

EDITORIAL

**Células T reguladoras: entre la tolerancia inmunitaria y las nuevas terapias personalizadas**

**Regulatory T cells: between immune tolerance and new personalized therapies**

Valia Concepción Ulloa<sup>1\*</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-4688>  
Rafael Ibargollín Ulloa<sup>2</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-8567>

<sup>1</sup>Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus, Sancti Spíritus, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spíritus, Sancti Spíritus, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [valiacu@infomed.sld.cu](mailto:valiacu@infomed.sld.cu)

## EDITORIAL

La inmunología clínica basada en el desarrollo del sistema inmune fue concebida para restaurar la salud desde el control y la activación específica, manteniendo el equilibrio entre los procesos proinflamatorios y las respuestas inmunitarias antiinflamatorias. <sup>(1)</sup>

El 6 de octubre de 2025, el Instituto Karolinska vino a dar la razón a esa intuición centenaria al conceder el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell. El comité Nobel reconoció tres décadas de trabajo que revelaron la identidad de las células T reguladoras (Tregs) con el factor de transcripción FOXP3 (forkhead box P3) como el regulador maestro del linaje, para restaurar el equilibrio inmunitario en los tejidos enfermos, en lugar de depender de la supresión generalizada del sistema inmune con sus consiguientes efectos secundarios. <sup>(2,3)</sup>

Desde el punto de vista estructural, las Tregs representan una subpoblación linfóide de los linfocitos T CD4+ circulantes, y coexisten (Tregs) de los tejidos no linfoides distintas de sus homólogas linfoides. Las Tregs no linfoides presentes en tejidos como el adiposo, el colon, la piel y el pulmón tienen fenotipos diferentes a las Tregs linfoides y ejercen funciones únicas según las necesidades de cada tejido. El desarrollo de las células T reguladoras (Tregs) ocurre tanto en el timo como en la periferia. Las Tregs derivadas del timo (tTregs) se diferencian por la especificidad de los receptores del linfocito T hacia autoantígenos. En contraste, las Tregs derivadas de la periferia (pTregs) se diferencian mediante la adquisición de la expresión del factor de transcripción Foxp3 en la periferia tras el reconocimiento a un antígeno específico no propio. <sup>(4)</sup> El FoxP3 reprime genes proinflamatorios como IL-2 e IFN $\gamma$  y activa genes supresores como CTLA-4 (citotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), CD25 y GITR (Glucocorticoid-Induced TNF Receptor). La mutación en el gen FOXP3, como demostraron los galardonados, causa el síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X), una enfermedad rara pero devastadora que se manifiesta en los primeros meses de vida con diabetes mellitus tipo 1, enteropatía severa, dermatitis atópica y nefropatía mediada por autoanticuerpos, habitualmente fatal si no se realiza un trasplante de médula ósea o terapia génica. <sup>(3,5)</sup>

Funcionalmente, las Tregs ejercen su labor supresora mediante cuatro mecanismos principales que tienen traducción clínica directa; primero, secretan citocinas inhibitoras como IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35, que modulan la respuesta de linfocitos T efectores y de células presentadoras de antígeno, promoviendo la regulación inmunitaria; además, inhiben otros mediadores proinflamatorios como la IL-6 y la IL-17A. Este mecanismo es particularmente relevante en enfermedades inflamatorias intestinales y en la diabetes mellitus tipo 1. <sup>(5)</sup>

El segundo mecanismo de las Tregs se relaciona a la expresión de altos niveles de CD25 (la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2), por lo que consumen IL-2 del microambiente y privan de este factor de crecimiento a los linfocitos T efectores adyacentes. Esta capacidad explica por qué dosis bajas de IL-2 recombinante pueden expandir selectivamente Tregs *in vivo*, una estrategia

ya explorada en lupus eritematoso sistémico y en enfermedad injerto contra huésped crónica.  
(6)

Un tercer mecanismo, de gran impacto en la Oncología, es la expresión constitutiva de CTLA-4 por parte de las Tregs; esta molécula compite con el CD28 por la unión a CD80/CD86 en las células dendríticas, induciendo además la internalización y degradación de estos ligandos coestimuladores; el resultado es una célula dendrítica "tolerogénica" incapaz de activar linfocitos T naïve. Los inhibidores de puntos de control anti-CTLA-4 revolucionaron el tratamiento del melanoma y otros tumores sólidos precisamente porque bloquean este mecanismo supresor, liberando a los linfocitos T efectores de la dominancia de las Tregs intratumorales.<sup>(7)</sup>

El cuarto mecanismo implica la producción de adenosina extracelular mediante la ectoenzima CD39.<sup>(8)</sup> La adenosina se une a uno de sus receptores A2A que pertenece a los receptores acoplados a proteína G en linfocitos T efectores, elevando el AMP cíclico intracelular y bloqueando su proliferación y producción de citosinas; este mecanismo es particularmente relevante en el microambiente tumoral hipóxico, donde las Tregs CD39+ abundan y contribuyen a la evasión inmune.<sup>(9)</sup> Su bloqueo con anticuerpos monoclonales experimentales es evaluado en modelos preclínicos para revertir la inmunosupresión tumoral.<sup>(6)</sup>

Desde la perspectiva clínica, el conocimiento de estos mecanismos posiciona a la Inmunología en el centro de la medicina de precisión. En enfermedades autoinmunes y trasplante, se busca potenciar la función Treg: ya sea mediante infusión de Tregs expandidas ex vivo, mediante agonistas de IL-2 a dosis bajas o mediante fármacos que estabilicen FoxP3 como los inhibidores de histona desacetilasas. En Oncología se persigue el agotamiento selectivo de Tregs intratumorales sin afectar las sistémicas, una tarea compleja que está dando sus primeros frutos con anticuerpos anti-CCR4 (mogamulizumab, aprobado en linfoma/leucemia de células T)<sup>(10)</sup> y anti-CCR8; actualmente en fases tempranas para tumores sólidos.<sup>(11)</sup> Finalmente, una tercera vía emergente es la reprogramación de Tregs hacia fenotipos efectores en contextos específicos, mediante la inhibición de FoxP3 con moléculas pequeñas, un enfoque todavía preclínico pero prometedor para tumores "fríos" que carecen de infiltrado linfocitario.<sup>(12)</sup>

El día internacional de la Inmunología de 2026 es dedicado a las células T reguladoras, para promover sus características e implicación en el proceso salud enfermedad, con enfoque diagnóstico y terapéutico.

## EDITORIAL

Clinical immunology, based on the development of the immune system, was conceived to restore health through specific control and activation, maintaining the balance between pro-inflammatory processes and anti-inflammatory immune responses. <sup>(1)</sup>

On October 6, 2025, the Karolinska Institute confirmed this century-old intuition by awarding the Nobel Prize in Physiology or Medicine to Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow, and Fred Ramsdell. The Nobel Committee recognized three decades of work that revealed the identity of regulatory T cells (Tregs) with the transcription factor FOXP3 (forkhead box P3) as the master regulator of the lineage, restoring immune balance in diseased tissues, rather than relying on generalized suppression of the immune system with its consequent side effects. <sup>(2,3)</sup>

From a structural standpoint, regulatory T cells (Tregs) represent a lymphoid subpopulation of circulating CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, and non-lymphoid tissue Tregs (Tregs) exist that are distinct from their lymphoid counterparts. Non-lymphoid Tregs present in tissues such as adipose tissue, colon, skin, and lung have different phenotypes than lymphoid Tregs and perform unique functions according to the needs of each tissue. The development of regulatory T cells (Tregs) occurs in both the thymus and the periphery. Thymus-derived Tregs (tTregs) are differentiated by the specificity of their T cell receptors for self-antigens. In contrast, periphery-derived Tregs (pTregs) are differentiated by acquiring expression of the transcription factor Foxp3 in the periphery after recognizing a specific non-self antigen. <sup>(4)</sup> FoxP3 represses pro-inflammatory genes such as IL-2 and IFN $\gamma$  and activates suppressor genes such as CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), CD25, and GITR (glucocorticoid-induced TNF receptor). Mutation in the FOXP3 gene, as demonstrated by the laureates, causes IPEX syndrome (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), a rare but devastating disease that manifests in the first months of life with type 1 diabetes mellitus, severe enteropathy, atopic dermatitis, and autoantibody-mediated nephropathy, usually fatal without bone marrow transplantation or gene therapy. <sup>(3,5)</sup>

Functionally, Tregs exert their suppressor role through four main mechanisms that have direct clinical implications. First, they secrete inhibitory cytokines such as IL-10, TGF- $\beta$ , and IL-35, which modulate the response of effector T lymphocytes and antigen-presenting cells, promoting immune regulation. They also inhibit other pro-inflammatory mediators, such as IL-6 and IL-17A. This mechanism is particularly relevant in inflammatory bowel diseases and type 1 diabetes mellitus. <sup>(5)</sup>

The second mechanism of Tregs is related to the expression of high levels of CD25 (the  $\alpha$  chain of the IL-2 receptor), whereby they consume IL-2 from the microenvironment and deprive adjacent effector T lymphocytes of this growth factor. This ability explains why low doses of recombinant IL-2 can selectively expand Tregs in vivo, a strategy already explored in systemic lupus erythematosus and chronic graft-versus-host disease. <sup>(6)</sup>

A third mechanism, with a significant impact on oncology, is the constitutive expression of CTLA-4 by Tregs. This molecule competes with CD28 for binding to CD80/CD86 on dendritic

cells, also inducing the internalization and degradation of these costimulatory ligands. The result is a "tolerogenic" dendritic cell incapable of activating naïve T lymphocytes. Anti-CTLA-4 checkpoint inhibitors revolutionized the treatment of melanoma and other solid tumors precisely because they block this suppressive mechanism, freeing effector T lymphocytes from the dominance of intratumoral Tregs.<sup>(7)</sup>

The fourth mechanism involves the production of extracellular adenosine by the ectoenzyme CD39.<sup>(8)</sup> Adenosine binds to one of its receptors, A2A, which belongs to the G protein-coupled receptors on effector T lymphocytes, raising intracellular cyclic AMP and blocking their proliferation and cytokine production. This mechanism is particularly relevant in the hypoxic tumor microenvironment, where CD39+ Tregs are abundant and contribute to immune evasion.<sup>(9)</sup> Blocking this mechanism with experimental monoclonal antibodies is being evaluated in preclinical models to reverse tumor immunosuppression.<sup>(6)</sup>

From a clinical perspective, understanding these mechanisms places immunology at the heart of precision medicine. In autoimmune diseases and transplantation, the aim is to enhance Treg function: either through infusion of ex vivo expanded Tregs, through low-dose IL-2 agonists, or through drugs that stabilize FoxP3, such as histone deacetylase inhibitors. In oncology, the goal is the selective depletion of intratumoral Tregs without affecting systemic Tregs, a complex task that is beginning to bear fruit with anti-CCR4 antibodies (mogamulizumab, approved for T-cell lymphoma/leukemia)<sup>(10)</sup> and anti-CCR8 antibodies, currently in early stages for solid tumors.<sup>(11)</sup> Finally, a third emerging approach is the reprogramming of Tregs toward effector phenotypes in specific contexts, through the inhibition of FoxP3 with small molecules, a still preclinical but promising approach for "cold" tumors that lack lymphocytic infiltration.<sup>(12)</sup>

International Immunology Day 2026 is dedicated to regulatory T cells, to promote their characteristics and involvement in the health-disease process, with a diagnostic and therapeutic focus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer M, Elsayed AM, Husseiny MI. Regulatory T-cells: The Face-off of the Immune Balance. Front Biosci (Landmark Ed) [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 25];29(11):377. Disponible en: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2911377>
2. Bluestone JA. The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine - a bridge to peripheral immune tolerance. J Clin Invest [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 25];135(23):e202216. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI202216>
3. Loffredo LF, Savage TM, Ringham OR, Arpaia N. Treg-tissue cell interactions in repair and regeneration. Erratum in: J Exp Med [Internet]. 2024 Apr 26 [cited 2026 Jan 25];221(6):e2023124405032024c. Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.2023124405032024c>
4. Cheru N, Hafler DA, Sumida TS. Regulatory T cells in peripheral tissue tolerance and diseases. Front Immunol [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 25];14:1154575. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1154575>
5. Huang Q, Zhu J. Regulatory T cell-based therapy in type 1 diabetes: Latest breakthroughs and evidence. Int Immunopharmacol [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 25];140:112724. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112724>
6. Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. Immunity [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 25];56(2):240-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.004>
7. Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. Cancer Cell [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 25];41(3):450-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.014>
8. Yin X, Yang Y, Liu S. Cancer immunotherapy by adenosinergic CD39 and CD73 as emerging immune checkpoints. Discov Oncol [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 25];16(1):2153. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12672-025-04001-0>
9. Furriel F, Laranjeira P, Pereira M, Silva S, Silva I, Fontinha G, et al. CD39/CD73-mediated immunosuppression and tumor aggressiveness in bladder cancer. Cancer Immunol Immunother [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 25];75(5):154. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00262-026-04400-4>
10. Yoshimitsu M, Choi I, Kusumoto S, Shimokawa M, Utsunomiya A, Suehiro Y, et al. A phase 2 trial of CHOP with anti-CCR4 antibody mogamulizumab for older patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 13];146(12):1440-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2024027902>
11. Roider HG, Hoff S, Tseng SY, Berndt S, Trautwein M, Filarsky K, et al. Selective depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells with BAY 3375968, a novel Fc-optimized anti-CCR8 antibody. Clin Exp Med [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 13];24(1):122. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01362-8>



12. Amy Tang, Kun Liu, Radhika Iyer, Xiaoyu Zhang, Deyu Fang. Identification and development of a small molecule degrader targeting FoxP3 to enhance the anti-tumor immune response 9164. The Journal of Immunology [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 13];214 Suppl 1. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf283.2602>



### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

**Recibido:** 25/04/2026

**Aprobado:** 27/04/2026

**Publicado:** 29/04/2026

