

# Gene-terapiaren etorkizuna

**Gorka Orive Arroyo**

Farmazian doktorea. Biofarmazia, Farmakozinetika eta Farmazia-teknologiako irakasle laguna

**Gene-terapiaren potentzial terapeutikoa jadanik frogatuta dago. Baina, 2002an, urte batzuk lehenago gene-terapiaren bidez sendatutako bi burbuila-umek leuzemia garatu zuten; gertaera hark segurtasun-falta ekarri zuen, eta teknologia honen etorkizuna erabat ilundu. Orain, gene-terapiari galduta den konfiantza berreskuratu nahi da, azken urte hauetan egin diren aurrerakuntzen eta garatu diren sistema berrien bidez.**

GENE-TERAPIAREN KONZEPtua NAHIKO SINPLEA ETA ERRAZA DA: gene baten kopia egoki bat gaixo bati ematen zaio duen asaldura patologikoa zuzentzeko asmoz; hau da, DNAk botika gisa jokatzen du gene-terapiari. Hala ere, kontzeptu hau arrakastaz gauzatzea ez da batere erraza. Gene baten kopia egoki bat zelula baten toki jakin batean txertatzea oso zaila da.

DNAren kopia zelula egokietara zuzentzeko eta transferitzeko, birusak erabiltzen dira kasu askotan. Izan ere, birus askorentzat, horixe da infekzioa



ARTXIBOKOA

eragiteko bidea: biktimaren zelulen DNAn beren informazio genetikoa txertatzen dute ugaltzeko. Gene-terapiari, birus batzuen berezko gaitasun hori baliatu nahi izan dute ikertzaileek, baina, kasu honetan, sendatzeko balio duen gene bat 'biktimaren' DNAn txertatzeko.

90eko hamarkadaren hasieran, laborategiko animalietan egindako etorkizun handiko entseguen ondorioz, Paris, Londres eta Milango hainbat ikerkuntza-talde gizakiekin gene-terapiako entseguak egiten hasi ziren. Helburua burbuila-ume gisa ezagutzen diren umeen gaitza sendatzea zen. Ume

horiek inguruntetik erabat isolatuta bizi behar dute, immunoeskasia baten ondorioz, gorputzaren erantzun immunologikoa parte hartzen duten zelulak ez direlako egoki garatzen. Ondorioz, edozein gaitz arruntek heriotza eragin diezaike.

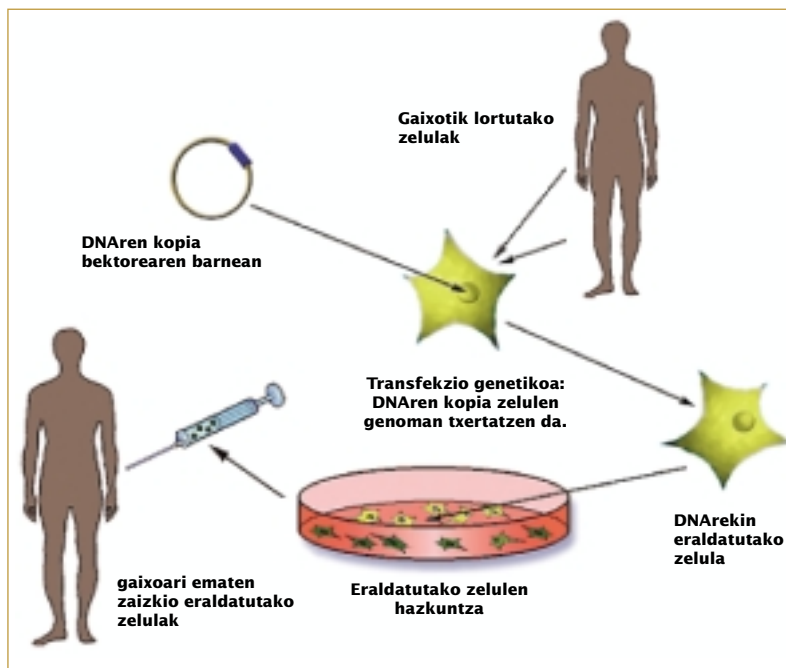
Gaixotasun larri hori sendatzeko ez dago, zoritxarrez, botikarik. Tratamendu bakarra ezaugarri genetiko berdinak dituzten emileen hezur-muina transplantatzea izango litzateke. Hala ere, azken konponbide horren eraginkortasun-tasa eskasa da (% 30ekoa), eta asaldura immunologiko bortitzak sortzeko arriskua dauka.

XX. mendearen bukaeran gauzatutako entsegu klinikoetan, guztira 18 umek parte hartu zuten. Gene-terapiako entseguak erretrovirusekin egin ziren, beren informazio genetikoa biktimaren DNAn txertatzen duten horietako batzuekin. Emaitzak oso onak izan ziren hasieratik. 17 umek berreskuratu zuten sistema immunologikoaren funtzioa, eta gaur egun bizirik eta osasuntsu daude.

Emaitza horien ondorioz, gene-terapiaren potentzial terapeutikoa egiaztatzeaz gain, entsegu kliniko gehiago abiarazi eta industria bioteknologikoak sortzea sustatu zuten.

Tamalez, Frantziako entseguan parte hartu zuten bi umek leuzemiaren antzeko gaixotasun bat garatu zuten 2002aren bukaeran, eta, bat-batean, teknologia horren inguruan sortutako baikortasuna kezka eta urduritasun bihurtu zen. Izan ere, askok gogoratzten zuten 1999. urtean beste entsegu batean izandako gazte baten heriotza.

Aldi hartan, birus-partikulen dosi handiegia eta ondoren sortutako erantzun immunologiko bortitza izan ziren emaitza tragikoaren arduradunak. Leuzemiaren agerpena oso berri larria zen, alde batetik ordura arte laborategiko animaliekin egindako ikerketa guztietan inoiz ez zelako horrelako asaldura baten berririk izan, eta, bestetik, gene-terapiaren segurtasuna zalantzan jarritzen zelako berriro ere.



90eko hamarkadan egindako entsegu klinikoaren deskribapena.

*“bat-batean, teknologia inguratzen zuen baikortasuna kezka eta urduritasun bihurtu zen”*

Epe laburrera izandako ondorioak oso latzak izan ziren gene-terapiaren etorkizunerako. Kontuan izan behar da gaixoen segurtasuna bermatzea dela edozein tratamendu berrik bete behar duen lehenengo eskakizuna. Zenbait herrialdeetako osasun-arloko elkarte

erregulatuak segituan debekatu zuten entsegu kliniko gehiago egitea, eta gene-terapiako enpresa batzuk, erretrovirusak alde batera utzi, eta segurtasun handiagoa eskaintzen zuten beste birus batzuekin hasi ziren lanean.

### Gene-terapiaren arrakastak eta porrotak

Ez dago dudarik gene-terapia eraginkorra dela immunoeskasia eragiten duten gaixotasunak tratatzeko. Gaixoen hezur-muinetatik lortutako zelulak hartu eta eraldatu egiten dira, DNAren kopia egokiak txertatuta dauzkaten birusekin. Behin DNAren kopiak zelulen genomari integratu ondoren, zelula heldu eta funtzionalak lortzen dira, gaixoei injektatu eta, ustez, sendatzeko. Leuzemia agertzeak adierazten zuen prozesu horretan zerbait gaizki joan zela, baina zer?

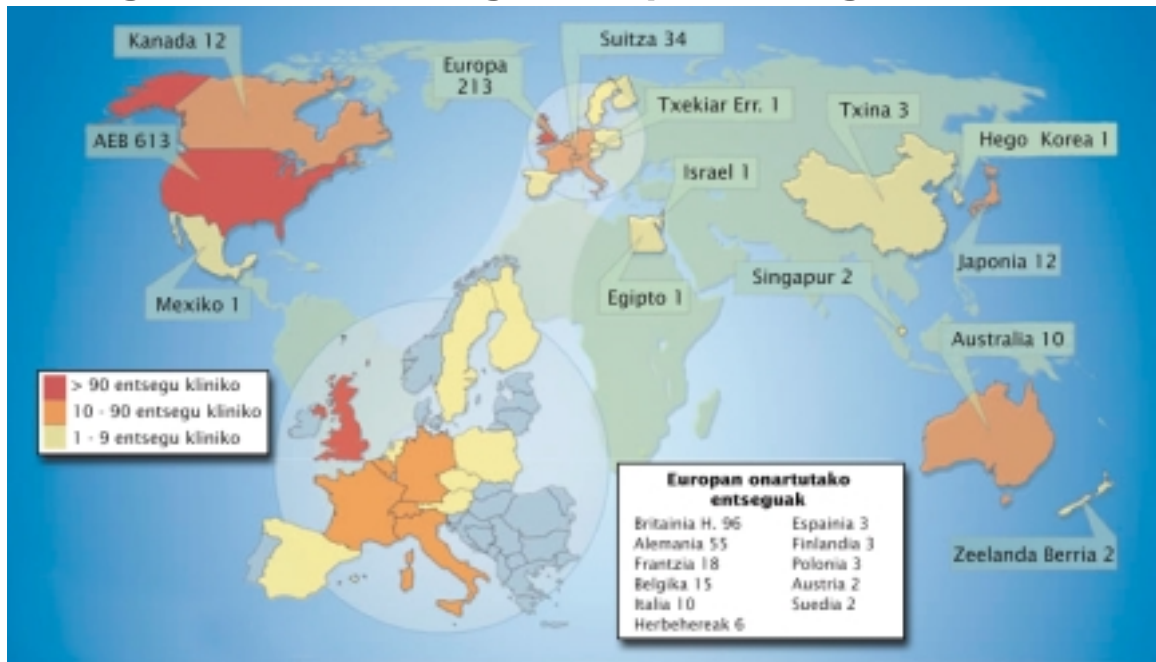
Von Kalle-ren ikerkuntza-taldeak aurkitu zuen erantzuna; “txertatze mutagenikoa” izenez ezagututako prozesua izan zen ondorio latz haien arduraduna. Prozesu hartan, erretrovirusak aldatu nahi ez ziren gene batzuk aldatu zituen zelulen genomari integratzean, horien artean umeen minbizietan parte hartzen duen LMO2 genea. Horrek agerian utzi

#### EUROPAKO ETA AEBETAKO ERAKUNDE ERREGULATZAILEEN ERANTZUNAK

<b>AEB</b>	FDA erregulazio- elkartearen arabera, immunoeskasia eragiten duten gaixotasunak tratatzeko bakarrik erabil daiteke gene-terapia, beste tratamendurik posible ez bada. Informazio gehiago: <a href="http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/minutes/3924M2.doc">www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/minutes/3924M2.doc</a>
<b>FRANTZIA</b>	Entseguak debekatu zituen denbora batez. 2004ko urtarrilean berriz onartu zuen gene-terapia erabiltzea immunoeskasia tratatzeko. Informazio gehiago: <a href="http://afssaps.sante.fr">afssaps.sante.fr</a>
<b>ITALIA</b>	Erretrovirusekin egindako entsegu kliniko guztiak debekatuta egon ziren 2003ko abenduaren 31 arte. Orain, erregulazio berri bat espero da. Informazio gehiago: <a href="http://www.iss.it/sitp/scf1/comu/index.html">www.iss.it/sitp/scf1/comu/index.html</a>
<b>ALEMANIA</b>	Debekatuta egon ondoren, 2003ko otsailean berriz onartu zen gene-terapiako entseguak egitea. Informazio gehiago: <a href="http://www.bundesaeztekammer.de/30/Ethik/80Themen/85KonSonGen">www.bundesaeztekammer.de/30/Ethik/80Themen/85KonSonGen</a>
<b>BRITAINIA HANDIA</b>	Immunoeskasia zuzentzeko egiten diren gene-terapiako entseguak banan-banan aztertzen ari dira. Informazio gehiago: <a href="http://www.doh.gov.uk/genetics/gtac/recommendationsGTAC-CSM.PDF">www.doh.gov.uk/genetics/gtac/recommendationsGTAC-CSM.PDF</a>

G. ORIVE

## Gaur egun martxan dauden gene-terapiako entseguak



zuen guztiz kontrolatu beharreko fenomeno delira birusak zelulen genomatan zehazki non txertatzen diren, etorkizunean horrelako asaldurarik berriz ez gertatzeko. Baina nola lor daiteke hainbesteko zehaztasuna, gaixoari laborategian sendatutako milioika zelula ematen bazaizkio?

### Konponbide bila

Aditu guztien ustez, gene-terapiaren etorkizunak segurtasunean eta eraginkortasunean oinarritu behar du. Hori lortzeko, segurtasun handiagoko bektoreak behar dira, DNAREN kopia nahidun zeluletan bakarrik txertatzeko, segurtasunez, eraginkortasunez eta zehaztasunez.

Batzuen iritziz, genomatan txertatzen ez diren garraiatzaileak aukera ona izan daitezke, baina beste batzuek uste dute zeluletan epe luzeko aldaketak sortzeko erabilgarriak diren birus bakarrik erretrovirusak direla. Segurtasunari begira, 'gene suizidak' daramatzaten birusak ere baliatu daitezke. Birus horiek, egokiak ez diren zeluletan integratzen badira edo kontrolik gabe biderkatzen badira, inaktibatuta egin daitezke gaixoari farmako bat eman ondoren.

Bestalde, azken urte hauetan optimizatu egin dira lehenengo belaunaldiko gene-espresio sistemak deritzenak. Sistema horietan, estimulu jakinei erantzuten diete garraiatzaileak: botikei, beroari, erradiarioari, glukosa- edo oxigeno-kantitateari...

*“gene-terapiaren etorkizuna segurtasunean eta eraginkortasunean oinarritu behar da”*

Adibidez, diabetesa duen gaixo batean txertatutako gene-espresio sistemak intsulina ekoiztea izango du helburu, baina ekoizpen horrek oso kontrolatuta egon behar du hipergluzemiak eta hipogluzemiak saihesteko. Sistema berri hauekin, glukosaren mailaren arabera intsulina gehiago edo gutxiago ekoiztiko duen sistema diseina daiteke; horrela, intsulina gaixoak behar duenean bakarrik askatuko da, eta, gainera, behar den dosian.

Anemia tratatzeko ere antzeko sistema bat ikertzen ari dira; sistema horrek odoloko oxigeno-mailaren arabera ekoizten du eritropoietina (EPO) hormona.

Horrekin batera, ezinbestekoa da DNAREkin eraldatu diren zelulak aztertzeko erabilgarriak diren kalitate-kontrolak hobetzea. Teknika molekular eta genetiko egokiak garatuz gero, posible izango litzateke txanda bakoitzean eraldatutako zelula-sorten lagin batzuk azterzea. Hoberena zelula guztiak azterzea izango litzakete, bakoitzak bere ezaugarri propioak dituelako, baina gaur egun ezinezkoa dirudi, denbora asko behar baita, eta entseguak ez bailirateke inoiz amaituko.

Galdutako konfiantza berriro berreskuratzeko denbora beharko da, baina denborarekin, gene-terapiaren aritzen direnek sistema eraginkorragoak eta, batez ere, seguruagoak ekoiztu dituzte. Nahiz eta lan asko gelditzen den egiteke, ziur esan daiteke gene-terapiak ez duela oraindik bere azken kapitulua idatzi. ■

### BIBLIOGRAFIA

ORIVE, G. ETA BESTE ZENBAIT 'Gene-terapia, itxaropenetik errealitatera' *Elhuyar Zientzia eta Teknika*, 170:27-32 (2001).

CAVAZZANA-CALVO, M. ETA BESTE ZENBAIT 'Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease' *Science*, 288:669-672 (2000).

CHECK, E. 'Second cancer case halts gene-therapy trials' *Nature*, 421:305 (2003).