Orvosi Nobel-díj 2025

MÉG EGYSZER A REGULATORIKUS T-SEJTEKRŐL

Pesti Anikó

Néhány évvel ezelőtt már írtak az Amegában a regulatorikus T (Treg) sejtekről, melyeknek a felfedezéséért idén hárman Nobel-díjat kaptak. A főszerkesztő célzott rá, hogy nem lenne ellenére, ha megint összeszednék erről valamit. Gyengéd figyelmeztetésként elküldött nekem egy erről a témáról szóló, 2025-ben megjelent cikket is…

A NOBEL-DÍJAT EREDMÉNYEZŐ KÖZLEMÉNYEK

A Treg sejtek felfedezése

Az osakai egyetemen dolgozó, akkor 44 éves *Shimon Sakaguchi és mtsai.* a Journal of Immunology 1995. augusztusi számában írták le, hogy egereken felfedeztek egy olyan CD4+ (vagyis T helper) sejtféleséget, amelyik a felszínére az IL-2 receptor alfa láncát (vagyis a CD25 molekulát) expresszálja, és ha ezeket a CD4+CD25+ T sejteket eltüntetik, akkor az egerek mindegyike halállal végződő autoimmun betegséget kap[1]. Ha visszaadták ezeket a sejteket, akkor nem alakult ki autoimmun betegség. Feltételezték, hogy ezek a sejtek a felelősek az autoimmun reakciók gátlásáért. Ez és a szorosan ehhez kapcsolódó másik cikk 2025-ben Nobel-díjat ért[1,2].

Ezeknek a CD4+CD25+ sejteknek az elnevezésére 1996 áprilisában használták először a „regulatory T-cell" kifejezést[3], és ma is így hívjuk őket. *Sakaguchi* munkacsoportja 2003-ban azt is felismerte, hogy a 2001-ben (amerikaiak által) felfedezett *FOXP3* gén irányítja az általuk 2015-ben leírt Treg sejtek kialakulását[4]. Ha már szóba kerültek az amerikaiak, illik elmondani, hogy kik ők, annál is inkább, mert 2025-ben közülük ketten kapták az orvosi Nobel-díj másik kétharmadát.



(Forrás: Wikimedia Commons)

A *FOXP3* gén első leírása

Mary E. Brunkow a Princeton University, *Fred Ramsdell* a University of California munkatársa. A Nobel-díjat érdemlő felfedezésük idején (2001-ben) mindketten a Washington állambeli Celltech Chiroscience-nél dolgoztak. Megállapították, hogy a férfiakon jelentkező súlyos örökletes betegség, az IPEX (immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X kromoszómához kötött) okozója az általuk a Nature Genetics 2001. januári számában leírt *FOXP3* gén mutációja. Ez a gén egy transzkripciós represszor fehérjét kódol és az X kromoszómán a p11.23 és a q13.3 régió között van[5-7]. Egy IPEX betegségben szenvedő család vizsgálata alapján azt is megállapították (ezt is 2001-ben, de nem a Nature-ben, hanem az Immunogenetics-ben írták le), hogy ehhez a mutációhoz elég egy A-G pontmutáció az első poliadenilációs jelen belül, a stop kodon után (AAUAAA - AAUGAA)[8].

Ugyancsak 2001-ben, a Journal of Immunology-ban megállapították, hogy az általuk felfedezett *FOXP3* gén által létrehozott termék (ezt ők „scurfin"-nak nevezték) felelős a perifériás T limfociták számáért és válaszkészségéért[9]. Két évvel később *Shakaguchi* (aki ekkor Jokohamában és Kiotóban kutatott) *és mtsai.* a Science 2003. februári számában publikálták azt a forradalmian új felismerésüket, hogy az amerikaiak által 2001-ben felismert *FOXP3* gén terméke, a CD4+CD25+ Treg sejtek felszínén (de csakis azokon) minden esetben megjelenik, ezáltal azoknak jó markere lehet[10]. Egereken azt is bebizonyították, hogy a regulációs képességekkel nem rendelkező „naiv" T sejtek kezelése Foxp3-mal át tudja alakítani azokat olyan regulatorikus T sejtekké, amelyek a többi T sejt proliferációját (valószínűleg az IL-2 termelés gátlása révén) vissza tudják szorítani. Tehát a *FOXP3* gén mutációja a Treg sejtek szupresszor aktivitásának a lehetetlenné tételével súlyos emberi betegséget tud okozni. Ugyanezen év novemberében *Shakaguchi* az addigi tudásukat összefoglalva megállapította, hogy a thymus folyamatosan termel érett CD4+CD25+ Treg sejteket, melyek mind a saját, mind az idegen antigéneket fel tudják ismerni. Ha valami miatt ezek thymusban történő „előállítása" megszűnik, autoimmun betegségek alakulnak ki[4].

A 2025-ben megjelent német közlemény

Nemcsak azért referálok a főszerkesztő által küldött, 2025-ben (de még a Nobel-díj odaítélése előtt megjelent) cikkről is[11], mert indokolatlan szemtelenség lenne erről elfeledkeznem, hanem mert én személyesen is sokat tanultam belőle. Például azt, hogy a thymusban keletkező Treg sejtek (tTreg) az autoimmun és az allergiás betegségek ellen védenek, míg a konvencionális naiv T sejtekből (Tcon) valamilyen tolerogén antigén hatására a periférián kialakulók (pTreg) az élelmiszerekből és a mikrobákból származó antigéneket ismerik fel.

Ezt a két Treg sejtféleséget a markereik vagy az alakjuk alapján sajnos nem lehet elkülöníteni. Most már azt is tudom, hogy nemcsak a Foxp3 és a CD25 a Treg sejtek specifikus jelzőmolekulája, hanem a CD137 is. Akár étel-, akár légúti allergének ellen alakul ki az allergiát gátló Treg populáció, az mindig az allergén anyag nem allergizáló részlete (többnyire tetramer molekuladarabkája) ellen irányul.

Az Amega korábbi publikációi

Fontos reagálnom arra az emlékeztetőre, miszerint írtam már a Treg sejtekről. Például ezt a néhány sort 2015-ben (a cikk a Th17 limfocitákról szólt)[12]:

„Eddig még nem említettük a regulatorikus T sejteket (Treg), melyek a naiv CD4+ T sejtekből TGF-béta és retinoid sav együttes hatására alakulnak ki és főként IL-10-et, IL-35-öt és TGF-bétát termelnek. Szerepük van a többi helper sejt működésének szabályozásában és az autoimmun folyamatok visszaszorításában."

2023-ban már sokkal részletesebben foglalkoztam velük[13]. Több mint egy oldalt szenteltem a Treg sejteknek általában (ebben benne volt minden, a később Nobel-díjjal jutalmazott eredmény is), és a végén megemlítettem a folliculáris T helper sejtcsaládot is. Ezek egyik tagja a folliculáris regulatorikus T sejt (T_{FR}). Ez termeli az IL-10-et és a neuritint, mely utóbbinak az allergia és az autoimmun betegségek megelőzésében van szerepe. Ezekről a 2025-ben megjelent (allergén-specifikus Treg sejtekről szóló) német cikkben[11] bizony még csak szó sem esik… A főszerkesztő hozzájárulásával a 2023-ban megjelent közleményem[13] Treg sejtekre vonatkozó részét szó szerint idézem a sárga keretes részben. Ebben nemcsak az idei Nobel-díjhoz vezető felismerések, hanem minden egyéb, Treg sejtekre vonatkozó tudnivaló is ismertetésre került, így kiváló zárszó ehhez a cikkhez is. Akit mélyebben érdekel ez a téma, az olvassa el a hivatkozott közleményt[13]. ■

Regulatorikus T sejtek

Ezeket 1995-ben fedezte fel egy japán kutatócsoport. Megállapították, hogy a CD4+ T (azaz a T helper) sejtek közé tartoznak, nagyon kifejezett szuppresszor aktivitásuk van és a felszínükre folyamatosan választják ki az IL2 receptor alfa láncát (ez a CD25). Utóbb kiderült, hogy valószínűleg ez az alfa lánc segíti elő az autoimmun folyamatok elfojtását az IL2-vel való kompetíciója révén.

A nem túlságosan japán nevű, de a Kyoto University-n dolgozó *Fehérvári Zoltán* és (valóban japán, korábban a Treg sejteket felfedező) munkatársa 2004-ben összefoglalták a Treg sejtekről addig szerzett ismereteket. Ebben többek között leírják, hogy a CD25 mellett a Foxp3-nak is fontos szerepe van a Treg sejtek kialakulásában és működésében. A Foxp3 egy X kromoszómán kódolt transzkripciós faktor, melynek funkcióvesztéssel járó mutációja súlyos betegséget vált ki egérben és emberben egyaránt. Az emberi betegség neve IPEX (immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X kromoszómához kötött). Klinikailag diabetes, thyreoiditis, haemolyticus anaemia, hiper-IgE szindróma, exfoliativ dermatitis, splenomegalia, lymphadenopathia és citokinvihar jellemzi. A betegség a Foxp3 mutációs gént hordozó heterozigóta nőket nem, csak a férfiakat érinti. Nos, ez a Foxp3 (emberben *FOXP3*) gén nélkülözhetetlenül fontos a Treg sejtek thymusban történő differenciálódásához és a szuppresszor funkciójuk kialakulásához. A Foxp3 és T sejt receptor szignál együttes megléte mellett egyéb citokinekre is szükség van a Treg sejtek kialakulásához. Ilyen az IL-2, kisebb mértékben az IL-7 és az IL-15 is. Az addigi vizsgálati eredmények alapján *Fehérvári* azt írta 2004-ben, hogy lehetőség van a periférián is a CD4+ T sejtekből Treg sejtek létrejöttére, emberben ezt a folyamatot a CD46 „nevű" komplement receptor tudja elősegíteni. Annak a lehetőségét is felvetette, hogy az extrakorporálisan előállított Treg sejteknek egyszer majd komoly szerepük lehet az emberi immunbetegségek gyógyításában.

2012-ben amerikai immunológusok már jóval bővebb összefoglalót tudtak írni a Treg sejtekről. A thymusban keletkezőket tTreg-nek, a periférián létrejövőket iTreg-nek nevezték el. A tTreg sejtek főként a saját fehérjék és az MHC komplexek közti kölcsönhatás révén jönnek létre és az ezek elleni autoimmunitás ellen védenek, míg az iTreg sejtek a nem saját antigének ellen (pl. allergének, ételek, baktériumok) védenek. Az iTreg sejt kialakulása a periférián a belek Peyer plakkjaiban és a belekkel összefüggő lymphoid szövetben (gut-associated lymphoid tissue, GALT) történik. A GALT-ban jelen vannak a CD103+ dendritikus sejtek, amelyek a perifériás CD4+ T sejtekben Foxp3 expressziót tudnak kiváltani, ami nélkülözhetetlen a Treg sejtek kialakulásához. Az itt (vagyis a belek falában) létrejövő iTreg sejtek meg tudnak védeni az allergiás típusú gyulladások kialakulásától. A Treg sejtek különböző (gátló hatású) citokineket választanak ki (pl. IL-9, IL-10, IL-35, TGF-béta).

Szervezetünk egészsége szempontjából kedvező, hogy a Treg sejtek visszaszorítják az autoimmun és allergiás folyamatok kialakulását, de sajnos kedvezőtlen hatásuk is van. Időskorban a baktériumok és vírusok elleni védekezést is rontják, mert a nem saját antigének elleni immunválaszt is akadályozzák. Ez nehezíti a védőoltásokkal történő aktív immunizációt is. Az idős emberek könnyebben kapnak fertőzéseket és malignus neoplasiákat, az autoimmun betegségekre is fogékonyabbak, mindez talán a Treg sejtjeik diszfunkciójával függhet össze. Egérkísérletben anti-CD25 ellenanyag injekciójával vissza lehetett szorítani a Treg sejteket, ezáltal javultak az immunizációs eredmények. E viszonylag hosszú bevezető után visszajutunk az érdeklődésemet felkeltő cikk címében szereplő follikuláris regulatorikus T sejtekhez.

Follikuláris regulatorikus T sejtek

A follicularis T helper sejtcsaládot négy csoport alkotja. Az első az 1 T_{FH}, ez főként IL-21-et és IFN-gammát termel és fő hatása a vírusok és intracelluláris baktériumokkal szembeni védelem (Th1), a következő a 2 T_{FH}, ennek fő termékei az IL-4, IL-13 és IL-21, szerepe van az allergiás betegségek kialakulásában, valamint a férgek és rovarcsípések elleni védelemben (Th2), a harmadik a 3 T_{FH}, melynek termékei az IL-17 és IL-21, a bakteriális és gombás fertőzések ellen nyújt védelmet, de szerepe van az autoimmun betegségek létrejöttében is (Th17). Végezetül következik a negyedik csoport, a T_{FR} sejtek, vagyis a follicularis regulatorikus sejtek, melyek specifikus markere a Foxp3 és a CD25, fő termékük pedig az IL-10 és a neuritin.

IRODALOM

1. 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): 1151-1164.

2. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996; 184(2): 387-396.

3. Sakaguchi S, Toda M, Asano M, et al. T cell-mediated maintenance of natural self-tolerance: its breakdown as a possible cause of various autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 1996; 9(2): 211-220.

4. Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J Clin Invest* 2003, 112(9): 1310-1312.

5. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Brunkow ME, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001; 27: 18-20.

6. Bennet CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 230-21.

7. Brunkow ME, Jeffry EW, Ramsdell F, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.

8. Bennett CL, Brunkow ME, Ramsdell F, et al. A rare polyadenylation signal mutation of the FOXP3 gene (AAUAAA - AAUGAA) leads to the IPEX syndrome. *Immunogenetics* 2001; 53: 435-439.

9. Khattri R, Brunkow ME, Ramsdell F, et al. The amount of scurfin protein determines peripheral T cell number and responsiveness. *J Immunology* 2001; 167: 6312-6320.

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

11. Stoumpos A, Heine G, Saggau C, et al. The role of antigen-specific regulatory T cells in the control of allergic disease. *Science Direct* 2025; 92: 102509. 1-7.

12. Endre L. A Th17-es lymphocyták szerepe asztmában. *Amega* 2015; 22(3): 12-19.

13. Endre L. Neuritin és allergia. *Amega* 2023; 30(1): 24-29.