



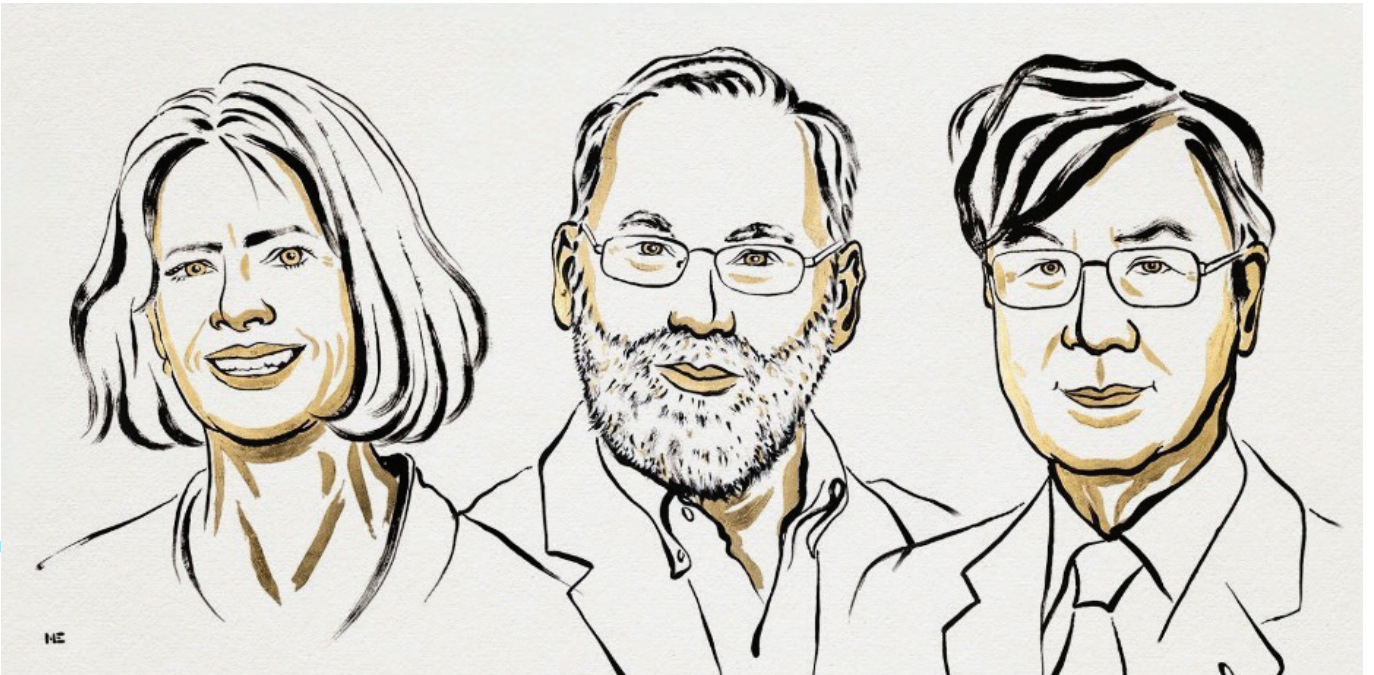
## 2025 NOBEL FİZYOLOJİ VEYA TIP ÖDÜLÜ: PERİFERİK BAĞIŞIKLIK TOLERANSI KEŞİFLERİ



Özge Altıntaş ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

**İSVEÇ KRALİYET BİLİMLER AKADEMİSİ,  
“PERİFERİK BAĞIŞIKLIK TOLERANSI  
KEŞİFLERİ” İÇİN 2025 NOBEL FİZYOLOJİ VEYA  
TIP ÖDÜLÜ’NÜ ŞU KİŞİLERE VERME KARARI  
ALDI:**



Mary E. Brunkow

Fred Ramsdell

Shimon Sakaguchi

1961 yılında Portland, ABD'de doğdu. 1991 yılında Princeton Üniversitesi'nde doktora derecesini aldı. Sistem Biyolojisi Enstitüsü, Seattle'da kıdemli program yöneticisi olarak görev yapmaktadır.

1960 yılında Elmhurst, Illinois, ABD'de doğdu. 1987 yılında Kaliforniya Üniversitesi'nde doktora derecesini aldı. Sonoma Biotherapeutics, San Francisco, ABD'de bilimsel danışman olarak görev yapmaktadır.

1951 yılında Nagahama, Shiga, Japonya'da doğdu. 1983 yılında Kyoto Üniversitesi'nde doktora derecesini aldı. Osaka Üniversitesi İmmünoloji Sınır Araştırma Merkezi'nde seçkin profesör olarak görev yapmaktadır.

## BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN NASIL KONTROL ALTINDA TUTULDUĞUNU ANLADILAR

Vücudun güçlü bağışıklık sistemi düzenlenmediği takdirde kendi organlarına saldırabilir. Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell ve Shimon Sakaguchi, bağışıklık sisteminin vücuda zarar vermesini engelleyen periferik bağışıklık toleransı ile ilgili çığır açıcı keşiflerinden dolayı 2025 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldüler. Bu keşifler, yeni bir araştırma alanının temelini attı ve kanser ile otoimmün hastalıklar gibi durumlar için yeni tedavilerin gelişt-

rilmesine öncülük etti. Bağışıklık sistemi, evrimsel bir şaheserdir. Her gün, vücudumuza istilaya kalkışan binlerce farklı virüs, bakteri ve diğer mikroplara karşı bizi korur. İşleyen bir bağışıklık sistemi olmadan hayatta kalmak mümkün değildir. Bağışıklık sisteminin harikalarından biri, patojenleri tanıma ve vücudun kendi hücrelerinden ayırt edebilme yeteneğidir. Sağlığımızı tehdit eden mikroplar tek tip bir üniforma taşımaz, hepsi farklı görümlere sahiptir. Hatta birçoğu, kamuflaj amacıyla insan hücrelerine benzerlikler geliştirmiştir. Peki bağışıklık sistemi neye saldıracağını, neyi koruyacağını nasıl ayırt eder? Neden bağışıklık sistemi kendi vücuduna daha sık saldırmaz? Araştırmacılar uzun süre bu soruların yanıtını bildiklerini düşündüler. Bağışıklık hücrelerinin, merkezi bağışıklık toleransı adı verilen bir süreçle olgunlaş-

tığını sandılar. Ancak bağışıklık sisteminin düşündüklerinden çok daha karmaşık olduğu ortaya çıktı. Mary Brunkow, Fred Ramsdell ve Shimon Sakaguchi, periferik bağışıklık toleransı ile ilgili keşiflerinden dolayı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldüler. Nobel Ödülü sahipleri, bağışıklık sisteminin "güvenlik görevlileri" olarak tanımlanabilecek düzenleyici T hücrelerini (regülatör T hücreleri) keşfederek yeni bir araştırma alanının temelini attılar. Bu keşifler, şu anda klinik deneylerde değerlendirilen potansiyel tıbbi tedavilerin de gelişmesine yol açtı. Umut edilen; otoimmün hastalıkların tedavi edilmesi veya tamamen iyileştirilmesi, daha etkili kanser tedavilerinin geliştirilmesi ve kök hücre nakillerinden sonra görülen ciddi komplikasyonların önlenmesidir.



Bu yılın Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün zeminini hazırlayan ve 1990'larda araştırmacıların bağışıklık sisteminin T hücreleri hakkında neler bildiklerine dair kısa bir özetle başlayalım. Bu hayati koruyucular (T hücreleri) hikâyemizin merkezinde yer almaktadır.

## T HÜCRELERİ: VÜCUDUN SAVUNMASINDAKİ TEMEL OYUNCULAR

Yardımcı T hücreleri, vücut boyunca sürekli devriye gezer. Bir istilacı mikrop tespit ettiklerinde, diğer bağışıklık hücrelerini uyarırlar ve bu hücreler bir saldırı başlatır. Katil T hücreleri ise bir virüs veya başka bir

patojen tarafından enfekte edilmiş hücreleri yok eder. Ayrıca tümör hücrelerine de saldırabilirler. Bunların yanı sıra, farklı işlevlere sahip başka bağışıklık hücreleri de vardır. Ancak bu hikâyede onları dikkate almayacağız, çünkü bu yazının merkezinde T hücreleri yer almaktadır.

## İSTİLAÇILARI KEŞFEDİLEN SENSÖRLER

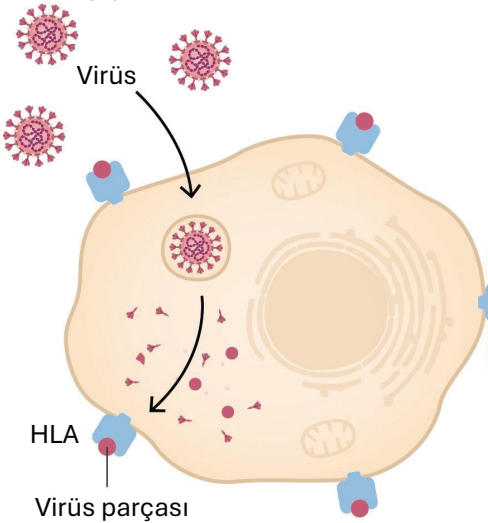
Tüm T hücrelerinin yüzeyinde T hücre reseptörleri adı verilen özel proteinler bulunur. Bu reseptörler bir tür sensör gibi düşünülebilir. T hücreleri bu sensörleri kullanarak diğer hücreleri tarar ve vücudun bir saldırı altında olup olmadığını belirler. T hücre reseptörleri özeldir, çünkü yapboz parçaları gibi her biri farklı şekillerdedir.

Bu reseptörler, birçok genin rastgele birleştirilmesiyle oluşur. Teorik olarak bu, vücudun  $10^{15}$ 'ten (yani 1 katrilyondan) fazla farklı T hücre reseptörü üretebileceği anlamına gelir.

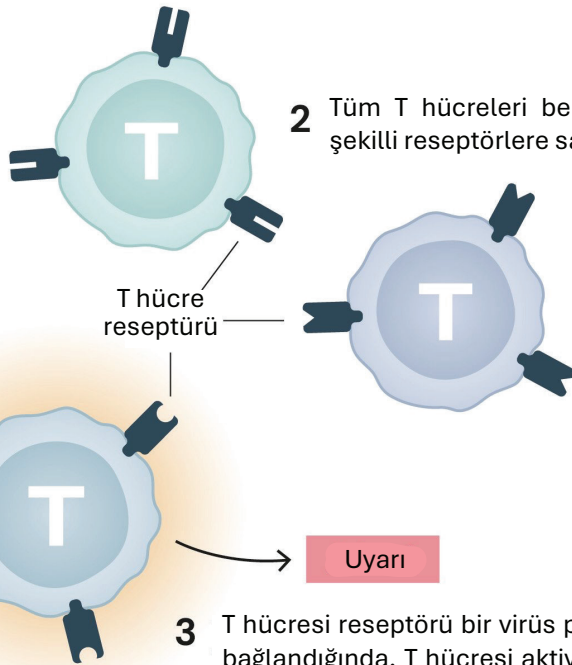
Farklı reseptörlere sahip çok sayıda T hücrelerinin bulunması, her zaman bir istilacı mikrobun şeklini tanıyabilecek bazı hücrelerin mevcut olmasını sağlar (Şekil 2). Buna 2019'da COVID-19 pandemisini başlatan yeni virüsler de dâhildir. Ancak, vücut kaçınılmaz olarak kendi dokularının bazı kısımlarına bağlanabilen T hücre reseptörleri de üretir. Peki, T hücrelerinin düşmanca mikroplara tepki verirken kendi hücrelerine tepki vermemesini sağlayan şey nedir?

### T hücreleri bir virüsü nasıl keşfeder?

- 1 Enfekte olmuş bir hücre, HLA protein kompleksini kullanarak bir virüs fragmanını tutar.



- 2 Tüm T hücreleri benzersiz şekilli reseptörlere sahiptir.



- 3 T hücresi reseptörü bir virüs parçasına bağlandığında, T hücresi aktive olur ve vücudun saldırı altında olduğunu diğer bağışıklık hücrelerine bildirir.

Uyarı

## VÜCUDUN KENDİ DOKUSUNU TANIYAN T HÜCRELERİNİ ORTADAN KALDIRILMASI

1980'lerde araştırmacılar, T hücrelerinin timusta olgunlaşırken bir tür testten geçtiğini ve bu testin vücudun kendi (endojen) proteinlerini tanıyan T hücrelerini ortadan kaldırdığını keşfettiler (Şekil 3). Bu seçim süreci merkezi tolerans olarak adlandırılmaktadır.

Buna ek olarak, bazı araştırmacılar baskılayıcı T hücreleri adını verdikleri bir hücre türünün varlığından şüphelendiler. Bu hücrelerin, timustaki testten kaçmayı başaran T hücreleriyle ilgilendiğine inandılar. Ancak, bu alandaki birkaç araştırmacı deneylerinden önemli sonuçlar çıkardılar. Baskılayıcı

T hücrelerine dair bazı kanıtların yanlış olduğu ortaya çıktığında, bilim insanları hipotezin tamamını reddettiler ve bu araştırma alanı büyük ölçüde terk edildi. Yine de bir araştırmacı akıntıya karşı yüzdü. Onun adı Shimon Sakaguchi idi ve Japonya'nın Nagoya kentindeki Aichi Kanser Merkezi Araştırma Enstitüsü'nde çalışıyordu.

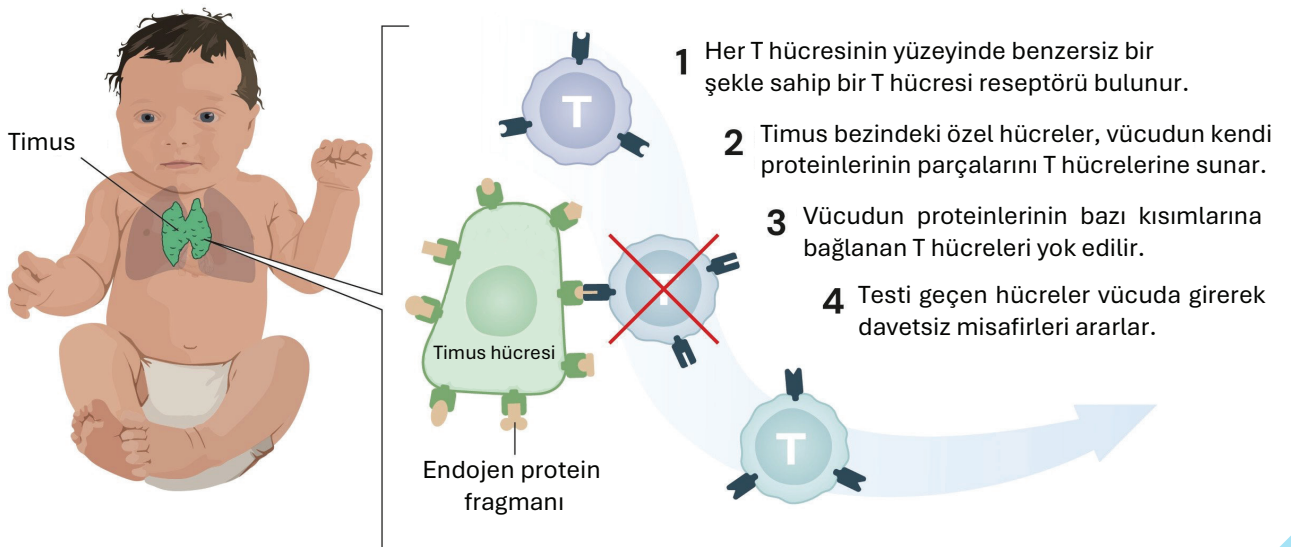
## SAKAGUCHI'NİN FARKINDALIĞI: BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN BİR GÜVENLİK GÖREVLİSİNE İHTİYACI VAR

Shimon Sakaguchi, meslektaşlarının daha önce yaptığı çelişkili bir deneyden esinlendi. Bu deneyde araştırmacılar, T hücreleri-

nin gelişiminde timusun rolünü anlamak amacıyla, yeni doğan farelerden bu organı cerrahi olarak çıkarmışlardı. Hipotezlerine göre, timusu çıkarılan farelerde daha az T hücresi gelişecek ve bağışıklık sistemleri zayıf olacaktı. Ancak ameliyat, farelerin doğumundan üç gün sonra yapıldığında bağışıklık sistemi aşırı tepki vererek kontrolden çıktı ve farelerde çeşitli otoimmün hastalıklar gelişti. Bu olguyu daha iyi anlamak isteyen Sakaguchi, 1980'lerin başında genetik olarak özdeş farelerden olgunlaşmış T hücrelerini izole etti ve bunları timusu olmayan farelere enjekte etti. Sonuç ilginçti. Görünüşe göre, fareleri otoimmün hastalıklardan koruyabilen bir T hücresi sınıfı vardı (Şekil 4). Bu ve benzeri sonuçlar, Sakaguchi'yi bağışıklık sisteminde mutlaka bir tür güvenlik görevlisi olması gerektiğine ikna etti-diğer T. Peki, bu nasıl bir hücreydi?

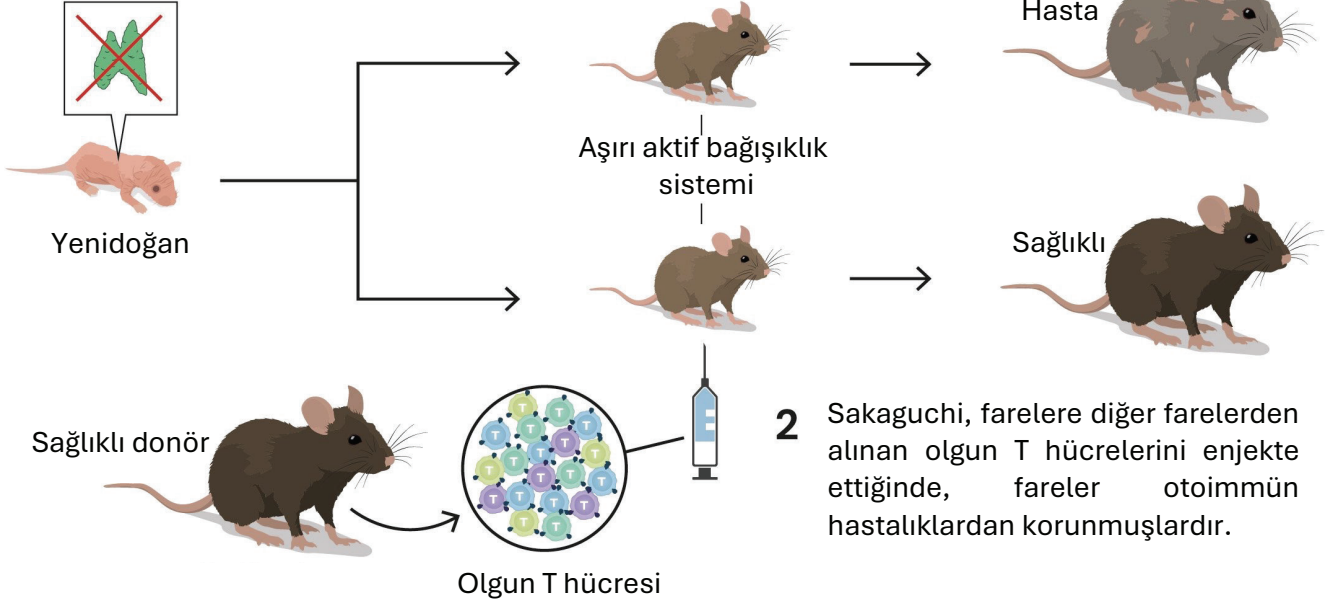
### Zararlı T hücreleri nasıl ortadan kaldırılır?

Hücreler timusta olgunlaşır. Vücudun kendi proteinlerini tanıyanlar ayrılır ve uzaklaştırılır. Bu sürece merkezi tolerans denir.



## Sakaguchi'ye ilham veren deney

- 1 Sakaguchi, üç günlük farelerin timüs bezini çıkardı. Bu fareler daha sonra otoimmün hastalıklar geliştirdi.



- 2 Sakaguchi, farelere diğer farelerden alınan olgun T hücrelerini enjekte ettiğinde, fareler otoimmün hastalıklardan korunmuşlardır.

## SAKAGUCHI YENİ BİR T HÜCRESİ SINIFI KEŞFEDİYOR

Araştırmacılar T hücrelerini ayırt ederken, bu hücrelerin yüzeyinde bulunan proteinleri kullanırlar. Yardımcı T hücreleri yüzeylerinde bulunan CD4 adlı bir protein sayesinde tanınabilir. Buna karşılık öldürücü T hücreleri ise CD8 proteiniyle ayırt edilir. Sakaguchi'nin fareleri otoimmün hastalıklardan koruduğu deneyde, kullandığı hücrelerin yüzeyinde CD4 proteini vardı-yani bunlar yardımcı T hücreleriydi. Normalde bu hücreler bağışıklık sistemini uyandırmakta ve harekete geçirmektedir, ancak Sakaguchi'nin deneyinde bağışıklık sistemi baskılanmıştı. Bundan yola çıkan Sakaguchi, CD4 taşıyan T hücrelerinin farklı alt türleri olması gerektiği sonucuna vardı. Hipotezini test etmek için, bu farklı T hücresi türlerini birbirinden ayırt etmenin bir

yolunu bulması gerekiyordu. Bu süreç on yıldan fazla sürdü. 1995 yılında Sakaguchi dünyaya tamamen yeni bir T hücresi sınıfı tanıttı. The Journal of Immunology dergisinde yayımladığı çalışmasında, bağışıklık sistemini sakinleştiren bu T hücrelerinin yalnızca CD4 proteini taşımakla kalmadığını, aynı zamanda yüzeylerinde CD25 adlı başka bir protein de bulunduğunu gösterdi (Şekil 5).

Yeni tanımlanan bu T hücresi sınıfına düzenleyici T hücreleri adı verildi. Ancak birçok araştırmacı bu hücrelerin varlığı konusunda şüpheliydi. Sakaguchi'nin keşfine inanmak için daha fazla kanıt görmek istiyorlardı. Bu kritik bilgiyi sağlayan isimler Mary Brunkow ve Fred Ramsdell oldu. Böylelikle 2025 Fizioloji veya Tıp Nobel Ödülü'nün ikinci perdesi, 1940'larda ABD'deki bir laboratuvarında doğan hasta erkek farelerle başladı.

## BİR MUTASYON BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNDE İSYANA NEDEN OLUYOR

Oak Ridge, Tennessee'deki bu laboratuvar da araştırmacılar, radyasyonun sonuçlarını inceliyorlardı. Bu çalışmalar, Manhattan Projesi'nin ve atom bombasının geliştirilmesinin bir parçasıydı. Bu yılki Nobel Ödülü'nde önemli bir rol oynayan fare soy hattı, adeta evrimsel bir tesadüf sonucu ortaya çıktı-bazı erkek fareler beklenmedik biçimde pullu, kabuklu bir cilde, aşırı büyümüş dalak ve lenf bezlerine sahipti ve yalnızca birkaç hafta yaşayabiliyorlardı. Bu fare soyuna scurfy adı verildi ve araştırmacıların ilgisini hemen çekti. O dönemde moleküler genetik henüz emekleme aşamasındaydı, ancak bilim insanları bu hastalığa neden olan mutasyonun farelerin X kromozomunda yer aldığını fark ettiler. Tüm erkek

farelerin yarısı hastaydı, ancak dişi fareler iki X kromozomuna sahip oldukları için yaşamlarını sürdürebiliyorlardı-bunlardan biri sağlıklı DNA taşıyordu. Bu sayede dişi fareler, scurfy mutasyonunu gelecek nesillere aktarabiliyordu. 1990'larda, moleküler araçların çok daha gelişmiş hale gelmesiyle, araştırmacılar erkek scurfy farelerin neden bu kadar hastalandığını incelemeye başladılar. Sonuç şaşırtıcıydı. Farelerin organları, dokuları yok eden T hücreleri tarafından saldırıya uğruyordu. Bir şekilde scurfy mutasyonu, bağışıklık sisteminde bir isyan başlatıyordu.

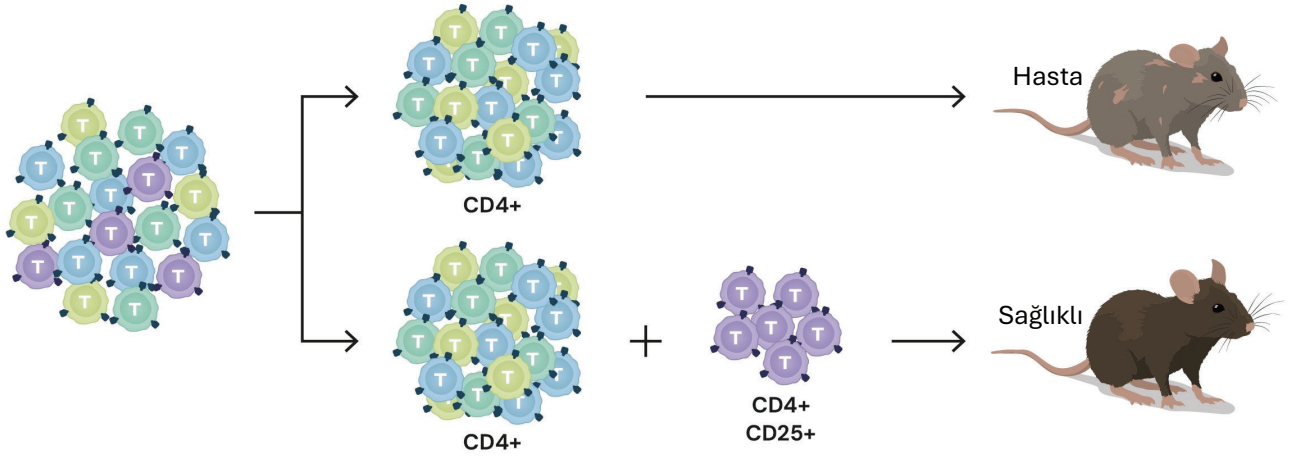
## BRUNKOW VE RAMSDELL OTOİMMÜN HASTALIKLARIN NEDENİNİ ARAŞTIRIYOR

Scurfy mutasyonu ile ilgilenen iki araştırmacı Mary Brunkow ve Fred Ramsdell, ABD'nin Washington eyaletinin Bothell

kentinde bulunan Celltech Chiroscience adlı biyoteknoloji şirketinde çalışıyorlardı. Bu şirket, otoimmün hastalıklar için ilaçlar geliştirmeye ve Brunkow ile Ramsdell, scurfy farelerinin kendi çalışmalarına önemli ipuçları sağlayabileceğini fark ettiler. Eğer bu farelerin hastalığının moleküler mekanizmasını anlayabilirlerse, otoimmün hastalıkların nasıl ortaya çıktığına dair belirleyici bir içgörü kazanabilirlerdi. Bu yüzden kritik bir karar aldılar: scurfy farelerinin mutant genini bulacaklardı. Bugün bir farenin tüm genomunu birkaç gün içinde haritalamak mümkün. Ama 1990'larda bu, devasa bir samanlıkta iğne aramaya benziyordu. Farelerin X kromozomu yaklaşık 170 milyon baz çifti nükleotidden oluşuyordu. Bu DNA yığını içinde bir mutasyonu bulmak mümkündü, ama zaman, sabır ve dünün moleküler biyoloji araçlarını yaratıcı biçimde kullanmayı gerektiriyordu.

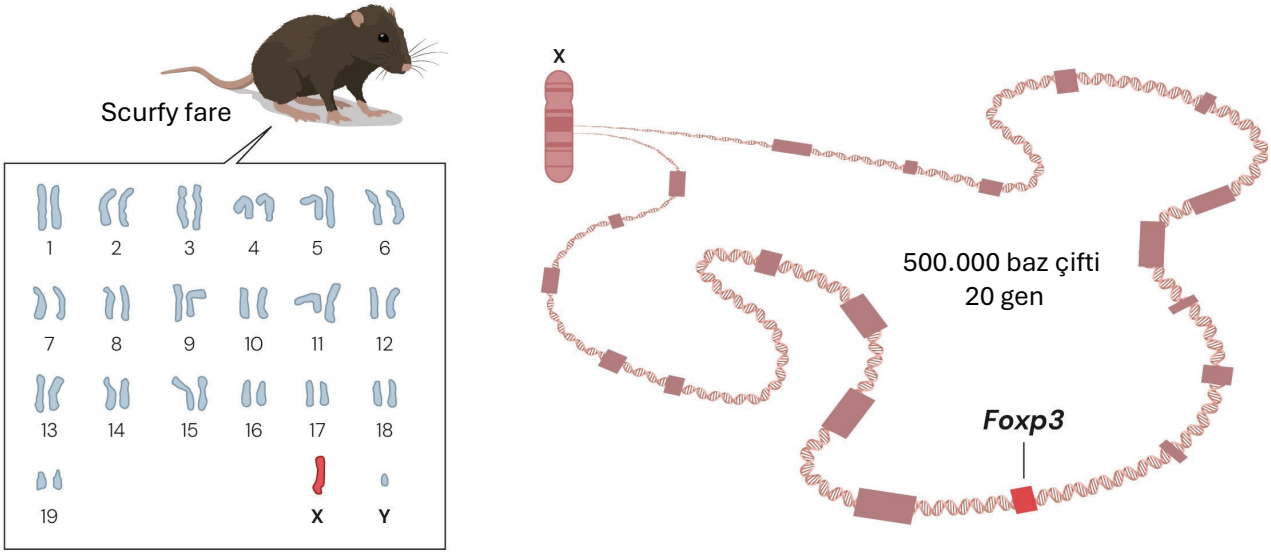
## BRUNKOW VE RAMSDELL DNA SAMANLIĞINDAKİ İĞNEYİ BULUYOR

Haritalama çalışmaları, Scurfy mutasyonunun X kromozomunun ortalarında bir yerde olması gerektiğini göstermişti. Brunkow ve Ramsdell bu olası bölgeyi yaklaşık 500.000 nükleotide kadar daraltmayı başardılar. Daha sonra bu bölgeyi ayrıntılı biçimde haritalama gibi devasa bir işe giriştiler. Bu çalışma uzun yıllar sürdü. Sonunda bölgenin 20 olası gen içerdiğini belirlediler. Bir sonraki zorluk, bu genleri sağlıklı farelerle scurfy farelerinde karşılaştırmaktı. Genleri tek tek incelediler-bir, iki, üç... yirminci ve son gende sonunda "işte bulduk!" diyebildiler. Yıllar süren özveriyle çalışmanın ardından, nihayet Scurfy mutasyonunu buldular (Şekil 6).



### Sakaguchi, yeni bir T hücresi sınıfı tanımlıyor

Sakaguchi, T hücreleri olmayan fareler üzerinde yaptığı bir deney ile, yüzeylerinde CD25 bulunan T hücrelerinin otoimmün hastalıklara karşı koruma sağladığını gösterdi. Farelere CD4 taşıyan T hücreleri enjekte edip CD25 taşıyan tüm hücreleri çıkardığında, fareler ciddi otoimmün hastalıklar geliştirdi. CD25 taşıyan hücreleri eklediğinde ise fareler sağlıklı kaldı.



### Brunkow ve Ramsdell, Scurfy mutasyonunu keşfettiler.

Scurfy mutasyonu bağışıklık sisteminde bir isyan yaratır. Brunkow ve Ramsdell, mutasyonun alanını daraltmayı ve onu *Foxp3* geninde bulmayı başardılar. Bu genin, düzenleyici T hücrelerinin gelişiminde belirleyici olduğu ortaya çıktı.

Hatalı gen daha önce bilinmiyordu, ancak "forkhead box" ya da "FOX genleri" adı verilen bir grup genle birçok benzerlik taşıyordu. Bu genler, diğer genlerin etkinliğini düzenleyerek hücre gelişimini etkileyebilmekteydi. Mary Brunkow ve Fred Ramsdell yeni gen *Foxp3* olarak adlandırdılar.

## KEŞİFLER İNSANLARDA CİDDİ BİR HASTALIĞIN NEDENİNİ ORTAYA ÇIKARDI

Çalışmaları sırasında Brunkow ve Ramsdell, X kromozomuyla bağlantılı nadir bir otoimmün hastalık olan IPEX'in, scurfy farelerinde görülen hastalığın insanlardaki karşılığı olabileceğinden şüphelenmeye başladılar. Araştırmacıların yeni keşfedilen genlerle ilgili bilgileri depoladığı bir veritabanında arama yaptıklarında, *FOXP3*'ün insan eşdeğerini buldular. Dünya genelinden pediatriklerin yardımıyla IPEX'ten etkilenen erkek çocuklardan örnekler topladılar. Bu örnekleri haritalandırdıklarında, gerçekten de *FOXP3* geninde zararlı mutasyonlar bul-

dular. 2001 yılında Nature Genetics dergisinde yayınladıkları çalışmada Mary Brunkow ve Fred Ramsdell, *FOXP3* genindeki mutasyonların hem insanlardaki IPEX hastalığına hem de scurfy farelerindeki sağlık sorunlarına yol açtığını açıkladılar. Bu kritik bulgular birçok laboratuvarında yoğun araştırma faaliyetlerine neden oldu. Araştırmacılar bulmacayı bir araya getirdiklerinde, *FOXP3* geninin Sakaguchi tarafından keşfedilen düzenleyici T hücreleri için önemli olabileceğini anladılar.

## DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİ: VÜCUDUN GÜVENLİK GÖREVLİLERİ

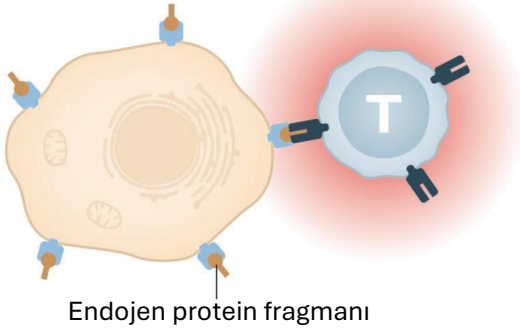
İki yıl sonra Shimon Sakaguchi ve kısa süre içinde diğer araştırmacılar, *FOXP3* geninin düzenleyici T hücrelerinin gelişimini kontrol ettiğini ikna edici biçimde kanıtladılar. Bu hücreler, diğer T hücrelerinin yanlışlıkla vücudun kendi dokularına saldırmasını engeller (Şekil 7). Bu durum periferik bağışıklık toleransı adı verilen süreç için hayati

öneme sahiptir. Ayrıca düzenleyici T hücreleri, bağışıklık sistemi bir istilacıyı ortadan kaldırdıktan sonra sistemin sakinleşmesini sağlar, böylece bağışıklık tepkisi gereksiz yere yüksek düzeyde devam etmez.

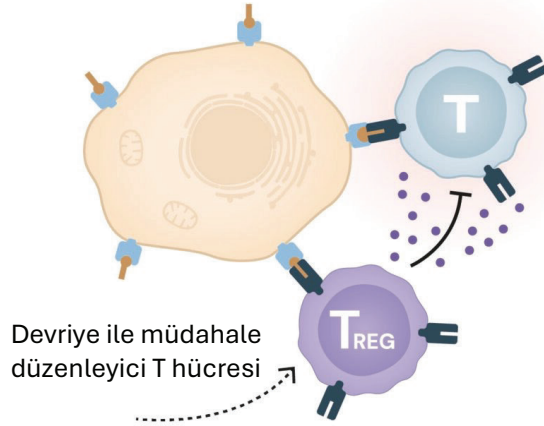
Düzenleyici T hücrelerinin keşfi ve bunların periferik bağışıklık toleransı için taşıdığı önemin anlaşılmasıyla elde edilen temel bilgiler, potansiyel yeni tıbbi tedavilerin geliştirilmesini teşvik etti. Tümörlerin haritalandırılması, bu yapıların bağışıklık sisteminden korunmalarını sağlayan çok sayıda düzenleyici T hücrelerini kendilerine çekebildiklerini göstermektedir. Bu nedenle araştırmacılar, bağışıklık sisteminin tümörlere erişebilmesi için bu düzenleyici T hücrelerinden oluşan duvarı ortadan kaldırmanın yollarını bulmaya çalışmaktadır. Otoimmün hastalıklarda ise tam tersi bir yaklaşım izlenmektedir. Araştırmacılar daha fazla düzenleyici T hücresi oluşumunu teşvik etmeye çalışmaktadır. Pilot çalışmalarda, hastalara düzenleyici T hücrelerinin gelişmesini destekleyen bir madde olan interlökin-2 verilmektedir. Araştırmacılar ayrıca interlökin-2'nin organ nakillerinden sonra organ reddini önlemek için kullanılıp kullanılmayacağını da incelemektedir. Aşırı ak-

## Düzenleyici T hücreleri bizi nasıl korur?

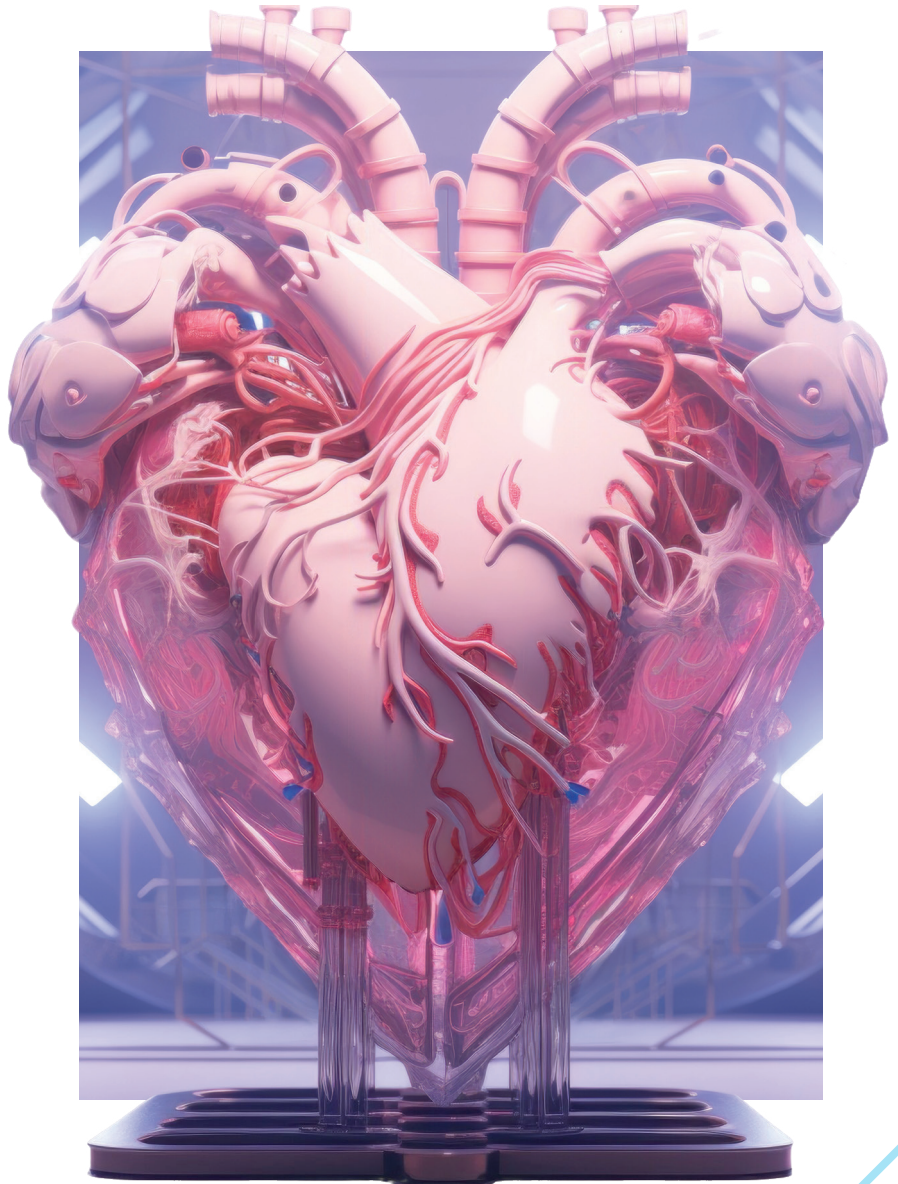
- 1 Timus bezinde testi geçemeyen AT hücresi, vücudun proteinlerinden birinin parçasına tepki verir.



- 2 Düzenleyici T hücreleri, saldırının bir hata olduğunu fark eder ve onu yatıştırır. Bu, otoimmün hastalıkları önler.



tif bir bağışıklık sistemini yavaşlatmak için test edilen başka bir strateji de hastadan düzenleyici T hücrelerinin izole edilip laboratuvar ortamında çoğaltılmasıdır. Bu hücreler daha sonra hastaya geri verilmekte ve böylece hastanın vücudundaki düzenleyici T hücrelerinin sayısı arttırılmaktadır. Bazı durumlarda araştırmacılar, bu T hücrelerini yüzeylerine adres etiketi gibi işlev gören antikorlar yerleştirerek değiştirirler. Bu yöntem sayesinde hücresel güvenlik görevlileri, örneğin nakledilmiş bir karaciğere veya böbreğe yönlendirilebilir ve organın bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğraması önlenebilir. Araştırmacıların, düzenleyici T hücrelerinin hastalıklarla mücadelede nasıl kullanılabileceğini test ettikleri daha birçok örnek mevcuttur. Mary Brun-kow, Fred Ramsdell ve Shimon Sakaguchi, devrim niteliğindeki keşifleriyle bağışıklık sisteminin nasıl düzenlendiği ve dengede tutulduğu konusunda temel bilgileri insanlığa kazandırdılar. Böylece insanlık için en büyük yararı sağladılar.



## 1901-2025 NOBEL FİZYOLOJİ VEYA TIP ÖDÜLÜ İSTATİSTİKLERİ

Nobel Fizyoloji veya Tıp  
Ödülü

1901-2025

Hiçbir ödül sahibi  
daha önce iki kez  
bu ödülü almadı

En yaşlı

87



En genç

31

Tıp ödülünün bir/iki/üç  
kişiye paylaştırıldığı sayı

40

36

40

Tıp ödülleri

116

Tıp ödülü sahipleri

232

NOBEL ÖDÜLÜ

