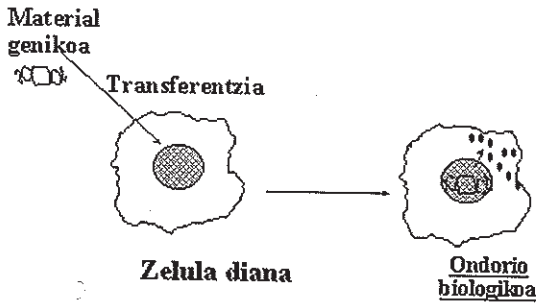
TERAPIA GENIKOA

ROBERTO BILBAO
Terapia Genikoko eta Hepatologiako Zerbitzua
Nafarroako Unibertsitatea
Iruñea

Orain dela hogei urte, ikerlariak minbiziaren, eritasun heredagarrien, eritasun degeneratiboen eta genetikaren arteko erlazioa aurkitzen hasi ziren. Hala ere, beste hamar urte behar izan ziren geneen benetako egitura ezagutzeko teknika aproposak garatu arte (PCR, Southern Blot teknika, eta abar).

Azken hamarkadan, medikuntzak botika edo medikamentu berrien garapenaren bidez izugarrizko aldaketa eman du. Dena den, gaixotasun asko (minbizia edo HIESa adibidez) tratamendurik gabe geratzen dira eta horregatik beharrezkoa da osabide gehiago aurkitzea. Biologia molekularraren arestiko aurkikuntzek eritasun hauen aurka tratamendu berri bat eman digute: Terapia genikoa.

Orain arte, gaixotasun askotan proteina baten defizientzia zenean patologiaren erruduna, diabetean adibidez, sendagileak gaixoari intsulina ematen zion, baina bareak ez zuen beren funtzioa berreskuratzen. terapia genikoak urrats bat ematen du aurrera eta proteina narriatua kodifikatzen duen genea (material genikoa) zelula aproposetan (zelula dianetan) sartzearen posibilitatea (transferentzia) eskaintzen digu. Horrela, adibidearekin jarraituz, diabetikoak bere glukosaren produkzio-maila normala berreskuratzeko (ondorio biologikoa), ez du egunero intsulinarik hartu behar izango.



TERAPIA GENIKOAREN ESTRATEGIAK

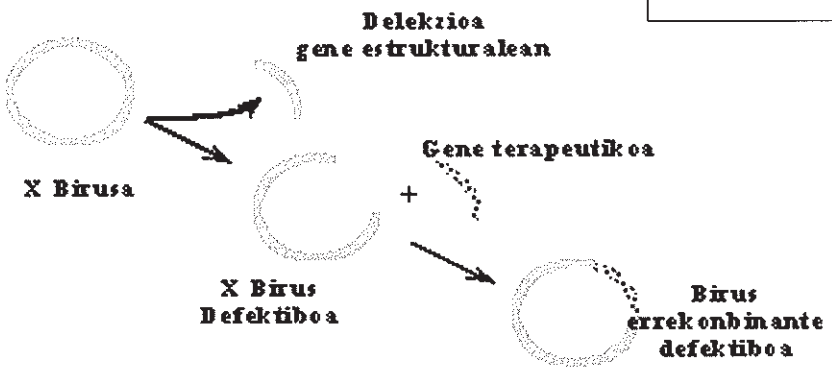
A.- Bektoreak

Zeluletan material genikoa barneratzen duten elementuak bektoreak dira. Hauek, biralak (adenobirusak, erretrobirusak...) edo ez-biralak (liposomak, kaltzio fosfatoa, DNA bilutsa, partikulen bonbardeaketa...) izan daitezke. Bektore-mota bakoitzak bere abantai-

lak eta desabantailak aurkezten ditu eta premiazkoa izango da jakitea zein den bektorerik onena gaixotasun bakoitzean. Bektore biralak zeluletan DNA sartzeko oso eraginkorrak izaten dira, baina immunogenikoak dira baita ere. Hau, oztopoa izan daiteke tratamendua errepikatzeko orduan. Bektore ez-biralek berriz, ez dute erantzun immunologikoa eragiten baina ez dira oso onak geneak zeluletan sartzeko.

Bektore biralak egiteko, birus aukeratuari gene estrukturalak kendu behar zaizkio, horrela ezin du bere kabuz erreplikatu, hau da birus defektiboa deitzen dena. Gero, gene estrukturalen beharrean, gene terapeutikoa ipintzen da eta birus errekonbinante defektiboa lortzen da. Protokolo klinikoetan gehien erabiltzen diren bektore biralak erretrobirusak dira baina, adenobirusak gero eta garrantzitsuagoak ari dira bihurtzen.

Bektore biralak



1.- Erretrobirusak

a.-*abantailak*: zelula dianaren genoman integratzen dira, horrela infektatutako zelulak denbora luzerako dauka proteina transgenikoaren produkzioa. Bektore hauek, mitosi-prozesuan bakarrik infektatzen dute.

b.-*desabantailak*: zelularen genoman integrazioa arriskutsua izan daiteke zelularen geneen sekuentzia aldatu dezakeelako. Laboratorioan erretrobirusen produkzioa txikia izaten da eta horrela protokolo klinikoetan erretrobirusen aplikazioa zaila egiten da.

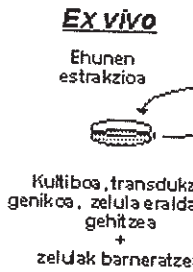
2.- Adenobirusak

a.-*abantailak:* protokolo klinikoentzat, adenobirusen produkzioa erraza da. Mitosian zein mitositik kanpo dauden zelulak infektatzen dituzte.

b.-*desabantailak:* zelulan sartutako geneek denbora laburra irauten dute (15 egun). Adenobirusak oso immunogenikoak dira eta horregatik ezin da adenobirusen medioz bi aldiz tratamendu bera eman.

Bektore ez-biralek mekanismo desberdinak erabiltzen dituzte zeluletan DNA sartzeko. Ondoren datozenak, bektore ez-biralen adibideak dira:

1.- Partikulen bonbardeaketa: urrezko partikulak DNAz inguratzen dira, urreak karga positiboa eta DNAk karga negatiboa dutelako. Gero, pistola genikoa erabiliz,



helioaren bid
tzen dute.

2.- Liposomak:
brana lipidik
egiten da.

3.- DNA bilutsa
dezakete.

B.- Material genikoa

Material geniko
berdinak izan daitezk
Gainera, bektoreek be
arengandik zelulak h
Gero, gaixoari zelula
ak bektorea zuzenean
intrabaskularki, edo b

TERAPIA GENIKO

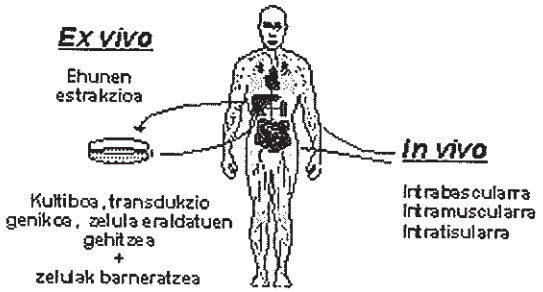
Lehenengo terap
gaixo (350 protokolo)

– hereda daitezk
– minbizia
– eritasun infekz

Hereda daitezke
tzia, hiperkolesterinuri
aldaketa baten bidez g
ere, gaur egun, protok
nagarriei dagokienez,

Beste gaixotasun
horien artean egon ez

Terapia genikoak
behar ditugu. Horretar
behar ditugu:



Bektore ez-biralak

helioaren bidez partikulei abiadura ematen zaie eta hauek zelularen mintza irekitzen dute.

2.- Liposomak: DNA, lipidoz konposatutako mintzez jorratzen da. Zelularen membrana lipidikoa denez, liposomarekin fusionatzen da eta horrela DNA barneratu egiten da.

3.- DNA bilutsa: mekanismo ezezagun baten medioz, zelulek DNA kanpotik har dezakete.

B.- Material genikoa

Material genikoaren motak (antizentzu geneak, zitokinak, gene suizidak....) oso desberdinak izan daitezke eta aukeratzerakoan dagokion gaixotasunean pentsatu behar da. Gainera, bektoreek bere lana ex vivo edo *in vivo* egin dezakete. *Ex vivo* delakoan, gaixoarengandik zelulak hartzen dira eta kultibo-plakan genearen transferentzia egiten da. Gero, gaixoari zelula eraldatuak jartzen zaizkio. Bigarren modalitatean berriz, sendagileak bektorea zuzenean organo dianan ipiniko du, bai intratumoralki (minbizia delakoan), intrabaskularki, edo bide sistemikotik.

TERAPIA GENIKOAREN PROTOKOLO KLINIKOAK

Lehenengo terapia genikoaren protokolo klinikoa 1990ean egin zen. Geroztik, 2.500 gaixo (350 protokolo) tratatu dira eta hiru taldetan sailkatu ditzakegu:

- hereda daitezkeen eritasunak
- minbizia
- eritasun infekziosoak

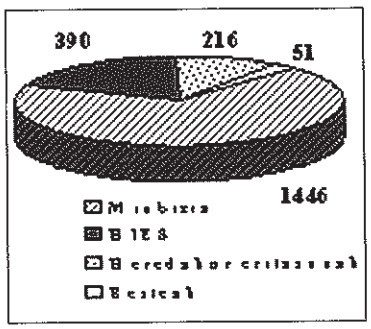
Hereda daitezkeen eritasunak (fibrosi kistikoa, adenosin-desaminasaren defizientzia, hiperkolesterinuria familiarra eta Duchenne-ren distrofia muskularra), genomaren aldaketa baten bidez garatzen direnez, terapia genikoaren lehen helburua izan ziren. Hala ere, gaur egun, protokolo kliniko gehienak arlo onkologikoan finkatu dira. Eritasun zornagarriei dagokienez, HIESa eta B eta C hepatitisak ari dira ikertzen.

Beste gaixotasunak (artritis erreumatoidea, diabetea edo Parkinsona) hiru talde horien artean egon ez arren, terapia genikoaren helburua bilaka daitezke.

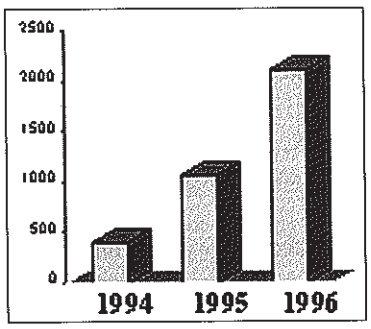
Terapia genikoak zientifikoki, legalki eta etikoki azaltzen dizkigun galderak aztertu behar ditugu. Horretarako, behin betiko tratamendua lortzeko, galdera hauek erantzun behar ditugu:

1.- Ziurra al da terapia genikoa?
2.- Zein gaixotasun osatu dezake terapia genikoak behin betirako?
3.- Ze estrategia erabili behar dugu eritasun bakoitzean?

Mundu osoan protokolo klinikoetan lortutako emaitzek adierazten digute terapia genikoak erabilitako dosietan ez duela toxikotasunik ematen. Eta beraz, badirudi terapia genikoa zihurra dela. Beste galderen erantzunak datorren hamar edo hogei urteotan jakingo dira



A



B

A- Terapia genikoarekin tratatutako eritasunak
B- Terapia genikoaren medioz tratatutako gaixoak

TERAPIA GENIKOA: GAUR EGUN

Protokolo kliniko gehienak I eta I/II fasean daude eta munduan zehar protokolo % 70 Estatu Batuetan egiten dira. Espainian aldiz, bi protokolo probatu dira: buruko eta lepoko minbizian p53 genearekin eta glioman "gene suizidarekin".

Hemendik aurrera, daukagun esperientzian oinarrituz, terapia genikoaren estrategia berriak garatzea beharrezkoa izango da.