

Laura C. Bonifaz

# Ralph Steinman,

## Nobel 2011 por sus contribuciones en inmunidad

Unidad de Investigación en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Laura C. Bonifaz  
Correo electrónico: labonifaz@yahoo.com

### Resumen

Ralph M. Steinman fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2011 por su descubrimiento de las células dendríticas, fundamentales en la inducción de respuestas inmunológicas adquiridas necesarias para la defensa del organismo. Actualmente las células dendríticas se han aprovechado para el desarrollo de vacunas y terapia oncológica.

**Palabras clave:** Premio Nobel, células dendríticas, inmunoterapia

### Summary

Ralph M. Steinman was the recipient of the 2011 Nobel Prize of Physiology and Medicine due to the discovery of dendritic cells, which have a crucial role on the onset of acquired immunity, a fundamental event in the organism's defense. Today, dendritic cells are used in the development of vaccines and in cancer therapy. Steinman's contributions have been fundamental in the understanding of immunity.

**Key words:** Nobel Prize, dendritic cells, immunotherapy

## Introducción

Ralph M. Steinman, destacado investigador en biología celular e inmunología, recibió el Premio Nobel en Fisiología y Medicina correspondiente a 2011 por su descubrimiento de las células dendríticas —el término griego *dendron* significa árbol y alude a los largos brazos o prolongaciones de estas células—, lo que permitió establecer las bases de la inducción de la respuesta inmunológica adquirida, fundamental en la defensa del organismo ante múltiples condiciones de enfermedad.

Steinman nació en Montreal el 14 de enero de 1943, descendiente de una familia judía; asistió a la Universidad de McGill y posteriormente al terminar la carrera de medicina obtuvo la mención honorífica *Summa Cum Laude* en la Universidad de Harvard. Más adelante completó la residencia en medicina interna en el *Massachusetts General Hospital* y decidió dedicarse a la investigación biomédica, por ello ingresó a la *Rockefeller University* en New York, donde inicialmente trabajó en el laboratorio de Zanvil Cohn, lugar del descubrimiento y función de las células dendríticas en 1973<sup>1</sup> (figura 1).

Steinman propuso que la célula dendrítica actúa como un centinela o vigilante para detectar moléculas y cuerpos extraños y así organizar el primer frente de defensa. Una vez que esta célula se activa migra a los ganglios linfáticos para estimular a las células *T* y éstas últimas a las células *B*. Las células dendríticas producen, además, citocinas que les permiten interactuar con el resto del sistema inmunológico. Steinman compartió el Premio Nobel 2011 de Fisiología y Medicina con Bruce A. Beutler y Jules A. Hoffmann, por sus hallazgos de los *toll-like receptors*, esenciales en la activación de diversas células del sistema inmune innato, incluyendo a las células dendríticas. Los conocimientos que aportaron tanto Steinman como Beutler y Hoffmann son básicos para integrar la inmunidad innata y adaptativa.

Los hallazgos de Steinman han tenido repercusiones clave en el conocimiento de la inmunología como ciencia y, sobre todo, en su conexión con la medicina. Actualmente se está desarrollando un estudio en voluntarios sanos con una vacuna contra el virus de inmunodeficiencia humana, en la que se explota el potencial de las células dendríticas *in vivo* para el inicio de una respuesta inmune.<sup>2</sup>

La terapia celular basada en células dendríticas se ha utilizado con éxito en Estados Unidos en pacientes con melanoma.<sup>3-5</sup> Steinman fue designado director del Centro Christopher Browne de Inmunología y Enfermedades Inmunes en la *Rockefeller University* de Nueva York en 1998. En 2007 se le diagnosticó cáncer de páncreas, por lo cual tomó la decisión de aplicar preparaciones con células dendríticas tratadas con el antígeno canceroso y así combatir su propia enfermedad. De esta manera consiguió prolongar su vida varios años, incluso bromeaba que así alcanzaría a recibir eventualmente el premio Nobel. Al profesor Steinman le sobreviven su esposa, dos hijos y tres nietos.

## Distinciones

Steinman fue aceptado como miembro de la corporación científica más prestigiada de la Unión Americana, la *National Academy of Sciences*, además fue distinguido con el Premio Lasker en 2007 en el área de biomedicina (figura 2). Finalmente se le otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2011 por sus estudios sobre las células dendríticas y su papel en el inicio de una respuesta inmune adquirida. Otros premios fueron el Max Planck, el Robert Koch y el de la Fundación Gairdner.

Despertó gran interés, incluso para el público en general, que Steinman haya sido beneficiario póstumo del premio

Nobel, pero se ha comunicado que el Comité de la Universidad de Karolinska tomó la decisión sin saber que el investigador había fallecido dos días antes. Su esposa asistió a Estocolmo a principios de diciembre de 2011 a recibir personalmente dicho premio de manos del rey de Suecia.

## La relación científica de Steinman con México

Steinman desarrolló una relación estrecha con nuestro país al ser invitado en tres ocasiones por la Sociedad Mexicana de Inmunología como conferenciante plenario en los congresos nacionales, así tuvo la oportunidad de iniciar una interacción que se fue incrementando con el tiempo. Fui aceptada como becaria en su laboratorio en Nueva York para trabajar en el proyecto de las células dendríticas, lo cual me ayudó para continuar mis investigaciones apoyada por una beca del IMSS de 2001 a 2004. Regresé a México adscrita a la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes y ello me permitió continuar la colaboración científica con Steinman, en forma estrecha y amistosa, respecto a la experimentación con diferentes adyuvantes con efecto estimulador de las células dendríticas, con el propósito de obtener vacunas para diversas aplicaciones, incluyendo la oncoterapia.<sup>6,7</sup>



Figura 1 | Ralph Steinman en su laboratorio (1973) y micrografía electrónica de una célula dendrítica



Figura 2 | Steinman en la ceremonia del Premio Lasker en 2007

## Referencias

1. 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(5): 1142-1162. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2139237/pdf/1142.pdf>
2. Cheong C, Choi JH, Vitale L, He LZ, Trumfheller C, Bozzacco L, et al. Improved cellular and humoral immune responses in vivo following targeting of HIV Gag to dendritic cells within human anti-human DEC205 monoclonal antibody. *Blood* 2010;116(19):3828-3838. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981538/?tool=pubmed>
3. Palucka AK, Paczesny S, Dhodapkar MV, Steinman RM, Fay JW, Banchereau J. Dendritic cells as melanoma vaccines. *J Invest Med* 2003;51(Supl 2):S385-S386.
4. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, Burkeholder S, Taquet N, Rolland A, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 2001;61(17): 6451-6458.
5. Palucka AK, Dhodapkar MV, Paczesny S, Burkeholder S, Wittkowski KM, Steinman RM, et al. Single injection of CD34+ progenitor- derived dendritic cell vaccine can lead to induction of T-cell immunity in patients with stage IV melanoma. *J Immunother* 2003;26(5):432-439.
6. Bonifaz L, Bonnyay D, Mahnke K, Rivera M, Nussenzweig MC, Steinman RM. Efficient targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex class I products and peripheral CD8+ T cell tolerance. *J Exp Med* 2002;196(12):1627-1638. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2196060/?tool=pubmed>
7. Bonifaz LC, Bonnyay DP, Charalambous A, Darguste DI, Fujii SI, Soares H, et al. In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination. *J Exp Med* 2004;199(6):815-824. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212731/?tool=pubmed>