

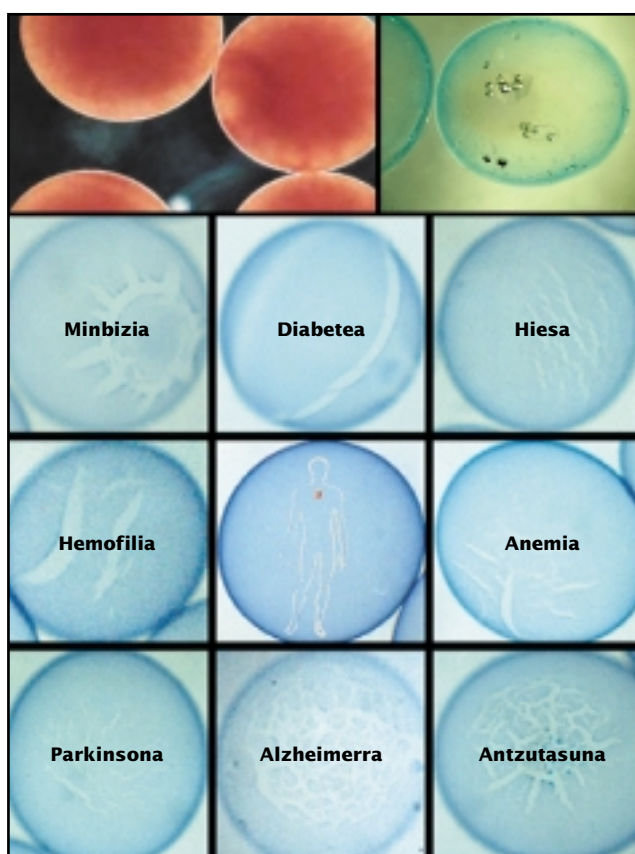
Zelulak kapsulatan

Gaixotasunak tratatzeko ikuspegi berria

Gorka Orive Arroyo¹ / Manoli Igartua Olaetxea² / Rosa Hernández Martín³ / Alicia Rodríguez Gascón³ / José Luis Pedraz Muñoz⁴

¹Farmazian lizentziatua, ikasle predoktorala. ²Farmazia eta Farmazia-teknologiako irakasle laguna. ³Farmazia eta Farmazia-teknologiako irakasle titularra. ⁴Farmazia eta Farmazia-teknologian katedraduna.

Zelulak mikrokapsularatzea osasunarentzat onuragarriak diren produktuak jariatzeko baliagarria den teknika berria da. Polimerozko mikrokapsuletan hainbat jatorritako zelulak bil daitezke. Modu horretan, zelulak erantzun immunologikotik babestuta geldituko dira, nahi den produktu terapeutikoa ekoizten duten bitartean.



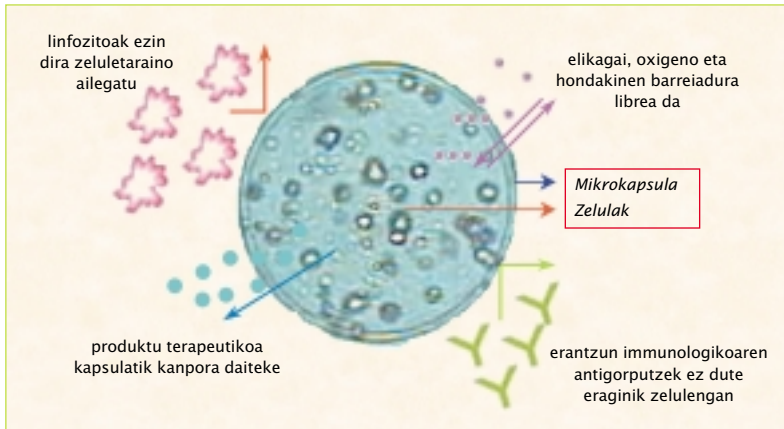
Kapsularatutako zelulak.

MIKROKAPSULAK XX. MENDEAREN ERDIALDEAN HASI ZIREN ERABILTZEN, farmazia-arloan hain zuzen ere. Hasieran, epe luzean jariatzen diren farmazia-konposatuak garatu nahi zituzten; hau da,

produktua era kontrolatuan jariatzeko sistemak ekoitzi nahi zituzten. Horrela, botika poliki-poliki askatu eta efektu onuragarria denboran zehar luzatzea lortzen zen. Beste zenbait kasutan, susbstantzia batzuen zaporea ezkutatze edota botikak eragindako narritadura gastrikoa gutxitzeko erabili zen kapsulen teknologia.

Denborarekin, mikrokapsulak beste arlo askotara hedatu ziren, adibidez, elikadurara (bitaminak eta usain gozokak kapsularatzen dira) edo nekazari-tzara (pestizida eta ongarriekin). Mendeberr honetako bioteknologia ere medikuntza-arazoaren erantzuna kapsularatzean bilatzen saiatu da. ➔

G. ORIVE ARROYO



1. irudia. Kapsulek zelula arrunten antzeko itxura dute.

Baina, zer da zelulen mikrokapsularatzea?

Material biologikoa (zelulak, bakteriak...) ez-kutsagarriak eta biodegradagarriak diren esfera polimerikoetan biltzean datza teknika hau. Kapsularatutako zelulek, gaixoentzat onuragarri diren produktuak jariatzeaz gain (insulina, hazkundearen hormona...), funtzioa denboran zehar mantenduko dute.

Zelulak forma biribila duten kapsuletan harrapatzen dira. Kapsulek zelula arrunten antzeko itxura dute: kapsularen mintzak zelularen mintz lipidikoa dirudi eta kapsularatutako zelulek zelularen barneko organela-multzoa. Diseinu horren bidez, zelulak, guztiz

“botika behin bakarrik hartzea nahikoa da onura denbora luzez sumatzeko”

elkarturik, material ez-kutsakorrez osatutako esfera batean gordetzea lortzen da, eta babesgunea eraikitzea.

Teknika hori botikak emateko estrategia berri bezala ikusi behar da. Ohizko farmazia-produktuetan ez bezala (konprimituak edo kapsulak), kapsularatu-

tako zelulen kasuan, botika ez ezik, honen lantegia, hau da, zelula bera ere, medikamentuan dago. Horrela, botika behin bakarrik hartzea nahikoa da onura denbora luzez sumatzeko, eta gaixoak ez du egunero pilula edo insulina-injekzioa hartu beharko. Gainera, kapsularatutako lantegi biologikoak (zelulak) inork baino hobeto ulertuko du gorputzaren egoera eta, horrenbestez, bere ekoizpena gorputzaren premiekin bat etorriko da.

Zelulak kapsulatan sartzeko arrazoiak

Zelulak produktu onuragarrien ekoizle direla kontuan izanik, zergatik ez dira zelulak soilik ematen? Galderaren erantzuna gure erantzun immunologikoan bilatu behar da. Izan ere, partikula arrotzen aurka (birus, mikroorganismo...) gorputzak garatzen duen erantzun immunologikoak edozein material biologiko ere (gaixoaren materiala ez ezik) suntsituko du. Gorputzak ez ditu kanpotik emandako zelulak bereak balira bezala atzematen eta ez du ulertzen horien funtzioa gorputza sendatzea dela. Ondorioz, linfozitoak aktibatzen eta antigorputzak jariatzen ditu zelulak suntsitzeko.

Zelulak, esfera polimerikoetan kapsularatuta, erantzun immunologikotik

ARTXIBOKOA



ezkututzen dira. Horretarako, guztiz beharrezkoa da polimeroak biobateragarriak izatea, hau da, zelulentzat eta gorputzarentzat kaltegarriak ez izatea. Erantzun immunologikoak ez ditu kapsulak ezezaguntzat hartuko eta kapsularatutako zelulek denbora luzez lan egingo dute (hilabeteak edo urteak). Kapsulek, ondo lan egiteko, diseinu egokia behar dute. EHUko Farmazia Fakultateko Farmazia eta Farmazia-teknologiako laborategian helburu terapeutikoak dituzten kapsulak iker-tzen eta ekoizten dira.

Produktu ona lortzeko, lehenik esfera-ren tamaina hartu behar da kontuan. Mikrokapsuletan esferaren diametroa milimetro bat baino txikiagokoa izaten da. Izan ere, tamaina zenbat eta txikiagoa izan, zelulen bizitza luzeagoa izango da, batez ere, elikagaiak eta oxigenoa zeluletaraino errazago barreiatuko direlako. Aldi berean, mikrokapsulen mintzak erdiragazkorra izan behar du. Ezaugarri horri esker, substantziek tamainaren eta kargaren arabera zeharkatuko dute mintza. Hau da, hondakinak (laktatoa) eta zelulek jariatutako substantzia onuragarriak kanporatu egingo dira, eta tamaina txikiko molekulak (oxigenoa, glukosa...) oztoporik gabe sartuko dira. Baina linfozito eta antigorputzek ezingo dute esfe-

raren barneraino barreiatu eta zelulak guztiz babesturik egongo dira. Ezaugarri horri immunobabesa deritzo (1. irudia).

“EHUko Farmazia Fakultateko Farmazia eta Farmazia-teknologiako laborategian helburu terapeutikoak dituzten kapsulak ikertzen eta ekoizten dira”



ARTXIBOKOA

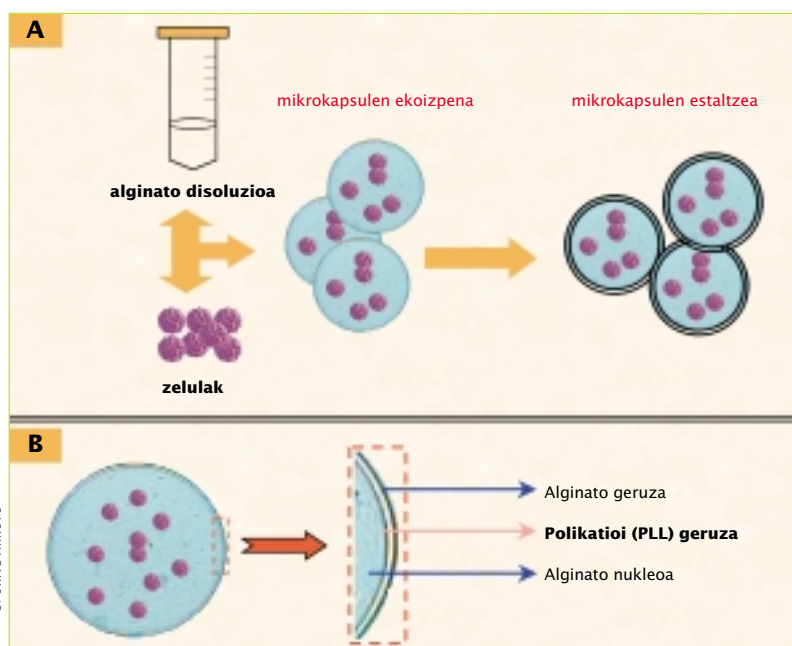
Mende berri honetako bioteknologia ere medikuntza-arazoan erantzuna kapsularatzean bilatzen saiatu da.

Zelulak kapsularatzeko prozesua

Mikrokapsulak hainbat material eta teknika erabiliz egin daitezke, baina mikrokapsularatze-prozedurak protokolo orokor bati jarraitzen dio: lehenik polimero-disoluzioa eta zelulak nahasten dira eta, ondoren, mikrokapsulak sortzen dira. Amaitzeko, erdiragazko-rrak izan daitezten, kapsulak beste

material batzuek estaltzen dira (2.-A irudia). Hori guztia kontuan izanik, bi dira kontrolatu beharreko faktore garrantzitsuenak: 1) kapsularatze-tresna eta erabilitako materiala eta 2) auke-ratutako zelula-mota.

1) Kapsulak sortzeko material ugari erabil daitezke, baina, segur aski, alginato polimeroa ikertu eta erabili izan da gehien. Alginatoa alga marroietatik erauzten den polisakaridoa da. Disoluzioan karga negatiboa izateaz gain, kapsularatzeko ezaugarri bikainak dituen substantzia naturala da. Alginatoak, kontrako kargadun substantzia batekin (batez ere poli-L-lisina, PLL) nahasterakoan, egonkortasun handiko mintz erdiragazkorra sortzen du. Alginatozko geruza batekin egindako beste estalketa batek egonkortasun eta biobateragarritasun handiko alginato-PLL-alginatozko mintza sortuko du (2.-B irudia). ➡



2. irudia.

G. ORIVE ARROYO

Mikrokapsulak hainbat material eta teknika erabiliz egin daitezke, baina mikrokapsularatze-prozedurak protokolo orokor bati jarraitzen dio.



ARTIBOKOA

Izan ere, zelulak kapsula barnean asko biderkatzen badira, ez da guztientzako elikagairik izango eta zelula asko hil egingo dira. Gainera, zelula-kopurua gehiegi handitzen bada, kapsula lehertu egin daiteke, eta zelulak erantzun immunologikoren mende geratuko lirateke (ikus adibidea 3. irudian).

Emaitzak eta gizartearentzako etekina

Bibliografia zientifikoen erraz aurki daitezke kapsularatzearen aplikazio arrakastatsu ugari. Asko laborategiko animaliekin egindako ikerketek dagozkie, baina ehuneko handi bat gizakiekin egindako frogak dira. Kapsulak presartzeko protokoloa oso antzekoa da gaixotasun guztientzat: zelula-mota eta emateko bidea soilik aldatzen dira batetik bestera.

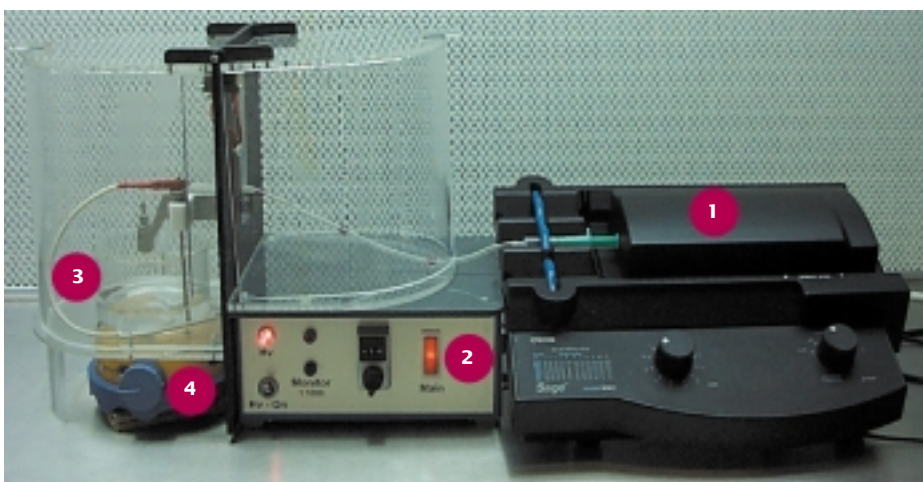
Zelulak kapsularatzeko hainbat tresna daude. Farmazia eta Farmaziateknologiako laborategian tanta-sorgailu elektrostatikoa erabiltzen da eta tamaina bereko kapsulak ekoizten ditu. Tanta-sorgailu deritza, zelula-polimero esekiduratik oso tanta txikiak sortzen dituelako eta elektrostatikoa, helburua lortzeko potentzia-diferentzial bat erabiltzen duelako.

“mikrokapsulak ekoizteko, garapen teknologikoa bezain garrantzitsua da biologia”

2) Mikrokapsulak ekoizteko, garapen teknologikoa bezain garrantzitsua da biologia. Zelula-mota egokiro aukeratzeari ezinbestekoa da, produktu onuragarri bera jariatu arren, zelula-mota bakoitzaren biologiak teknikaren arrakasta baldintzatuko baitu.

Bestalde, zelula-kantitate handiak lortzeko, garrantzitsua da hazkuntza-fasean zelulek zatitzeko ahalmen handia izatea. Baina are premiazkoagoa da kapsularatu ondoren ahalmen hori ahal den neurrian galtzea.

Gaur egun, zelulak gero eta iturri gehiagotatik har daitezke; bai gaixotik beretik (alogenetikoak) edo animalia batetik (xenogenikoak). Adibidez, diabetesari irtenbide bat bilatzeko, hainbat ikertzailek txerrietatik lortutako Langerhans-en irlak kapsularatu dituzte (intulina ekoizten duten gibelako zelulak). Izan ere, txerri-intulina eta giza intulina aminoazido bakarren bereizten dira. Saio kliniko batean, kapsularatutako irlak gaixo bati txertatu eta eguneroko intulina-dosia asko murriztea lortu zen. Gainera, hilabete pasa zuen inolako injekziorik hartu gabe. Zelula xeno eta alogenetikoen



G. ORIVE ARROYO

Tanta-sorgailu elektrostatikoa. Kapsulak egiteko lau gailu behar dira: esekidura zelularra bultzatzen duen ponpa peristaltikoa (1), tanta txikiak sortzen dituen tanta-sorgailu elektrostatikoa (2), tanta horiek esfera erdisolido bilakatzen dituen soluzio gelifikatzailea (3) eta irabiagailua (4).

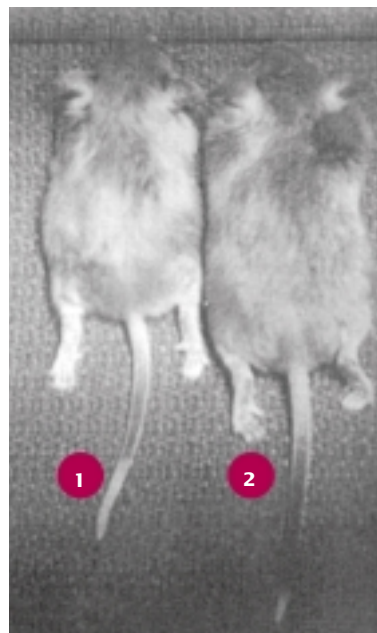
bidez, beste gaixotasun batzuk ere arrakastaz tratatu dira. Adibidez, hipoparatiroidismoa, gibelesko eta giltzurrunetako gutxiagotasuna edo mina.

Emaitza horiei gene-terapiaren arloan egindako aurrerapenak gehitu behar zaizkie. Egun, zelulak transfektatu daitezke nahi den produktu biologikoa jarria dezaten; horretarako, produktu onuragarriari dagokion ADN-zatia zelulen genomaren ezartzen da, eta ezer jariatzen ez zuen zelula produktuen lantegi bilakatzen da. Gene-terapiari eta giza genomaren irakurketari esker, milaka eta milaka ADN-zati ezezagun aztertuko dira eta asko produktu onuragarri berrien errezeta bihurtuko dira. Adibidez, VIII. eta IX. gatzapen faktoreak, zitokinak, faktore neurotrofikoak, e.a. laborategiko animalietan denbora luzez ekoiztu dira, animaliei mikro kapsulak eman ondoren. Ikerketa batean, hazkuntzaren hormona jariatzen zuten kapsularatutako zelulak laborategiko saguetan ezarri ziren. 4. irudian bi saguen (kon-

trola eta kapsuladuna) arteko ezberdintasunak argi gelditzen dira. Emaitzak oso itxaropentsuak dira.

“kapsularatutako irlak gaixo bati txertatu eta eguneroko intsulina-dosia asko murriztea lortu zen”

Baina kapsularatzearen erabilgarritasuna ez da herentziako gaixotasunetara mugatzen. Gaur egungo gaitz beldurgarrietako bat, minbizia, laborategiko animalietan arrakasta handiz tratatu da. Ikerketa hartan erabilitako kapsulek minbiziaren hazkuntza geldiarazten duen faktore bat ekoizten



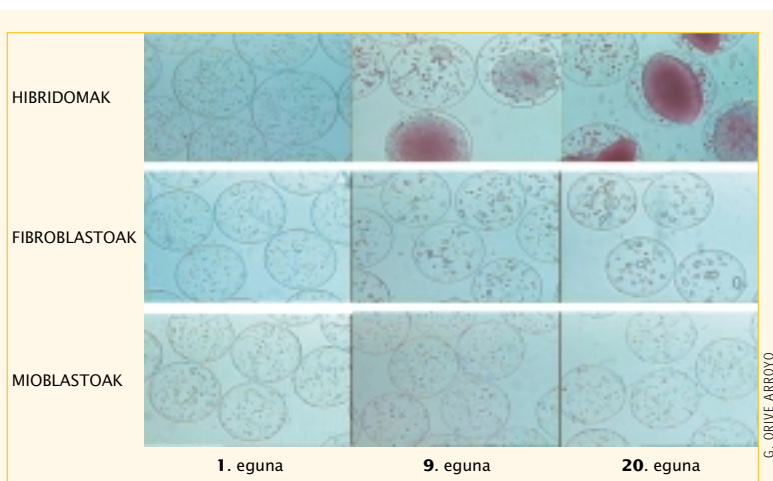
G. ORIVE ARROYO

4. irudia. Hazkundearen hormonarekin egindako esperimentua.

zuten. Bestalde, giltzurrunetako gutxiagotasunak hesteetan eragindako urea-pilaketa erraz konpondu izan da bakterioak daramatzaten kapsulak aho-bidez eman ondoren. Azkenik, nerbio sistemaren endekapenezko gaixotasun ugari (Alzheimerra, Parkinsona, Huntington-en gaixotasuna, e.a.) enkapsulatutako zelulekin tratatzen dira, bai oinarritzko ikerketetan, baita saio klinikoetan ere.

Ikertzaileak zelulak emateko bide berriak ikertzen ari dira; adibidez, aho-bidea, garezur-bidea, larruazalpekoa e.a. Oraindik ikertzeko eta frogatzeko asko dago, eta legedi berriak egiteko daude, baina zelulak kapsularatzeko teknologia egunez egun aurrera doa.

Zelulak erabiltzeko orduan ez dago mugarik, gaixotasun ugari tratatzeko aukera eskaintzen du eta segurua da. Izan ere, kapsulak gorputzetik ken daitezke eta, gene-terapiaren kasuan, zelulek segurtasun-geneak eta gene erregulatuzaileak eraman ditzakete. Horrek guztiak etorkizun handiko teknika izango dela pentsarazten du. ■



G. ORIVE ARROYO

3. irudia.

Bertan, kapsula-mota berean dauden 3 zelula-mota ikus daitezke: hibridomak, fibroblastoak eta mioblastoak. Zelula-mota bakoitzak erantzun bat izango du kapsularen barnean. Adibidez, hibridomek dentsitate zelular handiko agregakinak sortzen dituzte. Egoera hori nahiko kaltegarria da, zelulek oxigeno falta jasaten dutelako eta asko hil egiten direlako. Fibroblastoen, berriz, tamaina txikiagoko agregakinak sortzen dituzte. Baina laborategiko animaliekin egin diren ikerketek erakutsi dutenez, fibroblastoz osatutako agregakinek kapsulak leher ditzakete eta minbizia edo tumoreak sorrarazi. Irudian garbi ikus daitekeenez, mioblastoen ez dituzte agregatuak sortzen eta biderkatzeko ahalmenik ez duen beste zelula-mota bihurtzen dira. Horrela, zelula-kopurua ez da aldatuko eta ez dago kapsula lehertzeko arriskurik. Beraz, badirudi mioblastoak direla kapsularatzeko zelula egokienak.