

**PREMIOS NOBEL 2011:
CÉLULAS DENDRÍTICAS, RECEPTORES TOLL Y SUS APORTES A LA MEDICINA BÁSICA Y
TRANSLACIONAL**

NOBEL PRIZES 2011:

*DENDRITIC CELLS, TOLL-LIKE RECEPTORS AND THEIR CONTRIBUTION TO FUNDAMENTAL
AND TRANSLATIONAL MEDICINE*

Jorge Geffner¹ y Gabriel A. Rabinovich^{2,3}

El 3 de octubre del corriente año la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska otorgó el Premio Nobel de Medicina 2011 en forma conjunta a Bruce A. Beutler y Jules A. Hoffman en reconocimiento a sus descubrimientos acerca de la activación de la inmunidad innata, y a Ralph M. Steinman por su descubrimiento de las células dendríticas y su rol en la inmunidad adaptativa.

Nuevamente la asamblea de los Premios Nobel reconoce hallazgos realizados en el campo de la inmunología; desde el Nobel de Medicina de 1901 otorgado a Emil von Behring por el tratamiento de la difteria y el tétano, han sido varios los premios otorgados específicamente a hallazgos inmunológicos. En esta oportunidad, la Academia Sueca ha laureado a tres investigadores cuyo trabajo es complementario y ha contribuido a sentar las bases de los eventos más tempranos subyacentes al inicio de la respuesta inmunológica frente a los agentes patógenos.

Jules A. Hoffmann nació en Luxemburgo en el año 1941. Se graduó en Biología, obteniendo su Doctorado en la Universidad de Estrasburgo, en el año 1969. Una vez finalizada su formación post-Doctoral en la Universidad de Marburgo en Alemania, regresa a Francia donde se desempeña como Investigador del Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Alcanzó la Dirección del Instituto de Biología Celular y Molecular de Estrasburgo y la presidencia de la Academia Nacional de Ciencias de Francia. La investigación de Jules Hoffmann y los miembros de su laboratorio, se ha centrado en el estudio

de los insectos. Desde 1990 exploró los mecanismos inmunes antimicrobianos de la mosca de la fruta como un paradigma de los mecanismos propios de la inmunidad innata. Tiene el mérito particular de haber desentrañado el papel de los receptores Toll en la lucha contra las infecciones. Fue Christiane Nusslein-Volhard, junto a Eric Wieschaus y Edward B. Lewis, trabajando en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) quienes observaron que mutaciones en ciertos genes, denominados por ellos Toll, perturbaban dramáticamente el proceso de embriogénesis, particularmente en lo relativo al establecimiento del eje dorso-ventral¹ (Premio Nobel de Medicina en el año 1995). De hecho, el nombre de esta familia de genes deviene de la expresión manifestada por Christiane Nusslein-Volhard al observar las alteraciones embriológicas observadas en la mosca de la fruta portadora de mutaciones en los genes Toll; "Das ist ja toll", expresión que podría traducirse como "Esto es impresionante". Los hallazgos en esta área inspiraron a Hoffmann a estudiar el posible papel de los genes "Toll" en la detección de la infección que conduce a la puesta en marcha de la inmunidad innata. En efecto, observó que mutaciones en los genes Toll impedían el desarrollo de una respuesta efectiva contra el hongo *Aspergillus fumigatus*, imponiendo a la infección un desenlace fatal. Estas observaciones fueron descritas en un artículo publicado en la revista *Cell* en el año 1996, bajo el título *The dorsolateral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent*

¹Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires,

²Laboratorio de Inmunopatología, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Buenos Aires,

³Laboratorio de Glicómica Funcional, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia: gabyrabi@gmail.com y larageffner@yahoo.com.ar

antifungal response in *Drosophila* adults². Ellas representan el aporte fundacional de Hoffman a los mecanismos de reconocimiento propios a la inmunidad innata. Así, contrariando la opinión de muchos de sus colegas que consideraban de dudosa utilidad el estudio del sistema inmune de los insectos, las observaciones de Hoffman motorizaron los estudios que permitieron establecer la expresión y funcionalidad de los genes Toll en mamíferos. Este fue el marco bajo el cual se desarrollaron los estudios realizados por Beutler.

Bruce A. Beutler nació en la ciudad de Chicago, en EE.UU., en el año 1957. Recibió su título de médico en el año 1981 en la Universidad de California, trasladándose a la Universidad de Texas donde completó su residencia médica en neurología. Luego de permanecer tres años en la Universidad de Rockefeller, en la ciudad de New York, retornó a la Universidad de Texas como Investigador del Instituto Howard Hughes y Profesor Asistente de Medicina Interna. Su artículo "Nobel" fue sin lugar a dudas el publicado en la revista *Science*, en el año 1998, bajo el título *Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutation in TLR4 gene*³. En este artículo, Beutler y su equipo centraron su atención en el análisis de las cepas de ratones C3H/HeJ y C57BL/10ScCr, cepas que muestran una fuerte resistencia al shock séptico inducido por lipopolisacáridos (LPS) bacterianos. Ya era conocido que la patogenia del shock séptico involucraba, en primer lugar, la activación de macrófagos en respuesta al LPS y la consecuente producción de mediadores inflamatorios. Los autores demostraron que el receptor Toll de tipo 4 (TLR4) era el responsable de reconocer al LPS y, posiblemente, de transducir las señales intracelulares conducentes a la activación del macrófago. Este receptor se encontraba mutado en los ratones C3H/HeJ y C57BL/10ScCr, explicándose así no sólo su resistencia al shock séptico sino también su permisibilidad a las infecciones por bacterias Gram negativas. Concluía Beutler, por lo tanto, que los receptores Toll jugaban un papel crucial, no sólo en la respuesta inmune de los insectos, sino también en la respuesta inmune de los mamíferos.

Han pasado apenas 15 años desde las observaciones originales de Hoffman y Beutler. Hoy

sabemos que la capacidad del TLR4 de reconocer al LPS ilustra el modo general a través del cual la inmunidad innata reconoce componentes propios a los microorganismos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) y/o señales indicativas de estrés o daño tisular (damage-associated molecular patterns, DAMPs). A tal efecto, la inmunidad innata emplea cinco familias de receptores de reconocimiento de patrones (RRP): los receptores Toll (TLR), los receptores lectina tipo C, los receptores de tipo NOD, los receptores de tipo RIG-1 y los receptores "scavengers". Estas distintas familias de receptores difieren en la calidad de los ligandos que reconocen, en su localización celular, en los mecanismos transduccionales que ponen en marcha al activarse y en las funciones que median^{4, 5}. Comparten, sin embargo, una estrategia general: reconocen un conjunto discreto de motivos propios o indicativos de un proceso infeccioso o lesivo para el huésped. Definen, por lo tanto, una estrategia opuesta, y a la vez complementaria respecto de los mecanismos de reconocimientos propios a la inmunidad adaptativa, basada en el reconocimiento de lo particular (epitope) por un universo inmenso de receptores antigénicos, expresados por células B y T.

Las experiencias desarrolladas por Beutler y Hoffman permitieron definir "cómo" reconocen las células de la inmunidad innata a los patógenos. En otras palabras, qué receptores utilizan, cuáles son las señales que "gatillan" y qué funciones se ponen en marcha como consecuencia de su activación. Existe una conexión íntima y notable entre los estudios de Hoffman, Beutler y de Steinman. A partir sus aportes, la noción de la inmunidad innata como un sistema de reconocimiento "inespecífico" comenzó a transitar sus horas finales.

Ralph Steinman, inmunólogo canadiense, nació un 14 de enero de 1943 y falleció el pasado 30 de septiembre de 2011, tres días antes del anuncio del Premio Nobel⁶. En 1973, en un atractivo trabajo publicado en la revista *Journal of Experimental Medicine* "Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice" Ralph Steinman identificó células con morfología y funcionalidad diferente a otras poblaciones celulares de bazo de ratón, a las cuales bautizó

con el nombre de “células dendríticas”⁶. Steinman realizó sus estudios de grado en biología y química en la Universidad McGill de Montreal y recibió su Doctorado en Medicina en la Universidad de Harvard en 1968. Ha estado adscrito a la Rockefeller University (New York) desde el año 1970, donde ha ejercido como Profesor de Inmunología a partir de 1988, siendo además director del Centro de Inmunología y Enfermedades Inmunes. Fue nombrado miembro de la Academia Nacional de Ciencias y del Instituto de Medicina en el año 2001 y recibió numerosos galardones a lo largo de su vida por sus investigaciones sobre células dendríticas.

Sabemos, gracias al aporte de Ralph Steinman, que las células dendríticas son las responsables no sólo de activar linfocitos T vírgenes sino también de orquestar la respuesta adaptativa hacia microbios, tumores y antígenos propios e imponer un perfil determinado de respuesta T efectora⁷. En efecto, estas células son capaces de sensar señales de peligro, dado están localizadas estratégicamente en tejidos periféricos a fin de contactar rápidamente con los patógenos invasores que ingresan al organismo y aquéllos liberados por tumores, exhibiendo una gran capacidad de endocitar y procesar antígenos. A continuación, las células dendríticas activadas migran hacia los órganos linfáticos secundarios, donde presentan los antígenos a los linfocitos T específicos, que se activan y proliferan, para iniciar la respuesta inmunitaria celular contra el agresor⁷. Sin embargo, evidencias recientes, apoyadas por el grupo de Steinman, indican que las células dendríticas, no sólo ponen en marcha la respuesta inmune sino que son capaces también de silenciarla, promoviendo tolerancia inmunológica, de acuerdo al microambiente predominante y a los estímulos a los cuales sean expuestas. Esta marcada plasticidad, permite que células dendríticas convencionales, aun cuando presenten un fenotipo maduro puedan comportarse como células dendríticas “regulatorias o tolerogénicas” al ser expuestas a estímulos inmunosupresores⁸. Este perfil celular es frecuente en microambientes tumorales contribuyendo a fenómenos de escape en cáncer y en focos infecciosos, favoreciendo el establecimiento de infecciones crónicas persistentes⁸. En nuestro laboratorio realizamos un aporte en este

sentido demostrando que galectina-1, una lectina endógena presente en sitios de activación celular y privilegio inmunológico, es capaz de promover la diferenciación de células dendríticas tolerogénicas capaces de activar circuitos regulatorios mediados por la citoquinas IL-27 e IL-10, cuya función es crítica en enfermedades autoinmunes y neoplásicas⁹. En este contexto, no es exagerado asumir que las células dendríticas, aun cuando pertenecen a la inmunidad innata, constituyen el “motor” y “cerebro” de la inmunidad adaptativa⁷.

El increíble potencial terapéutico de las células dendríticas en el diseño de nuevos protocolos de vacunación frente a agentes infecciosos y en la implementación de nuevas estrategias terapéuticas frente a tumores, rechazo de trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunes^{10,11} logró cautivar tanto a inmunólogos como a biólogos celulares y revolucionar el mundo de la medicina. El fundamento de estos tratamientos que subyace actualmente a numerosos ensayos clínicos, radica en la capacidad intrínseca de las células dendríticas de activar o silenciar una respuesta inmune de acuerdo al microambiente o estímulo percibido. Uno de estos ensayos clínicos ha sido recientemente aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata en EE.UU. Ralph Steinman tenía tal confianza en la capacidad inmunomoduladora de estas células que decidió utilizarlas como tratamiento frente al cáncer de páncreas que él mismo padecía, y consiguió prolongar su esperanza de vida. La compañía farmacéutica, Argos Therapeutics en Durham, Carolina del Norte, había comenzado ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal y logró adaptar dicha vacuna para el tratamiento de Steinman. Por otro lado, colegas del Baylor College en Texas personalizaron también su protocolo de melanoma para ser aplicado al tumor que padecía Steinman. Finalmente, también intentó una terapia con la droga GVAX, la cual permite reclutar células dendríticas hacia los tejidos periféricos (<http://scim.ag/Steinman>).

Lamentablemente la alegría de la distinción que otorga el premio Nóbel se ha empañado de tristeza debido a la trágica muerte de Ralph Steinman. Aun cuando el reglamento indica que el Nobel no se entrega en forma post-mortem, el Comité

Nobel en Estocolmo decidió que la concesión del galardón se mantendría en este caso de manera excepcional. Steinman no sólo se destacó en el campo de la Inmunología como brillante investigador, sino también como “maestro” de nuevas generaciones de inmunólogos, con opiniones claras y a la vez provocativas. Cabe destacar en este sentido sus opiniones vertidas en un artículo de su autoría publicado pocos días luego de su muerte en la prestigiosa revista “Annuals Reviews in Immunology”. Frente a la discusión planteada en torno a los méritos intrínsecos de la investigación aplicada o translacional vs la investigación básica, Steinman opina: “The word “translational” can be helpful in one sense, by indicating to our community of supporters that we are studying disease and often patients. But too often the term implies that medical progress comes from a simple translation or implementation of basic studies and that research with patients and pathogens is not part of the discovery equation. This is untrue. Research attempts to uncover the unknown, whether it is clinical, cellular, or molecular”. 12

Notas al pie:

1 Adaptado de la versión original escrito en editorial de Medicina (Buenos Aires) por los mismos autores Medicina 2011; 71(6)573-577.

2 Agradecemos a la Srita. Claudia Leishman por su ayuda en la adaptación del escrito.

Referencias

1. Anderson KV, Jurgens G, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell* 1985; 42: 779-89.
2. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA.. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973-83.

3. Poltorak A, He X, Smirnova, Liu MY, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085-8.
4. Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function regulation through compartmentalization. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 535-42.
5. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-20.
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.
7. Steinman RM. Linking innate to adaptive immunity through dendritic cells. *Novartis Found Symp* 2006;279: 101-9.
8. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 685-711.
9. Ilarregui JM, Croci DO, Bianco G, Toscano M, Salatino M, Vermeulen ME, Geffner JR, Rabinovich GA. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10. *Nat Immunol* 2009; 10: 981-991.
10. Ilarregui JM, Croci DO, Toscano MA, Bianco GA, Salatino M, Rabinovich GA. Integrating the universe of regulatory cells in cancer: a major hurdle for successful immunotherapy. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 25-31.
11. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419-26.
12. Steinman RM. Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future. *Annu Rev Immunol*. 2011 Oct 13. [Epub ahead of print]