

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Células T reguladoras (Treg): su papel en la tolerancia inmunológica y perspectivas terapéuticas

Regulatory T cells (Tregs): their role in immune tolerance and therapeutic prospects

Rafael Correa-Rocha¹

¹Laboratorio de Inmuno-Regulación. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM)

e-mail: rafael.correa@iisgm.com

Recibido el 30 de diciembre de 2025; aceptado el 7 de enero de 2026

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

KEYWORDS

Células Treg
Tolerancia
inmunológica
Terapias celulares
Premio Nobel
Medicina

RESUMEN

La tolerancia inmunológica es un proceso esencial que permite al sistema inmune diferenciar entre antígenos propios y externos, evitando respuestas inmunológicas dañinas frente a antígenos inoctrinos. Las células T reguladoras (Treg), caracterizadas por la expresión del factor de transcripción FOXP3, desempeñan un papel central como reguladores activos de la respuesta inmune, modulando la activación, proliferación y función de células efectoras tanto del sistema inmunológico innato como adaptativo. La investigación sobre las Treg ha transformado la inmunología básica y clínica, revelando su papel clave en enfermedades autoinmunes, inflamación crónica, cáncer y rechazo a trasplantes. El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2025 ha reconocido los avances fundamentales en la comprensión de la tolerancia inmunológica mediada por Treg concediendo este galardón a tres investigadores cuya contribución fue clave en el descubrimiento de estas células. Esta revisión ofrece un análisis integral de la biología de las Treg, los mecanismos de supresión inmunológica, su papel en la tolerancia, las implicaciones en diferentes patologías y las estrategias terapéuticas emergentes, consolidando un marco conceptual actualizado para la investigación y aplicación clínica de las terapias con células Treg.

ABSTRACT

Immune tolerance is an essential process that enables the immune system to discriminate between self and foreign antigens, thereby preventing harmful immune responses against innocuous antigens. Regulatory T cells (Tregs), characterized by the expression of the transcription factor FOXP3, play a central role as active regulators of the immune response by modulating the activation, proliferation, and function of effector cells of both the innate and adaptive

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

**PALABRAS CLAVE**

Treg cells
Immune tolerance
Cell therapies
Nobel Prize
Medicine

immune systems. Research on Tregs has transformed basic and clinical immunology, revealing their pivotal role in autoimmune diseases, chronic inflammation, cancer, and transplant rejection. The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine recognized fundamental advances in the understanding of Treg-mediated immune tolerance by awarding this honor to three investigators whose contributions were key to the discovery of these cells. This review provides a comprehensive analysis of Treg biology, mechanisms of immunosuppression, their role in immune tolerance, implications in diverse pathologies, and emerging therapeutic strategies, thereby consolidating an updated conceptual framework for the research and clinical application of Treg-based therapies.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario protege al organismo frente a patógenos y células transformadas, manteniendo al mismo tiempo la integridad de los tejidos propios. Este equilibrio requiere la acción de mecanismos reguladores que previenen respuestas inmunitarias excesivas o autoreactivas (1). Tradicionalmente, la investigación inmunológica se centró en el análisis de mecanismos de generación y activación de respuestas inmunitarias destinadas a eliminar patógenos y células cancerosas. Sin embargo, este enfoque tradicional dejaba sin explicación un fenómeno de considerable importancia clínica: ¿por qué el sistema inmunitario, dotado de una capacidad destructiva formidable, no ataca sistemáticamente los tejidos propios del organismo? La respuesta a esta pregunta fundamental constituye el núcleo del trabajo premiado en 2025 con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2025 de los Profesores Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell. Los investigadores galardonados identificaron que el cuerpo humano posee mecanismos sofisticados de regulación inmunitaria que funcionan más allá de los confines del timo, donde tradicionalmente se creía que ocurría toda la tolerancia inmunitaria.

El descubrimiento de las células T reguladoras (Treg) ha transformado la visión sobre el control activo de la respuesta inmune (2, 3, 4, 5). Las Treg son esenciales para mantener la tolerancia y la homeostasis

inmunológica. Su descubrimiento proporcionó una explicación sólida de cómo el sistema inmune puede discriminar entre antígenos propios y extraños sin inducir daño tisular. Este conocimiento ha sido fundamental para entender la fisiopatología de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y tumorales, así como para el desarrollo de terapias basadas en la manipulación de Treg (6, 7).

La concesión del Premio Nobel ha puesto de manifiesto la importancia de los mecanismos de tolerancia inmunológica y el papel de las Treg, especialmente el rol central del factor de transcripción FOXP3 en la diferenciación y función de estas células. Este reconocimiento consolida a las Treg como un elemento clave de la inmunología moderna, al tiempo que constituye un claro impulso para la transferencia de estos hallazgos hacia aplicaciones clínicas innovadoras.

Las terapias celulares con células Treg se han convertido en la gran promesa para el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por procesos inflamatorios o por una respuesta indeseada o exacerbada del sistema inmunológico. La inducción de tolerancia empleando la capacidad supresora intrínseca de las células Treg podría establecer un nuevo paradigma en la prevención y tratamiento del rechazo a trasplante, enfermedades autoinmunes, alergias e incluso algunas enfermedades neurodegenerativas (5, 7). Desde el Laboratorio de Inmuno-Regulación del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM) estamos explorando de forma pionera en el mundo un abordaje innovador que permitiría el uso

aloténico de células Treg mediante una estrategia que permitiría la fabricación de dosis terapéuticas de Treg con alta capacidad supresora y a un coste muy inferior a las terapias celulares habituales (8, 9).

2. DEFINICIÓN Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS TREG

Identidad y características generales de las células T reguladoras. Las Treg forman parte del compartimento de linfocitos T CD4 y se caracterizan principalmente por la expresión del receptor para la IL-2 (CD25) y del factor de transcripción FOXP3, indispensable para su desarrollo y función (10). Por tanto, la identificación de las células Treg humanas se realiza en base a su fenotipo CD3+CD4+CD25+Foxp3+. Su relevancia clínica se evidencia en el síndrome IPEX, en el que mutaciones en FOXP3 causan autoinmunidad grave (11). Fenotípicamente, las Treg, a diferencia de las células T CD4 convencionales, presentan una baja expresión de CD127, que permite identificar las Treg sin el empleo del marcaje intracelular de Foxp3, aunque su identidad funcional depende de un estado transcripcional y epigenético estable (1).

Otras moléculas importantes expresadas por Treg incluyen CTLA-4, GITR, ICOS y TIGIT, que modulan interacciones con células presentadoras de antígeno y células efectoras (12, 13, 14). Marcadores adicionales como Helios y Neuropilina-1 permiten distinguir entre Treg naturales (tTreg) y periféricas inducidas (pTreg), aunque su uso en humanos sigue siendo objeto de debate (15).

Origen y diferenciación de las Treg. Las Treg se generan mediante dos principales vías: en el timo (tTreg) y en la periferia (pTreg o Treg inducidas). Las tTreg surgen a partir de clones autoreactivos con afinidad intermedia durante la selección tímica, adquiriendo un programa regulador estable mediado por FOXP3 (10). Por otro lado, las pTreg se inducen en tejidos periféricos bajo condiciones tolerogénicas, mediadas por TGF- β , IL-2 y señales de

células presentadoras de antígeno tolerogénicas. Habitualmente, se trata de células T CD4+ convencionales que en estas condiciones adquieren un fenotipo supresor mediante la expresión de Foxp3. Las pTreg son cruciales en superficies de contacto con el medio externo, como el intestino y las vías respiratorias, donde desempeñan un papel clave en la tolerancia a antígenos ambientales y microbiota (6, 16). Sin embargo, el fenotipo supresor adquirido por las pTreg es menos estable que el de las tTreg, presentando un mayor grado de metilación del Foxp3. Esto provoca que en ambientes inflamatorios estas pTreg puedan perder sus propiedades inmunosupresoras e incluso adquirir un fenotipo proinflamatorio (17).

Mecanismos de supresión inmunológica. Las Treg ejercen su función mediante múltiples mecanismos que actúan de manera sinérgica. La privación de IL-2 mediante alta expresión de CD25 limita la proliferación de células T efectoras (18). La expresión de moléculas inhibitorias como CTLA-4 permite la modulación de la activación de células dendríticas (1, 6). La secreción de citocinas supresoras como IL-10, TGF- β e IL-35 regula tanto la inmunidad adaptativa como la innata (6, 7). Adicionalmente, las Treg modifican el microambiente mediante enzimas ectoenzimáticas como CD39 y CD73, generando adenosina antiinflamatoria, y pueden ejercer citotoxicidad directa a través de granzimas, eliminando células efectoras activadas (3, 19).

Tolerancia inmunológica y Treg. Las Treg son esenciales para la tolerancia central y periférica. En el timo, su desarrollo asegura la existencia de un repertorio de células T maduras que incluyen clones con capacidad reguladora, previniendo los procesos autoinmunes (10). En la periferia, las Treg suprimen respuestas frente a antígenos propios que escapan de la selección tímica y frente a antígenos ambientales inocuos (6).

El papel de las Treg en la tolerancia intestinal es ejemplar, ya que modulan la respuesta frente a la microbiota y antígenos dietéticos,



previniendo inflamación crónica y enfermedades autoinmunes intestinales (16).

También se atribuye a las células Treg un papel clave en la tolerancia materno-fetal, y se ha observado un aumento significativo de los valores de Treg durante la gestación, tanto en la madre como en el feto, que favorecería reacciones inmunológicas perjudiciales entre la madre y el feto (20).

3. IMPLICACIONES EN ENFERMEDADES HUMANAS

Alteraciones en el número o función de Treg se asocian a diversas enfermedades autoinmunes y alérgicas. En lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes tipo 1, se observan defectos funcionales y cuantitativos de Treg que correlacionan con la gravedad de la enfermedad (1, 21, 22). En enfermedades alérgicas, la insuficiencia de Treg contribuye a la expansión de respuestas Th2 patológicas (6). En infecciones, las Treg limitan el daño tisular inducido por inflamación excesiva, aunque su acción excesiva puede favorecer la persistencia de patógenos crónicos (18).

Treg y cáncer. En el microambiente tumoral, las Treg contribuyen a la inmunosupresión local, inhibiendo células T citotóxicas y NK, favoreciendo el escape tumoral (23, 24). La densidad de Treg intratumorales se asocia frecuentemente con mal pronóstico. Intervenciones terapéuticas que buscan bloquear o eliminar Treg tumoralmente activadas, como anticuerpos frente a CTLA-4, han demostrado potenciar la respuesta antitumoral, aunque con riesgo de autoinmunidad sistémica (7, 23).

4. LOS HALLAZGOS MERECEDORES DE UN NOBEL

Descubrimientos Fundamentales de Shimon Sakaguchi. En 1995, Shimon Sakaguchi realizó un descubrimiento revolucionario que reorientó completamente la investigación inmunológica (2). Mediante experimentos rigurosos, Sakaguchi identificó un subconjunto

específico de células T que expresaban dos marcadores de superficie celular distintivos: CD4 (marcador característico de linfocitos T colaboradores) y CD25 (cadena alfa del receptor para interleucina-2) (2). Estos linfocitos con fenotipo CD4+CD25+ constituían una población celular minoritaria pero funcionalmente especializada, distinta de otros linfocitos T colaboradores. El hallazgo más significativo fue la demostración de que la depleción de estas células CD4+CD25+ desencadenaba una cascada de enfermedades inflamatorias y autoinmunes graves en modelos animales. Conversamente, la presencia de estas células mantenía el equilibrio inmunitario homeostático. Este descubrimiento fue revolucionario porque sugería la existencia de un mecanismo regulador activo, no meramente pasivo, en la periferia.

Sakaguchi denominó a estas células como **células T reguladoras** (Treg, por sus siglas en inglés), conceptualizándolas como “guardianes del sistema inmunitario”. Esta metáfora, si bien simplificadora, captura la esencia de su función: vigilar activamente otras células inmunitarias y garantizar que la respuesta inmunitaria se mantenga dentro de parámetros tolerogénicos hacia los tejidos propios.

Caracterización Molecular: El Gen FOXP3 como Regulador Maestro. Poco tiempo después del descubrimiento inicial de Sakaguchi, avances posteriores en investigación genética permitieron identificar el factor de transcripción crítico que controla el desarrollo y la función de las células T reguladoras. **Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell** fueron los investigadores responsables de identificar el factor denominado **FOXP3** (Forkhead box P3) (11, 25), y su importancia radica en que actúa como regulador maestro de la identidad y función de las Treg. El gen FOXP3 codifica un factor de transcripción que activa y mantiene la expresión de múltiples genes asociados con la función reguladora. Entre estos genes se incluyen no solo CD25, sino también otras moléculas clave como CTLA-4 (antígeno 4 asociado a

linfocitos T citotóxicos), que actúa como un punto de control inmunitario inhibitor de considerable importancia. Las mutaciones del gen FOXP3 resultan en síndromes graves de desregulación inmunitaria y autoinmunidad severa, fenómeno que fue claramente demostrado en el síndrome denominado IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), una enfermedad rara causada precisamente por mutaciones en FOXP3 que conducen a la no funcionalidad o ausencia de células T reguladoras.

El trabajo de Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell proporcionó validación experimental adicional a través de modelos genéticos complejos y contribuyó significativamente a la comprensión de los mecanismos moleculares específicos mediante los cuales las células T reguladoras ejercen su función inhibitoria sobre la autoinmunidad. Estos investigadores enfatizaron el concepto de **tolerancia inmunitaria periférica**, caracterizada por el hecho de que las Treg operan continuamente en los tejidos periféricos, interaccionando con otras células inmunitarias y modulando sus funciones efectoras. Esta comprensión abrió perspectivas terapéuticas completamente nuevas.

5. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS TREG

El interés clínico por las células T reguladoras ha crecido debido a su capacidad de inducir tolerancia inmunológica específica y modular respuestas inflamatorias. Las estrategias terapéuticas se dividen en modulación farmacológica, terapia celular adoptiva y terapias génicas avanzadas.

Terapias con IL-2 a baja dosis. La administración de IL-2 a dosis bajas expande selectivamente Treg funcionales sin activar células T efectoras (26). Ensayos recientes muestran que la IL-2 de baja dosis mejora la función de Treg en lupus, esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune o diabetes, correlacionando con reducción de inflamación y mejora clínica (27, 28, 29).

Terapia celular adoptiva con Treg. La expansión y transferencia adoptiva de Treg se ha posicionado como la estrategia terapéutica llamada a revolucionar el tratamiento de aquellas enfermedades asociadas a la desregulación inmunológica o a procesos inflamatorios indeseados. Las terapias autólogas con Treg implican aislar Treg del paciente, expandirlas ex vivo para obtener un número suficiente y reintroducirlas para suprimir respuestas autoinmunes (30, 31). En enfermedades autoinmunes se están realizando numerosos ensayos para el tratamiento de diabetes tipo 1, lupus, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, donde la terapia con Treg reduce actividad la inflamatoria y preserva la función tisular (7, 21, 30, 32). Estrategias combinadas con IL-2 y moduladores farmacológicos optimizan expansión y persistencia de Treg (28).

También se está empleando la terapia con células Treg para prevenir el rechazo a trasplantes agudo y crónico. Ensayos clínicos en trasplantes renales y cardíacos pediátricos muestran reducción de inmunosupresión farmacológica y menor incidencia de rechazo (8, 33, 34, 35). También se ha empleado con éxito la terapia celular Treg en prevención de enfermedad injerto contra huésped (EICH) (36, 37, 38).

CAR-Treg y Treg modificadas genéticamente. Los CAR-Treg permiten dirigir la supresión inmunológica a tejidos específicos (39, 40, 41). Ensayos preclínicos demuestran tolerancia prolongada y reducción de inflamación crónica sin comprometer la inmunidad sistémica. La edición genética también mejora la estabilidad de FOXP3 frente a señales proinflamatorias.

Combinación con terapias farmacológicas. La combinación de Treg con inmunosupresores, moduladores de citocinas o agentes biológicos mejora eficacia y seguridad (30, 34, 42). Por ejemplo, IL-2 de baja dosis más inhibidores de calcineurina mantiene función de Treg y suprime células efectoras.



Desafíos y limitaciones de las terapias con células Treg. Los mayores desafíos y dificultades a los que se enfrentan las terapias Treg se asocian a que la estrategia empleada en la casi totalidad de los ensayos es un uso autólogo de células Treg obtenidas de la sangre periférica del propio paciente adulto. La expansión de estas Treg *ex vivo* para obtener un número adecuado de células, y la transferencia de las Treg obtenidas al propio paciente (infusión autóloga) ha demostrado ser un abordaje seguro (43). Sin embargo, hasta la fecha los resultados clínicos no han sido del todo alentadores, presentando un bajo/corto efecto terapéutico. Esto parece deberse a la baja calidad de las células Treg infundidas ya que las células Treg más diferenciadas, como es el caso de las provenientes de adultos u obtenidas tras ciclos de expansión *ex vivo* tienen una menor supervivencia, baja estabilidad fenotípica e incluso pueden perder su fenotipo supresor y adquirir un fenotipo pro-inflamatorio (44, 45). Todo ello hace que en muchos casos no se consigan Treg suficientes del paciente para producir una dosis terapéutica, o que la calidad de estas no permita obtener un efecto terapéutico prolongado en el tiempo. Tecnologías emergentes, como la edición genética, CAR-Treg avanzadas y biomarcadores de célula única, se están explorando con el fin de superar estos retos. La comprensión completa de la biología de Treg requiere integrar estudios de heterogeneidad funcional, plasticidad y metabolismo celular. La caracterización mediante secuenciación de célula única y análisis transcriptómico y epigenético permitirá identificar subpoblaciones específicas y mejorar la precisión de terapias Treg. Además, se deberán evaluar riesgos a largo plazo y consideraciones éticas en la manipulación de células reguladoras en humanos.

Contribuciones del grupo en el desarrollo de las terapias Treg

A la luz de estos antecedentes, el objetivo del proyecto que iniciamos en el Laboratorio de Inmuno-Regulación (LIR) del IISGM hace 10

años era desarrollar un enfoque totalmente innovador que permitiera superar estas barreras y conseguir que la inducción de tolerancia inmunológica mediante terapia con Treg se convierta en una realidad.

Para ello, nuestro proyecto presentaba como principal elemento innovador que, por primera vez, hemos empleado una fuente de Treg alternativa a la sangre, ya que la baja cantidad de Treg en circulación es la mayor dificultad a la que se enfrentan los ensayos en curso. A partir del tejido tímico, que es el órgano donde se originan las Treg y que es descartado habitualmente en el transcurso de cirugías cardíacas en niños, obtenemos cantidades masivas y de alta pureza (>90%) de Treg derivadas de tejido tímico (thyTreg), con alta capacidad supresora y aptas para uso terapéutico en humanos (9, 31).

El protocolo desarrollado en nuestro grupo permite obtener hasta 500 millones de thyTreg GMP a partir del timo de un único paciente pediátrico, que contrasta con los $0,5 \times 10^6$ de Treg que podrían obtenerse de su sangre periférica, y tras su expansión *ex vivo*, generar cientos de dosis terapéuticas de células thyTreg. Estas cifras superan con creces el número de células que se infundirán al paciente, y no sólo permitiría realizar el tratamiento sin necesidad de expandir de forma exhaustiva las células, sino que aún habría células suficientes para congelar cientos de dosis que podrían emplearse en reinfusiones futuras en el mismo paciente, o incluso en otro receptor.

Por otro lado, nuestro grupo está investigando el **uso alogénico de las thyTreg** y su potencial uso en la prevención del rechazo a trasplantes en adultos o incluso el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o procesos inflamatorios graves. Tenemos datos previos que demuestran que estas thyTreg tienen una baja inmunogenicidad, lo cual permitiría su uso alogénico, y hemos iniciado un ensayo clínico pionero en el mundo para administrar thyTreg alogénicas en pacientes adultos con SDRA ingresados en la UCI. La factibilidad del uso alo-



génico de las Treg constituye una gran incógnita y esperanza en el tratamiento de enfermedades asociadas al sistema inmune, y nuestro grupo ya está trabajando para ver si la terapia alogénica con **thyTreg** es una **alternativa terapéutica para inducir tolerancia inmunológica y evitar el rechazo a trasplantes en cualquier individuo**.

6. CONCLUSIONES

Las células T reguladoras (Treg) son fundamentales para la tolerancia inmunológica y la homeostasis. El Nobel de Medicina 2025 otorgado a los descubridores de las células Treg pone de manifiesto su relevancia y su papel central en la regulación periférica del sistema inmune. Las estrategias terapéuticas basadas en expansión, modulación o transferencia adoptiva de Treg ofrecen un enfoque clínico prometedor en enfermedades autoinmunes, inflamatorias, trasplantes y cáncer. La investigación futura deberá centrarse en optimizar la eficacia, seguridad y especificidad de estas intervenciones, consolidando a las Treg como herramienta central de la medicina inmunológica moderna.

Agradecimientos

Los proyectos de investigación mencionados en esta revisión han sido posibles gracias al esfuerzo, dedicación e ilusión de los investigadores del Laboratorio de Inmuno-regulación, que ha permitido el desarrollo de la innovadora terapia con células thy Treg y su transferencia a la clínica.

El programa de investigación con Treg de nuestro grupo se ha llevado a cabo gracias principalmente al apoyo de la Fundación Familia Alonso, que de forma completamente altruista ha apoyado y financiado nuestra investigación con Treg y su aplicación clínica desde el año 2019. Además, los proyectos de investigación con Treg se han desarrollado gracias a las siguientes ayudas económicas del Instituto de Salud Carlos III (ICI20/00063; ICI24/00008; PI21/00189), del Programa de

Ayudas a la Investigación de la Fundación Mutua Madrileña 2024, y de la “Ayuda SET 2025 a la Investigación en trasplante” concedida por la Sociedad Española de Trasplante.

7. REFERENCIAS

1. Shevach EM. Mechanisms of Foxp3+ T Regulatory Cell-Mediated Suppression. *Immunity*. 2009;30(5):636-45.
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. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 1995;155(3):1151-64.
3. Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nature immunology*. 2005;6(11):1142-51.
4. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(7):490-500.
5. Bluestone JA, McKenzie BS, Beilke J, Ramsdell F. Opportunities for Treg cell therapy for the treatment of human disease. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1166135.
6. Josefowicz SZ, Lu L-F, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual review of immunology*. 2012;30(1):531-64.
7. Bluestone JA, Trotta E, Xu D. The therapeutic potential of regulatory T cells for the treatment of autoimmune disease. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2015;19(8):1091-103.
8. Bernaldo-de-Quiros E, Camino M, Martinez-Bonet M, Gil-Jaurena JM, Gil N, Hernandez-Florez D, et al. First-in-human therapy with Treg produced from thymic tissue (thyTreg) in a heart transplant infant. *J Exp Med*. 2023;220(12).
9. Bernaldo-de-Quiros E, Cozar B, Lopez-Esteban R, Clemente M, Gil-Jaurena JM, Pardo C, et al. A Novel GMP Protocol to Produce High-Quality Treg Cells From the Pediatric Thymic Tissue to Be Employed as Cellular Therapy. *Frontiers in immunology*. 2022;13:893576.



10. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057-61.
11. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-1.
12. Vignali D, G rth C-M, Pellegrini S, Sordi V, Sizano F, Piemonti L, et al. IL-7 Mediated Homeostatic Expansion of Human CD4+CD25+FOXP3+ Regulatory T Cells After Depletion With Anti-CD25 Monoclonal Antibody. *Transplantation*. 2016;100(9):1853-61.
13. Li DY, Xiong XZ. ICOS(+) Tregs: A Functional Subset of Tregs in Immune Diseases. *Frontiers in immunology*. 2020;11:2104.
14. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271-5.
15. Josefowicz SZ, Rudensky A. Control of Regulatory T Cell Lineage Commitment and Maintenance. *Immunity*. 2009;30(5):616-25.
16. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500(7461):232-6.
17. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nature medicine*. 2014;20(1):62-8.
18. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(7):523-32.
19. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature immunology*. 2003;4(4):330-6.
20. Correa-Rocha R, Pérez A, Lorente R, Ferrando-Martínez S, Leal M, Gurbindo D, et al. Pre-term neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatric research*. 2012;71(5):590-7.
21. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Science translational medicine*. 2015;7(315):315ra189-315ra189.
22. Putnam AL, Brusko TM, Lee MR, Liu W, Szot GL, Ghosh T, et al. Expansion of human regulatory T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(3):652-62.
23. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell research*. 2017;27(1):109-18.
24. Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):356-71.
25. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001;27(1):18-20.
26. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Alyea EP, 3rd, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2055-66.
27. Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham HP, Pitoiset F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):209-17.
28. Rosenzweig M, Salet R, Lorenzon R, Tchitchek N, Roux A, Bernard C, et al. Low-dose IL-2 in children with recently diagnosed type 1 diabetes: a Phase I/II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Diabetologia*. 2020;63(9):1808-21.
29. Collison J. Low-dose IL-2 therapy for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):2.
30. Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*. 2019;10:43.
31. Bernaldo-de-Quiros E, Pion M, Martinez-Bonet M, Correa-Rocha R. A New Generation of Cell Therapies Employing Regulatory T Cells (Treg) to Induce Immune Tolerance in Pediatric Transplantation. *Front Pediatr*. 2022;10:862807.
32. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG-cell ther-



- pies for autoimmune rheumatic diseases. Nature reviews Rheumatology. 2014;10(9):543-51.
33. Romano M, Tung SL, Smyth LA, Lombardi G. Treg therapy in transplantation: a general overview. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2017;30(8):745-53.
 34. Sanchez-Fueyo A, Whitehouse G, Grageda N, Cramp ME, Lim TY, Romano M, et al. Applicability, safety, and biological activity of regulatory T cell therapy in liver transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2020;20(4):1125-36.
 35. Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitzu M, Nagatsu A, Oura T, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. Hepatology (Baltimore, Md). 2016;64(2):632-43.
 36. Elias S, Rudensky AY. Therapeutic use of regulatory T cells for graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2019;187(1):25-38.
 37. Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. Blood. 2011;117(14):3921-8.
 38. Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Juścińska J, Dobyszek A, Krzystyniak A, Marek N, et al. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2009;133(1):22-6.
 39. Zhang Q, Lu W, Liang CL, Chen Y, Liu H, Qiu F, et al. Chimeric Antigen Receptor (CAR) Treg: A Promising Approach to Inducing Immunological Tolerance. Frontiers in immunology. 2018;9:2359.
 40. MacDonald KG, Hoeppli RE, Huang Q, Gillies J, Luciani DS, Orban PC, et al. Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor. The Journal of clinical investigation. 2016;126(4):1413-24.
 41. Fritsche E, Volk HD, Reinke P, Abou-El-Enein M. Toward an Optimized Process for Clinical Manufacturing of CAR-Treg Cell Therapy. Trends Biotechnol. 2020;38(10):1099-112.
 42. Furukawa A, Wisel SA, Tang Q. Impact of Immune-Modulatory Drugs on Regulatory T Cell. Transplantation. 2016;100(11):2288-300.
 43. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. Lancet. 2020;395(10237):1627-39.
 44. Hoffmann P, Boeld TJ, Eder R, Huehn J, Floess S, Wieczorek G, et al. Loss of FOXP3 expression in natural human CD4 +CD25 +regulatory T cells upon repetitive in vitro stimulation. European Journal of Immunology. 2009;39(4):1088-97.
 45. Hoffmann P, Eder R, Edinger M. Polyclonal expansion of human CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2011;677(Chapter 2):15-30.

