

HAURDUN GELDITZEA GIZONEZKOEN ESKU

GORKA ORIVE ARROYO
JON ZARATE SESMA

*Farmazian doktoareak. Biofarmazia,
Farmakozinetika eta Farmazia-
teknologiako irakasle kolaboratzaileak.*

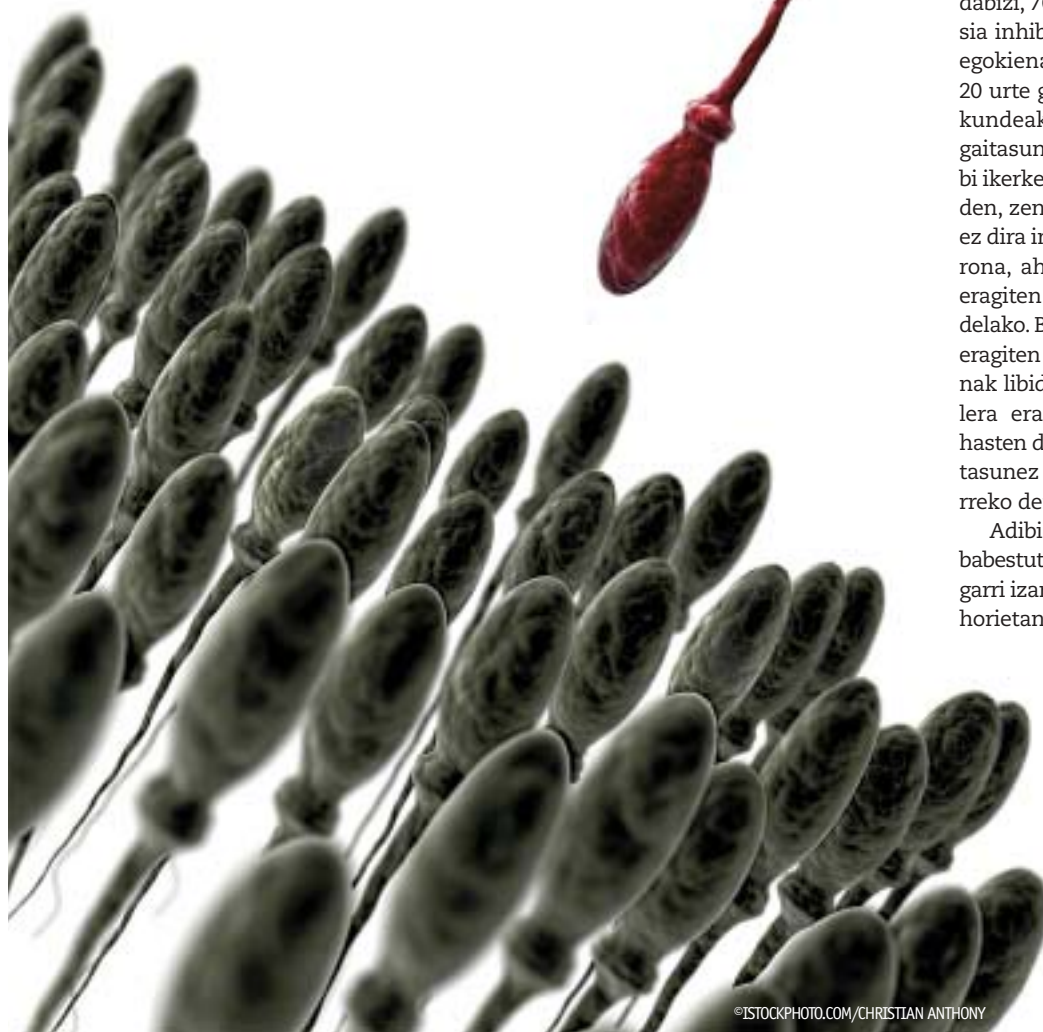
Zientzialarien zeregina da naturari galderak egitea eta haren erantzunak interpretatzea eta praktikan jartzea. Postulatuari jarraituz, haurdunaldian emakumeak jasaten dituen aldaketa hormonalak oinarritzat hartuz, kanpotik emandako hormonek obulazioa inhibitzen zutela konturatu, eta emakumeentzako lehenengo antisorgailu hormo-

nalak merkaturatu zituzten 1960an. Emakumeetan terapia hormonalak zuen arrakasta ezagutu ostean, espero izatekoa zen gizonetan ere lehenbailehen probatzea. Dena den, batez ere arrazoi soziokulturalengatik, hiru hamarkada behar izan

dira gizonezkoentzako antisorgailuen inguruko ikerketak seriotasun handiagoz egiten hasteko.

Gizonezkoentzako antisorgailuak bilatze aldera, espermatozoiden ekoizpena (espermatogenesis) murrizteko gai zela ikusirik, testosteronarekin eman zituzten lehenengo pausoak. Testosteronarekin eginiko ikerketek 40 urte inguruko bilakaera dute. Lehen-dabizi, 70eko hamarkadan, espermatogenesisia inhibitzeko testosterona-mota eta -dosi egokienak zehazten ahalegindu ziren. 20 urte geroago, Munduko Osasunaren Erakundeak (MOE) babestuta, testosteronaren gaitasun antisorgailua neurtzeko lehenengo bi ikerketa multinazionalak egin ziren. Dena den, zenbait arrazoi direla medio, emaitzak ez dira inoiz oso onak izan. Batetik, testosterona, ahotik hartuta gibleko degradazioa eragiten duenez, injekzio bidez eman behar delako. Bestetik, albo-ondorio garrantzitsuak eragiten dituelako; besteak beste, testosteronak libidoaren eta masa muskularraren galera eragiten ditu. Gainera, tratamendua hasten denetik espermatogenesisia eraginkortasunez inhibitzen heldu arte pasatu beharreko denbora luzea da (8-10 aste).

Adibide gisa, 90eko hamarkadan MOEk babestutako ikerketak, ondorengoentzat mugari izan zirenak, aipatu behar dira. Ikerketa horietan, guztira 670 indibiduo osasuntsuri astean behin testosterona enantotoa (TE) muskulu barnetik emanda, frogatu zen posible zela espermatogenesisia mililitroko 3 milioi espermatozoidetik behera mantentzea aurkako efekturik sortu gabe. Hala ere, aurrerago aipatu bezala, astero injekzioa hartu beharrak tratamenduarekiko atxikipena murrizten zuen. Horrez gain, tratamendua ondo burutu arren, haurdunaldien kopurua esanguratsua izan zen.



©ISTOCKPHOTO.COM/CHRISTIAN ANTHONY

Ondorioz, bertan behera geratu zen medikamentua metodo antisorgailu gisa merkatu-ratzeko prozesua.

Hainbeste ilusio eta diru jarritako proiektuak huts egin eta gero, ikerketek geldialdia jasan zuten. 2004an, ordea, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* aldizkari ospetsuan, Gu doktorearen ikerketa-taldeak testosterona undekanoatoa (TU) emanez Txinako 308 gizon osasuntsurekin

egindako entseguaren emaitzak argitaratu ziren. Hilean behin hartu beharreko 500 miligramoko TU-injekzioek eraginkortasun-portzentaje oso altuak erakutsi zituzten. Gainera, MOEk babestutako ikerketetan ez bezala, espermatogenesisa mililitroko 3 milioi espermatozoidetik behera mantendu zutenen artean ez zen haurdunaldi-kasubat bera ere izan. Tratamenduarekiko tolerantzia ere oso ona izan zen, injekzioak be-

rak eragindako zauriak eta arrisku txikiko zenbait aurkako eragin itzulgarri (hiperlipidemia, aknea, pisua gehitzea, hiperhemo-globinemia) alde batera utzita. Dena den, Txinan lortutako emaitza onak ez ziren kaukasiarrekin lortu; adituen arabera, asiarrak testosteronarekiko sentikorragoak direnez, dosi ezberdinak erabili beharko lirake indibiduoaren jatorriaren arabera. Era horretan, testosteronaren gaitasun antisor-

Gizonezkoentzako tratamendu antisorgailu hormonalak

Estrategia	Forma farmazeutikoa	Emateko bidea	Posologia	Emaitza (azoospermia-portzentajea)
Androgenoen monoterapia	TE injektagarria	Muskulu barnetik	200 mg 2 astetik behin	% 60 kaukasiarretan eta % 91 asiarratan
	TU injektagarria	Muskulu barnetik	500 mg 4-8 astetik behin	% 97 (txinatarrak)
	T gordailua	Larruazalpetik	200 mg-ko gordailua, 1,3 mg egunero	-
	Larruazaleko T adabakia	Larruazalpetik	Egunero	-
	Larruazaleko T gela	Larruazalpetik	Egunero	-
	MENT gordailua	Larruazalpetik	400 µg egunero	% 64
Progestina-androgeno konbinazioak	MPA injektagarria + T gordailua	Muskulu barnetik + larruazalpetik	Hilean behin + 4-6 hilabete behin	% 98
	ZPA konprimetua + TE injektagarria	Ahotik + muskulu barnetik	25-100 mg astero + 200 mg astero	TEaren monoterapiarekin baino azkarrago
	LNG konprimetua + TE injektagarria	Ahotik + muskulu barnetik	500 µg egunero + 100 mg astero	% 67
	LNG konprimetua + TU injektagarria	Ahotik + muskulu barnetik	250 µg egunero + 1.000 mg 6 astetik behin	% 50-57
	DSG konprimetua + T gordailua	Ahotik + larruazalpetik	150-300 µg egunero + 400 mg-ko adabakia 12 astetik behin	Portzentaje altuak
	ENG gordailua + T gordailua	Larruazalpetik + larruazalpetik	68 mg-ko 3 gordailu 12 astetik behin + 400 mg-ko gordailua 12 astetik behin	-
	NETE + TU	Muskulu barnetik + muskulu barnetik	400 mg 6 astetik behin + 1.000 mg 6 astetik behin	% 92
GnRH antagonista-androgeno konbinazioak	Nal-Glu injektagarria + TE injektagarria	Larruazalpetik + muskulu barnetik	-	-

TE: testosterona enantatoa, TU: testosterona undekanoatoa, T: testosterona, MENT: 7- α -metil-19-nortestosterona, MPA: medroxiprogesterona azetatoa, ZPA: ziproterona azetatoa, LNG: lebonogestrela, DSG: desogestrela, ENG: etonogestrela, NETE: noretisterona enantatoa.

gailuan diferentzia etnikoak izan dezakeen eragina neurtzeko TUarekin zenbait ikerketa eginda, ikusi zuten azoospermia % 90etik gorakoa zela asiar boluntarioen artean, eta % 60 ingurukoa kaukasiarretan. Horrez gain, ezin dugu ahaztu TUa ez dela eragin-korra ahotik hartuta. Beraz, metodo antisorgailu unibertsalagoen bila, estrategia berriei atea zabaltzea zitzazkien, eta, androgeno ez gain, beste hormona batzuk ere probatzen hasi ziren.

TRATAMENDU HORMONAL BERRIAK

Ordura artekoa kontutan izanda, argi zegoen estrategia hormonalak beste bide batetik jo behar zuela. Esate baterako, injektatuta emateak dakartzan eragozpenak saihesteko, larruzalpean kokatutako testotestona-inplanteekin edo larruzalean jartzen diren testotestona-txapla eta gelek ere egin ziren saiakerak. Hala ere, androgeno bakarrean oinarritutako terapietan, dosi altuak eman behar dira, eta ohartu ziren horren ondorioz zailtasunak zituztela libidoaren eta masa muskularraren galera kontrolatzeko. Hori dela eta, hormona-konbinazioak bilatzera jo zuten.

Testotestonarekin konbinatu ahal izateko hormona hautagaien artean, progestinak eta GnRHaren antagonistak ditugu. Horiek hipofisiko FSH eta LH hormonak jariatzea eragotziz inhibitzen dute espermatogenesisia. GnRHaren antagonistak potentzia handiko farmakoak dira, eta espermatogenesisia progestinek baino dosi baxuagoekin inhibitzen gai dira. Hala ere, oso garestiak dira, eta, gorputzak bizkor metabolizatzen dituen, maiztasun handiz injektatu behar dira. Horrenbestez, ikertzaileen apustua progestin eta testotestonaren arteko konbinazioetan oinarritu zen.

Beharbada, testotestona eta progestinen konbinazioan oinarritutako *depot* sistemak dira guztietan aukerarik onena. Turner-ek eta haren kolaboratzaileek, 2003an, 55 gizon osasuntsutan probatu zuten medroxiprogesterona azetatoaren (progestinen familia-konbinazioaren) eta testotestonaren *depot* sistema. Metodo horrekin, testotestonaren askapena kontrolatzen duen gordailua larruzalpean 4 edo 6 hilean behin kokatuz, ordura arte testotestonaren administrazioan izandako eragozpenak gainditu ziren. Medroxiprogesterona, aldiz, hilean behin ematen zen, injektio bidez. Hala ere, *depot* sistemen erabateko eraginkortasuna eta se-



Testotestona ezin da ahotik hartu, degradatu egiten baita. Injektio bidez ematea da aukera bat; eta larruzalpeko implanteak eta larruzalean jartzen diren txapla eta gelak ere erabili daitezke.

ARG.: ©ISTOCKPHOTO.COM/TRIGGERMOUSE.

gurtasuna bermatzeko, eginiko ikerketak ez dira nahikoa.

Gaur egun, testotestonarekin nahiz progestinekin konbinatzeko farmako berrien bilaketa aurrera doa. Horien artean, androgeno hartzaileren moduladore selektiboekin (AHMS) lortu dira emaitza oparoenak. Testotestona bezala, AHMSak androgenoak dira, baina, testotestonarekin konparatuz, abantaila nagusi bat dute: selektibitatea. Hau da, testotestonak gorputzeko zelula askotan eragiten du, eta haren efektuak oso orokorrak dira; adibidez, zelula muskularren suntsipena eragin dezake. AHMSek, aldiz, androgeno hartzailera duten zeluletan bakarrik eragiten dute, eta ez da gertatzen libidoaren eta masa muskularraren galerarik. AHMSak aktiboak dira ahotik hartuta, eta untxietan frogatu da espermatogenesisia eraginkorrean inhibitzen dutela beste farmakoen laguntzarik gabe. Hala ere, fase aurreklinikoan daude oraindik, eta ez dakigu gizakietan untxietan bezalako emaitzak lortuko diren.

1960ko hamarkadatik XXI. mendearen hasierara arteko eboluzioa aztertu ostean, adituek argi ikusi dute zaila izango dela

ahotik eman daitekeen tratamendu egokia lortzea terapia hormonalarekin. Hori dela eta, 2004az geroztik, tratamendu ez-hormonalean oinarritzen diren espezifikotasun handiagoko terapiak ikertzen ari dira.

TRATAMENDU EZ-HORMONALAK

Tratamendu hormonalekin konparatuz, ez-hormonalak, espermatogenesisian eragiteko gai izateaz gain, espermatozoiden funtzioa inhibitzen gai ere badira. Tratamendu ez-hormonalean, testikuletako edo espermatozoiden egiturako molekula espezifiko bat helburu duten farmakoak erabiltzen dira. Ikertzaileek uste dute terapia hormonalarekin agertzen diren libidoaren eta masa muskularraren galera eragotzi ahal izango dela horrela. Hala ere, badaude zenbait oztopo farmako ez-hormonal egokia gartzeko. Besteak beste, odoltestikuluetarako barrera zeharkatzeko gai izan behar du farmakoak.

Aurreklinikoki emaitza oso interesgarriak erakutsi arren oztopoak direla medio aurrera egin ez duten farmako ez-hormonal ugari ezagutzen dira. Esate baterako, tximinoetan, 7 egunean ahotik emandako



©ISTOCKPHOTO.COM
SCOTT MAXWELL

indenopiridinak 2. asterako eteten du espermatozoideen ekoizpena odoleko testosterona-kontzentrazioan eragin gabe. Gainera, espermatozogenesiaren inhibizioa 6 aste mantentzeko gai da, eta 16. asterako erabat berreskuratzen da espermatozogenesia. Frogatuta dago lonidaminak (farmako kimioterapikoak), lonidaminaren analogoa den adjuzinak eta gamendazolak, indenopiridinak bezala, espermatozogenesia inhibitzen dutela testikuluko sertoli zelula germinalen funtzioa oztopatuz. Dena den, hiru farmako horiek, indenopiridinak baino toxikotasun askoz handiagoa dutenez, ez dute aurrera egin.

Gaur egun, espermatozoideen funtzioa kontrolatzen duten molekula espezifikoetan egiten ari dira ikerketa gehien. Batez ere, espermatozoideen mugikortasuna murrizteko estrategia berriak bilatzen ari dira, eta, horretarako, espermatozoidearen zenbait

ataletako proteinak ikertzen ari dira. Esate baterako, frogatu dute mugikortasuna murrizten dela saguen espermatozoideen isatsko CatSpers katioi-kanaletan eraginez. Era berean, mintz zelularreko zenbait proteina aztertzen ari dira; horien artean ikerituenak adenilil ziklasa entzima eta Na^+/K^+ ordezkatzaila dira. Hala ere, animalietan egindako entseguen emaitzak bakarrik ditugu oraindik, eta urte batzuk beharko dira proteina horiek gizakien espermatozoideetan duten rol zehatza neurtu eta farmako berri horien eraginkortasuna eta toxikotasuna ezagutzeko.

Laburbilduz, estrategia ez-hormonalen ikerketak askoz atzeratuago egon arren, azpimarratu beharra dago oso kontuan hartu behar direla tratamendu hormonalek dituzten eragozpenak saihesteko. Dena den, nahia errealitate bihur dadin, enpresa farmazeutikoen interesa ezinbestekoa izango da. ●



Gai librean aritzeko, bidali zure artikulua aldizkaria@elhuyar.com helbidera



Euskal Herriko Unibertsitateko Euskara Zerbitzuak 2003an abiarazitako ekimena da ZIO (Zientzia Irakurle Ororentzat). Bizkaiko Foru Aldundiaren laguntzari esker urterik urte osatuz doa ZIO bilduma.

Zientziara hurbiltzeko liburu erakargarri eta erabilgarriak eskainiz, euskara eta jakintza uztarturik jartzen dira edonoren esku.



Bizkaiko Foru Aldundia
Diputación Foral de Bizkaia

