

Kurosh Kalantar, Eliisa Kekäläinen, Riitta Lahesmaa ja Seppo Meri

Immunologinen toleranssi ja FOXP3: fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto 2025



Kuva: Lehtikuva / Claudio Bresciani

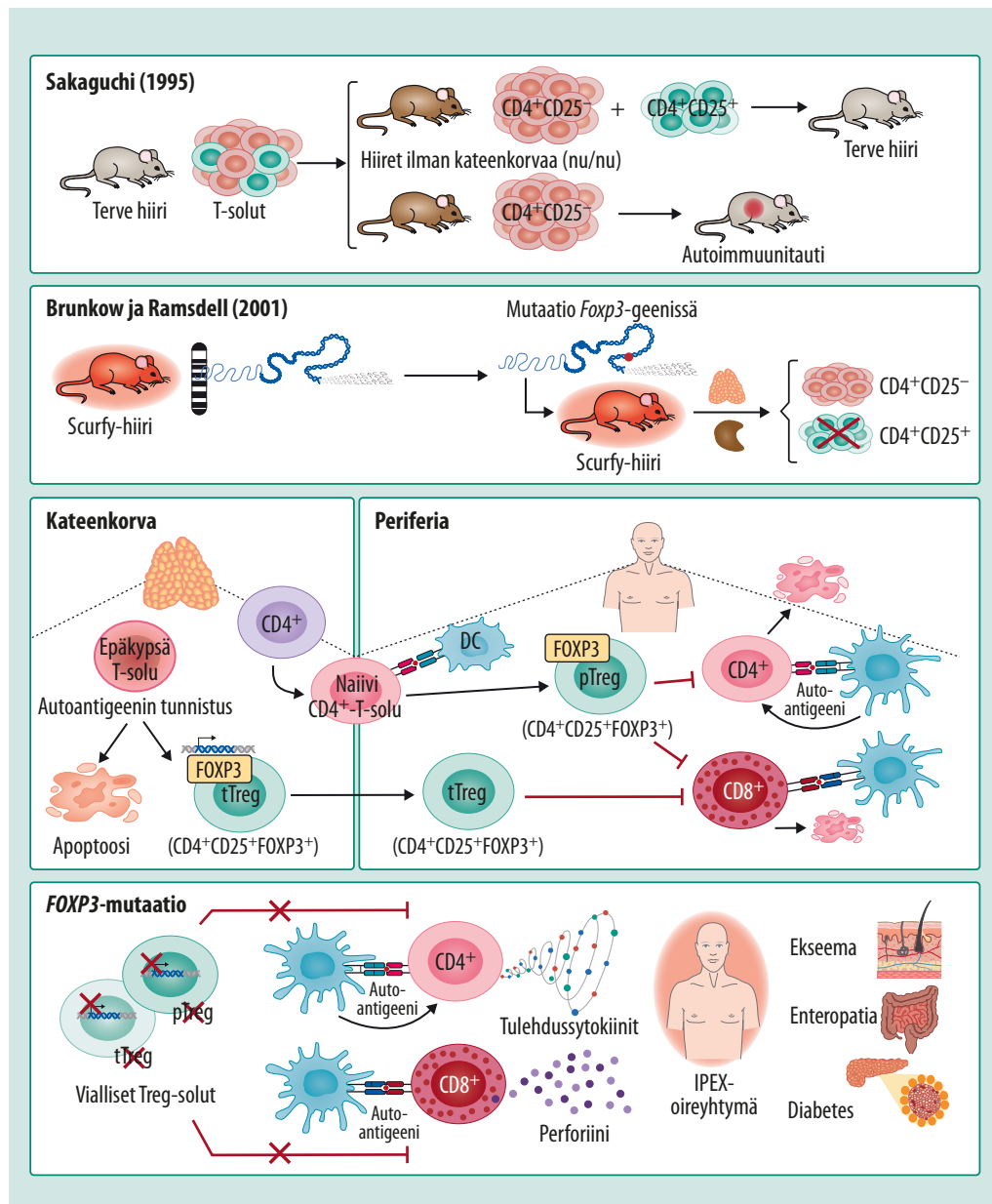
Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow ja Fred Ramsdell.

Vuoden 2025 fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinnon saajiksi valittiin yhdysvaltalaisutkijat Mary E. Brunkow ja Fred Ramsdell sekä japanilainen lääkäritutkija ja Shimon Sakaguchi. Palkinto myönnettiin perifeeristä immunologista toleranssia ylläpitävien säätelijä-T-solujen ja niiden keskeisen transkriptiotekijän FOXP3:n tunnistamisesta. Säätelijä-T-solut ovat tärkeitä immuunireaktioiden hillitsemisessä ja autoimmuunitautien ehkäisyssä. Niiden avulla estämme immuunisoluja hyökkäämästä omaa kehoamme vastaan.

Ajatus siitä, että immuunijärjestelmä voisi hyökätä kehon omia kudoksia vastaan nousi esiin 1900-luvun alussa. Silloin todettiin, että vamma yhdessä silmässä johtaa immuunivälitteiseen vaurioon toisessa silmässä (sympaatti-

nen oftalmia). Samoin kupan todettiin saavan aikaan reaktion sydämen rakenteita (kardioliipiini) vastaan. Havainnon pohjalta syntyi diagnostinen Wassermannin koe. Paul Ehrlich oli myös lanseerannut termin ”horror autotoxicus” arvellessaan, että immuunijärjestelmä voi joskus kääntyä meitä itseämme vastaan, mutta sillä täytyy myös olla mekanismeja, jotka estävät autoreaktiivisuuden (1).

William Dameshekin löydös autoimmuunista hemolyyttisestä anemiasta vuonna 1938 oli ensimmäinen selvä todiste siitä, että immuunijärjestelmä voisi hyökätä omia soluja vastaan. Sittenkin autovasta-aineita tunnistettiin muissa sairauksissa kuten systeemisessä lupus erythematosuksessa (SLE) ja nivelreumassa, mikä osoitti sen, että immuunijärjestel-



KUVA. Vuoden 2025 fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkintoihin liittyvät havainnot ja niiden merkitys. **A.** Vuonna 1995 Shimon Sakaguchi eristi CD4-positiivisia (CD4⁺) T-soluja terveistä hiiristä ja siirsi ne immuunipuutteisille hiirille. Hän osoitti, että CD25⁻-T-solujen poistaminen aiheutti hiirille vakavia autoimmuunioireita. Näin löytyi uusi T-solualaryhmä, joka säätelee muiden immuunisolujen toimintoja. Solut nimettiin säätelijä-T-soluiksi (regulatoriset T-solut, Tregs). Mary E. Brunkow ja Fred Ramsdell totesivat, että immuunipuutteisilla scurfy-mutanttihiirillä oli mutaatio *Foxp3*-geenissä (6). Hiirien pernan ja kateenkorvan tutkimus osoitti, että *Foxp3*:n puuttuminen johtaa toiminnallisten Treg-solujen täydelliseen puutokseen (7,8). Näin *Foxp3* todettiin keskeiseksi säätelijäksi Treg-solujen kehityksessä ja toiminnassa. **B.** Säätelijä-T-solut voivat kehittyä kateenkorvassa (thymus, tTreg) tai antigeenialistuksen jälkeen perifeerisissä kudoksissa (pTregs). Säätelijä-T-solut ovat ratkaisevan tärkeitä immuunitoleranssin ylläpidossa. Ne estävät autoreaktiivisten T-solujen aktivoitumista omia antigeenejä vastaan. *FOXP3*:n mutaatiot häiritsevät Treg-solujen erilaistumista ja aiheuttavat ihmiselle IPEX-oireyhtymän (immuun dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked), jolle on ominaista usean elimen autoimmuunitauti (enteropatia, ekseema ja tyypin 1 diabetes) (9,10). *FOXP3* ja Treg-solut ovat keskeisiä toleranssin ylläpidossa ja siten mahdollisesti hyödynnettävissä autoimmuunitautien ehkäisyssä ja hoidossa.

mä voi kohdistaa hyökkäyksiä omiin rakenteisiinsa (2).

Myöhemmin Freund ja Witebsky osoittivat kokeellisesti, että autoimmuunitiloja voitiin saada aikaan eläimissä altistamalla ne omille kudoserakenteilleen yhdessä adjuvanttien kanssa. Tämä herätti kysymyksen siitä, miten immuunitoleranssia normaalisti ylläpidetään. Macfarlane Burnet ehdotti klonaalisen valinnan teoriaa, jossa autoimmunititeettia voisivat aiheuttaa ”kielleyt kloonit” eli autoreaktiiviset lymfosyytit, joita ei eliminoida kehityksen aikana. Peter Medawar puolestaan osoitti, että immuunijärjestelmä voidaan kouluttaa hyväksymään tiettyjä omia antigeenejä eli kehittämään toleranssin (3).

1960- ja 1970-luvuilla huomattiin, että autoreaktiivisia lymfosyyttejä poistuu kehityksen aikana kateenkorvassa ja luuytimessä. Tämä sentraalinen toleranssi estää autoreaktiivisuutta mutta ei yksinään riitä ylläpitämään immunologista toleranssia, koska kaikilla on elimistössään autoreaktiivisuuteen kykeneviä lymfosyyttejä. Sentraalista toleranssia täydentämään tarvitaan perifeerinen toleranssi, jotta estetään kypsien lymfosyyttien aiheuttamat autoimmuunireaktiot (4).

Shimon Sakaguchi kuvasi vuonna 1995 solut, joka toimivat tärkeänä jarruna kehon immuunijärjestelmälle (5). Nämä CD25-positiiviset ”säätelijä-T-solut” estivät immuunijärjestelmää ylireagoimasta elimistön omia rakenteita kohtaan. Monet tutkijat olivat epäilleet näiden solujen olemassaoloa ja uskoivat toleranssin johtuvan pelkästään efektorisolujen reagoimattomuudesta ja autoreaktiivisten solujen eliminaatiosta kateenkorvassa. Sakaguchin tutkimustulokset kuitenkin todistivat toisin. Hänen havaintonsa ovat avanneet uusia mahdollisuuksia hoitaa autoimmuunitauteja, kuten multippeliskleroosia, lupusta ja tyypin 1 diabetesta (KUVA).

Säätelijä-T-soluilla on merkitystä myös elinsiirteiden hyljinnän estossa. Brunkow ja Ramsdell tunnistivat ja kloonasivat ensimmäisinä säätelijäsoluille keskeisen *FOXP3*-geenin vuonna 2001. He totesivat, että *FOXP3*:n mutaatiot aiheuttavat vakavan lymfoproliferatiivisen autoimmuunitaudin niin sanotuissa scurfy-

hiirissä (KUVA) (6). Pian tämän jälkeen havaittiin, että ihmisen vastaavan geenin mutaatiot aiheuttavat pojille vaikean IPEX-autoimmuunitautioireyhtymän (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked). Tämän havainnon pohjalta Sakaguchin ryhmä osoitti vuonna 2003, että juuri *Foxp3* toimii transkriptiotekijänä, joka ohjaa säätelijä-T-solujen (regulatoriset T-solut, Tregs) kehitystä ja säätelee niiden immuunireaktioita hillitseviä ominaisuuksia (7). Yhdessä nämä löydökset vahvistivat *Foxp3*:n keskeiseksi tekijäksi perifeerisen immuunitoleranssin ylläpidossa.

Brunkowin, Ramsdellin ja Sakaguchin löydökset ovat perustavanlaatuisia alkuperäishavaintoja. Niiden pohjalta ymmärretään paremmin sitä, miksei immuunijärjestelmämme yleensä reagoi omia kudoksiamme vastaan ja toisaalta myös sitä, miksi säätelyn pettäessä kehittyy autoimmuunitauteja. Toisaalta säätelijä-T-solujen liiallinen toiminta voi olla myös haitallista estäessään tehokkaan syöpäsolumiin kohdistuvan immuunivasteen.

Sakaguchi ui valtavirtaa vastaan. Koulu-kuntien välisten 1980-luvulla käytyjen väitelyjen seurauksena tuolloinen ajatus suppressorisoluista oli haudattu, eikä sellaisista puhuminen ollut suosittua. Sakaguchi todensi kokeellisesti säätelijä-T-solujen merkityksen molekulaarisine taustoineen. Hän on jatkanut tutkimustaan ja puretunut säätelijä-T-solujen vaikutusten molekyyli mekanismeihin. Hän kuvasi menetelmän ihmisen perifeerisen veren T-solujen muuttamiseksi säätelijä-T-soluiksi ja kehittää tämän keksintönsä pohjalta säätelijä-T-soluhoidon autoimmuunitauteihin ja kliinisiin kokeisiin.

Sakaguchi on vierailut Turussa useita kertoja ja on Turun yliopiston vieraileva professori. Hän toi vuonna 2023 kolmentoista professorin delegaation Turkuun japanilais-suomalaiseen immunologian symposiumiin, joka entisestäänkin vahvasti maittemme välistä yhteistyötä. Suomalaiset tutkijamme ovat saaneet nauttia vuorovaikutuksesta Sakaguchin kanssa luentojen, keskustelujen, aivoriuhien ja laboratorioretriittien muodossa. Hänen syvä ja laaja immunologian tietämyksensä sekä oivaltava kykynsä yhdistellä asioita ovat tehneet lähtemättömän

D PALKINNOT

vaikutuksen. Arvokas palaute ja ideoiden vaihto ovat johtaneet hedelmälliseen yhteistyöhön.

Säätelijä-T-solujen hyödyntämiseksi autoimmuunisairauksien ja hylkimisreaktion hoidossa on käynnissä lukuisia lähestymistapoja niin akateemisessa tutkimuksessa kuin yrityksissäkin. Toisaalta keinoja säätelijä-T-solujen vaikutuksen estämiseksi tutkitaan aktiivisesti uusien syövän hoitokeinojen kehittämiseksi. Ratkaisevaa uusien hoitomuotojen luomiseksi on ollut Nobelin palkinnon saajien pitkäjänteinen ja sinnikäs perustutkimus immuunijärjestelmän monimutkaisen säätelyn ymmärtämiseksi. Innovaatioita ja sovelluksia ei synny ilman korkeatasoista perustutkimusta, ja sen pitkäjänteinen tukeminen on avain immuunivälitteisten tautien hoitoon ja ehkäisyyn. ■

KUROSH KALANTAR, apulaisprofessori, vieraileva tutkija
Bakteriologian ja immunologian osasto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Department of Immunology, Shiraz University of Medical Sciences, Iran

ELIISA KEKÄLÄINEN, dosentti, apulaisprofessori
Bakteriologian ja immunologian osasto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

RIITTA LAHESMAA, systeemi-immunologian professori, johtaja
Turun Biotiedekeskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
InFLAMES lippulaiva

SEPPO MERI, dosentti, emeritusprofessori
Bakteriologian ja immunologian osasto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Kliininen mikrobiologia, Diagnostiikkakeskus, HUS

KIRJALLISUUTTA

1. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. *Nat Immunol* 2001;2:279–81.
2. Mackay IR. Travels and travails of autoimmunity: a historical journey from discovery to rediscovery. *Autoimmunity Rev* 2010;9:A251–8.
3. Ahsan H. A brief history and discovery of autoimmunity. *Resonance* 2022;27:2099–105.
4. Kalantar K, Meri S. Immunologinen toleranssi ja autoimmunitaati. *Duodecim* 2025;141:65–74.
5. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, ym. 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;155:1151–64.
6. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, ym. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf1, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001;27:68–73.
7. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057–61.
8. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, ym. An essential role for scurf1 in CD4+ CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337–42.
9. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, ym. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001;27:18–20.
10. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, ym. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20–1.

K. Kalantar ym.