

## NOBEL-DÍJ 2025

# Orvosi-élettani Nobel-díj 2025: a perifériás immuntolerancia molekuláris alapjai

## Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025: Molecular Basis of Peripheral Immune Tolerance

Mócsai Attila

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Élettani Intézet, Budapest

mocsai.attila@semmelweis.hu

### Absztrakt

A 2025. évi orvosi és élettani Nobel-díjat két amerikai és egy japán kutató, Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell és Szakagucsi Simon (Shimon Sakaguchi) nyerte el a perifériás immuntolerancia mechanizmusainak és molekuláris alapjainak a felfedezéséért. A kutatók azonosították az immunrendszer egy korábban ismeretlen sejttípusát, az ún. szabályozó (regulátoros,  $T_{Reg}$ ) T-sejteket, amelyek alapvető szerepet játszanak a szervezet saját sejtjei elleni esetleges immunválasz kivédésében. Kimutatták továbbá, hogy a  $T_{Reg}$ -sejtek fejlődésének központi szabályozója a FoxP3 transzkripció faktor, melynek hiánya mind egerekben, mind emberekben életveszélyes autoimmun betegséget vált ki. Ezek a felfedezések jelentős paradigmaváltást eredményeztek az immunrendszer működésének a megértésében, és lefektették az autoimmunitás, a szervátültetést követő kilökődési reakciók és egyes daganatok lehetséges új terápiás kezelésének a tudományos alapjait.

### Abstract

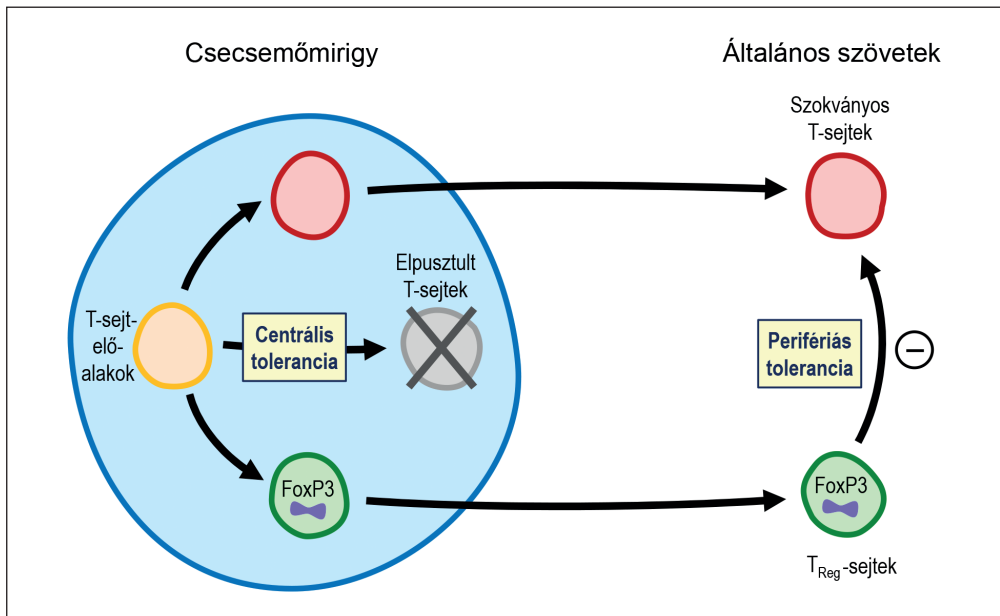
The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to three researchers: Mary E. Brunkow and Fred Ramsdell from the United States, and Shimon Sakaguchi from Japan. They were recognized for their discovery of the mechanisms and molecular foundations of peripheral immune tolerance. They identified a previously unknown type of immune cell, known as regulatory (TReg) T cells, which play a fundamental role in preventing harmful immune responses against the body's own tissues. They also demonstrated that the central regulator of TReg cell development is the FoxP3 transcription factor, the absence of which causes life-threatening autoimmune disease in both mice and humans. These discoveries have led to a significant shift in our understanding of how the immune system functions, providing the scientific basis for new therapeutic strategies that target autoimmunity, transplant rejection, and certain cancers.

**Kulcsszavak:** orvosi-élettani Nobel-díj, immunrendszer, szabályozó T-sejtek, FoxP3, autoimmunitás

**Keywords:** Nobel Prize in Physiology or Medicine, immune system, regulatory T-cells, FoxP3, autoimmunity

Az immunrendszer a szervezet egyik legösszetettebb és legsokrétúbb, testünk minden részét behálózó működési egysége. Szakmai körökben szinte közhelynek számít, hogy immunrendszerünk egyfajta kétélű fegyverként működik. Egyrészt alapvető szerepet játszik a kórokozók és a belső veszélyforrások (például daganatsejtek) eltávolításában, túlzott aktiválódása ugyanakkor jelentős szövetkárosodást is okozhat. Az immunrendszer működésének szabályozása ezért nagyon sokrétű, serkentő és gátló folyamatokon keresztül valósul meg. Immunrendszerünk szinte „pengeélen táncol”, hogy elkerülje az alulműködésből eredő súlyos fertőzések és a túlműködésből eredő autoimmun és gyulladásos betegségek kialakulását.

Az immunrendszer működésének számos különböző szereplője és rétege van. Ilyenek a veleszületett és szerzett immunitás, illetve a testfolyadékokban oldott molekulákkal (ún. humorális immunválasz) vagy az immunrendszer sejtjeinek közreműködésével (ún. celluláris immunválasz) megvalósuló folyamatok. Az immunrendszer egyik legérdekesebb, legkifinomultabb, egyben legösszetettebb eleme a T-nyiroksejtek (T-sejtek) által közvetített immunválasz folyamata. A T-sejtek különböző típusai a saját és idegen struktúrák megkülönböztetésében, a vírussal fertőzött és a daganatosán átalakult testi sejtek eltávolításában, a teljes immunválasz koordinálásában, valamint az immunológiai memória kialakításában is részt vesznek. A T-sejtek az immunrendszer legerősebb „fegyverei” közé tartoznak. Ennek megfelelően azonban túlzott aktiválódásuk súlyos károkat is tud okozni, ami a túlműködő sejtek aktivitását gátolni képes folyamatok jelenlétét igényli.



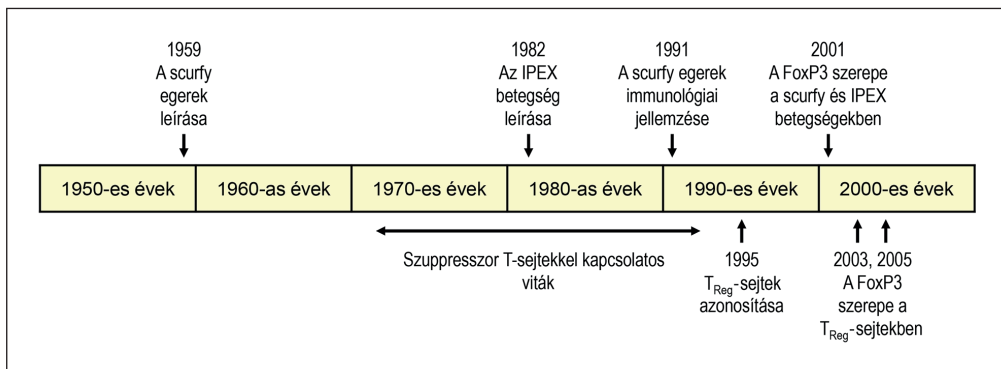
I. ábra. A Nobel-díjas eredmények összefoglalása  
Forrás: saját szerkesztés

Fejlődésük során a T-sejtek komoly molekuláris szintű átalakulásokon mennek keresztül, melyek eredménye az lesz, hogy minden T-sejt csak egy adott idegen struktúra felismerésére lesz képes. Ezt nevezzük a T-sejtek klonalitásának. A T-sejtek működésének (de a teljes immunfolyamatnak is) az egyik alapvető jellegzetessége, hogy a sejtek csak az idegen struktúrákat ismerik fel és távolítják el, miközben a szervezet saját sejtjeit nem támadják meg. Ezt a jelenséget nevezzük immuntoleranciának, ami arra utal, hogy a T-sejtek (de az immunrendszer egésze is) „tolerálja” a szervezet saját sejtjeit. A T-sejtek működésének egyik alapja a sejtek fejlődése során a csecsemőmirigyben történő többlépéses kiválogatódás (szelekció), ami biztosítja, hogy csak olyan T-sejtek kerüljenek a keringésbe és az általános szövetekbe, amelyek egyrészt képesek együttműködni a szervezet többi sejtjével, másrészt idegen (nem pedig saját) struktúrákat ismernek fel (tehát megvalósul az immuntolerancia). A T-sejtek korai érése során létrejövő folyamatok eredményeként kialakuló immuntoleranciát nevezzük centrális toleranciának (1. ábra).

Régóta ismert azonban, hogy a centrális tolerancia folyamatainak tökéletlensége vagy későbbi események (például fertőzések) révén időnként előfordul a szervezetet megtámadni képes T-sejtek kialakulása. Szövetünkben azonban léteznek olyan folyamatok is, melyek ezeket a centrális tolerancia folyamatait megkerülő sejteket is képesek kordában tartani. E folyamatok összességét nevezzük perifériás immuntoleranciának.

## Korai eredmények a gátló T-sejtekkel kapcsolatban

Az 1970-es évektől kezdődően jelentős kutatások folytak a T-sejtek működését gátló mechanizmusok, ezen belül is elsősorban egy esetleges gátló T-sejt-típus azonosításáért (2. ábra). Számos kutatási eredmény sugallta, hogy a T-sejteknek létezik egy altípusuk, ami képes a többi T-sejt, illetve általában az immunválasz gátlására. Ezeket a feltételezett sejteket szuppresszor („elnyomó”) T-sejteknek nevezték el. A biztató



2. ábra. A Nobel-díjhoz vezető kísérletek idővonalja

Forrás: saját szerkesztés

korai eredményeket követő nagyon intenzív kutatások azonban nem vezettek érdemi előrelépésre, nem eredményezték az érintett sejtek azonosítását, azok molekuláris jellemzőinek a tisztázását, a teljes működési koncepció körvonalainak a letisztulását.

Az 1990-es évekre ezen immunfolyamatok kutatása olyannyira ellentmondásokkal teli, a letisztult molekuláris mechanizmusok hiányában mélyen megkérdőjelezett kutatási irányná vált, hogy a „szuppresszor T-sejt” megnevezés szinte szitokszóvá vált a szakirodalomban (Green–Webb 1993).

### A szabályozó T-sejtek felfedezése

Miközben a szuppresszor T-sejtek kutatása egyre inkább zsákutcának bizonyult, Szakaguchi Simon (Shimon Sakaguchi) munkacsoportja egy több évtizeddel korábbi megfigyelésből kiindulva 1995-ben sikeresen azonosított egy speciális T-sejt-típust kísérleti egerekben (2. ábra) (Sakaguchi et al. 1995). Ezek a sejtek egyszerre fejezték ki az immunválaszt szabályozó, ún. segítő T-sejtekre jellemző CD4-fehérjét és a T-sejtek működését szabályozó egyik oldható molekula (IL-2) receptorát, a CD25-öt (Sakaguchi et al. 1995). Érdekes módon ezen CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> kettős pozitív T-sejtek eltávolítása súlyos autoimmun betegséget okozott a kísérleti egerekben, míg a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-sejtek visszaadása képes volt leállítani az autoimmun folyamatokat. E kísérletek tehát azonosítottak egy olyan T-sejt-típust, amely képes volt az immunválasz gátlására. Mivel ezek a sejtek nem rendelkeztek a korábban szuppresszor T-sejteknek tekintett sejtek feltételezett tulajdonságaival, a kutatók szabályozó (regulátoros) T-sejteknek, avagy T<sub>Reg</sub>-sejteknek nevezték el őket. További kísérletek kimutatták, hogy a T<sub>Reg</sub>-sejteknek nagyon erős immunrendszert gátló hatásuk van. E sejtek azonosítása egyben hatalmas lépést jelentett a perifériás immuntolerancia folyamatainak megértésében (1. ábra).

### Autoimmunitás a „scurfy” egerekben és a humán IPEX-betegségben

A Nobel-díjhoz vezető kutatások másik ága a fentiekől teljesen függetlenül indult el (2. ábra). Egy amerikai kutatócsoport 1959-ben leírt egy egértörzset, melyet a jellegzetes súlyos bőrelváltozások alapján „scurfy” (pikkelyes, korpás) egereknek nevezett el (Russell–Russell–Gower 1959). Mivel a jellegzetes bőrtünetek X-kromoszómához kötött recesszív öröklődést mutattak, és ez volt az első X-kromoszómához kötött betegség egerekben, az egereket sokáig kizárólag örökléstani kutatásokban használták. Később kiderült azonban, hogy a scurfy egerekben a T-sejtek működésének jelentős túlműködése figyelhető meg, ami súlyos, jellemzően az első életheteken halálos autoimmun betegséget okoz (Godfrey et al. 1991; Ramsdell–Ziegler 2014).

A fentiekkel párhuzamosan egy amerikai kutatócsoport azonosított egy X-kromoszómához kötött öröklődő súlyos autoimmun betegséget (Powell–Buist–Stenzel 1982), melyet a legjellemzőbb tünetek alapján később IPEX (immune

dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) betegségnek neveztek el (Park et al. 2020) (2. ábra). A betegség az immunrendszer túlműködésének eredményeképpen a bélcsatorna és a hormonrendszer működésének súlyos zavarait, megfelelő kezelés nélkül pedig az érintett fiú újszülöttek csecsemőkori elhalálózását okozta (Powell–Buist–Stenzel 1982; Park et al. 2020). A fenti humán és egér autoimmun betegségek felismerése, öröklődése és egyéb jellemzői ellenére a betegségek molekuláris mechanizmusa sokáig felderítetlen maradt.

### A FoxP3 transzkripció faktor felfedezése és szerepe

A scurfy mutáció és az IPEX-betegség molekuláris alapjainak a felfedezésére 2001-ben került sor (2. ábra). Az eredményeket a *Nature Genetics* folyóirat egy számában, három külön közleményben közölték (Brunkow et al. 2001; Wildin et al. 2001; Bennett et al. 2001). A legrészletesebb tanulmány Mary E. Brunkow és Fred Ramsdell vezetésével azonosította a scurfy egerekben megfigyelhető betegséget eredményező mutációt (Brunkow et al. 2001). A kutatók azonosítottak egy új, az X-kromoszómán kódolt transzkripció faktorot, amit FoxP3-nak neveztek el. A scurfy egerekben egy két bázispáros inzerciót találtak a FoxP3 génjében, ami a gén működésképtelenségét okozta. Az egészséges FoxP3 gén visszajuttatása megszüntette az autoimmun betegséget, ami formálisan is igazolta a FoxP3 szerepét a scurfy betegség kialakulásában. Ezzel párhuzamosan két munkacsoport (egyikük Mary E. Brunkow vezetésével) kimutatta, hogy több IPEX-ben érintett családban is jelen van a FoxP3 transzkripció faktor funkcióvesztéses mutációja, ami arra utal, hogy a humán IPEX-betegséget is a FoxP3 mutációi okozzák, illetve hogy az egér scurfy és a humán IPEX betegségek egymás megfelelőinek tekinthetők (Wildin et al. 2001; Bennett et al. 2001). Egy további munkacsoport a fentiektől függetlenül szintén a FoxP3 mutációját azonosította IPEX-ben szenvedő betegekben (Chatila et al. 2000).

Bár a fenti eredmények egyértelműen azonosították az egér scurfy és a humán IPEX molekuláris alapjait, továbbra sem volt ismert, hogy mi a mechanizmusa a FoxP3 hiányában létrejövő súlyos autoimmun betegségnek.

### A FoxP3 szerepe a szabályozó T-sejtekben

A Nobel-díjat megalapozó fenti kutatások mindeddig két külön szálon futottak: Szakagucsi Simon (Shimon Sakaguchi) munkacsoportja felfedezte a  $T_{Reg}$ -sejt-populációt, Mary E. Brunkow és Fred Ramsdell munkacsoportjai pedig azonosították a scurfy és az IPEX-betegségek molekuláris alapjait. A két szál több munkacsoport párhuzamos munkája kapcsolta össze. Szakagucsi munkacsoportja 2003-ban (2. ábra) kimutatta, hogy a FoxP3 specifikusan a  $T_{Reg}^-$  ( $CD4^+CD25^+$ ) sejtekben fejeződik ki, és a FoxP3 bejuttatása FoxP3-at eredetileg nem kifejező T-sejtekbe a sejtek immunológiai aktivitásának a csökkenését és az immunválaszt gátló képesség megjelenését eredményezi (Hori–Nomura–Sakaguchi 2003).

Pár héttel később két másik munkacsoport kimutatta, hogy a FoxP3 genetikai törlése a  $T_{Reg}$ -sejtek hiányát eredményezi (Fontenot–Gavin–Rudensky 2003; Khattri et al. 2003), egy későbbi tanulmány (Fontenot et al. 2005) pedig több oldalról is igazolta a FoxP3 döntő és specifikus szerepét a  $T_{Reg}$ -sejtvonal létrejöttében (2. ábra).

## Összefoglalás

A fenti kísérletek összességében arra utaltak, hogy a FoxP3 a  $T_{Reg}$ -sejtek fejlődésének központi és elengedhetetlen szabályozó faktora, és hogy a FoxP3 genetikai hiánya a  $T_{Reg}$ -sejtek hiányán és ezáltal a  $T_{Reg}$ -függő gátló mechanizmusok felfüggesztésén keresztül eredményezi a scurfy egerekben és az IPEX-betegségben szenvedő gyermekekben megfigyelhető súlyos autoimmun betegséget.

A Nobel-díjat megalapozó eredmények, más párhuzamos kutatásokkal együtt, az immunrendszer működésének egy komplex és kifinomult mechanizmusát körvonalazták (1. ábra). Eszerint a T-sejtek csecsemőmirigyben való fejlődése során a centrális immuntolerancia mechanizmusai biztosítják, hogy döntő részben csak a szervezetre veszélytelen T-sejtek kerüljenek a keringésbe. Ez a mechanizmus azonban nem tökéletes, így a csecsemőmirigyből kikerülő T-sejtek egy része mégis képes felismerni a szervezet saját struktúráit és azok ellen súlyos következményekkel járó immunválaszt indítani. Ezeket a sejteket a perifériás immuntolerancia egyik alapmechanizmusaként a párhuzamosan kialakuló, de a FoxP3 által „átprogramozott”  $T_{Reg}$ -sejtek tartják kordában (1. ábra). A perifériás immuntolerancia során tehát a  $T_{Reg}$ -sejtek a szervezet védelmében egyfajta féket biztosítanak a túlműködő immunrendszer sejtjeivel szemben.

## Jelentőség és kitekintés

A Nobel-díjjal kitüntetett kutatók munkássága alapvető új ismereteket eredményezett az immunrendszer működésének szabályozásával, az immunfolyamatok finomhangolásával kapcsolatban. A fenti eredmények igazolták, hogy a perifériás immuntolerancia egy ténylegesen létező aktív folyamat, ami a szervezet érdekében kordában tartja a súlyos szövetkárosodás kiváltására képes T-sejtes immunitást. Az immunrendszer működésének a megértésében alapvető paradigmaváltást jelentett a felismerés, hogy az immunrendszer nemcsak támadó, hanem aktív, programozott védőmechanizmusokat is működtet. A kapott eredmények külön szépsége, hogy egyetlen transzkripciósfaktor (ún. „master regulator”) képes irányítani egy teljes sejttípus fejlődését és egy teljes immunológiai mechanizmus létrejöttét. A folyamat jelentőségét jelzi, hogy a FoxP3– $T_{Reg}$ -tengely károsodása súlyos és életveszélyes autoimmun folyamatok kialakulását okozza.

A tudományos felismeréseken túlmenően a Nobel-díjas eredményeknek jelentős további társadalmi hasznuk is várható (Von Boehmer–Daniel 2013; Sharabi et al. 2018; Mikami–Kawakami–Sakaguchi 2020; Bittner–Hehlgans–Feuerer 2023; Wardell–Boardman–Levings 2025). A  $T_{Reg}$ -sejtek felfedezése és molekuláris működésük

megértése az alapját képezheti autoimmun és allergiás betegségek, valamint a szervátültetést követő kilökődési reakciók  $T_{Reg}$ -alapú terápiájának. Számos eredmény utal arra is, hogy egyes daganatok a  $T_{Reg}$ -funkciók elősegítésével aktívan akadályozzák a daganatellenes immunválaszt. Ennek a folyamatnak a gyógyszeres vagy sejtalapú befolyásolásától szintén jelentős terápiás hatás várható. A Nobel-díjjal kitüntetett kutatási eredményekben rejlő terápiás lehetőségeket jól mutatja, hogy jelenleg is közel száz különböző klinikai vizsgálat folyik a  $T_{Reg}$ -sejtek terápiás alkalmazásával kapcsolatban (Wardell–Boardman–Levings 2025).

### Irodalomjegyzék

- Bennett, Craig L. et al. (2001). „The Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome (IPEX) Is Caused by Mutations of FOXP3”. *Nature Genetics* 27, 20–21. <https://doi.org/10.1038/83713>.
- Bittner, Sebastian – Hehlhans, Thomas – Feuerer, Markus (2023). „Engineered Treg Cells as Putative Therapeutics Against Inflammatory Diseases and Beyond”. *Trends in Immunology* 44/6, 468–483. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.04.005>.
- Brunkow, Mary E. et al. (2001). „Disruption of a New Forkhead/Winged-Helix Protein, Scurfin, Results in the Fatal Lymphoproliferative Disorder of the Scurfy Mouse”. *Nature Genetics* 27/1, 68–73. <https://doi.org/10.1038/83784>.
- Chatila, Talal A. et al. (2000). „JM2, Encoding a Fork Head-Related Protein, Is Mutated in X-Linked Autoimmunity-Allergic Disregulation Syndrome”. *Journal of Clinical Investigation* 106, R75–R81. <https://doi.org/10.1172/JCI11679>.
- Fontenot, Jason D. et al. (2005). „Regulatory T Cell Lineage Specification by the Forkhead Transcription Factor Foxp3”. *Immunity* 22/3, 329–341. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.01.016>.
- Fontenot, Jason D. – Gavin, Marc A. – Rudensky, Alexander Y. (2003). „Foxp3 Programs the Development and Function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Regulatory T Cells”. *Nature Immunology* 4, 330–336. <https://doi.org/10.1038/ni904>.
- Godfrey, Virginia L. et al. (1991). „Fatal Lymphoreticular Disease in the Scurfy (sf) Mouse Requires T Cells That Mature in a SF Thymic Environment: Potential Model for Thymic Education”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88/13, 5528–5532. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5528>.
- Green, Douglas R. – Webb, David R. (1993). „Saying the ‘S’ Word in Public”. *Immunology Today* 14/11, 523–525. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90180-S](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90180-S).
- Hori, Shohei – Nomura, Takashi – Sakaguchi, Shimon (2003). „Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3”. *Science* 299/5609, 1057–1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>.
- Khattry, Roli et al. (2003). „An Essential Role for Scurfin in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T Regulatory Cells”. *Nature Immunology* 4, 337–342. <https://doi.org/10.1038/ni909>.
- Mikami, Norihisa – Kawakami, Ryoji – Sakaguchi, Shimon (2020). „New Treg Cell-Based Therapies of Autoimmune Diseases: Towards Antigen-Specific Immune Suppression”. *Current Opinion in Immunology* 67, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.07.004>.
- Park, Hyon J. et al. (2020). „Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome: A Systematic Review”. *Autoimmun Review* 19/6, 102526. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102526>.
- Powell, Berkley R. – Buist, Neil R. – Stenzel, Peter (1982). „An X-Linked Syndrome of Diarrhea, Polyendocrinopathy, and Fatal Infection in Infancy”. *Journal of Pediatrics* 100/5, 731–737. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(82)80573-8).
- Ramsdell, Fred – Ziegler, Steven F. (2014). „FOXP3 and Scurfy: How It All Began”. *Nature Review Immunology* 14/5, 343–349. <https://doi.org/10.1038/nri3650>.

- Russell, William L. – Russell, Liane B. – Gower, Josephine S. (1959). „Exceptional Inheritance of a Sex-Linked Gene in the Mouse Explained on the Basis That the X/O Sex-Chromosome Constitution Is Female”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 45/4, 554–560. <https://doi.org/10.1073/pnas.45.4.554>.
- Sakaguchi, Shimon et al. (1995). „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* 155/3, 1151–1164. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.3.1151>.
- Sharabi, Amir et al. (2018). „Regulatory T Cells in the Treatment of Disease”. *Nature Reviews Drug Discovery* 17, 823–844. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.148>.
- Von Boehmer, Harald – Daniel, Carolin (2013). „Therapeutic Opportunities for Manipulating Treg Cells in Autoimmunity and Cancer”. *Nature Reviews Drug Discovery* 12, 51–63. <https://doi.org/10.1038/nrd3683>.
- Wardell, Christine M. – Boardman, Dominic – Levings, Megan K. (2025). „Harnessing the Biology of Regulatory T Cells to Treat Disease”. *Nature Reviews Drug Discovery* 24, 93–111. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-01089-x>.
- Wildin, Robert S. et al. (2001). „X-Linked Neonatal Diabetes Mellitus, Enteropathy and Endocrinopathy Syndrome Is the Human Equivalent of Mouse Scurfy”. *Nature Genetics* 27, 18–20. <https://doi.org/10.1038/83707>.