

Nach dem Nobelpreis: Werden regulatorische T-Zellen ihre therapeutischen Versprechen einhalten?

Barbara Zenz | Veröffentlicht 02.03.2026

Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ging 2025 an eine Forscherin und zwei Forscher: Mary Brunkow, Fred Ramsdell und Shimon Sakaguchi wurden für die Entdeckung regulatorischer T-Zellen (Tregs), die als Wächter der Selbsttoleranz im peripheren Immunsystem wirken, ausgezeichnet. Anlässlich der Bekanntgabe der Verleihung wurde angemerkt, dass die Selbsttoleranz des Immunsystems lange Zeit für ein Phänomen gehalten wurde, das ausschließlich durch die Eliminierung schädlicher selbstreaktiver T-Zellen im Thymus entsteht.

Der Begriff „periphere Immuntoleranz“ steht dagegen für Mechanismen immunologischer Toleranz, die außerhalb des Thymus wirksam werden. Hinter den erst seit wenigen Jahrzehnten erforschten Abläufen steht eine Untergruppe von T-Lymphozyten: Regulatorische T-Zellen, früher auch als T-Suppressor-Zellen bezeichnet. Sie spielen eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase, indem sie autoreaktive T-Zellen, die der Kontrolle und Eliminierung im Thymus entgangen sind, in der Peripherie inhibieren.

Den Grundstein für dieses relativ junge Forschungsfeld legten Shimon Sakaguchi und sein Team vor mehr als dreißig Jahren mit einer Arbeit, in der sie erstmals beschreiben, wie aktivierte T-Zellen die immunologische Selbsttoleranz aufrechterhalten und zu welchen Folgen der Verlust eines einzigen Mechanismus dieser Selbsttoleranz führt. Die von den Forscherinnen und Forschern identifizierte CD4+-Untergruppe exprimiert auch den Oberflächenmarker CD25+ – er entspricht der α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors. Diese T-Zellen wurden in der Folge auch als CD4+-CD25+-T-reg-Zellen bezeichnet.

Natürliche, periphere und induzierte Tregs

Regulatorische T-Zellen werden – so wie andere T-Zell-Untergruppen – im Knochenmark gebildet und reifen im Thymus aus. Sie können aber auch außerhalb des Thymus, in der Peripherie oder in Zellkulturen, durch Differenzierung naiver T-Zellen entstehen. Je nach Entstehungsort haben sich unterschiedliche Bezeichnungen für diese Zellpopulationen etabliert: Regulatorische T-Zellen aus dem Thymus werden auch als natürliche Tregs, die in der Peripherie gebildeten als adaptive oder periphere Tregs bezeichnet.

Für in vitro hergestellte regulatorische T-Zellen hat sich der Begriff induzierte Tregs durchgesetzt. Er wird von einigen Autorinnen und Autoren auch für naive CD4+-Zellen, die in der Peripherie heranreifen, verwendet. Neben CD4+-CD25+-T-reg-Zellen existieren weitere Tregs, die zum Teil ähnliche Eigenschaften und Oberflächenmarker besitzen. Dazu zählen etwa CD8+-Zellen und NK-T-Zellen.

Die gemeinsamen Merkmale vieler T-Zell-Populationen machten es in der Vergangenheit schwierig, Effekte einzelnen Untergruppen zuzuordnen. Das änderte sich mit der Identifizierung eines Gens, das für den Transkriptionsfaktor FOXP3 (forkhead box P3) codiert. FOXP3 wird von allen regulatorischen T-Zellen exprimiert, und die am besten erforschte Untergruppe wird seither auch als CD4+-CD25+-FOXP3+-Tregs bezeichnet.

Mutationen im FOXP3-Gen führen beim Menschen zum IPEX-Syndrom, einer angeborenen systemischen Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich bei Jungen auftritt. Brunkow, Ramsdell et al. konnten diesen Funktionsverlust auch an einer Mäusepopulation mit spontaner Mutation, der „Scurfy Mouse“, nachweisen, wie sie in ihrer für den Forschungszweig maßgeblichen Arbeit aus 2001 beschrieben haben.

Entwicklung und regulatorische Funktionen durch FOXP3 gesteuert

Mit der Identifizierung von FOXP3 als determinierendem Faktor für die Funktion regulatorischer T-Zellen eröffnete sich ein neues Forschungsfeld in der Immunologie. Es wurde nun möglich, zu bestimmen, welche spezifischen

Aufgaben Tregs im peripheren Immunsystem erfüllen und wie ihre immunsuppressive Aktivität im Laufe der Immunantwort moduliert wird, um Autoimmunreaktionen zu verhindern.

In den Folgejahren konnten die Struktur und viele Funktionen regulatorischer T-Zellen näher beschrieben und weitere Marker bestimmt werden. So ist heute etwa bekannt, dass Tregs verschiedene inhibitorische Zytokine und weitere Botenstoffe mit immunsuppressiver Wirkung produzieren, und vermutlich andere Zellen zur Produktion von IL-10 anregen können. Und natürlich stellte sich bald die Frage, ob sich Tregs therapeutisch nutzen lassen.

Hohes therapeutisches Potenzial angenommen

Regulatorischen T-Zellen wird ein hohes therapeutisches Potenzial nachgesagt. In Zukunft soll die Forschung an Tregs zu klinischen Anwendungen bei sehr unterschiedlichen Erkrankungen führen: Vor allem in der Transplantationsmedizin und der Onkologie, aber auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen zeichnen sich mögliche Einsatzfelder ab. Noch gilt es, bekannte Hürden wie die begrenzte Antigen-spezifität und geringe Persistenz regulatorischer T-Zellen zu überwinden.

Auch fehlen noch Daten zur Stabilität modifizierter Tregs in vivo. Erste klinische Studien und Übersichtsarbeiten aus den letzten Jahren lassen die Hoffnung, dass Tregs eines Tages gezielt therapeutisch eingesetzt werden können, aber jedenfalls berechtigt erscheinen.

Ein Mangel an funktionsfähigen Tregs oder Mutationen in Genen, die für essenzielle Treg-Proteine codieren, wurden in den letzten Jahren für viele Autoimmunerkrankungen nachgewiesen – dazu zählen etwa Typ-1-Diabetes, Multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematosus und Psoriasis. Therapeutische Ansätze, die aktuell in klinischen Studien überprüft werden, zielen unter anderem auf die Erhöhung der Anzahl funktionsfähiger Tregs über eine verstärkte Expression des IL-2-Rezeptors ab, der die immunsuppressiven Funktionen von Tregs durch Bindung an extrazelluläre IL-2 aktiviert.

Dabei zeigen sich erste Erfolge in Phase I- und II-Studien an Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis (von denen ein Teil auch an Asthma litt), Typ-1-Diabetes in der Frühphase und Alopecia areata. Der untersuchte selektive Interleukin-2-Rezeptoragonist Repegaldesleukin wäre im Falle einer klinischen Zulassung der erste seiner Substanzklasse.

Die Modifikation von T-Zellen, um konsistente zielgerichtete Immunantworten zu erzeugen ist dagegen längst kein Neuland mehr. Hier lässt sich auf langjährige Erfahrungen zurückgreifen, und viele therapeutische Ansätze orientieren sich an bewährten Techniken. Obwohl sich Tregs funktionell von anderen T-Zellen unterscheiden, teilen sie bestimmte Charakteristika wie die Expression von CD3 und T-Zell-Rezeptoren (TCRs), die für das Erkennen von Antigenen wesentlich sind.

So ist es heute möglich, Tregs mit chimären Antigenrezeptoren (CAR), wie sie in der CAR-T-Zell-Therapie verwendet werden, oder antigen-spezifischen chimären Autoantikörper-Rezeptoren (CAAR) herzustellen. Damit bieten sich zukünftige Einsatzmöglichkeiten in der Behandlung von Krebs, aber auch von Autoimmunerkrankungen.

Wie lange wird es bis zur klinischen Anwendung dauern?

So hoch die Erwartungen an den therapeutischen Einsatz von Tregs auch sein mögen – bis sich das vorhandene Potenzial in reguläre klinische Anwendungen umsetzen lässt, wird trotz erster Erfolge noch einige Zeit vergehen. Die Weichen sind aber zweifellos gestellt: Unter vielen anderen beschäftigt sich auch die Arbeitsgruppe von Nobelpreisträger Shimon Sakaguchi weiter mit den Herausforderungen, die es noch zu überwinden gilt, bis Tregs in der Klinik ankommen. Dazu zählt vor allem die Schwierigkeit, ausreichende Mengen an regulatorischen T-Zellen aus Patientinnen und Patienten zu isolieren. Ein Ansatz, um dieses Problem zu lösen, ist die Umwandlung konventioneller antigenspezifischer T-Zellen in regulatorische T-Zellen.

Die Gruppe publizierte im letzten Jahr eine Arbeit, die sich der Lösung dieses Problems widmet. Es gelang ihr, durch Inhibition von CDK8/19 in konventionellen, antigen- und IL-2-stimulierten humanen und murinen T-Zellen in vitro eine hohe Expression von FOXP3 auszulösen. Des Weiteren wurde die CD28-Kostimulation, die essenziell für die Aktivierung von T-Zellen ist, während der Treg-Induktion unterdrückt, um Treg-spezifische epigenetische Veränderungen zu veranlassen, die die FOXP3-Expression zusätzlich fördern. Die mehrmalige Wiederholung dieser

Schritte in Kulturen, die ausschließlich IL-2 enthielten, erzielte die gewünschten Ergebnisse: Aus den verwendeten naiven sowie Effektor-/Gedächtnis-CD4⁺-T-Zellen und T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1), TH2 und TH17 entstanden FOXP3⁺-Treg-Zellen.

Diese induzierten Tregs ähnelten, so die Forschungsgruppe, in Transkription und epigenetischer Modifikation natürlichen Tregs, zeigten sich *in vivo* funktionell und phänotypisch stabil, und unterdrückten effektiv entzündliche Darmerkrankungen und Graft-versus-Host-Reaktionen in Mausmodellen. Die Forscherinnen und Forscher testeten solcherart gewonnene funktionelle Tregs im Anschluss im Tiermodell für *Pemphigus vulgaris*. Auch dort zeigte die innovative Therapiestrategie Wirkung: Die Bildung von Autoantikörpern wurde gehemmt, ohne die Gesamtpopulation der B-Zellen zu beeinträchtigen; das Fortschreiten der Erkrankung gemildert, ohne eine systemische Immunsuppression auszulösen.

Das sei, so das Autorenteam, ein überzeugender Beleg dafür, dass pathogene autoreaktive T-Zellen in krankheitsspezifische Treg-Zellen umgewandelt werden können, die ihre Antigen-Spezifität beibehalten. Lassen sich diese Ergebnisse in weiteren Studie reproduzieren, wäre das ein sehr großer Schritt in Richtung antigen- und krankheitsspezifischer Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

Die Forschung hinter dem Nobelpreis: Wie FOXP3 identifiziert wurde

Es lohnt sich, abschließend auch einen Blick auf die Forschungsgeschichte hinter der Entdeckung der regulatorischen T-Zellen zu werfen. Sie steht geradezu exemplarisch für wissenschaftliche Neugier, hohes teilnehmendes Interesse an der Arbeit von Kolleginnen und Kollegen sowie großes Durchhaltevermögen: Obwohl bereits in den 1970er-Jahren viele Hinweise auf T-Zellen, die außerhalb des Thymus für die Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz sorgen, vorlagen, war deren Existenz in der wissenschaftlichen Community nämlich lange Zeit umstritten. Das ging so weit, dass im Verlauf der Forschungsgeschichte sogar vom ursprünglich verwendeten Begriff der „T-Suppressorzelle“ abgegangen wurde. Mit der Bestätigung des Vorhandenseins dieser T-Zellart und der neuen Bezeichnung „regulatorische T-Zelle“ erfolgte dann quasi ein „Rebranding“.

Schon lange bevor die bahnbrechenden Arbeiten von Sakaguchi, Brunkow und Ramsdell publiziert wurden, arbeiteten einzelne Forscherinnen und Forscher – allen voran der US-amerikanische Immunologe Richard K. Gershon – intensiv an der Identifizierung von Zellen, die in der Lage sind, Autoimmunantworten zu unterdrücken. Allerdings konnten ein verantwortliches Gen mit der damaligen Technologie nicht bestimmt werden.

Es wurde zwar vermutet, dass ein historisch als „I-J“ bezeichnetes Gen dafür maßgeblich sein könnte – jedoch stellte sich heraus, dass ein solches Gen real nicht existiert. In der Folge verlor die Suche nach den Suppressor-T-Zellen des Immunsystems an Bedeutung. Ihre Renaissance erlebte sie erst mit der Publikation der bahnbrechenden Arbeiten der nunmehrigen Nobelpreisträger.

Die Forschungsbemühungen der letzten Jahrzehnte und die gemeinsamen Fortschritte sehr heterogener Forschungsgruppen mit unterschiedlichen Schwerpunkten führten schließlich zu den zentralen Erkenntnissen: dass FOXP3 in allen natürlichen CD25⁺ Zellen exprimiert wird und nach Einbringen in naive T-Zellen veranlasst, dass diese zu Tregs konvertieren. Daraus ergeben sich heute ein Großteil der Forschungsansätze für den zukünftigen therapeutischen Einsatz regulatorischer T-Zellen – und möglicherweise in Zukunft ja auch weitere Nobelpreise.

Referenzen

S Sakaguchi, N Sakaguchi, M Asano, M Itoh, M Toda, 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, *The Journal of Immunology*, Volume 155, Issue 3, August 1995, Pages 1151–1164, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.3.1151> <https://academic.oup.com/jimmunol/article/155/3/1151/8068613>
Brunkow, M., Jeffery, E., Hjerrild, K. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 27, 68–73 (2001). <https://doi.org/10.1038/83784> https://www.nature.com/articles/ng0101_68
<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/regulatory-t-cells-tregs>
Balancing immunity with Tregs. *Nat Biotechnol* 44, 1–2 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41587-025-02990-5> <https://www.nature.com/articles/s41587-025-02990-5>
Sebe, A., Anliker, B., Rau, J. et al. Genetisch modifizierte regulatorische T-Zellen: Therapiekonzepte und ihr regulatorischer Rahmen. *Bundesgesundheitsbl* 63, 1403–1411 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03230-8> <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-020-03230-8>

Berry, C.T., Frazee, C.S., Herman, P.J. et al. Current advancements in cellular immunotherapy for autoimmune disease. *Semin Immunopathol* 47, 7 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01034-5>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-024-01034-5>

Norihisa Mikami et al, Generating functionally stable and antigen-specific Treg cells from effector T cells for cell therapy of inflammatory diseases. *Sci. Transl. Med.* 17, eadr6049 (2025). DOI:10.1126/scitranslmed.adr6049
<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adr6049>

Miho Mukai et al., Conversion of pathogenic T cells into functionally stabilized Treg cells for antigen-specific immunosuppression in pemphigus vulgaris. *Sci. Transl. Med.* 17, eadq9913 (2025). DOI:10.1126/scitranslmed.adq9913
<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adq9913>