

Nóbelsverðlaunin í læknisfræði 2025

– jafnvægislist ónæmiskerfisins

Nóbelsverðlaunin í læknisfræði árið 2025 hljóta þau Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell og Shimon Sakaguchi fyrir byltingarkenndar uppgvötvánir sínar er lúta að ónæmisþoli í útvefjum. Rannsóknir þeirra, sem taka til nær þriggja áratuga, sýndu fram á virkni og starfsemi T-stýrifrumna (*T regulatory cells*) og leiddu til uppgvötvunar FOXP3 sem lykilumritunarþáttar þeirra frumna. Þannig þróuðust rannsóknir þeirra frá því að kanna sjálfsónæmi yfir í áhrifamestu uppgvötvánir innan ónæmisfræði á síðustu árum.

Áður töldum við að þolmyndun, eða leið ónæmissvarsins til að forðast það að ráðast á eigin frumur og vefi, færi aðallega fram gegnum tortímingu sjálfvirkra T-frumna í hóstarkirtlinum. 1995 birti Sakaguchi niðurstöður sem umbyltu þessari nálgun. Hann fann T-frumur með sérstæða eiginleika sem gátu bælt ónæmissvar og hindrað myndun sjálfsónæmis utan hóstarkirtilsins. Í kjölfarið uppgvötvuðu Brunkow og Ramsdell FOXP3-stökkbreytingar í músum (*scurfy mice*) og sjúklingum sem höfðu vanstillt ónæmissvar með fjölkerfa sjálfsónæmissjúkdóma í innkirtlum og garnakvilla (*enteropathy*) sem erfðust á X-tengdan máta (*IPEX-syndrome*). T-stýrifrumur gegna lykilhlutverki í að bæla sjálfsskaðandi ónæmissvar í sjálfsónæmissjúkdómum og FOXP3 T-stýrifrumur sjá þar um þolmyndun ónæmissvars í útvefjum. Þessar frumur leika enn fremur stórt hlutverk í nærumhverfi æxla (*tumor microenvironment*) þar sem verndandi hlutverk þeirra snýst uppí andstæðu sína. Ætli laða að sér T-stýrifrumur og móta þær með seytingu boðefna og áhrifum á efnaskiptaumhverfi, þannig að þær bæli virkt ónæmissvar gegn krabbameinsfrumunum. Þannig verða frumurnar sem stuðla að sjálfsþoli okkar varnarskjöldur krabbameina. T-stýrifrumur eru því tvíeggjað sverð en afar spennandi skotmark ónæmis meðferða við krabbameini. Rannsóknir beinast nú að því að fækka T-stýrifrumum í nærumhverfi æxla eða umbreyta þeim til að draga úr hömlun þeirra á virku ónæmissvari við þær aðstæður. Í því samhengi rannsaka menn ýmsar sameindir og viðtaka, sem og undirhópa T-stýrifrumna. Enn fremur eru rannsóknir í gangi þar sem T-stýrifrumusvar er mótað samhliða notkun varðstöðvahemla eða CAR (*chimeric antigen receptor*) T-frumna. Niðurstöður eru lofandi en hættan er sú að ef T-stýrifrumum fækkar of mikið geti

óstjórnlegt sjálfsónæmi farið af stað. Framtíðin liggur í því að fínstilla ónæmis meðferðir svo að staðbundin nákvæm hemlun eða ræsing geti orðið án viðtækari áhrifa.

Það er engin tilviljun að Nóbelsverðlaunin 2018 voru veitt fyrir uppgvötvánir er lutu að varðstöðvahemlun í ónæmissvari gegn krabbameinum og verðlaunin nú beinast enn fremur að mikilvægum þekkingarframförum er við koma ónæmis meðferð krabbameina. Ónæmisfræðirannsóknir síðasta áratugs hafa einkennst af uppgvötvun CAR T-frumumeðferða, varðstöðvahemlun, bólusetningum gegn krabbameini og nýtingu sömu meðferða við sjálfsónæmi. Vaxandi skilningur okkar á hinu magnaða ónæmiskerfi, sem daglega verndar okkur en getur auðveldlega tortímt okkur, hefur umbylt meðferð fjölmargra sjúkdóma en þetta er rétt byrjunin. Nóbelsverðlaunin nú leggja áherslu á jafnvægi ræsingar og hemlunar ónæmissvars. Rannsóknir á T-stýrifrumum lúta enn fremur að líffæraígræðslum, ofnæmi, hjarta- og æðasjúkdómum, taugasjúkdómum og hrörnun, vefjaviðgerð og sýkingum.

Nóbelsverðlaunin í ár eru í senn viðurkenning og hvatning til rannsókna í ónæmisfræði. Þau sýna mikilvægi grunnrannsókna og skilnings undirliggjandi ferla og frumna til að þróa áfram nýjar og öflugar meðferðarleiðir. Fínstillt og einstaklingsmiðuð ónæmis meðferð er það sem koma skal og rannsóknir eins og þær sem Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell og Shimon Sakaguchi unnu að hleypra okkur langt fram þann veg. Mikilvægasta hlutverk ónæmiskerfisins er ekki einungis að vita hvar kraftmikil ræsing á við heldur ekki síst að vita hvar hún á ekki við.

Heimildir

1. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155(3):1151-1164.
2. 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):20-21.
3. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet.* 2001;27(1):68-73.



**Sólrun Melkorka
Maggadóttir**

sérfræðingur í almennum barnalækningum og ofnæmis- og ónæmilækningum barna



Nóbelsverðlaunin í ár eru í senn viðurkenning og hvatning til rannsókna í ónæmisfræði. Þau sýna mikilvægi grunnrannsókna og skilnings undirliggjandi ferla og frumna til að þróa áfram nýjar og öflugar meðferðarleiðir.

The fine art of immune balance: Reflections on the 2025 Nobel prize in medicine.

**Solrun Melkorka
Maggadottir
MD**

doi 10.17992/ibl.2025.12.866