

ROSARIO SANCHEZ PERNAUTE

Neurologoa. Zelula ama neuronalen laborategiko zuzendaria. Inbiomed Fundazioa.

ZELULA AMAK

neuroendekapenezko gaitzentzat

Ikerketa biomediko translazionalak asmo bat du: oinarrizko zientzietan egindako aurrerapenak osasunerako onura bilakatzea. Inbiomed-eko nire laborategian, giza zelula ama pluripotenteekin egiten dugu lan. Izan ere, zelula horien ezaugarri bereziei esker, in vitro ikertu ditzakegu giza neuronak, eta estrategia arrazionalak garatu neuroendekapenezko gaixotasunak tratatzeko. Hori da gure helburua.

Neuroendekapenezko gaixotasunen be-reizgarria da neurona edo neurona-talde jakin batzuei eragiten dietela, eta, hortaz, dagokien funtzioa betetzeko gaitasuna galtzen dutela pixkanaka. Alzheimerra eta parkinsona dira maizen gertatzen direnak. Gaur egun, sintometan eta seinale klinikoetan eragiten dute existitzen diren tratamendu gehienek; ez dute sorburuan eragiten —ezezaguna da kasu gehienetan—, eta ez dute prozesu patogenikoa eraldatzen. Horregatik uste dugu terapia eraginkorrak garatzeko, neuroendekapena gelditzeko edo leheneratzeko gai izango direnak, beharrezkoa dela jakintza sortzea. Atzean dauden prozesu biologikoak ezagutu behar ditugu, eta sekuentzialki identifikatu endekapen-prozesua eten edo ahulduko duten itua eta molekularak.

Giza zelula amek aukera ematen digute ikertzeko giza neuronen *garapen normala eta anormala*, bai bakarka daudenean, bai eta garrantzitsuak diren beste zelula-populazioekin batera daudenean ere. Hala-ber, haien bidez iker dezakegu zein diren neuronen zaurgarritasun selektiboan parte hartzen duten faktoreak, gaixotasun hauen bereizgarria baita neurona-mota jakin batzuei eragitea: dopaminergikoak parkinsonean, aurrealdeko adarreko neurona motorrak alboko esklerosi amiotrofi-koan... Eta, azkenik, zelulen bizirik irauteko eta hiltzeko berariazko bideak iker ditzakegu.

Horrez gain, zelula amak erabilia, in vitro erako eredu iragarleak diseina daitezke, medikamentu berriak aztertu eta balioztatu ahal izateko. Eredu horien bidez proba daitezke gaixotasunaren garapenean eragin eta kaltetutako funtzioa leheneratzeko gai diren medikamentuak. Amaitzeko, giza zelula pluripotenteetatik abiatuta, posible da *zelula bidezko terapia*-rako egokiak diren neurona-populazioak sortzea, gaixotasun batzuen kasuan.

BIRPROGRAMATZEA

Duela bi urtez geroztik, teknologia berri bat dago eskuragarri: faktore jakin batzuen bidez zelulak birprogramatzea. Shinya Yamanakanak asmatutako teknika da, eta zelula pluripotenteak edo iPSak (induzitutako zelula ama pluripotenteak) sortzeko

aukera ematen digu edozein pertsonaren zelula heldu diferentziatuetatik abiatuta (adibidez, azaleko fibroblastoetatik). Pluripotentzia-egoera mantentzen duten transkripzio-faktoreetan oinarritzen da teknika. Transkripzio-faktore batzuk (geneen espresatzea erregulatzen duten proteinak) gai dira eurei dagozkien geneak aktibatzen, eta berraktibatzen zelula amen pluripotentzia eta autoberritzea kontrolatzen duen zirkuitu molekularra. Bada, faktore horiek ohiz kanpo espresatzeaz baliatzen da birprogramazio-mota hau.

Faktore horiek zelula helduetan txertatzeko, bektore biralak erabiltzen ditugu. Transgenea eta hainbat markatzaile garraiatzen dituzte, hala nola proteina fluoreszenteak, prozesua in vivo jarraitu ahal izateko. Prozesuaren eraginkortasuna txikia da, baina gai gara zelula pluripotenteak lortzeko, pazienteek dituztenen berdin-berdinak direnak genetikoki. Gero, zelula horiekin lan egin dezakegu (gure kasuan, neuronak): in vitro azter dezakegu zein diren gaixotasuna sortu eta garatzea eragiten duten faktoreak, eta terapeutikoak izan daitezkeen molekulen eragina neur dezakegu. Datozen hilabeteetan, fluoreszentzia bidez zuzendutako zelula-banaketa egiteko (FACS) beharrezkoa den ekipamendua izango dugu Inbiomeden, eta azkarrago eta zehatzago egin ahal izango ditugu azterketa horiek.

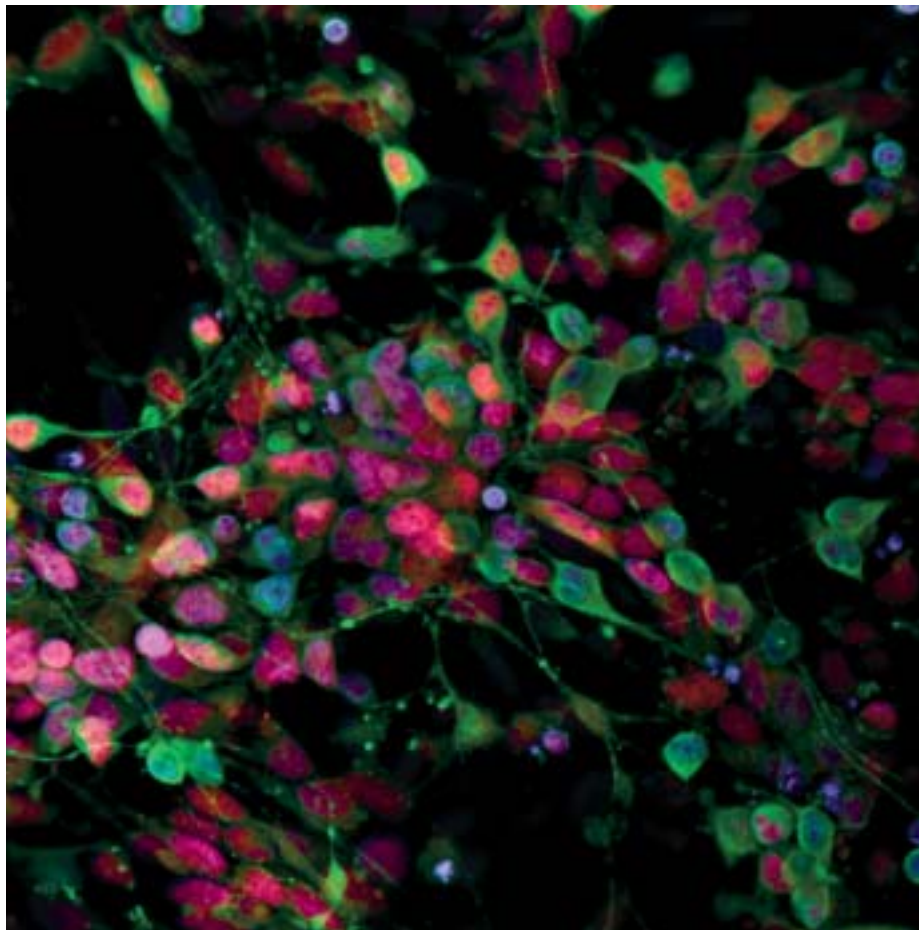
Zelulen birprogramazioak iraultza ekarri du zelula amen arlora, eta alboratu egin ditu zelula ama enbrionarioak eta fetuen ehunak erabiltzeari lotutako zenbait arazo etiko eta sozial. Alabaina, azpimarratu behar da estrategia hau jatorri genetikoak duten gaixotasunentzat dela baliagarria funtsean, beste faktore batzuk (epigenetikoak) “ezabatu” egiten direlako birprogramazio-prozesuan. Horrenbestez, oraingoz, bi zelula-mota pluripotenteak (enbrionarioak eta birprogramatuak) osagarriak dira. Bestalde, azpimarratu behar da gaixotasunen eredu horiek zailtasun handiak dituztela, oraingoz, adinaren eta zahartzearen eragina erreproduzitzeko (faktore kritikoak neuroendekapenezko gaixotasunen garapenean).

Sekuentzialki identifikatu behar ditugu endekapen-prozesua eten edo ahulduko duten ituak eta molekulak.

ORDEZKO ZELULEN BIDEZKO TERAPIA

Parkinson gaixotasunean, hil egiten da dopamina ekoizten duen neurona-multzo bat. Hortaz, dopamina-kantitatea murriztu egiten da mugimenduak modulatzeko dituen garuneko eremu batean, eta gaixotasunaren sintoma motor bereizgarriak agertzen dira. Dopamina emateak (haren aitzindaria administratuta, edo haren eragina imitatzen duten farmakoen bidez) ezabatu egiten ditu gaitzaren sintomak.

Prozesu patologikoak kaltetutako neurona-populazioa nahiko ondo ezagutzen denez, ordezeko zelulen bidezko terapia —alegia, dopamina ekoizten duen neurona osasuntsuak transplantatzea— aukera gisa hartu zen duela 30 urte baino gehiago. 80ko hamarkadaren amaieran hasi ziren zelula bidezko terapiarako entseguak, eta fetuen neuronak erabili izan dira parkinsonak jotako gaixoei txertatzeko. Frogatu dute transplantatutako neuronak 14 urte ere bizi izan direla hainbat pazienteetan, baita helduen garuneko fun-



Giza neuronak. ARG.: INBIOMED FUNDAZIOA.

tzioa leheneratu dutela ere; baina beste kasu askotan onura oso mugatua izan da, edo ez da onurarik izan; eta zenbait gaixok kalteak ere jasan dituzte. Tratamendu-mota hau optimizatzeko traba handienetako bat izan da zelula egoki oso gutxi dagoela, eta, horregatik sortu dute horrenbeste ikusmin zelula amek ikerketa-arlo honetan.

Zelula ama helduen ugalkortasuna mugatua da, eta sor ditzaketen leinu helduen kopurua oso murrizta. Zelula ama pluripotenteetatik, aldiz, organismo heldu baten edozein zelula erator daiteke. Faktore eta hazkuntza-ingurune egokiak erabilia, zelula amen diferentziazioa bideratu dezakegu neurona dopaminergikoak izatera, eta neurona horiek parkinsonaren eraginez endekatzen direnen berdin-berdinak dira. Espero dugu neurona horiekin sortu ahal izango dugula

terapiarako egokia den zelulen iturri bat. Horretarako, edozein medikamentuk bete beharreko eskakizunak bete beharko dituzte (segurtasuna, berdintasuna, ahalmena, errepikagarritasuna etab.). Ikerketa aurreratuta dago, baina ezinezkoa da esatea noiz bihurtuko den egiazko pazienteentzat.

Hain zuzen ere, ideia garrantzitsu bat transmititu nahiko nuke amaitzeko. Ikerketaren garapenean EZ da lineala inbertsioaren (ahalegina, denbora, dirua) eta emaitza translazionalen arteko erlazioa. EZ da zuzena, batez ere, epe motzera aztertzen denean. Kontzeptu hau oso garrantzitsua da, ezin baita ikerketaren kontzeptutik banatu, eta funtsezkoa da itxaropen faltsuak eragozteko, zientzialariekiko frustrazioa eta nahigabea eragiten baitute horiek gizar-tean. ●