
Nobelpris for regulatoriske T-celler og immuntoleranse

INVITERT KOMMENTAR

JUNE MYKLEBUST

June Myklebust er dr.philos. og forskningsgruppetleder ved Seksjon for kreftimmunologi, Institutt for Kreftforskning, Oslo universitetssykehus og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Hun er også principal investigator ved Senter for presisjons-immunterapi (PRIMA), et senter for fremragende forskning.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt finansiering til forskning på regulatoriske T-celler fra Kreftforeningen og Norges forskningsråd gjennom ordningen for fremragende forskningssentre.

KJETIL TASKÉN

kjetil.tasken@medisin.uio.no

Kjetil Taskén er dr.med., instituttleder for Institutt for Kreftforskning, Oslo universitetssykehus, forskningsgruppetleder ved instituttets Seksjon for kreftimmunologi og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt finansiering til sin forskning på regulatoriske T-celler og småmolekylære hemmere av regulatoriske T-celler fra Norges Forskningsråd, Kreftforeningen og Helse Sør-Øst.

Nobelprisen i fysiologi eller medisin går i 2025 til oppdagelsen av regulatoriske T-celler, en spesiell undergruppe av T-celler som sørger for perifer toleranse ved å hindre autoreaktive T-celler i å angripe kroppens egne celler.



Prisvinnerne presentert på skjerm under Nobelforsamlingen ved Karolinska Institutet i Stockholm, Sverige, mandag 6. oktober 2025. Foto: AP / NTB

Nobelkomiteen skriver i sin begrunnelse at prisvinnerne Mary Brunkow, Fred Ramsdell og Shimon Sakaguchi, gjennom sin banebrytende forskning på regulatoriske T-celler, har lagt grunnlaget for helt nye behandlingsmuligheter for autoimmune sykdommer, organtransplantasjon og kreft.

Den japanske forskeren Shimon Sakaguchi oppdaget i 1995 at perifer immunologisk toleranse opprettholdes av en undergruppe CD4-T-celler som hindrer CD8-T-celler fra å angripe egne vevsceller [\(1\)](#). Når han fjernet interleukin-2-reseptor alfa (CD25)-positive CD4-T-celler, og deretter overførte de resterende T-cellene til mus uten T-celler, utviklet disse alvorlig type autoimmun sykdom. Mus som fikk tilført alle T-cellene, forble friske.

Immunologisk toleranse er viktig for balansen i immunsystemet. Sentral toleranse utvikles i tymus, der autoreaktive T-celler dør under seleksjonsprosessen. Noen T-celler kan imidlertid unnsnippe, og perifer toleranse opprettholdes ved at regulatoriske T-celler hindrer aktivering av disse. Reduksjon eller tap av disse cellenes funksjon kan føre til organspesifikke autoimmune sykdommer, som Crohns sykdom, Graves' sykdom og diabetes type I. I tillegg kan autoimmune sykdommer gi multiorganaffeksjon når de utvikles i sammenheng med X-bundne recessive sykdommer.

«Immunologisk toleranse er viktig for balansen i immunsystemet»

De amerikanske forskerne Brunkow og Ramsdell viste at utvikling av alvorlig type autoimmunitet i mus skyldes en defekt i *FOXP3*-genet [\(2\)](#), en transkripsjonsfaktor som ved hjelp av binding til ulike transkripsjonelle koaktivatorer, styrer uttrykket av over 600 gener. Videre viste de at IPEX-syndromet (*immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-x-linked*), som hovedsakelig rammer guttebarn, også skyldes mutasjoner i *FOXP3*-genet [\(3\)](#). Dersom disse barna ikke får allogen

stamcelletransplantasjon, utvikler de multiorgan autoimmun sykdom og dør få uker etter fødselen. Sakaguchi fant at *FOXP3* er avgjørende for utviklingen av regulatoriske T-celler og opprettholdelsen av deres immunhemmende egenskaper (4).

Ved autoimmune sykdommer er antallet regulatoriske T-celler for lavt, eller cellene har nedsatt funksjon (5). Interleukin 2 (IL-2) er nødvendig for regulatoriske T-cellers overlevelse. Ekspansjon av regulatoriske T-celler *in vivo* ved å gi IL-2, eller genetisk modifisert IL-2 som selektivt binder til CD25, har vært undersøkt i kliniske studier, men uten ønsket resultat. Mer lovende er bruk av celleterapi, der regulatoriske T-celler isoleres fra blodet og gjennomgår *ex vivo*-ekspansjon før de tilbakeføres til pasienten. I tillegg forskes det på andre cellekilder, som navlestrengsblod og induserbare pluripotente stamceller (iPSC), som kan utvikles til regulatoriske T-celler. Det undersøkes også om genmodifisering av hematopoetiske stamceller kan korrigere defekten i *FOXP3*-genet. Dette kan rette opp medfødte autoimmune sykdommer, som IPEX-syndromet. I tillegg kan naturlige reseptorer settes inn for å målrette regulatoriske T-celler mot spesifikke organer. Denne tilnærmingen kan være nyttig ved transplantasjoner, da den kan bidra til å beskytte mot avstøtning.

«Økt forståelse av tumorinfiltrerende regulatoriske T-celler er derfor viktig for målrettet delesjon av disse cellene, uten å utløse utvikling av autoimmun sykdom»

Regulatoriske T-celler forekommer ofte i høyere antall i tumorvev, noe som kan dempe immunresponsen mot kreftcellene (6, 7). Den økte andelen i tumorvev representerer også en barriere for ulike former for immunterapi, inkludert sjekkpunktsblokkade med PD-1/PD-L1. Pågående forskning ser på hvordan man selektivt kan fjerne eller dempe tumorinfiltrerende regulatoriske T-celler for å øke CD8-T-celleresponser mot kreftcellene (7, 8).

Nye teknologier, som enkeltcellesekvensering, har avdekket at det finnes flere undergrupper, og at tumorinfiltrerende regulatoriske T-celler ofte uttrykker sjekkpunktsreseptorer som PD-1, TIGIT og LAG-3 (8, 9). Sakaguchi fant at pasienter med en høyere andel av PD-1-positive regulatoriske T-celler sammenlignet med PD-1-positive CD8-T-celler, opplevde hyperprogresjon av kreftsykdommen ved PD-1-blokkade. Økt forståelse av tumorinfiltrerende regulatoriske T-celler er derfor viktig for målrettet delesjon av disse cellene, uten å utløse utvikling av autoimmun sykdom.

Sammen med fremskritt innen immun- og celleterapi er det nå store forventninger til hvilken betydning Nobelprisvinnerens oppdagelse kan få for ny behandling av en rekke sykdommer.

LITTERATUR

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: 1151–64. [PubMed][CrossRef]

2. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA 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. [PubMed][CrossRef]
3. 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: 18–20. [PubMed][CrossRef]
4. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057–61. [PubMed][CrossRef]
5. Wardell CM, Boardman DA, Levings MK. Harnessing the biology of regulatory T cells to treat disease. *Nat Rev Drug Discov* 2025; 24: 93–111. [PubMed][CrossRef]
6. Wei Q, Taskén K. Immunoregulatory signal networks and tumor immune evasion mechanisms: insights into therapeutic targets and agents in clinical development. *Biochem J* 2022; 479: 2219–60. [PubMed][CrossRef]
7. García-Díaz N, Wei Q, Taskén K. Small molecule inhibitors targeting regulatory T cells for cancer treatment. *Eur J Immunol* 2024; 54: e2350448. [PubMed][CrossRef]
8. Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell* 2023; 41: 450–65. [PubMed][CrossRef]
9. Spasevska I, Sharma A, Steen CB et al. Diversity of intratumoral regulatory T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7: 7216–30. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 24. november 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0649
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juli 2026.