

Premios Nobel y cáncer

CAMILA U. MALFATTO^{1,a}, GLORIA M. CALAF^{2,b}

Nobel laureates and cancer

The Nobel Prize originated in 1895 when Alfred Nobel signed his will, leaving a large part of his wealth to the creation of the Nobel Foundation and the establishment of this prize, with the vision that people could help improve humanity through knowledge, science, and humanism. The Nobel Prize has been awarded in areas such as physics, physiology or medicine, chemistry, literature, peace, and economics. 943 people and 25 organizations have been awarded since 1901 to this day. The history and knowledge commemorated in the Nobel Prize have allowed an integral development in the understanding, diagnosis, therapy, and scientific progress in different types of cancer, laying the foundations and being the inspiration for thousands of scientists worldwide who work hard in the area of oncology. GLOBOCAN estimates indicated that there were approximately 19 million new cancer cases globally and almost 10 million cancer deaths in 2020 alone; hence, this study reviews and brings together the main scientific discoveries awarded with the Nobel Prize in the area of physiology or medicine and chemistry, which contributed to the knowledge, diagnosis and/or treatment of cancer from 1901 to 2021.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1367-1374)

Key words: Nobel Prize, Neoplasms; Research.

RESUMEN

Los premios Nobel surgen en 1895 cuando Alfred Nobel firma su testamento dejando una gran parte de su riqueza a la creación de la Fundación Nobel y para el establecimiento de premios, a personas capaces de ayudar a mejorar la humanidad a través del conocimiento, la ciencia y el humanismo. Este premio se otorga en áreas, como la física, fisiología o medicina, química, literatura, paz y economía. Inició en 1901 y se mantiene hasta la actualidad, donde se han galardonado a 943 personas y 25 organizaciones. La historia y conocimientos conmemorados en los premios Nobel ha permitido un desarrollo íntegro en la comprensión, diagnóstico, terapia y progresos científicos en los diversos tipos de cáncer, sentando las bases y siendo la inspiración de miles de científicos a nivel mundial que trabajan arduamente en el área de la oncología. Estimaciones de la web GLOBOCAN indican que a nivel mundial se produjeron aproximadamente 19 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes por cáncer solo en el 2020. Este estudio tiene como objetivo revisar y reunir los principales descubrimientos científicos premiados con el Nobel en el área de la fisiología o medicina y química, que contribuyeron al conocimiento, diagnóstico y/o tratamiento oncológico desde 1901 a 2021.

Palabras clave: Investigación; Neoplasias; Premio Nobel

¹Pan American College.

Valparaíso, Chile.

²Instituto de Alta Investigación, Universidad de Tarapacá. Arica, Chile.

^aProfesora de Biología y Ciencias Naturales.

^bPh. D. in Biological Sciences.

Este trabajo fue financiado por Fondo Nacional de Ciencias (FONDECYT) # 1200656 (G. M. C.) FONDECYT # 1231537 (G.M.C.) y el Convenio de Desempeño UTA1117 (G.M.C.).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 24 de enero de 2023, aceptado el 30 de agosto de 2023.

Correspondencia a:

Gloria M. Calaf

Instituto de Alta Investigación

Universidad de Tarapacá

Arica, Chile.

gmcalaf@academicos.uta.cl

La incidencia de los tipos de cáncer ha variado, el número de afectados ha aumentado y las investigaciones científicas, que permiten acceder a múltiples terapias y formas de tratamiento para los pacientes, han crecido. De estas investigaciones, muchas han sido galardonadas con premios tales como el Premio Nobel. Estos premios surgen en 1895 cuando Alfred Nobel firma su testamento dejando una gran parte de su riqueza a la creación de la Fundación Nobel y para el establecimiento de estos premios, con la visión de que las personas puedan ayudar a mejorar la humanidad con el conocimiento, la ciencia y el humanismo¹. Este premio se otorga en áreas como la física, fisiología o medicina, química, literatura, paz y economía. Inició en 1901 y se mantiene hasta la actualidad, donde se han galardonado a 943 personas y 25 organizaciones¹.

GLOBOCAN estima que a nivel mundial se produjeron aproximadamente 19 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes sólo en el 2020². A través del tiempo y a investigadores de todo el mundo, contamos con diversas terapias como cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, entre otras innovaciones médicas para tratar esta enfermedad³. Los conocimientos conmemorados en los premios Nobel han ayudado al diagnóstico, terapia y progresos científicos en los diversos tipos de cáncer, sentando las bases y siendo la inspiración de miles de científicos a nivel mundial que trabajan en el área oncológica.

El objetivo de este estudio es resumir los principales descubrimientos científicos premiados con el Nobel en el área de la fisiología o medicina y química, que contribuyeron al conocimiento, diagnóstico y/o tratamiento oncológico desde 1901 al 2021.

Material y Método

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web of Science (<https://www.webofknowledge.com>), y The Nobel Prize Organization (<https://www.nobelprize.org/>) entre Julio y noviembre 2022 para identificar los ganadores del premio Nobel entre 1901 y 2021. La lista comprende fisiología o medicina y química obtenida de la página oficial de premios Nobel. La información

de autores y sus investigaciones se obtuvo de la base de datos Medline/PubMed y Web of Science, utilizando como descriptores los nombres de los investigadores más la palabra 'nobel'. Se excluyeron aquellos trabajos que: 1) Se encontraban duplicados entre las plataformas de indexación; 2) no consideraban aspectos del Premio Nobel; 3) no involucraban la investigación respectiva a cada científico laureado. La introducción de la clave de búsqueda resultó en la identificación de 339 publicaciones, de las cuales 43 cumplieron con los criterios de inclusión mencionados anteriormente (Figura 1). Los resultados se organizaron de manera ascendente y cronológica.

Resultados

La revisión realizada conflujo en la identificación de 17 investigadores que recibieron premios Nobel relacionados con el desarrollo en la investigación del cáncer desde 1913 hasta el año 2020.

Charles Richet recibió el premio Nobel (1913) por su trabajo sobre la anafilaxia¹. Richet y Portier investigaron los efectos de toxinas liberadas por los nematocistos de pólipos del género *Physalia* en 1901. Disolvieron su toxina en glicerol, reproduciendo los síntomas de envenenamiento por *Physalia* en perros, como reacciones violentas, incluso, muerte. Al experimentar con una dosis, los perros no presentaban síntomas⁴. Ampliaron su

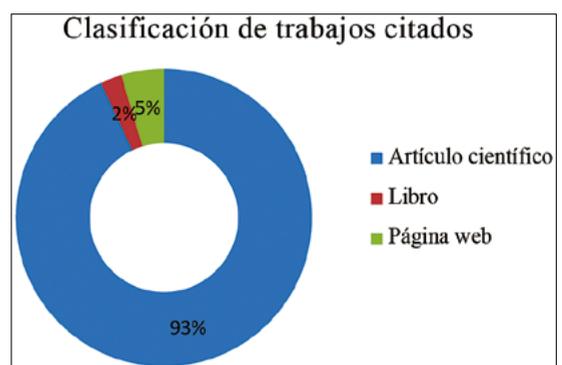


Figura 1. Una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed), Web of Science, y The Nobel Prize web se realizó entre Julio y noviembre 2022 para identificar los estudios relacionados con los ganadores del premio Nobel entre 1901 y 2021. Los términos de búsqueda fueron los nombres de los investigadores, 'nobel', 'medicina', 'química'. n = 43, Artículos científicos = 40, Libros = 1, Página web = 2.

investigación utilizando la “actinotoxina”, extraída de tentáculos de anemonas, en perros a los que se administró sólo una inyección, no hubo grandes efectos, pero, al aplicar una segunda dosis entre 14-23 días después, experimentaban síntomas de shock como picor, disnea, vómitos, hipotensión, estupor y, media hora después, muerte⁵. Richet indicó que “Una sustancia extraña induce una reacción leve tras una primera exposición, pero, al introducirla más tarde, ésta puede producir síntomas de hipersensibilidad grave, incluso la muerte”, a lo que llamó Anafilaxia⁴.

Johannes Fibiger recibió el premio Nobel (1926) por descubrir el *Spiroptera carcinoma*¹. En 1907 estudiando la histología de ventrículos de ratas salvajes observó que varias presentaban hiperplasia epitelial con formaciones de papilomas. En algunos tumores epiteliales observó cavidades con cuerpos y huevos extraños a los que llamó *Spiroptera Neoplastica*⁶. Utilizó como vector el nemátodo de cucarachas, alimentando a las ratas con ellas, señalando que los tumores en las ratas eran inducidos por la ingesta de cucarachas; aunque el descubrimiento fue incorrecto, debido a que la causa primaria de cáncer era la falta de vitamina A, otros autores definen este trabajo como un gran hito en la historia de la investigación experimental de tumores, dando pie a la innovación a nivel mundial⁶.

Premio Nobel compartido entre Peyton Rous y Charles Brenton

Peyton Rous recibió el Premio Nobel (1966) por descubrir los virus inductores de tumores¹. En 1909, recibió una gallina que presentaba un gran sarcoma de células fusiformes subcutáneas en la pechuga. Extrajo el tumor e inyectó pequeños fragmentos en gallinas de la misma raza, teniendo un pequeño porcentaje de éxito en los trasplantes⁷. Posteriormente, experimentó con nuevas gallinas, pero esta vez utilizó una solución libre de células tumorales obtenida de la pulverización de las mismas suspendidas en solución de Ringer, centrifugada y filtrada, obteniendo como resultado sarcomas en el sitio de la inyección⁸. Según Rous, lo que generaba los tumores podía ser un estimulante químico elaborado por células neoplásicas. Gracias al trabajo de Rous y la comunidad científica, hoy lo conocemos como “virus del sarcoma de Rous”.

Charles Brenton recibió el Premio Nobel (1966) por descubrir el tratamiento hormonal del cáncer de próstata¹. Desarrolló una técnica para estudiar la separación de orina del líquido prostático de perros en 1930; estudió y analizó su composición, contribuyendo así en la definición de sustratos cromogénicos para colorear reacciones enzimáticas⁹. Midió los niveles de la fosfatasa ácida, indicando que sus cambios eran reflejo de la acción de la próstata. Al aumentar y disminuir los niveles de las hormonas testosterona y estrógeno, concluyó que éstas eran capaces de influenciar la actividad glandular. Investigando en terapias hormonales para tratar la hiperplasia prostática, descubrió que la castración y/o la administración de estrógenos causaban regresión del carcinoma prostático¹⁰, demostrando que algunos cánceres necesitaban de hormonas para crecer¹¹. Al aplicar esta técnica en humanos, indicó que los pacientes tenían resultados favorables a estas terapias contra el cáncer prostático, convirtiendo su investigación en pionera como tratamiento a nivel mundial.

J. Michael Bishop y Harold Varmus recibieron conjuntamente el premio Nobel (1989) por descubrir el origen celular de los oncogenes retrovirales¹. Investigaron si el virus del sarcoma de Rous (SRC), retrovirus que infecta a pollos, causaba cáncer en estos animales. Diseñaron una sonda de ADN que identificó el gen del virus, gracias a la hibridación molecular identificaron secuencias del virus en células normales de aves¹². A este hallazgo lo llamaron Protooncogén, un gen que podía transformarse en uno canceroso a través de mutaciones causadas por agresiones a la célula¹³. Su descubrimiento indica que los genes virales que causan cáncer en animales y humanos no se originan dentro del virus como se pensaba, sino en genes normales dentro de células sanas del cuerpo, transformándose en los conocidos oncogenes¹⁴.

Sydney Brenner, Robert Horvitz y John Sulston recibieron conjuntamente el premio Nobel (2002) por sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular programada¹. Brenner trabajó con el nematodo *Caenorhabditis elegans*, un organismo de bajo mantenimiento, número reducido de neuronas, que se visualiza fácilmente con microscopía¹⁵. Sulston siguió el desarrollo de *C. Elegans*, creando técnicas que le permitieron describir que desde cigoto a adulto este nematodo poseía

1.090 células, de las cuales 959 eran fijas, las 131 restantes siempre morían de la misma forma, a través de un proceso interno de muerte celular programada al que llamaron “apoptosis”; estudió mutaciones en diversos genes, identificando los primeros genes implicados en este proceso, entre ellos *nuc-1*, que produce una enzima que degrada el ADN en células moribundas¹⁶. Hedgecock encontró dos genes, *ced-1* y *ced-2*, importantes para la absorción de cadáveres celulares por células vecinas durante la apoptosis¹⁷. Horvitz analizó nematodos con el gen *ced-1* mutante y encontró un mutante en el que no se apreciaban cadáveres celulares, y lo denominaron *ced-3*. Demostraron que al reducir la actividad de *ced-3* o eliminarla por mutación, las 131 células sobrevivían, indicando que la actividad del gen *ced-3* es necesaria para la apoptosis. Posteriormente, estudió huevos, aislando un mutante que carecía de las neuronas motoras HSN cuyo gen llamaron *ced-4*, agregándose a la vía genética de la apoptosis. También demostró que el gen *ced-9* protege frente a la apoptosis bloqueando *ced-4* y *ced-3*; finalmente descubrió un gen homólogo de *ced-3* en el genoma humano.

Harald zur Hausen, premio Nobel (2008) por descubrir los virus del papiloma humano que causa el cáncer de cuello uterino¹. En 1970, se pensaba que el cáncer cervicouterino era causado por el Virus del Herpes Simple. Hausen buscó este virus en variados tumores sin éxito¹⁸, postulando que probablemente era el Virus del Papiloma Humano (VPH) que lo causaba, anteriormente detectado por microscopía electrónica en algunos condilomas y verrugas planas; Hausen investigó el VPH en lesiones cervicales, y al aislarlos encontró varios tipos de VPH, llamándolos VPH1, VPH2, VPH3 y así sucesivamente, dos virus en particular, VPH16 y VPH18, estaban en el 60-70% de los casos de cáncer cervicouterino¹⁹. Hausen caracterizó el ciclo de la infección viral y demostró que VPH transforma a las células en cancerosas, logrando en 2006 una vacuna preventiva que ha demostrado evitar la infección viral y el cáncer asociado con ella en más del 95% de mujeres que la reciben²⁰.

Tomas Lindahl, Paul Modrich, y Aziz Sancar recibieron conjuntamente el premio Nobel de química (2015) por el estudio del mecanismo de reparación del ADN¹.

Lindahl y Nyberg demostraron en 1972 que la

depuración del ADN ocurre a una tasa constante, independiente de la secuencia, y puede ocurrir en la célula viva, cuya tasa de pérdida de información biológica posee la misma cinética que la tasa de depuración. Esto ocurre a tal magnitud que, de no existir un mecanismo de reparación del ADN, la estabilidad de la información genética sería imposible²¹. Lindahl describió el proceso de desaminación de la citosina a uracilo, indicando que es un proceso altamente mutagénico con importantes consecuencias; con su trabajo vislumbró la existencia de un mecanismo natural de reparación denominado “Reparación por Escisión de Bases” (BER) y reconstituyó el sistema completo con enzimas purificadas obtenidas a partir de *E. coli* y células humanas²².

Sancar demostró en 1962 que al exponer ADN a radiación UV se generaban dímeros de timina²³, y que tenían que ser eliminados del ADN, surgiendo el mecanismo denominado “Reparación por Escisión de Nucleótidos” (NER). Para identificar las enzimas responsables en NER se realizaron análisis genéticos; el equipo de Howard-Flanders identificó los genes *uvrA*, *uvrB*, y *uvrC* en bacterias mutadas²⁴. Sancar desarrolló la técnica Maxicell, utilizando una cepa bacteriana hipersensible transformada con un plásmido del ADN blanco que se irradiaba con luz UV, generando la rotura del ADN cromosómico más largo, mientras que los plásmidos que no habían sido afectados por dicha irradiación continuaban replicándose y expresando proteínas. Para detectar las proteínas codificadas por el plásmido incorporó aminoácidos radioactivos, identificando y describiendo en 1983 las proteínas *UvrA*, *UvrB*, y *UvrC* purificadas que utilizó para reconstituir las etapas esenciales de NER, explicando que funcionaban juntas como un complejo simple UrvABC. Demostró que la velocidad de la reacción es estimulada por la proteína *UvrD* y la ADN polimerasa²⁵. Posteriormente, investigó el mecanismo y función de la fotoliasa y cómo hacía que el ADN se reactivará por luz visible tras dañarse, identificó dos cromóforos presentes en la fotoliasa de *E. coli*, el dinucleótido de flavina y adenina reducido, que proporciona la energía para generar un radical libre, iniciando la rotura del dímero de timina y el meteniltetrahidrofolato que funciona como un pigmento antena recogiendo la luz solar y aumentando la eficiencia de la reparación, describiendo que la fotoliasa divide

los dímeros de timina a través de un mecanismo de transferencia de electrones, proceso llamado foto reactivación²⁶.

Modrich y Meselson demostraron en 1983 que la metilación inducía la eliminación de los desapareamientos de bases específicos del ADN en *E. coli*. En 1989 probaron que la reparación del desapareamiento dependía del estado de metilación del ADN, y requería de variadas proteínas tales como MutH, MutL y MutS, más, ATP y los cuatro ácidos nucleicos²⁷. También demostró que MutS reconoce y se une a pares de bases que difieren de la complementariedad común, y realiza una función central en el sistema de reparación de bases mal apareadas²². En 2004, reconstituyó este sistema en eucariontes con factores purificados, indicando que la metilación del ADN no dirige la reparación específica de la hebra como en *E. coli*. Para repararse, planteó dos posibilidades, que los cortes específicos de la hebra formados durante la replicación del ADN puedan dirigir la corrección de los errores de replicación específicos de la hebra donde participan variadas proteínas de unión al ADN, o que la maquinaria de replicación de las bases mal apareadas puede ser dirigida por ribonucleótidos presentes de manera transitoria en el ADN después de la replicación²⁸.

James Allison y Tasuku Honjo recibieron conjuntamente el premio Nobel (2018) por sus descubrimientos de la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmune negativa¹.

Allison analizó la estructura del receptor de antígeno de células T en 1970. Sus colaboradores identificaron el CD28, una molécula de señalización co-estimuladora necesaria para activar las células T, señalando que el anticuerpo CD28 y anticuerpos contra el receptor del antígeno de estas células, permite la activación completa de las células T vírgenes²⁹. En 1988, Golstein clonó un gen para una molécula de células T que denominó antígeno linfocitario citotóxico-4 (CTLA-4)³⁰. Allison descubrió que CTLA-4 regula negativamente la activación de células T por oponerse a la co-estimulación mediada por CD28 y que era el primer punto del control inmunitario. En 1996, publicó sus resultados, explicando que la administración *in vivo* de anticuerpos contra CTLA-4 daba como resultado el rechazo de tumores, incluidos aquellos preestablecidos, y que esto resultó en inmunidad a una exposición secundaria

de células tumorales³¹. En el 2002, comenzaron los ensayos clínicos del anticuerpo anti-CTLA-4. En 2010 se acreditó supervivencia de 5 años para aproximadamente el 20% de los pacientes, y en 2011 la FDA aprobó "Ipilimumab" para tratar pacientes con melanoma metastásico²⁹.

Honjo e Ishida estimularon líneas de células T derivadas del timo, seguidas de una sustracción de ADNc en 1992. La secuencia del ADNc reveló una molécula que denominó "Muerte Celular Programada 1" (PD-1), un receptor de superficie. Experimentos mostraron que la deficiencia de PD-1 en diversos ratones inducía a cardiomiopatía dilatada, exacerbación de la diabetes o miocarditis grave, lo que sugiere que PD-1 es importante para evitar el inicio de enfermedades autoinmunes³². PD-1 es el segundo regulador negativo del sistema inmunitario; luego se comprobó el efecto de la deficiencia de PD-1 en el crecimiento de las células tumorales. Iwai comparó el crecimiento de mielomas que expresaban PD-L1 entre ratones con o sin PD-1, descubriendo que la deficiencia de PD-1 suprimía el crecimiento de células tumorales que expresaban PD-L1³³, acreditando que el bloqueo de la vía de señalización PD-1 tenía un gran potencial en la terapia del cáncer. Así, empresas farmacéuticas desarrollaron un anticuerpo monoclonal anti PD-1³⁴. En 2006, se iniciaron los ensayos clínicos en EEUU con resultados favorables en pacientes con cáncer agresivo, respuestas no obtenidas con otro régimen de quimioterapia³⁵. En 2012, comenzó la generación de fármacos anti-PD1 y anti-PDL-1 demostrándose que los anticuerpos monoclonales frente a estas moléculas eran eficaces en diferentes tumores³⁶.

Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna recibieron conjuntamente el premio Nobel de química (2020) por el desarrollo de un método para la edición del genoma¹. En 2010, Charpentier señaló una molécula que continuamente aparecía en sus experimentos con bacterias, descubriendo así la llamada ARN de CRISPR trans-activador (ARNtracr), indicando que esta molécula facilitaba la formación del ARNcr, que aporta el recuerdo del virus que ataca a bacterias y sirve de abrazadera para determinar dónde corta la enzima Cas9. El sistema CRISPR-Cas9 está compuesto del ARNtracr, ARNcr y la enzima Cas9³⁷. En 2011, Charpentier y Doudna unieron esfuerzos para caracterizar CRISPR/Cas9, demostrando que Cas9 cortaba ADN *in vitro* y que su especificidad

contra el ADN podía reprogramarse con ARNcr hechos a la medida. Fueron las primeras en crear un ARN quimera, fusionando ARNtrac y ARNcr en una sola molécula, dando lugar al ARN guía, acreditando que era tan funcional *in vitro* como sus componentes separados³⁸. En 2012, realizaron el primer “corte” con el sistema CRISPR/Cas9 en un tubo de ensayo, y concluyeron que esto mismo podría realizarse también en células eucariotas, y la posibilidad de modificar el ARNcr guía y dirigirlo a cualquier secuencia de ADN que se quisiese cortar para la edición genética³⁹. Así, en China inyectaron linfocitos genéticamente modificados a pacientes con cáncer de pulmón, como

estrategias terapéuticas contra las células tumorales malignas en 2016⁴⁰. Así esta tecnología abre numerosas posibilidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Discusión y Conclusiones

El Premio Nobel entregado a estos científicos relacionados con la investigación y/o tratamiento del cáncer representa sin duda el aporte de cada uno y su grupo de investigación, que junto con sus descubrimientos han contribuido al progreso y comprensión de esta enfermedad (Figura 2). Por

Premios Nobel relacionados con el desarrollo en la investigación del cáncer		
Charles Robert Richet recibió el premio Nobel por su trabajo sobre la anafilaxia	1913	
	1926	Johannes Andreas Grib Fibiger recibió el premio Nobel por su descubrimiento del Spiroptera carcinoma
Este año el premio Nobel estuvo compartido entre Rous y Brenton. Peyton Rous por su descubrimiento de virus inductores de tumores. Charles Brenton Huggins por sus descubrimientos sobre el tratamiento hormonal del cáncer de próstata	1966	 Rous Brenton
 Bishop Varmus	1989	J. Michael Bishop y Harold E. Varmus recibieron conjuntamente el premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento del origen celular de los oncogenes retrovirales
Sydney Brenner, H. Robert Horvitz y John E. Sulston recibieron conjuntamente el premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular programada	2002	 Brenner Horvitz Sulston
	2008	Harald zur Hausen premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de los virus del papiloma humano que causan el cáncer de cuello uterino
Tomas Lindahl, Paul Modrich, y Aziz Sancar recibieron conjuntamente el premio Nobel de química por sus estudios en el mecanismo de la reparación del ADN	2015	 Lindahl Modrich Sancar
 Honjo Allison	2018	James P. Allison y Tasuku Honjo recibieron conjuntamente el premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmune negativa
Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna recibieron conjuntamente el premio Nobel de química por el desarrollo de un método para la edición del genoma	2020	 Doudna Charpentier

Figura 2. Premios nobel relacionados con la investigación del cáncer organizados de forma ascendente cronológica desde 1913 hasta el 2020.

ejemplo, la investigación de Rous indicó al menos ocho virus relacionados con el cáncer humano y ellos causan diferentes tipos de cáncer y contribuyen sobre el 10% de todos los cánceres⁴¹. Brenner, Horvitz y Sulston mostraron los procesos de regulación celular, imprescindibles para la comprensión del cáncer, las fallas en las vías normales de apoptosis contribuyen a la carcinogénesis, a la inestabilidad genómica y la acumulación de mutaciones genéticas⁴². Conocer cómo se regula este proceso ha proporcionado nuevos conocimientos en biología tumoral y permite revelar nuevas estrategias para combatir el cáncer. El trabajo de Douna y Charpentier entregó una herramienta de edición genética fácilmente adaptable y que ha iniciado una nueva era con varios estudios que han utilizado CRISPR en pacientes oncológicos. Esta tecnología abre numerosas posibilidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Todo lo que estos científicos han logrado, los errores cometidos, las formas diversas e innovadoras desarrolladas para comprobar sus hipótesis, son inspiradoras para continuar en las variadas líneas de investigación.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Leodan A. Crispin, Instituto de Alta Investigación, Universidad de Tarapacá, por revisar y editar el manuscrito.

Referencias

1. NobelPrize.org. Nobel Prize facts: Nobel Prize Outreach AB 2022. Nobel Prize Org. 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/facts/nobel-prize-facts> 'Accessed' 9 Nov 2022.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, and Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71(3): 209-249, 2021.
3. Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, and Merlot AM. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res* 38(1): 156, 2019.
4. Tan SY, and Yamanuha J. Charles Robert Richet (1850-1935): discoverer of anaphylaxis. *Singapore Med J* 51(3): 184-5, 2010.
5. Androustos G, Karamanou M, Stamboulis E, Liappas I, Lykouras E, and Papadimitriou GN. The Nobel Prize laureate - father of anaphylaxis Charles-Robert Richet (1850-1935) and his anticancerous serum. *J BUON* 16(4): 783-6, 2011.
6. Vande G, and Kelein G. *Advances in Cancer Researched*, 'ed.' G. K. George Vande Woude. 'Vol.' 92, California, USA: Elsevier Academic Press, 2004.
7. Rous P. A Transmissible Avian Neoplasm. (Sarcoma of the Common Fowl.). *J Exp Med* 12(5): 696-705, 1910.
8. Rous P. A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells. *J Exp Med* 13(4): 397-411, 1911.
9. Ziegler MM. Nobel Laureates in Surgery, in *Surgical Research*, W. W. S. a. D. W. Wilmore. Elsevier, Academic Press. USA. p. 1287-1297, 2001.
10. Toledo-Pereyra LH. Discovery in surgical investigation: the essence of Charles Brenton Huggins. *J Invest Surg* 14(5): 251-2, 2001.
11. Raju TN. The Nobel chronicles. 1966: Francis Peyton Rous (1879-1970) and Charles Brenton Huggins (1901-97). *Lancet* 354(9177): 520, 1999.
12. Varmus HE, Vogt PK, and Bishop JM. The classic: integration of deoxyribonucleic acid specific for Rous sarcoma virus after infection of permissive and nonpermissive hosts: (RNA tumor viruses/reassociation kinetics/duck cells). 1973. *Clin Orthop Relat Res* 466(9): 2031-8, 2008.
13. Storrs CJ. Michael Bishop and Harold Varmus: Partnering to uncover human cancer-causing genes. Albert and Mary Lasker Foundation. USA. 2022. <https://laskerfoundation.org/j-michael-bishop-and-harold-varmus-partnering-to-uncover-human-cancer-causing-genes/> 'Accessed' 19 Nov 2022.
14. Shampo MA, and Kyle RA. J. Michael Bishop--Nobel Laureate in medicine or physiology. *Mayo Clin Proc* 77(12): 1312, 2002.
15. Brenner S. Worms and science. An interview with Sydney Brenner, distinguished research professor at The Salk Institute, La Jolla, USA, and one of the winners of 2002 Nobel Prize for Physiology and Medicine. *EMBO Rep* 4(3): 224-6, 2003.
16. Sulston JE. *Caenorhabditis elegans: the cell lineage and beyond* (Nobel lecture). *Chembiochem* 4(8): 688-96, 2003.
17. Horvitz HR. *Worms, life, and death* (Nobel lecture). *Chembiochem* 4(8): 697-711, 2003.
18. Munnolli SS, Pujar SM, and Kademani BS. Scientometric portrait of Nobel Laureate Harald zur Hausen. *Annals of Library and Information Studies* 58: 71-78,

- 2011.
19. zur Hausen H. Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res* 130(3): 209, 2009.
 20. Hepburn HM, and Kaufmann AM. [Nobel price for vaccination against cervical cancer: current data and guidelines]. *Internist (Berl)* 50(5): 617-26, 2009.
 21. Klungland A, and Yang YG. Endogenous DNA Damage and Repair Enzymes: -A short summary of the scientific achievements of Tomas Lindahl, Nobel Laureate in Chemistry 2015. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 14(3): 122-125, 2016.
 22. Friedberg EC. A history of the DNA repair and mutagenesis field: The discovery of base excision repair. *DNA Repair (Amst)* 37: A35-9, 2016.
 23. Setlow RB, and Setlow JK. Evidence that ultraviolet-induced thymine dimers in DNA cause biological damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 48(7): 1250-7, 1962.
 24. Howard-Flanders P, Boyce RP, and Theriot L. Three loci in *Escherichia coli* K-12 that control the excision of pyrimidine dimers and certain other mutagen products from DNA. *Genetics* 53(6): 1119-36, 1966.
 25. Sancar A, and Rupp WD. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell* 33(1): 249-60, 1983.
 26. Sancar A. Mechanisms of DNA Repair by Photolyase and Excision Nuclease (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 55(30): 8502-27, 2016.
 27. Lahue RS, Au KG, and Modrich P. DNA mismatch correction in a defined system. *Science* 245(4914): 160-4, 1989.
 28. Modrich P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *J Biol Chem* 281(41): 30305-9, 2006.
 29. Wei SC, Duffy CR, and Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov* 8(9): 1069-1086, 2018.
 30. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, and Golstein P. A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4. *Nature* 328(6127): 267-70, 1987.
 31. Leach DR, Krummel MF, and Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 271(5256): 1734-6, 1996.
 32. Huang PW, and Chang JW. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J* 42(5): 299-306, 2019.
 33. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, and Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(19): 12293-7, 2002.
 34. Ishida Y. PD-1: Its Discovery, Involvement in Cancer Immunotherapy, and Beyond. *Cells* 9(6), 2020.
 35. Honjo T. Serendipities of Acquired Immunity, in Nobel Lecture. Nobel Prize Outreach AB 2022, Editor. The Nobel Foundation: Nobel Prize Org. p. 333-361, 2018.
 36. Dieu-Nosjean MC, and Caux C. [The biology of PD1 and CTLA-4 as immunotherapeutic targets and the issue of biomarkers]. *Med Sci (Paris)* 35(12): 957-965, 2019.
 37. Pan S, and Zhang H. Discovery in CRISPR-Cas9 system. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 46(12): 1392-1402, 2021.
 38. Farhud DD, and Zarif-Yeganeh M. CRISPR Pioneers Win 2020 Nobel Prize for Chemistry. *Iran J Public Health* 49(12): 2235-2239, 2020.
 39. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, and Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096): 816-21, 2012.
 40. Castillo A. Gene editing using CRISPR-Cas9 for the treatment of lung cancer. *Colomb Med (Cali)* 47(4): 178-180, 2016.
 41. Lunn RM, Jahnke GD, and Rabkin CS. Tumour virus epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372(1732), 2017.
 42. Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. *J Clin Oncol* 17(9): 2941-53, 1999.