



Farmazia bizidunak

Galarraga Aiestaran, Ana

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa



AEBKO OSASUN INSTITUTUA



ARTXIBOKOA

Terapian erabiltzeko giza proteinak sortzea ez da erraza. Laborategian, mikroorganismoen edo legamien kulturetan ekoitz daitezke, edo zelula-kulturetan. Baina prozesu zaila da, eta garestia. Errazagoa eta merkeagoa ote da genetikoki eraldatutako animalietan sortzea? Edo landare transgenikoetan? Ikertzaile batzuek baietz uste dute, eta bide horretan aurrera egiten ari dira.

JUXTU DUELA URTEBETE, EUROPAKO SENDAGAI AGENTZIAK (EMEA) baimena eman zuen animalia transgeniko batek sortutako sendagai bat merkaturatzeko, mundu osoan lehen aldiz. Zehazki, genetikoki eraldatutako ahuntzek esnean sortutako A1ryn proteina erabiltzeko baimena eman zuen. GTC Biotherapeutics konpainiak ekoizten du proteina hori, eta giza antitronbina

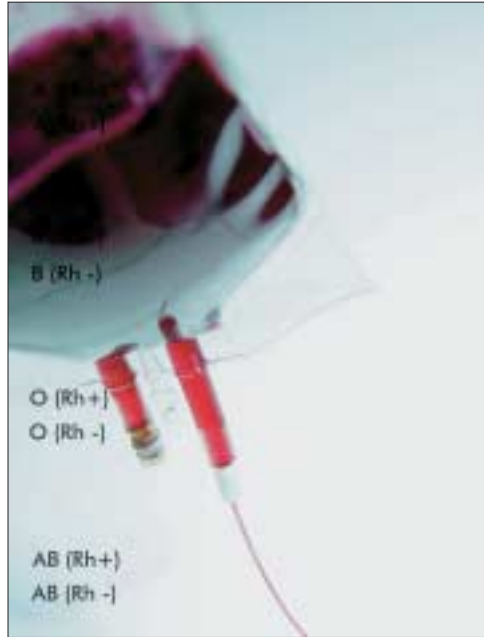
bat da, antikoagulatzailea. Proteina horren gabezia duten pazienteetan odolbilduak sortzea galarazten du.

Hilabete batzuk lehenago, agentziak ez zuen antitronbina hori baimendu, proba klinikoetan oso gaixo gutxitan probatu zutelako. Baina antitronbina-gabezia gaixotasun arraroa da, 3.000-5.000 pertsonatik batek bakarrik izaten du, eta, beraz, ez da erraza paziente boluntario asko lortzea. Nolanahi ere, gerora erabaki zuten GTCK aurkeztutako probak nahikoak zirela. Boluntarioen artean, emakumezko haurdunak ere bazeuden, eta, adituek frogatu zuten, antitronbina erabat segurua da, eta eraginkortasun bera du haurdun ez dauden emakumezkoetan zein haurdunetan. ➔

GTC konpainiak ez ezik, animalia transgenikoetan gai terapeutikoak sortzen dituzten beste enpresek ere itxaropentsu hartu zuten albistea. Aspal-ditik zeuden merkatuko ateak ireki zain, eta berehala sumatu zuten EMEAk emandako pausoaren ondorioa: GTCren merkatuko balioa % 20 baino gehiago hazi zen, eta haren hurbileko lehiakidearena, Pharming konpainiarena, ia % 10.

Gainera, ATryn baimendu eta bi aste geroago, Pharming konpainiak untxi transgenikoen bidez sortutako anti-inflamatorio bat merkaturatzeko baimena eman zuen EMEAk. Pentsatzekoa zen horren atzetik beste batzuk ere etorriko zirela.

Ez da horrela gertatu, ordea. Izan ere, animalia transgenikoetan sortutako gaiak seguruak direla bermatu behar dute, eta, horretarako, izugarritzko proba-piloa gainditu behar dute. Bere-ziki, lau puntu hartu behar dituzte kontuan: erantzun alergikoak, immunologia-sistemaren erantzuna, erantzun autoimmunea, eta infekzioak, prorioek eragindakoak bame. Alderdi denetatik seguruak direla bermatzeko eta frogatzeko, teknika oso aurreratua erabili behar dute, eta froga ugari aurkeztu



Hainbat gaixotasun pazienteak odolean gai bat ez duelako sortzen dira. Batzuetan, emaille baten odoletik gai hori hartu eta injektatzea da tratamendu bakarra.

ARTXIBOKOA

behar dituzte. Eta, horretarako, denbora eta diru asko behar da.

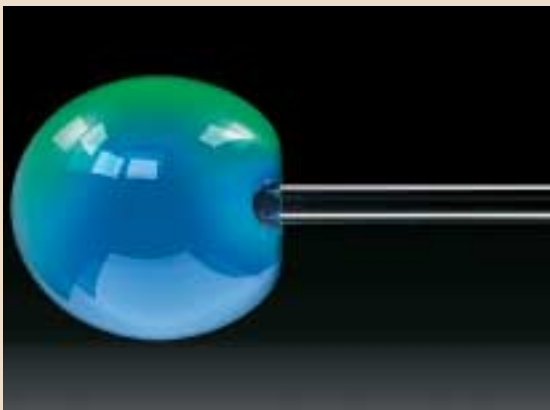
“hainbat molekula biologiko ekoizteko, ingeniari-tza genetikoaz baliatu nahian dabil-tza ikertzaileak”

Esne berezi-bereziak

Duela hamar urte, berriz, ez ziren eragozpenak ezagutzen, eta ikertzaile askok itxaropen handia zuten arlo honetan. 1996an Dolly aurkeztu zuen Roslin Institutuak, zelula heldu batetik klonatutako lehen animalia. Urtebete geroago, institutu berean, beste bi ardi klonatu jaiotzen ziren, Molly eta Polly. Ez zuten Dollyren antz handirik; batik bat,

Nola bihurtu ahuntza laborategi

ATryn ahuntz-esnean sortutako giza proteina bat da. Hori egiteko, ahuntzak genetikoki eraldatu behar dira; hain zuzen, giza proteina hori kodetzen duen genea txertatu behar da ahuntzen kode genetikokoan. Horrez gain, genea ugatz-zeluletan bakarrik espresatzea lortu behar da. Horrela, proteina hori esnean dago, ez beste inon. Azkenik, proteina isolatu eta araztu egin behar da.



ARTXIBOKOA

GTC Biotherapeutic konpainiakoek hori dena egiteko metodo bat landu, eta patentatu egin dute.

Hasteko, proteina terapeutikoa kodetzen duen geneari ugatz-zeluletan espresatzeko behar duen informazio genetikoa erantsen diote. Horrekin, bi informazio horiek dituen transgenea sortzen dute. Ondoren, ahuntz baten obulu ernaldu bat hartu eta transgenea injektatzen diote.

Transgenea duen obulua beste ahuntz baten umetokian ezartzen da, eta jaiotzen den antxumeak kode genetikokoan transgenea ote duen begiratzen dute, denetan ez baita ondo txertatzen. Transgenea badu, esnean giza proteina sortzen du.

Dena dela, lehen belaunaldi horren ekoizpenean alde handia egoten da ahuntz batetik bestera. Hortaz, egokienak aukeratzeko dituzte, eta, proteina sortzeko gaitasuna heredagarria denez, gurutzatu egiten dituzte. Hurrengo belaunaldikoetako ahuntz transgenikoen ekoizpena homogenea izaten da, eta, gainera, proteina asko sortzen dute. Proteina araztu ondoren, hauts zuritu moduan merkaturatzen dute.

beren genomaren giza gene bat zutelako bereizten ziren Dollytik.

Gene horrek IX faktorea izeneko proteina kodetzen du. Odoleko proteina koagulatzaile bat da, eta hemofilia tratatzeko erabiltzen da, hori baita, hain juxtu, hemofilikoek odolean falta dutena. Baina IX faktorea lortzeko iturri bakarra gizakien odol-plasma da, eta horretarako sortu zituzten Molly eta Polly, esnetan IX faktorea emango zuen artalde bat sortzeko. Hala, asko merkatuko litzateke proteina hori.

Horrenbestez, proteinak, antigorputzak eta halako molekula biologikoak ekoizteko, ingeniari-tza genetikoak aukera ezin hobea zela zirudien. Ordura arte, mikroorganismoen, legamien edo animalien zein pertsonen zelula-kulturak erabiltzen ziren, eta orain ere hori da bide nagusia. Metodo zaila eta garestia da, ordea; kulturetan ekoizten diren molekulatan aldaketa konplexuak egin behar izaten dira, terapian erabili ahal izateko, eta, gainera, kantitate txikiak lortzen dira. Hori dela eta, animaliak sendagai-ekoizle bihurtzeko produktua merkatuko zukeela uste zuten.

Beraz, horretan saiatu dira. Molly eta Pollyekin ez zuten helburua bete, baina ikertzaileek lanean jarraitu dute behiekin, ardiekin eta ahuntzekin. Izan ere, animalia horiek esnea ekoizteko erabiltzen dira, eta, ingeniari-tza gene-



ARTXI BOKOA

Ikertzaileek oilo transgenikoen arrautzetan ekoizti nahi dituzte medikuntzan baliagarriak diren giza proteinak.

tikoa erabilia horiek eta beren ondorengoei esnetan giza molekulak sortzea lortuz gero, esnetik proteina isolatu besterik ez da egin behar.

Bide horretan GTC konpainiak ahuntzekin egindako lanak fruituak eman ditu, eta, kalkuluen arabera, antitrombina ahuntz transgenikoen bidez lortzea zelula-kulturetan ekoiztea baino 30-100 aldiz merkeagoa da.

“oilo transgenikoak hazteak abantaila batzuk ditu ganaduarekin alderatuta”

Ahuntzek baino esne gehiago ematen dute behiek, eta horregatik aukeratu zituen behiak Advanced Cell Technology konpainiak. Behi transgenikoen esnean, giza odoleko seroalbumina proteina lortu nahi zuten. Seroalbumina odol-bolumena handitzeko erabiltzen da, zauri traumatikoak dituzten pazienteetan, adibidez. Behi-esnea iturri paregabea izan zitekeela uste zuten, behi bakar batek 8.000 litro esne baino gehiago eman baititzake urtean, eta bolumen horretan 40-80 kilo proteina egon baitaitezke.

Alabaina, arlo honek ez du aurreikusitako garapena izan. Proiektu asko bidean geratu dira, eta, nahiz eta gaur egun terapiarako molekula horien merkatuak 24.500 milioi euro mugitzen dituen, genetikoki eraldatutako animalien bidez sortutako gaiek oso zati txikia hartzen dute oraindik.

Arrautzak eta landareak

Hala eta guztiz ere, ikertzaileek ez dute etsitzen, eta, orain, arrautzetan ere ekoizti nahi dituzte medikuntzan baliagarriak diren giza proteinak. Metodoa hausnarkarieretan erabiltzen denaren antzekoa da. Hausnarkariek esnean bezala, genetikoki eraldatutako oiolek arrautzetan sortzen dute proteina terapeutikoa.

Oilo transgenikoak hazteak abantaila batzuk ditu ganaduarekin alderatuta. Merkeak dira, emankorrak (oilo bakoitzak 300 arrautza errun ditzake urtean), eta belaunaldien arteko tartea txikia da. Horri esker, erraza da ekoizpena eskaerara egokitzea.

Roslin Institutuak, adibidez, Viragen-ekin eta Oxford Biomedica-rekin elkarlanean, oilo transgenikoen arrautzen zuringoan bi proteina terapeutiko ekoiztea lortu du. Mini-R24 antigorputza da bat, ustez baliagarria melanoma gaiztoaren aurka, eta giza interferon b-1a bestea,



GTC BIOTHERAPEUTICS

Ahuntz horrek giza odolean dagoen proteina antikoagulatzaile bat sortzen du bere esnean.

esklerosi anizkoitza eta beste hainbat gaitz tratatzeko erabiltzen dena. Ikerketa aurten argitaratu dute *PNAS* zientzia-aldizkarian, eta ikertzen jarraitzeko asmoa dute, emaitzak hobetzeko.

Edonola ere, oilo ez gain, hausnarkariek badituzte beste lehiakide batzuk ere: landareak. Ikertzaileek urteak daramatzate landareak genetikoki eraldatzen nahi duten ezaugarriak izan ditzaten, eta horien artean dago giza proteinak eta txertoak ekoizteko gaitasuna.

Errazagoa da landare transgenikoak haztea animaliak baino, eta, gainera, birusen edo prioen bidez infektatzeko arrisku txikiagoa dute. Aitzitik, alergia gehiago eragiten dituzte, eta, batez ere, ingurumenera hedatzeko arrisku handia dute. Hain juxtu, jende askorentzat hori da transgenikoen aurka egoteko arrazoi handienetako bat. Beraz, arrisku hori saihesteko, neurri zorrotzak hartzera behartuta daude ekoizleak.

Adibidez, AEBko Purdue Unibertsitateko ikertzaileek Indianan dagoen meategi batean hazten dituzte landare transgenikoak. Horrela, kanpoko landareetan eraginik ez dutela izango bermatzen dute. Besteak beste, arto, tabako, alpapa eta sojarekin ikertzen ari dira, antigorputzak, intsulina eta txertoak sortzeko asmoarekin.



PURDUE UNIBERTSITATEA

Ingurumenean eraginik ez dutela izango bermatzeko, Indianan dagoen meategi batean hazten dituzte landare transgenikoak AEBko Purdue Unibertsitateko ikertzaileek.

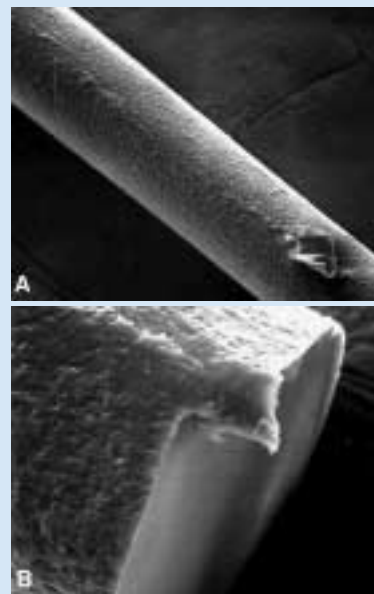
Esne horrek armiarma-hariak ditu

Terapiarako giza proteinak ez ezik, bestelako gai interesgarriak ere lor daitezke hausnarkari transgenikoak erabilita, esaterako, Biosteel haria.

Biosteel Nexia Biotechnologies-ek ahuntz transgenikoen bidez sortutako armiarma-haria da. Armiarma-hariak aplikazio ugari ditu, biodegradagarria eta izugarri gogorra, elastikoa eta arina baita. Egin kontu: buruko ile batek baino hamar aldiz txikiagoko diametroarekin, gai da orduko 3,2 kilometroko abiaduran doan erle bat geldiarazteko.

Baina armiarmak oso erasokorrak dira, eta ezin dira zetarrak bezala hazi. Gainera, ez du armiarma-sare osoak balio, sarearen egitura osatzeko erabiltzen duen hari-motak bakarrik balio du. Zelula-kulturetan ekoizten saiatu dira, baina hari motzegiak lortzen dira.

Ingeniaritza genetikoa erabilita, ahuntzen esnean nahi duen hari-mota sortzea lortu du Nexia Biotechnologies-ek, eta Biosteel izenez merkaturatzen du. Medikuntzako materiala egiteko aproposa da (hesgailuak, txaplatak, protesiak...), eta beste arlo batzuetan ere baditu aplikazioak, hala nola kirol-ekipoak egiteko.



A. LAZARIS/SCIENCE

A: Ahuntzen esnean ekoiztutako armiarma-haria, 500 aldiz handituta.
B: Haria hautsita, egitura erakusteko.

*“arto, tabako,
alpapa eta
sojarekin ikertzen
ari dira,
antigorputzak,
intsulina eta
txertoak sortzeko”*

Horrelako molekulak ekoizteko gai diren landare transgenikoen ikerketa asko daude martxan, eta, berriki, emakume-esnean dauden proteina batzuk sortzen dituen arrosa landatzeko baimena jaso du AEBko Nekazaritza Departamentuak. Hain zuzen, lisozima, laktoferrina eta giza seroalbumina ditu arroz transgenikoak. Lisozimak eta laktoferrinak bakterioen, birusen eta onddoen aurkako ezaugarriak dituzte, eta, arrozarekin, beherakoak eta anemia tratatzeko edaria egin nahi dute ikertzaileek.

Arazoak arazo, genetikoki eraldatutako animaliak eta landareak molekula terapeutikoen iturri bihurtzen ari dira. Hala ere, oraindik hastapenetan daude, eta, bitartean, zelula-kulturetan molekula horiek sortzeko sistemen eraginkortasuna handitzen ari da. Denborak esango du zein den bide onena; oraingoz, ikertzaileek ez dute aterik itxi nahi.