GIẢI NOBEL Y SINH NĂM 2025 VÀ NHỮNG PHÁT HIỆN QUAN TRỌNG VỀ VAI TRÒ CỦA TẾ BÀO T ĐIỀU HOÀ (TREG)

Trần Thị Hồng Hà[1]

[1] *Hệ thống y tế Medlatec*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Hệ thống hóa lộ trình lịch sử, xu hướng công bố, cơ chế phân tử và chiến lược lâm sàng đối với tế bào T điều hòa (Treg) - thành tựu của Giải Nobel Y sinh 2025.

Phương pháp tìm kiếm và tổng quan tài liệu: Áp dụng phương pháp hồi cứu lịch sử khoa học kết hợp trắc lượng thư mục (bibliometrics). Dữ liệu được tổng hợp hệ thống từ các công bố gốc mang tính bước ngoặt giai đoạn 1990–2026 trên các cơ sở dữ liệu PubMed và Scopus, sử dụng các từ khoá hệ thống (bao gồm từ khoá MeSH như T-lymphocytes, Regulatory, FOXP3) kết hợp với các từ khoá tự do (Treg, CAR-Tregs).

Kết quả: Kỷ nguyên hiện đại gắn liền với kiểu hình CD4+CD25+ (1995) và gen chủ đạo FOXP3 (2001–2003). Công bố về Treg bùng nổ sau năm 2003 (~7.000–7.300 bài/năm); mảng ghép ổn định ~2.000 bài/năm từ 2010. Treg vận hành qua 6 cơ chế (tiết cytokine, CD39/CD73, CTLA-4, thích nghi mô, biểu sinh CNS2, cảm ứng pTregs). Thiếu hụt Treg gây tự miễn và thải ghép, trong khi tích tụ tại khối u gây kháng thuốc kiểm soát miễn dịch. Hơn 200 thử nghiệm lâm sàng đang khai thác Treg (IL-2 liều thấp, truyền Treg tự thân, ức chế CDK8/19, kháng CCR8, CAR-Tregs).

Kết luận: Giải Nobel 2025 đánh dấu kỷ nguyên y học chính xác tế bào Treg, liệu pháp Treg có thể thay đổi tiến trình bệnh tự miễn, ghép và ung thư.

Từ khóa: *Treg; FOXP3; CAR-Tregs; Autoimmune; Transplantation; Nobel 2025.*

Tác giả chịu trách nhiệm
Trần Thị Hồng Hà
Hệ thống y tế Medlatec
Email: tranhongha47@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/08/2026
Ngày phản biện: 01/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 28/10/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.156.0301

Giải Nobel y sinh năm 2025 đã được trao cho những phát hiện quan trọng về "dung nạp miễn dịch ngoại vi" của ba nhà khoa học: Tiến sĩ Mary E. Brunkow - Viện Sinh học Hệ thống, Seattle, Mỹ; Tiến sĩ Fred Ramsdell - Sonoma Biotherapeutics, San Francisco, Mỹ và Giáo sư Shimon Sakaguchi - Đại học Osaka, Nhật Bản [1]. Vậy những phát hiện này đã có đóng góp to lớn như thế nào trong y học và hành trình đi tới những thành công này đã trải qua một chặng đường ra sao?

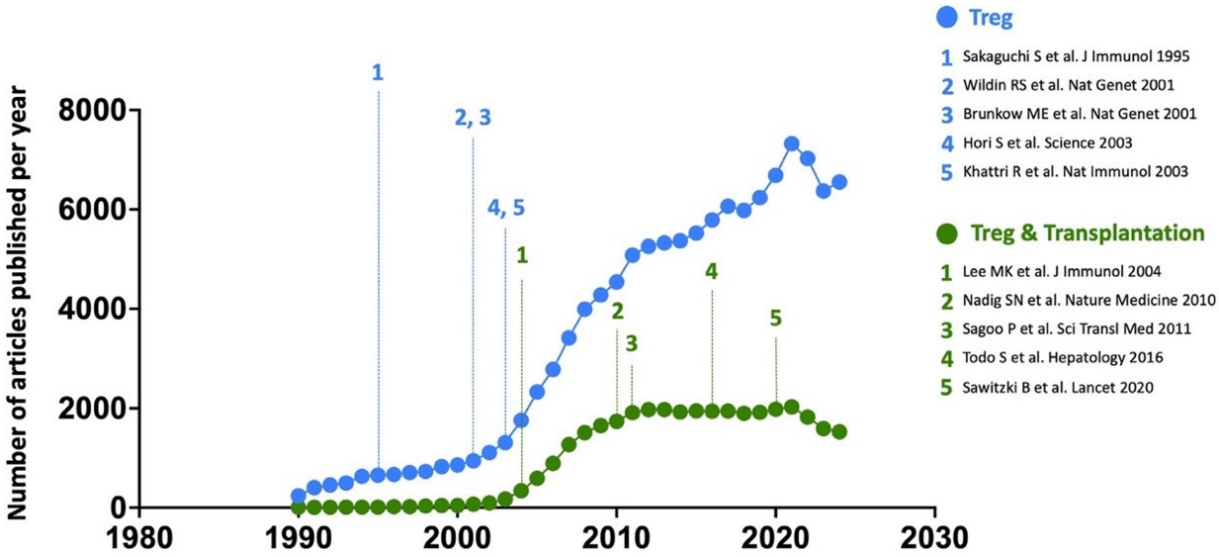
1. NHỮNG BƯỚC TIẾN VĨ ĐẠI ĐẦU TIÊN

- Năm 1995, Shimon Sakaguchi là người đầu tiên đưa ra những hiểu biết mang tính quyết định và được chấp nhận rộng rãi về các tế bào T

điều hoà (Regulatory T cells: Tregs), mở ra trang mới về khái niệm "tế bào T ức chế" trước đây chưa được định nghĩa rõ ràng và gây tranh cãi vào những năm 1980. Công bố quan trọng của ông đã xác định biểu hiện thụ thể interleukin-2 ái lực cao chính là dấu ấn kiểu hình chính của các Treg. Ông cũng chứng minh khả năng của chúng trong việc ngăn ngừa bệnh tự miễn trên mô hình chuột [2].

- Năm 2001, Mary Brunkow và Fred Ramsdell đã thiết lập mối liên hệ quan trọng giữa hội chứng IPEX ở người (Rối loạn điều hòa miễn dịch, Đa nội tiết, Bệnh đường ruột, liên kết X) và kiểu hình Scurfy ở chuột, cả hai đều có các biểu hiện tự miễn nghiêm trọng. Họ đã xác định được nguồn gốc di truyền chung: đột biến gen FOXP3 nằm trên nhiễm sắc thể X [3,4]. Sự xuất hiện của FOXP3 như một yếu tố điều hòa chính của dung nạp miễn dịch, ngay lập tức đặt ra những câu hỏi thuyết phục về vai trò của nó trong Treg.

- Năm 2003, Shimon Sakaguchi, Fred Ramsdell và Alexander Rudensky đã độc lập và gần như đồng thời công bố các nghiên cứu mang tính bước ngoặt chứng minh vai trò thiết yếu của FOXP3 trong việc xác định danh tính và chức năng của các Treg [5].



Hình 1. Số lượng bài báo được công bố hàng năm về Treg: tất cả các lĩnh vực (màu xanh lam) và tập trung vào lĩnh vực ghép (màu xanh lục), từ năm 1990 đến năm 2024. Năm bài báo quan trọng của ba nhà khoa học đoạt giải Nobel được đánh số màu xanh lam theo trình tự thời gian, năm nghiên cứu trong lĩnh vực ghép được đánh dấu màu xanh lục [5]

2. VAI TRÒ CỦA TREG ĐÃ ĐƯỢC SÁNG TỎ NHƯ THẾ NÀO?

2.1. Từ 1970 đến những năm 1980: nguồn gốc sinh học của Treg đã được đặt ra trong những năm 1970. Sử dụng các kháng nguyên biệt hoá dòng lympho trên chuột, các nghiên cứu ban đầu đã chia các tế bào T thành hai nhóm chức năng. Đặc biệt, một nghiên cứu kinh điển năm 1976 của Huber, Gershon và Cantor đã chứng minh rằng phản ứng quá mẫn chậm và độc tế bào được điều hòa bởi các dưới nhóm tế bào T khác nhau, quan trọng hơn, dưới nhóm mang dấu ấn Ly2+Ly3+ (CD8+) có khả năng tạo ra hoạt động ức chế [6]. Đây là một dấu mốc

quan trọng vì đã đưa ra một trong những tuyên bố rõ ràng sớm nhất rằng không phải tất cả các tế bào T đều thúc đẩy sự hoạt hóa, một số tồn tại để kìm hãm.

Tuy nhiên vào những năm 1980, khái niệm về tế bào T ức chế (Ts) đã bị sụp đổ do nhiều nghiên cứu không làm sáng tỏ được cơ chế phân tử khiến mô hình về Ts trở nên rất mong manh. Dù vậy, sự sụp đổ của mô hình Ts không thể xóa bỏ thực tế sinh học về miễn dịch ức chế chủ động, nó chỉ chứng minh rằng kiểu hình (CD8+) và cơ chế được giả định trước đó là không chính xác.

2.2. Từ những năm 1980 đến những năm 1990: Trong "thời kỳ đen tối" sau sự sụp đổ mô hình Ts, khái niệm ức chế chủ động vẫn được duy trì thông qua các thí nghiệm chức năng đáng tin cậy về tự miễn đặc hiệu cơ quan và ghép.

Cuối những năm 1980, nghiên cứu trên mô hình viêm tuyến giáp tự miễn, Parish và cộng sự bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng được cải tiến và kỹ thuật tế bào dòng chảy (Flow cytometry), họ đã chỉ ra rằng quần thể điều hòa hoạt động thuộc thành phần của các tế bào T CD4+, bác bỏ rõ ràng giả định trước đó cho rằng ức chế là một chức năng của tế bào T CD8+. Điều này đã khôi phục lại mô hình ức chế miễn dịch tế bào và chuyển trọng tâm sang tế bào T CD4+ [7,8].

Song song với đó, Waldmann và cộng sự phát triển khái niệm "dung nạp lây lan". Quan trọng hơn là khả năng dung nạp này có thể được truyền sang những người nhận chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên, có nghĩa là các tế bào điều hòa có thể "lây lan" hoặc huấn luyện hệ thống miễn dịch chưa tiếp xúc trở nên dung nạp. Điều này cho thấy sự dung nạp như một quá trình chủ động, tự duy trì - nền tảng khái niệm cho tế bào T điều hòa (Treg) [9].

2.3. Từ 1995 đến 2003: bước ngoặt lịch sử với định nghĩa phân tử CD25 và FOXP3

Sự hồi sinh lĩnh vực này được khơi mào bởi một phát hiện kiểu hình độc đáo thu hẹp khoảng cách giữa quan sát chức năng và nhận dạng tế bào.

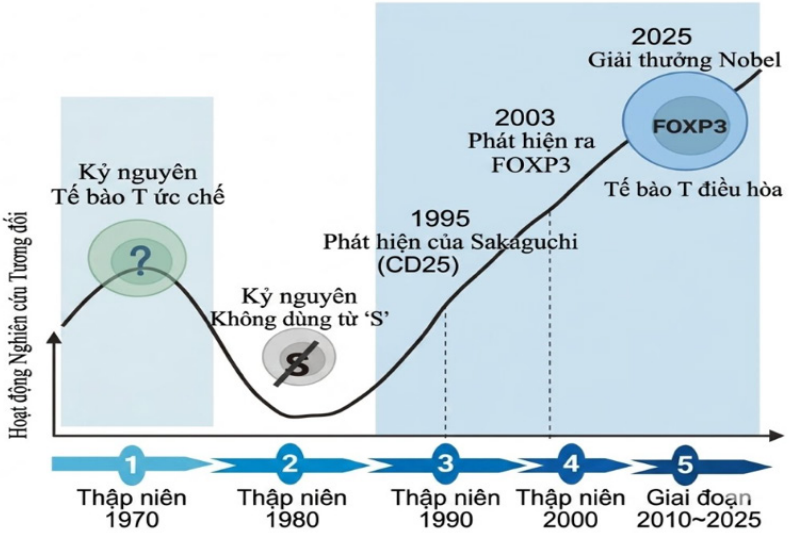
Trong năm 1995, Shimon Sakaguchi đã công bố một nghiên cứu mang tính lịch sử, cho thấy khi loại bỏ các tế bào T CD4+CD25+ khỏi chuột khoẻ mạnh dẫn đến bệnh tự miễn hệ thống, bao gồm viêm tuyến giáp và viêm dạ dày. Ngược lại, truyền quần thể tế bào biểu hiện CD25+ lại khôi phục khả năng tự dung nạp và phòng bệnh.

Đây là một bước ngoặt quan trọng, Sakaguchi đã xác định CD25 (thụ thể IL-2 chuỗi alpha) không chỉ là một dấu ấn hoạt hoá mà còn là dấu ấn thiết lập các tế bào điều hoà. Điều này cung cấp kiểu hình ổn định đầu tiên cho phép các phòng xét nghiệm trên thế giới phân lập các tế bào điều hoà [2].

Mảnh ghép cuối cùng là cơ chế phân tử đến từ di truyền học. Trong nhiều thập kỷ, chuột bị Scurfy là một hiện tượng di truyền kỳ lạ, đặc trưng bởi chứng tăng sinh lympho gây tử vong liên kết với nhiễm sắc thể X. Năm 2001, Brunkow đã xác định FOXP3 là một đột biến gen gây ra kiểu hình trên. Đồng thời các nghiên cứu di truyền học trên người đã liên kết đột biến FOXP3 với hội chứng IPEX (Rối loạn điều hòa miễn dịch, Đa nội tiết, Bệnh đường ruột, liên kết X), một bệnh tự miễn nghiêm trọng ở người có kiểu hình tương tự như bệnh Scurfy [4,10].

Năm 2003, đã hội tụ các hướng nghiên cứu. Ba phòng thí nghiệm độc lập (Rudensky, Sakaguchi và Ramsdell) đã chứng minh rằng FOXP3 là yếu tố phiên mã chủ đạo lập trình sự phát triển, tính ổn định và chức năng của tế bào T điều hòa CD4+CD25+ [11]. Chính vào

thời điểm này, miễn dịch học đã sở hữu những gì mà những năm 1970 còn thiếu: (1) kiểu hình ổn định (CD4+CD25+), (2) yếu tố phiên mã xác định dòng tế bào (FOXP3), và (3) bằng chứng di truyền ở người chứng minh mối quan hệ gen và kiểu hình.



Hình 2. Những dấu mốc quan trọng trong quá trình phát hiện Treg

3. CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA TREG

Câu hỏi đặt ra là: Làm thế nào mà một quần thể tế bào nhỏ như vậy có thể kiểm soát cả một hệ thống miễn dịch? Các nghiên cứu hiện đại đã tiết lộ rằng các Treg FOXP3+ không chỉ dựa vào một yếu tố ức chế đơn lẻ mà sử dụng cả một kiến trúc mô-đun ức chế thích ứng với tình trạng mô:

1. Kiểm soát thông qua cytokine: các tế bào Treg tiết ra một loạt các cytokine ức chế như: IL-10 và TGF-β đóng vai trò trung tâm làm giảm sự tăng sinh của tế bào T hiệu quả và duy trì cân bằng nội môi niêm mạc; IL-35, một cytokine ức chế mạnh mẽ góp phần chuyển đổi các tế bào T nguyên thuỷ thành các tế bào Treg cảm ứng (iTregs) [12].

2. Điều hòa chuyển hóa: Tế bào Treg hoạt động như một "bể chứa cytokine". Bằng cách biểu hiện liên tục mức độ cao các thụ thể IL-2 ái lực cao (CD25) dẫn tới việc tiêu thụ IL-2 tại chỗ khiến các tế bào T hiệu quả thiếu các tín hiệu tăng trưởng cần thiết. Ngoài ra, các enzyme ngoại bào CD39 và CD73 biểu hiện trên bề mặt Treg sẽ chuyển đổi ATP ngoại bào thành adenosine, một chất chuyển hóa ức chế miễn dịch mạnh mẽ, ức chế sự hoạt hóa của tế bào T và tế bào dendritic [13].

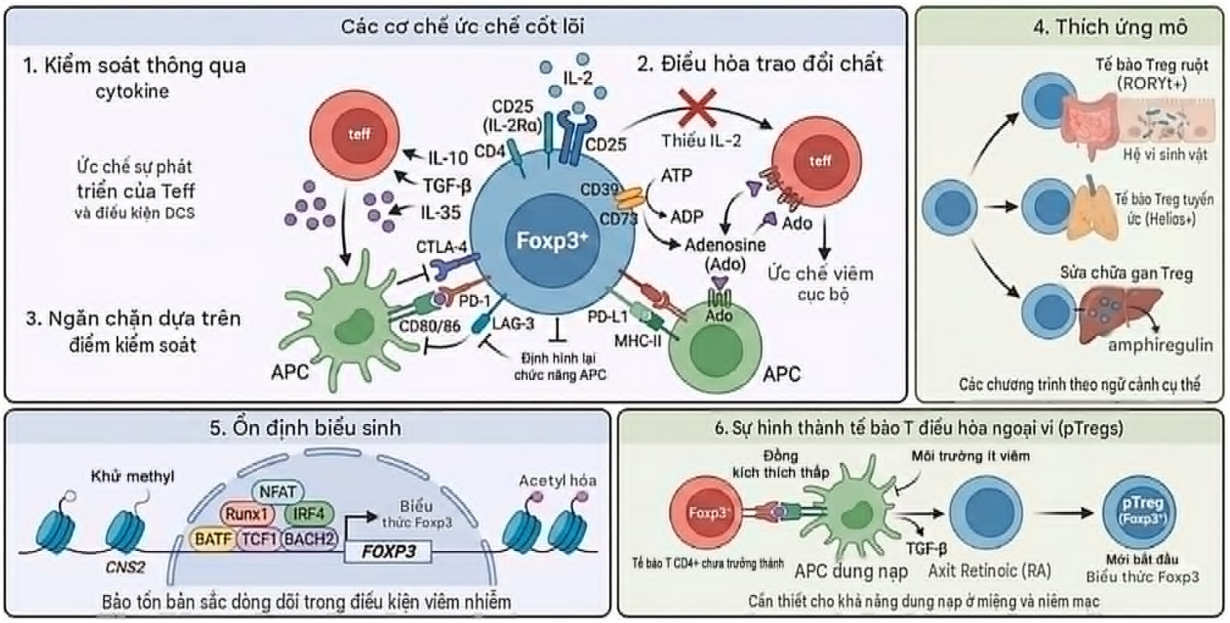
3. Ức chế dựa trên điểm kiểm soát: Tế bào Treg biểu hiện CTLA-4 một cách liên tục, giúp loại bỏ các phối tử (ligand) kích thích đồng thời (CD80/86) khỏi bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên (APC) theo con đường xuyên màng nội bào. Quá trình này, được Wing và Sakaguchi mô tả là làm "mù" các APC, ngăn chúng kích hoạt tế bào T nguyên thuỷ [14].

4. Thích nghi với mô: Tế bào Treg không đồng nhất mà rất đa dạng. Ví dụ, tế bào Treg ở ruột biểu hiện RORγt để tương tác với hệ vi sinh vật, trong khi tế bào Treg sửa chữa mô ở gan hoặc phổi có thể biểu hiện amphiregulin, một

protein đóng vai trò chính trong việc điều hoà sự phân chia tế bào, kích thích phát triển mô và chữa lành vết thương [15].

5. Tính ổn định biểu sinh (Epigenetic stabilization): Tính ổn định của dòng tế bào Treg trong quá trình viêm được duy trì bởi một chương trình biểu sinh riêng biệt, bao gồm việc khử methyl của Trình tự không mã hóa bảo tồn 2 của FOXP3 (CNS2) và sự liên kết phối hợp các yếu tố phiên mã cốt lõi, bao gồm Runx1, NFAT, IRF4 và BATF. "Khóa" biểu sinh này đảm bảo các tế bào Treg không mất đi đặc tính của mình và chuyển đổi thành tế bào hiệu quả khi bị căng thẳng (stress) [16].

6. Cảm ứng ngoại vi (pTregs): Các tế bào T CD4+ nguyên thuỷ có thể được chuyển đổi thành pTregs Foxp3+ khi có mặt TGF-β và axit retinoic, một con đường quan trọng cho sự dung nạp niêm mạc và đường miệng. Mặc dù các tế bào Treg có nguồn gốc từ tuyến ức (t)Tregs kinh điển đã được coi là chất trung gian chủ yếu của sự tự dung nạp, nhưng ngày càng nhiều những bằng chứng cho thấy sự đóng góp đáng kể của pTregs trong môi trường niêm mạc, chuyển hóa, ghép và viêm mạn tính [17].



Hình 3. Kiến trúc chức năng dạng mô-đun của tế bào Treg [19]

Hệ thống đa dạng các cơ chế ức chế và phục hồi này đã trả lời câu hỏi làm thế nào một quần thể tế bào tương đối nhỏ, chỉ chiếm 1%–2% tế bào T trong máu và mô bạch huyết, có thể ngăn chặn các phản ứng viêm phức tạp một cách chính xác và hiệu quả, đồng thời làm nổi bật tiềm năng điều trị thông qua việc khai thác các chức năng này để khôi phục sự cân bằng miễn dịch. Tế bào Treg khuếch đại hoạt động của chúng thông qua một quá trình gọi là "dung nạp lây lan" (infectious tolerance), có thể biến các tế bào khác thành tế bào điều hòa tại chỗ trong các mô bị viêm [18].

4. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Những phát hiện "phân tử Treg" đã cho phép thiết kế các liệu pháp chính xác nhằm mục đích khôi phục khả năng dung nạp mà không gây độc do ức chế miễn dịch diện rộng [19].

4.1. Bệnh tự miễn

Hiện nay chúng ta hiểu rằng nhiều bệnh tự miễn, bao gồm tiểu đường type 1, lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp (RA), đa xơ cứng, bệnh pemphigus và các bệnh khác đều đặc trưng bởi thiếu số lượng hoặc chức năng tế bào Treg.

Một chiến lược điều trị hàng đầu là sử dụng IL-2 liều thấp. Vì tế bào Treg biểu hiện mức độ cao của thụ thể IL-2 ái lực cao (CD25) so với các tế bào hiệu ứng (effector), liều thấp IL-2 có thể phát triển có chọn lọc quần thể tế bào Treg. Các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy triển vọng trong điều trị viêm mạch do HCV và bệnh tiểu đường type 1, gợi ý rằng điểm cân bằng miễn dịch có thể được thiết lập lại ở người.

- Liệu pháp Treg: truyền các Treg tự thân đã được chứng minh là khả thi và an toàn trong các nghiên cứu tiên phong đối với bệnh ghép chống chủ mạn tính kháng steroid (cGVHD) và tiểu đường type 1.

- Khó khăn đặt ra là làm sao có thể phát triển đủ số lượng Treg tự nhiên đặc hiệu kháng nguyên? Để giải quyết vấn đề này, một bước đột phá gần đây của Mikami và Sakaguchi đã chứng minh chiến lược chuyển đổi các tế bào T hiệu quả đặc hiệu kháng nguyên (bao gồm Th1 và Th17) thành các Treg FOXP3+ ổn định về chức năng. Bằng cách kết hợp ức chế CDK8/19 với tái cấu trúc biểu sinh (thông qua việc loại bỏ kích thích đồng thời CD28), họ đã tạo ra iTreg có khả năng ức chế viêm trong các mô hình chuột mắc bệnh viêm ruột và ghép chống chủ. Cách tiếp cận này đại diện cho một liệu pháp tế bào thế hệ tiếp theo có khả năng biến các tế bào gây bệnh thành các chất điều hòa ổn định.

4.2. Ghép: Những thử nghiệm lâm sàng hiện nay đang đánh giá liệu các Treg được phát triển có thể làm ổn định thận và gan được ghép đồng loài hay không. Những tiếp cận này đại diện cho ứng dụng lâm sàng trực tiếp của nguyên lý "dung nạp lây lan", cho thấy một quần thể điều hòa riêng biệt có thể được khai thác để đảm bảo chấp nhận mảnh ghép tránh việc ức chế miễn dịch trên diện rộng.

4.3. Vi môi trường ung thư và u: ngược lại với các bệnh lý trên, trong ung thư, Treg hoạt động giống như "kẻ thù nội bộ" bảo vệ khối u khỏi sự tấn công của hệ miễn dịch. Trong ung thư hắc tố da, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), tế bào Treg FOXP3+ tích tụ trong môi trường vi mô khối u (TME), nơi sự hiện diện của chúng luôn liên quan đến sự suy giảm hoạt động tế bào T gây độc, giảm đáp ứng đối với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICIs) và kết quả sống sót kém hơn.

Các liệu pháp mới đang được phát triển có thể được áp dụng ngược lại để loại bỏ hoặc vô hiệu hóa các tế bào Treg cư trú trong khối u một cách có chọn lọc nhằm giải phóng khả năng miễn dịch chống khối u, bao gồm việc loại bỏ có chọn lọc các tế bào Treg CCR8+ có khả năng ức chế cao trong khối u [20].

5. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ NHẮM ĐÍCH TẾ BÀO TREG TRONG LÂM SÀNG

Tiềm năng điều trị của tế bào Treg vẫn chưa được khai thác triệt để. Mặc dù liệu pháp tế bào Treg chưa được ứng dụng thường quy trong lâm sàng, nhưng nhiều chiến lược điều chỉnh hoạt động của chúng đang được nghiên cứu, một số đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng. Việc nhắm đích vào tế bào Treg có tiềm năng điều trị đáng kể đối với các bệnh tự miễn và dị ứng, cũng như làm giảm nguy cơ thải ghép. Ngược lại, các chiến lược tăng cường khả năng miễn dịch chống khối u bằng cách loại bỏ hoặc

vô hiệu hóa các tế bào Treg xâm nhập khối u đang được tiến hành như đã đề cập ở phần trên.

Hiện nay, có hơn 200 thử nghiệm lâm sàng liên quan đến tế bào Treg với mục đích điều trị các bệnh phổ biến như hen suyễn, bệnh viêm ruột và các bệnh về da, hoặc để cải thiện kết quả sau ghép hoặc điều trị ung thư (www.clinicaltrials.gov).

Các tiếp cận nhằm khai thác tiềm năng tế bào Treg trong lâm sàng bao gồm [21]:

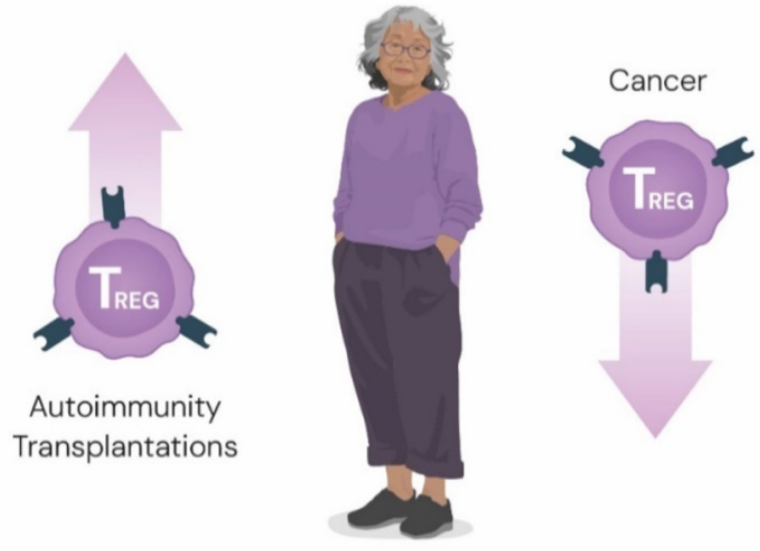
- Phát triển tế bào Treg đa dòng trong ống nghiệm bằng cách sử dụng IL-2.

- Tế bào Treg mang thụ thể kháng nguyên lai (CAR-Tregs), trong đó các tế bào Treg được thiết kế để biểu hiện một thụ thể lai bao gồm một miền kháng thể nhắm đích. Mục đích của CAR-Tregs là ức chế viêm bằng cách nhắm mục tiêu hoạt động điều hòa đến các vị trí giải phẫu cụ thể

- Các thụ thể tế bào T điều hòa (TCR-Treg) được thiết kế để biểu hiện TCR đặc hiệu cho các bệnh mà epitop gây bệnh đã được biết đến, ví dụ như bệnh celiac

- Phát triển tế bào Treg trong cơ thể bằng cách sử dụng IL-2 liều thấp hoặc chất chủ vận thụ thể IL-2 là rezpegaldesleukin, được sử dụng trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, chứng minh hiệu quả ở bệnh nhân mắc bệnh viêm da cơ địa từ mức độ trung bình đến nặng

- Việc xác định CCR8 trên các tế bào Treg xâm nhập khối u đã thúc đẩy sự phát triển các kháng thể đơn dòng được thiết kế nhắm đích và loại bỏ các tế bào Treg liên quan đến khối u.



Hình 4. Các tiếp cận khai thác hoặc can thiệp vào Treg trong điều trị bệnh

6. KẾT LUẬN

Giải Nobel năm 2025 đánh dấu sự khởi đầu của một kỷ nguyên mới trong y học chính xác tế bào Treg. Công trình mang tính đột phá của Brunkow, Ramsdell và Sakaguchi đã truyền cảm hứng cho một thế hệ các nhà khoa học mới tiếp nối, đưa liệu pháp tế bào Treg từ một khả năng điều trị thành thuốc có thể thay đổi tiến trình

bệnh. Giải Nobel này không chỉ tôn vinh một bước ngoặt khoa học mang tính quyết định từ giả thuyết đến cơ chế đến y học mà còn là tiềm năng điều trị đầy hứa hẹn, đó là phục hồi chính xác sự cân bằng miễn dịch cho những bệnh nhân cần nó nhất.

7. HẠN CHẾ CỦA BÀI TỔNG QUAN

Tác giả nhận thấy bài tổng quan này tồn tại ba hạn chế chính:

1. Phạm vi tìm kiếm tài liệu: chỉ tra cứu chủ yếu trên PubMed và Scopus, có thể chưa thu thập đủ tài liệu từ các nguồn dữ liệu khác

2. Thiên lệch xuất bản: do giới hạn ngôn ngữ tiếng Anh/Việt và xu hướng ưu tiên công bố kết quả tích cực.

3. Tính cập nhật đến 2026: Một số thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra chưa kịp cập nhật đầy đủ kết quả và dữ liệu trích dẫn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025. 2025. Truy cập ngày 7 tháng 7 năm 2026. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/press-release/
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):1151-64. doi:10.4049/jimmunol.155.3.1151
3. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68-73. doi:10.1038/83784
4. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, 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. doi:10.1038/83707
5. Zuber J, Kaminski H; Scientific Committee of the Société Francophone de Transplantation. The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine honors the immune peacekeepers. *Transpl Int*. 2025;38:15767. doi:10.3389/ti.2025.15767
6. Huber B, Devinsky O, Gershon RK, Cantor H. Cell-mediated immunity: delayed-type hypersensitivity and cytotoxic responses are mediated by different T-cell subclasses. *J Exp Med*. 1976;143(6):1534-9. doi:10.1084/jem.143.6.1534
7. Parish NM, Rayner D, Cooke A, Roitt IM. An investigation of the nature of induced suppression to experimental autoimmune thyroiditis. *Immunology*. 1988;63(2):199-203.
8. Kong YM, Giraldo AA, Waldmann H, Cobbold SP, Fuller BE. Resistance to experimental autoimmune thyroiditis: L3T4+ cells as mediators of both thyroglobulin-activated and TSH-induced suppression. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;51(1):38-54. doi:10.1016/0090-1229(89)90204-3
9. Zamoyska R, Waldmann H, Matzinger P. Peripheral tolerance mechanisms prevent the development of autoreactive T cells in chimeras grafted with two minor incompatible thymuses. *Eur J Immunol*. 1989;19(1):111-7. doi:10.1002/eji.1830190118
10. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-1. doi:10.1038/83713

11. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–61. doi:10.1126/science.1079490

12. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):523–32. doi:10.1038/nri2343

13. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(12):1353–62. doi:10.1038/ni1536

14. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271–5. doi:10.1126/science.1160062

15. Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue Tregs. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:609–33. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095948

16. Morikawa H, Ohkura N, Vandenbon A, et al. Differential roles of epigenetic changes and Foxp3 expression in regulatory T cell-specific transcriptional regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(14):5289–94. doi:10.1073/pnas.1312717110

17. Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. *Immunity*. 2023;56(2):240–55. doi:10.1016/j.immuni.2023.01.004

18. Wardell CM, Fung VCW, Chen E, et al. CAR-Treg cells mediate linked suppression and infectious tolerance in islet transplantation in mice. *Sci Transl Med*. 2025;17(812):eadp6519. doi:10.1126/scitranslmed.adp6519

19. Huang CH, Ku WT, Lin YC, Lin CY. Regulatory T cells from concept to clinic: The 2025 Nobel Prize and its implications for immune-mediated diseases and cancer. *Biomed J*. 2026;49(2):100959. doi:10.1016/j.bj.2026.100959

20. Bluestone JA. The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine—a bridge to peripheral immune tolerance. *J Clin Invest*. 2025;135(23):e202216. doi:10.1172/JCI202216

21. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Scientific background to the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025: immune tolerance. The identification of regulatory T cells and FOXP3. 2025. Truy cập ngày 7 tháng 7 năm 2026. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/advanced-information/

ABSTRACT

THE 2025 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE AND KEY FINDINGS ON THE ROLE OF REGULATORY T CELLS (TREGS)

Objective: To systemize the historical trajectory, publication trends, molecular mechanisms, and clinical strategies regarding regulatory T cells (Tregs) - a breakthrough achievement honored with the 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine.

Search Methodology and Literature Review: A historical review combined with bibliometrics analysis was conducted. Data were systematically retrieved and synthesized from landmark publications

(1990–2026) indexed in PubMed and Scopus databases, utilizing established Medical Subject Headings (MeSH terms: T-Lymphocytes, Regulatory, FOXP3) and free-text keywords (Treg, CAR-Tregs).

Results: The modern era of Treg research was established by the identification of the CD4+CD25+ phenotype (1995) and the master control gene FOXP3 (2001–2003). Publications on Tregs experienced exponential growth after 2003 (~7,000–7,300 papers/year), while the transplantation sector has maintained a steady output of ~2,000 papers/year since 2010. Tregs operate via six distinct mechanisms: cytokine secretion, CD39/CD73 axis, CTLA-4 signaling, tissue adaptation, CNS2 epigenetics, and pTreg induction. Treg deficiency drives autoimmunity and transplant rejection, whereas its accumulation within the tumor microenvironment mediates resistance to immune checkpoint inhibitors. Currently, over 200 clinical trials are exploring Treg-based therapeutics, notably low-dose IL-2 (rezpegaldesleukin), autologous Treg transfer, CDK8/19 inhibition, anti-CCR8, and CAR-Tregs.

Conclusion: The 2025 Nobel Prize marks the dawn of Treg-based precision medicine centered on regulatory T cells. Modulating Treg functions holds transformative potential to reshape the therapeutic landscape of autoimmune diseases, transplants, and oncology.

Keywords: *Tregs; FOXP3; CAR-Tregs; Autoimmune; Transplantation; 2025 Nobel Prize.*