

PREMIO NOBEL EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA 2025

MIRTA GIORDANO

Laboratorio de Inmunología Oncológica, Instituto de Medicina Experimental (CONICET),
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

E-mail: giordanomirta@gmail.com

El premio Nobel en Fisiología o Medicina fue este año para Mary E. Brunkow, Fred J. Ramsdell y Shimon Sakaguchi. Estos investigadores explicaron cómo el sistema inmune se activa para combatir una gran cantidad de microorganismos, y, al mismo tiempo, se regula para no responder equivocadamente contra nuestras propias células provocando autoinmunidad. El trabajo de los premiados logró identificar una población de linfocitos T, las llamadas “células T regulatorias”, y el gen clave para su funcionamiento, Foxp3, que permite mantener la tolerancia hacia los antígenos propios aun en situaciones de enorme activación causada por microorganismos.

Los linfocitos T y B generan, durante su maduración, una gran diversidad de moléculas de superficie con las que reconocen antígenos extraños. Este mecanismo de generación de diversidad puede dar lugar a linfocitos que reconocen antígenos propios. La mayor parte de estos linfocitos “peligrosos” son eliminados durante la maduración en la médula ósea o el timo, antes de que salgan a la periferia. Sin embargo, algunos escapan de este control central y, en determinadas situaciones, pueden activarse y provocar daño a los tejidos sanos. Esto es lo que Paul Ehrlich, Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1908, denominó “horror autotoxicus”. Ya desde principios del siglo pasado se reconocía el riesgo autoinmune asociado con ciertas respuestas anti-infecciosas, pero los mecanismos responsables de controlar las reacciones inmunes inadecuadas no se conocían.

Hacia 1970 se publicaron trabajos que intentaron demostrar la existencia de linfocitos T “su-

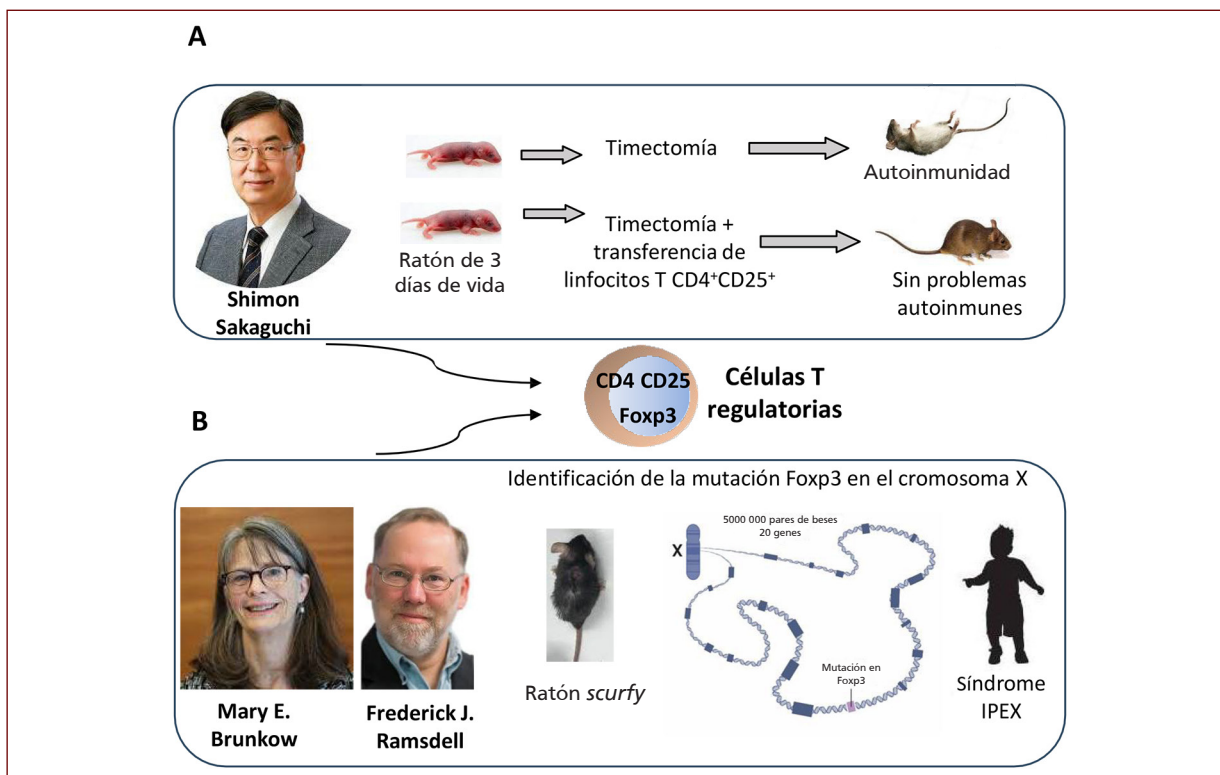
presores” como contrapartida de los linfocitos T colaboradores que ayudaban a la producción de anticuerpos. Sin embargo, los primeros experimentos para identificar esas células no pudieron ser reproducidos y se carecía, por otra parte, de una molécula marcadora que definiera a esta población. Es por ello que la idea misma de la existencia de una población de linfocitos supresores cayó en el olvido. Pero no para siempre. Veinte años después, Shimon Sakaguchi, quien se había incorporado recientemente al laboratorio de Yasuaki Nishizuka, en el Aichi Cancer Center Research Institute en Nagoya, Japón, retomó el tema. Lo hizo basándose en experimentos previos que demostraban que la remoción del timo en ratones recién nacidos daba lugar a desórdenes de tipo autoinmune. En 1982, el grupo reportó que el proceso autoinmune provocado por la timectomía neonatal podía revertirse transfiriendo linfocitos de ratones sanos que expresaran el marcador CD5. Sakaguchi continuó sus investigaciones para tratar de identificar mejor a esta población y demostró, en una publicación notable, que los linfocitos T CD4⁺ que expresan en la membrana la cadena alfa del receptor para interleuquina 2 (IL-2), también conocido como CD25, poseen funciones regulatorias. Los autores mostraron que los ratones inoculados con leucocitos deplecionados de linfocitos T CD25⁺ desarrollaban múltiples desórdenes autoinmunes, mientras que la reconstitución con células CD4⁺CD25⁺ prevenía la autoinmunidad. Cabe señalar que este trabajo, que se publicó en 1995 en el *Journal of Immunology*, una revista sin la relevancia de *Nature*, *Science* o *Cell*, ya

fue citado más de 1000 veces¹. La identificación de los linfocitos T regulatorios (CD4⁺ CD25⁺) significó un avance enorme y dio lugar a muchas nuevas investigaciones en este campo (Fig. 1A). A nivel funcional, se demostró que estas células pueden suprimir la proliferación y activación de otras poblaciones mediante el contacto célula a célula, la secreción de mediadores solubles como IL-10, TGFβ e IL35 y el secuestro del principal factor de crecimiento de los linfocitos T, la IL-2². Con la identificación de las células T regulatorias se inició la búsqueda de marcadores específicos para esta población ya que CD25 también es expresado por otros linfocitos cuando se activan.

El segundo avance decisivo en el estudio de estas células tuvo lugar en los laboratorios de la compañía CellTech Chiroscience en Bothell, en el Estado de Washington, EE.UU. a finales del siglo pasado. En el bioterio de CellTech se contaba, junto con otras cepas de roedores, con los denominados ratones *scurfy*. Estos ratones mutantes habían sido generados en los años 40 como parte del Proyecto Manhattan, en el que se es-

tudiaban los efectos de la radiación en los seres vivos. Los ratones *scurfy* desarrollaban una grave enfermedad autoinmune que era letal en los machos, pero no en las hembras, es decir que el gen mutante se localizaba en el cromosoma X. En los laboratorios de CellTech trabajaban Mary Brunkow y Fred Ramsdell que decidieron identificar la mutación haciendo uso de la tecnología disponible en aquella época. Luego de largos y meticulosos esfuerzos para ubicar los genes candidatos en el cromosoma, aislarlos y secuenciarlos, Brunkow y Ramsdell describieron un gen, ausente de las bases de datos hasta el momento, que denominaron Forkhead box P3 (Foxp3) (Fig. 1B). Para probar que la mutación era la responsable del fenotipo autoinmune, generaron cinco líneas de ratones transgénicos que portaban el gen Foxp3, cada una con un número de copias distinto. Al cruzar los ratones *scurfy* con los distintos transgénicos pudieron demostrar que el gen Foxp3 no mutado rescataba a los ratones *scurfy* de la autoinmunidad³. Paralelamente a los estudios en roedores, Brunkow y Ramsdell, en colaboración con Hans Ochs del

Figura 1 | Esquema abreviado de los experimentos que condujeron a la identificación de las células T regulatorias



Departamento de pediatría de la Universidad de Washington, demostraron que los pacientes con un raro síndrome autoinmune conocido como IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*; en español: inmunodeficiencia, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al cromosoma X) presentaban mutaciones en FOXP3, la contraparte humana del gen mutado en los ratones *scurfy*⁴.

Luego de la identificación de *Foxp3*, el equipo de Sakaguchi rápidamente estableció la conexión entre las células T regulatorias y este gen, demostrando que se expresa selectivamente en los linfocitos TCD4⁺CD25⁺ y que la transferencia de *Foxp3* a linfocitos T convencionales los convierte en regulatorios⁵. Poco después se reportó que los ratones *scurfy* presentan un número aumentado de células T regulatorias y que quitar *Foxp3* únicamente en los linfocitos T basta para inducir el fenotipo autoinmune de los ratones *scurfy*.

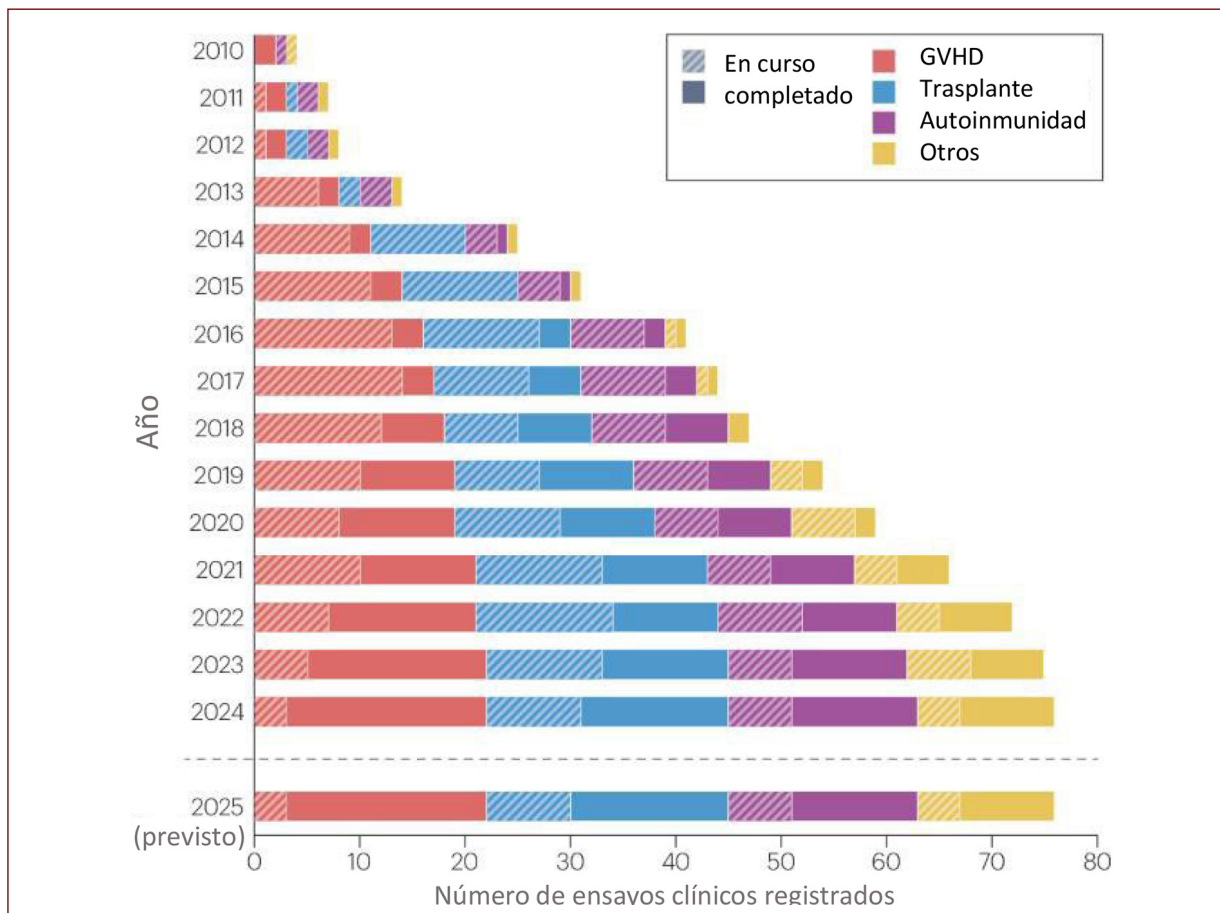
En conjunto, los hallazgos realizados en los laboratorios de los tres ganadores del Premio Nobel 2025 permitieron concluir que la ausencia de un solo tipo celular, las células T regulatorias, controladas por un único gen, *foxp3*/FOXP3, es suficiente para romper la tolerancia inmune periférica y provocar el “horror autotoxico” de Ehrlich. La identificación de esta población por los ganadores del premio ha promovido múltiples líneas de investigación, algunas dirigidas a profundizar el conocimiento molecular y celular de las células T regulatorias, y otras con un objetivo clínico concreto. En relación con la investigación básica se sigue investigando de qué manera se seleccionan las células T regulatorias en el timo, cómo se comportan en ambientes inflamatorios particulares o qué otros eventos transcripcionales, más allá de *Foxp3* regulan el desarrollo y mantenimiento de esta población⁶. Por otro lado, muchos grupos de investigadores clínicos exploran estrategias, ya sea para aprovechar la capacidad supresora de las células T regulatorias o bloquearla, dependiendo de la patología que se quiera tratar. Los propósitos son múltiples y variados: desde mantener la homeostasis previniendo la autoinmunidad a controlar la inflamación crónica, regular las respuestas inmunes durante los procesos infecciosos o evitar el rechazo fetal en la preñez.

El potencial terapéutico de las células T regulatorias está siendo explorado en más de 200 ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov) (Fig. 2). En el caso de la enfermedad celíaca, donde se conoce el epítipo patogénico derivado del gluten, se generan células T regulatorias que suprimen de manera específica a los linfocitos T que dañan el epitelio intestinal. En otros ensayos, como los llevados a cabo en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, se expanden las células T regulatorias autólogas *ex vivo* usando IL-2 para luego reinfundirlas. Cabe señalar que estas terapias celulares enfrentan numerosos retos que deben superarse para mostrar su real eficacia. Entre los problemas que se han reportado se destacan la insuficiente pureza de la población regulatoria aislada de sangre, la actividad inestable de las células T regulatorias después de varios días en cultivo y el potencial cambio funcional o fenotípico postexpansión. Más recientemente se ha intentado expandir a las células T regulatorias *in vivo* mediante inoculaciones con IL-2 en baja dosis, por ejemplo, en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

A diferencia de las estrategias que buscan aumentar la actividad de las células T regulatorias para contrarrestar la inflamación o el daño autoinmune, en el caso de las terapias anti-tumorales, el objetivo es deplecionar de células T regulatorias o bloquear su actividad. Esto es así ya que en muchos casos estas células se acumulan en el microambiente tumoral y suprimen la respuesta T citotóxica contra las células malignas. Una de las estrategias que se ha utilizado en melanoma metastásico es el empleo de anticuerpos dirigidos contra CD25, con el inconveniente que esta molécula también se expresa en linfocitos T convencionales al activarse y puede conducir a su depleción. Otra estrategia consiste en inhibir la acumulación de células T regulatorias en el microambiente tumoral mediante el empleo de anticuerpos monoclonales contra receptores de ciertas quemocinas (CCR5, CCR10) indispensables para que la población regulatoria migre hacia el tumor.

Las células T regulatorias también están siendo manipuladas en pacientes trasplantados. Numerosa evidencia indica que cuanto mayor es el número de células T regulatorias funcionales menor es la tasa de rechazo en trasplante

Figura 2 | Ensayos clínicos registrados desde 2010 a la fecha que investigan el uso terapéutico de las células T regulatorias



GVHD: graft-versus-host disease (enfermedad de injerto contra huésped)
 Adaptado de Wardell C, et al. *Nature Rev Drug Discov* 2025; 24: 93-111

de órgano sólido, ya sea riñón, hígado o corazón. Las estrategias descriptas para enfermedades autoinmunes también están siendo probadas en el caso de los trasplantes⁷. Más recientemente se han comenzado a evaluar tecnologías como las CAR Treg (*chimeric antigen receptor T regulatory cells*; en español: células T regulatorias con receptores de antígenos quiméricos) que presentan la ventaja de ser independientes del complejo mayor de histocompatibilidad. En resumen, el potencial terapéutico de las células T regulatorias es enorme.

La historia que está detrás de este Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2025 nos habla

de la perseverancia en perseguir un objetivo que confiamos alcanzar. El laboratorio del Dr. Sakaguchi persistió en sus intentos de identificar una población que explicara la tolerancia inmune aun cuando las células T supresoras habían caído en el descrédito unos años antes por errores de interpretación de los resultados y experimentos inadecuados. Los laureados mostraron además la importancia de integrar la investigación básica con las observaciones clínicas. Cabe esperar que en un futuro cercano el beneficio terapéutico de las células T regulatorias alcance a un creciente número de pacientes.

Bibliografía

1. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-64.
2. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T cells and human disease. *Annu Rev Immunol* 2020; 38: 541-66.
3. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
4. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20-1.
5. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-61.
6. Sumida TS, Cheru NT, Hafler DA. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2024; 7: 503-17.
7. Mikami N, Sakaguchi S. Regulatory T cells in autoimmune kidney diseases and transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19: 544-57.
8. Wardell CM, Boardman DA, Levings MK. Harnessing the biology of regulatory T cells to treat disease. *Nat Rev Drug Discov* 2025; 24:93-111.