

EL UNIVERSO MADURO • EL VIRUS DE LA GRIPE DE 1918

# INVESTIGACION *y* CIENCIA

MARZO 2005  
6,00 EUROS

Edición española de  
**SCIENTIFIC  
AMERICAN**

## CRIPTOGRAFIA CUANTICA

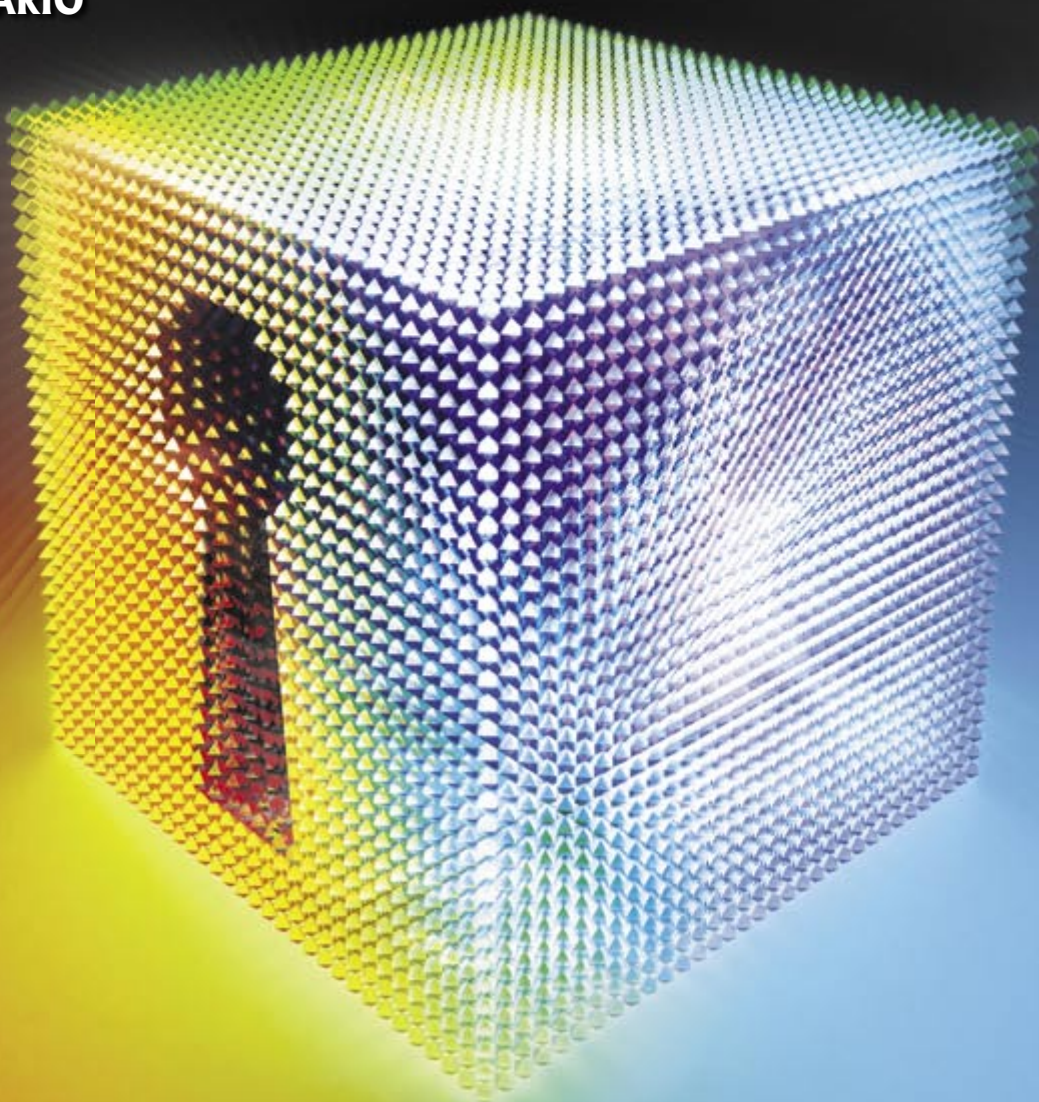
**EL SISTEMA INMUNITARIO  
DE ALERTA PRECOZ**

**EL MITO  
DE LA AUTOESTIMA**

**LA CECA  
DE IULIA TRADUCTA**

**GEOMETRIA  
NO CONMUTATIVA  
Y ESPACIOTIEMPO  
CUANTICO**

**GASES DE FERMÍ  
ATRAPADOS  
OPTICAMENTE**





6

## El sistema inmunitario de alerta precoz

*Luke A. J. O'Neill*

La respuesta inmunitaria innata constituye la primera línea de defensa contra microorganismos invasores.

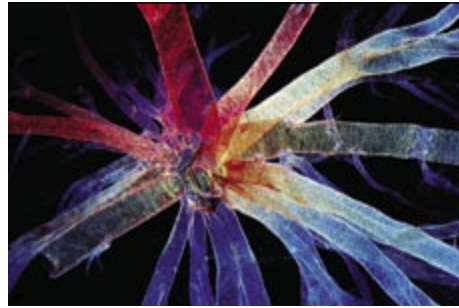
16

## El universo maduro

*Amy J. Barger*

El universo ha perdido la actividad que llegó a desarrollar, pero aún forma estrellas y crea agujeros negros a buen ritmo.

24



## El ojo del observador

*Emily Harrison*

Las imágenes de un concurso de microfotografía exhiben bellezas que se escapan al ojo humano.

36

## Gases de Fermi atrapados ópticamente

*John E. Thomas y Michael E. Gehm*

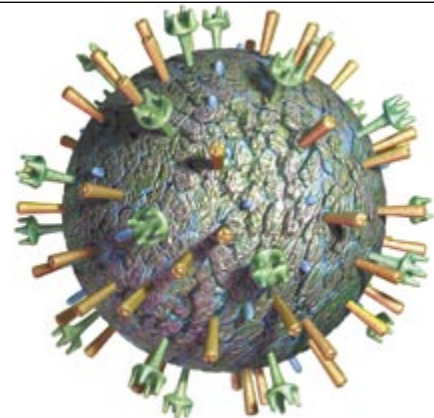
Unos pocos cientos de miles de átomos, enfriados casi al cero absoluto, simulan la física de otros sistemas singulares, como las estrellas de neutrones y los superconductores.

44

## El virus de la gripe de 1918

*Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid y Thomas G. Fanning*

Se ha conseguido resucitar a la cepa más mortífera del virus de la gripe de toda la historia. ¿Puede revelar el virus de 1918 cómo mató a millones de personas y dónde pueden ocultarse otros similares?



3

**HACE...**

50, 100 y 150 años.

4

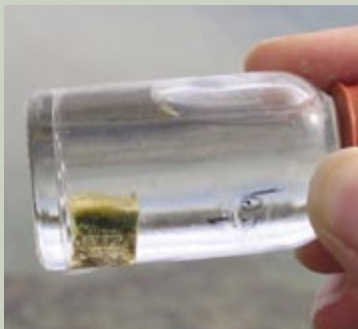
**APUNTES**

Incendios forestales...  
Revolución científica...  
Zoología...  
Biología...  
Informática.

30

**CIENCIA Y SOCIEDAD**

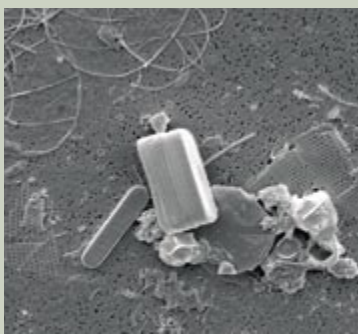
Microbiología evolutiva...  
Comportamiento eléctrico  
anómalo del agua...  
El bacalao salado.



34

**DE CERCA**

Una bomba biológica en la Antártida.

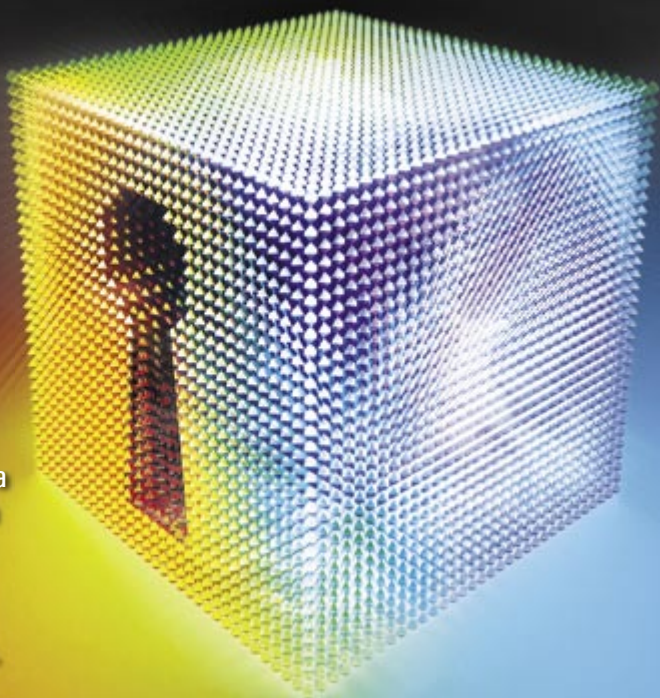




## 54 Criptografía cuántica comercial

Gary Stix

La criptografía cuántica no pertenece a la mera teoría. Pasó del papel a los laboratorios y, ahora, se materializa en productos tangibles, puestos a la venta.



## 60 Geometría no conmutativa y espaciotiempo cuántico

José L. Fernández Barbón

Resultados recientes de la teoría de cuerdas sugieren los primeros modelos de la estructura cuántica del espacio y el tiempo matemáticamente consistentes.



## 70 El mito de la autoestima

Roy F. Baumeister, Jennifer D. Campbell, Joachim I. Krueger y Kathleen D. Vohs

Fomentar la autoestima no mejora el rendimiento académico ni desalienta la mala conducta.

## 78 La ceca de Iulia Traducta

Salvador Bravo Jiménez

En tiempos de Octavio Augusto, la moneda constituyó un vehículo de extraordinaria fuerza propagandística al servicio del poder. Lo comprobamos en la ceca de la ciudad romana de Algeciras.



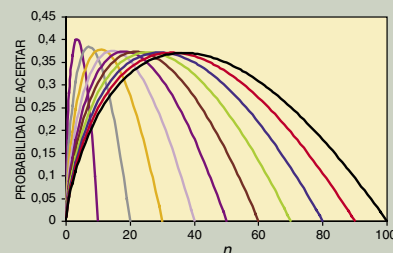
## 85 TALLER Y LABORATORIO

Arqueometalurgia,  
por Marc Boda



## 88 JUEGOS MATEMÁTICOS

La dote del sultán,  
por Juan M.R. Parrondo



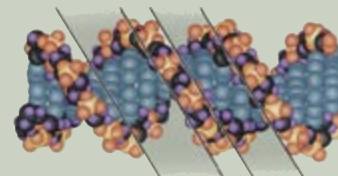
## 90 IDEAS APLICADAS

El yo-yo,  
por Mark Fischetti



## 92 LIBROS

Genética  
Nuevas aportaciones sobre  
la ilustración española  
Viruela.



# INVESTIGACION CIENCIA

DIRECTOR GENERAL José M.<sup>a</sup> Valderas Gallardo  
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella  
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez  
Laia Torres Casas  
PRODUCCIÓN M.<sup>a</sup> Cruz Iglesias Capón  
Albert Marín Garau  
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez  
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia  
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado  
Olga Blanco Romero  
EDITA Prensa Científica, S.A. Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona (España)  
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413  
www.investigacionyciencia.es

## SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie  
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina  
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting  
NEWS EDITOR Philip M. Yam  
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix  
SENIOR EDITOR Michelle Press  
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs  
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley,  
Graham P. Collins, Steve Mirsky,  
George Musser y Christine Soares  
PRODUCTION EDITOR Richard Hunt  
GENERAL MANAGER Michael Florek  
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL  
Dean Sanderson  
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER  
Gretchen G. Teichgraber  
CHAIRMAN John Sargent

## DISTRIBUCION

### para España:

#### LOGISTA, S. A.

Pol. Ind. Polvoranca  
Trigo, 39, Edif. 2  
28914 Leganés (Madrid)  
Teléfono 914 819 800

### para los restantes países:

#### Prensa Científica, S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona  
Teléfono 934 143 344

## PUBLICIDAD

### Madrid:

GM Exclusivas Publicidad  
Menorca, 8, Bajo, Centro Izda.  
28009 Madrid  
Tel. y Fax 914 097 046

### Cataluña:

QUERALTO COMUNICACION  
Julián Queraltó  
Sant Antoni M.<sup>a</sup> Claret, 281 4.º 3.<sup>a</sup>  
08041 Barcelona  
Tel. y fax 933 524 532  
Móvil 629 555 703

## COLABORADORES DE ESTE NUMERO

### Asesoramiento y traducción:

Felipe Cortés: *El sistema inmunitario de alerta precoz*; M.<sup>a</sup> Rosa Zapatero: *El universo maduro y Gases de Fermi atrapados ópticamente*; Josep-Maria Gili: *El ojo del observador*; M.<sup>a</sup> José Báguena: *El virus de la gripe de 1918*; Ramón Pascual: *Criptografía cuántica comercial*; Luis Bou: *El mito de la autoestima*; J. Vilardell: *Hace..., Apuntes e Ideas aplicadas*; Pere Molera: *Taller y laboratorio*



Portada: Kenn Brown

## SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.  
Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona (España)  
Teléfono 934 143 344  
Fax 934 145 413

### Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	65,00 euro	120,00 euro
Extranjero	90,00 euro	170,00 euro

### Ejemplares sueltos:

El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

Difusión controlada

Copyright © 2005 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 2005 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup> 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 - 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

## ...cincuenta años

**MUROS DE CIERRE.** «La expresión 'muro de cierre' se emplea hoy para designar el revestimiento, forro o 'piel' de los edificios modernos. Su aspecto difiere sobremanera del de su antecesor, el antiguo muro de carga. Constituye un gran avance en la evolución de la arquitectura. La especialización estructural que separa en los edificios la piel del esqueleto se corresponde con la especialización que los tejidos biológicos han adquirido en el transcurso de la evolución. Sin embargo, ningún revestimiento arquitectónico moderno iguala en prestaciones a la piel biológica. El muro de cierre es un elemento pasivo, incapaz de ajustarse a un entorno exterior cambiante. Debería poder intervenir activamente en el esfuerzo que realiza el edificio para mantener su estabilidad interna. —James Marston Fitch»

**NILO OCCIDENTAL.** «En 1950, en un estudio epidemiológico sobre la parálisis infantil en un pueblo del norte de El Cairo, las muestras de sangre de tres niños dieron positivo respecto al virus del oeste del Nilo. El hallazgo causó conmoción, pues nadie había visto un caso humano de esa infección desde la original de 1937. Otros estudios egipcios no tardaron en mostrar que Egipto constituía un caldo de cultivo para la infección del oeste del Nilo; cerca del 100 por ciento de los adultos muestreados resultaron portadores de anticuerpos. El virus del oeste del Nilo se ha aislado no sólo en niños egipcios sino también en mosquitos (del género *Culex*), cornejas cenicienta y palomas. Una amplia variedad de huéspedes.»

## ...cien años

**LA MÁQUINA DE ESCRIBIR.** «Un abismo separa el ambiente silencioso de la celda del monje escribano del vivo tableteo de la moderna máquina de escribir, que en un cuarto de siglo ha revolucionado y transformado el mundo de los negocios. Su llegada señala el comienzo de una nueva era de progreso no inferior al que acompañó la aparición del telégrafo y el teléfono.»

**LAS TUMBAS DE MUKDEN.** «Estas tumbas de Manchuria se hallan en una llanura, de forma que todos los enterramientos se pueden observar fácilmente desde una colina cercana. Los antiguos emperadores manchú-tártaros llegaron a ofrecer sacrificios en las tumbas de sus antecesores, pero esa práctica se interrumpió hace largo tiempo. La Calzada Sagrada constituye el elemento más interesante de este cementerio. Está bordeada en ambos costados por colosales estatuas monolíticas, separadas por trechos de unos 200 metros. En total se levantan treinta y seis estatuas, de las que veinticuatro representan animales (véase la ilustración) y doce, altos dignatarios.»

## ...ciento cincuenta años

**CONFUSIÓN.** «Al capitán Norton debemos varias innovaciones de suma utilidad para balas y granadas. Hace más de diez años las recomendó a los responsables del ejército británico; éstos, sin embargo, hicieron caso omiso. Ahora que el peligro amenaza en Crimea, se arrepienten de no haberle prestado atención. En 1826 fue mostrada a Lord Fitzroy Somerset (hoy Lord Raglan) una de las granadas de percusión para cañón de Norton. El personaje replicó: 'Todas las invenciones para mejorar el armamento tienden a poner a los débiles a la altura de los fuertes; puesto que nosotros somos los fuertes, no apoyamos tales mejoras'. No podría ofrecerse mejor prueba de la incapacidad de Lord Raglan para dirigir la guerra de Crimea que la anterior muestra de aturdimiento y ceguera.»

**ROCAS FLOTANTES.** «En la isla de Manhattan se contemplan incontables rocas sueltas de todos los tamaños, desde pequeños cantos a grandes peñascos de varias toneladas de peso. Esas rocas no se formaron donde se hallan y ninguna mano humana las llevó hasta allá. ¿De dónde vinieron? La única teoría plausible sostiene que los lugares donde ahora se hallan fueron antaño un lecho marino, sobre el que flotaban icebergs procedentes de un océano ártico, con dichas piedras adheridas a ellos; corrientes de agua cálidas los habrían derretido y así se habrían liberado sus cargas pedregosas. Sin embargo, concebir un período en que grandes icebergs flotaran sobre el lugar donde ahora se alza la ciudad de Nueva York resulta tan fantástico como creer en la maravillosa lámpara de Aladino.»



Estatua colosal en Mukden (comienzo de la dinastía Qing). Actual Shenyang, 1905.



## INCENDIOS FORESTALES

### Los efectos del fuego

Según Pascal, el enterado desprecia la opinión del vulgo, pero el que de verdad entiende (es decir, el propio Pascal), opina como el pueblo, sólo que por otras razones. El vulgo cree que es mejor apagar siempre los incendios forestales; los expertos, que muchos bosques necesitan del fuego, que el fuego es parte de su ciclo de vida, hasta el punto de que conviene a veces provocar incendios controlados. Haber apagado durante docenas de años los fuegos, dicen, ha hecho de los montes una densa yesca que convierte en deflagraciones letales incendios que, en otras circunstancias, hubieran facilitado la regeneración posterior. El viejo Icona, en medio de oleadas de incendios, hasta publicó un anuncio cantando las excelencias científicas del fuego. Pero el fuego, natural o provocado, no siempre coexiste con el bosque; más que parte de su autorregeneración, puede ser agente de su extinción. La actual deforestación del interior de Australia se atribuye ahora a las quemaduras que

efectuaron los primeros colonizadores, hará unos 50.000 años.

De acuerdo con cierta simulación informática, el fuego natural ha limitado en los últimos seis u ocho millones de años, sin que se sepa el origen del proceso, la extensión de los bosques en muchas partes del planeta, sobre todo en África y Sudamérica. Sin el fuego, desaparecerían en la simulación grandes extensiones de prados y sabanas, sustituidos por árboles. Y la razón de la mayor o menor agresividad de los fuegos en sistemas forestales concretos podría guardar relación con los cambios climáticos. Según otro estudio, la prevalencia de los incendios de baja intensidad en equilibrio con una densidad baja de los bosques de pinos ponderosa en el oeste norteamericano se correlaciona con períodos históricos más fríos, como el habido entre los siglos XV y XX. En cambio, durante períodos más cálidos, como el actual y la baja Edad Media, ocurren fuegos que acaban en un cambio del tipo de vegetación.



## REVOLUCION CIENTIFICA

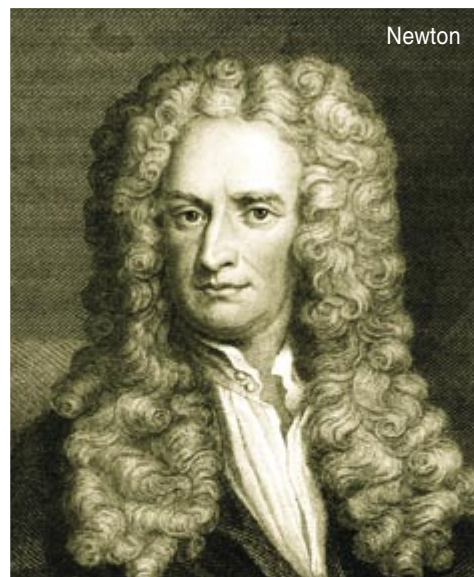
### ¿Lleno o vacío?

Los filósofos de las postrimerías del siglo XVII decían aplicarse a la “nueva filosofía”, donde la novedad designaba la oposición al aristotelismo anquilosado en las aulas universitarias. Pero no había una sola filosofía nueva. Las rivalidades iban incluso por naciones. De una manera hiperbólica lo recuerda Voltaire (1694-1778) en sus *Cartas filosóficas*: “Un francés que amanezca en Londres caerá pronto en la cuenta de que allí rige otra filosofía también. Advierte que ha dejado un mundo pleno, para encontrar otro vacío. En

París se habla de un mundo compuesto de vórtices y materia sutil. Nada de eso hay en Londres, donde la presión de la Luna es la que provoca las mareas.” Voltaire contraponen la filosofía natural de Descartes a la de Newton. En Descartes los fenómenos de la naturaleza se explicaban mediante materia y movimiento; todos los cuerpos constaban de partículas mínimas e invisibles, que conformaban diversas combinaciones y disposiciones a través de movimientos. No cabían espacios vacíos. Si algo cambiaba de lugar, otro cuerpo o partícula ocupaba el sitio abandonado. Newton dejaba, por contra, amplia cancha a la atracción, a la acción a distancia.



Descartes



Newton

## ZOOLOGIA

### Ballenas y buzos

Los biólogos marinos suponían que las ballenas eran inmunes a sufrir el mal de descompresión que padecen los buzos cuando ascienden demasiado deprisa desde las profundidades. Pero las ballenas expuestas a las señales de los sonares militares muestran síntomas agudos que recuerdan al mal de los buzos. En la Fundación Oceanográfica de Woods Hole han descubierto en esqueletos de cachalotes adultos, reunidos desde 1870, alteraciones óseas. El deterioro, que se agrava con la edad, concuerda con el tipo de daños óseos que sufren quienes se sumergen a grandes profundidades. Si el mal de los buzos es la causa de esas degeneraciones, es probable que las ballenas hayan desarrollado conductas que lo eludan, como la emersión gradual. Perturbaciones como el sonar quizás alteren ese comportamiento de prevención adquirido y causen la patología descubierta.

—J. R. Minkel



Las ballenas no son inmunes a la enfermedad de la descompresión.

## BIOLOGIA

### Vida en Atacama

No se habían encontrado microorganismos en el suelo del desierto de Atacama, donde llueve como mucho una vez cada diez años. Pero un equipo de la Universidad de Arizona ha desmentido la idea arraigada de la esterilidad de ese terreno. Han cavado cada 300 metros a lo largo de cerca de 200 kilómetros. Tras cada cota, desinfectaban la paleta utilizada. Antes se había excavado sólo hasta unos 10 centímetros de profundidad; ahora llegaron hasta los 30. Al humedecer las muestras, tomadas en suelos

carentes de vegetación desde hace al menos un millón de años, medraron bacterias. Los microorganismos habrían permanecido allí en estado de latencia. La misión Fénix de la NASA realizará en el año 2008 un experimento parecido en Marte. —Charles Q. Choi



## INFORMATICA

### Banda ancha por el tendido

El secreto del acceso universal a Internet por banda ancha quizá “penda sobre nuestras cabezas”. El tendido eléctrico puede transportar la banda ancha mediante señales eléctricas de alta frecuencia. Algunas compañías eléctricas europeas y estadounidenses ya lo están ensayando. El problema está en que las bifurcaciones de la red reflejan las señales de la banda ancha y degradan la transmisión. En la Universidad estatal de Pennsylvania hicieron una simulación de lo que ocurriría si las líneas se sincronizaran con los transformadores y otras cargas eléctricas, al objeto de minimizar la reflexión. Descubrieron que así se brindaría a los hogares unas velocidades de transferencia de datos de cientos de megabits por segundo, decenas de veces mayores que las ofrecidas por las mejores transmisiones de ADSL o cable. Un inconveniente de la línea eléctrica de banda ancha: interferiría con señales de radio.

—J. R. Minkel



En principio, las líneas eléctricas proporcionarían un acceso más rápido a Internet que el cable o el ADSL.

# El sistema inmunitario de alerta precoz

La respuesta inmunitaria innata constituye la primera línea de defensa contra microorganismos invasores. Recientes hallazgos relativos a la acción del sistema podrían abrir nuevas vías para el tratamiento de infecciones y trastornos inmunitarios

Luke A. J. O'Neill

Una mujer se encuentra a bordo de un ascensor. Los pasajeros que la acompañan empiezan a estornudar. Mientras ella se pregunta qué enfermedades podrían contagiarle, su sistema inmunitario entra en acción. Si el microbio que dispersan los estornudos corresponde a uno con el que la mujer ha estado ya en contacto, un batallón de células inmunitarias entrenadas —la infantería del sistema inmunitario adaptativo— lo reconocerá y, en cuestión de horas, lo eliminará. Puede incluso que jamás llegue a darse cuenta de que ha sido infectada.

Pero si el virus o bacteria corresponde a uno contra el que nuestra desventurada pasajera nunca ha luchado, acudirá en su auxilio otro tipo de respuesta: el sistema inmunitario “innato”. Este sistema de defensa reconoce clases genéricas de moléculas producidas por múltiples y variados agentes patógenos. Cuando detecta alguna de estas moléculas extrañas, el sistema inmunitario dispara una respuesta inflamatoria; en ella, determinadas células del sistema inmunitario se esfuerzan por aislar al invasor con un muro y detener así su propagación. La actividad de estas células —y de los compuestos que segregan— precipita el enrojecimiento y la hinchazón de los puntos afectados; también es responsable de la fiebre, malestar general y otros síntomas gripales que acompañan a numerosas infecciones.

El asalto inflamatorio se inicia mediante los receptores tipo Toll (TLR, de “Toll-like receptors”), una familia de proteínas ancestrales que median la inmunidad innata en una gran variedad de organismos, desde los cangrejos bayoneta (o herradura) hasta los humanos. Si los TLR fallan, el sistema inmunitario se desploma, dejando el cuerpo totalmente expuesto a la infección. Pero si se cae en el extremo opuesto de una respuesta inmunitaria exagerada, el organismo no corre mejor suerte, pues se inducen trastornos caracterizados por inflamación crónica y lesiva: artritis, lupus e incluso enfermedades cardiovasculares.

El entusiasmo que ha generado entre los inmunólogos el descubrimiento de los TLR podría compararse al que causaba antaño el descubrimiento de una tierra desconocida. Numerosos investigadores esperan hallar respuestas a un sinnúmero de cuestiones inmunológicas aún sin resolver. El estudio de estos receptores, así como de los acontecimientos moleculares que

1. EL PRIMER ENCUENTRO con agentes patógenos activa el sistema inmunitario innato, que entraña mayor complejidad de lo que se pensaba.

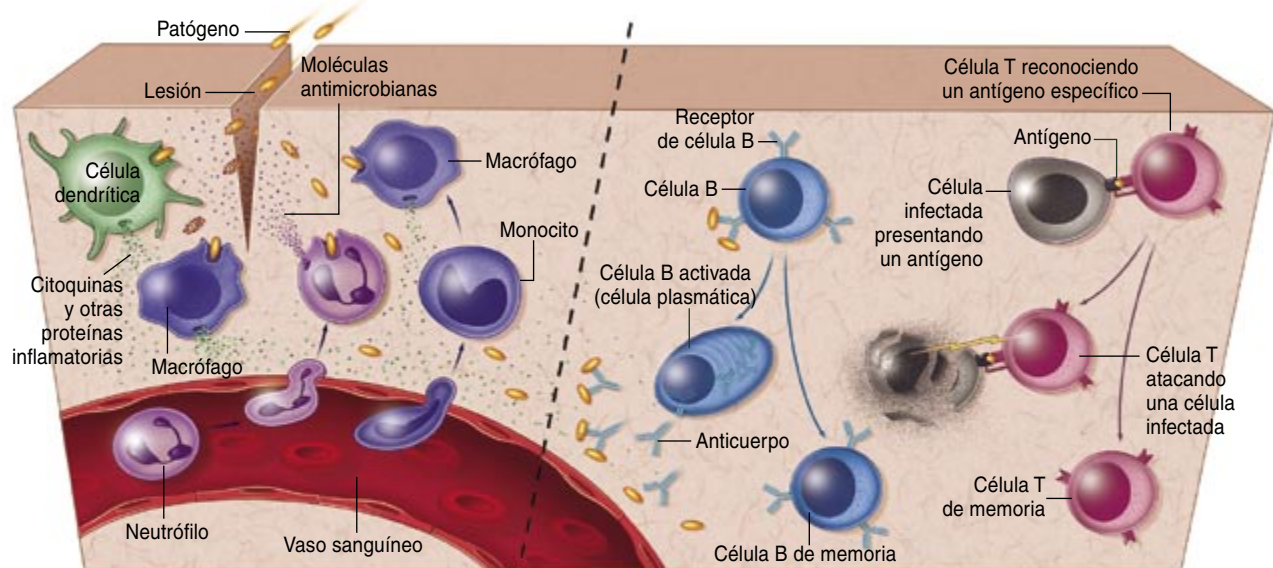




# LAS DOS RAMAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario de los mamíferos se divide en dos ramas principales. La división innata (*izquierda*) opera cerca de los puntos de entrada en el cuerpo y está siempre

alerta. Si ésta no consigue contener el patógeno, la división adaptativa (*derecha*) entra en juego, organizando un ataque más tardío, aunque muy selectivo.



## SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Este sistema consta de moléculas antimicrobianas y fagocitos (células que ingieren y destruyen patógenos), entre varios componentes. Lo mismo que las células dendríticas y los macrófagos, los fagocitos activan una respuesta inflamatoria, mediante la secreción de citoquinas: proteínas que disparan un aluvión de células defensivas procedentes de la sangre. Con las células reclutadas llegan nuevas dotaciones de fagocitos; sobre todo monocitos (que maduran y se transforman en macrófagos) y neutrófilos.

## SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Las células B y T son las protagonistas de este sistema. Las células B activadas secretan moléculas de anticuerpos que se unen a los antígenos (componentes específicos y exclusivos de un invasor concreto) y destruyen el invasor o lo marcan para que sea atacado por otros. Las células T reconocen los antígenos presentados por otras células. Algunas de ellas ayudan a activar las células B y a otras células T (*no se muestran*); otras atacan directamente a las células infectadas. Las células T y B engendran células "de memoria" que eliminan rápidamente a los invasores reincidentes.

desencadenan cuando detectan un agente patógeno, ya está empezando a dar frutos: se han identificado posibles dianas para fármacos que podrían potenciar la actividad protectora del cuerpo, reforzar el efecto de las vacunas y tratar una amplia gama de enfermedades devastadoras y potencialmente mortales.

## La cenicienta de la inmunología

Un lustro atrás, el interés de los inmunólogos se centraba, casi exclusivamente, en el sistema inmunitario adaptativo. Los libros de texto llenaban sus páginas con detalles sobre las células B (y cómo éstas fabrican los anticuerpos que se unen a proteínas específicas, o antígenos, en la super-

ficie de un patógeno invasor) y las células T (que presentan receptores capaces de reconocer fragmentos de proteínas de patógenos). Se denominaba adaptativa la respuesta porque, durante el curso de una infección, se ajustaba —en función del tipo de agente invasor— para optimizar la acción defensiva.

La inmunidad adaptativa destacaba también por otra particularidad: dota de memoria al sistema inmunitario. Una vez eliminada la infección, siguen presentes las células B y T especialmente entrenadas para prevenir ataques posteriores. En esta capacidad de recordar infecciones pasadas basan su efectividad las vacunas: exponen el cuerpo a formas desactivadas de un patógeno (o partes inofensivas del mismo) para que el sistema inmunitario reaccione como si se tratase de un ataque verdadero, generando células de memoria protec-

## Resumen/Inmunidad innata

- La inmunidad innata constituye un sistema de alerta precoz para detectar y combatir infecciones de cualquier tipo. Está mediada por receptores tipo Toll (TLR), producidos por numerosas células de defensa.
- Cuando los TLR detectan un agente invasor, promueven la producción de una batería de proteínas de señalización que inducen la inflamación y organizan una respuesta inmunitaria completa.
- La hipoactividad de los TLR inutiliza el sistema inmunitario; la hiperactividad de los mismos induce la aparición de artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares y otros trastornos. El control de los TLR o de las proteínas con las que éstos interactúan ofrecería nuevas vías para el tratamiento de enfermedades infecciosas e inflamatorias.



toras. Así nos resguardan de enfermedades víricas o bacterianas. Una vez que el organismo se ha enfrentado con un patógeno y ha sobrevivido, las células T y B se encargan de que el mismo microbio no nos vuelva a sorprender desprevénidos.

En comparación con el adaptativo, el sistema inmunitario innato parecía bastante primitivo. Por un lado, se pensaba que sus componentes —incluyendo las enzimas antibacterianas de la saliva y un grupo de proteínas interrelacionadas (conocidas en su conjunto como el complemento) que matan las bacterias en el torrente sanguíneo— eran más simples que los anticuerpos dirigidos contra blancos específicos y las células T asesinas. Por otro, su respuesta no muestra capacidad de ajuste.

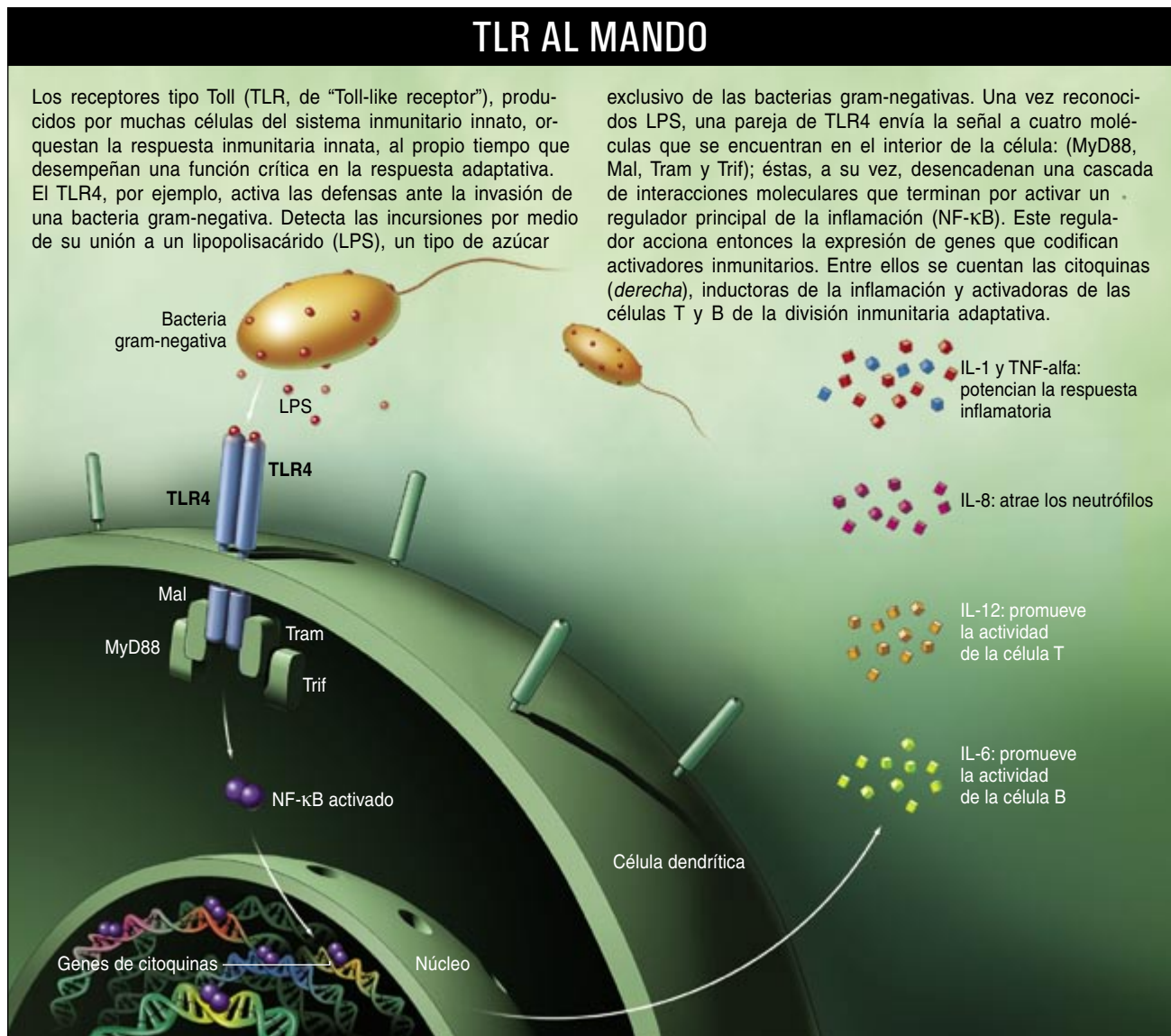
Sin embargo, al despreciar así la respuesta innata, los inmunólogos eludían un fenómeno de suma importancia, a saber, que este sistema innato, de presumida tosquedad, constituía un elemento esencial para la operatividad del sistema adaptativo. Así es: sin respuesta innata, no hay respuesta adaptativa. El sistema innato produce citoquinas, unas proteínas de señalización que no sólo inducen la inflamación, sino que también activan las células B y T protagonistas de la respuesta adaptativa.

A finales de los años noventa del siglo pasado, el sistema inmunitario adaptativo se conocía con profundidad. Poco se sabía, en cambio, sobre la inmunidad innata. ¿Cómo activaban los microbios la respuesta innata? ¿Cómo dirigía ésta la respuesta

adaptativa de las células T y B? Poco después, se descubriría que los TLR —producidos por distintas células inmunitarias— encierran la clave de estas cuestiones. Pero el camino no fue fácil. Para llegar a dichas proteínas, los expertos debieron recorrer un tortuoso y serpenteado viaje a través de estudios del desarrollo de la mosca del vinagre, la búsqueda de drogas para tratar la artritis y el amanecer de la era genómica.

### Toll, una proteína misteriosa

La historia de este hallazgo nos retrotrae a los primeros años ochenta, cuando los inmunólogos empezaron a estudiar la actividad molecular de las citoquinas. Estos mensajeros proteicos son producidos por diferentes células inmunitarias: macrófagos y



TAMI TOLPA



células dendríticas entre otras. Los macrófagos patrullan por los tejidos del cuerpo en busca de señales de infección. Cuando detectan una proteína extraña, inician la respuesta inflamatoria. Engullen y destruyen el invasor portador de esa proteína y secretan varias citoquinas; algunas de éstas disparan entonces una alarma que recluta otras células al sitio infectado y pone todo el sistema inmunitario en alerta total. Las células dendríticas ingieren los microbios invasores y se dirigen a los nódulos linfáticos, donde presentan fragmentos de las proteínas del patógeno a multitud de células T y liberan citoquinas: una secuencia de operaciones que contribuye a la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Para estudiar la función de las diferentes citoquinas, los expertos necesitaban hallar una vía inductora de su producción. Observaron que el modo más eficaz para conseguir que los macrófagos y las células dendríticas produjeran citoquinas en el laboratorio era exponerlas a bacterias o, lo que revestía mayor interés, a componentes bacterianos específicos. El lipopolisacárido (LPS), por ejemplo, una molécula que fabrican numerosas bacterias, desencadena una potente respuesta inmunitaria. En humanos, la exposición a LPS causa fiebre y puede provocar un shock séptico, una disfunción vascular mortal debida a una respuesta excesiva y destructiva de las células inmunitarias. Los LPS desencadenan esa respuesta inflamatoria al incitar a los macrófagos y a las células dendríticas a liberar citoquinas: en concreto, el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) y la interleucina-1 (IL-1).

Se demostró que estas dos citoquinas gobernaban la respuesta inflamatoria mediante la activación de las células inmunitarias. Si se descontrolan, precipitan la aparición, entre otros, de la artritis reumatoide, una enfermedad autoinmune en la que una inflamación excesiva de las articulaciones conduce a la destrucción de las mismas. Los expertos dedujeron entonces que si limitaban los efectos del TNF-alfa y la IL-1 podrían demorar el avance de la enfermedad y aliviar así el sufrimiento de los pacientes artríticos. Pero todavía no estaban en condiciones de diseñar



**2. UNA MOSCA DEL VINAGRE** que carecía de la proteína Toll muere víctima de una infección por hongos generalizada; las esporas cubren el cuerpo como un abrigo de pieles. (La cabeza se halla abajo a la derecha.) El estudio en cuestión, publicado en 1996, aportó uno de los primeros datos sobre la función protectora que las proteínas Toll desarrollan en la mosca del vinagre.

dicha terapia; necesitaban conocer mejor el mecanismo de operación de estas moléculas. Para empezar, debían identificar las proteínas con las que interactuaban.

En 1988, John E. Sims y su equipo de Immunex, en Seattle, descubrieron una proteína receptora que reconoce la IL-1. Este receptor reside en las membranas de células muy dispares, incluidos los macrófagos y las células dendríticas. La fracción de receptor que sobresale de la célula se une a la IL-1, mientras que el segmento que permanece en el interior transmite el mensaje de que IL-1 ha sido detectada. Sims examinó con detalle la parte interna del receptor de la IL-1, con la esperanza de hallar alguna pista sobre dicha transmisión: por ejemplo, qué moléculas de señalización activa la proteína en el interior de las células. Pero se llevó una buena sorpresa: el dominio interno del receptor de la IL-1 humana no guardaba semejanza con nada que hubiese visto antes.

En 1991, Nick J. Gay, de la Universidad de Cambridge, hizo un extraño descubrimiento mientras buscaba proteínas similares a Toll, una proteína de la mosca del vinagre. Toll había sido identificada por Christiane Nusslein-Volhard en Tubinga, quien bautizó así a la proteína porque las moscas que carecen de ella muestran un aspecto extraño (*Toll* significa

“extraño” en alemán). La proteína ayuda al embrión en desarrollo de *Drosophila* a distinguir entre la parte dorsal y la ventral; por ello las moscas que carecen de Toll parecen en total confusión, como si hubiesen perdido la lateralidad.

Gay consultó la base de datos que contenía todas las secuencias génicas conocidas entonces, en su búsqueda de genes cuyas secuencias mostrasen máxima coincidencia con la de Toll, suponiendo que éstos podrían codificar proteínas similares a aquélla. Descubrió que parte de la proteína Toll guarda una sorprendente semejanza con el dominio interno del receptor humano para la IL-1, precisamente el mismo segmento que tanto había desconcertado a Sims.

Aquellos resultados parecían carecer de sentido. ¿Por qué una proteína implicada en la inflamación en humanos se parecería a una proteína que les dice a los embriones de la mosca cuál es la parte de arriba? El misterio permaneció sin resolver hasta que, en 1996, Jules A. Hoffmann y sus colaboradores del CNRS en Estrasburgo demostraron que las moscas se servían de Toll para defenderse de infecciones fúngicas. En *Drosophila*, pues, Toll es multifuncional: participa en el desarrollo embrionario y en la inmunidad del adulto.

## Receptores tipo Toll

El receptor para la IL-1 y la proteína Toll guardan semejanza sólo en los segmentos que se ocultan en el interior de la célula; los que están expuestos al exterior parecen bastante diferentes. Esta observación llevó a los expertos a buscar proteínas humanas idénticas a Toll. Después de todo, la evolución suele conservar los diseños eficaces; si Toll mediaba la inmunidad en las moscas, quizá proteínas similares estaban haciendo lo propio en humanos.

Siguiendo el consejo de Hoffmann, en 1997, Ruslan Medzhitov y el desaparecido Charles A. Janeway, Jr., de la Universidad de Yale, hallaron la primera de estas proteínas, a la que llamaron Toll humana. En unos seis meses, Fernando Bazán y sus compañeros de DNAX, en Palo Alto, habían identificado cinco Toll humanas: se denominarían receptores tipo Toll (TLR). Uno de ellos, el TLR4, coin-