ISSN 0025-7680

EDITORIAL

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56: 733-736

# Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1996: Rolf Zinkernagel y Peter Doherty

## Reconocimiento inmune: lo propio, lo extraño y lo propio modificado

El Premio Nobel ha sido otorgado varias veces a investigadores que han contribuido a esclarecer cómo el sistema inmunológico realiza su función de reconocimiento. El siete de octubre se anunció que el Premio Nobel correspondiente a Fisiología y Medicina había sido otorgado a los doctores Rolf Zinkernagel y Peter Doherty.

Rolf Zinkernagel nació en 1944 en Suiza, rindió su tesis doctoral en Basilea y actualmente es director del *Institute of Experimental Immunology* de la Universidad de Zurich. Peter Doherty nació en Australia en 1940 donde completó un *Master* orientado a veterinaria, luego obtuvo su PhD en Edinburgo, Escocia; es actualmente jefe del Departamento de Inmunología del *St. Jude Children Research Hospital* en Memphis, Tennessee, Estados Unidos.

Venticuatro años antes de la entrega del Premio, que se efectuó el 7 de diciembre de 1996, Rolf Zinkernagel se incorporaba como becario al Departamento de Microbiología de la *John Curtin School of Medical Research* en Canberra, Australia. Peter Doherty ya tenía un cargo en ese lugar desde hacía dos años y, como contaría más tarde, la falta de espacio obligaría a los dos jóvenes investigadores a compartir un pequeño laboratorio donde realizarían un trabajo cuyo objetivo original fue estudiar la manera como el sistema inmune ataca células de ratones infectadas por un virus mediante un mecanismo de citotoxicidad. Algunos resultados fueron inesperados. No obstante, correctamente interpretados, servirían para que se comenzara a tener las respuestas de algunos interrogantes fundamentales: ¿cuáles son los mecanismos y estructuras moleculares con que el sistema inmune reconoce lo propio (y lo ignora) y cómo reconoce lo extraño o lo propio modificado o infectado (y lo ataca)? ¿cómo se produce la falla por la cual un error de reconocimiento trae como consecuencia que el fuego de la artillería inmune destruya elementos propios y sanos (*friendly fire*[1])?

Algunas referencias a los conocimientos que sobre el tema estaban disponibles al comienzo de la década del 70 serán útiles para apreciar la relevancia científica de los experimentos realizados en Canberra. La infección de ratones por el virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCMV) había llamado la atención debido que la inmunosupresión evitaba la acción letal del virus en lugar de favorecer su acción patógena. Fue precisamente trabajando con este modelo de infección, que Sir MacFarlane Burnet y F. Fenner en 1949 comienzan a elaborar la fascinante teoría de la tolerancia inmunológica[2] y en 1960 junto con Peter Brian Medawar recibirían el Premio Nobel por sus contribuciones, las que incluían el desarrollo de la teoría de selección clonal[3]. Esta definía la «prohibición» de ciertos clones celulares para reconocer lo propio ya que eran eliminados en la época perinatal; todo antígeno que pudiera participar en este «recuento de lo propio» induciría tolerancia inmunológica en el adulto. Sin embargo, la información era insuficiente para explicar numerosos fenómenos de defensa y autoinmunidad. Además las bases moleculares de estas funciones eran casi totalmente desconocidas.

En 1959, H.S. Lawrence imagina un modelo de reconocimiento que involucra un complejo constituido por lo propio adicionado a un agente extraño (X)[4]. Esta hipótesis del Propio + X (interpretando a X como una infección viral) anunciaría proféticamente los hallazgos del experimento que se realizaría en Canberra 14 años después.

Desde que George Snell usando cepas congénicas de ratones había descubierto los antígenos de superficie celular codificados por los genes H-2 y su importancia para la aceptación o rechazo de transplantes[5], el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) ya estaba definido. Por su parte, Jean Dausset estudiando la serología de pacientes politransfundidos y multíparas había equiparado el sistema genético de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) al complejo mayor de histocompa-

tibilidad del ratón[6]. A pesar de estar clara entonces su importancia en los transplantes, todavía el papel protagónico del sistema de histocompatibilidad en el funcionamiento normal de casi todas las funciones del sistema inmunológico no era conocido.

En la década del '60 comenzaron a aparecer las observaciones que vincularon la respuesta inmune con el engrama genético. Baruj Benacerraf estudió la respuesta inmune de los cobayos por medio de un hapteno (poli-L-Lisina) y pudo identificar un gen que condicionaba que los cobayos se comportaran como altos o bajos respondedores[7], llamó a estos genes Ir. Un muy importante avance es efectuado cuando MacDevitt y Chinitz identifican que los Ir son en realidad los H-2 del ratón[8].

En 1980 George Snell, Jean Dausset y Baruj Benacerraf recibieron el Premio Nobel otorgado por sus estudios "sobre un grupo de genes íntimamente ligados a la respuesta inmune".

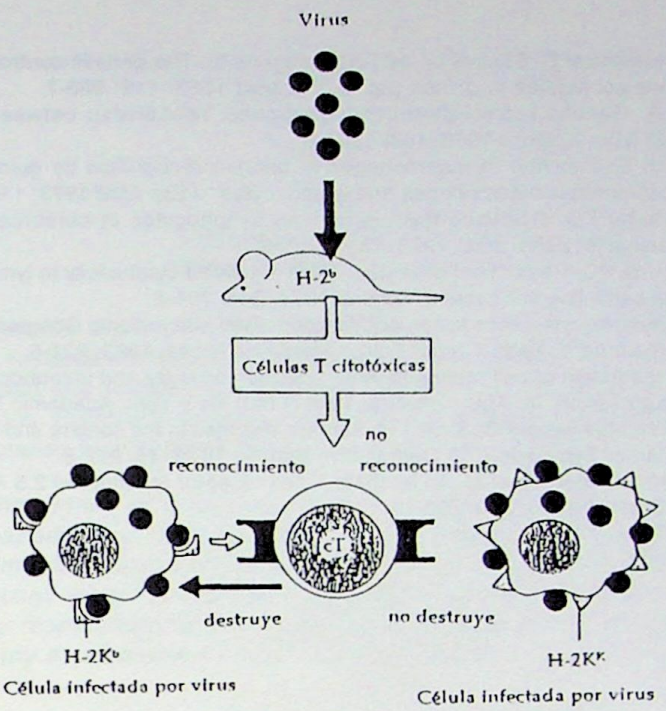
Simultáneamente al inicio de los estudios de Zinkernagel y Doherty en Australia aparecen trabajos que ya involucran al sistema de histocompatibilidad con la función normal del sistema inmune, por ejemplo, Alan Rosenthal y Ethan Shevach demostraban en 1973 que para que los linfocitos T del cobayo sean activados por un antígeno específico es necesaria la cooperación de los macrófagos pero esto solamente ocurre si los macrófagos y linfocitos comparten los antígenos de histocompatibilidad[9]. Mientras tanto, desde Australia, Zinkernagel y Doherty enviaban un breve artículo al *Journal of Experimental Medicine*[10] donde determinan que la acción letal del virus LCMV es mediada por linfocitos T. Ambos trabajos aparecieron en el mismo número de la revista, a 72 páginas de distancia.

El experimento que tuvo más trascendencia fue el siguiente: se efectuó un cultivo in vitro de linfocitos provenientes de bazo de ratones inmunizados contra el LCMV y fibroblastos infectados con el mismo virus y marcados con Cromo$^{51}$. Cuando los fibroblastos infectados provenían de cepas de ratones que diferían en los antígenos de histocompatibilidad eran ignorados por los linfocitos T inmunes, no se producía el ataque y solamente se observaba liberación de Cromo$^{51}$ como resultado de la citotoxicidad cuando linfocitos y fibroblastos compartían antígenos H-2 (k y b) de histocom-patibilidad, es decir, cuando eran reconocidos como propios. Este trabajo fue publicado en *Nature*[11] causando un gran impacto debido a que con un solo modelo y experimento se establecían bases moleculares de cómo el sistema reconoce lo propio, lo extraño de lo propio modificado, estudiaba un mecanismo citotóxico y sugería la presentación en superficie de los antígenos provenientes del citosol. Estos datos juntos con otros, como los aportados por el trabajo de Alan Rosenthal, revelaron la existencia de la llamada desde entonces «restricción inmunológica» que se refiere al fenómeno normal por el cual el sistema inmunológico selecciona sus funciones de acuerdo a la identificación de las moléculas codificadas por el sistema de histocompatibilidad. Diversas áreas que no habían tenido un avance productivo pudieron lograrlo luego de la publicación de *Nature*. Así, en 1983 durante el 5to. Congreso Internacional de Inmunología realizado en Kyoto, Michael Bevan diría: «... en esos tiempos como becario en el Instituto Salk en La Jolla, California, realizaba infructuosos experimentos usando el antígeno H-2 del ratón como blanco de citotoxicidad alogeneica obteniendo resultados que nos dejaban perplejos, entonces el descubrimiento de Zinkernagel cayó como una bomba y rápidamente pude describir la restricción de clase I para antígenos menores de histocom-patibilidad».[12]

En 1976, Rolf Zinkernagel ya estaba trabajando en *Scripps Clinic and Research Foundation* de La Jolla, California, estudiando las diversas formas en que el complejo formado por el antígeno viral, las moléculas de histocompatibilidad y el receptor T de reconocimiento podrían interactuar y sobre este tema escribe un capítulo titulado *Self Recognition Altered Self and Autoagression* en el libro *Autoimmunity,* editado por N. Talal[13]. Al comienzo de ese capítulo, Zinkernagel se lamenta por no haber conocido la teoría de H. S. Lawrence en el momento de publicar los resultados del experimento de Canberra ya que, sin saberlo, este experimento efectuaba su espectacular confirmación.

Para explicar el funcionamiento normal del sistema inmunológico los textos actuales de inmunología o biología molecular se refieren a la restricción inmunológica incluyendo la cita del trabajo en *Nature,* ilustrándolo con un esquema de modelo experimental con las células del ratón infectadas con el LCMV (Fig. 1).

Por fin habían quedado expuestos y listos para su estudio algunos elementos esenciales que intervienen en el llamado reconocimiento inmunológico. Un péptido antigénico, viral o no, emerge de la célula a la superficie insertado en una «ranura molecular» de alguno de los antígenos clase I o clase II del HLA y es reconocido por el receptor antigénico de las células T (TCR). La manera cómo se genera la inmensa variabilidad del reconocimiento antigénico tanto por los anticuerpos como por




el TCR había sido descripta en 1975 por Susumu Tonegawa[14] como el rearreglo genético de las inmunoglobulinas y por tal motivo había recibido el Premio Nobel correspondiente a 1987. Para regular o darle sentido al tipo de función inmunológica que se activa se necesita la asociación de otras moléculas de superficie en el complejo de reconocimiento con los antígenos de HLA, así clase II (DR) se asocia con CD4 para funciones de cooperación (helper) y CD8 a clase I (ABC) para citotoxicidad.

Estudios avanzados tratan, actualmente, de definir la estructura atómica del complejo de reconocimiento en su totalidad. Recientemente Ian Wilson del *Scripps Research Institute* y Per Peterson en el *R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute* en La Jolla, California, han completado, por primera vez, utilizando técnicas cristalográficas con difracción de rayos X, una imagen total del complejo de reconocimiento[15].

Intervenir con cualquier modificación controlada en las moléculas que constituyen el complejo ofrece una posibilidad para actuar selectivamente en la presentación de antígenos extraños o propios, generar nuevas «vacunas», prevenir reacciones autoinmunes o bloquear en forma limitada sitios que permitan una inmunosupresión específica para algunas enfermedades o transplantes.

Se puede presumir que está cercano el momento en que un próximo Premio Nobel recaiga nuevamente como los recién mencionados, en el área del reconocimiento inmunológico y que sea para quien logre concretar un manejo específico y controlado de esta función.

*Jorge A. Manni*
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Donato Alvarez 3150, 1427 Buenos Aires

1. Isemberg D, Morrow J. Friendly fire: explaining autoimmune disease. Oxford: Oxford Medical Publication, 1995.
2. Burnet FM, Fenner F. The production of antibodies. 2nd Edition. New York Macmillan: 1949.
3. Burnet FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
4. Lawrence HS. Homograft sensitivity: An expression of the immunologic origins and consequenses of individuality. *Physiol Rev* 1959; 39: 811-4.
5. Snell JD. Histocompatibilidad genes of the mouse. Production and analysis of isogenic resistant lines. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21: 843-6.
6. Dausset J. Iso-leucoanticorps. *Acta Haemat.* 1958; 20: 156-9.

7. Levine B, Ojeda A, Benacerraf B. Studies on artificial antigens III. The genetic control of the immune response to hapten poly-L-Lysine conjugates in guinea pig. *J Exp Med* 1963; 118: 953-7.
8. McDevitt H, Chinitz A. Genetic control of antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science* 1969, 163: 1207-9.
9. Rosenthal A, Shevach E. Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes. *J Exp Med* 1973; 138: 1194-212.
10. Zinkernagel RM, Doherty PC. Cytotoxic thymus derived lymphocytes in cerebroespinal fluid of mice with lymphocytic choriomeningitis. *J Exp med.* 1973; 138: 1266-9.
11. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction, of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a singeneic and semiallogenic system. *Nature.* 1974; 248: 701-2.
12. Bevan M. Cytotoxic T lymphocytes: recognition and function. Fifth International Congres of Immunology. Progress in Immonology V. Yamamura Y, Tada T (eds) Tokio: Academic Press, 1983; 821-6.
13. Zinkernagel RM. H2 restriction of cell mediated virus specific immunity and immunopathology: self recognition altered self and autoaggression. In: Autoimmunity. Talal N (ed) New York. Academic Press, 1977; 363.
14. Tonegawa S, Hozumi N, Mathyssens G, Shuller R. Somatic changes in the content and context of immunoglobulin genes. Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology 1975: 41, 877-8.
15. García KC, Degano M, Stanfield R, et al. An alfabeta-T cell receptor structure at 2,5 A and its orientation in the TCR/MHC complex. *Science* 1996; 274: 209-19.

- - - -

*Universally enjoyed, the discovery in a person or in print, that somebody else has had an experience like ours, reacted to it just as we do, etc. Why? It may be that we do not feel sure of our own sensations, our own reflections, our own utterances, and feel confirmed, assured, and fortified when we find them in others.*

De agrado universal, el descubrimiento en una persona o impreso, que alguien más ha tenido una experiencia como la nuestra, reaccionado a ella igual que nosotros, etc. ¿Por qué? Podrá ser que no nos sentimos seguros de nuestras propias sensaciones, nuestras propias reflexiones, nuestras propias manifestaciones, y nos sentimos confirmados, asegurados y fortificados cuando las encontramos en otros.

Bernard Berenson (1865-1959)

*Sunset and Twilight, From the Diaries of 1947-1958*, New York: Harcourt, Brace and World, 1963, p 217