

ELS PREMIS NOBEL DE FISIOLOGIA O DE MEDICINA 2011

Odette Viñas i Gomis¹

Manel Juan²

Especialista Sènior, Àrea d'Autoimmunitat del Servei d'Immunologia, CDB. Hospital Clínic de Barcelona.¹

Cap de Secció d'Immunopatologia. Àrea d'Immunodeficiències del Servei d'Immunologia. Hospital Clínic de Barcelona.²

EL PREMI NOBEL 2011 GUARDONA LA RECERCA EN IMMUNITAT INNATA I ACTIVACIÓ DEL SISTEMA IMMUNITARI.

Aquest any 2011 el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina ha estat concedit als Drs. Bruce A. Beutler i Jules A. Hoffmann pels seus estudis sobre l'activació de la immunitat innata mitjançada pels receptors *Toll* en insectes i els TLRs (*Toll-like Receptors*) en mamífers, respectivament, i al Dr. Ralph M. Steinman pel descobriment de les cèl·lules dendrítiques (CDs), un subtipus cel·lular que vincula la immunitat innata i la immunitat adaptativa, i de com aquestes cèl·lules intervenen en l'activació de la resposta immunitària adaptativa.

SISTEMA IMMUNITARI

La immunitat té per funció la de protegir els individus tant dels organismes potencialment patògens (microorganismes), com de altres tipus d'elements invasors externs (o no propis), o elements potencialment nocius que apareixen de manera inesperada com ara les cèl·lules tumorals. D'aquesta protecció (immunitat) se n'encarrega el sistema immunitari: Hi intervenen teixits, cèl·lules i molècules dispersades per tot l'organisme, i conceptualment es divideix en immunitat innata (o natural) i immunitat adaptativa (o adquirida). La immunitat innata inclou els elements i els mecanismes més ancestrals des del punt de vista de l'evolució, que combaten els patògens amb mètodes molt bàsics, com ara englobant-los a l'interior cel·lular i digerint-los. Això és el que fan els fagòcits, com els macròfags que són un tipus de leucòcits. La immunitat adaptativa apareix evolutivament més tard, i adquireix, en el curs de la vida de cada individu, la capacitat de respondre específicament i generant també "memòria" (resposta més ràpida i més eficient) per a cadascun dels patògens o antígens amb els que ha estat en contacte prèviament.

IMMUNITAT ADAPTATIVA I IMMUNITAT INNATA

De fet, a diferència de la immunitat innata, els elements de la immunitat adaptativa "s'adapten" a les peculiaritats dels agents nocius i en recorden les característiques.

La immunitat adaptativa fonamenta la seva capacitat de defensa (i de memòria) en una gran diversitat en l'especificitat dels receptors responsables del reconeixement antigènic, que produeixen i/o expressen a la seva superfície cadascun dels limfòcits d'un individu, i que anomenem receptors específics d'antigen. Cadascun dels limfòcits expressa una sola variant d'aquest tipus de receptors i, per tant, tots els receptors d'un limfòcit són idèntics i reconeixen

l'antigen corresponent de forma idèntica. El receptor específic d'antigen dels limfòcits B s'anomena "B cell receptor" o BCR, i quan és produït i secretat en forma soluble, correspon als anticossos o immunoglobulines del sèrum, i el dels limfòcits T l'anomenem TCR (de T cell receptor en anglès). Quan s'activa una resposta immunitària en front d'un agent invasor determinat, només s'activen, es multipliquen i es diferencien els limfòcits T i/o B amb els receptors específics en front aquest agent invasor. En el curs de la resposta immunitària adaptativa, a més a més, s'activaran els mecanismes necessaris per a garantir que sobreviuen limfòcits amb la mateixa especificitat (limfòcits T i B memòria). Així, en cas d'una segona invasió, aquests limfòcits memòria garantiràn una major rapidesa i eficàcia de la nova resposta. Aquesta capacitat de record i de millor resposta adaptativa "secundària" fonamenten l'eficàcia de les vacunes tradicionals.

A diferència de la immunitat adaptativa, la immunitat innata, tot i que també disposa de receptors, com ara els *Toll-like Receptors* (TLRs), altament específics per a determinats microorganismes o productes metabòlics com el DNA extracel·lular, es defineix perquè totes les cèl·lules d'un organisme expressen aquests receptors molt similars entre diferents individus de la mateixa espècie (o fins i tot entre espècies diferents); a més una sola cèl·lula (per exemple un macròfag) n'expressa més d'un tipus. Però, a diferència de la immunitat adaptativa, una "primera" resposta innata no condiciona ni millora una "segona" resposta. Això fa que, tot i que la immunitat innata d'un individu s'encarrega de la tasca de defensa més àmplia i de primera línia d'un individu, cada cop que aquest individu pateixi la mateixa invasió, la resposta de la immunitat innata serà bastant similar a l'anterior.

PREMIS NOBEL I RECERCA EN IMMUNOLOGIA

La recerca en immunologia ha estat bastant sovint l'objectiu dels Premis Nobel, i hores d'ara ha motivat l'entrega del guardó a 25 científics. Però aquesta és la 3^a vegada que el Premi Nobel es concedeix a descobriments de l'àmbit de la immunitat innata.

Les altres 2 ocasions són el Premi Nobel del 1908 a Elie Metchnikoff per la descoberta de la fagocitosi, responsable de la primera línia de defensa, i el del 1919, ja fa gairebé un segle, a Jules Bordet pels seus treballs sobre el complement. Des d'aleshores la resta de premis es centraren a la "més vistosa" immunitat adaptativa.

Respecte al Premi Nobel 2011 val a dir que, si algú més podria compartir el mèrit d'haver ressituat la importància de la immunitat innata, seria el professor Charles A. Janeway que als anys 80s,

quan gairebé tota la investigació en immunologia es centrava en l'especificitat del reconeixement de la resposta adaptativa, va postular l'existència d'un sistema de reconeixement de components microbians ("pattern recognition receptors"), ben abans que se'n sabés res de la seva naturalesa molecular, diferent dels TCR o BCR. Aquests coneixements van afavorir l'establiment de les bases experimentals i conceptuals que han abocat a l'estudi dels TLRs i del paper de les CDs, motiu de la concessió del Premi Nobel 2011. Malauradament, la seva mort al 2003, amb tot just 60 anys, ha impedit la possibilitat de ser postulat per rebre també el Premi Nobel.

TOLL I TLRs (TOLL LIKE RECEPTORS), DESCOBRIMENT DELS RECEPTORS QUE DESENCADENEN L'ACTIVACIÓ DE LA IMMUNITAT INNATA

Els TLRs s'expressen a la superfície de les CDs i de molts altres tipus de cèl·lules, i aporten la capacitat de reconèixer i de discriminar diferents patrons de la composició química de molècules que diferents classes de patògens exhibeixen, habitualment, a la seva superfície externa. Aquests patrons són reconeguts pels TLRs amb una extraordinària precisió, i poden formar part d'estructures externes (com per exemple el lipopolisacàrid o LPS dels bacteris Gram negatius) o intracel·lulars (com ara l'RNA de doble cadena d'alguns virus). La funció de reconeixement de patògens i d'activació del sistema immunitari mitjançat pels TLRs ha resultat tan important que s'ha conservat durant l'evolució i l'executen de forma similar els receptors de membrana Toll (el nom prové del concepte de "peatge al que és estrany") en els insectes, que va descobrir el Dr. Jules Hoffmann (concretament en la mosca de la fruita o *Drosophila melanogaster*) inicialment associats a la polarització embrionària dels zigots (d'aquesta mosca), i els TLRs en mamífers, segons els estudis del Dr. Bruce Beutler. Ambdós guardonats també han estudiat els seus mecanismes de senyalització intracel·lular, que produeixen una activació important de les vies d'activació associades a citocines activadores de la immunitat i a les molècules coestimuladores necessàries per a que es desplegui una resposta immunitària completa.

LES CDS I LA SEVA GRAN CAPACITAT D'ACTIVAR ELS LIMFÒCITS T

El Dr. Ralph Steinman, als 70s, tenia per objectiu identificar els mecanismes i les cèl·lules responsables de l'activació dels limfòcits T, i al 1973 va publicar la identificació d'una cèl·lula amb un aspecte dendrític ("que sembla un arbre", de la paraula grega *dendron*) a la melsa de ratolins. Més tard va demostrar que aquestes CDs tenien una capacitat extraordinària d'activar els limfòcits T en la resposta adaptativa. Però els seus descobriments, que han estat cabdals per al futur i que han obert un camp molt ampli de recerca, parcialment aplicada a la teràpia mèdica amb CDs, no van ser acceptats d'immediat per la comunitat científica. Malauradament, el Dr Steinman va morir víctima d'un càncer just abans de que l'adjudicació del premi es fes públic (tot i que el jurat ja ho havia decidit i per això pot mantenir l'adjudicació).

Donat que les CDs expressen TLRs tenen la capacitat d'identificar ràpidament les amenaces que combat el sistema immunitari, però

tenen també dues propietats addicionals cabdals, que va demostrar Steinman. Per un costat, tenen una extraordinària capacitat de patricular els espais anatòmics "frontera" entre els elements interns del cos d'un individu i el seu entorn; i per l'altre, les CDs són el tipus de cèl·lula presentadora d'antigen als limfòcits més potent que coneguem, i assumeixen un paper clau en comunicar la informació relacionada amb els epítops (petites zones reconegudes específicament per cadascun dels receptors específics d'antigen) dels antígens i a la vegada regulen la funció dels limfòcits, principalment els limfòcits T, que són cabdals per a la regulació de la resposta adaptativa. Per tant, les CDs juguen un paper central en l'activació i la regulació de la resposta immunitària adaptativa. A tall d'exemple, precisament aquest any 2011, el Col·legi de Metges de Barcelona ha atorgat a la Dra Teresa Gallart el Premi a l'Excel·lència Professional en Medicina i Atenció Hospitalària, metgessa immunòloga que va iniciar les teràpies amb CDs en el nostre àmbit (tot i que actualment molts altres grups d'investigadors s'hi han afegit).

POTENCIALITAT DE L'EFFECTE DELS DESCOBRIMENTS OBJECTES DEL PREMI NOBEL 2011 EN EL FUTUR DE LA MEDICINA CLÍNICA

Tant les CDs com els TLRs intervenen en un mecanisme de reconeixement inicial i crític de possibles patògens per part del sistema immunitari i fan de pont entre la immunitat i els patògens potencials; potser fins i tot podríem dir que sovint la immunitat innata fa també de pont entre els patògens potencials i la immunitat adaptativa.

En tot cas aquests treballs han revolucionat la comprensió del sistema immunitari i han motivat la descripció de noves patologies (noves immunodeficiències), l'aparició de noves teràpies (pe. ja hi han tractaments aprovats basats en la presentació per DCs) i nous camps de recerca més que prometedors per la millora de les estratègies de les vacunes i dels tractaments de les infeccions, el càncer, i les malalties inflamatòries.

BIBLIOGRAFIA

- MLA style: «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011». Nobelprize.org. 10 Nov 2011 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/
- Bona C, Bot A. The 2011 Nobel Prize – Honoring the memory of Dr. Ralph Steinman. *Int Rev Immunol*; 2011; 30:233-234
- Volchenkov R, Sprater F, Vogelsang P, Appel S. The 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Scand J Immunol*; 2011, in press.
- 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.
- 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.
- 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