



## Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2011

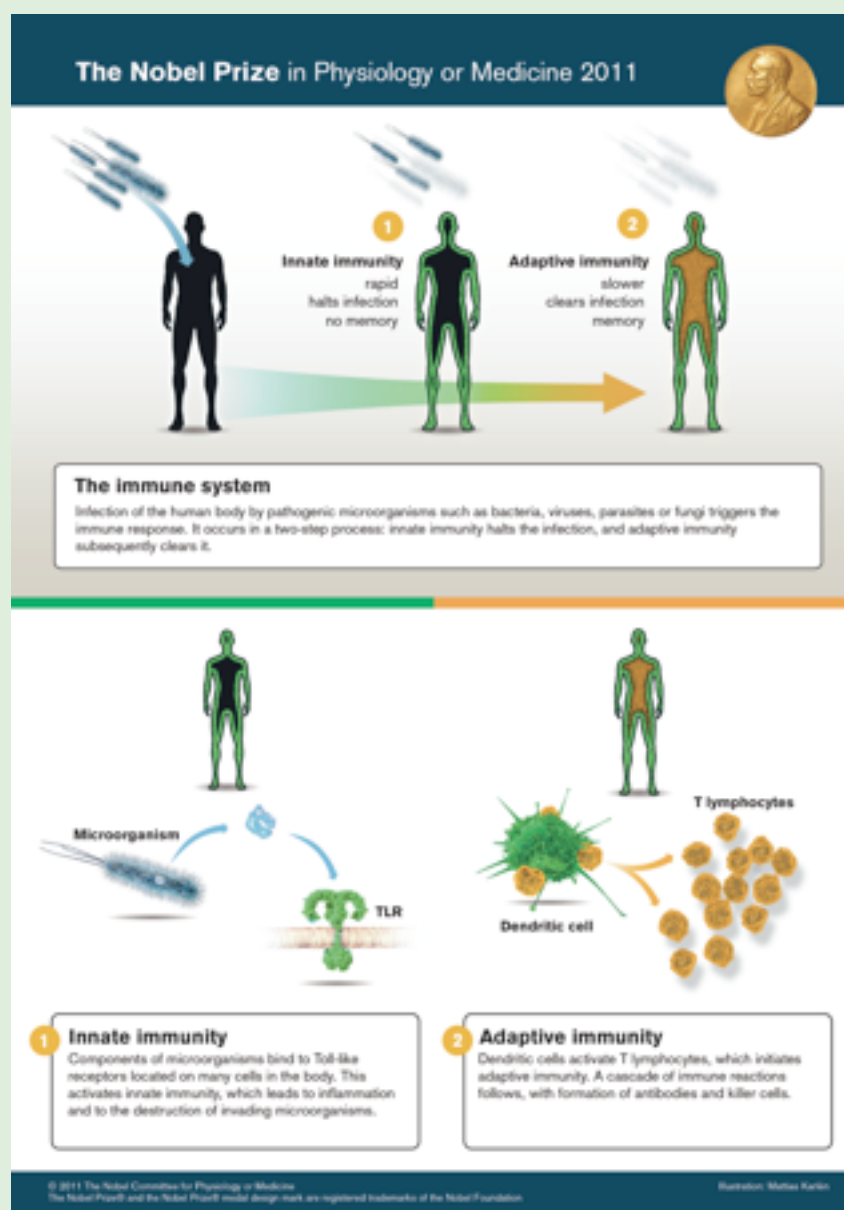
Medallas ganadas en el campo de la batalla inmune

El 3 de Octubre de 2011 Göran K. Hansson, Secretario del Comité Nobel de Fisiología y Medicina, anunciaba que Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann y Ralph M. Steinman acababan de ser galardonados con el premio homónimo por "haber revolucionado nuestra comprensión del sistema inmune a través del descubrimiento de principios claves en su activación". Así, estos tres estudiosos pasaban a engrosar la larga lista de científicos premiados por descubrimientos relacionados con el sistema inmune (Metchnikov y Erlich en 1908; Ricket en 1913; Bordet en 1919; MacFarlane Butler y Medawar en 1960; Edelman y Porter en 1972; Jerne, Kohler y Milstein en 1984 y Doherty y Zinkernagel en 1996 por nombrar algunos nombres ilustres).

Beutler y Hoffmann han sido premiados por el descubrimiento de proteínas que desarrollan funciones como receptores celulares (receptores Toll en *Drosophila* y Toll-like en mamíferos o TLRs). Dichos receptores son capaces de

reconocer diversos tipos de microorganismos patógenos y activar la inmunidad innata en el hospedador, es decir, la respuesta directa a patógenos mediada por inflamación. Un interesante aspecto de la concesión del premio a estos dos investigadores es que son un ejemplo extraordinario de la relevancia que la investigación llamada básica (o fundamental) tiene en el ámbito

de la Medicina. Saber más es siempre importante, aunque aquello que se descubra no tenga una aplicación inmediata a la actividad humana (como acaba de indicar en una entrevista el flamante Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica, Arturo Álvarez-Buylla, la investigación básica es imprescindible porque trata de "desenredar la madeja de lo que no se sabe").



Jules Hoffmann realizó sus experimentos utilizando como modelo animal a la célebre mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster* y fue en este pequeño artrópodo donde descubrió por primera vez la función de los receptores Toll: las moscas mutantes para estas proteínas morían por el ataque de múltiples agentes patógenos, incapaces de activar una respuesta inmune (1). Como nota curiosa, cabe añadir que el gen Toll había sido identificado años antes por Christiane Nüsslein-Volhard (Premio Nobel en

55

Fuente de la ilustración: Comunicado de prensa de la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska informando de la concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2010



1995 por sus estudios acerca de la regulación genética del desarrollo embrionario de *Drosophila*). Según parece fue la propia Nüsslein-Volhard quien "bautizó" al gen mientras examinaba al microscopio el fenotipo de las moscas deficientes para Toll al exclamar: *Das war ja toll!* (¡Esto es alucinante! en alemán). Toll es importante para el establecimiento de la polaridad dorso-ventral en *Drosophila* y su ausencia dorsaliza la larva durante el desarrollo, es decir, transforma estructuras ventrales en dorsales.

Apenas unos años más tarde, conocedor del descubrimiento de Hoffmann, Bruce Beutler identificó un gen de estructura similar al Toll de *Drosophila* (Toll-like) mientras estudiaba los mecanismos que regulaban el shock séptico debido al lipopolisacárido (LPS), una toxina termoestable de origen bacteriano (2). El primer receptor TLR identificado (TLR-4; ahora se conocen más de 12) resultó serlo para el LPS, lo que probaba que moscas y ratones usaban receptores similares para la activación de la respuesta inmune innata.

Al tercer premiado de este año, Ralph M. Steinman, le corresponde el mérito de haber descubierto las células dendríticas (3) y caracterizado su papel en el desarrollo de la respuesta inmunitaria adaptativa (4), que supone la activación de células T y killer mediada por dichas células dendríticas. Las células

dendríticas tienen una extraordinaria capacidad para activar células T, que a su vez son esenciales en el desarrollo de dicha inmunidad adaptativa y la aparición de una memoria inmunológica contra antígenos concretos. Los descubrimientos de Steinman acerca de las células dendríticas tardaron tiempo en ser aceptados por la comunidad científica, ya que se sabía que otros tipos celulares como los macrófagos eran capaces de mediar la activación de células T. Sin embargo, los trabajos de Steinman demostraron que las células dendríticas eran capaces de activar a nuevas células T ("ingenuas") de forma muy específica frente a antígenos específicos y que esa activación dependía directamente de la naturaleza dinámica de las células dendríticas, que maduran de forma progresiva en respuesta a citoquinas inmunes. Trabajos posteriores de Steinman y colaboradores han comprobado que las células dendríticas pueden inducir la aparición de subpoblaciones de células T con la capacidad de bloquear o reducir la inmunidad. Se considera que este último descubrimiento es esencial para comprender como se regula la respuesta inmune frente a patógenos sin afectar a las células del propio organismo.

Los trabajos de Steinman demuestran que la mayor parte de las veces, para "conocer", hay que ser capaz antes de "reconocer". El descubrimiento y descripción de las

células dendríticas por parte de Steinman se publicó en un estudio que hoy en día habría sido rechazado por la mayor parte de las revistas de alto índice de impacto por ser meramente "descriptivo" y carecer de "mecanismo", dos célebres eufemismos científicos usados como comodín en la revisión anónima de artículos científicos.

La última gran lección científica de Steinman está íntimamente relacionada con el carácter excepcional del premio que se le acaba de conceder porque, en contra de las normas de la Fundación Nobel, lo ha recibido tras su muerte: estos premios nunca se conceden a título póstumo para evitar que la desaparición del investigador favorezca la concesión del galardón. Aparentemente el comité que decidió premiar a Steinman desconocía que había muerto unos días antes, por lo que pudo reafirmarse en su decisión sin traicionar el espíritu de esa regla "nobelesca". La gran paradoja de esta historia es que Steinman nunca habría recibido este premio si no hubiese decidido aplicarse una terapia experimental basada en el uso de células dendríticas para tratar el cáncer de páncreas que padecía. Según los expertos, esta terapia habría alargado la vida de Steinman una media de tres años.

#### Bibliografía citada:

1. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 86:973-983.
2. Poltorak A, He K, Smirnova I, Liu MY, Van Fuel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. (1998). Defective LPS signaling in CH/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 282:2085-2088.
3. Steinman RM, Cohn ZA (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J Exp Med* 137:1142-1162.
4. Steinman RM, Witmer MD (1978). Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad of Sci USA* 75:5132-5136.