

El premio Nobel de Fisiología y Medicina 2011

Se ha dicho y comentado con insistencia que el siglo XX fue el Siglo de la Inmunología, ya que fueron 100 años excepcionales para esta rama de la ciencia. La aseveración no es del todo pre-póstera, toda vez que de los 90 premios Nobel de Fisiología o Medicina otorgados el pasado siglo, 12 correspondieron a esta especialidad. La última ocasión en lo que esto ocurrió fue en el ya lejano 1996, cuando se premió a Peter Doherty y a Rolf Zinkernagel por sus hallazgos sobre la especificidad de la defensa inmune mediada por células.

El primer premio Nobel de Fisiología o Medicina en el presente siglo dentro de la rama de Inmunología fue anunciado el pasado 3 de octubre. El premio reconoció dos aportaciones monumentales y revolucionarias: el conocimiento de la función del sistema inmune innato o natural y el descubrimiento de las células dendríticas.

Los investigadores Jules A. Hoffman (Instituto de Biología Molecular y Celular del Centro Nacional de la Investigación Científica, Estrasburgo, Francia) y Bruce Beutler (Instituto de Investigación Scripps, San Diego, Estados Unidos) fueron galardonados por sus investigaciones encaminadas a dilucidar cuáles son las moléculas y mecanis-

mos que conducen a la activación del sistema inmune innato. En tanto que Ralph Steinman (Universidad Rockefeller, Nueva York, Estados Unidos) lo fue por el descubrimiento de las células dendríticas y su función en la respuesta inmune adquirida o adaptativa. Sus trabajos originales aparecieron en las revistas *The Journal of Experimental Medicine* en 1973, *Cell* en 1996 y *Science* en 1998.¹⁻³

El anuncio del premio fue recibido con alegría por los inmunólogos, aunque también con un dejo de tristeza, ya que desafortunadamente Ralph Steinman falleció el viernes 30 de septiembre, tres días antes de hacerse pública la noticia de que fue merecedor del premio. Si bien no se enteró de su éxito es muy probable que fuese consciente (como la mayoría de la comunidad científica inmunológica) de merecerlo. Cabe mencionar que en 2007 Steinman recibió el Premio Albert Lasker en Investigación Médica Básica, premio que en no pocas ocasiones ha sido el heraldo de futuros premios Nobel.

Desde la década de los 60 se sabía que la integridad del organismo se conservaba en gran parte por las respuestas innata (que muchos textos la consideraban inespecífica) y adquirida (la favorita de los inmunólogos en los úl-

timos 100 años) del sistema inmune. También se sabía que la respuesta inmune innata poseía una estructura preservada en alto grado a lo largo de los cambios evolutivos, y que confería una defensa rápida (aunque incompleta) contra agentes extraños, hasta que la respuesta adquirida se desarrollaba. En esta última los linfocitos T y B, y los macrófagos (la santísima trinidad, en el argot inmunológico de la época) eran los protagonistas celulares, los que proveían una gran variabilidad y versatilidad orientadas a elaborar respuestas efectivas y altamente específicas. Este concepto se mantuvo completamente estable durante años, y se encontraba cobijado confortablemente por los conocimientos (y la ignorancia) del momento. Empero, algunos inmunólogos no se sentían del todo cómodos con esta teoría y se planteaban dudas recurrentes, e.g. ¿Cómo se activa el sistema inmune innato? ¿Cómo es que reconoce a antígenos extraños como los microorganismos? ¿Qué moléculas estaban involucradas (si es que lo estaban), tanto del sistema inmune innato como de los microorganismos?, y, finalmente, ¿Cómo establecía el sistema inmune innato comunicación con el adaptativo para despertar a éste?

A principios de los años 80 la genetista alemana Christiane Nüsslein-Volhard (Premio Albert Lasker en 1991 y Nobel de Fisiología o Medicina en 1995) describió un gen que denominó Toll (fabuloso, fantástico, formidable; como Eureka, pero en lengua teutona), involucrado en el desarrollo embrionario dorsoventral de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. En la caracterización del patrón de desarrollo embrionario y sus determinantes genéticos, Nüsslein-Volhard utilizó un gran número de moscas con mutaciones en diferentes genes, entre ellos el Toll, para lograr armar el rompecabezas del proceso. Esto tuvo consecuencias importantes en lo que describimos a continuación.

Jules Hoffman dirigía a un grupo de investigadores en Estrasburgo, entre ellos estaban Bruno Lemaitre y Jean Marc Reichart. Lemaitre tomó como modelo de estudio a las moscas mutadas de la fruta, sobre todo a aquéllas con mutación en el gen Toll, y la principal razón fue la analogía entre la maquinaria de señalización utilizada por el morfógeno dorsal en los embriones de *Drosophila* que incluían al receptor-ligando, con aquélla utilizada por las células inmunológicas activadas por citocinas hasta llegar a la acción del NF- κ B. Los experimentos en moscas con y sin el gen Toll mutado demostraron que las primeras sucumbían ante la exposición al hongo *Aspergillus fumigatus*. Ellos caracterizaron con detalle cómo el producto del gen Toll funge como receptor para una molécula del hongo al tener como intermediario una proteína extracelular llamada spätzle, y el resultado final era la expresión del gen que codifica al péptido antifúngico denominado drosomicina. El producto del gen

Toll actuaba como sensor-receptor (receptor reconocedor de patrones) y llevaba a la activación de la inmunidad innata. Una de las dudas recurrentes sobre la inmunidad innata fue resuelta experimentalmente, al menos en un insecto que sólo dispone de este tipo de inmunidad.

Por su parte Bruce Beutler caracterizó en el ratón al producto que codifica al gen del receptor tipo-Toll 4 (Toll-like receptor 4 o TLR4) y demostró que era el receptor para el producto bacteriano característico de las bacterias Gram negativas, i.e., el lipopolisacárido. Este estudio fue la culminación de un trabajo iniciado a principios de los años 80 sobre citocinas, como la caquectina/factor de necrosis tumoral, su producción por antígenos bacterianos y su papel en el choque séptico. Al juntar los hallazgos del grupo de Hoffman y los de Beutler se concluye que se había caracterizado un sistema sensor molecular (Toll/TLR) compartido por insectos y mamíferos y que es esencial para inducir la primera línea de defensa contra los microorganismos, i.e., el sistema inmune innato.

No es infrecuente que el otorgamiento de un Premio Nobel dé lugar a controversias y el caso de Hoffman y Beutler no fue la excepción. Muchos inmunólogos de la comunidad internacional sostienen que el Comité Nobel debió resaltar las contribuciones originales de uno de los más grandes inmunólogos de la segunda mitad del siglo XX, Charles A. Janeway Jr. (1943-2003) y de Ruslan Medzhitov. Janeway fue el primero en elaborar una gran teoría que unificaba los principios de la inmunidad innata y adaptativa,⁴ que posteriormente confirmó experimentalmente junto con Me-

dzhitov, corroborada después por muchos otros. Janeway admitía formalmente que la sola presencia de un antígeno no era suficiente para despertar una respuesta inmune adaptativa y postuló que tanto los animales inferiores como los superiores presentaban receptores de reconocimiento de patrones especializados que inducían la respuesta innata cuando se activaban por una clase particular de productos microbianos conservados evolutivamente: los patrones moleculares asociados con patógenos. La más importante propuesta de su teoría era que existía una conexión entre las señales del sistema inmune innato y la iniciación de la respuesta inmune adquirida a través del incremento en el procesamiento y presentación del antígeno, la inducción de señales coestimuladoras y la liberación de citocinas. Posteriormente, Medzhitov y Janeway clonaron un receptor tipo Toll humano y demostraron que era capaz de activar vías de señalización que inducían inmunidad adaptativa.⁵

Esta notable demostración constituyó una plataforma sobre la cual se pudo interpretar el significado de los receptores tipo Toll y sus ligandos en la respuesta inmune. Por lo demás, la conexión innata-adaptativa constituye por ahora un paradigma en Inmunología.

El premio otorgado a Ralph Steinman, por el contrario, tuvo una aceptación unánime, aunque con el dejo de tristeza mencionado. El Comité Nobel mantuvo la decisión de reconocer su trabajo, no obstante la noticia de su fallecimiento, primer caso de ese tipo en la historia de los Premios Nobel.

Cuando Steinman inició su investigación a principios de los

años 70 el dogma dominante señalaba que el macrófago era la célula presentadora de antígeno por excelencia. De hecho, el primer premio Nobel para la Inmunología celular fue otorgado a Ilya Metchnikoff por el descubrimiento de los macrófagos y la fagocitosis. A nadie sorprende que una vez que un macrófago ingiere un patógeno presente antígenos de éste en su superficie celular. Lo que sí sorprende es que nadie había demostrado que los macrófagos eran, en efecto, las auténticas células presentadoras de antígeno que dictaban a los linfocitos T cómo responder ante esos patógenos.

Las investigaciones de Steinman mostraron a todos los inmunólogos que los macrófagos no son las principales células presentadoras de antígeno, ya que esta distinción pertenece a un nuevo tipo de célula llamado célula dendrítica. Gracias a estos hallazgos ahora se sabe que los macrófagos no activan a las células T. Ellos permanecen sésiles en su localización tisular, donde luchan directamente contra los agentes invasores y no viajan a los ganglios linfáticos, donde residen los linfocitos T vírgenes. La meta original de Steinman era averiguar cómo los antígenos inducían la producción de anticuerpos en el bazo de los ratones. En este órgano linfoide encontró un número muy escaso de células con morfología extraña que emitían proyecciones citoplásmicas que semejabán las ramas de un árbol, y que tenían un movimiento más bien grácil.

A decir de Joseph L. Goldstein (Premio Albert Lasker y Nobel de Fisiología o Medicina en 1985), en su más que amena apología de Steinman y su obra con motivo de la entrega de los premios Lasker de 2007, Steinman consideró

nombrar a estas células claudias con referencia a los largos brazos, y hermosas y también largas piernas de su elegante esposa Claudia; pero, quizá tomando en cuenta que el origen latino del nombre de su esposa significa coja o tullida, acabó escogiendo un término menos romántico, aunque más adecuado: las llamó células dendríticas, del griego dendreon, árbol.

De 1975 a 1990 Steinman implementó métodos de cultivo y expansión *in vitro* de estas células, demostró que eran las células presentadoras de antígeno profesionales que dictaban las instrucciones específicas a las células T para que éstas valoraran la magnitud de una infección y montasen una respuesta proporcional al peligro sin llegar a reacciones inapropiadas. La clave de la maduración de las células dendríticas resultaron ser sus receptores de superficie, perfectamente afinados para reconocer virtualmente cualquier patrón estructural presente en el universo de microorganismos que invaden al cuerpo humano, tal como lo postuló Janeway en su teoría, lo que quitó a la arcaica inmunidad natural su fama de vestigio de la evolución y restituyó su importancia directriz sobre y por encima de la evolutivamente más reciente inmunidad adquirida.

Sin duda, Ralph Steinman abrió de par en par las puertas de un nuevo campo en la investigación biomédica. Curiosamente, cerca de dos décadas él y sus colaboradores fueron los únicos científicos en el mundo que trabajaban en lo que, a la postre, sería el paso inicial de la inmunidad que gobierna el comportamiento de los linfocitos T. Pero, ¿por qué sus estudios fueron por tanto tiempo dejados a un lado, ignorados y en ocasiones

despreciados? La respuesta es sencilla: es muy difícil romper un dogma de casi un siglo. Steinman no creía en la santísima trinidad, sino más bien en la doctrina divina del dendreon. En 1997, casi de un día para otro, los conceptos de Steinman pasaron de ser heréticos a convencionales.

No es contrario a la razón postular que nunca han existido (al menos en animales superiores) dos líneas de defensa que nos protejan del mundo hostil que nos rodea. El sistema inmune que ideó la naturaleza es con mucho más inteligente que todos los inmunólogos que intentamos comprenderlo. Separar la inmunidad innata (¡esto sí que fue herejía!, llamarla por mucho tiempo inespecífica) de la adquirida o adaptativa fue un mero aspecto semántico de utilidad para los libros de texto. Ahora bien, si esta dicotomía llegase a persistir no tenemos reparo alguno en pronosticar que el siglo XXI será el siglo de la inmunidad innata.

REFERENCIAS

1. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973-83.
2. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998; 282: 2085-8.
3. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; 137:1142-62.
4. Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1989; 54: 1-13.
5. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-7.

Eduardo Carrillo-Maravilla,*
Luis Llorente**

*Departamento de Medicina Interna,

**Departamento de Inmunología y
Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Reimpresos:

Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla

Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, Núm. 15

Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.

Tel.: 5655-9068

Fax: 5655-2224

Correo electrónico:

carrillomaravillaeduardo@gmail.com