



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Editorial

Inmunología y los Premios Nobel 2011

Immunology and the 2011 Nobel Prizes

Manel Juan*

Servei d'Immunologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

Aunque los comentarios editoriales de nuestra revista *Inmunología* se refieren a elementos importantes para la misma publicación, sus socios y la SEI, existen sucesos y noticias que de manera indirecta inciden en ambas y por extensión en todos los que nos dedicamos a la Inmunología. Entre ellos sin duda, destaca la concesión de premios Nobel de Medicina y Fisiología cuando recaen en investigadores que centraron en la Inmunología sus trabajos galardonados.

Más allá de la indiscutible (y efímera) repercusión mediática que supone para nuestra disciplina, la concesión de estos premios implica un reconocimiento explícito del impacto de nuestra ciencia en el global del conocimiento científico biomédico. Indudablemente, todos los que trabajamos y amamos la Inmunología debemos sentir, aunque sea solo un poco, orgullo y la más sana de las alegrías; por ello es justo y necesario rendir un claro, aunque breve, tributo y reconocimiento a los que con su trabajo dan esta especial y general relevancia a nuestra disciplina, como es el caso de los ya más de 25 galardonados con la distinción Nobel por trabajos principalmente relacionados con la Inmunología (tabla 1).

El pasado 14 de noviembre de 2011 se hizo público que los premios Nobel de Medicina y Fisiología este año se concedían a 3 investigadores en reconocimiento a sus descubrimientos de 2 aspectos fundamentales de la Inmunología: los TLR (siendo premiados el luxemburgués Jules A. Hoffmann [que ha desarrollado su trabajo en Francia] y el estadounidense Bruce A. Beutler [que llevó a término sus principales trabajos en La Jolla y ahora trabaja en Dallas]) y las células dendríticas (reconocimiento al canadiense Ralph M. Steinman, que desarrolló su trabajo en la Universidad de Nueva York)¹. Explicar en detalle la importancia de las aportaciones de cada uno de

estos investigadores excedería sin duda las limitaciones físicas de esta editorial, por lo que simplemente intentaré en un párrafo para cada uno de los premiados, comentar solo el concepto que subyace en las aportaciones de los 3 investigadores.

Los trabajos del equipo del Dr. Hoffmann se realizaron en *Drosophila*, un modelo de fácil acceso donde, a partir de la descripción de péptidos microbicidas, se llegó a describir cómo el receptor Toll, inicialmente descrito como importante en la polarización dorsoventral embrionaria de la mosca, desempeñaba un papel central en la protección inmunitaria del insecto frente a la infección fúngica. De hecho, su descubridora, Christiane Nüsslein-Volhard, bautizó a los receptores "Toll", en el sentido de «extraño», «sorprendente» al explicar un desarrollo embrionario poco frecuente, aunque el concepto de «peaje» que se infiere de usar el término en inglés también aporta una útil asociación de conceptos tanto a nivel embrológico como inmunológico. El principal descubrimiento del grupo de Hoffman² demuestra que en moscas adultas, el dominio extracelular de Toll reconoce una señal extracelular de un ligando (*spätzle*) derivado de microorganismos, mientras que intracelularmente induce - a través de la activación de NFκB - la inducción del gen de la drosomicina (un potente polipéptido antifúngico). Estos trabajos que completan con otros del mismo equipo los conocimientos que tenemos sobre las vías de defensa antimicrobiana innata de la mosca, situaron a estos receptores en la primera línea de la capacidad de reconocimiento y señalización proinflamatoria, que abrieron el camino para definir las bases moleculares del reconocimiento de patrones moleculares de peligro que son un aspecto fundamental de la Inmunidad Innata.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjuan@clinic.ub.es

Tabla 1 – Premios Nobel de Medicina y Fisiología relacionados con la Inmunología

Fecha premio	Premiado	Concepto
1901	Emile von Behring (1854 - 1917)	Suero anti-difteria
1908	Ilya Ilyich Metchnikoff (1845-1916)	Inmunidad (fagocitos)
1908	Paul Ehrlich (1854 -1915)	Inmunidad (conceptos/humoral, ...)
1913	Charles R. Richet (1850 – 1935)	Anafilaxia
1919	Jules Bordet (1870-1961)	Complemento en Inmunidad
1930	Karl Landsteiner (1868 - 1943).	Grupos sanguíneos
1951	Max Theiler (1899 – 1972).	Vacuna de la fiebre amarilla
1957	Daniel Bovet (1907 - 1992),	Tratamiento de la alergia con anti-H1
1960	Peter Brian Medawar (1915-1987)	Tolerancia adquirida en trasplante
1960	Frank Macfarlane Burnet (1899-1985)	Tolerancia/teoría selección clonal
1972	Gerald M. Edelman (1929 - ...)	Estructura de las inmunoglobulinas
1972	Rodney R. Porter (1917-1985)	Inmunoglobulinas y cromatografía, afinidad
1977	Rosalyn Yalow (1921-2011)	Inmunoensayos: RIA
1980	George D. Snell (1903-1996)	MHC ratón
1980	Jean Dausset (1916 – 2009)	MHC humanos
1980	Baruj Benacerraf (1920 - 2011)	MHC, respuesta inmune y alorreconocimiento
1984	Niels K. Jerne (1911 – 1994)	Control y regulación de la inmunidad
1984	George J.F. Köhler (1946 – 1995)	Anticuerpos monoclonales
1984	César Milstein (1927 - 2002)	Anticuerpos monoclonales
1987	Susumu Tonegawa (1938 - ...)	Diversidad de las inmunoglobulinas
1990	Joseph E. Murray (1919 - ...)	Trasplante renal
1990	E. Donnall Thomas (1920 - ...)	Trasplante de médula ósea
1996	Rolf M. Zinkernagel (1944 - ...).	Restricción antigénica por MHC para TcR
1996	Peter C. Doherty (1940 - ...).	Restricción antigénica por MHC para TcR
2008	Harald zur Hausen (1936, ...)	Descripción del VPH y la vacuna anti-cáncer de cérvix
2008	Françoise Barré-Sinoussi (1947- ...)	Descripción del VIH
2008	Luc Montagnier (1932- ...)	Descripción del VIH
2011	Jules A. Hoffmann (1941 - ...)	Toll en <i>Drosophila</i> como inmunidad innata
2011	Bruce A. Beutler (1957 - ...).	TLR en ratón en inmunidad innata
2011	Ralph M. Steinman 1953 - 2011).	Células dendríticas

En negrilla los relacionados con inmunidad innata.

Por su parte, las vicisitudes científicas del Dr. Beutler se inician con la demostración de que la caquectina que se inducía por el LPS (principal molécula responsable del shock séptico por bacterias gramnegativas, conocida por ello también como endotoxina) era el TNFalfa, aunque de nuevo el reconocimiento científico de este premio Nobel llega de la mano de la demostración de que la señal responsable de los efectos del LPS proviene de un receptor de membrana similar a la molécula Toll, el TLR-4. El arduo trabajo de clonaje posicional usando las cepas de ratón resistentes y susceptibles a endotoxina³, llevó a su equipo a demostrar que TLR4 reconocía LPS y que su señalización incluso regula su expresión. En el fondo, estos trabajos son complementarios a la descripción que un año antes Charles A Janeway, Paula Preston-Hurlburt y Ruslan Medzhitov⁴ hicieron, describiendo que TLR4 era coestimulador fundamental para el inicio de una inmunidad adaptativa eficaz. Posiblemente el fallecimiento del Dr. Janeway en 2003 ha limitado que no fuesen considerados estos fundamentales trabajos en el reconocimiento que hace la Academia Nobel.

A su vez, el trabajo de muchos años de Janeway está en la base de la relación para conceder simultáneamente a los 2 premiados anteriores junto con el Dr. Steinman. De hecho, la principal contribución de Steinman y sus colaboradores se centra en la descripción de las células dendríticas y aunque tiene como trabajo principal la aportación más antigua de

las 3 galardonadas⁵, pues ya en 1973 describe las principales características de estas «células puente entre la inmunidad innata y la adaptativa», la importancia (e incluso la existencia) de estas células ahora reconocidas como fundamentales en la generación de la inmunidad, fue durante más de una década un tema controvertido por muchos inmunólogos. La insistencia durante más de 35 años de Steinman, sus trabajos y los de otros son los que justifican el importante papel de las células dendríticas como inductoras o moduladoras de la respuesta inmunitaria y todas las potenciales aplicaciones terapéuticas que estas tienen (antitumorales, reguladoras de la autoinmunidad...). A diferencia del «olvido sueco» de las aportaciones de Janeway (condicionado por la norma de que los premios solo pueden otorgarse a investigadores vivos), afortunadamente con Steinman pudo sortearse esta limitación dado que la concesión por la comisión evaluadora de los Nobel se hizo antes de su muerte. Esta inusual situación propició que el Dr. Michel C. Nussenzweig, discípulo de Steinman, diese la conferencia de los Nobel en nombre del mismo y que su esposa recogiese el premio. ¡Qué lástima que su cáncer de páncreas diagnosticado en 2007 y tratado con varias vacunas basadas en el uso de las células dendríticas que él mismo descubrió (una opción experimental que sin duda le alargó la vida más de lo habitual en casos como el suyo) no le diese un mes más de supervivencia para que él mismo pudiese recoger el merecidísimo premio

y reconocimiento de la academia sueca y con ella del mundo entero!

Sin duda, los premios Nobel de Medicina y Fisiología de 2011 serán recordados por los inmunólogos como una justa restitución de la importancia de la inmunidad innata en la respuesta inmunitaria, puesto que como ya se ha dicho al inicio de este editorial, si bien la Inmunología ha sido valorada con más de 25 premios, prácticamente desde el premio de Ilya Ilyich Mechnikov en 1908 (104 años atrás) o el de Jules Bordet en 1919 (hace 93 años), la inmunidad innata parecía no recibir el reconocimiento que sin duda se merece, por la indudable importancia real en la inmunidad como fenómeno global de protección. Debemos pues felicitarnos, a la vez que agradecemos a Hoffmann, Beutler y Steiman y a la Fundación Nobel que con este premio en el año 2011 hacen público y notorio el lugar preeminente que tiene y se merece tener la inmunidad innata y por extensión la Inmunología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Web oficial de los premios Nobel (página directa de los laureados con el premio de Medicina y Fisiología en el 2011). Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/.
2. 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.
3. 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.
4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997 24;388:394-7.
5. 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.