

Rafael Mañez:

“Gizakiei txerri-organoak transplantatzeko ilusioz ari gara”

Beñardo Kortabarría

Elhuyar

Imutran enpresak hazitako txerri transgenikoak jasotzen dituzte A Coruñako Juan Canalejo ospitalean. Ebakuntzak egiteko erabiltzen dituzte: bihotza kentzen diete eta babuino tximinoei jarri. Noizbait gizakiekin antzekorik egin ote litekeen ikertzen ari dira. Rafael Mañez kataluniarrak du ikerketaren ardura.

Zer dira xenotransplanteak?

Labur esanda, espezieen arteko zelula, ehun edota organoen transplanteak dira. Gure kasuan, interes klinikoa dugunez, helburua gizakiei animalien organoak jartzea dela esan daiteke.

Eta zein izan da beren bilakaera?

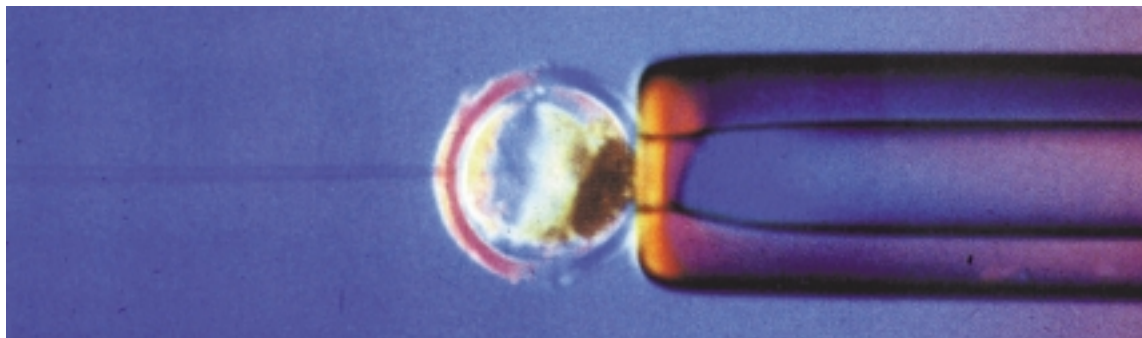
Espezieen arteko organo-transplanteen inguruko ikerketak 60ko hamarkadan hasi ziren. Transplanteen historian, gaia gizarteratu zuena Barnard zirujauak 1967an egindako bihotz-transplantea izan zen. Baina hori ez zen historiako lehen bihotz-transplantea izan. Hiru urte lehenago Estatu Batuetan oso larri zegoen gaixo bati txinpantzearen bihotza jarri zioten. Horrekin zera esan nahi dut, xenotransplanteen ideia aspaldi samarrekoa dela.



RAFAEL MAÑEZ

Bartzelonan jaio zen 1958. urtean. Unibertsitate Autonomoan medikuntza-ikasketak bukatu eta gero, zaintza intentsiboko espezialitatea egin zuen. 1990eko hamarkadaren hasieran Estatu Batuetara joan zen, Pittsburgh-eko Unibertsitatera. Han klaseak ematen zituen. 1992an xenotransplanteen gaian sartzeko aukera izan zuen, eta 93an egin ziren xenotransplanteetan ebakuntzen ardura izan zuen. 1995ean Bartzelonara itzuli zen, Belvige-ko ospitaleko zuzendariorde izateko. 1996tik A Coruñako Juan Canalejo ospitalean egiten du lan eta xenotransplanteen ikerketak gidatzen ditu.

Xenotransplanteen garapena 60ko hamarkadan gertatu zen, gizakiei tximinoen —batez ere txinpantzeen eta babuinoen— giltzurrunak jartzen hasi zitzaizkienean. Eta emaitzak ez ziren guztiz txarrak izan. Adibidez, 1964an bertan gaixo batek txinpantze-giltzurruna jaso zuen eta bederatzita hilabetez ondo ibili zen. Urte haietan gizakien artean egin ziren organo-transplanteen emaitzak ez ziren hobeak, errefusaren arazoa ageri-agerian geratu baitzen. Benetako aurrerapena 80ko hamarkadan ger-



R. MAREZ

Txerri transgenikoak lortzeko, mikroinjekzioak erabiltzen dira.

tatu zen. Ordurako zirujauak transplanteak egiteko teknikoki prestatuta zeuden, baina ezin zuten errefusaren arazoa gainditu. Ziklosporina botika aurkitzeak errefusaren arazoa saihesten lagundu zuen, botikak gorpuzteko defentsa-maila galtzea modu orekatuan izatea eragin baitzuen.

“80ko hamarkadarako zirujauak transplanteak egiteko teknikoki prestatuta zeuden, baina ezin zuten errefusaren arazoa gainditu”

Edozelan ere, urte horietan ez al zen geldialdia izan transplanteen gaian?

Oro har, geldialdia egon zela esan daiteke. Urte askotan giltzurrun-transplanteak besterik ez ziren egin, eta horretan ere emaitzak ez ziren ikaragarri onak, giltzurruna jaso eta urtebetera bizirik zeudenen kopurua % 50ekoa baitzen. Beraz, urte batzuetan transplante gutxi egin ziren. Izan ere, errefusari aurre egiteko sistema eraginkorrik ez zegoen. Horregatik txinpantze-giltzurruna bederatzi hilabetez ondo ibiltzea sekulako lorpenzat hartu behar da.

80ko hamarkadan, gizakien organo-transplanteetan errefusa gainditzeko ziklosporina bazegoela, gizakietan xenotransplante bakarra egin zen. 1984. urtean egun gutxiko neskatila bati babuinoaren bihotza jarri zioten, eta 20 eguneko funtzionamendua izan zuen. Adin horretarako organo-emaitzak aurkitzea oso zaila zen —eta da—, horregatik egin zuten xenotransplantea. Organoen eskasaren ondorioz, 90eko hamarkadan berriro heldu zitzaion xenotransplanteen gaiari. 1992an Estatu Batuetako Pittsburgh-eko Unibertsitatean bi xenotransplante egin genituen. Bi gaixori babuino-gibela jarri genien,

batak 70 egun iraun zituen bizirik eta besteak 21. Orduan konturatu ginen errefusaren arazoa gaindi genezakeela, behintzat denboraldi batean.

Xenotransplante horiek izan al zuten oihartzunik?

Sekulakoak entzun behar izan genituen. Hamar urte ziren hiesa agertu zela, segur aski tximinoen erretrovirusetatik sortutako gaitza. Infekzio-arriskua zela-eta, gaia birplanteatu egin behar izan genuen. Espezieen gertutasunari dagokionez, gizakiarengandik urrun zeuden espezieen bila hasi ginen, gertutasunak infekzio-arriskua areagotzen baitu. Baina errefusaren arazoa areagotu baino ez zen egiten. Txerriekin hasi ginen lanean; izan ere, fisiologikoki badu antzik gizakiarekin eta aurrekariak bazeuden: diabeteari aurre egiteko, txerri-intsulina erabili izan da, azala eta bihotzerako balbulak... Alde horretatik ondo, baina errefusaren arazoa areagotu egin zen; babuinoen organoak erabilia errefusa 4 edo 5 egunera agertzen bada, txerriarekin erabateko errefusa transplantea egin eta ordu-erdira gertatzen da.

Txerria gizakiarengana hurbiltzea besterik ez zitzaigun geratzen. Genetikaren teknikak erabilia, txerriari giza geneak jartzea erabaki genuen, sistema immunologikoak gertuagokotzat har zezan. Horri esker, gaur egun hilabetez gorako iraupena lortzen ari gara eta hasierako erabateko errefusa gainditzeko lortu dugu.

Hori izan al zen txerriekin lan egiten hasteko arrazoi bakarra?

Ez, jakina. Kontuan hartu behar da tximino-espezie asko babestuta daudela, eta horrela dagoen organo-eskariari ezin izango litzaioke erantzun. Ikuspegi etikoak ere badu bere garrantzia, tximinoak gertukotzat hartzen ditugulako. Dena den, tximinoekin egindako saiakuntzek emaitza ona izan balute, gizartearen gehiengoa alde egongo litzateke. Azkenik, txerriekin egin ziren entseguak eraginkorrak zirela eta nolabait funtzionatzen zutela ikusteak ere garrantzia izan zuen erabaki hori hartzeko.

Hala eta guztiz ere, txerriek badute PERV izeneko erretrobirusa. Orain arte egin diren xenotransplanteetan ez dirudi arazorik eragin duenik, baina hemendik aurrera ez al ditu sortuko?

Txerria aukeratzean, ez genekien PERV hori zenik ere. Badakigu gizateriaren historian txerriak jan izan direla, txerriek badutela kontrolatzen ditugun hainbat infekzio —trikinosia adibidez—... baina hortik txerri-organoak transplantatzera tarte handia dago. PERVari dagokionez, egia esan, ez dakigu asko. Horregatik ezin da gutxietsi.

Erretrobirusak, berez, endogenoak dira, birus izatera ere ez dira iristen. Ugaztun guztiok genomak badugu erretrobirus endogenoren bat, gure geneen % 5 eta 10 artean erretrobirus endogenoak ei dira. Txerriek PERV hori dute, baina beraiei —guri geureak bezala— ez die kalterik eragiten. Kontua da transmiti daitekeen edo ez. Ildo horretatik, badakigu laborategietan egindako *in vitro* entseguetan —oso baldintza berezietan— erretrobirusa transmititzea lortu dela; baina *in vivo* egin direnetan ez da horrelakorik gertatu. Gerta al daitekeen? Ez dakit. Orain arte inor ez da kutsatu, ezin dugu esan hori ez dela gertatuko, ez eta gertatuko dela ere.

Xenotransplanteetan erabiltzen diren txerriek zergatik izan behar dute transgeniko?

Bestela gorputzaren defentsa-mekanismoa, bat-bateko errefus sistematikoa alegia, ezin genezake gaindi. Errefusa gertatzen da gizaki guztiok txerrien aurkako antigorputzak ditugulako, gizakion odol-taldean aurka ditugun

“orain arte inor ez da kutsatu, ezin dugu esan hori ez dela gertatuko, ez eta gertatuko dela ere”

horiek bezalakoak. Txerriaren odol-taldea gurearen guztiz desberdina da. Txerri-organoren bat sartzen dugunean, gorputzak etsaitzat hartzen du eta errefusa eragiten du. Bateragarriak ez diren odol-taldean artean odol-transfusioak egitea ezinezkoa den bezala, gizakiei txerri-organoak transplantatzea ezinezkoa da. Errefusaren arduradunak txerriaren aurkako antigorputzak eta guk osagarri deitzen ditugun proteinak dira. Proteina horiek zerbait arraroa sumatzen dutenean, ezer bereizi gabe, guztia suntsitzen dute. Jakina, gorputzak proteina osagarriak abiatzea geratu egiten du, bakarrik bakterioak eta birusak suntsitu behar baititu eta ez bere zelulak. Zelula guztiak osagarriaren abiatzea gerarazten duten beste proteina batzuk askatzen dituzte. Proteina horiek espezie bakoitzarenak dira, hau da, txerrien osagarria kontrolatzen duten proteinek txerriaren osagarria gerarazten dute, baina ez gizakiena, eta alderantziz. Horregatik, guk txerriei horrelako giza proteinak sintetizaraziko dituzten geneak sartzen dizkiegu, gero organoak transplantatzean, gizakien osagarriekin topo egiten dutenean hurbilagokotzat har ditzan. ➔



R. MAREZ

1992an Estatu Batuetako Pittsburgh-eko Unibertsitatean egindako xenotransplantea.

Gizaki bati egindako azken xenotransplante ofiziala duela 8 urte egin zen, Rafael Mañezek zuzendu zuen.



R. MAÑEZ

Eta nola egiten da hori?

Beste edozein produktu transgeniko bezala, ernaldutako obuluetan jartzen diren mikroinjekzioen bidez.

Xenotransplanteen bilakaerari begirada eman diogu, baina gaur egun zer egiten ari zarete?

Xenotransplante-praktikari dagokionez, gaur egun gizakiei ez zaie organo osorik transplantatzen; ez da bakar bat ere egiten, gizaki ez diren primateekin egiten diren esperimenduekin ez bada behintzat. Egia esan, 1992az gero gizakiekin ez dira egin. Zurrumuruak badaude zirujau poloniar batek txerri-organoeekin bakarren bat egin duela, baina ofizialki ez da onartzen.

“etorkizunaz ez dakit ezer. Orain ezer esango banu, espekulazioa baino ez litzateke izango”

Zelula-transplanteak bestelako kontua dira. Une honetan abian dira hainbat ikerketa, beste espezie batzuen zelulak transplantatzen ari zaizkie gizakie. Dena den, horrelako transplanteek ez dute arrakastarik izan, hezur-muineko zelulen transplanteetan izan ezik. Parkinsonen gaixotasuna sendatzeko neurona-transplanteak egin izan dira, baina emaitza kaskarra izan dute. Cassius Clay boxeolariari Mexikon egin zioten eta, bistan denez, onura oso txikia eragin zion. Intsulina ekoizteko gai diren zelulekin ere egin dituzte saioak, eta orain arte gaixo horiei ezin izan zaie intsulina-tratamendua kendu. Duela oso denbora gutxi Kanadako ikerketa-talde batek zelula-transplantea jaso eta intsulina-tratamendua utzi

ahal izan duten gaixoak aurkeztu ditu; hala ere, oraindik goizegi da ezer esateko. Ikuspuntu horretatik, gizakien arteko zelula transplanteetan ez badute emaitza onik lortu, argi dago xenotransplanteetan zailagoa izango dela.

Beste era batekoak egin izan dira. Hau da, giza organoak agertu artean gaixoei behin baino gehiagotan jarri zaizkie animalien organoak?

Bai, aldi baterako transplanteak egin izan dira, baina oso gutxitan. Horren helburua, transplanterako organoak agertu arte, hilzorian daudenen bizitza luzatzea da. Horrelako sistemekin astebete inguru baino gehiago nekez iraun daitezke. Espainian, horrek ez du zentzu handirik, horrelakoetan organoak egunean agertzen direlako; beste toki batzuetan —Estatu Batuetan adibidez— izan dezakete.

Xenotransplanteak ikertzen eta xenotransplanteak egiten ari zara. Txerriei bihotza kendu eta babuinoei jartzen diezue. Batez beste babuinoa 30 egunez bizirik irautea lortzen ari zarete. Horretan oinarrituta, zer esango zenuke xenotransplanteen etorkizunari buruz?

Etorkizunaz ez dakit ezer. Orain ezer esango banu, espekulazioa baino ez litzateke izango. Ikerketaren balioa etorkizunean izan dezakeen erabilgarritasunagatik edo garrantziagatik neurtzen da, eta ez ikerketa-lanagatik beragatik baino gehiago. Nire ustez, hori hanka-sartze handia da. Txerriekin antzeko zerbait gertatu da, bat-bateko errefusarena gaindituta, bazirudien pare bat urtean erantzuna emango geniola organo-eskasiaren arazoari; 4 edo 5 urte pasa dira eta oraindik ez dugu irtenbide magikorik. Lanean dihardugu, beti ere ildo batean, eta ikusiko da bide horretatik nora iristen garen. Une honetan organo batek porrot zergatik egiten duen jakin behar dugu, eta horri nola aurre egin. Ditugun



Txerri transgenikoak.

ARTXIBOKOA



A Coruña
Juan Canalejo
ospitalea.

R. MANEZ

emaitzen arabera, laster gizakiei txerri-organoak transplantatzea lortzeko ilusioa izan genezake, baina gehiago ezin genezake esan.

Egunen batean gauzatuko balira, eztabaida etikorik egongo al litzateke?

Etikoa zer den eta zer ez den erabakitzea gai zaila da. Horretarako bereziki hazitako animaliak erabiliko balira eta transplanteetan arriskurik ez balego, gehienak ados egongo lirateke. Onurak eta arriskuak jarri behar dira balantzan. Argi dago, adibidez, PERVa laborategian kutsa daitekeela. Hori jakinda, gaur egungo eredu esperimentalen arabera, zein onura ateratzen zaio bizia 2 hilabetez luzatzen duen tratamenduari? Arriskua onura baino handiagoa izango litzateke, baina iraupena urteetakoa balitz eta infekziorik ez dela transmititzen ziurtatuko bagenu, gauzak asko aldatuko lirateke, jende askoren bizia salbatuko bailitzateke.

Bai ados. Edozelan ere, eztabaida etikoa aipatzean ez nintzen horretaz ari. Ikerketa guztia enpresa pribatuen esku egoteaz jardun nahi nuen. Izan ere, etorkizunean ekoitz daitezkeen organoek jabetza badute, argi dago merkatura aterako direla eta prezioa izango dutela.

Bai, une honetan munduan xenotransplantez egiten ari diren ikerketetan diru pribatua erabiltzen ari da, hori horrela da. Ikerketak izugarriko kostua dauka. Enpresek arrisku handia —dirutza handia— jarri dute honetan guztian; hortaz, normala iruditzen zait gero zerbait atera nahi izatea. Gustatuko litzaidake guztia erakunde publikoek bere gain hartzea, baina munduan ez dago hau ordain dezakeen osasun-erakunde publikorik. Horrelakorik ez dagoenez, enpresak arriskua onartu eta sartu egin dira, dirua jarri dute... eta gerta daiteke ezer ez ateratzea.

Aizu, ez hartu txarrera, baina honetan guztian gehien harritu ninduen horrelako transplanteak A Coruñan egiten direla jakitea izan zen.

Galizia Espainiako hiru autonomia historikoetariko bat da eta bakoitzak bere tokia izan nahi du. Hemen, lehendik ere, transplantearen gaiak pisua zuen. Gibeledoko transplanteak egiten ziren, giltzurrunekoak, bihotzekoak, birrikakoak eta pankreakoak. Egia esan, ez da erraza toki bakarrean hainbeste transplante-mota aurkitzea.

“xenotransplantez egiten ari diren ikerketetan diru pribatua erabiltzen ari da, munduan ez dago hau ordain dezakeen osasun-erakunde publikorik”

Ni katalana naiz eta Estatu Batuetan —Pittsburgh-en, transplante-kopuruari dagokionez munduan aurreratuen den lekuan— bost urte iragan eta gero, Bartzelonako Belvitge-ko ospitalera etorri nintzen, horrelako zerbait aurrera ateratzeko ideiarekin. Han ezin izan genuen egin, baina A Coruña Juan Canalejo ospitaletik deitu ninduten, transplanteen arloa indartu nahi zutelako. Imutran enpresarekin akordioa lortu ondoren, xenotransplanteen ikerketarako unitatea ireki genuen, txerrieekin eta babuinoekin ikerketa egiteko. 