

## De förstod hur immunförsvaret hålls i schack

Kroppens kraftfulla immunförsvaret måste regleras, annars kan det angripa våra egna organ. Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell och Shimon Sakaguchi tilldelas 2025 års Nobelpris i fysiologi eller medicin för sina banbrytande upptäckter rörande *perifer immuntolerans* som hindrar immunförsvaret från att skada kroppen. Upptäckterna har lagt grunden till ett nytt forskningsfält och sporrat utvecklingen av nya behandlingar mot bland annat cancer och autoimmuna sjukdomar.

Immunförsvaret är ett av evolutionens mästerverk. Varje dag skyddar det oss mot tusentals olika virus, bakterier och andra mikrober, som försöker invadera våra kroppar. Utan ett fungerande immunförsvaret skulle vi inte överleva.

Till immunförsvarets märkvärdigheter hör dess förmåga att identifiera smittämnen och särskilja dem från kroppsegna celler. De mikrober som hotar vår kropp har ingen enhetlig uniform, utan alla ser olika ut. Många av dem har dessutom utvecklat likheter med mänskliga celler, som ett slags kamouflage. Så hur kan immunförsvaret hålla reda på vad det ska attackera och vad det ska skydda? Varför angriper det inte oftare vår egen kropp?

Länge trodde forskare att de visste svaret på dessa frågor: att immunceller mognar genom en process som kallas *central immuntolerans*. Men vårt immunförsvaret visade sig vara mer komplext än vad de förstod. Mary Brunkow, Fred Ramsdell och Shimon Sakaguchi belönas med 2025 års Nobelpris i fysiologi eller medicin för sina fundamentala upptäckter rörande *perifer immuntolerans*. Nobelpristagarna identifierade immunförsvarets ordningsvakter kallade *regulatoriska T-celler*. Därmed lade de grunden till ett nytt forskningsfält. Upptäckten har även lett till utvecklingen av potentiella medicinska behandlingar som nu utvärderas i kliniska studier. Förhoppningen är att kunna behandla eller bota autoimmuna sjukdomar, utveckla effektivare cancerbehandlingar och hindra allvarliga komplikationer efter stamcellstransplantationer.



Låt oss sätta scenen för 2025 års Nobelpris i fysiologi eller medicin och inleda med en kort presentation av vad 1990-talets forskare visste om immunförsvarets T-celler. Det är nämligen dessa våra beskyddare som upptäckterna handlar om.

## T-celler – centrala spelare i kroppens försvar

T:et i T-celler kommer från ordet tymus, som är det latinska namnet för brässen. I det organet, som sitter strax bakom bröstbenet, mognar alla T-celler fram. När 1990-talet tog sin början hade forskare identifierat två huvudtyper av T-celler:

**T-hjälparceller** som konstant patrullerar kroppen. Om de upptäcker en angripande mikroob, larmar de andra immunceller som då går till attack.

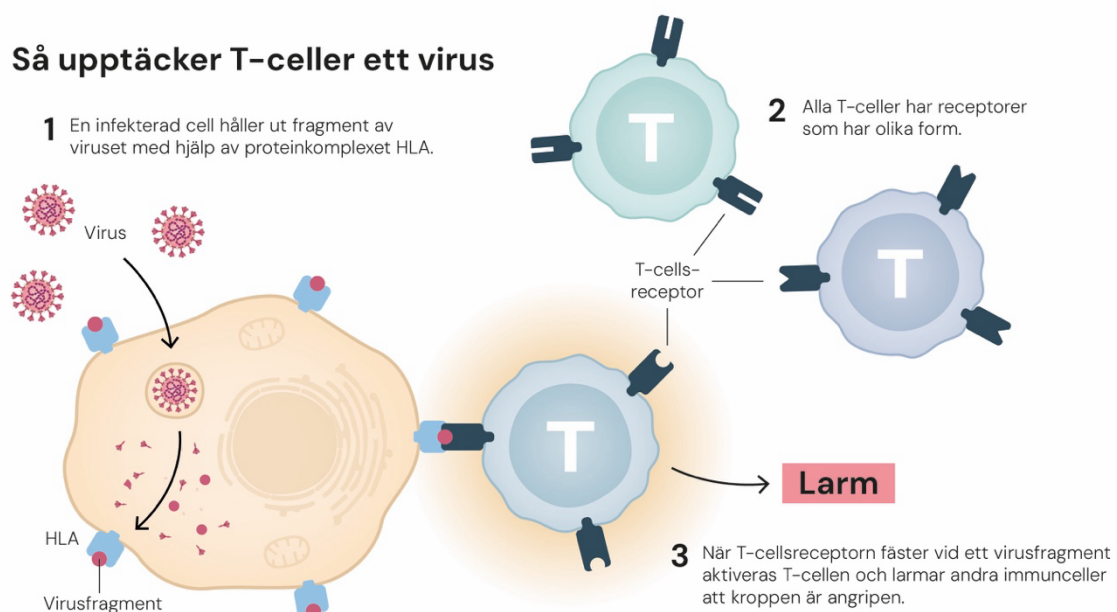
**T-mördarceller** utplånar celler som har blivit infekterade av ett virus eller annat smittämne. De kan även angripa tumörceller.

Förutom dessa celler finns många andra sorters immunceller som fyller olika funktioner, men dem lämnar vi därhän för nu är det T-cellerna som ska stå i rampljuset.

## Känselspröt som kan upptäcka inkräktare

Gemensamt för alla T-celler är att de har speciella proteiner kallade *T-cellsreceptorer* på ytan. Det går att likna dessa receptorer vid ett slags känselspröt. Med hjälp av dem kan T-cellerna skanna av andra celler och upptäcka om kroppen är under attack. T-cellsreceptorer är speciella för de har alla, likt pusselbitar, olika form. De bildas från en rad gener, som kombineras slumpmässigt. Rent teoretiskt kan kroppen därför skapa mer än  $10^{15}$  olika T-cellsreceptorer.

### Så upptäcker T-celler ett virus



Figur 2

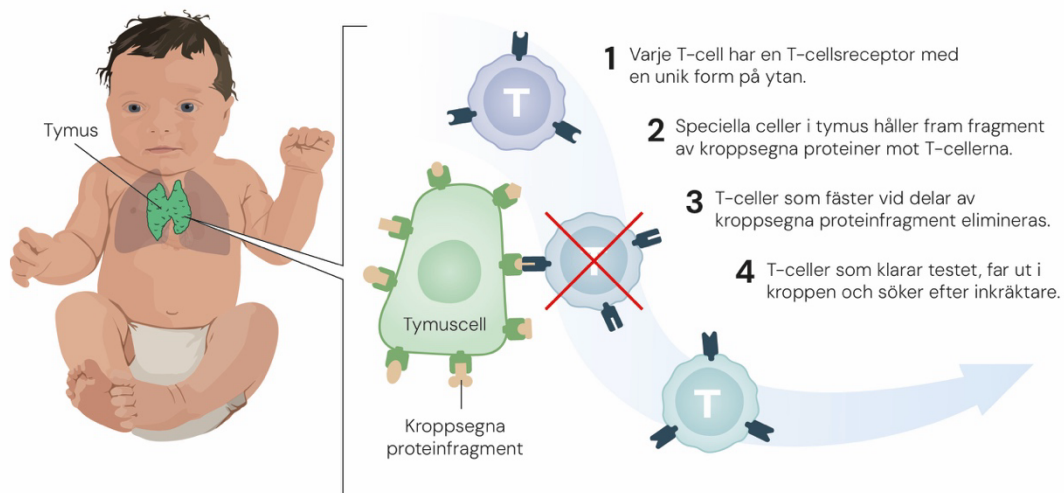
Den stora mängden T-celler med olika receptorer säkerställer att det alltid finns några som kan känna av formen av en inkräktande mikrob (figur 2), även helt nya virus, exempelvis det som inledde coronapandemin 2019. Samtidigt bildar kroppen oundvikligen också T-celler med receptorer som kan fästa vid delar av kroppens egna vävnader. Så vad gör att T-cellerna reagerar på fientliga mikrober men inte på kroppsegna celler?

### T-cellerna fostras till att undvika den egna kroppen

På 1980-talet hade forskare förstått att T-celler genomgår ett slags test när de mognar fram i tymus (figur 3). I det testet elimineras T-celler som känner igen kroppens egna proteiner. Selektionsprocessen kallas central tolerans.

#### Så sällas skadliga T-celler bort

T-cellerna mognar i tymus. De som känner igen kroppsegna proteiner sällas bort. Processen kallas central tolerans.



Figur 3

Utöver detta misstänkte en del forskare att det fanns en sorts cell som de kallade *suppressor-T-cell*. De menade att dessa celler tog hand om T-celler som upptäckta hade smitit igenom testet i tymus. Några forskare inom detta fält drog dock oriktiga slutsatser av sina experiment. När det uppdagades att en del av bevisen för suppressor-T-cellerna var felaktiga, förkastade forskarsamhället hela hypotesen. Det ledde till att forskningsfältet mer eller mindre övergavs.

En forskare gick dock emot strömmen. Han heter Shimon Sakaguchi och arbetade vid Aichi Cancer Center Research Institute i Nagoya, Japan.

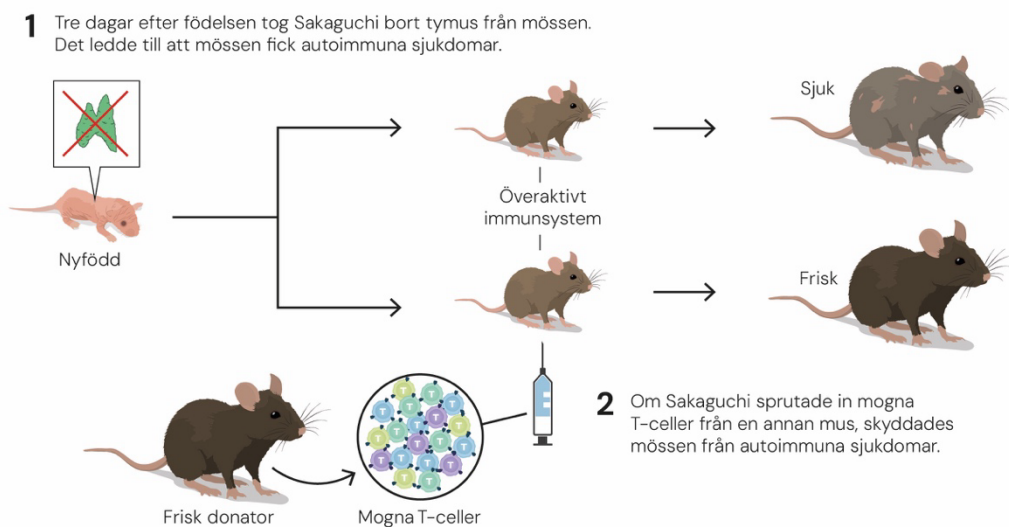
### Sakaguchis insikt: immunförsvaret måste ha en ordningsvakt

Shimon Sakaguchi inspirerades av ett motsägelsefullt experiment som hans kollegor tidigare hade genomfört. För att förstå vilken roll tymus spelar för T-cellers utveckling hade de opererat bort organet från nyfödda möss. De förväntade sig att mössen skulle få färre T-celler

och ett sämre immunförsvar, men om operationen skedde tre dagar efter mössens födelse blev immunförsvaret tvärtom överaktivt och gick bärsärkagång. Det ledde till att mössen utvecklade en rad allvarliga autoimmuna sjukdomar.

För att bättre förstå fenomenet testade Shimon Sakaguchi i början av 1980-talet att injicera de opererade mössen med T-celler som hade mognat fram hos andra, genetiskt identiska, möss. Det gav en intressant effekt: det verkade finnas T-celler som kunde skydda mössen från autoimmuna sjukdomar (figur 4).

### Fenomenet som Sakaguchi sökte svar på



Figur 4

Detta och andra liknande resultat övertygade Sakaguchi om att det måste finnas någon form av ordningsvakt i immunförsvaret, som kan dämpa andra T-celler och hålla dem i schack. Men vad var det för en sorts cell?

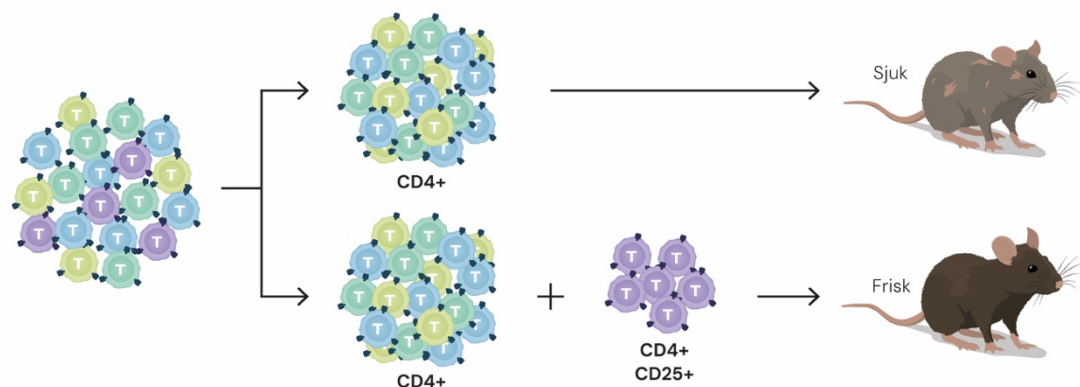
### Sakaguchi upptäcker en ny klass av T-celler

När forskare skiljer olika T-celler från varandra, utgår de från vilka proteiner som cellerna har på sin yta. T-hjälparceller känns igen med hjälp av ett protein som kallas CD4, medan T-mördarceller utmärks av CD8.

I experimentet då Shimon Sakaguchi skyddade mössen mot autoimmuna sjukdomar använde han celler med CD4 på ytan, alltså T-hjälparceller. Men T-hjälparceller väcker immunförsvaret och driver det framåt. I Sakaguchis experiment dämpades immunförsvaret. Hans slutsats blev att det måste finnas olika former av T-celler som bär på CD4.

För att testa sin hypotes behövde Sakaguchi hitta ett sätt att särskilja de olika T-cellerna. Det tog honom över 10 år, men år 1995 kunde han presentera en helt ny klass av T-celler för världen. I *The Journal of Immunology* visade han att dessa T-celler – som dämpar

immunförsvaret – kännetecknas av att de utöver CD4 också bär proteinet CD25 på ytan (Figur 5).



### Sakaguchi definierar ny klass av T-celler

Sakaguchi visade att T-celler som flaggar med CD25 skyddar mot autoimmun sjukdom i experiment på möss som saknade T-celler. Om han injicerade T-celler med CD4 på ytan, men tog bort alla celler som även bar på CD25, så utvecklade mössen allvarliga autoimmuna sjukdomar. Om han lade till de CD25-bärande cellerna så höll sig mössen friska.

Figur 5

Den nya klassen av T-celler fick namnet *regulatoriska T-celler*, men många forskare var skeptiska till dess existens. De krävde ytterligare bevis för att tro på Sakaguchis upptäckt. Nyckelbevis skulle komma från Mary Brunkow och Fred Ramsdell. Det är dags för andra akten av 2025 års Nobelpris i fysiologi eller medicin. Den börjar med att det föds skröpliga möss vid ett laboratorium i USA på 1940-talet.

### En mutation får immunförsvaret att göra myteri

Vid laboratoriet, som låg i Oak Ridge, Tennessee, studerade forskare konsekvenserna av strålning. Satsningen var en del av Manhattanprojektet och utvecklingen av atombomben. Den musstam som är viktig för årets Nobelpris kom till av en slumpvis mutation. När vissa mushannar föddes var de oväntat täckta av fjäll och flagor; mjälten och lymfkörtlarna var kraftigt förstörade och de dog inom loppet av några veckor.

Musstammen – som fick namnet *scurfy* – fängade forskarnas uppmärksamhet. Den molekylära genetiken var i sin linda, men de insåg att den sjukdomsframkallande mutationen måste ligga på mössens X-kromosom. Hälften av hannarna blev sjuka, men mushonor kunde leva med mutationen. De har två X-kromosomer, varav en bar på ett friskt anlag. Så mushonor förde scurfy-mutationen vidare till nya generationer.

På 1990-talet – då molekylärbiologins verktyg hade blivit betydligt skarpare – började forskare undersöka varför scurfy-hanar blev så sjuka. Det visade sig att deras organ hade attackerats av T-celler, som bröt ner vävnaden. Scurfy-mutationen verkade alltså av någon anledning orsaka ett myteri i immunförsvaret.



## Brunkow och Ramsdell söker förklaringar till autoimmuna sjukdomar

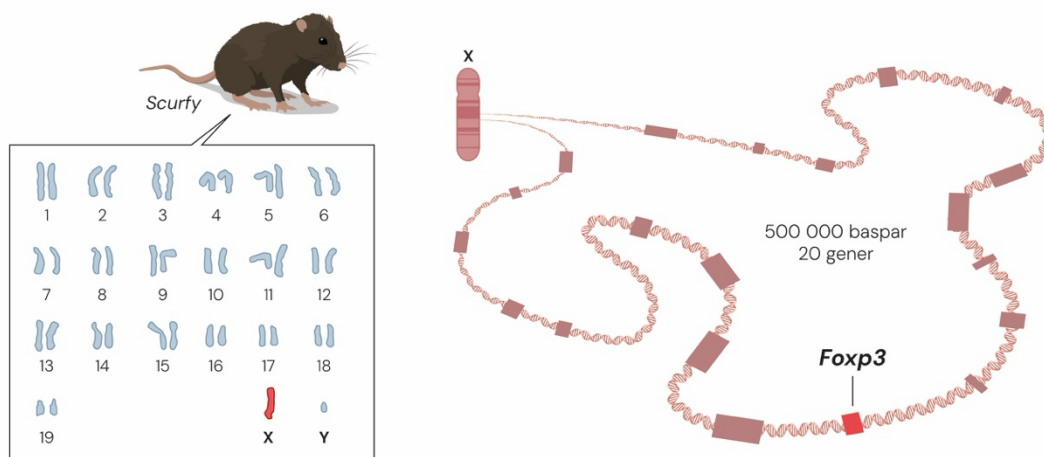
Två av de forskare som blev nyfikna på scurfy-mutationen var Mary Brunkow och Fred Ramsdell. De arbetade vid biotechföretaget Celltech Chiroscience i Bothell, Washington, USA. Företaget utvecklade bland annat läkemedel mot autoimmuna sjukdomar och Brunkow och Ramsdell insåg att scurfy-mössen kunde ge dem viktiga ledtrådar i det arbetet. Om de kunde förstå den molekylära mekanismen bakom mössens sjuklighet, skulle de kunna få avgörande insikter om hur autoimmuna sjukdomar uppstår. Så de tog ett betydelsefullt beslut: de skulle leta upp scurfy-mössens muterade gen.

Numera går det att kartlägga arvsmassan hos möss och hitta en avvikande gen på någon dag. På 1990-talet var det som att leta efter en nål i en gigantisk höstack. Den DNA-sträng som utgör X-kromosomen i möss byggs upp av ungefär 170 miljoner basparande nukleotider. Att hitta en mutation – en liten förändring – i den massan av DNA var möjligt, men krävde tid, tålamod och en kreativ användning av dåtidens molekylärbiologiska metoder.

## Brunkow och Ramsdell hittar nålen i DNA-höstacken

Andra forskares kartläggningar hade visat att scurfy-mutationen måste ligga någonstans mitt på X-kromosomen. Brunkow och Ramsdell lyckades snäva in det möjliga området till ungefär 500 000 nukleotider. Sedan tog de sig an mastodontarbetet att detaljkartlägga den delen av X-kromosomen.

Det tog lång tid. När Brunkow och Ramsdell var klara kunde de konstatera att området innehöll 20 möjliga gener. Nästa utmaning blev att jämföra dessa gener hos friska möss och scurfy-möss. De granskade gen efter gen. Först vid den tjugonde och sista genen blev det bingo. Efter årtal av idogt arbete hittade de äntligen scurfy-mutationen (Figur 6).



## Brunkow och Ramsdell hittar scurfy-mutationen

Scurfy-mutationen orsakar ett myteri i immunförsvaret. Brunkow och Ramsdell lyckades ringa in området där mutationen låg och lokaliserade den till genen *Foxp3*, som visade sig vara avgörande för de regulatoriska T-cellernas utveckling.

Figur 6

Genen som fallerade var dittills okänd, men hade stora likheter med en grupp av gener som kallas för *forkhead box* eller *FOX-gener*. Sådana gener styr hur aktiva andra gener är, vilket i sin tur kan påverka cellens utveckling. Mary Brunkow och Fred Ramsdell döpte den nya genen till *Foxp3*.

## Upptäckten avslöjade orsaken till en allvarlig mänsklig sjukdom

Under sitt arbete hade Brunkow och Ramsdell börjat misstänka att en sällsynt autoimmun sjukdom kallad IPEX, som också är kopplad till X-kromosomen, möjligen kunde vara den mänskliga varianten av scurfy-mössens sjukdom. När de sökte i en databas där forskare lagrar information om nyupptäckta gener, hittade de den mänskliga motsvarigheten till *Foxp3*. Med hjälp av barnläkare från en rad länder, samlade de in prover från IPEX-drabbade pojkar. När de kartlade proverna, hittade de mycket riktigt skadliga mutationer i *FOXP3*-genen.

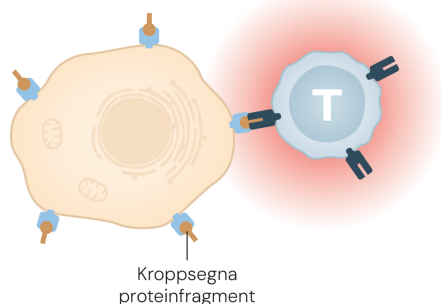
I tidskriften *Nature Genetics* kunde Mary Brunkow och Fred Ramsdell år 2001 avslöja att mutationer i *FOXP3*-genen orsakar både den mänskliga sjukdomen IPEX och scurfy-mössens sjuklighet. Dessa viktiga fynd ledde till en febril aktivitet i flera laboratorier. När forskare lade ihop ett och ett förstod de nämligen att *FOXP3*-genen kunde vara viktig för de regulatoriska T-celler som Sakaguchi tidigare hade upptäckt.

## Regulatoriska T-celler – kroppens ordningsvakter

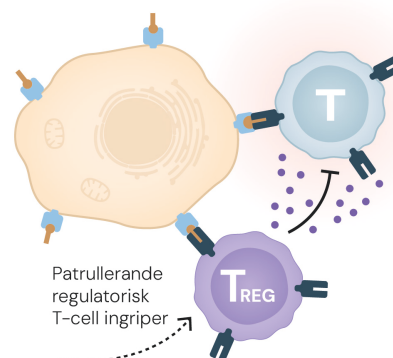
Två år senare kunde Shimon Sakaguchi – och snart därefter flera andra forskare – på ett övertygande sätt visa att *FOXP3*-genen styr utvecklingen av de regulatoriska T-cellerna. Dessa celler hindrar andra T-celler från att felaktigt angripa kroppsegen vävnad (figur 7), vilket är viktigt i en process som kallas perifer immuntolerans. Regulatoriska T-celler ser också till att lugna immunförsvaret när det har eliminerat en inkräktare, så att det inte fortsätter att gå på högvarv.

### Så skyddar regulatoriska T-celler oss

1 En T-cell som har smitit igenom testet i tymus reagerar på ett kroppseget fragment.



2 Regulatoriska T-celler upptäcker att angreppet är felaktigt och dämpar det. Det förhindrar autoimmuna sjukdomar.



Figur 7

De grundläggande kunskaper som forskare har fått genom upptäckten av regulatoriska T-celler och deras betydelse för perifer immuntolerans, har sporrat utvecklingen av en rad potentiella medicinska behandlingar. Kartläggningar av tumörer visar bland annat att de kan locka till sig en stor mängd regulatoriska T-celler, som skyddar dem från immunförsvaret. Forskare undersöker därför om de kan slå ut barriären av regulatoriska T-celler, så att immunförsvaret kan komma åt tumörerna.

Vid autoimmuna sjukdomar prövar forskare i stället att driva på bildandet av fler regulatoriska T-celler. I kliniska pilotförsök ger de patienter *interleukin-2*, ett ämne som får regulatoriska T-celler att frodas. Forskare undersöker också om interleukin-2 kan användas för att förhindra att immunförsvaret stöter bort ett transplanterat organ.

En annan strategi som forskare testat för att bromsa ett överaktivt immunförsvaret är att isolera regulatoriska T-celler från patienter och odla dem i laboratoriet. Sedan återförs cellerna till patienten, vilket gör att antalet regulatoriska T-celler i kroppen ökar. I vissa fall modifierar forskare också T-cellerna, så att de får antikroppar på ytan som fungerar som en sorts adresslapp. På det viset kan forskare skicka dessa cellulära ordningsvakter till exempelvis en transplanterad lever eller njure och skydda organet från immunförsvaret.

Det finns många fler exempel på hur forskare försöker använda regulatoriska T-celler för att motverka sjukdomar. Genom sina banbrytande upptäckter har Mary Brunkow, Fred Ramsdell och Shimon Sakaguchi gett oss fundamentala kunskaper om hur immunförsvaret regleras och hålls i schack. Därmed har de gjort mänskligheten den största nytta.

#### **Mary E. Brunkow**

Född 1961. Fil.dr vid Princeton University, Princeton, USA. Senior Program Manager vid Institute for Systems Biology, Seattle, USA.

#### **Fred Ramsdell**

Född 1960. Fil.dr 1987 vid University of California, Los Angeles, USA. Scientific advisor, Sonoma Biotherapeutics, San Francisco, USA.

#### **Shimon Sakaguchi**

Född 1951. Läkarexamen 1976 och Fil.dr 1983 vid Kyoto University, Japan. Distinguished Professor vid Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Japan.

**Vetenskapsredaktörer:** Gunilla Karlsson Hedestam, Olle Kämpe, Thomas Perlmann, Per Svenningsson, Marie Wahren-Herlenius och Anna Wedell, Nobelkommittén för fysiologi eller medicin

**Text:** Ann Fernholm

**Illustrationer:** Mattias Karlén

© Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet



## Nyckelpublikationer

**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;155:1151-1164.

**Brunkow ME**, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paeper B, Clark LB, Yasayko SA, Wilkinson JE, Galas D, Ziegler SF, **Ramsdell F**. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet.* 2001;27:68-73.

Wildin RS, **Ramsdell F**, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, Levy-Lahad E, Mazzella M, Goulet O, Perroni L, Bricarelli FD, Byrne G, McEuen M, Proll S, Appleby M, **Brunkow M**. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet.* 2001;27:18-20.

Bennett CL, Christie J, **Ramsdell F**, **Brunkow ME**, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 2001;27:20-21.

Hori S, Nomura T, **Sakaguchi S**. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299:1057-1061.