

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Premio Nobel Medicina 2011 o cómo se activa el sistema inmunitario

José Manuel Zubeldia  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERER

#### Biografía

José Manuel Zubeldia (Bilbao, 1960), Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad del País Vasco (1983) y Especialista en Alergología e Inmunología Clínica (Fundación Jiménez Díaz, 1998). Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid (1989) y Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid. Formación postdoctoral en el Departamento de Investigación de Asma e Inflamación de Farmacia (Uppsala, 1993) y Profesor Invitado en la Facultad de Medicina de la Universidad de California San Diego (La Jolla, 1999-2000). Sus investigaciones se han centrado en el desarrollo de modelos animales de enfermedades alérgicas y en el uso de nuevos adyuvantes de origen bacteriano para el tratamiento del asma bronquial alérgico. Autor de 15 capítulos en libros de la especialidad, y de más de 86 artículos originales y revisiones en revistas nacionales e internacionales. Actualmente, es Jefe del Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y Editor Asociado del *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology*.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:  
[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

*El Premio Nobel de Medicina 2011 ha sido repartido. Se ha concedido la mitad a Bruce A. Beutler y a Jules A. Hoffmann, por sus descubrimientos sobre la activación del sistema inmunitario innato, y la otra mitad a Ralph M. Steinman, por su descubrimiento de las células dendríticas y su papel en el sistema inmunitario adaptativo.*

#### Summary

*The Nobel Prize in Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann "for their discoveries concerning the activation of innate immunity" and the other half to Ralph M. Steinman "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity".*

Este año 2011, la Academia Sueca ha laureado a tres investigadores, cuyos trabajos son complementarios y han contribuido a sentar las bases del conocimiento sobre cómo se inicia la respuesta inmunológica frente a las bacterias y otros microorganismos.

El Premio Nobel de Medicina 2011 ha sido otorgado en dos partes. Una para Jules A. Hoffmann (1941, Luxemburgo) y Bruce A. Beutler (1957, EE.UU.), por sus descubrimientos sobre la activación de la inmunidad innata. La otra, para el Dr. Ralph M. Steinman (1943, Canadá), por su descubrimiento de las células dendríticas y su función en la inmunidad adaptativa de los mamíferos.



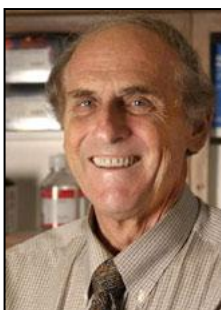
Jules A. Hoffman. Photo: CNRS Photo Library/Pascal Disdier



Bruce A. Beutler. Photo: The Scripps Research Institute

El sistema inmunitario es un conjunto de órganos (bazo, timo), tejidos (médula ósea, amígdalas, ganglios linfáticos), células (glóbulos blancos) y productos derivados de estas células (anticuerpos y citocinas) que se encuentra distribuido por todo el organismo. Tiene como misión proteger al individuo, para lo cual efectúa dos procesos esenciales: el reconocimiento y la defensa. Se encarga de distinguir, permanentemente, aquello que es propio y forma parte del organismo de lo que es extraño a él y, potencialmente, perjudicial. Además, es un complejo sistema defensivo

frente a agresiones y ataques, tanto del exterior (bacterias, virus, hongos, protozoos, helmintos...) como del interior (células degeneradas o tumorales). Es, por tanto, un sistema de cuyo funcionamiento e integridad depende la supervivencia. Hoffman y Beutler descubrieron unos receptores en las células capaces de reconocer los patógenos y activar la respuesta defensiva del organismo. En 1996, Jules Hoffmann descubrió que la mutación en un gen la mosca del vinagre, denominado Toll, impedía que pudieran luchar contra las infecciones. Dos años después, Bruce Beutler describió que la proteína codificada por ese gen Toll, y que actuaba como un receptor (que denominó Toll-like receptor o TLR), era la responsable de reconocer ciertos productos bacterianos (como, por ejemplo, lipopolisacáridos o LPS) y que este acoplamiento de los TLR con los LPS era la señal desencadenante de la estimulación de algunos tipos celulares del sistema inmune, como células dendríticas, neutrófilos y macrófagos, y de la activación de la respuesta defensiva de estas células frente a la infección. Por lo tanto, ambos contribuyeron al descubrimiento de que los receptores Toll son una familia de proteínas capaces de reconocer diversos productos microbianos como LPS, flagelina, ssRNA, zimosán o CpG, y que sin ellos el cuerpo es vulnerable frente a un gran número de infecciones. Estas investigaciones pioneras han llevado en la actualidad a haberse identificado ya más de una docena de TLRs, tanto en humanos como en ratones.



**Ralph M. Steinman. Photo: Rockefeller University Press**

Ralph Steinman describió en 1973 una nueva estirpe celular, con ramificaciones en su citoplasma: las denominadas células dendríticas. Su función es hacer de intermediarias entre la presencia de un antígeno (son las principales células presentadoras de antígenos) y la activación de los linfocitos. Estas células están presentes en los epitelios y en las membranas mucosas de la nariz, los pulmones y los intestinos, donde contactan rápidamente con los patógenos invasores, los fagocitan y procesan, exponiendo en su superficie celular algunos antígenos del microorganismo invasor. A continuación, las células dendríticas activadas migran a los tejidos linfoides secundarios, donde presentan los antígenos a los linfocitos T específicos, que se activan y proliferan, para iniciar la respuesta inmunitaria celular específica eficaz contra el agresor. Desde un punto de vista didáctico e integrador, se pueden resumir estos trabajos diciendo que Hoffman y Beutler han descrito nuevos receptores celulares responsables de la respuesta inmunológica innata que constituye la primera línea de defensa de nuestro organismo. Por otro lado, Steinman, describió las células dendríticas, que precisamente a través de los TLRs, son capaces de reconocer patógenos que fagocitan y destruyen, como parte de la respuesta innata, para posteriormente, activar en periferia respuestas inmunitarias específicas (inmunidad adaptativa o adquirida). Estas investigaciones también ofrecen un soporte científico a la hipótesis higienista o Teoría de la Higiene, elaborada en base a estudios epidemiológicos y experimentales. Esta teoría postula que “el estímulo del sistema inmune innato por determinados productos bacterianos (endotoxinas, LPS, ADN), virus o parásitos durante la primera infancia pudiera prevenir el desarrollo de enfermedades del sistema inmunitario, como por ejemplo, las alérgicas”. Por el contrario, el estilo de vida occidental,

donde existen en la infancia, programas de vacunación y se tratan precozmente las infecciones con antibióticos, ocasionaría una disminución de las enfermedades infecciosas en los primeros años de vida y una alteración en el desarrollo de la respuesta inmunitaria innata. Las investigaciones de estos tres científicos han sido fundamentales en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y alérgicas. Así, el desarrollo de nuevos adyuvantes de origen bacteriano que utilizan la activación de los TLRs unidos a antígenos determinados (proteínas virales, pólenes, etc.) se contempla como una de las vías más esperanzadoras para la lucha contra este tipo de enfermedades.

#### Referencias

1. Premio Nobel de Medicina 2011: Página Oficial. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2011/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/)
2. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in drosophila adults. Lemaître B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. Cell 86: 973-983, 1996.
3. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in *Tlr4* gene. 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.. Science 282: 2085-2088, 1998.
4. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. Steinman RM, Cohn ZA, J. Exp. Med. 137: 1142-1162, 1973
5. Immunostimulatory DNA-based therapeutics for experimental and clinical allergy. A. A. Horner, K. Takabaysahi, J. M. Zubeldia, E. Raz. Allergy 2002: Volume: 57 (Suppl. 72): 24-29. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.57.s72.12.x/pdf>