

Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2011

Kahn, AM -Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Privado SA - CMC

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2011 fue otorgado a los investigadores Ralph Steinman, Jules Hoffmann y Bruce Beutler por sus trabajos que permitieron identificar los mecanismos de activación del sistema inmune.

Ralph Steinman (Rockefeller University, New York), investigador canadiense, buscaba identificar las células responsables de la activación los linfocitos T. En la década del 70, descubre la existencia de ciertas células, a las que denominó dendríticas, indispensables en el proceso denominado presentación antigénica, a través del cual los linfocitos T son activados y pueden reconocer antígenos. Su nombre deriva del griego "dendron" que quiere decir "árbol ramificado", el cual describe su apariencia microscópica. Estas células que se encuentran en todos los órganos y tejidos, reconocen antígenos, maduran y migran a los ganglios linfáticos donde se encuentran con los linfocitos T a los que activan.

Jules Hoffmann (Estrasburgo, Francia), investigador luxemburgués, junto a Bruce Beutler (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas), investigador norteamericano, fueron galardonados con la otra mitad de este premio. Desde mediados de los años 80, comenzó a investigarse la fisiología del sistema de defensas en organismos que no tenían inmunidad adquirida como es la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*).

Hoffmann y colaboradores demostraron que un gen denominado Toll, resultaba fundamental en el sistema de defensa de la *Drosophila*. Este gen había sido descrito en primer lugar como esencial en la embriogénesis de este insecto. Y luego se identificó que mutaciones en el gen Toll predisponían a la *Drosophila* a infecciones letales por el hongo *Aspergillus fumigatus*.

Beutler y su grupo, utilizaron un modelo de ratón en la búsqueda de genes que se activaban luego de la infección por lipopolisacáridos (LPS), molécula causante del shock séptico. Identificaron en un modelo resistente al LPS, un gen tipo Toll con una mutación y mediante secuenciación de ADN encontraron homología con el gen Toll de la *Drosophila*. En resumen, el producto del gen homólogo al que participaba en la inmunidad innata en la mosca de la fruta fue identificado por Beutler en un modelo animal como responsable del reconocimiento del lipopolisacárido causante del shock séptico.

De esta forma, los trabajos de Beutler y Hoffmann permitieron la identificación de un sistema que actúa como sensor de microorganismos, compartido por insectos y mamíferos y que activan el sistema innato de defensas. Estos receptores, llamados tipo Toll, forman parte de lo que Janeway había denominado "receptores de reconocimiento molecular". En la actualidad, se han identificado 10 receptores tipo Toll en humanos. Estos receptores se encuentran presentes en las células dendríticas descubiertas por Steinman, y el tipo de señal dependiente de estos determinaran las funciones ejercidas por dichas células que posteriormente activarán a linfocitos T. Se explica, de esta manera la estrecha interrelación fisiológica que existe entre la llamada inmunidad innata y la adquirida. Innumerables son y serán las aplicaciones de estos descubrimientos, entre ellos desarrollar nuevas terapéuticas contra neoplasias, infecciones y enfermedades inflamatorias.

Este premio se enluteció con el fallecimiento del Dr. Steinman 3 días antes de su anuncio.