

Nobeli 2025. aasta arstiteaduse auhinna pälvisid immunoloogid Jaapanist ja USAst

Raivo Uibo – Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut

Nagu on saanud traditsiooniks, kuulutab Nobeli füsioloogia- või meditsiinipreemiate komitee iga aasta oktoobrikuu alguses välja jooksva aasta auhinnasaajad. Seda teadet oodatakse paljudes uurimisrühmades suure põnevusega, sest arstiteaduses on viimastel kümnenditel suurepäraseid teadussaavutusi ja auhinnavääriliste teadlaste ring on üsnagi lai. Sageli on üheks viiteks võimalikele preemiasaajatele eelnev tunnustamine USAs Laskeri – n-ö Ameerika Nobeli – auhinnaga. Aga mitte alati see ei pruugi olla nii, nagu me nägime just seekordsete nobelistide puhul.

2025. aasta arstiteaduse nobelistide Mary E. Brunkowi, Fred Ramsdelli ja Shimon Sakaguchi panus immuunsüsteemi funktsiooni uurimises on väga märkimisväärne. Nende tööd on aidanud aru saada, kuidas organismi immuunreaktsioonid on reguleeritud nii, et immuunsüsteemi rakud ei kahjusta enda kudesid, suutes samal ajal neutraliseerida või hävitada kahjulikke mikroorganisme ning säästa normaalset mikrofloorat.

Auhinnatud teadlaste tööd on väga välja paistvad nii teoreetilistes kui ka praktilistes aspektides. Iga teadlane ja arst, kes on immunoloogiaga ja eriti immuunsüsteemi haigustega kokku puutunud, peab üheks keskeks küsimuseks organismi immuunsüsteemi reaktsioonide regulatsiooni. Arusaadavalt on osa haiguste puhul vaja immuunsüsteemi võimekust suurendada, teistel juhtudel pidurdada.

Äsjane laureaat Simon Sakaguchi Jaapanist on aastate jooksul panustanud uurin-gutesse, mis on meile andnud põhjaliku ettekujutuse, kuidas välditakse immuun-süsteemi reaktsioone enda kudede vastu. Eriti olulised olid Sakaguchi töögrupi uuringud, mille kohta ilmus artikkel 1995. aastal *Journal of Immunology's* (1). Selles näidati, et kui hiirtel eemaldada kohe pärast sündi T-lümfotsüütide küpsemiseks vajalik

tüümus, siis peagi kujuneb neil mitmete kudede autoimmuunne kahjustus. See kahjustus sarnanes muutustega, mida oli täheldatud inimestel esinevate autoimmuun-haiguste puhul. Kui aga tümektomeeritud hiirtele manustati tervetelt hiirtelt saadud CD4+ T-rakke (ehk T-abistajarakke), selliseid autoimmuunseid kahjustusi ei tekkinud. Loogilise järeldusena oletati, et T-rakkude hulgas on selline rakkude alampopulatsioon, millel on teiste T-rakkude aktiivsust supres-seeriv toime. Kuigi sellise rakupopulatsiooni olemasolu kohta oli saadud varemgi mitut laadi viiteid, olid seniste tööde tulemused jäänud siiski üsna pinnaliseks, sest puudusid teadmised neid rakke iseloomustavatest markeritest. Alles S. Sakaguchil õnnestus leida, et immuunsupressiivsetele T-abis-tajarakkudele on iseloomulikud nende välismembraanil asetsevad CD25 molekulid. Siiski ei piisanud neist tulemustest, et mõista immuunreaktsioonide regulatsiooni olemust.

Seda vajakajäämist korvasid aga USA teadlaste Mary Brunkowi ja Fred Ramsdelli tööd. Nad olid oma uurimisobjektidel, eripärase nahakahjustusega (*scurfy*) hiirel, tuvastanud mitmesuguseid autoimmuunse geneesiga kahjustusi. Intensiivsete uurin-gute tulemusena selgus, et neil hiirtel oli muteerunud üks geen – *FoxP3*. Sama, X-kromosoomis muteerunud geen leiti ka väikelastel, kellel esinesid varakult pärast sündi mitmesugused immuunsüsteemi funktsiooni häiretest tingitud muutused ehk IPEXi (immuundüsregulatsiooni, polüendokrinopaatia, enteropaatia, X-liite-line) sündroom (2). Seejärel üsna varsti näitasid Sakaguchi teadusgrupi läbiviidud uuringud, et seesama geen on seotud just reguleerivate T-rakkude talitlusega (3). Tänapäeval on *FoxP3*-st saanud põhiline marker reguleerivate T-rakkude määra-misel.



Mary E. Brunkow



Fred Ramsdell



Shimon Sakaguchi

Arusaadavalt on kõik need teadmised väga olulised autoimmuunhaiguste efektiivse ravi väljatöötamisel. Siin on juba edusamme, kuid üsna pikk tee on veel käia. Näiteks ei ole vaatamata reale saavutustele autoimmuunse geneesiga 1. tüüpi diabeedi immuunravis meil veel sellist efektiivset ravimeetodit, mis raviks haiguse lõplikult ära. Nii on ka enamiku teiste autoimmuunhaigustega.

Nobeli preemia laureaatide senine töö ning nende panus immuunsüsteemi regulatsiooni uurimisse ja nende teadmiste praktilisse kasutusse on loonud tugeva aluse immuunsüsteemi toimemehhanismide mõistmisele ka laiemas plaanis. Nende uuringud on aidanud aru saada, kuidas meie immuunsüsteem toimib koos teiste organismi üldist talitlust määravate elundisüsteemide ja kooslustega. Järjest rohkem on analüüsitud, missugune on immuunregulatsiooni tähendus suhetes meie igapäevaste ja igapäevaselt muutuvate kaaslastega – mittepatoogeensete mikroobidega.

Seega on immuunsüsteemi uuringutes alati otstarbekas analüüsida ka immuunregulatsiooni. Nii oleme meiegi TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudi immunoloogia osakonnas või selle eelkäijas immunoloogia laboris uurinud immuunsüsteemis toimuvate immuunreaktsioonide pidurdavate nähtuste olemust, eriti just seoses autoimmuunhaigustega. Aastate eest, kui sellised

uurimused olid veel üsna algelisel tasemel ja puudusid teadmised immuunregulatsiooni molekulaarsetest mehhanismidest, piirdusime kaudsemate rakuimmunoloogiliste meetoditega. Niimoodi õnnestus meil näidata regulatoorsete omadustega lümfotsüütide olemasolu autoimmuunse maksakahjustusega patsientidel (4). Hiljem, 2000. aastatel, kui meil oli juba tekkinud võimalus uurida inimese perifeerse vere rakke molekulaarsete meetoditega, hakkasime oma uurimistöös kasutama ka FoxP3 kui ühte regulatoorsete T-lümfotsüütide markerit. Keskseks uurimisobjektiks oli FoxP3 koos teise immuunsüsteemi olulise transkriptsioonifaktori AIREga meie doktorandi Maire Lingi väitekirjas (5). Hiljem on meie uurimisgrupi töödes FoxP3 markerit kandvate lümfotsüütide uuringud olnud seotud eeskätt peensoole limaskestast ja tsöliaakiaga ning 1. tüüpi diabeediga. FoxP3 ekspressiooniuuringud on olnud olulised ka meie instituudi biomeditsiini osakonnas tehtud autoimmuunse polüendokrinopaatia ja allergia uuringutes.

Muidugi on tänapäeval FoxP3 ja regulatoorsete T-rakkude uuringute diapason märkimisväärselt laiem, kui see on autoimmuunsuse ja allergiamehhanismide puhul. Alati pole aga uuringute põhieesmärgid lihtsad. Näiteks on transplantatsioonimmuunoloogias vaja eeskätt pidurdada lokaalseid immuunreaktsioone, mis tekivad siiratud

kudede vastu. Eriti olulised on aga väljakutsed, mis on seotud pahaloomuliste kasvajatega. Vastandina autoimmuunhaiguste ja allergiate puhul esinevatele ülitundlikkuse mehhanismidele on vähkkasvajate korral vaja immuunreaktsioone stimuleerida ja seda just kasvajakoes. Siin nähakse ühe perspektiivseima võimalusena pidurdada kasvajakoes regulatoorsete T-rakkude aktiivsust. Ka teiste immuun-vahendatud haiguste korral on järjest rohkem keskendutud immuunreaktsioonide regulatsiooni uurimisele kudede tasemel. Nii oleme meiega panustanud järjest rohkem teadustööle, kus uurimisobjektiks on autoimmuunhaigustest kahjustatud koed (haigusteks tsöliaakia ja 1. tüüpi diabeet).

Et jõuda Nobeli preemiani, peab laureaatile olema väga mitmekesine haridus koos laialdase erialase praktilise kogemusega. Nii oli see ka tänavustel nobelistidel. Mary Brunkow sai oma teaduskraadid (BSc, PhD) Washingtoni ja Princetoni ülikoolist, mille lõpetamise järel töötas ta mitmes biotehnoloogiafirmas. Eriti oluliseks kujunes tema teadustöö firmas Celltech Chiroscience Inc., kus tal valmisid ühised tööd FoxP3-st

just teise nobelisti Fred Ramsdelliga. F. Ramsdelli õpiaastad möödusid California ülikoolis, mille lõpetamise järel on ta töötanud mitmes biotehnoloogiafirmas. Praegu on nende töökohaks vastavalt Institute for Systems Biology Seattle'is ja Parker Institute for Cancer Immunotherapy San Franciscos. Shimon Sakaguchi pani aluse oma teadlaskarjäärile (MD, PhD) Kyōto ülikoolis. Seejärel oli ta teadustööl nii USA Stanfordin kui ka Johns Hopkinsi ülikoolis, samuti mainekas teadusasutuses Scripps Research Institute. Alates 2011. aastast on ta olnud Osaka ülikooli professor.

KIRJANDUS

1. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. 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.
2. Brunkow ME, Jeffrey EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of scurfy mouse. *Nat Genet* 2001;27:68–73.
3. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057–61.
4. Uibo R, Javoiš A. 5-¹²⁵ I-2-desoksüüridiini kasutamine lühiealiste supressor-rakkude määramisel. *Immunologija (Moskva)* 1985;6:74–5.
5. Link M. Transcription factors FoxP3 and AIRE: autoantibody associations. Doctoral dissertation, University of Tartu, 2008.

LÜHIDALT

COVID-19 põdemine kiirendab veresoonekonna vananemist

COVID-19 põdemisega kaasnevad sageli kardiovaskulaarsed hilistused, mida seostatakse veresoonekonna kahjustuste kujunemisega SARS-CoV-2 toimel.

Rahvusvahelises 16 riigi 34 keskuse osavõtul tehtud uuringus hinnati suurte arterite kahjustuse markeri – pulsilaine leviku kiiruse (ingl lühend PWV) – mõõtmise alusel suurte veresoonte seisundit COVID-19-t põdenutel. Pulsilaine leviku kiirus iseloomustab arteri jäikust ja selle suurem väärtus (m/s) viitab vananemisega seotud muutustele arteri seinas.

Uuringusse kaasati 2390 inimest keskmises vanuses 50 aastat, 49,2% olid naised. Uuritavad jagati 4 rühma: COVID-19-negatiivsed – kontrollrühm (n = 391) ja COVID-19-t põdenud, keda kas ei hospitaliseeritud (n = 823), hospitaliseeriti üldpaldisse (n = 729) või raviti intensiivravi üksuses (n = 146).

Võrreldes kontrollrühmaga (PWV 7,53 m/s) oli teiste rühmade uuritud pulsilaine levik kiirem, vastavalt 0,41; 0,37 ja 0,40 m/s võrra. Samas olid naistel kõikides COVID-19-positiivsetes rühmades PWV väärtused kontrollrühmaga võrreldes oluliselt suuremad, vastavalt 0,55; 0,60 ja 1,09 m/s võrra, meestel see esile ei tulnud.

COVID-19-t põdenutest 42%-l esinesid haigussümptomid veel 6. kuul pärast ägedat põdemisperioodi ja neil püsisid kõrgemad PWV väärtused sõltumata haigusnähtude raskusest või häirete iseloomust.

12 kuu möödudes haiguse algusest olid PWV väärtused COVID-19-rühmades püsivad või taandumas, kuid suurenesid COVID-19-negatiivsete inimeste rühmas.

Uuring osutab vajadusele hoolikalt hinnata COVID-19-t põdenute kardiovaskulaarset riski, eriti naistel.

REFEREERITUD

Bruno RM, Badhwar S, Abid L, et al. Accelerated vascular ageing after COVID-19 infection: the CARTESIAN study *Eur Heart J* 2025;46:3905–18.