

ORDEZKO TRATAMENDUEZ GAIN, TXERTOIA LORTZEKO
LANEAN ARI DIRA LEIOAKO BIOFISIKA UNITATEAN

Sendagaietatik txertorako bidean

ANA GALARRAGA AIESTARAN
Elhuyar Zientziaren Komunikazioa



Hiesaren aurkako botiketan aurrerapauso handiak izan diren arren, ikertzaileek oraindik ez dute infekzioa galarazteko txertoa lortu. ARG.: ARTXIBOKOA.

“Txertoaren arrakastarik ezaren adibiderik ezagunena gaur zorigaitzoko ospea duen hiesaren agente birikoaren aurkako txertoarena dugu”; esaldi hori irakur dezakegu 1996ko urtarrileko *Elhuyar* aldizkariaren “Birusaren estrategiak zelulak inbaditzeko” izeneko artikuluan. Jose Luis Nieva ikertzailea da egilea, eta, besteak beste, azaldu zuen beharrezkoa zela zelula-mintzaren egitura ezagutzea, horretan oinarrituta birusari zelulara sartzea eragozteko.

Ia hamabost urte geroago, ez Nievaren esaldiak, ez azalpenak ez dute gaurkotasunik galdu. Are gehiago: Nievak berak hiesaren birusaren infekzio-mekanismoa ikertzen jarraitzen du, haren aurkako estrategiak sortzeko asmoz.

Leioako Biofisika Unitatean egiten du lan hori, bertako ikertzaileekin eta nazioarteko beste talde batzuekin elkarlanean. Gaur egun hiesaren ohiko tratamenduan erabiltzen diren antirretrobiralak baino konposatu eraginkorragoak diseinatzea da haien helburuetako bat. Izan ere, Nievaren esanean, egungo antirretrobiralekin dosi altuak erabili behar izaten dira, “ituak intrazelularak direlako”. Beraz, antirretrobiral horiek zelularen mintza zeharkatu behar dute, eta horrek dosiak altuak izatea ekartzen du. “Hori saihesteko, zelulaz kanpoko ituak bilatzen dira orain. Horretan ari gara gu; birusa izan dadila itua”, zehaztu du Nievak.

Hala, GIBak kanpoan dituen arantza-proteinen eta infektatzen duen zelularen mintzaren artean dagoen elkarrekintza ikertzen ari dira.

Jose Luis Nieva

Biofisika Unitateko ikertzailea da Nieva. Unitate hori, berriz, EHUren eta CSICen arteko zentro mistoa da, eta, hastapenetatik, hiesaren ikerketa izan da haren ardatzetako bat. ARG.: ANA GALARRAGA.

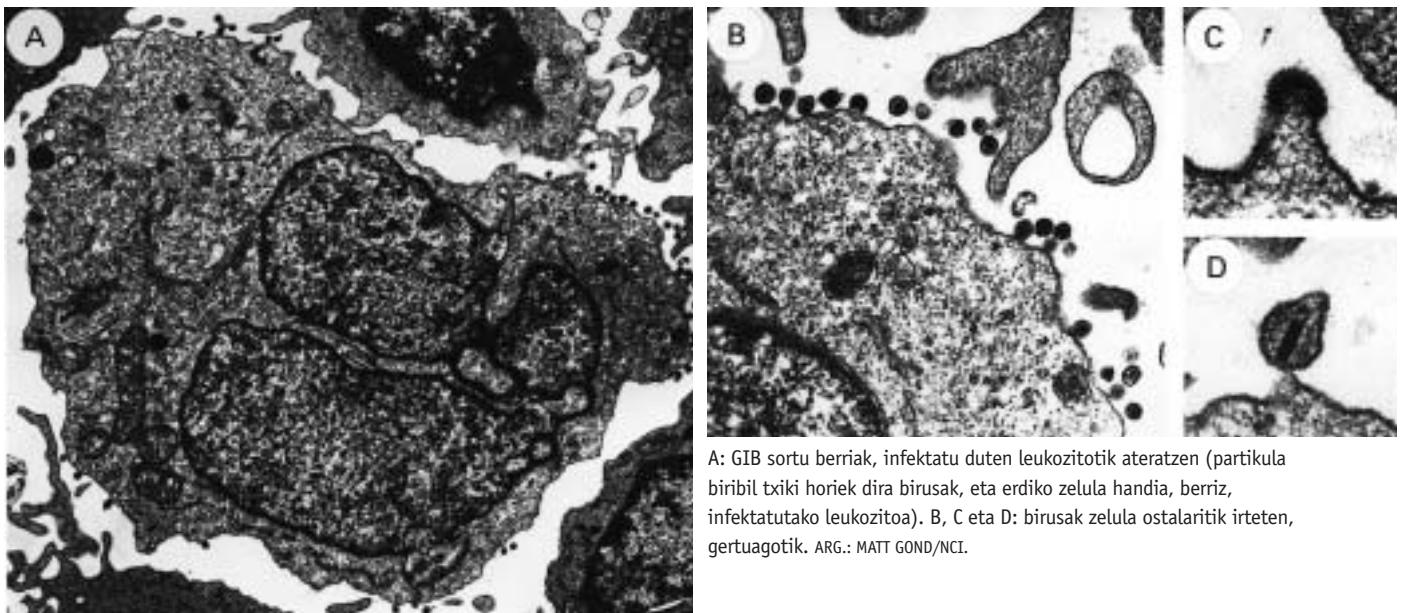


Arantza-proteinak dira GIBak zelulara sartzeko erabiltzen dituen giltzak, eta sarraila jakinetan sartu behar ditu. Horregatik infektatzen ditu zelula-mota batzuk eta ez besteak. Nievak azaldu du zehatz-mehatz zer zelula-motatan eta zelularen zer lekutan gertatzen den elkarrekintza: “Hiesaren birusa linfozitoetan espezializata dago; markatzaile batzuk dituztelako aukeratzeko dituzte zelula horiek. Markatzaileetako bat CD4 hartzailea da, eta beste bi CCR5 eta CXCR4 dira”.

Markatzaile horiek dira, beraz, sarrailak; haien eta giltzen —hau da, arantza-proteinen— arteko elkarrekintza oztopatuz gero, birusa ezin da zelulara sartu. Hain zuzen ere, badira hiesarekiko berezko immunitatea duten pertsona batzuk. Pertsona horiek mutazio bat dute CCR5ean: sarraila mutatua dutenez, GIBak ezin du linfozitoetara sartu. Ikertzaileek antzeko zer-bait lortu nahi dute.

➔ *Erabiltzen direnak baino konposatu eraginkorragoak diseinatzea da haien helburuetako bat.*

Ez da erraza, baina. Hasteko, sarraila guztiak ez dira berdinak. Nievak adierazi duenez, “ezin da itu bat erabili, ez bada erredundantea. Hau da, ezin duzu zelularen elementu bat inhibitu, ez badu ordezko bat; bestela, zelula hil egiten da”. Horregatik ezin da erabili CD4 hartzailea, ez baitu ordezkorik. Aldiz, CCR5ak badu, hura mutatu duten pertsonak erakusten duten bezala. Eta gauza bera gertatzen da CXCR4 markatzailearekin ere. “Horrenbestez, bi horien kontra gara daitezke inhibitziaileak; hala arantza-proteinak ezingo du elkarrekintzarik izan hartzailearekin, eta GIBa ezingo da linfozitora sartu”. Izatez, dagoeneko badago botika bat, maraviroc, CCR5a blokeatzen duena, baina ez du kasu guztietan funtzionatzen.



A: GIB sortu berriak, infektatu duten leukozitotik ateratzen (partikula biribil txiki horiek dira birusak, eta erdiko zelula handia, berriz, infektatutako leukozitoa). B, C eta D: birusak zelula ostalaritik irteten, gertuagotik. ARG.: MATT GOND/NCI.

Txertoa lortzeko bidean, helmugara iristeko zenbat falta den jakin gabe

1983ko maiatzaren 20an, Pasteur Institutuko ikertzaileek lan garrantzitsu bat argitaratu zuten *Science* zientzia-aldizkarian. Hain zuzen, hiesa eragiten zuen birusa identifikatu zutela eman zuten jakitera artikulu hartan. Hilabete batzuk geroago, hiesaren txertoa bi urteren buuruan proba-fasean izango zela iragarri zuen Margaret Heckelerrek, Estatu Batuetako osasun-zerbitzuen orduko arduradunak.

Ordutik, 26 urte igaro dira, eta garbi dago Heckelerrek ez zuela asmatu. Denbora-tarte horretan, ikertzaileek ez dute amore eman, eta txertoa lortzeko ikerketek ez dute etenik izan, baina begi-bistakoa da hasieran uste zutena baino askoz ere zailagoa izaten ari dela.

Izan ere, txerto klasikoaren erudia ez da baliagarria GIBaren kasuan, hainbat arrazoiengatik. Esaterako, txerto gehienak hildako edo ahuldutako mikroorganismoekin egiten dira; baina hildako GIBak ez du immunologia-erantzunik eragiten, eta ahuldutako erretrovirusak erabiltzea arriskutsua izango litzateke. Gainera, ohiko txertoak arnas aparatuko mukosaren bidez transmititzen diren gaixotasunetatik babesten dute; hiesaren kasuan, berriz, infekzio gehienak mukosa genitalaren bidez gertatzen dira.

Horrez gain, GIBak berak txertoa lortzea asko zailtzen duten ezaugarriak ditu. Nabarmenetako bat mutatzeko eta konbinatzeko duen gaitasuna da. Ezagutzen diren beste birusa patogenoak baino askoz ere aldakorragoa da, eta, horren ondorioz, birusaren aldaera genetiko asko daude barreiatuta mundu osoan. Iker-

tzailen esanean, infektatutako pertsona bakar baten gorputzean GIB mota gehiago daude gripe-izurri batean mundu osoan sortzen diren gripe-birus motak baino.

Hori guztia dela eta, txertoen saiakerak huts egin dute, nahiz eta estrategia desberdinak erabili dituzten batzuek eta besteek. Gehienetan, erabateko porrotak izan dira; adibidez, Merck farmazia-konpainia ospetsuarena. V520 izena zuen txertoak, eta Merckek hamar urte baino gehiago zeramatzan hura garatzen; batzuk eta besteak probatzen ari ziren hogeita hamar bat txertotatik, huraxe zen aurreratuenak.

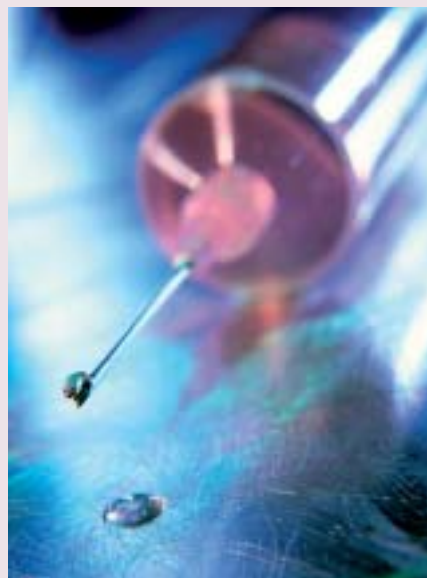
GIBaren hiru gene sintetiko zituen txertoak, eta, ikertzaileek uste zuten, pertsona bat txertatu ondoren hiesaren birusarekin infektatuz gero, haren immunologia-sistemak birusaren geneak ezagutuko zituela eta infekzioari aurre egiteko antigorputzak sortuko zituela. Horrela, hiesetik babestuta geratuko litzateke pertsona, txertoari esker.

Alabaina, 2007an, probak bertan behera utzi behar izan zituzten. Izan ere, saio klinikoaren bigarren fasean frogatu zuten infektatutako pertsonetan ez zuela infekzioa galarazten, ezta birus-kopurua gutxitzen ere.


Berri onak ere badira, ordea. Iaz, hiesa kutsatzeko arriskua % 31 gutxitzen duen txerto bat aurkeztu zuten Estatu Batuetako eta Thailandiako ikertzaileek. % 100eko babesemaetik urruti dago, baina, kasu batzuetan behintzat, infekzioa galaraztea posible dela frogatu

dute. Halako zerbait lortzen den lehenengo aldia da. RV144 izena du txertoak, eta, Merckek garatu zuenaren antzera, GIBaren hiru gene daramatza.

Ikertzaileek oraindik ez dakite zenbat falta den helmugara iristeko, baina lanean jarraitzen dute, bai txertoen garapenean, baita infekzio-eta immunitate-mekanismoaren oinarritzko ikerketan ere. Noizbait helmugara iristeko itxaropenarekin.



ARG.: ARTXIBOKOA

 *Oraindik lan asko egin behar dute, eta, lehen-lehenik, ikerketa finantzatuko duen norbait behar dute.*

KORAZAK ETA ANTIGORPUTZAK

Sarrera galarazteko beste bide bat zelulari “koraza bat janztea” da. Biofisika Unitatean garatu dute estrategia hori, eta zelularen mintza eraldatzean datza. Izan ere, GIBa mintzaren eremu jakin batetik sartzen da, esfingolipidoen eremutik. Ikertzaileek esfingolipidoetan lotura bikoitza sartzen duen entzima inhibititu dute. Horren ondorioz, mintza zurrundu egiten da, eta GIBaren mintza eta zelularena ezin dira fusionatu. Hau da, birusak ezin du koraza zeharkatu.

Edonola ere, terapian aplikatzerako “luze” joko duela ohartarazi du Felix Goñik, Biofisika Uni-

tatearen zuzendariak eta ikerketa horren buruarak: “Hori lortzeko, oraindik lan asko egin behar da, eta, lehen-lehenik, ikerketa finantzatuko duen norbait behar dugu”.

Bitartean, beste estrategia batzuk lantzen ari dira ikertzaileak. Nievak arantza-proteinetan du jarria arreta. “Arantza-proteinak beharrezkoak dira birusarentzat, zelulari lotzeko”, dio Nievak. “Horiekin txertatzen da zelulan, fusioa gertatzen da, eta poro bat zabaltzen du. Gure lanaren helburua da hau ulertzea, batez ere txertaketa eta fusioa”.

“Hemen bi aukera ditugu: itu bezala erabili arantza-proteinak, edo txertoak egiteko erabili”, azaldu du Nievak. Izan ere, infektatutako pertsonaren immunitate-sistemak proteina horien aurkako antigorputzak sortzen ditu; horiek dira ezagutu eta arrotzat jotzen dituen egiturak. “Gu horretan ari gara, bietan. Batetik, molekula inhibitzaileak garatzen ari gara, GIBa ez dadin zelulan txertatu, eta, bestetik, arantza-proteina-

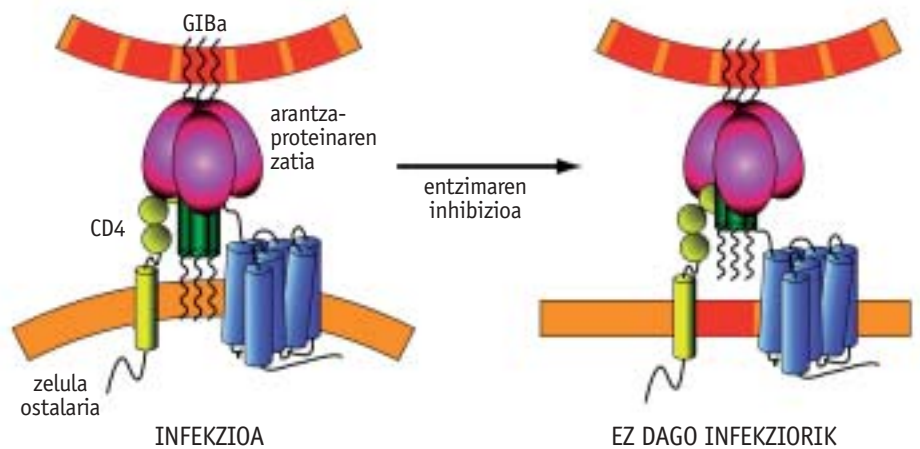
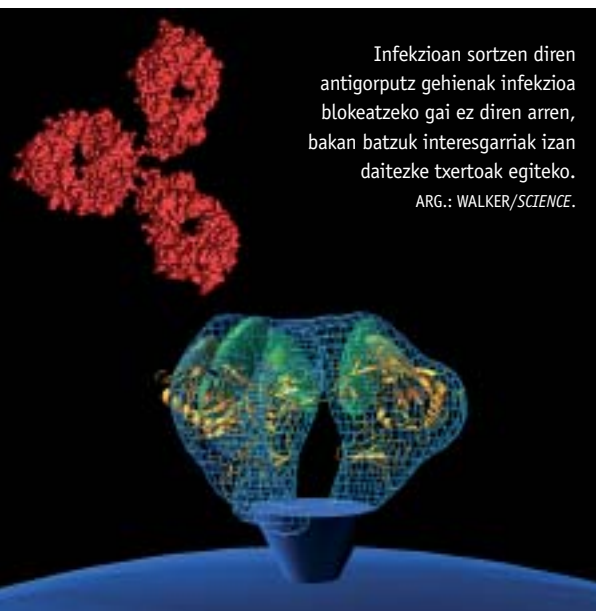
ren osagaia den gp41aren aurkako antigorputzak egiten ari gara”.

Nievak aitortu duenez, oinarrizko ikerketan ari dira. Lortu dute inhibitzaile bat garatzea, oraingoz, uretan funtzionatzen duena: “Garatu dugun molekula estekatzaile naturalaren lekua hartzen du, bai; baina mintzaren ingurunean funtzionatuko duen molekula bat behar dugu guk, ez uretan soilik”.

Merkatuan badago halako inhibitzaile bat, Virip izenekoa. “Haren moduko inhibitzaile bat garatzeko lanean ari gara”, nabarmendu du Nievak. Fusioan eragiten duten inhibitzaile batzuk ere badaudela gehitu du, eta baten adibidea eman du. Enfuvirtide izena du, eta kliniketan erabiltzen da, baina ez ohizko tratamenduetan, erreskate-terapietan baizik. Azaldu duenez, terapia horiek antiretroviralekiko multierresistentziak garatu dituzten pazienteetan erabiltzen dira. “Multierresistenteak diren birusak odoletik garbitzeko erabiltzen da enfuvirtide, ez baitute harekiko erresistentziarik. Baina guk ez dugu fase horretan ikertzen, birusaren txertaketa eragozten saiatzen gara”.

TXERTOA HELBURU

Azken helburua txertoa lortzea da. Halaxe onartu du Nievak, eta horretan ere ari dira ikertzen. Ez da erraza; infekzioan sortzen diren antigorputz asko deskribatu dira, baina ez dira infekzioa blokeatzeko gai. Bakan batzuk, ordea, interesgarriak dira ikertzaileentzat: 2F5 eta 4E10 aipatu ditu Nievak: “Batez ere, horiek; ez daude askoz gehiago. Biak ere antigorputz monoklonalak dira, gaixoen gorputzetan detektatu dira, eta zelula-mintzean arantza-proteinak txertatuta dauden eremuan eragiten dute”.



Ikertzaileen hipotesia da mintzean txertatuta dauden arantza-proteinaren guneak inhibitzen dituztela antigorputz horiek. Nievak adierazi duenez, “nahiko paradigma berria da, baina ikusi dugu naturan gertatzen dela”. Horrenbestez, horrekin txertoak egin daitezkeela nabarmendu du.

Txertoa egin daitekeela uste dute Biofisika Unitatean; hain zuzen, txertoaren zati bat garatzeko lanean ari dira.

Biofisika Unitateko ikertzaileek frogatu dute GIBak zelulara sartzeko erabiltzen duen eremua zurrundu egiten dela entzima jakin bat inhibituz gero. Eskuineko irudian, gorri adierazita dago zelula-mintzaren eremu hori. Zurruntzearen ondorioz, GIBaren eta zelularen mintza ezin dira fusionatu; hortaz, GIBak ezin du zelula infektatu. Horregatik esan dute ikertzaileek zelulari “koraza” jarri diotela.

ARG.: BIOFISIKA UNITATEA.

Hain zuzen ere, Biofisika Unitatean txertoaren zati bat garatzeko lanean ari dira. Antigorputzek ezagutzen dituzten arantza-proteinaren zatiak jartzen dituzte liposometan, eta liposoma horien txertoa jartzen diete untxiei, haien erantzun immunea ikusteko. “Guk ditugun peptidoliposoma immunogenoak beste batzuk garatzen ari diren DNA-txertoekin konbinatzeko egokiak izatea espero dugu”, azaldu du Nievak. “Baina oso konplikaturik da”, esan du jarraian.

Gainera, laborategian lortutako aurrerapenak oso gutxitan iristen dira klinikara. Han garatutako hexapeptido batzuen adibidea jarri du Nievak. gp41 arantza-proteinaren inhibitzaileak dira hexapeptido horiek; 2006an garatu zituzten, eta 2008an, patentatu. Oraindik klinikarako garatu gabe daude, ordea. Izan ere, oso konposatu gutxi gaintzen dute langa.

Nievak ederki daki hori: “Errealistak izan behar dugu. Patentatzen diren mila konposatutatik 30 iristen dira saio klinikoetara, hiruk gaintzen dituzte saio klinikoak eta horietariko bakar batek egiten du aurrera”.