

De lo innato y lo adaptativo: premio Nobel de Medicina y Fisiología 2011

John Mario González¹

La Real Academia de la Lengua Española define la palabra "innato" como algo connatural o propio a la naturaleza del ser viviente. A pesar de que los dos tipos de la respuesta inmunitaria se empezaron a configurar desde el principio el siglo XX, la inmunidad innata por muchos años parecía estar allí solamente acompañando la descripción y los avances de la inmunidad específica o adaptativa.

El primer premio Nobel de Medicina de 1901 fue otorgado a Emil Adolf von Behring por sus estudios del suero inmune como tratamiento contra la difteria, trabajo que puso en contexto la funcionalidad de los anticuerpos. La inmunidad innata se impulsó gracias a los trabajos del zoólogo ruso Ilya Mechnikov, quien compartió con Paul Ehrlich el premio Nobel de Medicina de 1908; al primero le fue otorgado por sus estudios sobre la fagocitosis.

La verdadera dimensión de la inmunidad innata, más allá de la rígida definición de ser una respuesta estereotipo y sin especificidad de antígeno, se fue delimitando en las últimas cuatro décadas con base en la investigación básica que abarcó los modelos de infecciones e inmunidad en insectos y ratones. En 1985, Bruce A. Beutler del *Scripps Research Institute* en California, en sus trabajos sobre endotoxemia en modelos animales, describió y caracterizó la caquexina, posteriormente denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Esta citocina es clave en los procesos de la respuesta inflamatoria de las células innatas (macrófagos) durante los procesos

infecciosos, como los producidos por las bacterias Gram negativas⁽¹⁾.

Por otro lado, el belga Jules A. Hoffmann, estudiando la inmunidad en insectos mediada por péptidos antimicrobianos durante las infecciones, en 1992 caracterizó en *Drosophila* los genes que participan en dicha respuesta contra bacterias. Estos genes y sus productos tenían gran similitud con los genes que codifican las proteínas de la respuesta de la fase aguda, dependientes del factor nuclear NF-kappa B en los mamíferos⁽²⁾, factor nuclear ligado a la inducción de citocinas proinflamatorias, como el TNF α . Dicha vía de señalización para la producción de los péptidos antimicrobianos involucra la participación de la molécula Toll que, también, participa en el desarrollo embriológico de *Drosophila*⁽³⁾.

En 1997, en el laboratorio de Charles Janeway, se clonó en humanos un gen homólogo al que codifica la proteína Toll de *Drosophila*. Dicho receptor se denominó receptor de tipo Toll 4, o TLR-4; su expresión y activación en las células llevaba a la producción de citocinas asociadas a la vía del factor NF-kappa B⁽⁴⁾. Emergieron, entonces, los TLR como un grupo de receptores capaces de reconocer patrones moleculares expresados en los microorganismos. La primera función de un TLR fue descrita inicialmente por Beutler, *et al*, en ratones con un defecto en la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la inyección de lipopolisacáridos. Una mutación del gen del TLR-4 que afectaba la función de dicho receptor, hace a los ratones resistentes a la endotoxemia⁽⁵⁾.

La inmunidad adaptativa no se quedó relegada y fue motivo de la mitad del Premio Nobel en 2011.

1 Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia. Dirección electrónica: johgonza@uniandes.edu.co

Desde 1973, el canadiense Ralph M. Steinman de *Rockefeller University* estudió la interacción entre los antígenos solubles (peroxidasa de rábano) y los macrófagos de múridos. En estos experimentos *in vitro*, Steinman y Cohn observaron la presencia de unas células esplénicas heterogéneas, adherentes y con abundantes prolongaciones citoplásmicas a las que bautizaron como "células dendríticas" ⁽⁶⁾. Esta descripción inicial fue seguida de una extensa producción científica encaminada a determinar los marcadores celulares, la clasificación, el origen y la función de las, hoy en día, consideradas las células presentadoras de antígenos por excelencia.

Ambos descubrimientos, los TLR y las células dendríticas, han permitido examinar en profundidad la interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa, caracterizar nuevas inmunodeficiencias en los humanos, buscar nuevos adyuvantes basados en agonistas de TLR y el desarrollo de nuevas vacunas antitumorales mediante la transferencia de células dendríticas autólogas cargadas con antígenos tumorales.

Este fue un premio entregado a tres investigadores -, póstumo, a uno de ellos- con trabajos en ciencias básicas e inmunología, que demuestran la importancia y relevancia de este tipo de investigación como fundamento para la comprensión de los procesos de salud y enfermedad y el desarrollo de futuros tratamientos.

Referencias

1. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, *et al.* Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature*. 1985;316:552-4.
2. Reichhart JM, Meister M, Dimarcq JL, Zachary D, Hoffmann D, Ruiz C, *et al.* Insect immunity: Developmental and inducible activity of the *Drosophila* dipterin promoter. *EMBO J*. 1992;11:1469-77.
3. Lemaître B, Meister M, Govind S, Georgel P, Steward R, Reichhart JM, *et al.* Functional analysis and regulation of nuclear import of dorsal during the immune response in *Drosophila*. *EMBO J*. 1995;14:536-45.
4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388:394-7.
5. 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.
6. 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.