

Videnskabelig Leder

Immunforsvarets orkesterleder: Nobelprisen 2025 belønner opdagelsen af regulatoriske T-celler

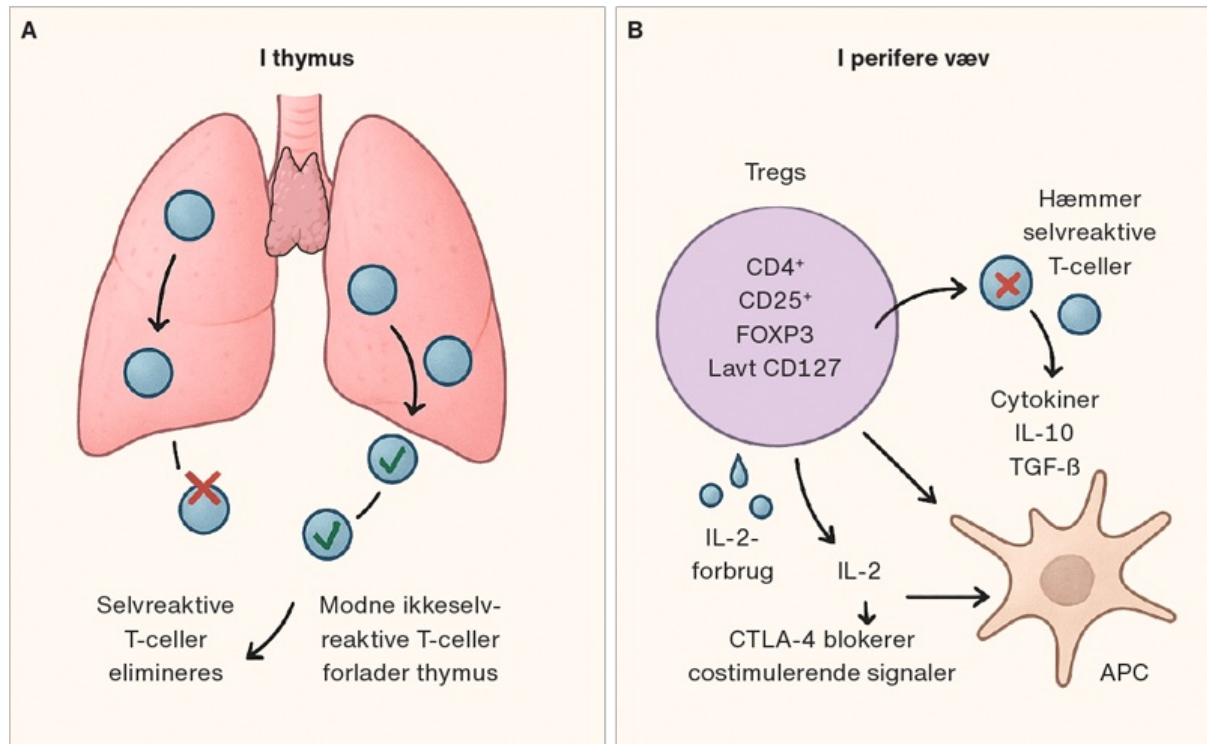
Peter Garred

Molekylær Medicinsk Laboratorium, Afdeling for Klinisk Immunologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2025;187:V205207. doi: 10.61409/V205207

Årets Nobelpris i fysiologi eller medicin går til forskere, der har afsløret immunforsvarets egen bremsemekanisme – regulatoriske T-celler (Tregs): *Shimon Sakaguchi* fra Japan og *Mary E. Brunkow* og *Frederick J. Ramsdell* fra USA [1]. Deres banebrydende opdagelser inden for perifer immunologisk tolerance har haft fundamental betydning for forståelsen af centrale patofysiologiske processer ved autoimmune og maligne sygdomme. Prisen anerkender det afgørende gennembrud med identifikationen af Tregs og klarlægningen af det centrale gen, der styrer deres funktion. Prismodtagerne udfordrede det daværende dogme om, at immunologisk tolerance – evnen til at skelne »selv« fra »ikke-selv« – udelukkende etableres i thymus via den såkaldte centrale tolerance (**Figur 1**). De påviste, at et aktivt perifert tolerancesystem kontinuerligt vedligeholder selvtolerance gennem hele livet. Opdagelsen genoplivede den tidligere forkastede idé om »suppressor-T-celler« fra 1970'erne og har banet vejen for nye tolerancefremmende terapier, som nu testes klinisk.

FIGUR 1 Central og perifer T-celletolerance. **A.** I thymus elimineres selvreaktive T-celler under udviklingen – en proces kaldet central tolerance. Kun ikke-selvreaktive, modne T-celler forlader thymus. **B.** I perifere væv opretholdes tolerance gennem regulatoriske T-celler (Tregs) (cluster of differentiation (CD)4⁺-CD25⁺-FOXP3⁺ lavt udtryk for CD127), der hæmmer selvreaktive T-celler via cytokiner (IL-10, TGF-β), IL-2-forbrug og cytotoxisk T-lymfocytassocieret antigen 4 (CTLA-4)-medieret blokering af costimulerende signaler på antigenpræsenterende celler (APC'er).



Fra suppressorceller til regulatoriske T-celler: et dobbelt gennembrud

Det egentlige gennembrud udsprang af to parallelle forskningsspor. I 1995 kunne immunologen *Shimon Sakaguchi* vise, at en lille subgruppe af CD4⁺-T-hjælperceller med højt niveau af IL-2-receptorens alfa-kæde (CD25) var afgørende for at forhindre autoimmunitet [2]. Når T-celler uden denne CD4⁺-CD25⁺-population blev overført til immundefekte mus, udviklede de en svær multiorganspecifik autoimmun sygdom. Genindsættelse af netop denne cellefraktion forhindrede sygdomsudviklingen – et afgørende bevis på, at cellerne både var nødvendige og tilstrækkelige for perifer tolerance. Samtidig arbejdede de molekylærgenetiske forskere *Mary Brunkow* og *Fred Ramsdell* på at identificere årsagen til en dødelig autoimmun sygdom hos såkaldte scurfymus. Disse mus bliver født med en genfejl, der gør, at de automatisk udvikler autoimmun sygdom. I 2001 kunne de udpege ændringer i *FOXP3* som den underliggende årsag og påvise, at mutationer i det humane ækvivalent fører til IPEX-syndromet, hvilket står for immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrom – en sjælden, men alvorlig autoimmun sygdom, som direkte bekræftede opdagelsens translationelle og kliniske relevans [3, 4].

I 2003 blev de to forskningsretninger forenet, da *Sakaguchi*'s laboratorium viste, at FOXP3-proteinet fungerer som den overordnede transkriptionsfaktor, specifikt i CD4⁺-CD25⁺-Tregs, som er afgørende for deres identitet og funktion [5].

Regulatoriske T-celler – immunforsvarets finjusterede bremses

Tregs er en specialiseret T-cellepopulation, der defineres ved ekspresion af CD4⁺, transkriptionsfaktoren FOXP3, høje niveauer af CD25 (IL-2-receptoren) og lave niveauer af CD127 (IL-7R α). De opretholder immunologisk homøostase og perifer tolerance gennem et repertoire af komplementære mekanismer.

Suppressiv cytokinproduktion

Sekretion af antiinflammatoriske cytokiner som IL-10 og TGF- β er en central Treg-mekanisme, der dæmper funktionen af både effektor-T-celler og antigenpræsenterende celler (APC'er).

Metabolisk udsultning: IL-2-depletering

Via CD25-receptoren »støvsuger« Tregs IL-2 fra mikromiljøet. Dette begrænser tilgængeligheden af denne kritiske vækstfaktor for proinflammatoriske T-celler og hæmmer deres proliferation.

Hæmning af costimulering

Tregs udtrykker cytotoxisk T-lymfocytassocieret antigen 4 (CTLA-4), som binder CD80/86 på APC'er. Dette blokerer den costimulerende signalering, der er essentiel for aktivering af andre T-celler.

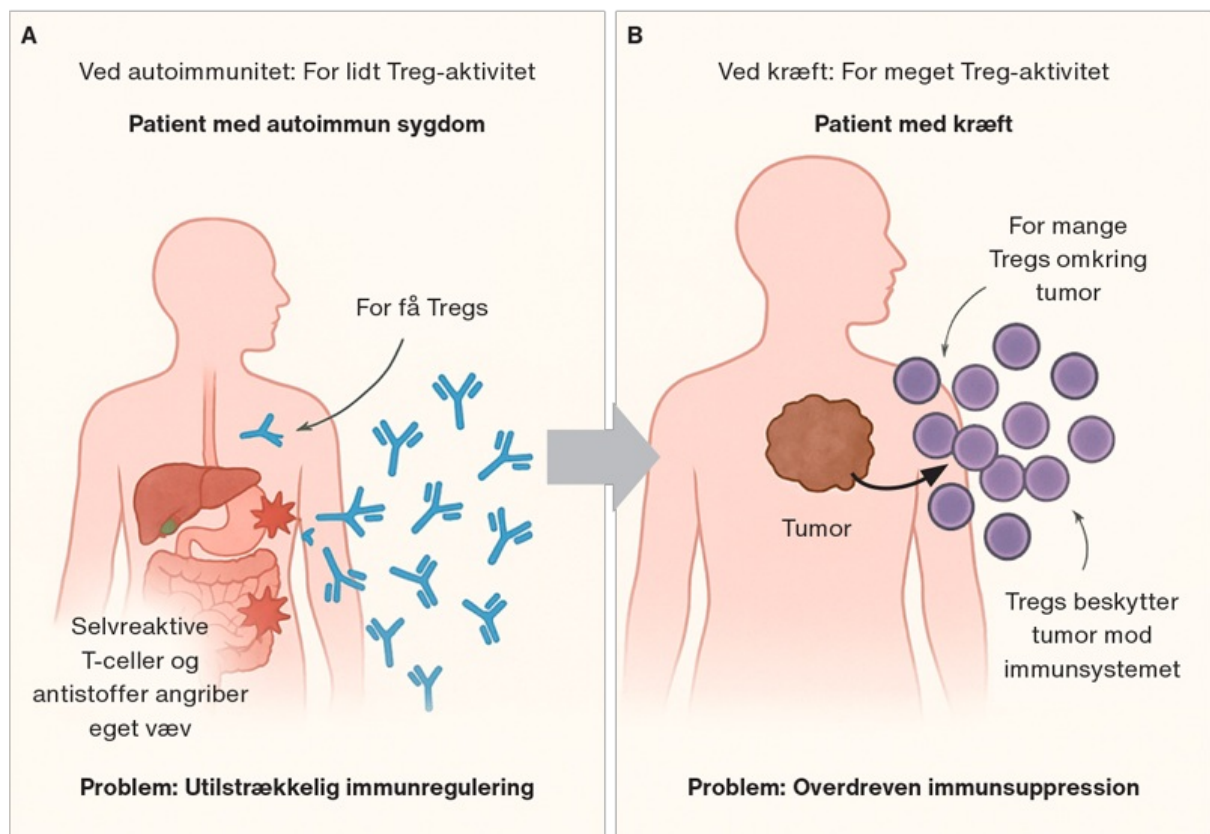
Direkte cytolyse

Tregs kan inducere apoptose i målceller, herunder effektor-T-celler eller APC'er, via frigivelse af granzymzymer.

Klinisk betydning – fra autoimmunitet til kræft

Opdagelsen har tydeliggjort Tregs' dobbelte kliniske rolle (**Figur 2**) [6]. Ved autoimmune sygdomme og transplantation fungerer de som afgørende allierede: Et utilstrækkeligt antal eller nedsat funktion bidrager til sygdomme som multipel sklerose, leddegigt og systemisk lupus erythematosus. Behandlingsstrategier søger derfor at genoprette tolerance – f.eks. gennem udvidelse og reinfusion af Tregs dyrket uden for kroppen. De første kliniske forsøg ved type 1-diabetes, systemisk lupus erythematosus og transplantation viser, at Treg-terapi er sikker og kan fremme antigenspecifik tolerance uden generel immunsuppression.

FIGUR 2 Regulatoriske T-cellers modsatte roller ved autoimmunitet og kræft. Illustrationen viser regulatoriske T-celler (Tregs) i to kliniske scenarier. **A.** Hos patienter med autoimmune sygdomme er der utilstrækkelig Treg-aktivitet, hvilket resulterer i manglende kontrol af selvreaktive T-celler. Disse ukontrollerede T-celler og antistoffer angriber kroppens eget væv, hvilket fører til kronisk betændelse og vævsskade. **B.** Hos patienter med kræft rekrutterer tumorer et stort antal Tregs til mikromiljøet omkring tumoren. Disse Tregs undertrykker anti-tumorimmunresponset ved at hæmme cytotoksiske T-celler, der ellers ville angribe kræftcellerne. Tregs beskytter dermed tumoren mod immunsystemets overvågning og elimination.



Omvendt udgør Tregs en udfordring ved kræft, hvor tumorer ofte øger antallet af Tregs og dermed skaber et immunsupprimerende mikromiljø, som hæmmer cytotoksiske CD8⁺-T-celler og forværrer prognosen. Inden for kræftimmunoterapiområdet søger man derfor at hæmme eller reducere Tregs – bl.a. via immuncheckpointinhibitorer som ipilimumab (anti-CTLA-4), der delvist virker ved selektivt at fjerne Tregs fra tumorvævet og dermed »frigiver bremsen« på antitumorresponset.

Fremtiden: Præcisionsimmunoterapi med kimære antigenreceptor-regulatoriske T-celler

Feltets fremtid ligger i udviklingen af målrettet præcisionsimmunoterapi. Mens polyklonale Treg-baserede behandlinger indtil nu har vist sikkerhed og visse kliniske effekter, er næste skridt udviklingen af kimær antigenreceptor (CAR)-Tregs. Ved at udstyre Tregs med en CAR kan deres kraftige undertrykkende potentiale rettes præcist mod relevante autoantigener ved autoimmun sygdom eller donorantigener ved organtransplantation.

Denne innovative tilgang afprøves nu i kliniske fase 1/2-studier og forventes at muliggøre langt mere målrettet

og varig immuntolerance – et slående eksempel på, hvor langt nobelpristagernes opdagelser rækker.

Sakaguchis, Brunkows og Ramsdells pionerarbejde har ikke blot løst en grundlæggende gåde om immuntolerance, men også lagt kimen til en ny klasse af lægemidler, der kan reprogrammere immunsystemet.

Korrespondance *Peter Garred*. E-mail: peter.garred@regionh.dk

Publiceret 24. november 2025

Interessekonflikter ingen. Forfatter har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Denne er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V205207

doi 10.61409/V205207

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

REFERENCER

1. The Nobel Prize. Press release, 2025. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/press-release/> (6. okt 2025)
2. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M et al. 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
3. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet.* 2001;27(1):68-73. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1038/83707>
5. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299(5609):1057-61. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
6. Ge J, Yin X, Chen L. Regulatory T cells: masterminds of immune equilibrium and future therapeutic innovations. *Front Immunol.* 2024;15:1457189. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457189>