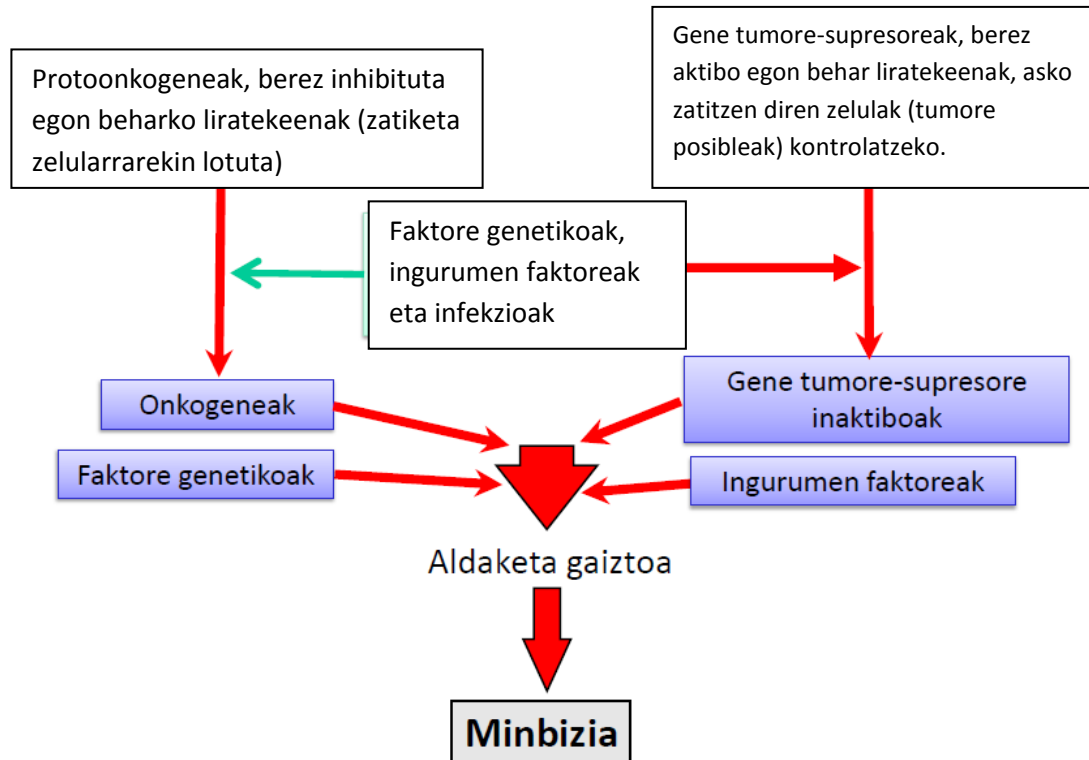


20. GAIA: Minbizia eta immunitatea

Sarrera

- Minbizia (kantzerra): "karramarro moduko hedapen gaiztoa" (cancer, latinez "cancerus" karramarroa)
- Kontrolik gabeko ugalketa eta zelula transformatuen klonen transformazioa: ez da gaixotasun bakarra (mota askotako minbiziak, pertsonaren arabera desberdina, gauza desberdinek sortua...) eta beraz etorkizunerako helburuetako bat tratamendua pertsonalizatua edo gutxienez espezifikoa izatea da.
- Tumorea sortu den lekutik (minbizi primarioa), odol edota linfatik emanten den hedapenak, metastasiak, tumore berrien agerpena (minbizi sekundarioak) baimenduko du.
 - Benignoak: ez direnak sakabanatzen (edo oraindik ez direnak sakabanatu)
 - Malignoak: inguruko ehunak inbaditzen eta beste lekuetara migratzen dutenak.
- Tumoreen agerpena batez ere zelulek ugalketa aktiboa duten lekuetan ematen da, non DNAREN erreplikazioan sortutako mutazioak pilatzeko aukera handiagoa den; heste-epitelioak, epitelio genito-urinarioak, bularra...
- **Askotan erantzun immuneak ezin du tumoreen hazkuntza ekidin**
 - Gaitasun immunogeniko eskasa (koestimulazio ezak tolerantzia induzitu dezake eta)
 - Antigeno tumoralak: minbizi batzuek ia eza daukate antigeno berezirik eta antigeno guztiak propioak badira, ez dira txar moduan ezagutuko.
 - Hazkuntza azkarra + hedapena: batzuetan sistema immuneak identifikatzen du minbizia eta saiatzeko da kontra egiten, baina tumore zelulen hedapena oso azkarra da, immunitate sistemarena baino azkarragoa askotan.
 - Tumore askok zenbait mekanismoren bidez erantzun immunea ekidin (gero ikasi)
 - Hanturak tumorearen hazkuntza fabora dezake:
 - o Adibide bat: Candida odolera sartzen bada bere garbitzeko lekua gibela izango da eta beraz bertan finkatuko da. Normalean (pertsona "osasuntsuetan"-Candida infekzioa soilik daukatenetan) leukozitoak hurbilduko dira, baina immunoeskasia daukan pertsona batean (adibidez immunosupresoreak hartzen dabilelako minbizia daukalako) leukozito mailak baxu egongo dira, baina minbizi zelulek joera izango dute hara hurbiltzeko (zitokinek eta "erakarrita"), metastasia edo tumore zelulen pilaketa gertatzea faboratuko delarik.



Infekzioak: birus onkogenikoak

- Zelulen transformazioa eragiten dute eta zenbait kasutan minbiziekin zuzenean erlazionatzen dira.

- Giza-minbizien %30-40ekin erlazionatzen dira eta espero da etorkizunean gehiago izatea.

- Gehienak DNA birusak dira, infekzio kronikoak sortzen dituztenak.

- Epstein-Barr birusa: B linfozitoen minbizia (Burkitt-en linfoma) (19.gaian azalduta gutxi gorabehera)

- Papiloma; umetokiko minbizia. Honekin erlazionatuta 2 galdera:

1) Infektatuta bagaude minbizia garatuko dugu?

2) Txertoa hartuz gero babestuta gaude eta ez dugu minbizia garatuko?

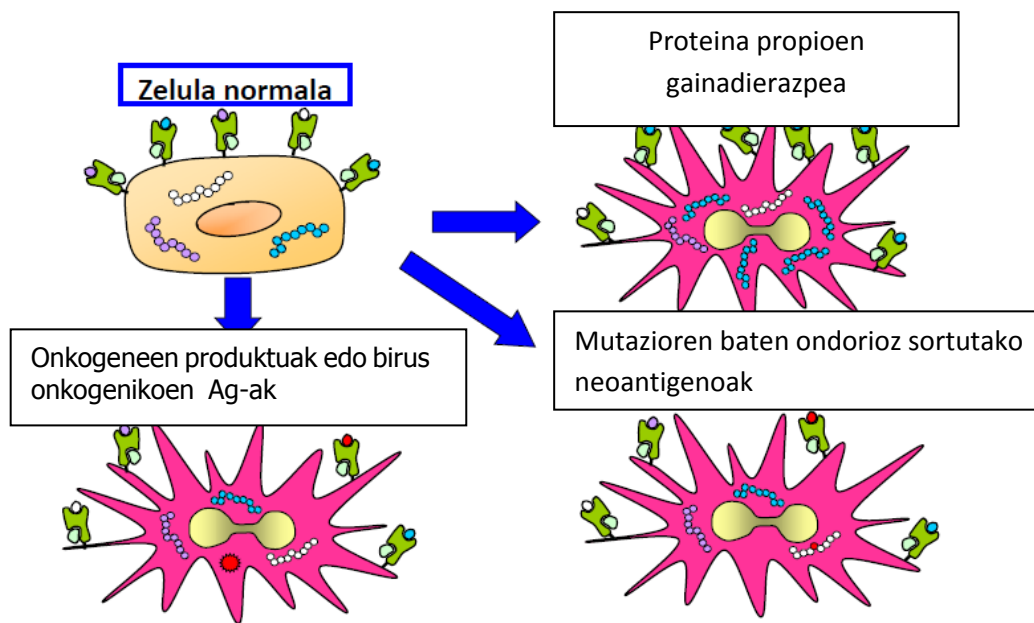
Minbizia zeukaten % oso handi batean (90piku) birusa zegoen; beraz, ia beharrezkoa da birusa izatea minbizia izateko. Alderantziz, ordea, ez; birusa daukaten guztiek ez dute minbizia garatuko, beste faktore batzuek eragin dezakete.

Beraz, esan daiteke txertoa garatuz gero minbizia ekidingo litzatekeela

- B hepatitisaren birusa: gibleko minbizia.

Tumoreen antigenoak

Zer ezagut dezake immunitate-sistemak tumore zelula batean?



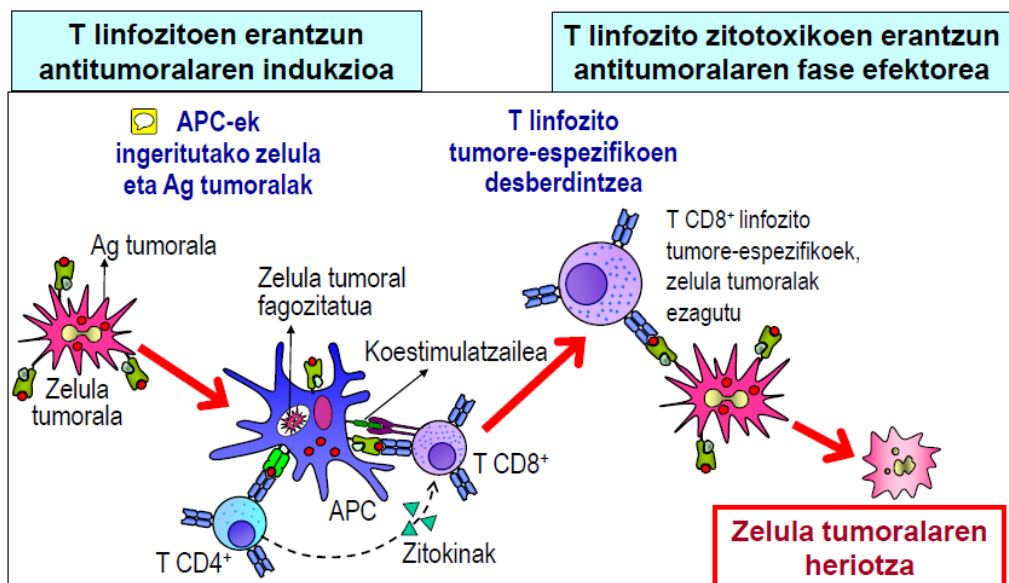
Berez inhibituta egon beharko lirateke, beraz zelula normaletan ez dira egongo.

- Zer gehiago ezagut dezake sistemak?

- Antigeno onkofetalak: berez fetu garaian bakarrik agertzen diren antigenoak dira, baina minbizi jakin batzuetan berriz adierazten dira eta hori ezagutu egin daiteke.
- Glukolipido eta glukoproteina eraldatuak.
- Ehun-espezifikoak diren desberdintze-antigenoak (ez badaude egon beharreko ehunean zerbait gaizki dagoela esan nahiko du, beraz ezagutu egin daiteke).

Tumoreen aurkako immunitatea

➤ Tc linfozitoak



Antigenoa aurkezteko APC-ak (normalena da APC-a tumore zelula ez izatea) tumore zelula liseritu, prozesatu eta erakutsi, zitotoxikoak aktibatu ahal izateko. Gero zitotoxiko horiek eraginkorrak izango dira tumore zelulen kontra, hauen heriotza eraginez.

➤ Th linfozitoak

- Batez ere Th1-ek hartu parte minbiziaren kontra.
- Zitokinak jariatzen dituzte:
 - Tc linfozitoen garapenari laguntzeko
 - TNF, IFN: MHCI molekularen ekoizpena gehitzen dute tumore-zeluletan eta lisiareriko subszeptibilitatea ere handitzen da (IFN, IL-2: NK eta Tc aktibatu)
 - IFN: makrofagoak (M1) aktibatzen ditu eta ondorioz, tumore zelulen suntsipena.

➤ Nk zelulak

- Ez dakigu zehazki NK zelulek zer egiten duten *in vivo*, baina ikusi da TL immunoeskasia daukaten saguek ez dituztela tumore gehiago garatzen (NK mailak normal edukiz gero, ziur aski NK-ak direla eta). NK gutxiago zeuzkaten sagu batzuetan, ordea, linfomen intzidentzia altuagoa ikusi zen (nahiz eta TL mailak normal eduki).
- Tumore zelula mota asko suntsitzen dituzte:
 - Seinale inhibitzaileak ez daukatenak edo gutxi dauzkatenak; bereziki MHCI.
 - Seinale aktibatzaileak dauzkatenak; MIC-A, MIC-B...
 - IgG molekulaz inguratuta dauden tumore-zelulak Fc hartzaileen bidez (FcγRIII edo CD16): ADCC
- IFN- γ eta beste zitokina batzuek (IL-2-interesgarria ze gero honekin tratamendu bat ikasiko dugu, IL-15 eta IL-12) Nk zelulak aktibatzen dituzte tumoreak suntsitzeko.

➤ Makrofagoak

- Aktibazio klasikoa (M1) : zenbait atingenoren ezagutza zuzenak edota T tumore-espezifikoei jariatutako IFNγ-k makrofagoak aktibatzen dituztenean:
 - Zenbait tumore-zelula suntsitzeko gaitasuna substantzia batzuen jariatutaren bidez: ROS (oxigenoaren espezie erreaktiboak), NO (oxido nitrikoa)...
 - TNF (tumor necrosis factor): tumore zelulak suntsitu eta gainera, tronbosia eragiten du tumorearen odol-zeluletan, tumorearen sakabanaketa (metastasia ekidinez).
- Aktibazio alternatiboa (M2): makrofago hauek aurrez ikasi bezala eragin antiinflamatorioa daukate eta uste da tumoreen hazkuntza faboratu dezaketeela, hau da, aktibazio bide hau malignoa izan daitekeela.
 - VEGF, TGF-β...ekoiztu

➤ Antigorputzak

In vitro frogatu da eraginkortasuna, baina *in vivo* frogak gutxi daude. Badirudi bi modutara eragin dezaketela minbiziaren aurka, baina ez dago argi:

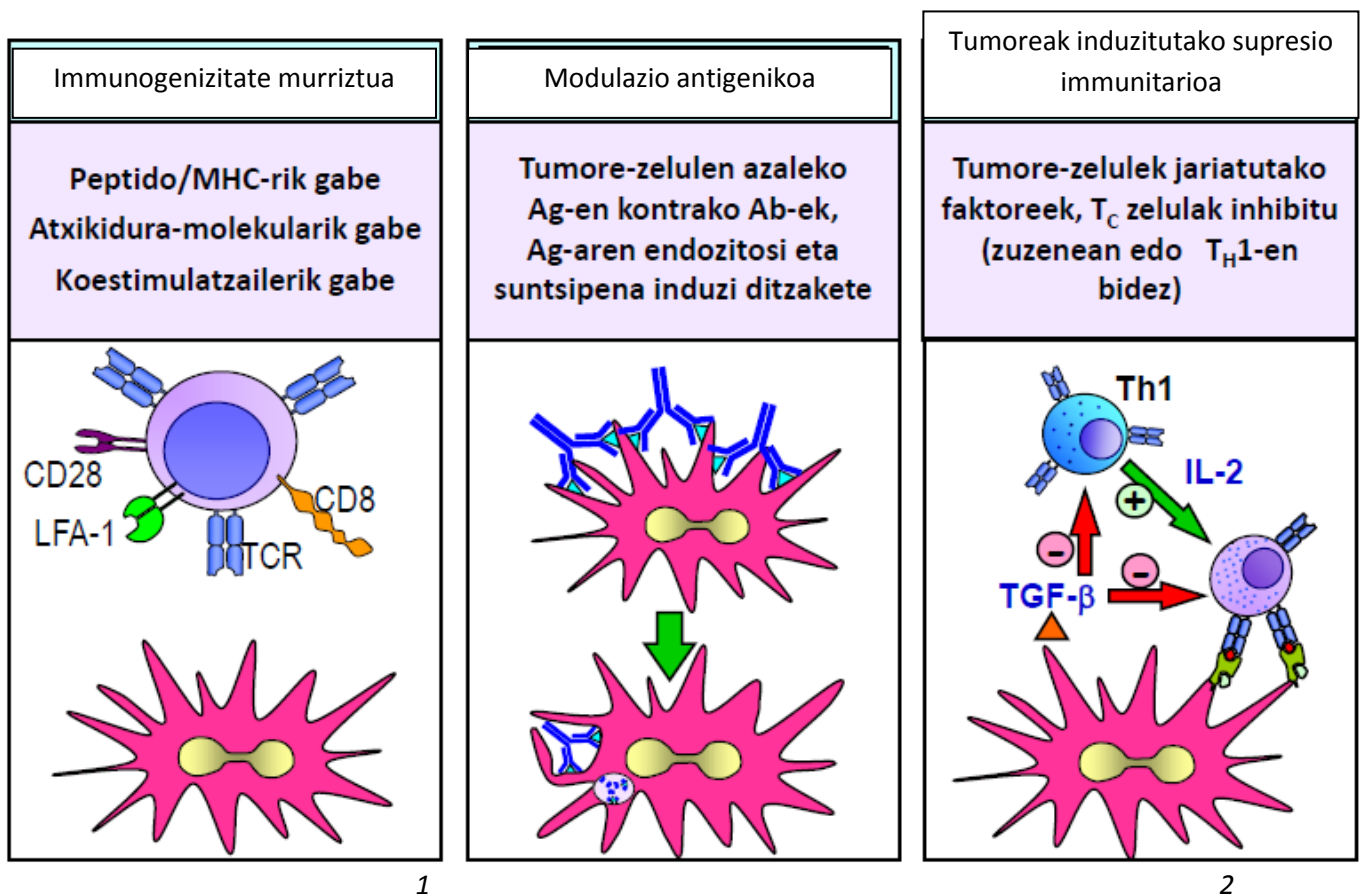
- Konplementuaren aktibazioa

- ADCC: Fc hartzailea daukaten NK linfozitoak edo makrofagoak erakarri.

Tratamendurako:

- ☐ Immunoterapia pasiboa
- ☐ Aktiboa: Txertoak:
 - ✓ Antigeno tumoralen aurka
 - ✓ Birus onkogenikoen aurka

Erantzun immunea ekiditeko minbiziaren mekanismoak



1: Agian badaude antigenoak, baina aurkeztu gabe, edo ezkutatuta...

2: TGF tumor growth factor da eta Th1 eta Tc-ak inhibitzen ditu, ondorioz immunosupresio bat sortuz.

- Antigenoak glukokalizetan babestuta egon daitezke.

Oharra: intrinseko eta estrinseko hau ez genuen klasean eman, baina diapositiba jartzen dut porseakaso.

INTRINSEKOAK	ESTRINSEKOAK
Antigenoaren galera: Ag immunogenoen adierazpena jaitsi	M2 makrofagoen aktibazioa: tumorearen hazkuntza faboratzen eta T erantzuna inhibitzen dute: VEGF, TFG- β , IL-10, prostaglandina E ₂ eta arginasa
Antigenoen ezkutaketa:	Treg linfozitoek T erantzuna inhibitu
T erantzuna ez induzitu: Molekula koestimulatzaileak ez, MHC-IIrik ez...	Zelula supresora mieloidea (MDSC): IL-10 ekoizten duten aitzindari mieloideak E.i. anti-tumoralak eta T erantzuna inhibitu, Th2 hautatu ... Hantura kronikoak erakartzen ditu
Lotura molekula inhibitzaile edo apoptotikoekin leukozitoetan: CTLA-4, PD-1, FasL adierazpena	
Inhibitzaileen jariaketa: TGF- β	

Tumoreen aurkako immunoterapia

- Ez espezifikoa: pazienteari zerbait ematea orokorrean bere immunitate sistema garatzeko, aktibatzeko, pizteko.
- Espezifikoa:
 - Aktiboa: txertaketa
 - Pasiboa
 - Antigorputzak (monoklonalak normalean)
 - LAK, TIL: terapia zelular adoptiboa
 - Immunoterapia genikoa

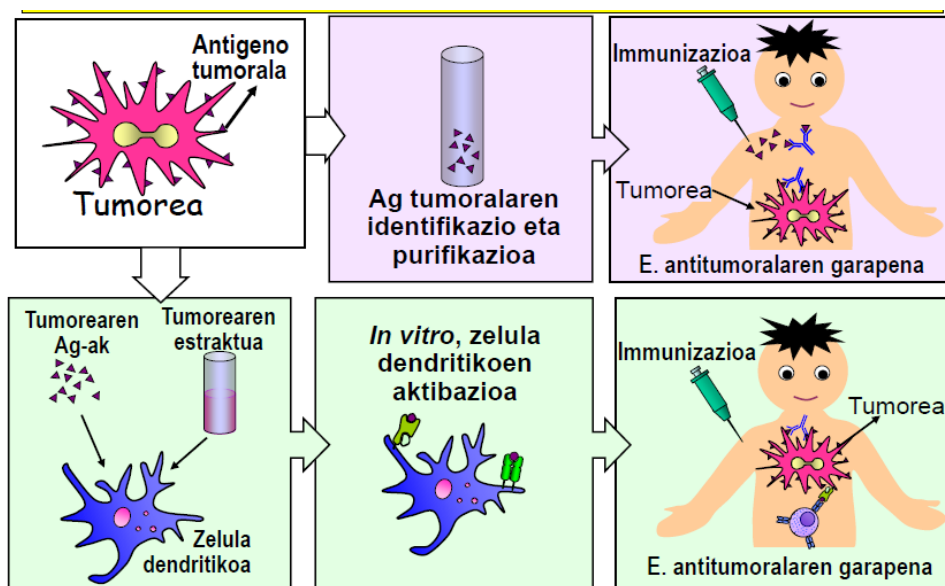
Erantzun immunearen estimulazio ez-espezifikoa

- ☐ BCG txertoa, Bakterioen LPS
- ☐ Zitokinak
 - ✓ Sistemikoak (IL-2, IL-6,...)
 - ✓ Transfektatuak (INF- γ , IL-2, IL-4, CM-CSF,...)

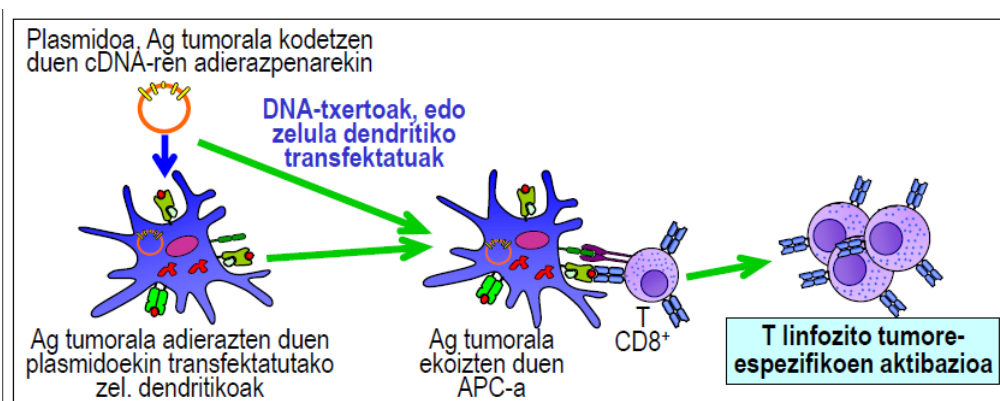
Orokorrean molekula arrotzak dira, erantzuna garatzeko. Tratamendu honek daukan arazo nagusia toxizitatea da.

Erantzun immune espezifikoa

- Aktiboa: txertaketa



1. kasuan (goiko irudiak) tumor antigenoak pertsonari sartu eta esperotzen da pertsona horrek antigeno horien aurkako erantzun antitumoral garatuko duela eta beraz, bere tumorearen aurka ere egingo duela.
2. kasuan (beheko irudiak) pertsonaren zelula dendritikoak ateratzen dira eta *in vitro* tumor zelulekin tratatzen dira, aurkezpena faboratzeko. Gero zelula dendritikoak tumorea daukan pertsonari sartu eta suposatzen da zelula dendritikoek antigenoaren aurkezpena egingo dutela, linfozitoak aktibatu...(erantzun antitumoral azken finean).

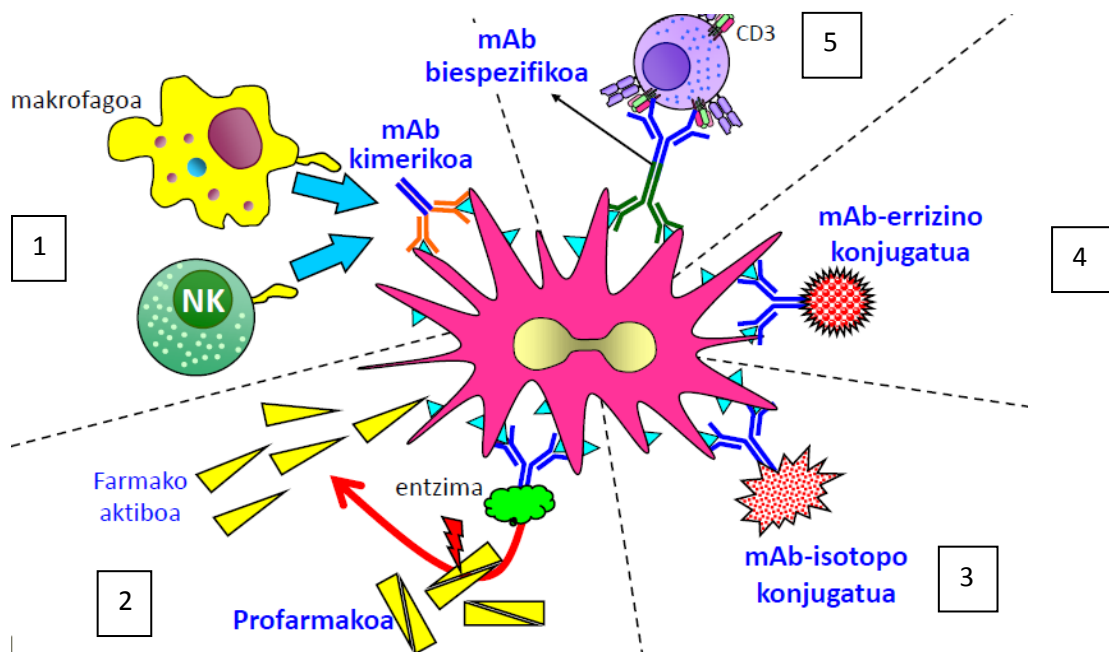


Kasu honetan zelula dendritikoa Ag-arekin kontaktuan jarri beharrean, Ag-a kodetzen duen cDNA sartzen zaio plasmido baten bidez. Horrela z. dendritiko horrek antigenoa sintetizatu eta adieraziko du, erantzun antitumoral emari ahalko delarik.

Tipo de vacuna	Preparación de vacuna	Modelos animales	Ensayos clínicos
Vacunas de células tumorales muertas	Células tumorales muertas + coadyuvantes	Melanoma, cáncer de colon, otros	Melanoma, cáncer de colon
	Lisados de células tumorales + coadyuvantes	Sarcoma	Melanoma
Antígenos tumorales purificados	Antígenos del melanoma	Melanoma	Melanoma
	Proteínas del shock térmico	Varios	Melanoma, cáncer de riñón, sarcoma
Vacunas basadas en CPA profesionales	Células dendríticas preparadas con antígenos tumorales	Melanoma, linfomas de estirpe B, sarcoma	Melanoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de próstata, otros
	Células dendríticas transfectadas con genes que codifican antígenos tumorales	Melanoma, cáncer de colon	Varios carcinomas
Vacunas mejoradas con citocinas y coestimuladores	Células tumorales transfectadas con genes de citocina o B7	Cáncer de riñón, sarcoma, leucemia de estirpe B, cáncer de pulmón	Melanoma, sarcoma, otros
	CPA transfectadas con genes de citocinas y estimuladas con antígenos tumorales		Melanoma, cáncer de riñón, otros
Vacunas de ADN	Inmunización con plásmidos que codifican antígenos	Melanoma	Melanoma
Vectores víricos	Adenovirus y virus de la vacuna que codifican antígenos tumorales ± citocinas	Melanoma, sarcoma	Melanoma

- Pasiboa:

a) Antigorputzak



1: mAb kimerikoak; tumore antigenoa ezagutuko dute eta gero makrofago eta NK-k bertara lotu ahal izango dira Fc gunetik.

2: Antigorputz espezifikoa bat sartu genezake entzima batekin konjugatua. Gero nahi dugun farmakoa profarmako moduan emango diogu (modu ez-aktiboan) eta entzimarekin elkartzean eta erreakzioa gertatzean soilik bihurtuko da farmako eta beraz, aktibo.

3: mAb-isotopo konjugatua; markaketa egiteko balio dezake.

4: mAb-errizino konjugatua: errizinoa toxikoa da zelularentzat (erribosomen funtzionamendua oztopatu) eta beraz antigorputz monoklonalarekin tumore zelula ezagutzen da eta errizinoarekin erasotu.

5: mAb biespezifikoa: antigorputz bat (edo zati bat) zelula tumoralak ezagutzeko eta beste bat immunitate sistemako linfotoren bat hurbiltzeko.

b) Terapia zelular adoptiboa: *in vitro* aurrestimulatutako zelulen transferentzia.

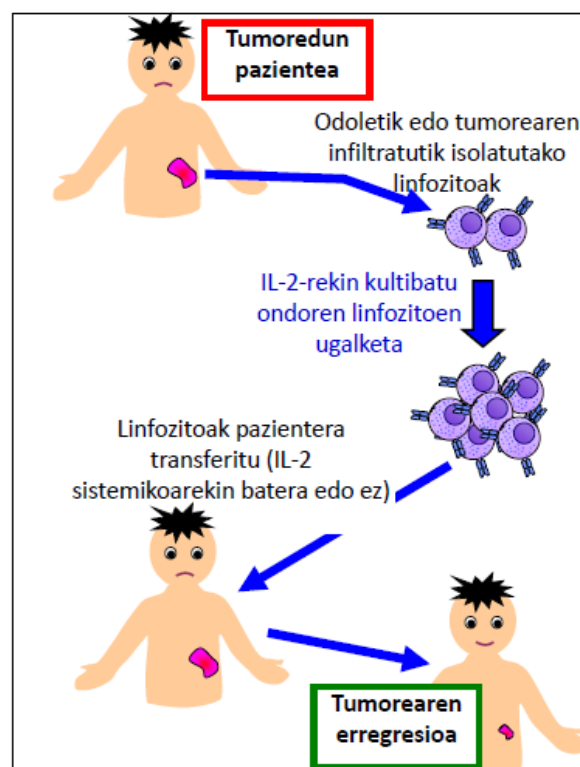
- LAK (lymphokine activated killer cells), NK-k ateratzen badira. IL-2 ere hartzen da, NK zelulak aktibatzen. Kanpoan kultibatu eta gero gaixoari transferitu.

- Sagueta: LAK zelula autologoak + kimioterapia edo IL-2: tumore solidoen erregresioa (biriak eta gibelean) ikusi da.

- Gizakiengan: LAK zelulak tumore metastasikoen kasu larrietan erabili dira, efikazioa aldatzeko izan dutelarik.

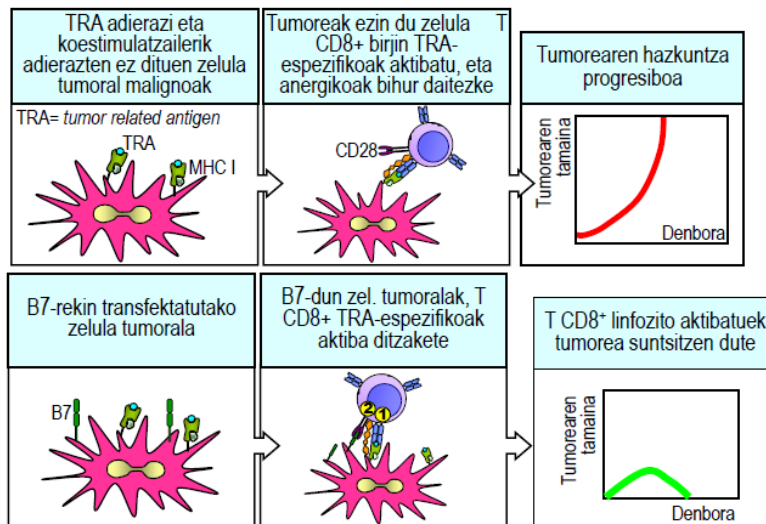
- TIL (tumor infiltrating lymphocytes), T linfotitoak ateratzen badira. Dakigunez T linfotitoak espezifikoa dira, NK-k ez bezala. Hori dela eta, aktibatzen IL-2-az gain antigeno tumoralarekin kontaktuan egotea behar dugu eta horretarako TIL horiek tumorearen ingurutik hartu behar ditugu.

- Melanoma, koloneko minbiziak...erabili.



Immunoterapia genikoa

Berez immunoterapia genikoak organismo batean gene funtzional bat txertatzean datza, berak ez daukalako edo kaltetuta dagoelako. Kasu honetan B7 koestimulatzailea transfektatzen da, Tc-ak aktibatzeke gai dena.



Gene koestimulatzaile eta zitokinekin transfektatutako zelula tumoralak, immunogenikoagoak dira