

Células T reguladoras y tolerancia inmunológica: del Nobel al inmunoprivilegio de la córnea

Martín Berra

Hospital Oftalmológico Pedro Lagleyze, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 9 de octubre de 2025.

Aprobado: 15 de noviembre de 2025.

Contacto

Dr. Martín Berra
Hospital Oftalmológico Pedro Lagleyze
Av. Juan B. Justo 4151
(C1416DJI) Buenos Aires
Argentina
+54 11 4581-7766
martinberra81@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)
2025; 18(4): e412-e415.

<https://doi.org/10.70313/2718.7446.v18.n4.473>

Resumen

El Premio Nobel de Medicina 2025, otorgado a Shimon Sakaguchi, Mary Brunkow y Fred Ramsdell, reconoce descubrimientos fundamentales sobre la tolerancia inmune periférica y el rol de las células T reguladoras (Tregs). Estos hallazgos, inicialmente orientados a comprender mecanismos sistémicos de autoinmunidad, tienen una resonancia particular en oftalmología, donde el equilibrio inmunológico es crucial para preservar la función visual. La córnea constituye un ejemplo único de inmunoprivilegio, sustentado en barreras anatómicas, mediadores inmunorreguladores y la acción de Tregs locales que limitan la inflamación. En trasplante corneal, la presencia o disfunción de estas células influye directamente en la aceptación o rechazo del injerto, abriendo la posibilidad de futuras terapias dirigidas basadas en FOXP3 o en la expansión selectiva de Tregs para promover tolerancia sin inmunosupresión sistémica.

Asimismo, el conocimiento derivado de estos investigadores permite reinterpretar diversas patologías oculares —desde enfermedades autoinmunes de la superficie ocular hasta conjuntivitis alérgicas, tumores conjuntivales y procesos uveíticos— bajo la lente de la regulación inmune fina. En conjunto, los avances reconocidos por el Nobel iluminan cómo el ojo, y en particular la córnea, actúan como un microecosistema donde la tolerancia periférica se expresa de manera ejemplar, ofreciendo nuevos horizontes terapéuticos para la práctica oftalmológica.

Palabras clave: Nobel, oftalmología, córnea, ojos, sistema inmune.

Regulatory T cells and immune tolerance: from the Nobel prize to corneal immune privilege

Abstract

The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine, awarded to Shimon Sakaguchi, Mary Brunkow, and Fred Ramsdell, recognizes fundamental discoveries in peripheral immune tolerance and the central role of regulatory T cells (Tregs). Although originally framed within systemic immunology, these findings hold particular relevance for ophthalmology, where immune balance is essential to preserving vision. The cornea represents a unique model of immune privilege, sustained by anatomical barriers, local immunomodulatory factors, and the action of tissue-resident Tregs that limit inflammation. In corneal transplantation, the presence or dysfunction of these cells directly influences graft acceptance or rejection, suggesting future therapeutic avenues based on FOXP3 modulation or targeted Treg expansion to promote localized tolerance without systemic immunosuppression. Moreover, the knowledge derived from these Nobel laureates reframes the understanding of multiple ocular disorders—from autoimmune diseases of the ocular surface to allergic conjunctivitis, conjunctival tumors, and uveitic processes—through the lens of finely tuned immune regulation. Collectively, the advances recognized by the Nobel Prize highlight the eye, and particularly the cornea, as a living microenvironment where peripheral tolerance is expressed in its most refined form, offering new conceptual and therapeutic perspectives for ophthalmic practice.

Keywords: Nobel, Ophthalmology, cornea, eyes, immune system.

Células T reguladoras e tolerância imunológica: do Nobel ao imunoprivilegio da córnea

Resumo

O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2025, concedido a Shimon Sakaguchi, Mary Brunkow e Fred Ramsdell, reconhece descobertas fundamentais sobre a tolerância imune periférica e o papel central das células T reguladoras (Tregs). Embora

inicialmente situadas no campo da imunologia sistêmica, essas contribuições têm relevância particular para a oftalmologia, onde o equilíbrio imunológico é essencial para preservar a visão. A córnea representa um modelo singular de privilégio imunológico, sustentado por barreiras anatômicas, fatores imunomoduladores locais e pela ação de Tregs residentes no tecido que limitam a inflamação. No transplante de córnea, a presença ou disfunção dessas células influencia diretamente a aceitação ou rejeição do enxerto, sugerindo futuras abordagens terapêuticas baseadas na modulação de FOXP3 ou na expansão direcionada de Tregs para promover tolerância localizada sem imunossupressão sistêmica. Além disso, o conhecimento derivado desses laureados do Nobel oferece uma nova perspectiva para entender múltiplas doenças oculares—desde enfermidades autoimunes da superfície ocular até conjuntivites alérgicas, tumores conjuntivais e processos uveíticos—sob a ótica de uma regulação imune finamente ajustada. Em conjunto, os avanços reconhecidos pelo prêmio destacam o olho, e particularmente a córnea, como um microambiente vivo onde a tolerância periférica se manifesta de forma exemplar, oferecendo novos horizontes conceituais e terapêuticos para a prática oftalmológica.

Palavras-chave: Nobel, oftalmologia, córnea, olhos, sistema imunológico.

Introducción

Recientemente se conoció el nombre del premio Nobel en Medicina sobre un área de gran interés para la oftalmología, pero que tal vez el porqué de su relevancia no ha sido resaltada. Por lo tanto, el motivo del presente artículo es hacer un breve repaso de por qué nos resulta importante en oftalmología el trabajo que han realizado los científicos elegidos como premios Nobel en medicina 2025.

El Nobel 2025: La era de la tolerancia periférica

El Premio Nobel de Medicina 2025 fue otorgado a los investigadores Shimon Sakaguchi,

Mary Brunkow y Fred Ramsdell por sus descubrimientos sobre los mecanismos de tolerancia inmune periférica, fundamentales para evitar que el sistema inmunitario ataque los propios tejidos del cuerpo. Sus investigaciones identificaron y caracterizaron a las células T reguladoras (Tregs), un subtipo de linfocitos CD4⁺ que expresan el marcador CD25 y el factor de transcripción FOXP3¹.

En 1995, Sakaguchi describió por primera vez estas células como guardianas de la autoinmunidad². Años más tarde, Brunkow y Ramsdell demostraron que mutaciones en el gen FOXP3 —denominado entonces “scurfin”— provocaban autoinmunidad letal en ratones (*scurfy*) y un síndrome equivalente en humanos (síndrome IPEX)³⁻⁴. Posteriormente, Sakaguchi y colaboradores confirmaron que FOXP3 regula el desarrollo y la función de las Tregs, consolidando la base molecular de la tolerancia periférica⁵. Estos hallazgos explicaron cómo el sistema inmune puede reconocer antígenos propios sin destruir tejidos y sentaron las bases para nuevas terapias en enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes y cáncer⁶.

El privilegio inmune de la córnea: un microcosmos de tolerancia

La córnea representa un ejemplo paradigmático de inmunoprivilegio: un entorno ocular donde la respuesta inmune está modulada para preservar la transparencia y la visión. Este fenómeno combina barreras anatómicas, humores y celulares que reducen la inflamación y el daño tisular. Algunas características básicas son, por ejemplo, la ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos en condiciones normales. También, la expresión local de moléculas inmunomoduladoras como TGF- β , FasL, PD-L1 y α -MSH. Otra característica es la capacidad de producción de mediadores antiinflamatorios en el humor acuoso y la presencia de células T reguladoras locales inducidas por antígenos corneales y por factores del microambiente ocular. Las Tregs, descritas por Sakaguchi y sus colegas, son esenciales para mantener este equilibrio. En modelos experimen-

tales de trasplante corneal, la depleción de Tregs acelera el rechazo del injerto, mientras que su expansión o inducción promueve la aceptación prolongada del tejido.

Implicancias clínicas relacionadas con la córnea

A continuación se enumeran algunos de los aspectos más relevantes en relación con las implicancias clínicas y la córnea.

a) *Trasplante de córnea*: en relación con el éxito del injerto, depende en gran parte del mantenimiento del privilegio inmune. El entendimiento del rol de las Tregs abre la posibilidad de terapias celulares o moleculares que potencien la tolerancia local sin necesidad de inmunosupresión sistémica.

b) *Enfermedades autoinmunes oculares*: para patologías como el síndrome de Sjögren o la queratitis autoinmune, la disfunción de Tregs puede romper la tolerancia periférica y contribuir a la inflamación crónica.

c) *Terapias futuras*: la modulación de FOXP3 y las vías asociadas podría permitir inducir tolerancia ocular específica, evitando el rechazo en trasplantes de limbo, córnea o superficie ocular compleja.

Otras implicancias para la oftalmología

Pero además, la utilidad del conocimiento construido a lo largo de las vidas de estos premios Nobel también se aplican en la comprensión fisiopatológica y nuevas estrategias terapéuticas para conjuntivitis alérgicas⁹, enfermedades autoinmunes tiroideas¹⁰, ojo seco asociado a artritis reumatoide¹¹, tumores conjuntivales¹² y procesos uveíticos¹³⁻¹⁴.

Conceptos finales a modo de conclusión.

El trabajo de Sakaguchi, Brunkow y Ramsdell no solo revolucionó la inmunología sistémica sino que ofrece una base conceptual para enten-

der el inmunoprivilegio ocular como un modelo natural de tolerancia periférica controlada.

La córnea, transparente por fuera y silenciosamente inmunológica por dentro, se consolida como un laboratorio vivo donde la tolerancia y la inmunidad encuentran su equilibrio.

Referencias

1. Liston A. An education in tolerance: the 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Dis Model Mech* 2025; 18(11): dmm052725. doi: 10.1242/dmm.052725.
2. 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(3): 1151-1164.
3. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paepers B, Clark LB, Yasayko SA, Wilkinson JE, Galas D, Ziegler SF, Ramsdell F. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27(1): 68-73. doi: 10.1038/83784.
4. Ramsdell F, Rudensky AY. Foxp3: a genetic foundation for regulatory T cell differentiation and function. *Nat Immunol* 2020; 21(7): 708-709. doi: 10.1038/s41590-020-0694-5.
5. Kawakami R, Sakaguchi S. Treg cells augment self-tolerance during infection. *Nat Immunol* 2025; 26(5): 650-652. doi: 10.1038/s41590-025-02141-7.
6. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity* 2019; 50(2): 302-316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.
7. Schönberg A, Hamdorf M, Bock F. Immunomodulatory strategies targeting dendritic cells to improve corneal graft survival. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1280. doi: 10.3390/jcm9051280.
8. Tahvildari M, Me R, Setia M, Gao N, Suvas P, McClellan SA, Suvas S. Foxp3+ regulatory T cells reside within the corneal epithelium and co-localize with limbal stem cells. *Exp Eye Res* 2024; 249: 110123. doi: 10.1016/j.exer.2024.110123.
9. Guo H, Zhang Y, Liao Z, Zhan W, Wang Y, Peng Y, Yang M, Ma X, Yin G, Ye L. MiR-146a upregulates FOXP3 and suppresses inflammation by targeting HIPK3/STAT3 in allergic conjunctivitis. *Ann Transl Med* 2022; 10(6): 344. doi: 10.21037/atm-22-982.
10. Sakai A, Tagami M, Misawa N, Haruna Y, Tomita M, Honda S. Serum PD-1 regulation and PD-1 expression of CD4+Foxp3+ regulatory T cells in patients in thyroid eye disease associated with immunosuppression treatment. *Front Ophthalmol (Lausanne)* 2024; 4: 1491053. doi: 10.3389/fopht.2024.1491053.
11. Huang L, Cheng P, Niu Z, Zang L, Chen Z, Yang C, Ma W, Nie W. Correlation of serum Helios, CD226, TIGIT, and Foxp3 with tear film osmotic pressure and dry eye disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2025; 21(6): 815-823. doi: 10.1080/1744666X.2025.2512451.
12. Tagami M, Kakehashi A, Katsuyama-Yoshikawa A, Misawa N, Sakai A, Wanibuchi H, Azumi A, Honda S. FOXP3 and CXCR4-positive regulatory T cells in the tumor stroma as indicators of tumor immunity in the conjunctival squamous cell carcinoma microenvironment. *PLoS One* 2022; 17(3): e0263895. doi: 10.1371/journal.pone.0263895.
13. Peng Z, Nagarajan V, Horai R, Jittayasothorn Y, Mattapallil MJ, Caspi RR. Ocular immune privilege in action: the living eye imposes unique regulatory and anergic gene signatures on uveitogenic T cells. *Cell Rep* 2025; 44(6): 115780. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115780.
14. Kuryltsiv N. Neopterin levels and immune response in autoimmune uveitis in an experiment. *Korean J Ophthalmol* 2025; 39(3): 258-268. doi: 10.3341/kjo.2024.0118.