

PREMIO NOBEL DE FISIOLOGÍA Y MEDICINA 2011

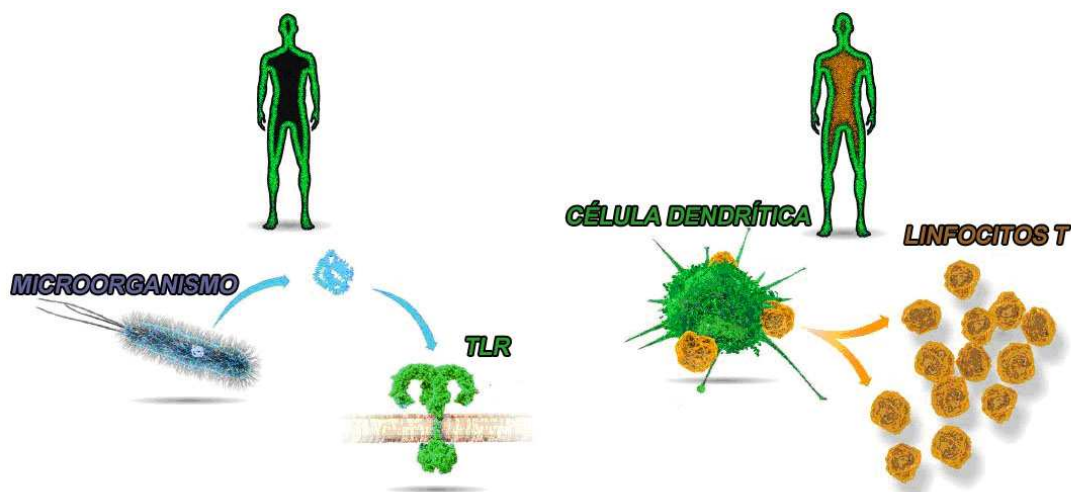
[Bruce A. Beutler](#) nació en *Chicago (Illinois)* en el año 1957. Se doctoró en la Universidad de *Chicago* en 1981, habiendo trabajado hasta ahora en la *Rockefeller University* de *New York*, y el Universidad de *Dallas (Texas)*. Durante su etapa en *Dallas*, descubrió el receptor del lipopolisacárido (LPS). Desde el año 2000 es profesor de genética e inmunología en *The Scripps Research Institute*, en *La Jolla, California*.

[Jules A. Hoffmann](#) nació en *Echternach*, Luxemburgo en el año 1941. Estudió en la Universidad de Estrasburgo (Francia), obteniendo su doctorado en el año 1969. Tras una etapa Postdoctoral en la universidad de *Marburg*, Alemania (entonces República Federal de Alemania), regresó a Estrasburgo donde dirigió un laboratorio de investigación desde 1974 hasta al año 2009. Así mismo, ha dirigido el Instituto de Biología Celular y Molecular de Estrasburgo; habiendo sido Presidente durante el bienio 2007 ↔ 2008 de la Academia Nacional Francesa de Ciencias.

[Ralph M. Steinman](#) nació en Montreal (Canadá) en el año 1943, donde estudio biología y química en la *McGill University*. Continuó sus estudios en la Universidad de *Harvard*, donde obtuvo su MD en 1968. Ha estado adscrito a la *Rockefeller University (New York)* desde el año 1970, donde ha ejercido como profesor de inmunología a partir de 1988, siendo así mismo director del Centro de Inmunología y Enfermedades Inmunes. Ha fallecido el pasado viernes, 30 de septiembre. Se plantea un problema pues nunca se entrega el Premio a título póstumo.

ARGUMENTACIÓN DEL COMITÉ NOBEL

Los laureados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2011, han revolucionado nuestra comprensión del sistema inmune, desentrañando los principios clave para su activación.



Durante años los científicos han tratado de desentrañar los controladores de la respuesta inmunitaria, mecanismo que constituye la defensa de hombres y animales frente al ataque de bacterias y otros microorganismos.

Bruce Beutler y Jules Hoffmann descubrieron el receptor proteico que puede reconocer a los microorganismos y activar la inmunidad innata, la primera etapa de la respuesta inmune.

Ralph Steinman descubrió las [células dendríticas del sistema inmunitario](#) y descifró su capacidad de regular la inmunidad adaptativa, la última etapa de la respuesta inmunitaria, durante la que los microorganismos son definitivamente eliminados del organismo.

Los tres científicos laureados han revelado cómo se activan las dos facetas (innata y adaptativa) de la respuesta inmunitaria. Sus trabajos abren nuevas vías para el desarrollo de terapias frente a enfermedades infecciosas, cáncer y patologías inflamatorias.

DOS LÍNEAS DE DEFENSA EN EL SISTEMA INMUNITARIO

El [sistema inmunitario](#) es un complejo sistema de células y moléculas que las interrelacionan, el cual nos defiende de los microorganismos que podrían alterar la integridad de nuestro cuerpo. El sistema es sofisticado, para estar a la altura de las amenazas existentes. Todos hemos aprendido desde la escuela que la defensa de nuestra integridad se organiza según el tipo de ataque; y conceptualmente distinguimos la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Solemos hacer el símil militar diciendo que la inmunidad innata sería la artillería (masivo, contundente y relativamente inespecífico), mientras la inmunidad adaptativa sería la infantería (sofisticada y bastante específica).

La inmunidad innata se asocia a la reacción inflamatoria que trata de aislar al invasor rodeándolo con distintos tipos de células y productos segregados por éstas.

La inmunidad adaptativa se halla vinculada a células específicas: células T y células B, junto con moléculas segregadas por éstas. Pero la inmunidad adaptativa contra un microorganismo invasor no termina con la eliminación del mismo. El sistema inmunitario mantiene previsoramente un conjunto de células con memoria inmunológica, capaces de entrar “en combate” de modo inmediato si se presentara otra infección por el mismo microorganismo, acelerando su eliminación e impidiendo que se presente la infección con toda su sintomatología asociada.

El sistema inmunitario es elegante en su diseño y de gran eficacia. Nuestra existencia como especie animal así lo confirma.

Existen, no obstante, algunos riesgos: bien que el umbral de activación de nuestro sistema inmunitario es demasiado bajo (esto es, la respuesta inmune se desencadena ante amenazas inocuas); o que reaccione ante moléculas endógenas, interpretando como foráneas sustancias que nos son propias. En estos casos se desencadenan [enfermedades perniciosas y de tratamiento complejo](#).

Los componentes del sistema inmunitario se han ido identificando a lo largo del siglo XX. Algunos de los hallazgos más trascendentales hicieron merecedores del Premio

Nobel de Fisiología y Medicina a sus descubridores. Así sucedió cuando se desentrañó [cómo se sintetizan los anticuerpos](#); y cuál es el mecanismo por el cual las células T reconocen a los antígenos. Sin embargo, hasta los trabajos de *Beutler*, *Hoffmann* y *Steinman*, casi nada se conocía acerca de los mecanismos de activación de la inmunidad innata; y continuaban siendo un enigma los mecanismos por los que se relacionaban las dos facetas de la inmunidad, la innata y la adaptativa (los mecanismos que coordinaban la “artillería” y la “infantería”, en el símil descrito con anterioridad).

SENSORES DE LA INMUNIDAD INNATA

Jules Hoffmann hizo su descubrimiento en el año 1996, cuando el equipo que dirigía investigaba cómo combate las infecciones la mosca de la fruta. Tuvieron acceso a moscas con mutaciones en varios genes, entre ellos el gen denominado *Toll*. Este gen está involucrado en el desarrollo embrionario, un hallazgo que motivó la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina a [Christiane Nüsslein-Volhard](#) en el año 1995. Cuando el grupo de trabajo de *Hoffmann* infectó moscas de la fruta con bacterias u hongos que carecían del gen *Toll*, fallecían rápidamente por ausencia de cualquier mecanismo de defensa efectiva ante las infecciones. Se concluye de estas investigaciones que la proteína codificada por gen *Toll* es necesaria para sensibilizar a los patógenos y desencadenar la respuesta inmunitaria.

Bruce Beutler centró sus investigaciones en la búsqueda de un receptor para un producto bacteriano, el [lipopolisacárido](#) (abreviadamente LPS), responsable del *shock* séptico, potencialmente mortal, consecutivo a una estimulación excesiva del sistema inmunitario. Ya en el año 1988, el equipo de científicos dirigido por *Bruce Beutler*, hallaron que una estirpe de ratones era resistente a los efectos del lipopolisacárido bacteriano. Estos ratones tenían una mutación semejante a la observada en el gen *Toll* de la mosca de la fruta. El gen mutante en esa estirpe de ratones codifica un receptor denominado TLR (acrónimo en inglés de [Toll Like Receptor](#)), que es similar al ya conocido receptor para el lipopolisacárido bacteriano. Cuando se activan estos receptores se desencadena un proceso inflamatorio. Y si la activación es desproporcionada en intensidad, se desarrolla un *shock* séptico. Estos descubrimientos muestran que los mamíferos y las moscas de la fruta compartimos moléculas similares para activar la inmunidad innata frente a microorganismos patógenos. Así pues, se ha desentrañado la interacción que desencadena la inmunidad innata.

Los trabajos de *Hoffmann* y *Beutler* dieron lugar a numerosos proyectos de investigación sobre la inmunidad innata. A partir de estos trabajos se han identificado más de diez TLRs (*Toll Like Receptors*), tanto en humanos como en ratones. Cada subtipo de receptor TLR reconoce alguna(s) molécula(s) presentes en (o segregadas por) microorganismos. Algunas personas con determinadas mutaciones en los genes que codifican la síntesis de estos receptores pueden ser más susceptibles a las infecciones, al tener mermada su inmunidad innata; pero otras mutaciones se asocian con respuestas inmunitarias innatas exageradas, pudiendo desarrollar enfermedades autoinmunes u otras enfermedades inflamatorias crónicas.

UN TIPO CELULAR QUE CONTROLA LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Ralph Steinman descubrió en el año 1973 un nuevo tipo celular denominado [célula dendrítica](#). Un estudio pormenorizado le llevó a preguntarse si estas células dendríticas serían capaces de activar a las [células T](#), una estirpe celular con una función trascendente en la inmunidad adaptativa, incluyendo su capacidad de desarrollar

“memoria inmunológica” frente a determinadas moléculas (antígenos) asociadas con los patógenos. En verdad, las células T reaccionaban frente a tales moléculas cuando en el escenario biológico se hallaban presentes células dendríticas. Así pues, de los trabajos del equipo dirigido por *Ralph Steinman* se concluye que las células dendríticas tienen la capacidad de activar a las células T.

Los trabajos dirigidos por *Ralph Steinman* fueron más allá, indagando cómo el sistema inmunitario decide si las células dendríticas han de activar a las células T frente a determinadas sustancias. Esto es primordial importancia para evitar reaccionar contra moléculas que forman parte del propio organismo.

Bibliografía:

Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: [Mutations in Tlr4 gene. Science 1998; 282: 2085-2088.](#)

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: 973-983.](#)

Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. [J Exp Med 1973; 137:1142-1162.](#)

Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. [Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 5132-5136.](#)

Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. [J Exp Med 1985; 161: 526-546.](#)

Zaragoza, 4 de octubre de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza