



PREMIOS NOBEL

INHIBICIONES INMUNOLÓGICAS

ELÍAS MANJARREZ

El sistema inmune usa la inhibición para moldear nuestra identidad, porque conoce lo propio y lo extraño.

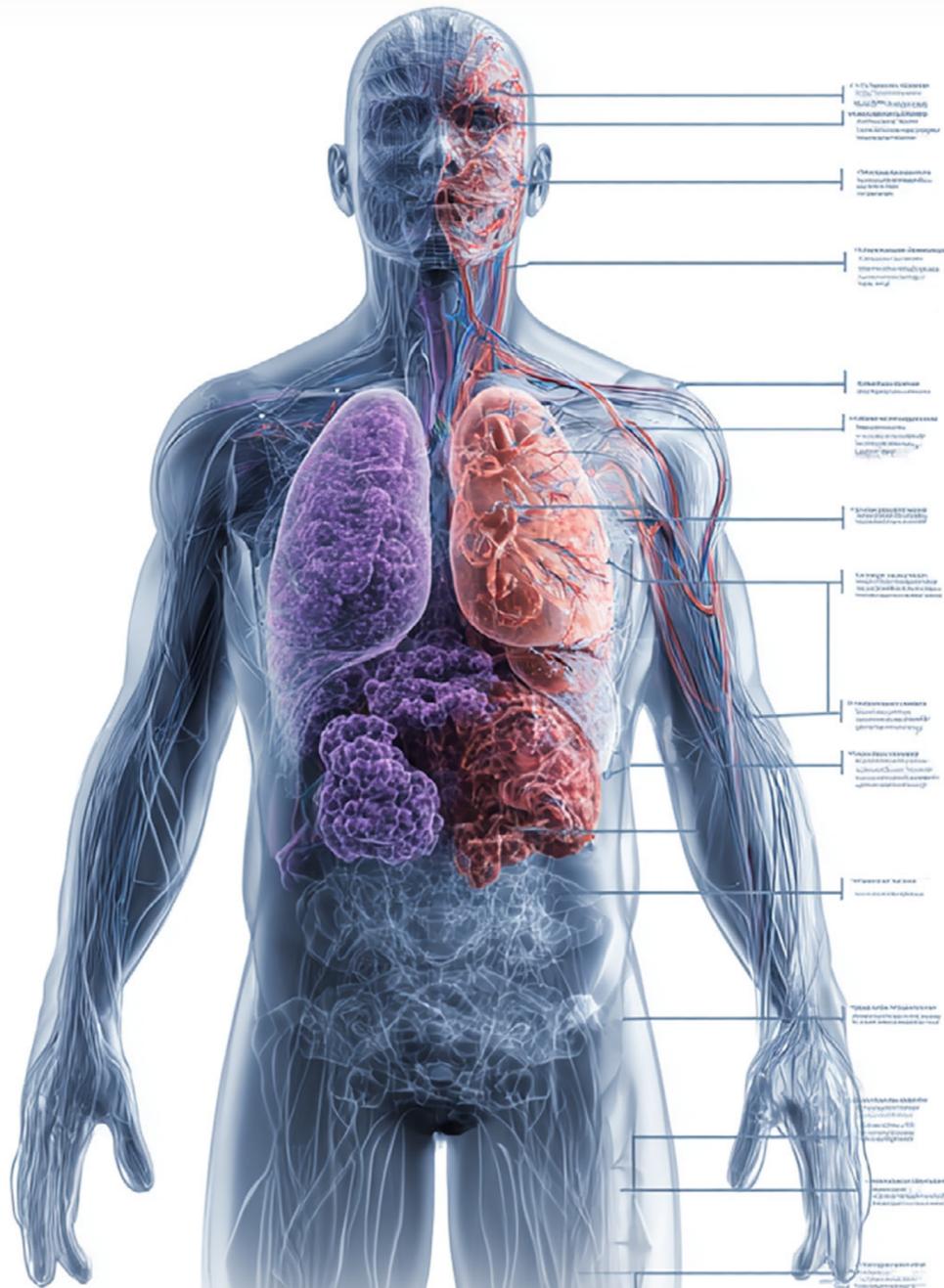
El lunes 6 de octubre de 2025 se otorgó el premio Nobel de Medicina o Fisiología a Mary Brunkow, Fred Ramsdell y Shimon Sakaguchi por sus descubrimientos de los mecanismos inhibitorios que regulan el sistema inmune.

La palabra inmune proviene del latín *immunis*, que significa "libre de impuestos". Era un concepto utilizado por los romanos para designar a quienes no debían pagar esos tributos. Este término se introdujo en la medicina en 1796, cuando el médico inglés Edward Jenner observó que los ordeñadores de vacas infectados por viruela enfermaban, pero, tras recuperarse, quedaban protegidos contra la viruela humana.

Esa observación motivó a Jenner a inocular a un niño con pus de viruela vacuna, descubrió que esa "variola vaccinae" confería *inmunidad*, de modo que, al exponerse luego al virus de la viruela, el niño no enfermó. De esta práctica nacieron los términos "vacuna" de la palabra "vaca" e "inmunidad" de la protección frente a la enfermedad.

Ahora sabemos que los agentes que le parecen extraños al sistema inmune son los *antígenos*, que pueden ser partes de virus, bacterias, toxinas o células del propio cuerpo que han mutado, como las células cancerosas. También sabemos que la respuesta inmune produce proteínas, llamadas *anticuerpos*, que se unen a los antígenos para neutralizarlos y marcarlos para su destrucción.

En los vertebrados, el proceso de producción de *anticuerpos* en respuesta a los *antígenos* depende de los linfocitos T y B, originados en las células madre hematopoyéticas pluripotentes que residen en la médula ósea en los adultos. A las células T se les llama así porque viajan a través de la sangre hasta el timo, un órgano linfóide primario donde logran madurar para convertirse en linfocitos T funcionales. En cambio, las células B completan toda su maduración en la médula ósea y se les llama linfocitos B.



Antes de los descubrimientos de los galardonados con el Nobel de Medicina 2025, predominaba una sola explicación acerca de cómo el sistema inmune se protege de atacarse a sí mismo: la llamada "tolerancia central". Era una teoría muy simple, basada en un proceso pasivo. Se pensaba en una tolerancia inmunitaria que se desarrollaba en el timo con una eliminación selectiva de células inmunitarias potencialmente dañinas.



Antes de los descubrimientos de los galardonados con el Nobel de Medicina 2025, predominaba una sola explicación acerca de cómo el sistema inmune se protege de atacarse a sí mismo: la llamada "tolerancia central". Era una teoría muy simple, basada en un proceso pasivo. Se pensaba en una tolerancia inmunitaria que se desarrollaba en el timo con una eliminación selectiva de células inmunitarias potencialmente dañinas [1].

En los años 90, Sakaguchi, uno de los galardonados, no estaba convencido con esa descripción, por lo que se preguntó qué es lo que realmente hace que nuestro propio sistema inmune no destruya nuestras células de una forma autoinmune, produciendo enfermedades como la diabetes tipo 1, la artritis o la tiroiditis.

Para contestar esa pregunta, Sakaguchi y su equipo se enfocaron en estudiar las células T de animales sanos con detalle, descubriendo que cerca de un 10% de esas células tienen en sus membranas unas proteínas llamadas CD4+ y CD25+. Los acrónimos CD se refieren a Cúmulo de Diferenciación. El gran porcentaje de esas células marcadas le llamó la atención, por lo que pensó que tal vez esas proteínas podrían tener un papel crucial en la función de las células T [2].

Enseguida, Sakaguchi quiso probar el efecto de introducir esas células vivas con dichos marcadores en el torrente sanguíneo mediante administración intravenosa a ratones sin timo. Realizó dos experimentos. En el primero [3], solo inyectó las células T con los marcadores CD4+, observando que los animales exhibían enfermedades autoinmunes graves.

En el segundo experimento [3] se inyectaron células T con ambos marcadores CD4+ y CD25+, encontrando que los animales no presentaban dichas enfermedades autoinmunes. ¡Esto fue sorprendente! Había descubierto que las células T con *cúmulos de Diferenciación CD25+* en sus membranas actuaban como células T reguladoras (inhibidoras) de la respuesta inmune, evitando que otras células T atacaran a las células del ratón. Estas células recibieron el nombre de "células Treg", dando lugar a una "tolerancia periférica" de la respuesta inmune [4].

Es posible afirmar que las células Treg son un tipo particular de glóbulo blanco encargado de mantener la armonía del sistema inmunitario. Actúan como un freno que impide que las defensas del cuerpo se vuelvan contra sus propios tejidos [4].

De manera metafórica diríamos que el sistema inmune es un guardián feroz que identifica lo propio y lo extraño y que, sin la inhibición de las células Treg, podría atacar a las propias células del cuerpo.

Cabe preguntarse: ¿cómo Sakaguchi separó las células vivas que tenían los cúmulos CD4 y CD25? Debió ser toda una hazaña. La respuesta es que empleó la citometría de flujo para la identificación y separación de subpoblaciones de células con ambas proteínas CD4+CD25+ y de subpoblaciones de células con solo los cúmulos CD4+.

Aquí me gustaría hacer una pausa para destacar que los primeros sistemas de esta técnica óptica fueron desarrollados entre las décadas de 1960 y 1970. Empleaban rejillas o prismas de difracción, como en los espectrofotómetros. Gracias a esta tecnología, Sakaguchi pudo identificar las células T reguladoras (Treg) con relativa facilidad, cuyo descubrimiento lo llevó a obtener el premio Nobel.

De modo análogo, los estudios de radiación del cuerpo negro, también realizados con instrumentos ópticos basados en la dispersión de la luz, permitieron a Max Planck formular en 1900 la teoría de los cuantos de energía, por la cual recibiría el Nobel en 1919. Vemos que, en ambos casos, la interacción entre luz y materia llevó a una grandiosa revolución conceptual en ambas disciplinas.

Mary Brunkow y Fred Ramsdell ayudaron a confirmar en los años 90 el descubrimiento de Sakaguchi. Realizaron experimentos en ratones que exhibían una mutación genética llamada "scurfy" (que presenta erupciones escamosas en la piel) y que causaba enfermedades autoinmunes [5].

A través de investigaciones minuciosas, descubrieron que la mutación afectaba el gen Foxp3 (Proteína 3 Forkhead box, por sus siglas en inglés), esencial para el funcionamiento de las células T regulatorias Treg. Este hallazgo fue crucial para comprender las enfermedades autoinmunes en los humanos. Ahora Foxp3 se ha convertido en un marcador natural de las células Treg [5].

Cabe preguntarse: ¿cómo Sakaguchi separó las células vivas que tenían los cúmulos CD4 y CD25? Debió ser toda una hazaña. La respuesta es que empleó la citometría de flujo para la identificación y separación de subpoblaciones de células con ambas proteínas CD4+CD25+ y de subpoblaciones de células con solo los cúmulos CD4+.



Se espera que futuras investigaciones permitan reducir el número o la función de las Treg en los tumores, con el objetivo de retirar ese escudo inmunosupresor y potenciar la respuesta de otras células T contra el cáncer.

La relevancia del descubrimiento del gen Foxp3 radica en que este factor de transcripción es esencial para el desarrollo y la función de las células T reguladoras (Treg). Por ejemplo, en modelos experimentales de diversas enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple y el asma, la inducción o transferencia de células T positivas a FOXP3 ha demostrado reducir significativamente la inflamación y la severidad de la enfermedad. En humanos, estas estrategias están siendo evaluadas en la clínica como terapias potenciales para trastornos autoinmunes y alérgicos.

Las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel clave en la progresión del cáncer, ya que muchos tumores inducen su acumulación o activación para protegerse del ataque inmunitario. Dichas células Treg se concentran en el microambiente tumoral y actúan como un escudo que limita la acción de los linfocitos efectores encargados de destruir las células malignas.

Se espera que futuras investigaciones permitan reducir el número o la función de las Treg en los tumores, con el objetivo de retirar ese escudo inmunosupresor y potenciar la respuesta de otras células T contra el cáncer.

Las células T reguladoras (Treg) y el gen FOXP3, descubiertos por Sakaguchi, Brunkow y Ramsdell, fueron esenciales para comprender cómo el sistema inmunitario equilibra la activación y la tolerancia. Gracias a ese conocimiento, hoy se sabe cómo activar linfocitos T de manera controlada y, al mismo tiempo, evitar respuestas autoinmunes o tóxicas.

En la terapia CAR-T (células T con Receptor de Antígeno Quimérico), se usan linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor sintético (CAR) que les permite reconocer y destruir células tumorales con gran precisión. Esta terapia combina biología molecular, ingeniería genética e inmunología [6].

