

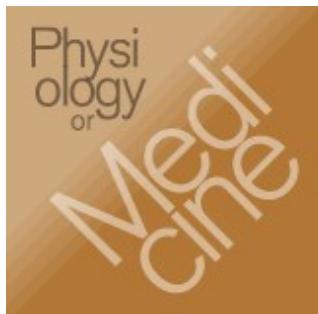
IL PREMIO NOBEL PER LA MEDICINA 2025 LA TOLLERANZA IMMUNITARIA PERIFERICA

di Simone Assanelli *



Il Nobel 2025 per la Fisiologia e la Medicina ha premiato la scoperta della tolleranza periferica, un meccanismo che permette al sistema immunitario di distinguere tra amici e nemici. Le ricerche di Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell e Shimon Sakaguchi hanno spiegato come il sistema immunitario del corpo è tenuto sotto controllo in modo da non danneggiare i suoi stessi organi. Una storia di collaborazione scientifica che dimostra come il progresso nasca dall'unione delle menti. Le loro scoperte hanno aperto un nuovo campo di ricerca e promosso lo sviluppo di nuovi trattamenti per il cancro e le malattie autoimmuni.

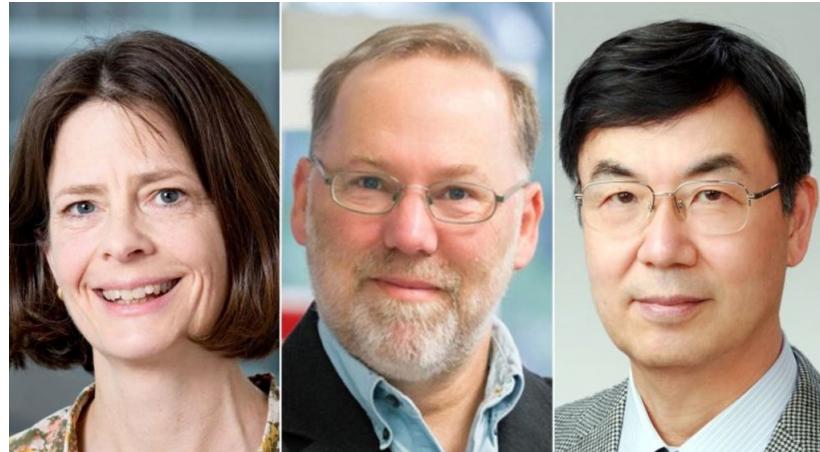
* Biotecnologo, docente di biologia nelle scuole medie superiori



È sempre un tema di collaborazione! È ormai da anni che molti premi Nobel non vengono più assegnati a una singola persona. Quest'anno il premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina è stato infatti assegnato a Mary E. Brunkow (nata nel 1961, Ph.D. presso la Princeton University, oggi all'Institute for Systems Biology di Seattle), Fred Ramsdell (nato nel 1960, Ph.D. nel 1987 alla University of California, Los Angeles, attualmente Scientific Advisor presso Sonoma Biotherapeutics a San Francisco) e Shimon Sa-

kaguchi (nato nel 1951, M.D. nel 1976 e Ph.D. nel 1983 alla Kyoto University, Distinguished Professor all'Immunology Frontier Research Center dell'Università di Osaka).

Questi scienziati hanno vinto il prestigioso premio per aver scoperto il meccanismo della «tolleranza periferica» del sistema immunitario, un insieme di meccanismi che impedisce al sistema immunitario di attaccare i tessuti dell'organismo stesso. Il Comitato Nobel ha riconosciuto come questi lavori abbiano chiarito in modo decisivo come l'equilibrio tra attivazione e controllo della risposta immunitaria venga mantenuto nei tessuti periferici, spiegando perché la maggior parte degli individui non sviluppi patologie autoimmuni potenzialmente letali.



Mary E. Brunkow

Fred Ramsdell

Shimon Sakaguchi

La tolleranza periferica che cos'è?

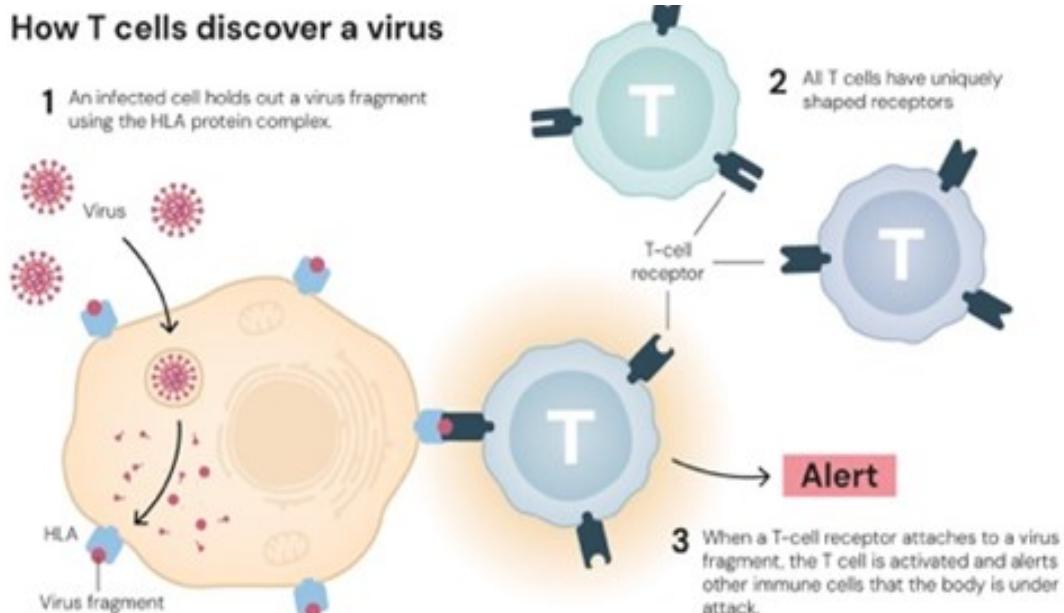
Vediamo di fare un po' di chiarezza. Dobbiamo immaginare il corpo umano (o, più in generale, un organismo animale) come una cittadina fortificata nella quale la vita è molto intensa: centrali energetiche, aziende di trasporti, fabbriche di vario genere e anche organi decisionali e organizzativi perché tutto funziona al meglio. Ma tutto questo deve essere mantenuto in sicurezza, e l'ingresso alla città deve essere regolato con attenzione. Per questo esiste un gruppo di agenti di controllo: il sistema immunitario. Le cellule che ne fanno parte sono addestrate continuamente, perché è fondamentale che riconoscano con estrema precisione i nemici, che devono essere eliminati, mentre gli «onesti cittadini» devono poter compiere i propri compiti.

A volte capita che una guardia non sia in grado di distinguere i cattivi dai buoni, lasciando entrare i primi e attaccando invece i secondi. Questo è ciò che accade nelle patologie autoimmuni: il sistema immunitario attacca componenti del proprio corpo (self antigens), scatenando disordini localizzati o generali.

Da anni si conosceva il meccanismo di «tolleranza centrale» nel timo, meccanismo che elimina le cellule del sistema immunitario che attaccano proteine autologhe, cioè prodotte dal corpo stesso, salvaguardando così l'organismo dai suoi stessi errori.

Si ipotizzava che questo controllo non fosse sotto l'unica responsabilità di un organo centrale, ma che anche la periferia del corpo fosse regolata da un meccanismo analogo: la «tolleranza periferica». E così è stato scoperto. Infatti, esistono cellule chiamate cellule «T regolatorie» (Treg) che, come suggerisce il nome, regolano in periferia l'attività del sistema immunitario, ricordandogli quali proteine sono amiche e quali no.

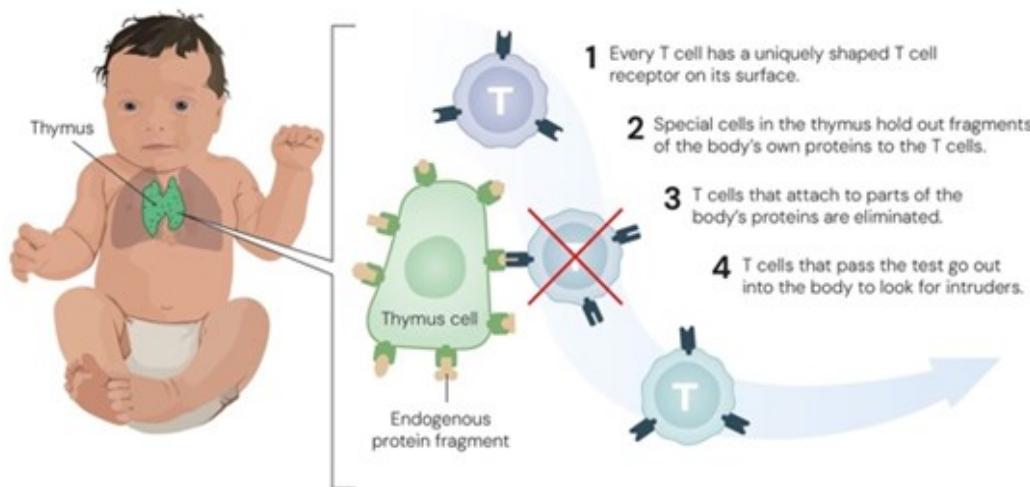
How T cells discover a virus



Le cellule T si attivano per difendere il corpo dall'invasione di un virus

How harmful T cells are eliminated

T cells mature in the thymus. The ones that recognise the body's own proteins are sorted and removed. This process is called central tolerance.

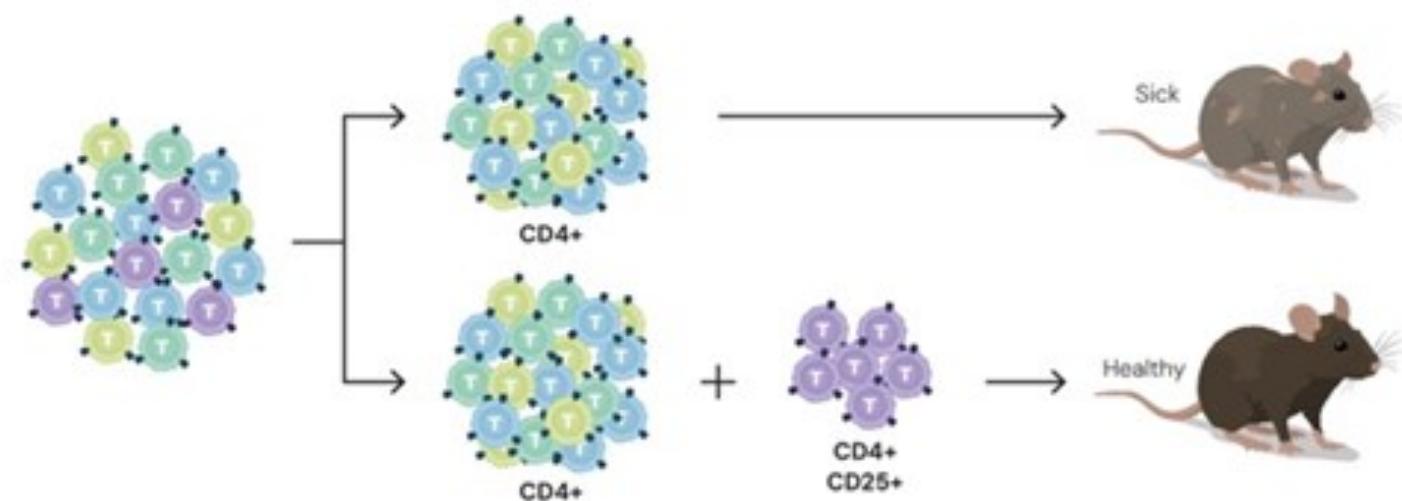


Tolleranza centrale è l'eliminazione delle cellule T che attaccano proteine autologhe

Una affascinante storia di ricerca

Facciamo ora un passo indietro e cerchiamo di capire l'affascinante storia che ha portato alla scoperta di queste cellule.

Tutto ha inizio trenta anni fa in un laboratorio giapponese, dove Sakaguchi identificò per la prima volta le cellule T regolatorie (Treg).

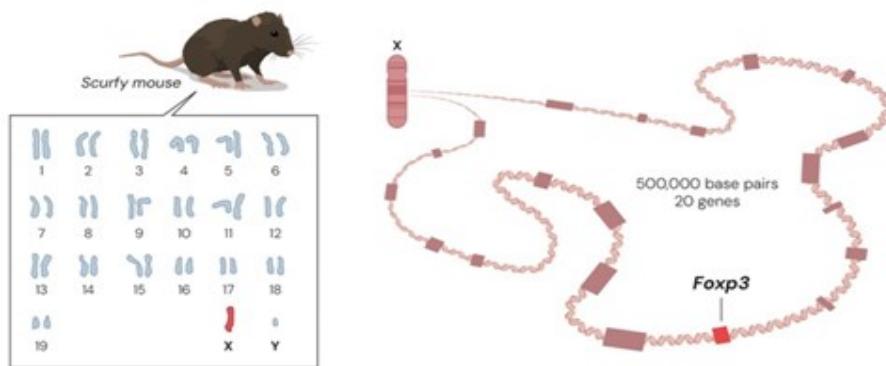


Schema dell'esperimento di Sakaguchi: le cellule T in colore viola (molecole di superficie CD 24 e CD 25) proteggono dalle malattie autoimmuni

La seconda parte della storia è legata allo studio dei topi scurfy, topi sottoposti a radiazioni che, in modo inaspettato, diedero vita a una mutazione che causava un'aggressione del sistema immunitario contro i propri tessuti, un modello perfetto per approfondire i meccanismismi alla base delle malattie autoimmuni.

Infatti, Brunkow e Ramsdell studiarono questi topi e trovarono il gene responsabile, *Foxp3*. Inoltre, questi ricercatori sospettarono che la rara malattia autoimmune IPEX, legata al cromosoma X, fosse la controparte umana dei topi scurfy e, nel 2001, identificarono l'equivalente umano di *Foxp3*.

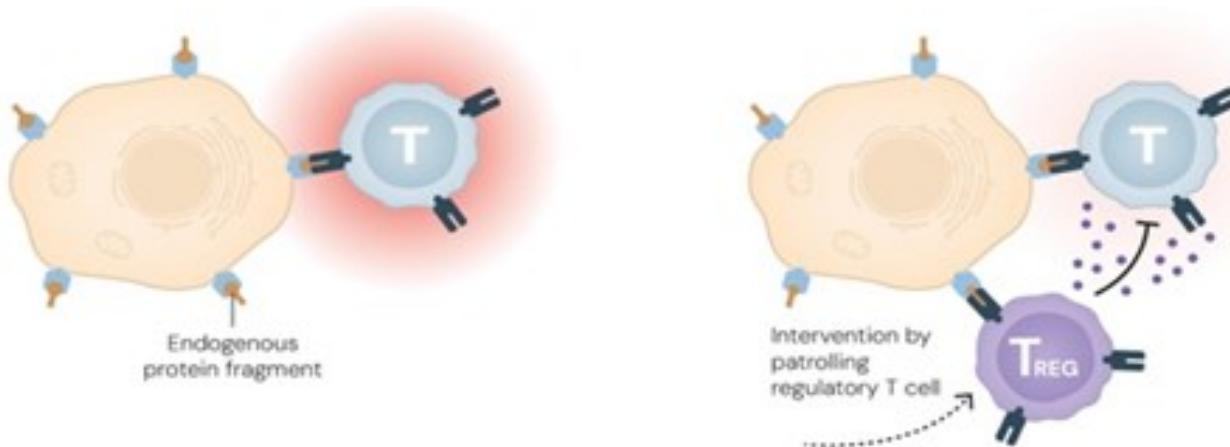
Due anni dopo, Sakaguchi dimostrò che il gene *Foxp3* controlla lo sviluppo delle cellule T regolatorie.



Nel cromosoma X dei topi scurfy è localizzato il gene *Foxp3*

Due anni dopo, Sakaguchi dimostrò che il gene Foxp3 controlla lo sviluppo delle cellule T regolatorie.

Le scoperte premiate nel 2025 hanno avuto un impatto profondo sull'immunologia moderna, poiché hanno definito la tolleranza periferica come un processo dinamico: le cellule T regolatorie Foxp3 controllano l'omeostasi immunitaria modulando l'attivazione delle cellule T effettive, l'attività delle cellule presentanti l'antigene e la produzione di citochine pro-infiammatorie.



Le Treg disattivano le cellule T quando queste riconoscono erroneamente self e not-self

Alterazioni quantitative o funzionali delle Treg sono riconosciute come un fattore patogenetico non solo nelle malattie autoimmuni, ma anche nel cancro, dove un eccesso di attività regolatoria può favorire l'evasione immunitaria del tumore. Queste conoscenze hanno stimolato lo sviluppo di terapie innovative, incluse strategie per espandere o, al contrario, inibire la crescita delle Treg, molte delle quali sono attualmente in fase di sperimentazione clinica, con applicazioni potenziali anche nel trapianto d'organo.

Questa scoperta è stata come un puzzle composto da più persone. Senza il primo, che ha osato lanciare un'idea e fare i primi esperimenti, gli altri forse non sarebbero stati in grado di iniziare. Così, senza le fondamentali scoperte genetiche fatte da Brunkow e Ramsdell con i limitati strumenti degli anni Ottanta e Novanta del secolo scorso, forse Sakaguchi non sarebbe stato in grado di chiudere il cerchio.

Ma come è possibile questa coralità tra gli scienziati? Forse l'uomo ce l'ha scritto nel suo DNA, è nella sua natura. Come le cellule del corpo collaborano per ottenere un risultato sempre più efficiente, così anche l'uomo si rende conto di aver bisogno degli altri per ottenere risultati sempre migliori. Questo premio è diventato un riconoscimento mondiale della collaborazione. In un mondo in cui prevale sempre più la legge del più forte, guerre e conflitti separano le persone e l'individualismo predomina, il premio Nobel ci ricorda che la ricerca e il progresso scientifico non sono frutto del genio di un solo scienziato, ma della cooperazione di diverse persone, tutte tese a un fine comune: sondare l'ignoto per scoprire sempre più verità.

*Simone Assanelli
Biotecnologo, docente di biologia nelle scuole medie superiori*

Le immagini che corredano questo articolo sono prese da *Popular information. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2026*.

