

Ensayo/ Assay

Premio Nobel de Fisiología o Medicina Linfocitos T reguladores: de la teoría del *horror autotoxicus* al Premio Nobel 2025

Nobel Prize in Physiology or Medicine Regulatory T lymphocytes: from the horror autotoxicus theory to the Nobel Prize 2025

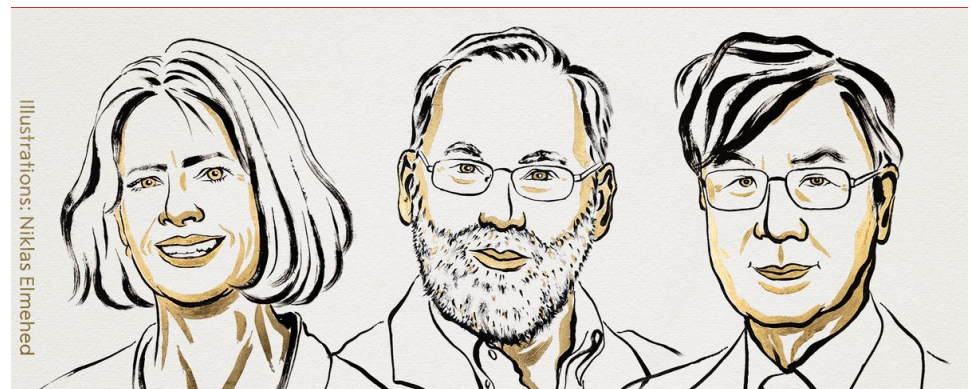
En la práctica de la tolerancia, nuestro enemigo es el mejor maestro.

Dalai Lama XIV

Durante la clase sobre los linfocitos T del curso de Inmunología que dicto en el pregrado de Medicina desde hace 20 años, siempre finalizaba hablando de los linfocitos T reguladores y mencionaba que el investigador japonés que los describió inicialmente algún día ganaría el Premio Nobel. El 6 de octubre de 2025 se anunció que el Premio Nobel de Fisiología o Medicina había sido otorgado al japonés Shimon Sakaguchi y a dos norteamericanos, Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell, por sus descubrimientos sobre la tolerancia inmune periférica y el papel de los linfocitos T reguladores, conocidos simplemente como Tregs.

La respuesta inmune, una vez activada, debe ser controlada. Este es un principio esencial de la homeostasis inmunológica, ya que una reacción desproporcionada puede manifestarse como hipersensibilidad y daño de los propios tejidos. Para evitarlo, el sistema inmune cuenta con mecanismos de tolerancia que permiten reconocer el “yo” y no atacarlo. Cuando esta tolerancia se rompe, aparecen las enfermedades autoinmunes, que afectan aproximadamente entre un 5 y un 10 % de la población mundial.

La idea de que debían existir mecanismos que impidieran la autodestrucción inmunológica se remonta a finales del siglo XIX, con Paul Ehrlich y su concepto de *horror autotoxicus*, una propuesta teórica que planteaba que el sistema inmune debía poseer alguna forma interna para no atacar su propio organismo. La evidencia experimental surgió a mediados del siglo XX gracias a Peter Medawar, quien demostró la posibilidad de inducir tolerancia adquirida mediante sus experimentos de trasplante en ratones. Estos hallazgos dieron origen al concepto de tolerancia adquirida y le valieron el Premio Nobel



Mary Brunkow, Fred Ramsdell, and Shimon Sakaguchi ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de este año. Tomado de <https://www.nobelprize.org/>

de Medicina en 1960, compartido con Frank Macfarlane Burnet, quien desarrolló la teoría de tolerancia central, explicada por la eliminación clonal de linfocitos T autorreactivos en el timo (Schwartz, 2012).

Siempre se había sospechado la existencia de los linfocitos T reguladores, pero solo hasta 1995 Shimon Sakaguchi describió de manera clara las células T reguladoras (Tregs) como un mecanismo esencial de la tolerancia inmune periférica (Sakaguchi *et al.*, 1995).

El fenotipo regulador CD4⁺CD25⁺

Durante las décadas de 1970 y 1980 hubo múltiples intentos para identificar subpoblaciones de linfocitos T con capacidad de inducir tolerancia inmunológica, principalmente en modelos murinos. Aunque diversos estudios mostraban indicios de células con propiedades supresoras, no se había logrado definir un marcador específico que permitiera caracterizarlas con claridad. En estos periodos se describieron los linfocitos CD4⁺ que expresaban marcadores como el CD5^{alto} o el CD45R^{bajo}, los cuales parecían estar asociados a funciones reguladoras. Sin embargo, estos marcadores resultaban demasiado comunes dentro del repertorio linfocitario y carecían de la precisión necesaria para delimitar una población celular. Esta falta de definición generó escepticismo y llevó a que, por un tiempo, la existencia de células T con función reguladora fuese considerada más una hipótesis que una realidad demostrada.

Fue entonces cuando se determinó la molécula CD25 (cadena α del receptor de IL-2) como un marcador más específico de los linfocitos T reguladores. La depleción de linfocitos CD25⁺CD4⁺ en ratones produjo un amplio espectro de enfermedades autoinmunes, mientras que la co-transferencia de un pequeño número de células CD25⁺CD4⁺ prevenía la aparición de dichas enfermedades (Sakaguchi *et al.*, 1995).

Posteriormente, diversos estudios demostraron que el CD25 no es solo un marcador celular, sino que resulta esencial para la función de las células T reguladoras: los ratones deficientes en IL-2 desarrollaban autoinmunidad y mostraban una reducción en el número de linfocitos T CD25⁺CD4⁺; los ratones deficientes en CD25 o en CD122 (cadena β del receptor de IL-2) también desarrollaban autoinmunidad, y la neutralización de IL-2 con anticuerpos en ratones normales reducía selectivamente las células CD25⁺CD4⁺ y provocaba la enfermedad autoinmune.

Estos hallazgos consolidaron la idea de que IL-2 es un factor crítico de crecimiento y supervivencia para las células T reguladoras, y que el CD25, como parte del receptor de alta afinidad para la IL-2 (CD25), es indispensable para su mantenimiento y función. También la eliminación de esta población celular incrementó la respuesta inmune frente a antígenos extraños, mientras que la reconstitución de células CD4⁺CD25⁺ normalizaba dicha respuesta. Así, los linfocitos T CD4⁺CD25⁺ son esenciales para mantener la tolerancia periférica, suprimiendo tanto respuestas autoinmunes como respuestas excesivas frente a antígenos extraños (Sakaguchi *et al.*, 2007).

Caracterización del fenotipo regulador CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺

El fenotipo de las Tregs se completó a partir de estudios en modelos animales. Previamente se habían descrito síndromes linfoproliferativos en ratones, entre ellos el ratón *scurfy*, que presenta una expansión excesiva de linfocitos T CD4⁺CD8⁻ infiltrantes en múltiples órganos, con producción descontrolada de citocinas y manifestaciones de autoinmunidad. Este modelo corresponde a un mutante con una transmisión recesiva ligada al cromosoma X y se sospechaba que su patología se debía a una falla en los mecanismos de regulación de la actividad de los linfocitos T. Finalmente, se identificó un gen mutado perteneciente a la familia forkhead/winged-helix, al que se denominó *Foxp3*. La función normal de *Foxp3* es esencial para la homeostasis inmune, pues controla la proliferación y la actividad de los linfocitos T. Cuando ocurre una mutación de este gen, se produce una alteración grave en la regulación inmunológica, lo que desencadena autoinmunidad sistémica acompañada de linfoproliferación exacerbada (Brunkow *et al.*, 2001).

La prueba del concepto de las Tregs

La primera descripción clínica del síndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked*) se remonta a 1982, cuando se reportó una familia con varios niños afectados por una enfermedad grave de inicio temprano. Los pacientes presentaban diabetes mellitus neonatal insulino dependiente de inicio precoz, enteropatía grave con diarrea crónica, dermatitis eczematosa, además de anemia hemolítica autoinmune y otras manifestaciones de autoinmunidad sistémica. El análisis de los antecedentes familiares permitió establecer un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X (Powell *et al.*, 1982). Casi dos décadas después, en 2001, se confirmó la base genética de este síndrome, no solo se identificaron mutaciones en el gen *Foxp3* en ratones *scurfy*, también se describieron dos familias de pacientes con IPEX y mutaciones en el mismo gen, lo que confirmó que su disfunción es la causa directa del síndrome humano; en ambos trabajos participaron los galardonados Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell (Bennett *et al.*, 2001).

Estos hallazgos representan la prueba definitiva del concepto de las células T reguladoras (Tregs), al demostrar que el gen *Foxp3* es indispensable para el desarrollo y la función de las Tregs y que su ausencia conduce a una pérdida de la tolerancia inmune y a una autoinmunidad sistémica grave.

El futuro de estos hallazgos

En la actualidad, uno de los grandes retos consiste en modular la función de las Tregs de manera específica y controlada. En el contexto de las enfermedades autoinmunes, el objetivo es potenciar la actividad reguladora para restaurar la tolerancia inmune y frenar el daño tisular. En contraste, en el cáncer las Tregs pueden suprimir la respuesta antitumoral, por lo que se busca inhibirlas selectivamente para potenciar la inmunidad frente a su aparición.

El conocimiento derivado de modelos como el ratón *scurfy* y del síndrome humano IPEX también ha impulsado el desarrollo de terapias génicas y estrategias de edición genética (CRISPR/Cas9) orientadas a corregir mutaciones en el *Foxp3* u otros genes asociados a la disfunción inmunológica. Asimismo, se exploran terapias celulares basadas en la expansión y transferencia adoptiva de Tregs que ya se encuentran en fases clínicas tempranas para prevenir el rechazo en trasplantes y controlar enfermedades inflamatorias crónicas. En el registro de ensayos clínicos de Estados Unidos (*ClinicalTrials.gov*), se encuentran 71 estudios que emplean linfocitos T reguladores (Tregs) en sus protocolos de investigación.

A más de un siglo del *horror autotoxicus* de Ehrlich, el reconocimiento del Premio Nobel a los descubridores de los linfocitos T reguladores simboliza no solo la validación de una hipótesis visionaria, sino también la promesa de nuevas terapias capaces de restaurar la tolerancia inmune y transformar la medicina personalizada en el siglo XXI.

John M. González MD, Ph.D.

Profesor Titular - Universidad de los Andes

Miembro Correspondiente de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Referencias

Bennett, C.L., Christie, J., Ramsdell, F., Brunkow, M.E., Ferguson, P.J., Whitesell, L., Kelly T.E., Saulsbury, F.T., Chance, P.F., Ochs, H.D. (2001). The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature Genetics* 27(1), 20-1. <https://doi.org/10.1038/83713>

- Brunkow, M.E., Jeffery, E.W., Hjerrild, K.A., Paeper, B., Clark, L.B., Yasayko, S.A., Wilkinson, J.E., Galas, D., Ziegler, S.F., Ramsdell, F.** (2001). Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the *scurfy* mouse. *Nature Genetics*, 27(1), 68-73. <https://doi.org/10.1038/83784>
- Powell, B.R., Buist, N.R., Stenzel, P.** (1982). An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *The Journal of Pediatrics*, 100(5), 731-737. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8)
- Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., Itoh, M., Toda, M.** (1995). Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Journal of Immunology*, 155(3), 1151-64. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.3.1151>
- Sakaguchi, S., Wing, K., Miyara, M.** (2007). Regulatory T cells – a brief history and perspective. *European Journal of Immunology*, 37(Suppl 1), S116-23. <https://doi.org/10.1002/eji.200737593>
- Schwartz RH.** (2012). Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harbor Perspective Biology*, 4(4), a006908. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006908>. PMCID: PMC3312674. PMID: 2239509