

CAR immunoterapia: ate bat itxaropenera

Ana Galarraga Aiestaran · Elhuyar Zientzia

Azken urte hauetan, bide berriak sortu dira orain arte tratamendurik ez zuten minbiziei aurre egiteko. Horien artean, CAR immunoterapia nabarmentzen da, oso azkar egin duelako ikerketatik aplikaziorako bidea, eta emaitza ikusgarriak ematen ari delako. Izaskun Zeberio Etxetxiak Donostiako Unibertsitate Ospitalean erabiltzen du tratamendu hori, ondo egokitzen zaien pazienteekin, eta ez du zalantzarik: ate bat ireki die ohiko tratamenduek huts egiten dien kasuei.

Izaskun Zeberio Etxetxia onkohematologoak kartsu hitz egiten du bere lanari buruz. Nafarroako Ospitalean eta Memorial Sloan-Kettering Minbizi Zentroan (New York) ikertzen eta lanean aritu ondoren, 2014tik Donostiako Unibertsitate Ospitalean dabil. Linfoma Unitateko erreferentea da, eta, azaldu duenez, eguneko arreta ematen diete ingresatu beharrik ez duten pazienteei: "Ahal dela, saiatzen gara ez ingresatzen; pazientearentzat askoz ere atseginagoa eta samurragoa baita".

Tratamenduetan izaten ari den bilakaeraren lekuko zuzena da, eta bertatik bertara bizi du immunoterapiak ireki duen atea. Azaldu duenez, tratamendu klasikoak kimioterapia da: "Erraz ulertzeko, minbizizelulak behar baino gehiago ugaltzen diren eta hiltzen ez diren zelulak dira, eta kimioterapiak zelularen zikloa mozten du".

Immunoterapian fokua beste bat da: indarra minbizizelula suntsitzean jarri beharrenean, immunitate-sistema indartzean edo areagotzean jartzen da. "Hain zuzen, horri eman zioten [2018ko Medikuntzako Nobel saria](#)", gogoratu du Zeberio. "Ikerketa haiei esker, badakigu tumore-zelulak ezkutatu egiten direla, immunitate-sistemaren zaintza-siste-

mak ez ditzan detektatu eta suntsitu. Seinale bat bidaltzen dute, babes-eremu bat sortzeko, eta seinale horiek blokeatzen dituzten antigorputz monoklonalak garatu zituztenei eman zieten Nobel saria".

Gaur egun ere erabiltzen dira antigorputz monoklonalak, baina, horiez gain, indar handia hartu dute orain CAR zelulek: "Itxaropen handia piztu dute. Ebidentzietan oinarritutako itxaropena; ez gehiegizkoa", adierazi du.

Haren esanean, hogeitaz bako bako gehiago daramatzate CAR zelulekin ikertzen, eta entsegu kliniko ugari egin dira, batez ere AEBetan eta Txinan, eta dagoeneko iritsi dira klinikara: "Duela urtebetetik badago aukera terapia hori aplikatzeko osasun-sistema publikoan".

Kimera bat da muina

CAR akronimoak *chimeric antigen receptor* esan nahi du, hau da, antigeno-erzeptore kimerikoa. Hori egiteko, pazienteari immunitate-sistemaren zelula batzuk ateratzen zaizkio. "Normalean T zelulak izaten dira; horrenbestez, CAR-T terapia deitzen zaio. Baina egin daiteke beste zelula batzuekin, adibidez, NK zelulekin. Transfusioen eta Giza Ehunen Euskal



ARG.: Frantab/Shutterstock.

Autonomia Erkidegoko Zentroko Cristina Egizabal Argais oso ikerketa interesgarriak egiten ari da horiekin”, dio Zeberioiok.

“CAR akronimoak chimeric antigen receptor esan nahi du, hau da, antigeno-erzeptore kimerikoa”

Nolanahi ere, oraingoz aplikazio klinikora iritsi dena CAR-T zelulen terapia da. Hortaz, pazienteari T zelulak erazten zaizkio, eta, prozesu oso konplexu eta garesti baten bitartez, T zelula horri erzeptore berri bat sartzen zaio. Erzeptore horri esker, T zelulak askoz ere ahalmen handiagoa du minbizizelulen antigenoak detektatzeko eta suntsitzeko.

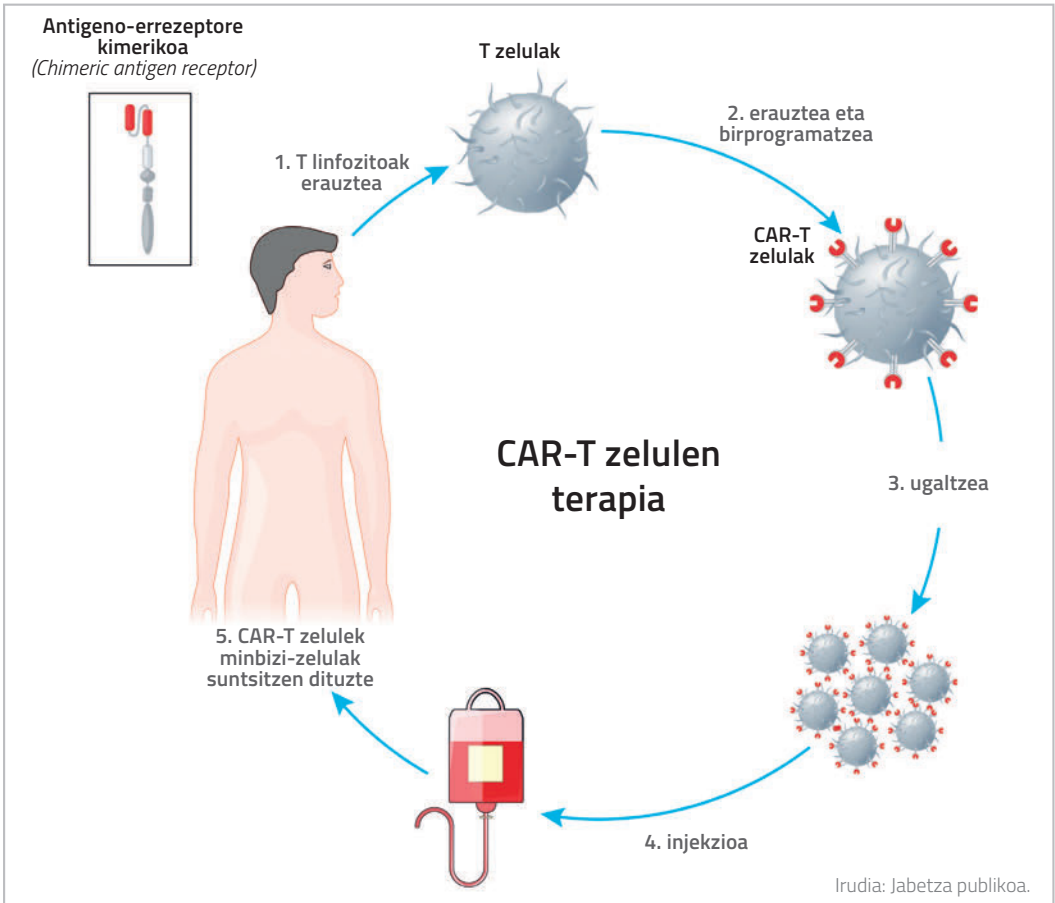
Eta hortik dator izena. Zeberioiok: “Kimera greziar mitologiako munstro bat da, ahuntz-, lehoi- eta

herensuge-zatiz osatua. Bada, erzeptore kimerikoan, B eta T linfozitoen nahasketa bat egiten da. B linfozitoaren zatiak antigenoa detektatzen du, eta T linfozitoarena zelulan barneratzen da, eta aktibatze eta ugaltze seinala ematen du”.

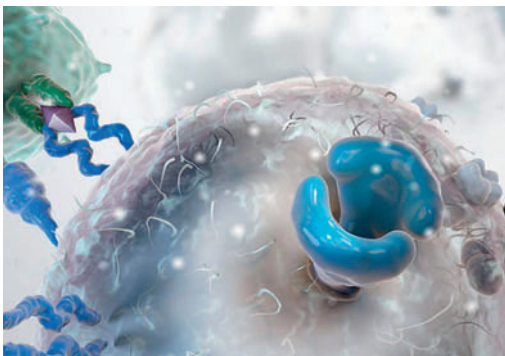
Teknologia hori hainbat antigenotarako diseina daiteke. Zeberioiok dioenez, hematologian antigeno bat nagusitzen da, CD19 antigenoa; horregatik, erabiltzen den CAR-T zelulak haren aurkakoak dira. “Horrenbestez, garapen handiena eta emaitza onenak CD19 antigenoa espresatzen den B lerroko minbizietan lortu dira. Bereziki, leuzemia akutu linfoblastikoan, alegia, umeek izaten duten leuzemian. Horrez gain, ez-Hodgkin B limfoma guztiak ere (guk tratatzen ditugun linfomen % 90) CD19 espresatzen dute”.

Ikerketatik klinikara

Entsegu klinikoen emaitzetan oinarrituta, 2017an AEBetako Elikagaien eta Sendagaien Agentziak, FDAk, CAR-T zelulen erabilera komertziala onartu



zuen, eta urtebete geroago onartu zuen Europako Sendagaien Agentziak, EMAk. Espainian, 2018ko azarotik dago aukera terapia erabiltzeko zentroetan.



Pazientearen T linfozitoei errezptore bat sartzen zaie, CAR-T zelulak sortzeko. ARG.: Val Altounian/Science Translational Medicine.

“Oso garrantzitsua da ondo aukeratzea benetan onura jasoko duten pazienteak”, ohartarazi du Zebereiok. “Egia da aurreikuspen oso handiak sortu dituela, paziente horiek ez baitute bestelako aukerarik, baina kontuan izan behar da ardura handia dela: ondo hautatu behar dira tratamendua onuragarria izango zaien pazienteak, prozedura oso zaila delako, oso garestia, eta albo-ondorio larriak izan ditzakeelako. Ez da paziente guztientzat, eta ardura handiz erabaki behar dugu nori eman”.

“Gainera, ez da ahaztu behar terapiak albo-ondorio nabarmenak dituela”. Izan ere, lehenik pazienteari T linfozitoak erazten zaizkio, eta AEBetara bidaltzen dira. Han, erretrovirus edo lentivirus batzuen bidez, errezptorea sartzen diete linfozitoei. Gero, laborategian ugaltzea egiten dituzte, eta bueltan bidaltzen dituzte. Bitartean, 5 aste igaro daitez-



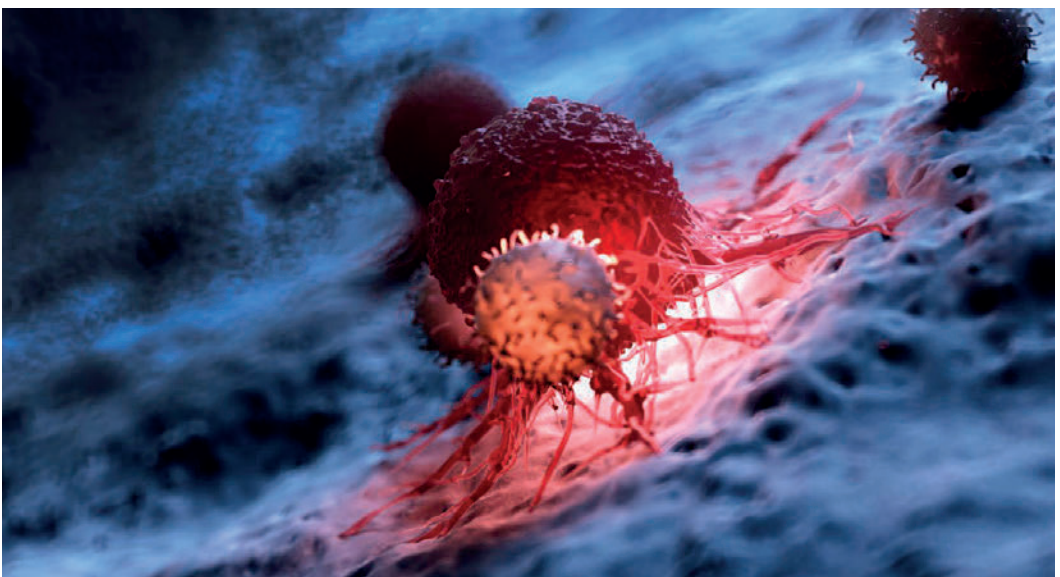
ke, eta, tarte horretan pazientea nola tratatu ere aztertu behar da. Zelulak iritsitakoan, pazienteari txertatzen zaizkio.

Pazienteak jasotzen dituenean, lehen bi asteetan toxikotasuna dagoela azaldu du Zeberio: “Hori dela eta, pazienteak egoera onean egon behar du. Kontuan izan behar da borroka bat pizten dela jaso dituen T linfozitoen eta pazientearen minbizi-zelulen eta beste zelula batzuen artean. Zitokinen ekaitza sortzen da, eta horrek shock-a eta arnas gutxiegitasuna eragin dezake. Orduan, zainketa berezietan artatu behar da pazienteak”.

Ez da harritzekoa, beraz, arduraz jokatu behar dutela azpimarratzea. “Ez da ahaztu behar oso kasu gutxirekin onartu zela terapia hau. Hain emaitza

onak ematen dituenek beste aukerarik ez duten pazienteekin, oso azkar egin du jauzia ikertzailleen entseguetatik ospitaleetako praktikara, baina segurtasuna eta eraginkortasuna zorrotz neurtu behar ditugu. Nolabait, 3. fase klinikoan egongo balira bezala da”. Azken finean, lehentasuna pazienteak sendatzea da, baina, aldi berean, ikasten eta hobetzen ari dira.

Zitokinen ekaitzaz gain, batzuetan neurotoxikotasuna ere sortzen dela zehaztu du. Oraindik ez dute oso ondo ulertzen mekanismoa, baina paziente batzuek neurotoxikotasuna pairatzen dute: hasi nahasmendu eta idazteko edo hitz egiteko zailtasunetik, koman sartu arterainokoa. Arrisku horiei aurre egiteko, beraz, argi dago pazienteak indartsu egon behar duela eraldatutako linfozitoak jasotzeko uanean.



Linfozito bat minbizi-zelula bati eraso egiten. ARG.: La Jolla Institutua.

“Medikuok onurak eta arriskuak neurtu behar ditugu, eta onura arriskua baino handiagoa bada bakarrik ezarriko dugu tratamendua. Ez da guztientzat”

Garbi dio Zeberioi: “Medikuok onurak eta arriskuak neurtu behar ditugu, eta bakarrik ezarriko dugu tratamendua onura arriskua baino handiagoa bada. Ez da guztientzako”.

Irizpide zorrotzak, plan xehea

Espanian, Terapia Aurreratuen Planak zehazten du zein irizpideren arabera ezarri CAR-T tratamendua. Hitzez hitz, hau da aipatutako planaren helburua: CAR sendagaien, eta, gaur egun, CAR-T-en erabilera antolatzea, modu planifikatuan, bidezkoan, seguruan eta eraginkorrean, osasun-sistema publikoan; baita haien ikerketa eta ekoizpena, osasun-sistema publikoaren eremu akademikoan, kalitate-, segurtasun- eta eraginkortasun-estandarrek bermatzen diren kondizioetan.

Zeberioi begi onez ikusten du plana. Haren esanean, oso garrantzitsua da kasuak zentralizatzea eta taldeak ondo prestatuta egotea. Esperientzia ere beharrezkoa da: “Ez da zure esperientzia. Medikuntzan ezinbestekoa da talde-lana, eta, terapia hauetan, beste inon baino gehiago. Pazienteek hematologia-zerbitzuan jasotzen dute tratamendua, baina zerbitzu ugariatuko profesionalen lana sartzen da tartean, eta denek izan behar dute formazioa: erizainek, intentsibistek, neurologoek, infekziosetakoek; immunoloek... Hau da, diziplinarteko talde bat behar da, ondo formatua”.

Horregatik, beharrezkoak dira irizpide zorrotzak. Haien arabera, Espanian zortzi zentro daude izendatuta CAR-T zelulen terapiak jartzeko; Europarekin alderatuta, populazioa aintzat hartuta, ez dira gutxi. Euskal Herrian ez dago bakar bat ere, baina, Zeberioioren ustez, hori ez da txartzat jo behar: “Gauzak

ondo egin behar dira. Euskal Autonomia Erkidegoan badago plan bat, eta erabakita dago, etorkizunean, Donostiako Unibertsitate Ospitalea CAR terapien zentroa izatea. Horretarako prestatzen ari gara”.



CAR-T zelulak, pazienteari injektatzeko prest. ARG.: Pennsylvaniako Unibertsitatea.

Bitartean, pazienteei jarraipena Donostiako Unibertsitate Ospitalean bertan egiten diete, baina tratamendua jasotzera zortzi zentro horietako batera bidaltzen dituzte. Oraingoz, aukerako pazienteak CD19 antigenoa duten B lerroko tumoreak dituztenak dira, baina Zeberioi itxaropena du denborarekin lortuko dela teknologia hori erabiltzea beste tumore batzuetan, hala nola, tumore solidoetan. Gero eta gehiago ari da zabaltzen, beraz, itxaropenerako atea. ●