

# Ba al dugu immunitate- sistema *hackeatz*erik?

Immunitate-sistemak organismo arrotzen erasoetatik babesten gaitu, baina, desorekatuz gero, gure etsai ere bihur daiteke, eta gaixotasunak eragin; minbizia, esaterako. Azken hamarkadan, immunitate-sistemak erabiltzen duen komunikabide bat aurkitu dute zientzialariek, zelulaz kanpoko besikulen bidez egiten dena; eta lanean dihardute komunikazio-mekanismo horren funtzionamendua ulertu eta zuzentzeko, eta, hala, immunitate-desoreka eta gaixotasunak garatzea saihestu ahal izateko.

Biodonostiako laborategiren batean noizbait esan izan da immunitate-sistema Janoren bi aurpegi modukoa dela, zerbaitek bi alderdi guttiz desberdinak dituenean aipatzen den erromatar jainkoari erreferentzia eginez. Izan ere, immunitate-sistemak kanpoko infekzioetatik babesten gaitu, eta hainbat sistemari laguntzen die gorputzak behar bezala funtziona dezan, baina, desorekatzean, zenbait arazoren jatorria ere bada. Horren adibide dira alergiak edota berezko ehunen aurka doazen gaixotasun autoimmuneak. Sistemaren hutsegite batek minbizia sortzen ere lagundu dezake, tumore-zelulak guttiz ezabatzen ez baditu. Horregatik guztiagatik, immunitate-sistema kontrolatzea da XXI. mendeko medikuntza-zientziaren helburu nagusienetako bat.

## Baina nola kontrola dezakegu?

Immunitate-sistema kontrolatzeko bi bide nagusi daude: haren eragin inhibitzaila indartzea eta sistemaren gehiegizko ezohiko erantzuna ekiditea.

Baina immunitate-sistemaren gain eragina duten tratamenduak garatzeko, haren funtzionamendua ondo ezagutu beharra dago.

Horretan dabilta buru-belarri zientzialariak, eta, azken hamarkadan, elkarrengandik urrun dauden zelulen arteko komunikaziorako mekanismo bat dagoela aurkitu dute. Haren bitartez, zelula batek beste zelulei mezuak bidal diezazkieke gorputzeko jariatzen bitartez (odola, likido zefalorrakideoa, gernua, listua eta abar). Mezu horiei zelulaz kanpoko besikulak deritze.

## Nola funtzionatzen dute zelulaz kanpoko besikulek?

Zelulaz kanpoko besikulak esfera txikiak dira, mintz plasmatikodunak, eta bizirik dagoen zelula orok modu kontrolatuan kanporatu ditzake. Zelula igorleak informazioa "kargatzen" du (lipidoak, proteinak, glikoproteinak eta RNA txikiak) besikuletan, eta zelulatik kanporatzen ditu. Haiek jasotzen direnean,

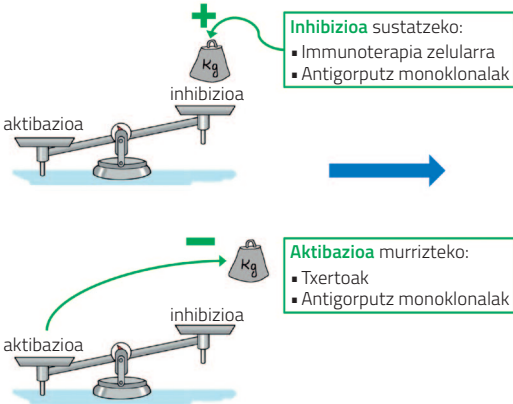


Idatzi zuk zeuk  
Gai librean atalean

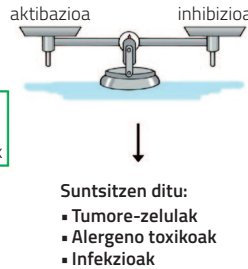
Gai librean aritzeko, bidali zure artikulua  
aldizkaria@elhuyar.eus helbidera.

## Immunitate-sistema

### Desorekatuta



### Orekatuta



Nola kontrola daiteke immunitate-sistemaren desoreka? Batetik, sistemaren berezko ahalmen inhibitzailea sustatuz, immunoterapia zelularren bidez. Bestetik, gehiegizko aktibazioa murriztuz, txertoekin esaterako. Edo, bestela, formulazio desberdinak dituzten antigorputz monoklonalen bidez. Oreka berrezartzean, immunitate-sistemak zelula tumoralen, alergen edota infekzioen kontra egiteko ahalmena berreskuratzen du.

daramaten informazioaren bitartez, eragin zehatz bat izango dute itu-zelulan. Mugikorrek darabilten mezularitza-zerbitzuaren parekoa dela esan dezakegu: zelulaz kanpoko besikulen sistema "zelulen WhatsApp" izango litzateke, hau da, mezu labur, zehatz eta azkarrak, igorle baten eta hartzaile bat edo gehiagoren artean.

### Besikulen mezua deszifratzen

Gaur egungo helburu nagusia da besikulek gaixotasun kardiobaskularretan, nerbio-sistemako gaixotasunetan eta minbizian, besteak beste, immunitate-sistemako zelula batetik bestera daramaten mezua deszifratzea, eta pertsona osasuntsuetan izaten denarekin alderatzea. Jakin badakigu besikulek garraiatzen dituzten molekulak gai direla itu-zelularen fenotipoa edo itxura aldatzeko, baita haren kode genetikoa aldatzeko ere. Are gehiago, zelula igorleek besikulen eduki hori aberastu dezakete, itu-zelulan eragina gertatuko dela ziurtatzeko.

Horrez gain, zelulaz kanpoko besikulak gai dira erantzun immunologiko bat abiarazteko, antigenoak kargatu ditzaketelako beren mintzean, eta linfozi-

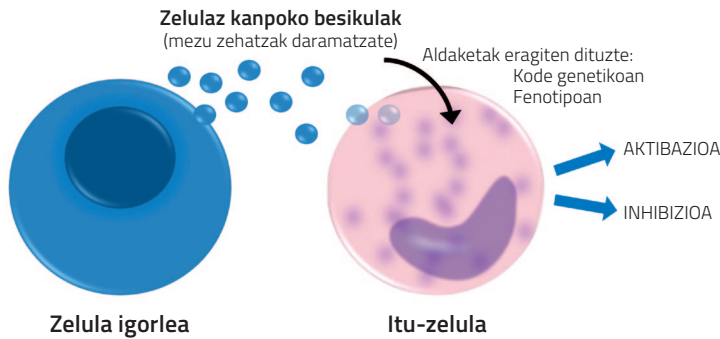
toei aurkeztu, azken horiek aktibatzeke estimulua emanez. Jakintza berri horren guztiaren ondorioz, onartu behar izan da zelulen erregulaziorako beste mekanismo bat dagoela, bai eta zelulen biologia guk uste baino konplexuagoa eta malguagoa dela ere.

Minbiziaren inguruko ikerketetan, ikusi da zelulaz kanpoko besikulek betekizun garrantzitsua dutela tumoreak urrutiko organo edo ehun batera hedatzeko orduan. Tumoreak askatzen dituen besikulek beste organoetara bidaiatu eta han metastasia gertatzea errazten dute. Izan ere, besikula horiek onkoproteinak dituzte, zeinek metastasia finkatzea eta elikadura bermatzeko beharrezkoak diren zelulen inbasioa eta angiogenesisia sustatzen baitituzte.

Helburua, beraz, zelulaz kanpoko besikulek daramatzaten mezuak deskodifikatzea, edo, informatikan esaten den bezala, *hackeatzea*, eta gaixoen onurarako erabiltzea da.

### Nola *hackea* daiteke immunitate-sistema?

Aukera bat zelulaz kanpoko besikulen bidezkoa izan daiteke. Besikulek erabiltzen duten mezularitza-



Zelulaz kanpoko besikulek elkarren alboan ez dauden zelulen arteko harremana ahalbidetzen dute. Zelula igoerleak kanporatutako mezu zehatzak daramatzate, eta aldaketak eragin ditzakete itu-zelularen kode genetikoan eta fenotipoan. Ondorioz, itu-zelularen aktibazio edo inhibizioa baldintzatzen dute.

sistema ulertzea lortuz gero, organismoarentzat kaltegarriak izan daitezkeen besikulak geldiarazi, eta onuragarriak sustatu edo estimulatu ahal izango lirakeke. Gainera, tratamenduak zelulaz kanpoko besikuletara zuzentzeak abantaila nabarmen bat edukiko luke gaur egun erabiltzen diren terapia immunomodulatzailaekin alderatuta; izan ere, espezifikoagoak lirakeke, eta albo-ondorio gutxiago eragingo lituzkete.

Pertsona baten zelulaz kanpoko besikulak aztertze-ko, nahikoa da gorputz-jariakinen lagin txiki bat eskuratzea. Odola erabiltzen da normalean, besikulak organo guztietara iritsi baitaitezke haren bitartez. Lagin horretatik abiatuta, hainbat teknika desberdinen bidez isola daitezke besikulak. Are gehiago, isolatze-teknikak sinplifikatuz doaz, osasun-zentro guztietan aplikatu ahal izateko. Behin isolatuta, zelulaz kanpoko besikulen analisi omikoak egiten dira, hau da, proteinen, lipidoen, gluzidoen eta RNAREN azterketa zehatzak, haien jatorria identifikatzen saiatzeko (zein zelulak igorri zituen), eta zein mezu eta nora daramaten ulertzeko. Besikulen mezua- ren gehiengoa kaltegarria bada (proinflamatorioa edo onkogenikoa, esaterako), mezu horren zatiren baten gain eragina duten molekula garatu eta probatzen dira, haien funtzioa inhibitzeko. Aldiz, isolatutako besikulen mezuan hanturaren aurkako faktoreak edo molekula inhibitzaileak badaude, eta

onuragarriak badira gaixotasun bati aurre egiteko, haien ekoizpena estimulatzen saiatzen da.

Ondorioz, zelulaz kanpoko besikulak immunitate-sistema desorekatuta duten gaixotasunen aurkako tratamenduen xede dira.

Etorkizunerako tratamenduen xede izateaz gain, zelulaz kanpoko besikulak sendabide ere izan daitezke. Egun, *in vitro* estimulatutako besikulak erabiltzen ari dira bi saiakuntza klinikotan, melanoma eta biriketako minbizia duten gaixoetan, terapia lagungarri gisa. Bestalde, *in vitro* manipulaturako besikula naturalak erabili ordez, interferentziako RNArekin eta hanturaren aurkako interleukinekin kargaturako besikula sintetikoak erabiltzen dituzten terapiak ere garatu dira. Saiakera horiek ohiko terapietarako (zelularrak edo farmakologikoak) eskaintzen dituzten abantailak dira tolerantzia handia eta albo-ondoriorik ez izatea, bai eta besikulak zehaztasun handiagorekin zuzendu ahal izatea ere, gainazalean errezeptoreak gehitzen bazaizkie.

### Onura gehiago pazienteentzat

Zelulen mezularitza-sistema hori ezagutzeak, gainera, gaixotasunen jarraipena egiteko aukera ere ematen digu. Gaixo baten gluzemia ezagutzeko hari ziztada bat eman, zerrenda erreaktibo batean haren glukosa-maila ikusi, eta horren arabera

insulina-dosia egokitzearekin nahikoa dugun bezala, zelulaz kanpoko besikulen ikerketak antzeko zerbaitea garamatza. Seguruenik, urte batzuen buruan, paziente baten odol-lagin bat zerrenda erreaktibo batean jarri, eta, bertan, zelulaz kanpoko besikulak harrapatuko dira, eta daramaten mezua identifikatu, eta gaixotasunaren egoera ezagutu ahal izango da. Beste modu batera esanda, besikulak hainbat gaixotasunen diagnosia edo jarraipena egiteko biomarkatzaile erabilgarrien iturri dira. Argitalpen zientifiko ugari bermatzen dute onura hori, funtsezkoa baita biomarkatzaile sentikor ezagunik ez duten eta jarraipena egiteko zailak diren gaixotasunetarako. Horrez gain, odol-lagin txiki batekin informazioa lortzeko biopsien maiztasuna eta ondorengo konplikazioak murrizten ditu.

### Desio utopikotik errealitatera bidean

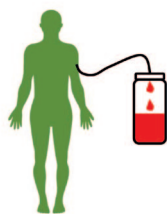
Zelulaz kanpoko besikulen ikerketan Espainiak du antolaketa-mailarik onenetariko bat. 2012an, Zelulaz Kanpoko Besikulen Ikerketa eta Berrikuntzarako Lantalde Espainiara (GEIVEX) sortu zen, zeinak arlo horretan lan egiten duten 150 ikertzailetik gora bil-

tzen dituen. Lan-ildo nagusiak minbiziarekin, immunitate-sistemarekin eta gaixotasun kutsakorrekin daude lotuta. Zelulaz kanpoko besikulen funtzioa zein den, zelulen artean zer informazio eta nola garraiatzen duten eta tratamendu edo biomarkatzaile gisa nola erabil daitezkeen aztertzen dute gehienbat. Biodonostia Osasun Ikerketa Institutuko esklerosi anizkoitzeko eta gibekeko gaixotasunen unitateek modu aktiboan dihardute lanean GEIVEXen.

Esklerosi anizkoitzeko unitateak GEIVEXen egiten dituen lanetako bat izan zen 2016ko irailean egin zen GEIVEXen nazioarteko 3. Sinposioaren antolaketa-batzordea eratzea. Sinposioko mintzagai nagusia izan zen besikulak praktika klinikora hurbiltzea; funtsean, tratamendu gisa erabiltzea. Donostiako NH Collection Aranzazu hotelean, 120 zientzialari inguru elkartu ziren, ikertzaileak zein arlo berritzaile honetan interesa duten enpresetako kideak.

Baina, zelulaz kanpoko besikulen aplikazio klinikoak egia bihurtzeko, lehenengo, lan-protokoloak arautu

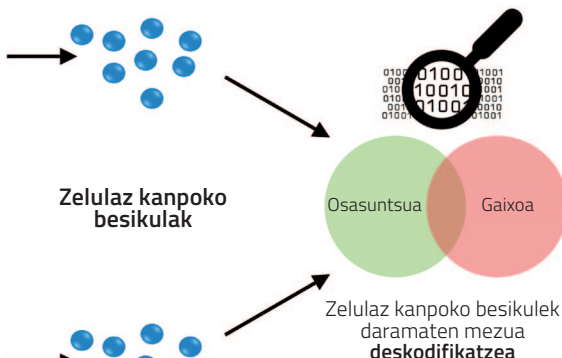
#### Pertsona osasuntsua



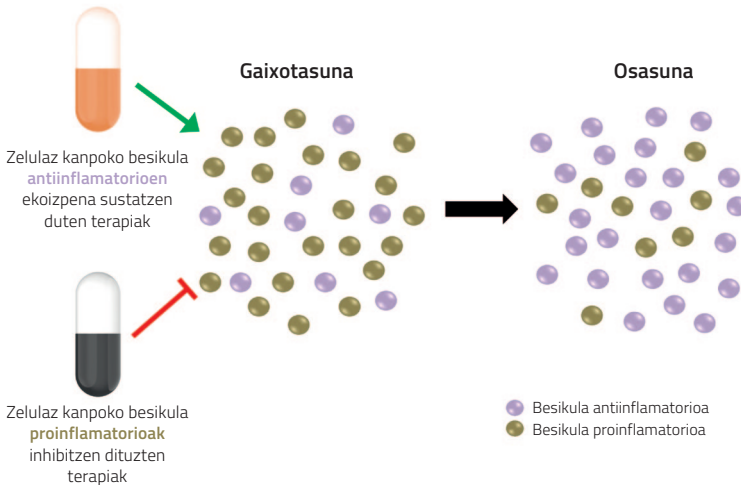
#### Zelulaz kanpoko besikulak



#### Gaixoa



Zelulaz kanpoko besikulen mezua argitzen. Lehenengo, besikulak isolatu eta aztertu behar dira. Horrela, pertsona osasuntsu eta gaixoen besikulek daramatzaten mezua alderatu daitezke, partekatzen dituzten ezaugarriak eta bakoitzaren berezko ezaugarriak identifikatzeko.



Gaixotasunen garapenean, besikula proinflamatorioak eratzten dira gehienbat. Egoera horri aurre egiteko terapia berriak abian dira: batetik, besikula antiinflamatorioen ekoizpena sustatzen duten molekula probatzen ari dira, eta, bestetik, besikula proinflamatorioak inhibitzen dituztenak. Horrela, zelulaz kanpoko besikulen gehiengoa antiinflamatorioa izatea lortuko litzake, pertsona osasuntsuetan bezala.

beharra dago. Hori dela eta, sinposioaren atal batean, ehun edo jariakin desberdinetatik besikulak isolatzeko metodoak bateratzeari, haiek zenbatu eta sailkatzeko erabiltzen diren plataformei eta analisi omikoei buruz eztabaidatu zen, interpretazio-akatsik gabe alderatu daitezkeen emaitzak lortu ahal izateko.

Sinposioaren beste atal garrantzitsu batean, gaixotasunen diagnostia egiteko helburuarekin enpresa bioteknologikoei zelulaz kanpoko besikulak erabiltzeari buruz ematen duten alderdi berritzailea aztertu zen. Enpresa batzuek besikulak era azkar eta eraginkorrean isolatu, detektatu eta aztertzeke kitak aurkeztu zituzten.

Tokiko antolaketa-batzordearen apustuari esker, eta baita Eusko Jaurlaritzari esker ere, ekitaldia antolatzeke diru-laguntza eman baitzuen, sinposio hori zelulaz kanpoko besikulen ikuspegi klinikoaren inflexio-puntu bat izatea lortu da. Gure azken hausnarketa da jakintza berri hau gaixoei hurbildu behar zaiela ahal bezain laster, kalitatez eta segurtasunez, hori baita ikerketa orenen xedea. ●

## Bibliografia

Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):195-208.

Sáenz-Cuesta M, Mittelbrunn M, Otaegui D. Editorial: Novel clinical applications of extracellular vesicles. *Front Immunol.* 2015; 6 (July): 1-2.

El Andaloussi S, Mager I, Breakefield XO, Wood MJA. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):347-357.

GEIVEX webpage: <http://geivex.org>.