

SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS NOBEL

EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA 2011: CÓMO SE ACTIVA EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO Y EL PAPEL DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS EN EL ADAPTATIVO



¿CÓMO PUEDE SOBREVIVIR LA ESPECIE HUMANA A LOS PATÓGENOS HOSTILES QUE LA RODEAN?

Las respuestas inmunitarias innata y adquirida constituyen líneas de defensa contra los agentes patógenos que nos invaden. Todos los organismos pluricelulares poseen estas defensas. Los animales vertebrados utilizan los dos tipos de defensa inmune, llevadas a cabo por proteínas y células especializadas: las *respuestas inmunitarias innatas*, activadas inmediatamente tras el inicio de una infección, que no depende de una exposición previa al agente patógeno (Figura 1A), y las *respuestas inmunitarias adquiridas*, más poderosas, que actúan más tarde en el proceso infeccioso y que son específicas para cada agente infeccioso (Figura 1B).

Las células que componen el sistema inmunitario innato, esencialmente las células fagocitarias tales como neutrófilos, macrófagos, células citotóxicas naturales, el sistema del complemento (neutrófilos, monocitos y ma-

crófagos) y las células dendríticas, poseen un sistema de receptores que reconocen elementos de los patógenos y cuya activación es considerablemente más rápida que la observada en la respuesta adaptativa. Esto las convierte en una de las primeras barreras de la respuesta inmune, que permite el inicio de la respuesta inmunitaria cuando nuestro organismo entra en contacto con un organismo invasor. Estas respuestas innatas se dan tanto en vertebrados, como en invertebrados y plantas, siendo los mecanismos que las regulan muy similares. Mientras que el sistema inmunitario adquirido sólo lo presentan los vertebrados. Las respuestas adquiridas organizan estrategias más sofisticadas y específicas contra el patógeno que las induce y proporciona una protección a largo plazo. Por ejemplo, una persona que supere la hepatitis B, gracias al sistema inmunitario adquirido, quedará protegido de por vida para dicha enfermedad.

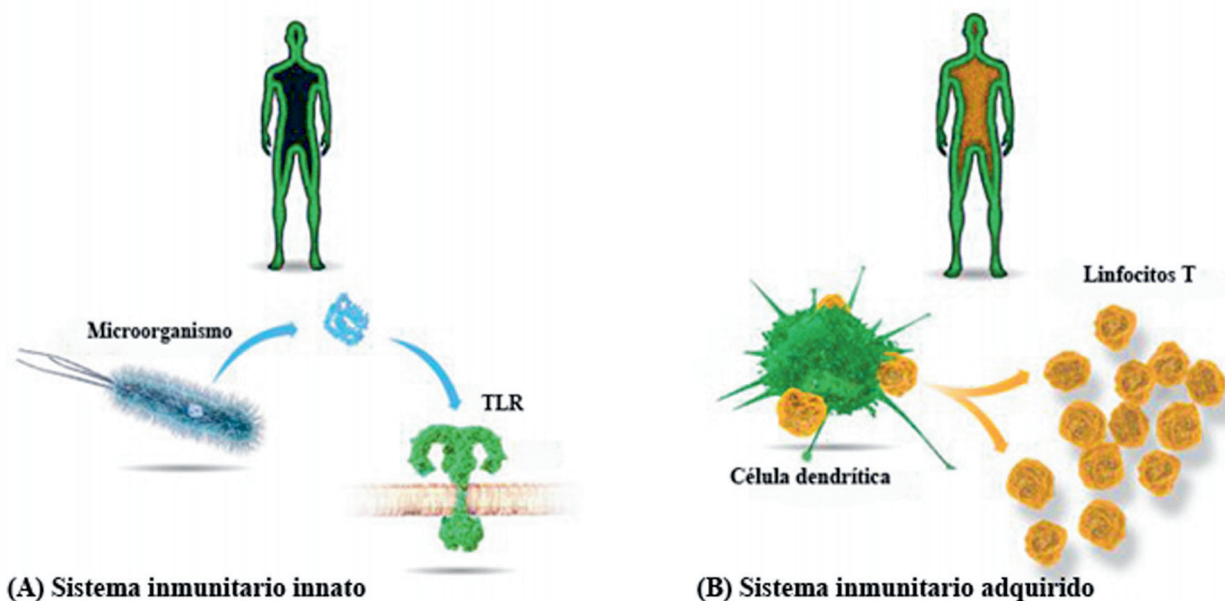


Figura 1. Esquema del funcionamiento de los sistemas inmunitarios (A) innato y (B) adquirido.

El Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2011 fue otorgado una mitad a los profesores BRUCE A. BEUTLER (Instituto de Investigación Scripps, La Jolla, (EE.UU.) y JULES A. HOFFMANN (Instituto de Biología Celular y Molecular, Universidad Estrasburgo, Francia), por las investigaciones sobre el reconoci-

miento de patógenos por parte del sistema innato, y la otra al profesor RALPH M. STEINMAN (Universidad Rockefeller, New York) (Figura 2), por el descubrimiento de las células dendríticas (Figura 3) y su importante papel en el sistema inmunitario adaptativo de los mamíferos.



Figura 2. Los profesores Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann y Ralph M. Steinman (de izquierda a derecha), Premios Nobel de Medicina y Fisiología 2011.

El profesor BRUCE A. BEUTLER nació en 1957 en Chicago. Ha trabajado como científico en la Universidad Rockefeller, en Nueva York, y en la Universidad de Texas, en Dallas. Desde 2000 ha sido profesor de genética e inmunología en el Instituto de Investigación Scripps, La Jolla (CA, Estados Unidos).

El profesor JULES A. HOFFMANN nació en Echternach, en Luxemburgo, en 1941, pero tiene nacionalidad francesa. Desde 1974 a 2009 dirigió el laboratorio de investigaciones de la Universidad de Estrasburgo, donde

se licenció. Además fue director del Instituto de Biología Molecular y Celular de Estrasburgo y en los años 2007 y 2008, presidente de la Academia Nacional Francesa de las Ciencias.

Los estudios del grupo del Prof. Hoffman en la mosca *Drosophila melanogaster*, parten de estudios previos sobre genes implicados en el desarrollo de esta, entre los que se habían identificado el gen *toll*. Este investigador estaba interesado en conocer como la mosca de la fruta era capaz de vencer las infecciones, así que

estudio el efecto de diferentes mutaciones en una batería de genes de las moscas, incluyendo el gen *toll*. Cuando el Prof. Hoffman y sus colaboradores expusieron a las moscas que tenían el gen *toll* mutado a una infección fúngica, estas murieron. El gen era claramente esencial para el funcionamiento del sistema inmune, y Jules Hoffmann identificó una nueva función para este gen, la defensa de invertebrados frente a infecciones fúngicas [1]. Esto le llevó a proponer la existencia de mecanismos y receptores conservados en invertebrados y mamíferos, responsables de la respuesta inmune innata [2-3]. Este descubrimiento llevó a preguntarse si ocurría lo mismo en mamíferos. La respuesta fue contestada por el grupo del Dr. Beutler, mediante el análisis del proceso molecular de la sepsis durante la respuesta a infecciones por bacterias gram-negativas en ratones. Ellos descubrieron el gen responsable de su reconocimiento por los macrófagos. El gen fue denominado *tlr4*, por su gran homología con el gen *toll* de *Drosophila*; este gen detecta el lipopolisacárido (LPS) o endotoxina, sustancia desarrollada durante el choque séptico (*shock* causado por cualquier tipo de bacteria, al igual que por hongos y, en raras ocasiones, por virus). Además, Beutler describe los procesos intracelulares que se desencadenan una vez que el receptor TLR-4 es activado. Los estudios demostraron que mamíferos e insectos usan las mismas moléculas para detectar la invasión de microorganismos y movilizar la defensa inmune. Estos descubrimientos fueron un importante avance en el campo de la investigación de la inmunidad innata.

Por otro lado, el profesor RALPH MARVIN STEINMAN (1943-2011) nació en Montreal, Canadá. Los estudios universitarios de Steinman comenzaron en la Universidad de McGill. Posteriormente, cursó estudios de medicina en la prestigiosa Harvard Medical School, que finalizó en 1968, iniciando entonces un período de residencia en el Hospital General de Massachusetts. Más tarde, en 1970, Steinman inició una brillante carrera científica en el laboratorio de Fisiología Celular e Inmunología de la Universidad Rockefeller de Nueva York y fue aquí donde en 1973 [4], estudiando las células esplénicas de los ratones, se fijó en unas células «estrelladas», que eran funcionalmente «distintas» al resto de leucocitos, las células dendríticas. En esta época, poco sospechaba Ralph Steinman la repercusión que tendrían sus «células dendríticas», y menos aún que le harían merecedor del mayor reconocimiento que un

científico puede recibir, el Premio Nobel. Estas células capturan microbios, maduran con respuesta al patógeno detectado y se dirigen a los órganos linfoides, donde presentan los antígenos a los linfocitos, células del sistema inmune adaptativo. De esta manera, las células dendríticas informan de la presencia de patógenos, iniciándose así la activación de la respuesta de los linfocitos T del sistema inmune adquirido, las células del sistema inmune adaptativo responsables de la memoria inmunológica (Figura 4).

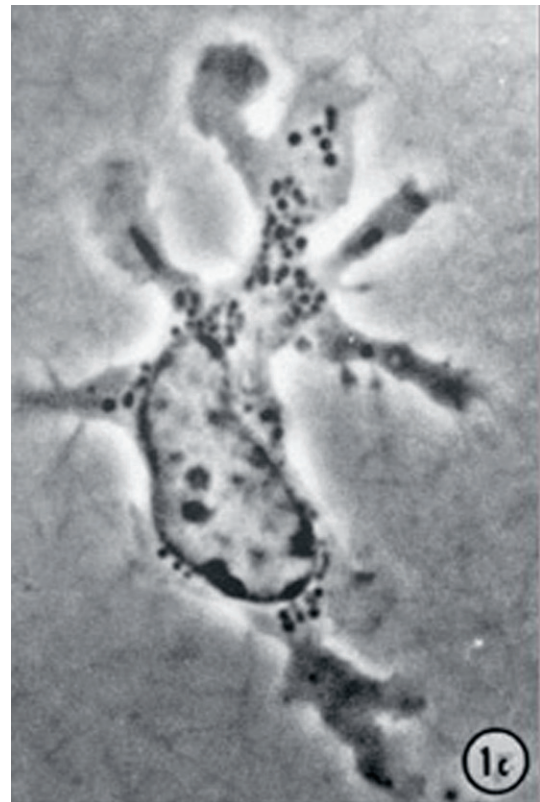


Figura 3. Célula dendrítica de bazo de ratón.

El descubrimiento realizado por los tres investigadores ha sido fundamental en el estudio de protocolos de vacunación, así como en nuevas terapias de inmunopotenciación frente a tumores. El uso de células dendríticas, estimuladas y expandidas *in vitro*, o combinadas con otras terapias, es un área emergente y en expansión en medicina.

Además, las poblaciones de células dendríticas con potencial tolerogénico, es decir, capaces de mantener inactivo al sistema inmune, se están analizando en procesos donde el sistema inmune se activa de forma no deseada, dando lugar a una patología como es el caso de las enfermedades autoinmunes, alergias y trasplantes de órganos.

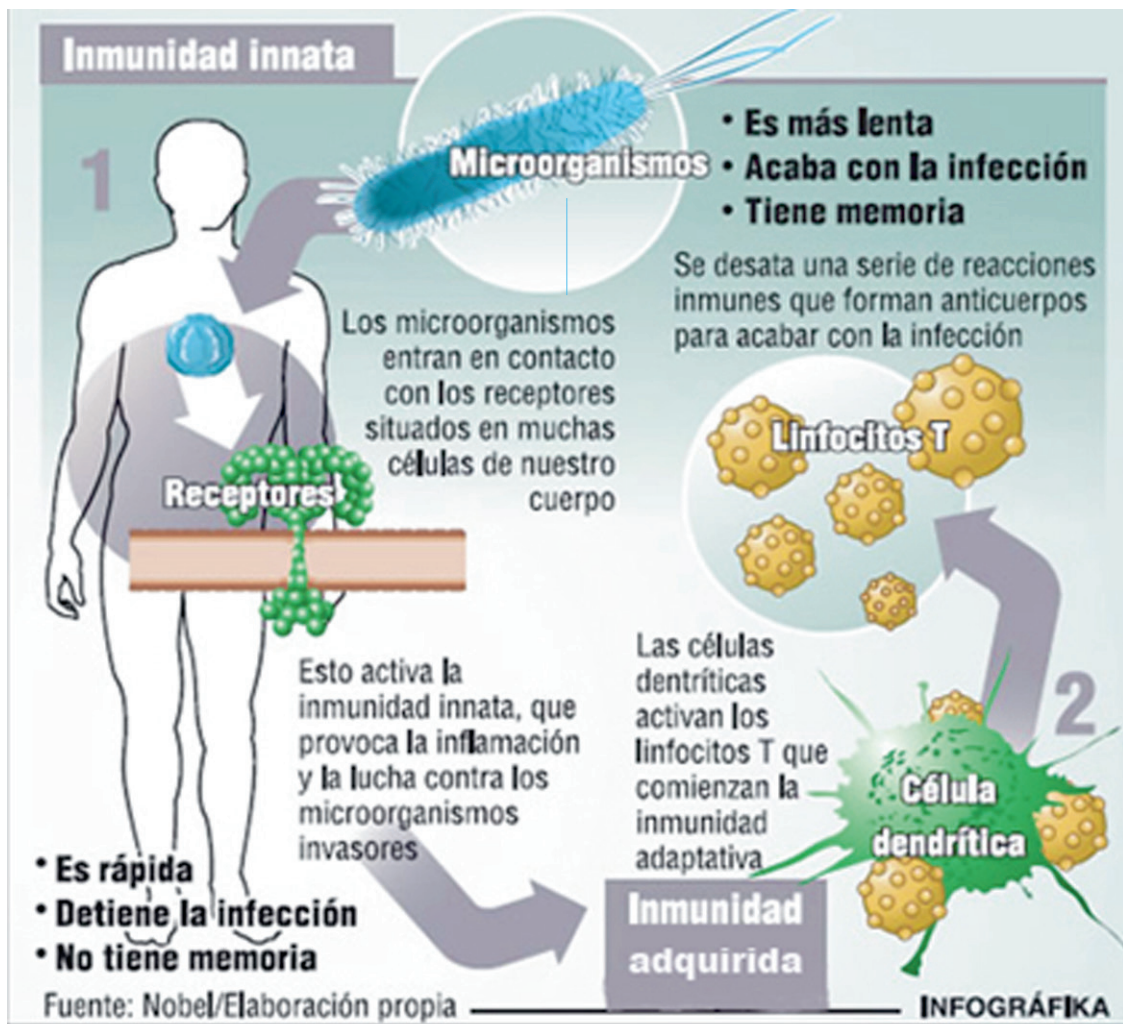


Figura 4. Las investigaciones sobre el sistema inmune se centraron en los dos pasos del mismo. Primero la inmunidad innata, que se activa para detener a los microorganismos en la primera invasión y, después, la inmunidad adaptativa, donde actúan anticuerpos de recuerdo para eliminar la infección.

BIBLIOGRAFÍA Y ENLACES

- [1] Lemaitre *et al.* Cell, 86, 973-983 (1996).
- [2] Medzhitov *et al.* Nature, 388, 394-397 (1997).
- [3] Hoffmann *et al.* Science, 284, 1313-1318 (1999).
- [4] Steinman, R.M. and Cohn, Z.A. J. Exp. Med., 137, 1142-1162 (1973).
- [5] El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2011 en Nobelprize.org:
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/

Mónica Morales Camarzana
 Grupo de Biología
 Dpto. de Física Matemática y de Fluidos