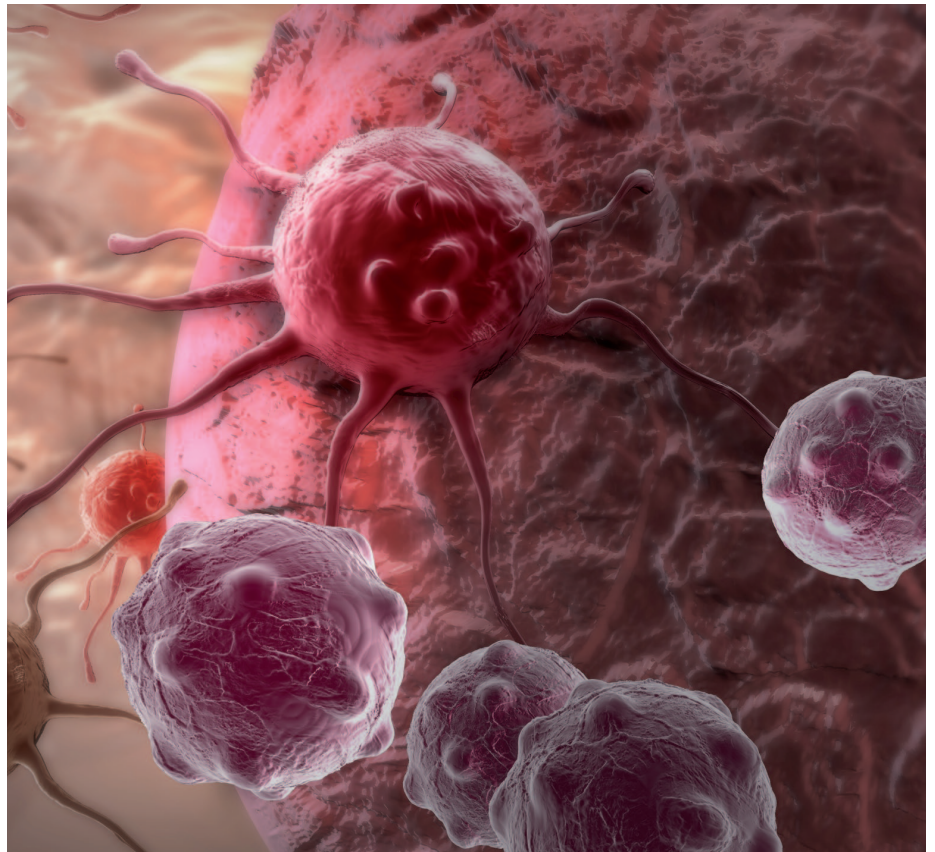


GURE GORPUTZA, MINBIZIAREN KONTRAKO ARMA BOTERETSUA

NEREA OSINALDE MORALEJA
SDUko (University of Southern Denmark) Biokimika eta
Biologia Molekularra Saileko ikertzailea eta EHUko
Biokimika eta Biologia Molekularra Saileko irakaslea

MIREN J. OMAETXEBARRIA IBARRA
EHUko Biokimika eta Biologia Molekularra Saileko
irakaslea eta ikertzailea

Minbiziaren aurka egiteko estrategiak nabarmen aldatu dira azken bi hamarkadetan; minbizi-zelulen kontra inespezifikoki jarduten duten agente kimiko edota erradioaktiboak ohikoenak izanik ere, zelula-mekanismo zehatzak itu dituzten tratamendu sofisticatuak erabiltzeko bideak urratzen ari dira ikertzaile eta medikuak. Immunoterapia da, gaur egun, minbiziari eraso egiteko estrategiarik itxaropentsuena, zeinak norbanakoaren immunitate-sistema indartuz tumoreak suntsitzea duen helburu. Baina zergatik indartu gure berezko babes-mekanismoak? Ez al dira berez eraginkorrak?



ARG.: ©DOLLARPHOTOCLUB/VITANOVSKI

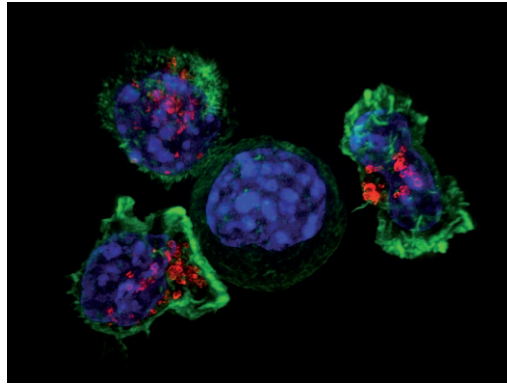
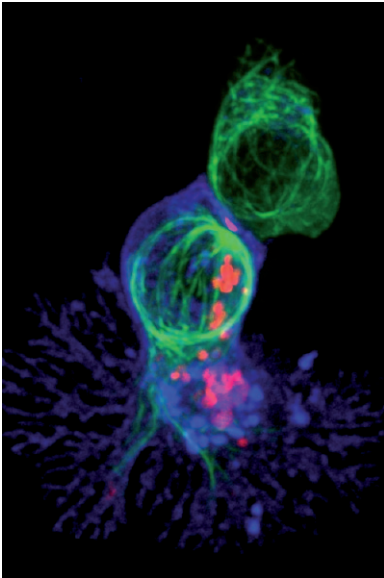
Biziaren oinarrizko piezak dira zelulak; zenbat eta hobeto ezagutu zelulen egitura, funtzionamendua eta elkarrekin edota euren ingurunearekin dituzten elkarrekintzak, orduan eta gehiago ikusten ditugu perfekzioetik hurbil dauden makinerien gisara. Zelulok gai dira milaka aldiz zatitzeko, eta oso konplexua den zatiketa-prozesua izugarri zehatza den arren, noizbehinka akatsak suerta daitezke. Akats horiek konpontzeko mekanismo ugari dituzte zelulek, baina, maiztasun txikiarekin bada ere, zenbait kasutan akatsok konponezinak dira. Halakoetan, zelulak kontrolik gabe zatitu daitezke, eta, hilezkor bihurtu; alegia, minbizia gara daiteke.

Tradizionalki, minbiziari agente kimiko edota erradioaktiboaren bidez egin zaio eraso. Terapia horiek, hazkuntza azkarreko minbizi-zelulen DNA kaltetzeaz gain, zelula osasuntsuen DNAn ere badute eragina, eta, ondorioz, terapiak iraun bitartean kudeatu

behar izaten dira terapia horien toxikotasuna eta albo-ondorio desatseginak. Hori horrela izanik, azken urteetan, aurrerapauso garrantzitsuak ematen ari da komunitate zientifikoa eta komunitate medikoa hain ol-darkorrak ez diren terapia eraginkorrak eta espezifikoagoak garatzen. Bide horretan, immunoterapia da nabarmen gailendu dena. Hain da itxaropentsua immunoterapiak urratu duen bidea, ezen *Science* aldizkariak 2013an *urteko aurrerapen* izendatu baitzuen [1]. Minbizia tratatzeko guztiz bide berria zabaltzen du immunoterapiak, zeinetan, tumorea bera itu izan beharrean, immunitate-sistema hartzen den helburu. Tumoreen immunozeintzaz hitz egitean, ostalariaren tumorearen kontrako immunitatearen eraginkortasunaz ari gara. Hori bermatzeko, ezinbestekoa da immunitate-sistemako zelula-mota desberdinek modu koordinatuan jardutea; izan ere, elkarri lotutako makina

bat prozesuren ondorio konplexua da erantzun immunea.

Konplexutasun horretan, T zelulek edo T linfzitoek garrantzi handia daukate erantzun immunologikoaren garapenean. Milioika T zelula ari dira une oro odolean bidaiatzen, elementu arrotzak daudenetzat behatzen. Koilarakada bat odoletan 5 milioi inguru T zelula egon daiteke, ugariak bezain txikiak baitira. Batez beste, 10 mikrometroko luzera daukate, giza ile baten lodieraren hamarren bat dira, alegia. Pertsona osasuntsuetan, loaldian egon ohi dira T linfzitoak, baina arrotza den osagai edo zelularen bat detektatuta koan, hala nola minbizi-zelula bat, T zelulak zatitzen hasiko dira haren kontra egin eta suntsitzeko helburuarekin. 2. irudian ikus daiteke zer gertatzen den T zelula batek minbizi-zelula bat hautematen duenean. Behin T zelula (berdez) minbizi-zelulari (urdinez) lotzen zaionean, lehenagoak zitotoxina ize-



2. irudia. T zelulak (berdez) minbizi-zelula bat (urdinez) detektatzean, suntsitu egiten du, zitotoxinak (puntu gorriak) txertatuz.

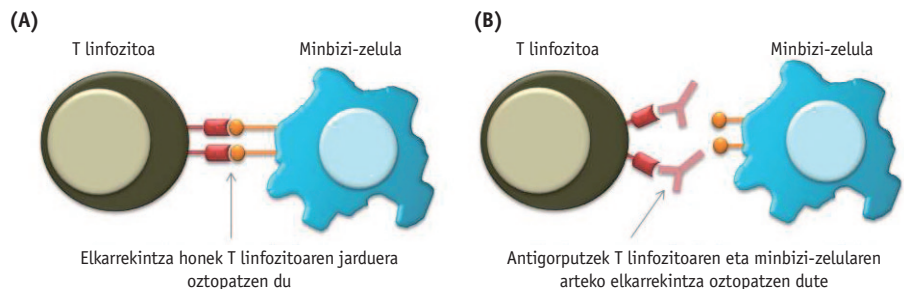
naz ezagutzen diren proteina “pozoitsuak” (puntu gorriak) barneratzen dizkio minbizi-zelulari. Horren ondorioz, minbizi-zelula hil egiten da, eta T linfozittoa prest dago bere hurrengo biktima bilatzen hasteko.

Arestian esan bezala, elementu arrotza suntsitu aurretik, T linfozittoa zatitu egiten dira, kopuruz handitu eta erantzuna eraginkorragoa izan dadin. Immunitate-sistemak berak sintetizatzen duen 2-interleukina (IL-2) izeneko molekula txikiak ematen du T zelulak zatitzen hasteko seinalea [2]. IL-2ak T zelulak ugalarazteko zer gaitasun duen ikusirik, azaleko minbizia zuen emakume baten tratamendurako erabili zen, orain hiru hamarkada. Aurretik inolako hobekuntzarik ekarri ez zioten hainbat tratamendu jasotakoa zen emakumea. IL-2az tratatutakoan baina, tumorearen ertzeko zelulen heriotza masiboa gertatu zela behatu zuten. Tumoreak uzurtu egin ziren bi hilabeteko epean, eta hilabete batzuen ondoren, minbizi-zantzurik ez zen hauteman. Hurrengo 29 urteetan emakumeak ez du bestelako minbizirik garatu. Hori izan zen IL-2 bidezko tratamenduren eraginkortasunaren frogatzat hartutako lehen lana, eta, hortaz, gaixoaren immunitate-sistemak tumoreak suntsitzeko duen gaitasunaren frogatzat [3]. Lan horien ondotik, 1992tik aurrera, Droga eta Elikagaien Administrazioak (FDA) onetsita, IL-2a da azaleko minbizia eta giltzurrunetako minbiziaren kontrako ohiko tratamendua.

TUMOREEK IMMUNITATE-SISTEMA SAIHESTEKO ERABILTZEN DITUZTEN TRIKIMAILUAK

Baina zergatik bultzatu behar da T zelulen ugalketa? Ez al dute berez minbizi-zelulak

ezagutzeko eta erasotzeko gaitasunik? Erantzuna ezezkoa da tamalez, eta, hori azaltzeko, tumorearen mikroingurunearen bereiztasunei erreparatu behar diegu. Minbizia saiaturiko da ostalariaren erantzun immuneari ihes egiten edota hura aldarazten, bere biziraupena eta garapena ziurtatuko badu, eta besteak beste horretarako gako diren T zelulen inhibizioa eragingo du. Kontraesana badirudi ere, tumoreetan T linfozitoez gain gaixoaren immunitate-sistemako makina bat zelula daude, baina tumorearen mikroinguruneke baldintza bereziak direla eta, zelula horien jarduera oztopatuta dago. Esaterako, tumoreetan, minbizi-zelulek eurek jariatzen dituzten eta immunitate-zelulen hazkuntza oztopatu edota haien heriotza eragiten duten molekulen kopurua izugarri handia da (TGF-beta, IL-10, E2 prostaglandina...); tumorean bertan dagoen oxigeno-kantitatea, berriz, urria da, eta baldintza horietan, tumore-zelulek bizitzeko mekanismoak garatzen dituzte, baina immunitate-zelulek ez dute horretarako gaitasunik.



3. irudia. (A) T zelulen mintzeko hartzaila (gorriz) minbizi-zeluletako ligandoari (laranjaz) lotuko zaio, eta, ondorioz, T zelulek ezingo dute beren funtzioa bete. (B) Sintetizatutako antigorputzak T linfozitoen hartzaila lotuko dira, eta, ondorioz, T zelulen eta minbizi-zelulen arteko elkarrekintza oztopatu egingo da, eta T zelulek aktibo iraungo dute.

Gainera, erantzun immuneari ihes egiteko ahalegin horretan, minbizi-zelulek euren gainazaleko molekula-konposizioa ere aldatu egingo dute, eta, hala, sistema immunearentzako ikusezin bihurtzen dira. Hori guztia gutxi ez balitz, minbizi-zelulek immunitate-zelulen jardura blokeatzeko ahalmena ere garatzen dute (3. irudia). Uste da mekanismo horiek guztiek elkarlanean dihardutela eta immunitate-sistemak berez minbiziari aurre egiteko duen ahalmena mugatzea lortzen dutela. Horrenbestez, ezinbestekoa da mekanismo horiek guztiak gainditzea minbizia deuseztatzeko immunoterapia eraginkorragoak garatuko badira. Eta hori da, hain zuzen ere, gaur egun jorritzen ari den bidea: immunitate-zelulen jardura manipulatzeko, tumorearen mikroingurunean izan daitezkeen kontrako baldintzak gainditu eta tumorea suntsitzeko. Hurbilketa sofistikatuena artean daude, alde batetik, T zelulen antígeno jakin batzuen kontrako antigorputz blokeatzaileen erabilera, eta, bestetik, genetikoki eraldatutako T zelulen erabilera. Bi estrategia nagusi horiek dira arestian aipatutako Science aldizkariaren aitortpena jaso dutenak 2013an.

NORBANAKOIA, MINBIZIARI ERASO EGITEKO ARMARIK INDARTSUENA

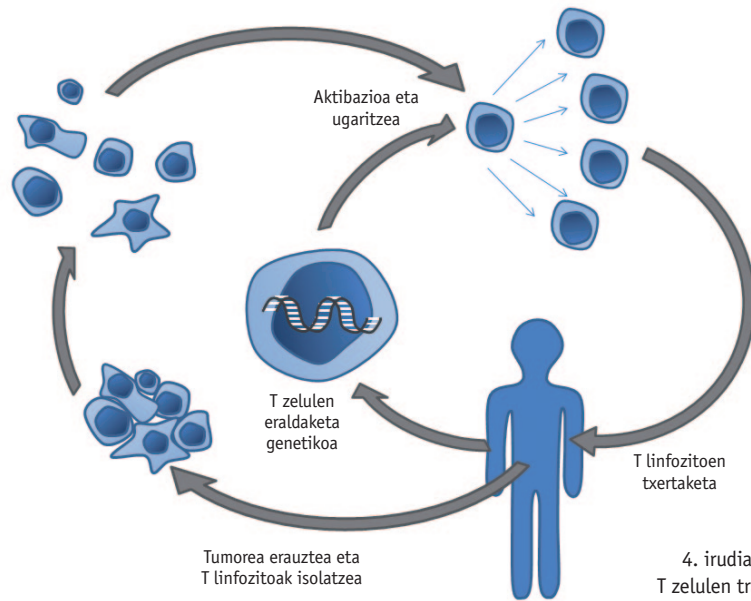
Esan bezala, immunitate-zelulak ez dira gaitzen tumorea deuseztatzeko, hein handi batean, minbizi-zelulek haien jardura blokeatzen dutelako, horretarako bide bat edo beste erabiliz. Tumoreetan ageri diren immunitate-zelulek, tartean T linfozitoez, maiz, proteina edo hartzaila bereziak adierazten dituzte gainazalean. Aldi berean, tumoreko minbizi-zelulek hartzaila horietara lotzen diren molekulak adieraz ditzakete. Kasu horietan, minbizi-zelulen eta T linfozitoen artean elkarrekintzak sortzen dira, zeintzuek T linfozitoen jardura blokeatuko duten (3A. irudia).



Minbizi-zelulen eta T zelulen arteko elkarrekin kaltegarri horiek oztopatze aldera, zenbait antigorputz sintetizatu dira azken urteetan (3B. irudia). Orain arteko frogak erakutsi dutenaren arabera, arrakastatsuenak T linfozitoen PD-1 eta CTL4 hartzaileetara lotzen diren antigorputzak dira [5]. 2011. urtean, CTLA-4 hartzaileak blokeatzen dituen farmakoa, ipilimumab deitutakoa, onetsi zuen FDAk azaleko minbizia tratatzeko. Hasiere batean, bai ipilimumab bai IL-2arekin lortutako emaitzak parekoak izan baziren ere, gerora ikusi izan da ipilimumabekin tratatutako gaixoetan tratamendua luzarago dela lagungarria. Opdivo edo nivolumab farmakoa, zeinak T linfozitoen PD-1 hartzailea blokeatzen duen, 2014an onetsi zuen FDAk melanoma tratatzeko, eta urtebete geroago, biriketako minbiziari aurre egiteko ere onartu zuten.

Adopziozko T zelulen transferentzia ize-neko estrategia berritzailearen garapenak ere izugarriko bultzakada eman dio minbiziaren kontrako borrokari. Terapia horretan, gaixoari erazutako tumoreko T zelulak isolatzen dira. T zelula horiek genetikoki manipulatu egingo dira, gene berriak txertatuz edota berezkoak eraldatuz, tumorearen mikroingurunean modu eraginkorragoan hazi eta jardun dezaten. Hobetutako T linfozitoen hazkuntza IL-2az sustatu ondoren, gaixoari sartuko zaizkio berriro (4. irudia).

Horren erakusle da AEBko Maryland estatuko ikertzaile-talde batek egindakoa: T zelulak genetikoki eraldatu zituzten, hantura eragiten duen IL-12 adieraz zezaten. Behin tumorean txertatuta, eraldatutako T zelulek IL-12 jariatzen dute, eta erantzun immunea oztopatzen duten minbizi-zelulen jardura galarazten du horrek. Saguetan egindako esperimentuetan lortutako emaitza itxaropentsuak aintzat hartuta, IL-12 adierazten duten T zelula genetikoki manipulatuekin ari dira lehen froga klinikoak egiten, melanoma duten gaixoekin [6]. Immunoterapia eraginkorrak bermatzeko, tumoreetan ohikoa den T linfozitoen gehiegizko hilkortasuna ere gainditu beharreko arazoa da. Horri aurre egiteko, T linfozitoak genetikoki eraldatu ditu ikerketa-talde berak, haien heriotza ekiditen duen Bcl-2 molekula adieraz zezaten. Molekula hori adierazten duten T linfozitoak manipulatu gabekoekin alderatuz, frogatu zuten heriotzarekiko erresistenteagoak direla lehenengoak [7]. Arestian esan bezala, maiz, tumorearen mikroingurunean erantzun immunea oztopatuta egoten da zelula immuneak ez direlako gai tumorearen ezagutzeko eta, ondorioz, horri aurre egiteko. Horren harira, frogatu dute posible



4. irudia. Adopziozko T zelulen transferentzia.

dela tumoreetan dauden T zelulak genetikoki manipulatuzea etengabe molekula kitzikatzaileak adieraz ditzaten eta, ondorioz, tumorea bera hauteman gabe T zelulak aktibatuta egoteko eta, hala, tumorea suntsitzeko [8].

Aipaturiko terapia horren arrakasta nabarmena izan da hasieratik, eta, ikerkuntzak aurrera egin ahala, haren eraginkortasuna areagotuz doa.

Berriki frogatu da adopziozko T zelulen transferentziako terapia nabarmen eraginkorragoa dela, minbizi-gaixoak tratamendu horretan murgildu aurretik kimioterapia edota erradioterapia bidez tratatuz gero. Izan ere, terapia horiek deuseztatu egiten dute gaixoaren berezko linfozito-populazioa, eta, horren ondorioz, txertatu diren T zelula genetikoki eraldatuak modu eraginkorragoan eta denbora luzeagoz jarduteko gai dira. Tamalez, horrek baditu desabantailak ere; gaixo batzuk ez dira gai T zelularik gabe ko egoera horretan aurrera egiteko.

ORAINDIK ASKO DAGO HOBETZEKO

Nahiz eta azken urteetan ikerkuntzan zein medikuntzan aurrerapauso garrantzitsuak eman diren, oraindik ere minbizia da munduan heriotza gehien eragiten duen gaitzeta bat. Ezinbestekoa izango da immunitate-sistema sakonago ezagutzeko eraginkorrak, espezifikak, iraunkorrak eta hain oldarkorrak ez diren terapia hobeak garatzeko. Ezinbestekoa izango da estrategia desberdinen arteko konbinazioak egitea, ikuspuntu biologikotik hain heterogeneoa den gaitzari behar bezala aurre egin ahal izateko. ●

BIBLIOGRAFIA

1. COUZIN-FRANKEL, J.: "Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy". *Science*, 342(6165) (2013), p. 1432-3.
2. BOYMAN, O. AND SPRENT, J.: "The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system". *Nat Rev Immunol.*, 12(3) (2012), p. 180-90.
3. ROSENBERG, S.A., ET AL.: "Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2". *JAMA*, 271(12) (1994), p. 907-13.
4. RABINOVICH, G.A.; GABRILOVICH, D. AND SOTOMAYOR, E.M.: "Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells". *Annu Rev Immunol.*, 25 (2007), p. 267-96.
5. PARDOLL, D.M.: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy". *Nat Rev Cancer*, 12(4) (2012), p. 252-64.
6. KERKAR, S.P., ET AL.: "IL-12 triggers a programmatic change in dysfunctional myeloid-derived cells within mouse tumors". *J Clin Invest*, 121(12) (2011), p. 4746-57.
7. CHARO, J., ET AL.: "Bcl-2 overexpression enhances tumor-specific T-cell survival". *Cancer Res*, 65(5) (2005), p. 2001-8.
8. STEPHAN, M.T., ET AL.: "T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transcostimulation, resulting in potent tumor rejection". *Nat Med*, 13(12) (2007), p. 1440-9.
9. DUDLEY, M.E., ET AL.: "Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes". *Science*, 298(5594) (2002), p. 850-4.