

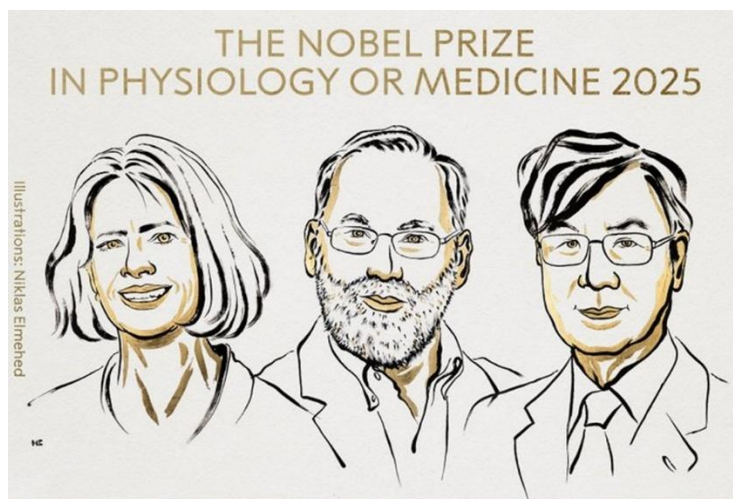
A perifériás immuntolerancia mechanizmusai: orvosi-élettani Nobel-díj 2025

Bácsi Attila

molekuláris biológus, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem

A 2025-ös orvosi-élettani Nobel-díjat az amerikai Mary E. Brunkow és Fred Ramsdell, valamint a japán Shimon Sakaguchi kapta (1. ábra) megosztva „a perifériás immunológiai tolerancia terén elért felfedezéseikért”.

Az eredményeik megértéséhez tekintsük át röviden az immunrendszer működésének alapjait. Az immunrendszer feladata a szervezet védelme a bekerülő kórokozók és mérgeanyagok, illetve a kialakuló daganatsejtek ellen. Ehhez az immunrendszer sejtjeinek fel kell ismerniük a kórokozókat vagy más, veszélyt jelentő struktúrákat, majd közömbösíteniük kell vagy elpusztítaniuk azokat. Ezt az összetett feladatot az immunrendszer két, jól elkülöníthető ága, a veleszületett és a szerzett (adaptív) immunitás látja el. A veleszületett immunitás a szervezet gyorsan működésbe lépő védekező rendszere, amely már születéstől jelen van: azonnal reagál, de kevésbé specifikus. Ezzel szemben az adaptív immunitás a születés után fokozatosan alakul ki; válasza az aktivációt követően lassabban indul be, viszont rendkívül specifikus, és pontosan ismeri fel az egyes struktúrákat (antigéneket). Emellett „emlékszik” is ezekre, így ha a nemkívánatos antigének ismét megjelennek a szervezetben, az immunválasz sokkal gyorsabban és hatékonyabban aktiválódik.



1. ábra. Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell és Shimon Sakaguchi

Az adaptív immunitás két fő sejtípusa a B- és a T-limfociták. A B-sejtek aktivációjukat követően ellenanyagokat (antitesteket) termelnek, amelyek felismerik az antigéneket, semlegesítik a vírusokat vagy a mérgeanyagokat, illetve fokozzák a veleszületett immunitás védekező mechanizmusainak hatékonyságát. A T-sejtek többféle feladatot látnak el, ezért a kutatók a különböző T-sejt alcsoportokat a sejtek felszínén található fehérjék alapján különböztetik meg. A segítő (helper) T-sejtek például a CD4 nevű fehérje alapján azonosíthatók; ezek a CD4⁺ sejtek irányítják és felerősítik az immunválaszokat. A CD8 fehérjét kifejező (CD8⁺) ölő (citotoxikus) T-sejtek közvetlenül elpusztítják a fertőzött vagy daganatos sejteket.

Felmerül a kérdés, hogy milyen mechanizmus teszi lehetővé a T-sejtek számára a rendkívül nagyszámú, potenciálisan veszélyes struktúra felismerését. A hatékony védekezés egyik alapfeltétele, hogy a szervezetben folyamatosan nagy számban, mintegy 10^{11} – 10^{12} (100 milliárd–1 billió) T-limfocita van jelen. Minden T-sejt felszínén speciális fehérjék, úgynevezett T-sejt receptorok találhatóak. Ezek segítségével a T-sejtek „letapogatják” a többi sejtet, hogy felismerjék, az adott sejt vagy maga a szervezet támadás alatt áll-e. A T-sejt receptorok különlegessége, hogy mind eltérő szerkezetűek, vagyis különböző antigéneket ismernek fel nagy specificitással. Ilyen hatalmas számú egyedi T-sejt receptor létrehozásához természetesen nem elegendő az emberi genomban található mintegy 20 000–21 000 strukturális gén. Ma már ismert, hogy a csecsemőmirigyben (tímuszban) fejlődő T-sejtek receptorainak antigénköti régiói rövid DNS-szakaszok (génszegmensek) antigéntől független, véletlenszerű kombinációjával, azaz szomatikus rekombinációval jönnek létre. A folyamat során nemcsak a génszegmensek kombinálódnak, hanem a kapcsolódási pontokon új, a genetikai állományban eredetileg nem kódolt DNS-szekvenciák is beépülnek, ami tovább növeli a keletkező receptorok diverzitását. A különböző specificitású receptorokkal rendelkező T-sejtek hatalmas repertoárja biztosítja, hogy mindig legyenek olyan sejtek, amelyek képesek felismerni egy behatoló kórokozó vagy egy kialakuló daganat jellegzetes antigénjeit. Ugyanakkor a szervezet elkerülhetetlenül olyan T-sejteket is létrehoz, amelyek receptorai a saját szöveteink egyes komponenseit antigénként ismerik fel, vagyis autoreaktívak. Mi teszi tehát lehetővé, hogy a T-sejtek a kórokozókra és daganatsejtekre reagáljanak, miközben a saját, egészséges sejtjeinket tolerálják, és ne támadják meg azokat?

Az 1980-as években a kutatók már tudták, hogy amikor a T-sejtek a tímuszban érnek, ellenőrzési folyamaton (szelekción) mennek keresztül, amely során azok a T-sejtek, amelyek a szervezet saját antigénjeit ismerik fel, eltávolításra kerülnek. Ezt a szelekciós mechanizmust központi (centrális) toleranciának nevezzük. Emellett egyes kutatók feltételezték egy úgynevezett szuppresszor T-sejt populáció létezését is, amely képes csökkenteni az immunválaszok erősségét. Úgy

vélték, hogy ezek a sejtek elnyomják azoknak a T-sejteknek a működését, amelyek „átcsúsztak” a tímuszban zajló szelekción. A szuppresszor T-sejteket azonban nem sikerült megbízható módon azonosítani, és a szuppresszió molekuláris mechanizmusai sem voltak egyértelműek. Ráadásul a klinikai immunológia sem szolgáltatott meggyőző bizonyítékot arra, hogy a szuppresszor T-sejtek működési zavara önmagában bármely immunológiai betegség elsődleges oka lenne. Mindezek következtében a kutatók ezt a hipotézist végül elvetették, és a kutatási terület egy időre háttérbe szorult.

Sakaguchi felismerése: az immunrendszernek szüksége van „békefenntartóra”

A szuppresszor T-sejtek kutatásával párhuzamosan azonban egy másik irányvonal is kibontakozott az immunológiában, amely azt vizsgálta, miként alakulhat ki autoimmun betegség a sajáttal szembeni tolerancia megszűnésének következtében, illetve hogyan előzhető meg ez a folyamat. E kísérletek során újszülött rágcsálók tímuszát a születést követően különböző időpontokban sebészi úton eltávolították, majd vizsgálták ennek hatását az autoimmun folyamatok kialakulására. Az eredmények szerint, ha a műtétet három nappal a születés után végezték el, az immunrendszer túlműködésbe kezdett, és az állatokban különböző autoimmun betegségek alakultak ki (Nishizuka Y. és Sakakura, T., 1969). A jelenség jobb megértése érdekében az 1980-as évek elején Shimon Sakaguchi és munkatársai genetikailag azonos egerekből származó, már érett T-sejteket izoláltak, majd ezeket tímusz nélküli egerekbe oltották. Meglepő módon azt tapasztalták, hogy bizonyos T-sejtek képesek megvédeni az állatokat az autoimmun betegségek kialakulásától. Különösen a CD4⁺ T-sejtek bizonyultak hatékonyak ebben a védelemben (Sakaguchi S., 1982a). Normál körülmények között ezek a sejtek az immunválasz aktiválásában vesznek részt, azonban Sakaguchi kísérleteiben éppen ellenkező hatás volt megfigyelhető: az immunválasz gátlódott. Ezek az eredmények arra utaltak, hogy a normál tímusz folyamatosan termel egy, az autoimmunitást gátló CD4⁺ T-sejt-populációt. Az egerekben a születés utáni korai időszakban végzett tímuszeltávolítás megszünteti ennek a fejlődésileg meghatározott, gátló funkciójú CD4⁺ T-sejt-populációnak a forrását. Ennek következtében a már jelen lévő autoreaktív CD4⁺ T-sejtek spontán aktiválódhatnak, ami autoimmun betegségek kialakulásához vezet. Világossá vált, hogy kezeletlen, normál egerekben kétféle CD4⁺ T-sejt-populáció létezik egymás mellett: az egyik potenciálisan autoimmun reakciók kiváltására képes, míg a másik domináns módon elnyomja ezeket a kóros immunválaszokat (Sakaguchi S., 1982b).

A következő kulcskérdés az volt, hogy miként különíthető el egymástól ez a két, funkcionálisan eltérő CD4⁺ T-sejt-populáció. A válasz megtalálása több mint egy évtizedet vett igénybe. Egy 1995-ben publikált tanulmány kimutatta,

hogyan az immunválaszt „lecsendesítő” T-sejtek nemcsak CD4-et, hanem egy másik felszíni fehérjét, a CD25-öt is kifejezik (Sakaguchi S., 1995). A CD4 és CD25 fehérjéket egyaránt kifejező, szuppresszív hatású T-sejteket regulatórikus T-sejteknek, röviden Treg sejteknek nevezték el. Sok kutató azonban kezdetben szkeptikus volt a sejtek létezését illetően, és további bizonyítékokat tartott szükségesnek Shimon Sakaguchi felfedezésének elfogadásához. A döntő, megerősítő megfigyelések végül Mary E. Brunkow és Fred Ramsdell munkájából származtak.

A véletlen szerepe a felfedezésekben

A 2025-ös orvosi Nobel-díj odaítéléséhez vezető másik út az Egyesült Államok egyik laboratóriumában megfigyelt, beteges hím egerekkel kezdődött az 1940-es években. Ebben a laboratóriumban, amely Oak Ridge városában működött, a kutatók a sugárzás élő szervezetre gyakorolt hatásait vizsgálták. A kutatások a Manhattan Project részét képezték, így közvetve az atombomba kifejlesztéséhez kapcsolódtak. Az az egértörzs, amely később kulcsszerepet játszott a Nobel-díj történetében, tulajdonképpen egy evolúciós véletlen eredményeként jött létre (Fernholm A., 2025). A kísérletekbe bevont egerek egy csoportjában néhány hím egyed váratlanul pikkelyes, hámló bőrrel, valamint kifejezetten megnagyobbodott léppel és nyirokcsomókkal született, és mindössze néhány hétig élt. Az egértörzs – amely a *scurfy* nevet kapta – hamar felkeltette a kutatók érdeklődését. Bár a molekuláris genetika még gyerekcipőben járt, már akkor felismerték, hogy a betegséget okozó mutáció az egerek X-kromoszómáján helyezkedik el. Ennek megfelelően a hím egerek fele betegedett meg, míg a nőtények – két X-kromoszómájuk révén – általában tünetmentes hordozók maradtak, mivel az egyik kromoszóma az ép allélt tartalmazta. Így a nőtény egerek továbbörökítették a *scurfy* mutációt a következő generációkba. Ez volt az első olyan mutáció, amelyről kimutatták, hogy X-kromoszómához kötötten öröklődik egérben. Az 1990-es években – amikor a molekuláris genetikai módszerek jelentősen fejlődtek – a kutatók elkezdték feltárni, mi áll a *scurfy* hím egerek súlyos megbetegedésének hátterében. Kiderült, hogy a különböző szerveket T-sejtek támadják meg. Mindez arra utalt, hogy a *scurfy* mutáció valamilyen módon az autoreaktív T-sejtek kóros aktivációjához vezet.

Brunkow és Ramsdell azonosítják egerekben a *scurfy* fenotípus és egy súlyos humán betegség okát

Két kutató, akiket különösen érdekelt a *scurfy* mutáció, Mary E. Brunkow és Fred Ramsdell, egy biotechnológiai vállalatnál, a Celltech Chiroscience cégnél dolgoztak az Egyesült Államokban, Bothell városában. A vállalat autoimmun betegségek kezelésére fejlesztett gyógyszereket. Brunkow és Ramsdell felismerték, ha sikerül

feltárniuk a *scurfy* egerek betegségének molekuláris hátterét, döntő betekintést nyerhetnek az autoimmun betegségek kialakulásába (Fernholm A., 2025). Ezért elhatározták, hogy azonosítják a *scurfy* fenotípusért felelős mutáns gént. Ma már a modern technológiák segítségével egy egér teljes genomja gyorsan feltérképezhető, és egy mutáció akár néhány nap alatt is azonosítható. Az 1990-es években azonban ez lényegesen bonyolultabb feladat volt. Az egér X-kromoszómáját alkotó DNS-lánc körülbelül 170 millió bázispárból áll, így egyetlen mutáció megtalálása ebben az óriási genetikai állományban nagyon sok időt, kitaratást és a korszak molekuláris biológiai módszereinek kreatív alkalmazását igényelte. Évek kitarató munkája után végül sikerült azonosítaniuk a *scurfy* mutációt. A hibás gén korábban ismeretlen volt, de számos hasonlóságot mutatott az úgynevezett forkhead box (FOX) géncsalád tagjaival, ezért az új gént *Foxp3*-nak nevezték el (Brunkow M. E., 2001). A FOX családba tartozó gének transzkripciós faktorokat kódolnak, amelyek más gének aktivitását szabályozzák, és ezáltal alapvetően befolyásolják a sejtek fejlődését és működését. A felfedezés szorosan kapcsolódott egy már korábban leírt humán betegséghez. 1982-ben egy amerikai kutatócsoport azonosított egy X-kromoszómához kötötten öröklődő, súlyos autoimmun kórképet (Powell B. R., 1982), amelyet néhány évvel később a legjellemzőbb tünetek alapján IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) szindrómának nevezték el (Park J. H., 2020). A betegség az immunrendszer kóros túlműködésének következménye, amely súlyos bélgyulladásához és a hormonrendszer működésének jelentős zavaraihoz vezet. IPEX szindróma esetén a prognózis kedvezőtlen: kezelés nélkül a legtöbb érintett fiúgyermek már az első életévben meghal. Munkájuk során Brunkow és Ramsdell már feltételezték, hogy az IPEX az emberi megfelelője lehet a *scurfy* egerek betegségének. Ennek igazolására a világ különböző pontjairól, gyermekgyógyászok együttműködésével mintákat gyűjtöttek IPEX-ben szenvedő fiúktól. A minták genetikai elemzése során kimutatták a *Foxp3* gén mutációit. 2001-ben, a *Nature Genetics* folyóiratban megjelent tanulmányokban Brunkow, Ramsdell és munkatársaik bemutatták, hogy a *Foxp3* gén mutációi felelősek mind az IPEX nevű humán betegségért, mind a *scurfy* egerek súlyos fenotípusáért (Brunkow M. E., 2001; Wildin R. S., 2001; Bennett C. L., 2001).

Minden út a Treg sejtekhez vezet?

A két, eltérő úton induló kutatási irány 2003-ban ért össze, amikor a Fred Ramsdell-, a Shimon Sakaguchi-, valamint az Alexander Y. Rudensky vezette kutatócsoportok egymást követő hónapokban közölték eredményeiket. Ramsdell és munkatársai kimutatták, hogy a *scurfy* egerek súlyos immunológiai eltérései azért alakulnak ki, mert a hibás *Foxp3* gén a Treg sejtek működésének zavarához vezet (Khattri R., 2003). A Sakaguchi-csoport igazolta, hogy a *Foxp3* gén mesterséges

bejuttatása a CD4⁺ konvencionális T-sejtekbe regulatórikus fenotípus kialakulását eredményezi (Hori S., 2003). Rudensky és munkacsoportja igazolta, hogy nemcsak a Treg sejtek működése, hanem fejlődése is FOXP3-függő folyamat (Fontenot J. D., 2003). A FOXP3 mint a Treg sejtek molekuláris azonosítójának felfedezése forradalmasította a területet, és jelentős előrelépésekhez vezetett a Treg sejtek biológiájának megértésében.

A regulatórikus T-sejtek típusai

A Treg sejteknek a mai ismereteink szerint két fő típusa különíthető el. Az egyik csoportba a tímuszban kialakuló Treg sejtek (tTreg) tartoznak, amelyek elsősorban a szisztémás és szövet-specifikus autoimmunitás gátlásában játszanak szerepet (Jordan M. S., 2001; Apostolou I., 2002). A másik csoportot a periférián, elsősorban a másodlagos nyirokszervekben differenciálódó Treg sejtek (pTreg) alkotják, amelyek az adaptív immunválaszok lecsengési fázisában jelennek meg, és fő funkciójuk a gyulladásos reakciók szabályozása (Apostolou I. és von Boehmer H., 2004; Curotto de Lafaille M. A., 2008). A pTreg sejtek kulcsszerepet töltenek be a környezettel szembeni tolerancia fenntartásában a szervezet határfelületein is, elősegítve a nem patogén mikroorganizmusokkal való békés együttélést (Haribhai D., 2011). A daganatok mikrokörnyezetébe vándorló Treg sejtek jelentős hatással vannak a betegség prognózisára és az immunterápiára adott válaszra, elsősorban a hatékony tumor-ellenes immunválaszok gátlása és a T-sejt-diszfunkció elősegítése révén (Tay C., 2023).

A felfedezések klinikai jelentősége

Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell és Shimon Sakaguchi úttörő felfedezései nemcsak hozzájárultak annak megértéséhez, miként marad fenn a saját szövetekkel szembeni immunológiai tolerancia a periférián, hanem jelentős klinikai alkalmazással is bírnak. A Treg sejtek stabil és erőteljes immunválaszt elnyomó hatással rendelkeznek. Szaporodóképességük kihasználásával az antigénspecifikus Treg sejtek alkalmasak lehetnek a saját szövetekkel szembeni tolerancia megerősítésére vagy helyreállítására autoimmun betegségekben. Ezen kívül alkalmasak a nem-saját antigénekkal szembeni tolerancia indukálására szervtranszplantációt követően, súlyos allergiában és gyulladásos bélbetegségekben. Ezzel ellentétes megközelítésként a Treg sejtek számának vagy funkciójának szelektív csökkentése – az effektor T-sejtek mennyiségének megőrzése vagy fokozása mellett – ígéretes stratégiát jelenthet a daganatellenes immunitás kiváltására és erősítésére daganatos betegekben, valamint a kórokozókkal szembeni immunválasz fokozására krónikus fertőzések esetén. A Treg sejtek működésével kapcsolatos számos kérdés ugyanakkor továbbra is megválaszolatlan, és a következő évek klinikai vizsgálati

fogják eldönteni, hogy a Treg-sejteken alapuló terápiás megközelítések sokfélesége – beleértve a Treg-sejt-terápiát, a Treg-sejt-engineeringet, a Treg-indukáló vakcinákat, a CAR-Treg sejteket és egyéb stratégiákat – valóban beteljesíti-e a hozzájuk fűzött reményeket a különböző betegségek kezelésében.

Irodalom

- APOSTOLOU, I., SARUKHAN, A., KLEIN, L. & VON BOEHMER, H. 2002. Origin of regulatory T cells with known specificity for antigen. *Nat Immunol*, 3, 756-63.
- APOSTOLOU, I. & VON BOEHMER, H. 2004. In vivo instruction of suppressor commitment in naive T cells. *J Exp Med*, 199, 1401-8.
- BENNETT, C. L., CHRISTIE, J., RAMSDELL, F., BRUNKOW, M. E., FERGUSON, P. J., WHITESELL, L., KELLY, T. E., SAULSBURY, F. T., CHANCE, P. F. & OCHS, H. D. 2001. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*, 27, 20-1.
- BENOIST, C., VIGNALI, D. A. A., FLAVELL, R. A. & MATHIS, D. 2025. The history and promise of Treg cells. *Immunity*, 58, 2934-2939.
- BRUNKOW, M. E., JEFFERY, E. W., HJERRILD, K. A., PAEPER, B., CLARK, L. B., YASAYKO, S. A., WILKINSON, J. E., GALAS, D., ZIEGLER, S. F. & RAMSDELL, F. 2001. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*, 27, 68-73.
- CUROTTO DE LAFAILLE, M. A., KUTCHUKHIDZE, N., SHEN, S., DING, Y., YEE, H. & LAFAILLE, J. J. 2008. Adaptive Foxp3+ regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity*, 29, 114-26.
- FERNHOLM, A. & BARNES C.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/popular-information/>
- FONTENOT, J. D., GAVIN, M. A. & RUDENSKY, A. Y. 2003. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 4, 330-6.
- HARIBHAI, D., WILLIAMS, J. B., JIA, S., NICKERSON, D., SCHMITT, E. G., EDWARDS, B., ZIEGELBAUER, J., YASSAI, M., LI, S. H., RELLAND, L. M., WISE, P. M., CHEN, A., ZHENG, Y. Q., SIMPSON, P. M., GORSKI, J., SALZMAN, N. H., HESSNER, M. J., CHATILA, T. A. & WILLIAMS, C. B. 2011. A requisite role for induced regulatory T cells in tolerance based on expanding antigen receptor diversity. *Immunity*, 35, 109-22.
- HORI, S., NOMURA, T. & SAKAGUCHI, S. 2003. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 299, 1057-61.
- JANSSENS, I. & COOLS, N. 2020. Regulating the regulators: Is introduction of an antigen-specific approach in regulatory T cells the next step to treat autoimmunity? *Cell Immunol*, 358, 104236.
- JORDAN, M. S., BOESTEANU, A., REED, A. J., PETRONE, A. L., HOLENBECK, A. E., LERMAN, M. A., NAJI, A. & CATON, A. J. 2001. Thymic selection of

- CD4+CD25+ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide. *Nat Immunol*, 2, 301-6.
- KHATTRI, R., COX, T., YASAYKO, S. A. & RAMSDELL, F. 2003. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol*, 4, 337-42.
- MALCHOW, S., LEVENTHAL, D. S., NISHI, S., FISCHER, B. I., SHEN, L., PANER, G. P., AMIT, A. S., KANG, C., GEDDES, J. E., ALLISON, J. P., SOCCI, N. D. & SAVAGE, P. A. 2013. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science*, 339, 1219-24.
- NISHIZUKA, Y. & SAKAKURA, T. 1969. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science*, 166, 753-5.
- PARK, J. H., LEE, K. H., JEON, B., OCHS, H. D., LEE, J. S., GEE, H. Y., SEO, S., GEUM, D., PICCIRILLO, C. A., EISENHUT, M., VAN DER VLIET, H. J., LEE, J. M., KRONBICHLER, A., KO, Y. & SHIN, J. I. 2020. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*, 19, 102526.
- POWELL, B. R., BUIST, N. R. & STENZEL, P. 1982. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr*, 100, 731-7.
- SAKAGUCHI, S., SAKAGUCHI, N., ASANO, M., ITOH, M. & TODA, M. 1995. 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*, 155, 1151-64.
- SAKAGUCHI, S., TAKAHASHI, T. & NISHIZUKA, Y. 1982a. Study on cellular events in post-thymectomy autoimmune oophoritis in mice. II. Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J Exp Med*, 156, 1577-86.
- SAKAGUCHI, S., TAKAHASHI, T. & NISHIZUKA, Y. 1982b. Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis in mice. I. Requirement of Lyt-1 effector cells for oocytes damage after adoptive transfer. *J Exp Med*, 156, 1565-76.
- SOMERSET, D. A., ZHENG, Y., KILBY, M. D., SANSOM, D. M. & DRAYSON, M. T. 2004. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 112, 38-43.
- TAY, C., TANAKA, A. & SAKAGUCHI, S. 2023. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell*, 41, 450-465.
- WILDIN, R. S., RAMSDELL, F., PEAKE, J., FARAVELLI, F., CASANOVA, J. L., BUIST, N., LEVY-LAHAD, E., MAZZELLA, M., GOULET, O., PERRONI, L., BRICARELLI, F. D., BYRNE, G., MCEUEN, M., PROLL, S., APPLEBY, M. & BRUNKOW, M. E. 2001. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*, 27, 18-20.