



Dr. Diego F. Hernández Ramírez
Laboratorio de Inmunología y
Reumatología, INCMNSZ
diego.hernandezr@incmnsz.mx

Descubriendo una célula: linfocitos T reguladores

“Conoce las cosas más pequeñas y las más grandes, lo más superficial y lo más profundo. Como si fuera un camino recto... Cuando alcances el camino de la estrategia, no habrá nada que no puedas ver”

Miyamoto Musashi. El libro de los cinco anillos

En octubre pasado se anunciaron a los ganadores del Premio Nobel de Medicina: el japonés Shimon Sakaguchi y los estadounidenses Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell; ellos estudiaron una célula llamada linfocito T regulador (Treg), la cual controla la respuesta del sistema inmune inactivando a los linfocitos T efectoros y así evita ataques a tejidos propios. Pero, para entender la importancia de este hallazgo, hay que conocer cómo se llegó a él. Todo empezó en 1969, cuando Yasuaki Nishizuka y Teruyo Sakakura notaron que, al quitar el timo a ratones recién nacidos, estos desarrollaban signos de una enfermedad autoinmune. William J. Penhale (1973) confirmó este hallazgo al observar que la extracción del timo causaba tiroiditis autoinmune en los ratones y solo se podía revertir si se inyectaban linfocitos T de ratones sanos, lo que llevó a pensar que había linfocitos T capaces de suprimir la respuesta inmune (T supresores). Sin embargo, otros estudios en los años siguientes no fueron concluyentes y la idea de los linfocitos T supresores no tuvo mucho impacto, posiblemente, por las técnicas de la época que no eran adecuadas y no se conocían ciertos marcadores. Por eso, se pensaba que estas células podían ser un subtipo de linfocitos T CD8+ (citotóxicos), ya que eran las únicas conocidas capaces de eliminar a otras células y así evitaban una respuesta autoinmune.

No fue hasta los años 80 que el investigador japonés Shimon Sakaguchi, en Nagoya, quiso entender el papel del timo en el desarrollo de los linfocitos. Repitió los experimentos de Nishizuka y Sakakura, pensando que si se quitaba el timo a un recién nacido, la respuesta inmune sería débil -si no hay timo, no hay desarrollo de linfocitos T-. Sin embargo, los resultados mostraron de nuevo el problema de autoinmunidad y al transfundir linfocitos T de ratones sanos, la autoinmunidad no aparecía, haciéndolo pensar otra vez que había células capaces de controlar la respuesta inmune. Por lo que, Sakaguchi decidió buscarlas e identificarlas y descubrió que eran un tipo de linfocitos T CD4+ (cooperadores). Al investigar más, encontró el marcador CD25 (cadena alfa del receptor de interleucina-2), que ayuda a regular el sistema inmune. Años después, se identificó otro marcador, una molécula llamada CTLA-4 (del inglés *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*), que impide la activación de linfocitos T efectoros, por la competición con el activador CD28 por los receptores de las células presentadoras de antígeno.

A pesar de estos avances, muchos investigadores seguían sin estar convencidos. Aquí es donde entra FOXP3, su historia comienza en los años 40 con el proyecto Manhattan durante el desarrollo de la bomba atómica y los estudios para entender los efectos de la radiación. Se observó que, tras irradiar ratones, su descendencia -sobre todo los machos-, tenía la piel escamosa, órganos como el bazo y los ganglios agrandados, y sólo sobrevivían una semana, debido a una respuesta autoinmune, denominando a estos ratones *Scurfy* (casposos). Dicho padecimiento no afectaba a las hembras, lo que sugería la participación del cromosoma X. Más adelante, se descubrió que la causa era una mutación en ese cromosoma. No fue hasta los años 90, con técnicas más avanzadas, que se empezó a buscar el gen afectado. Por ello, Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell, que trabajaban en una empresa privada dedicada a preparar medicamentos para enfermedades autoinmunes, iniciaron los estudios moleculares.

Primero redujeron el área del cromosoma X a 500,000 nucleótidos. Luego, al analizar esa zona, encontraron 20 genes posibles y al comparar las secuencias de estos genes entre ratones *Scurfy* y sanos, hallaron una mutación en un gen desconocido. Como era similar a la familia de genes *Fox* (del inglés *forkhead box*) que tienen un papel importante en la regulación de la expresión de otros genes, lo llamaron *Foxp3*. Para demostrar su relevancia, hicieron experimentos de rescate genético: crearon ratones con diferentes copias del gen y, al cruzarlos con los *Scurfy*, la descendencia no presentaba la enfermedad. Estudios posteriores en humanos encontraron la presencia de este gen y al compararlo en algunas enfermedades graves relacionadas con el cromosoma X (mortales en jóvenes si no reciben un trasplante de células madre), también se encontraron mutaciones en *FOXP3*, indicando la importancia del mismo en humanos.

Al combinar estos dos hallazgos: la presencia de linfocitos CD4+CD25+ y la identificación del gen *Foxp3*, se demostró que los ratones *Scurfy* no tienen Treg. Además, cuando hay más FOXP3, hay más Treg. Por otro lado, si se generan ratones sin FOXP3, estos presentan características similares a los *Scurfy*. También, al eliminar a los Treg se provoca un crecimiento celular descontrolado y autoinmunidad. Así, al ensamblar todo el rompecabezas, se comprueba que FOXP3 controla el desarrollo de los linfocitos T reguladores y que estas son capaces de evitar que otras células ataquen por error los tejidos propios. De allí la importancia de este gran descubrimiento y un merecido premio Nobel, que ha abierto un nuevo panorama hacia estrategias terapéuticas enfocadas a la modulación de la respuesta inmune.

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Immune tolerance. The identification of regulatory T cells and FOXP3. Nobelförsamlingen. 2025

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. They understood how the Immune system is kept in check. Nobelförsamlingen. 2025

Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. *Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003; 299:1057-61*