



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

LAUDATIO del Prof. TASUKU HONJO

Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Vicepresidente y Académico de Número de la RANME

Excmo. Sr. Presidente, Excmas. Autoridades, Excmos. e Ilustrísimos Sres. Académicos, Señoras y Señores.

Es para mí un altísimo honor realizar la Laudatio del Premio Nobel de Medicina del año 2018 el Dr. Tasuku Honjo. Este honor está justificado por dos condiciones del máximo nivel. La primera por cuanto es una decisión de la Junta Directiva de esta corporación o lo que es lo mismo por delegación de mis inter pares de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

La segunda condición por la que me siento enormemente alagado de hacer la Laudatio del Dr. Tasuku Honjo, es por mi especialidad, la oncología médica, ya que sus estudios y descubrimientos nos ha permitido desarrollar uno de los más preciosos y efectivos tratamientos contra las enfermedades malignas: la inmunoterapia contra el cáncer.

El desarrollo de esta nueva inmunoterapia implica en Medicina y especialmente en Oncología, un cambio de paradigma. Esto no ocurre todos los días, se trata de un acontecimiento que cambia la historia natural de muchas enfermedades, especialmente las tumorales. Joel A. Barker, el primero que popularizó el concepto de cambio de paradigma, decía en su libro publicado en 1992 *“cambiar un paradigma significa modificar las maneras de hacer las cosas”*. Esto es lo que ha ocurrido con los trabajos realizados por nuestro Académico de Honor.

Pero volvamos al principio:

¿Quién es Tasuku Honjo?

¿Qué ha hecho y qué trascendencia tienen sus trabajos?

Tasuku Honjo, nació en 1942 en Kioto Japón, aunque creció en la pequeña ciudad de Ube. Estudió bioquímica y en 1966 terminó sus estudios de medicina en la Universidad de Kyoto, donde en 1975 recibió el doctorado en Química Médica.

Posteriormente y movido por su afán de llegar al máximo conocimiento posible, se traslada como becario a Estados Unidos, donde permanece desde 1971 a 1974. Trabaja en el Departamento de Embriología de la Carnegie Institution of Washington en Baltimore, Maryland, y estuvo como “visiting fellow” en el Laboratorio de Genética Molecular en el National Institute of Child Health and Human Development, del NIH, también en Bethesda, Maryland.

Más tarde vuelve a Japón donde se convierte en Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de Tokio, plaza que desempeña desde 1974 hasta 1979, siendo posteriormente Profesor y Director del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Osaka. Más tarde en 1984 retorna a Kioto donde continuará el resto de su carrera.

Allí será sucesivamente: Profesor del Departamento de Química Médica; Director del Centro de Biología Molecular; Decano de la Facultad de Medicina, Asesor del Ministerio de Educación Cultura Ciencia y Deporte; Profesor del Departamento de Inmunología y Medicina Genómica; y Presidente de la Fundación de Investigación Biomédica e Innovación. Actualmente es el Director General Delegado del Instituto para Estudios Avanzados de la Universidad de Kyoto.

Sus premios han sido numerosos, más de 30 distinciones del primer nivel, y que para no cansarles no detallaré, simplemente decir, y esto son palabras mayores, que en el año 2018 fue laureado con el Premio Nobel de Medicina. Con ello es suficiente.

Su trabajo seminal sobre la caracterización de la proteína PD-1, responsable de la muerte celular programada fue publicado en 1992 en la revista EMBO, y fue firmado por Ishida, Agata, Shibahara y Honjo, este último como autor senior. Aquella publicación parecía un hallazgo más en el campo inmunológico en la identificación de proteínas, sin embargo sus implicaciones posteriores fueron tremendas por su trascendencia clínica.

26 años después de esta publicación, los rotativos mundiales del día 1 de Octubre de 2018 se hicieron eco de la concesión del Premio Nobel de Medicina a los inmunólogos James Allison y Tasuku Honjo por sus trabajos sobre proteínas claves que controlan el sistema inmunológico.

James Allison, americano, y que trabaja actualmente en el MD Anderson Cancer Center de Texas, fue el descubridor en 1990 de la molécula CTLA-4, que inhibe la activación de los linfocitos T tras la interacción con la célula presentadora de antígeno. CTLA-4 es el antígeno asociado a los linfocitos citotóxicos.

Tasuku Honjo demostró que PD-1 era una proteína programadora de la muerte celular, y por tanto pro-apoptótica y más importante aún, en 1999 en la revista "Immunity", puso de manifiesto en ratones deficientes que desarrollaban enfermedades autoinmunes, que PD-1 era un regulador negativo de la respuesta inmunológica.

Y así es como la historia de la inmunoterapia frente al cáncer escribe a partir de las investigaciones de Allison y Honjo sus páginas más ilustres tras 120 años de trabajos, fracasos y desilusiones.

Y es que efectivamente la inmunoterapia frente al cáncer no es nueva. Ya en 1890 Willian Cooley intentó la primera vacuna antitumoral, y durante el siglo XX se han producido algunos logros con la BCG; la terapia con células T; el interferón o la interleuquina-2. Sin embargo el éxito de estas terapias en los pacientes con cáncer han sido poco consistentes, parciales y ocasionales. Así, poco a poco durante años, se ha ido desvaneciendo el sueño de inmunólogos y oncólogos de controlar el crecimiento de los tumores con la estimulación del sistema inmunológico.

De esta manera, y hasta el año 2011, el tratamiento del cáncer se ha centrado además de la cirugía y la radioterapia, en la quimioterapia, la hormonoterapia y las dianas moleculares.

Pero la historia ha cambiado. Actualmente a ellas, hoy hay que sumar la inmunoterapia, mejor dicho, la nueva inmunoterapia, que ya es una realidad gracias a los trabajos seminales de Allison y Honjo tras el descubrimiento de las moléculas CTLA-4 y PD-1.

Como afirmaba Aristóteles, *“la ilusión es soñar despierto”*, y eso es lo que ellos han conseguido.

Estas moléculas, las CTLA-4 y la PD-1, actúan como “checkpoints” en el encuentro del sistema inmune con las células tumorales, comportándose como inhibidores, lo que impide el rechazo de los tumores. Actúan por tanto como frenos.

CTLA-4 inhibe la fase inicial o de “priming” en la que se produce el encuentro en el ganglio linfático, entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T. En este primer contacto, la célula dendrítica presenta el antígeno de histocompatibilidad MHC y se une al receptor específico de la célula T. Esta unión celular obedece a la teoría de las dos señales, ya que para la estimulación linfocitaria se necesitan moléculas co-estimuladoras como B7 en la célula dendrítica y CD28 en el linfocito T. Como la señal debe ser proporcionada, en el linfocito T existen moléculas reguladoras que compiten con CD28, y este es el caso de la CTLA-4, que actúa como freno a la proliferación y es básica para la tolerancia inmunológica en el reconocimiento de órganos. Este es el primer paso de la interacción del sistema inmunitario con el tumor.

Una vez estimulados y proliferados los linfocitos T, éstos entran en la circulación sanguínea hasta encontrar las células tumorales dianas.

A partir de aquí se inicia la segunda fase o fase efectora, en que la célula T ya estimulada debe contactar con la célula tumoral y destruirla. En esta segunda fase, los linfocitos expresan la proteína PD-1 que se une con sus ligandos PDL-1 y PDL-2 presentes en las células tumorales y que actúan de freno inmunitario, pero que a la vez son claves para evitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si no existiera PD-1 las células T destruirían todas las células del organismo. El balance y el equilibrio de éstas moléculas reguladoras como CTLA-4 y PD1 es por tanto fundamental para que no se generen reacciones frente a nuestros órganos y para que además seamos capaces de destruir las células tumorales. Un punto final de esta interacción corresponde a la citotoxicidad generada a través del interferón gamma y otras citoquinas, que conducen al denominado “beso de la muerte”. Así, el tumor es controlado y rechazado.

Para levantar ese freno inmunitario inducido por los “checkpoints” inmunológicos en la fase de “priming”, el propio Allison en 1996 desarrolló anticuerpos monoclonales frente al CTLA-4, y aunque al principio no levantó grandes pasiones, fue la prueba de concepto para que la industria farmacéutica finalmente desarrollara clínicamente el ipilimumab. En el año 2011 la FDA aprobó su utilización en el melanoma metastásico cuyos resultados fueron sorprendentes.

Pocos años después, en 2012, se abrió la puerta a la generación de fármacos anti-PD1 y anti-PDL-1 demostrándose que los anticuerpos monoclonales frente a estas moléculas eran eficaces en diferentes tumores. Hoy tenemos numerosos fármacos aprobados por las agencias reguladoras que levantan el freno del PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) o del PDL-1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab); y que son activos en melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, cáncer de riñón, tumores digestivos, carcinoma de células escamosas, linfomas, etc.

Los resultados clínicos son verdaderamente sorprendentes, con respuestas en tumores refractarios, nunca vistas anteriormente, que pueden ser muy duraderas en el tiempo y por tanto traducirse en largas supervivencias al cabo de los años.

La irrupción de esta moderna inmunoterapia ha cambiado el modo y manera de tratar el cáncer y así lo reconocieron las portadas de Science en 2013 y Nature en 2014, al punto que durante los años 2016 y 2017, ASCO (la sociedad americana de oncología clínica), en sus respectivas publicaciones en el *“Journal of Clinical Oncology”*, los ha considerado como el avance del año.

Pero hay retos. Como decía Bernard Shaw *“la ciencia nunca resuelve un problema sin crear otros 10 más”*. En este sentido cabe decir que el mayor desafío es saber predecir cuales son los pacientes que responden, ya que el beneficio de esta inmunoterapia se limita globalmente a un porcentaje determinado: el 20%. Por lo tanto su beneficio no es universal.

En plena época de la medicina de precisión, nuestra obligación como oncólogos es seleccionar adecuadamente a los pacientes que van a responder y por tanto conseguir que el tratamiento sea lo más eficaz y eficiente posible. No olvidemos que estos fármacos al margen de

poder producir efectos secundarios (derivados de reacciones autoinmunes) presentan unos costes económicos elevados. Por lo tanto el reto del clínico es tratar al paciente idóneo.

En este aspecto se están llevando a cabo esfuerzos considerables para identificar factores predictivos de respuesta; como son: la expresión de PDL1, la evaluación de la carga mutacional o “Tumour mutational burden”, la utilización de herramientas que identifican firmas genómicas, el análisis de las células TIL (los linfocitos que infiltran a los tumores), el inmunoscore, o para ciertos tumores, el estudio de los genes reparadores del DNA responsables de la inestabilidad de microsatélites.

Estos marcadores de eficacia, actualmente en pleno desarrollo, se estudian en el tejido tumoral a partir de las biopsias de tejido, pero de todos es conocido que los tumores son heterogéneos y que en su dinamismo presentan una clara plasticidad. Por lo tanto el análisis de un momento dado, es decir una foto fija y en un lugar concreto, puede inducir falsos positivos y negativos, de ahí que sea imperativo buscar alternativas que nos permitan tener datos de muy diferentes lugares y a lo largo del tiempo. En este aspecto el análisis de los biomarcadores en sangre periférica a través de la biopsia líquida se presenta como una gran promesa de futuro.

No obstante todo lo anterior, hay que advertir que los factores predictivos mencionados, no obedecen lamentablemente a la ley del todo o nada, de modo que incluso aquellos pacientes en que estos factores son negativos puede presentar una remisión. De manera interesante la utilización dos 2 o más biomarcadores mejora la predicción de la respuesta, pero indudablemente complica el escenario clínico.

En la actualidad conocemos, que los tumores que mejor responden al tratamiento con estos inhibidores son aquellos que consideramos como “inflamados”, donde alrededor del tumor hay una clara infiltración linfocitaria, pero en los que la respuesta inmunitaria no se produce al existir un freno motivado en gran medida por moléculas inhibitorias como el PDL-1. En estos casos los fármacos anti-PD1 y anti-PDL1 son capaces de levantar ese freno. Otros tumores son considerados como “inmuno-desérticos”, y en ellos no hay un reconocimiento antigénico suficiente; no hay una fase de “*priming*” y en definitiva se produce una tolerancia inmunológica. Por último, un

tercer tipo está constituido por los tumores considerados como “inmunológicamente excluidos”, con un componente angiogénico y estromal predominante.

Existe pues una resistencia primaria que se presenta en tumores que no responden de entrada, y una resistencia secundaria que se genera después de haberse logrado una respuesta. Por otro lado la resistencia puede ser intrínseca y relacionada directamente con la célula tumoral o una extrínseca debida al microambiente.

Lo que no cabe duda es que el mundo de la inmunoterapia no ha hecho sino comenzar. Para vencer estas resistencias, el ciclo inmunidad cáncer que describiera Daniel Chen e Ira Mellman en la revista Cell en el año 2013, nos ofrece una extraordinaria pléyade de oportunidades en cada una de sus fases.

La primera es aumentar la antigenicidad tumoral y el “priming” mediante la utilización de vacunas, virus oncolíticos, receptores “toll-like”, estimuladores de los genes del IFN (STING) o modulando la epigenética. Por otro lado el agotamiento de las células T podría ser solucionado con agonistas y antagonistas de los “checkpoints” inmunológicos. Para actuar en el microambiente existen retos como conseguir la depleción de células T reguladoras, células mielóides supresoras o de macrófagos asociados a tumores. Otras estrategias implican la inhibición de la IDO-1 (indolamina 2,3-diogenasa 1), el bloqueo de citoquinas inhibitorias o la utilización de dianas frente al TGF-B y el VEGF.

Mención especial merecen las alteraciones en la microbiota y en el microbioma. Nos consta que el Dr. Tasuku Honjo está trabajando en este tema en la actualidad. No olvidemos que nuestra microbiota está compuesta por más de 100 billones de microorganismos que contiene un microbioma con más de 3 millones de genes y que solo un tercio de esta microbiota es compartida entre los seres humanos. Recientes estudios demuestran que la posibilidad de obtener una respuesta a la inmunoterapia en el melanoma, cáncer de pulmón o riñón, se asocia a la presencia en la flora intestinal de ciertas bacterias.

La modulación de la microbiota mediante la dieta, los probióticos y los trasplantes fecales se presentan como factores claves. Pero entender esta interacción y su alta complejidad no será fácil, por lo que será preciso entrar en el mundo del “big data” y de la inteligencia

artificial, utilizando algoritmos que permitan una individualización terapéutica.

Además de lo anterior existe un gran “pipeline” de actuaciones basado en la combinación de terapias. Los ensayos de los inhibidores de los “checkpoints” conjuntamente con quimioterapia, radioterapia y moléculas anti-diana son muy prometedores, así como la combinación de los anti-CTLA4 con los anti-PD-1 o anti PDL-1.

Un ejemplo de estos últimos avances lo constituye los progresos realizados en la inmunoterapia celular adoptiva, utilizando antígenos quiméricos capaces de modificar la conducta de los linfocitos T (“CAR-T-cells”), y que ya está consiguiendo excelentes resultados en algunos tumores como la leucemia linfoblástica aguda de los niños y ciertos linfomas.

Adicionalmente es de gran interés la utilización de células TIL seleccionadas, que en el grupo de Steve Rosenberg en Bethesda, ya ha producido la curación espectacular en un cáncer de mama diseminado.

Y no olvidemos que la tecnología CRISPR-CAS9, caracterizada por el corta-pega genómico, ya se está utilizando en ensayos clínicos en combinación con los inhibidores de los “*checkpoints*” inmunológicos. Recientemente y durante estos días se ha comunicado en la revista Nature, por el californiano David Liu, una nueva técnica que modifica el ADN humano con precisión record, una segunda generación tecnológica, la denominada “prime editing” que probablemente sea más exacta y segura que la de CRISPR-CAS9.

En fin, una apasionante aventura en la que tenemos depositadas fundadas esperanzas. Como decía Victor Hugo “*No hay nada como un sueño para crear el futuro*”.

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. Sres. Académicos, Sras. y Sres. la entrada del Dr. Tasuku Honjo como Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina de España constituye un motivo de enorme satisfacción y alegría para esta corporación, y en su nombre y en el de todos los académicos quiero agradecerle que lo haya aceptado. Le damos además las gracias por sus trabajos seminales que originalmente básicos han dado lugar al desarrollo de fármacos que se están trasladando en el beneficio de muchos pacientes con cáncer.

El Dr. Tasuku Honjo con sus estudios ha cambiado el devenir del tratamiento del cáncer, convirtiendo a la inmunoterapia en una poderosa herramienta, e iniciando un camino realmente apasionante en una enfermedad como es el cáncer que actualmente produce 9.5 millones de muertes en el mundo, y que concretamente en España es el responsable del 27% de las muertes de los españoles.

Esta Academia consciente de la importancia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer ha dedicado varias sesiones a este tema, siendo hoy el broche de oro a una estrategia terapéutica que como he comentado supone un nuevo paradigma para la medicina moderna. Por todo ello la entrada del Dr. Tasuku Honjo en esta Academia es un gran motivo de orgullo y satisfacción para esta institución. Para nosotros es un verdadero privilegio nombrar al Dr. Tasuku Honjo Académico de Honor de la RANME y le agradecemos enormemente su aceptación.

Quisiera terminar recordando una frase de Nikola Tesla, uno de los creadores de las bases de la segunda revolución industrial. Decía *“el científico no tiene por objeto un resultado inmediato. El no espera que sus ideas avanzadas sean fácilmente aceptadas. Su deber es sentar las bases para aquellos que están por venir y señalar el camino”*. Eso es lo que ha hecho el Dr. Tasuku Honjo: sentar las bases del tratamiento del cáncer a través de la inmunoterapia y señalar el camino para el control de esta enfermedad.

DR HONJO: DOMO ARIGATOU GOZAIMASU

He dicho
Muchas gracias a todos