas *et al.*, Tang *et al.*).

Una qüestió que va intrigar moltes generacions d'estudiosos era per què el sistema immunitari no rebutjava les cèl·lules tumorals. Una resposta òbvia era que els sistemes immunitaris han evolucionat per controlar la patogenicitat dels microorganismes (patògens), però no necessàriament per lluitar contra els tumors. A més, els càncers deriven de cèl·lules normals, i per tant les cèl·lules immunitàries podrien no veure gaires diferències entre unes i altres des del punt de vista antigènic, de manera que molts tumors podrien ser invisibles o molt poc visibles per als sistemes d'immunovigilància. Avui se sap que les cèl·lules canceroses acumulen mutacions en el seu DNA, i que aquestes mutacions provoquen canvis en les proteïnes codificades, que les tornarien antigèniques, podrien ser reconegudes com a estranyes i aquests nous antigens es convertirien en dianes d'una eventual resposta immunitària, fet que podria reduir el creixement tumoral. Se sap que alguns tumors com ara el melanoma o el càncer de pulmó són més immunògens que altres, perquè acumularien més mutacions. Però per treure profit de tot això calia encara conèixer en detall els mecanismes que eviten que el sistema immunitari s'activi d'una forma eficaç enfront dels tumors, almenys en una gran majoria dels pacients. També s'havia trobat que la majoria dels càncers creixen d'una manera molt dinàmica, seleccionen contínuament cèl·lules adaptades a condicions adverses (com serien la presència de quimioteràpia o del sistema immunitari activat), i segresten en el seu benefici alguns mecanismes cel·lulars com per exemple els encarregats de la mateixa regulació de la resposta immunitària. Dos d'aquests mecanismes de control són les vies del CTLA4 i la PD-1, que es podrien comparar, respectivament, als frens de mà i de peu d'un cotxe. Els principals descobridors de la importància d'aquestes vies moleculars en la regulació de la resposta immunitària són els investigadors James P. (Jim) Allison i Tasuku Honjo.

Per tal d'iniciar una resposta cel·lular davant un antigen no és suficient que aquest sigui

presentat al receptor de les cèl·lules T dins de molècules del sistema major d'histocompatibilitat (MHC, o HLA en el cas d'humans) presents en les cèl·lules presentadores d'antigen (o APC); també és necessari que, com a mínim, s'activi una segona molècula coestimuladora, un sistema de doble clau que funciona com a mecanisme de seguretat, com quan volem esborrar un missatge de correu electrònic i el sistema ens demana si estem segurs que el volem esborrar. Un d'aquests senyals coestimuladors més importants és la molècula CD28, un correceptor de les cèl·lules T que havia estat descobert per Paul Martin i John Hansen el 1986 (Martin *et al.*). La CD28 s'activa quan s'uneix a algun dels seus lligands activadors CD80 o CD86, també presents en la superfície de les APC. Aquesta activació, però, ha d'estar finament controlada per tal d'evitar que sigui desproporcionada o massa perllongada. La molècula CTLA4 ja havia estat prèviament descoberta (Brunet *et al.*) i caracteritzada pel grup de Peter Lindsley el 1991 com un altre lligand de CD28, però inicialment havia estat descrita com una molècula estimuladora de CD28 i, de fet, ja estava sent investigada com una diana terapèutica per a malalties autoimmunitàries. Jim Allison va ser el primer que la va identificar com un inhibidor de CD28, i va predir i finalment demostrar que la seva inhibició amb un anticòs específic que ell mateix havia generat eliminava aquest bloqueig de l'activació dels limfòcits T i afavoria la immunitat en diferents models animals de càncer, la qual cosa es traduïa en un claríssim efecte terapèutic (Leach *et al.*). Així doncs, CD28 seria el pedal de l'accelerador i CTLA-4 el fre de mà, que tindria un potent efecte dominant: si està present s'uneix amb molta més afinitat a CD28 que els seus competidors CD80 i CD86, però en lloc d'activar-lo, com s'havia pensat prèviament, el manté bloquejat de manera que les cèl·lules T romanen inactives (anèrgiques). En les cèl·lules T efectores, CTLA4 s'expressaria només en les fases inicials de la seva activació, moment crític on és important que aquesta sigui autolimitada, mentre que en el cas de les cèl·lules T reguladores l'expressió és permanent (constitutiva), ja que aquestes cèl·lules són les

El Premi Nobel 2018 guardona la immunoteràpia del càncer

encarregades de mantenir en tot moment l'autoimmunitat sota control, entre altres funcions.

Molt pocs anys abans, a començament dels anys noranta, a la Universitat de Kyoto, el doctor Tasuku Honjo havia descobert la molècula PD-1. Aquesta proteïna estava present a la superfície de les cèl·lules T, i tot i que inicialment la va descriure com implicada en la mort cel·lular programada, més tard va comprovar en una sèrie molt elegant d'experiments que el mecanisme pel qual debilitava la resposta immunitària no era la inducció de la mort cel·lular en els limfòcits T sinó la senescència, l'envelliment o l'esgotament (Okazaki i Honjo, 2007). La PD-1 no s'uneix a CD28, s'activa quan s'uneix a una altra molècula anomenada PD-L1 (l·ligand de PD-1), que està present en la superfície de les APC però també en la de moltes cèl·lules canceroses, que han «apès» a utilitzar aquesta via per passar desapercebudes per al sistema immunitari. Utilitzant ratolins en els quals s'havia inactivat el gen *PD-1* (el doctor Honjo ha basat els seus estudis més importants en models d'inactivació genètica, alhora que reconeix les limitacions dels experiments basats en l'ús d'anticossos), va comprovar que aquests ratolins desenvolupaven autoimmunitat, i per tant va deduir correctament que PD-1 era un fre natural per a la resposta immunitària (Nishimura *et al.*). De fet, el seu funcionament s'assemblaria més al d'un fre de peu del cotxe ja que, a diferència del CTLA4, no evitaria l'activació inicial, sinó que modularia la seva acció una vegada les cèl·lules T ja estan activades. El seu grup també va ser el primer que va desenvolupar anticossos que bloquejaven PD-1 i en va descriure l'efecte immunoestimulador i antitumoral. Des d'aquest punt de vista, Tasuku Honjo, que anteriorment ja havia fet contribucions seminals a la immunologia (com elucidar el mecanisme de la commutació de classe d'immunoglobulina), es pot considerar el principal pare intel·lectual de la PD-1, atès que el seu equip va descobrir la molècula, la seva funció i en va desenvolupar l'aplicació en l'àmbit del tractament del càncer, a diferència de la contribució de Jim Allison, que no va descobrir la molècula CTLA4, tot i que va ser el pri-

mer a adonar-se de la seva funció, va desenvolupar un anticòs antagonista i en va demostrar l'efecte antitumoral. En les seves conferències, el doctor Honjo sovint remarca la importància de veure amb ulls nous allò que és insòlit, no acceptar cegament el que està escrit als llibres de text, interrogar-se sempre i comprovar les coses per un mateix.

Tant la molècula CTLA4 com la PD-1 actuen com punts de control (o *checkpoints*), i d'aquí ve el nom genèric d'inhibidors de punts de control que rep aquesta forma d'immunoteràpia basada en anticossos o fàrmacs blocadors d'aquests senyals inhibidors. Tot i que aquestes teràpies, soles o combinades amb altres tractaments, funcionen en un nombre cada vegada més alt de tipus de tumors i en un percentatge més alt de pacients (en alguns arriba a funcionar en el 70 % dels casos), no són una panacea. La inhibició d'aquests frens de la resposta immunitària no és específica de la resposta antitumoral, de forma que sovint aquesta inespecificitat es cobra un preu en forma d'autoimmunitat, com a principal efecte indesitjable.

L'any 2011 l'agència americana responsable dels medicaments i aliments (FDA) va aprovar la comercialització del primer inhibidor de CTLA-4, l'ipilimumab, al qual van seguir els primers inhibidors de PD1 (com el nivolumab) el 2015, i del seu l·ligand PD-L1 (com l'atezolizumab), el 2016. El conjunt d'aquests medicaments biològics es coneix amb el nom genèric d'inhibidors dels punts de control, i molts d'altres estan ara mateix en diferents fases de desenvolupament preclínic o clínic. A més d'aquesta nova i potentíssima estratègia, altres desenvolupaments en l'àmbit de les denominades teràpies avançades, com ara les cèl·lules CAR-T o els limfòcits infiltrants de tumors (TIL), han consolidat la immunoteràpia com la quarta pota del tractament antitumoral. Molts estudiosos creuen que la majoria dels càncers que es detecten en fases relativament avançades només podran ser curats atacant-los de forma sinèrgica des de diferents fronts, la qual cosa implica necessàriament combinar diferents estratègies terapèutiques.

En aquest sentit, la immunoteràpia és especialment prometedora, ja que a més del seu efecte intrínsec també ha demostrat la seva capacitat per sinergitzar amb altres formes de tractament ja existents. De fet, la majoria dels assaigs clínics actuals en què s'utilitza la immunoteràpia no estan analitzant nous productes, sinó formes diferents de combinar els medicaments ja existents i d'identificar els tumors i els pacients més adequats per a cada tipus de teràpia.

El talent és necessari per a una carrera científica exitosa, però la curiositat i la passió pel coneixement són la benzina que alimenta el motor. Nascut a Texas el 1948 i fill d'un metge rural, Jim Allison es va plantejar estudiar medicina però va decidir que volia fer una carrera científica i es va graduar en microbiologia. Molt aviat va perdre la seva mare i després un germà per càncer, i ell mateix ha sobreviscut a tres càncers, fets que sens dubte l'han motivat profundament en la seva vida professional. Convençut que els tumors s'adapten per evadir el sistema immunitari i desacreditat per molts col·legues durant dècades, aquest pioner va perseverar i va remar a contracorrent fins que va aconseguir demostrar que la immunoteràpia tenia un efecte clar sobre el creixement dels tumors. A més, és un entusiasta de la música *country* i el *blues*, i toca l'harmònica en una banda formada per immunòlegs, que sovint amenitza les reunions científiques en les quals participa. Pel que fa a la seva activitat investigadora, el mateix Allison ha reconegut que durant els anys crucials de la seva trajectòria científica va tenir la sort de treballar en un centre de recerca bàsica dependent del prestigiós hospital MD Anderson que s'havia inaugurat feia poc a Smithville, un petit poble a una hora de camí d'Austin (Texas), i on no tenia responsabilitats acadèmiques ni administratives i disposava de total llibertat i recursos econòmics suficients per no haver de demanar ajuts competitiu.

Alguns dels altres Premis Nobel del 2018 tampoc no són aliens a les ciències de la vida. El francès Gérard Mourou i la canadencina Donna Strickland van ser guardonats amb el Premi

Nobel de Física per una nova tècnica per generar impulsos làser ultracurts i d'alta intensitat, que han derivat en diferents aplicacions mèdiques i industrials. El premi l'han compartit amb el nord-americà Arthur Ashkin, descobridor d'unes pinces òptiques que permeten, entre altres coses, atrapar bacteris sense lesionar-los. Cal esmentar que en els cent set anys d'història del Nobel de Física, només en tres ocasions s'ha atorgat a una dona, la darrera ve-

gada el 1963. Pel que fa al Nobel de Química, també va estar compartit per Frances H. Arnold, investigadora de l'Institut Tecnològic de Califòrnia (Caltech), pionera en evolució dirigida d'enzims, que ha millorat la producció de productes farmacèutics o biocombustibles, amb George P. Smith i Sir Gregory P. Winter, per l'ús de virus bacteriòfags (fags) en la producció de nous medicaments. Aquesta edició dels Nobel també ha estat atípica per un altre

motiu, el fet que no es va lliurar el guardó de literatura, ajornat per l'escàndol que envoltà l'Acadèmia Sueca, la institució que l'atorga. La decisió es va prendre després que un diari públicés la denúncia de divuit dones per abusos contra una persona, posteriorment identificada com Jean-Claude Arnault, artista francès vinculat a l'Acadèmia a través del seu club literari i casat amb Katarina Frostenson, membre de l'Acadèmia.

Bibliografia

- BRUNET, J. F. [et al.] (1987). «A new member of the immunoglobulin superfamily – CTLA-4». *Nature*, 328: 267-270.
- LEACH, D. R. [et al.] (1996). «Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade». *Science*, 271: 1734-1736.
- MARTIN, P. J. [et al.] (1986). «A 44 kilodalton cell surface homodimer regulates interleukin 2 production by activated human T lymphocytes». *J. Immunol.*, 136: 3282-3287.
- NISHIMURA, H. [et al.] (1999). «Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor». *Immunity*, 11: 141-151.
- OKAZAKI, T.; HONJO, T. (2007). «PD-1 and PD-1 ligands: From discovery to clinical application». *Int. Immunol.*, 19: 813-824.
- RIBAS, A. [et al.] (2019). «Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma». *Nat. Med.*, 25: 936-940.
- TANG, J. [et al.] (2018). «Comprehensive analysis of the clinical immunology landscape». *Ann. Oncol.*, 29: 84-91.



Jordi Barquinero (Reus, 1959) és llicenciat en medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona (1982), especialista en medicina interna i doctor per aquesta mateixa universitat el 1992. Ha fet estades formatives a la Universitat de Louisville i al Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, EUA). Des

del 2001 és investigador al Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), on ha treballat en diferents aspectes de la teràpia gènica. És vicepresident primer de la SCB.