KLONAZIOA, ZELULA AMAK LORTZEKO BIDEA?

Irantzu Bernales
Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animali Fisiologia Saila
Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Euskal Herriko Unibertsitatea

I. SARRERA

Orain dela 42 urte zelula ama hematopoietikoaren existentzia lehenengo aldiz frogatu zenetik, eta 70eko hamarkadan saguen enbrioietatik zelula ama pluripotenteak isolatzeko teknikak garatu zirenetik, zelula amen ikerketa Biologiaren arlo erakargarrienetariko bat bihurtu da. Hilero zelula amen ezaugarri eta aplikazioei buruzko lan ugari publikatzen dira aldizkari zientifiko ospetsuenetan. Zelula amen inguruko ikerketak, zelula bakunetik hasita, organismo helduaren garapenaren, eta organismo helduetan, zelulen berriztapen eta kalteak jaso dituzten zelulen ordezkapen-prozesu konplexuen ezagumenduan aurrerapen handia suposatu du. Gaixotasun ugari tratatzeko zelula ametan oinarritutako terapien garapenerako aukera egokia suposatzen dute, gaixoen zelula kaltetuak laborategian lortutako zelula osasuntsuekin ordeztuz, medikuntza konpontzailea edo zuzentzailea (Regenerative Medicine) deritzona, hain zuzen ere. Terapia hauek hainbat gaixotasunen edo bihotzeko baten ondorioz kaltetutako organo eta ehunak berritzeko eta sendatzeko aukera ezin hobea suposatzen dute, hala nola, diabetesa, Alzheimer, Parkinson, gaixotasun autoimmuneak, bizkar-muinaren gaitzak, etab. Beraz, bai ikerlariek, zein medikuek eta gaixoek itxaropen handiak jarri dituzte zelula amen ikerketaren arloan. Baina zelula amen inguruko ikerketak galdera etiko, sozial, zientifiko eta politiko ugari sorrarazi ditu, eta gaur egun, bai gizarte zein zientzia eta Gobernu mailan gaiaren inguruan eztabaida gogorrak ari dira gertatzen.

Zer dira zelula amak?

Gizakien garapenean, zelula bakar batek, ernaldutako obuluak edo zigotoak, milioika zatiketa zelularren ondoren, gizaki heldua osatzen duten 200 baino gehiago zelula-mota desberdin ematen ditu. Espezializatu gabeko hasierako zelulak funtzio eta forma espezifikoa, eta ehun eta organo helduak osatzen dituzten zelula espezializatuetan bilakatu behar dira. Prozesu honi "diferentziazioa" deritzo. Organismoa osatzen duten zelula guztiek gene berdinak dituztenez, diferentziazio-prozesuan zehar gene-multzo desberdinen aktibazio eta isilpen zehatza gertatu behar da, diferentziatutako zelula-mota bakoitzak gene-mota desberdinak adierazten dituelarik.

Zelula amak diferentziatu gabeko zelulak dira, eta hiru ezaugarri garrantzitsu dituzte (1, 2) :

1. Zatiketa zelularren bidez, epealdi luzean zehar, bere buruaren kopia anitzak lortzeko gai dira.
2. Zelula ama bakar bat zelula-mota espezializatu desberdinetan diferentziatu daiteke, baldintza fisiologiko edo esperimental egokien menpean.
3. Zelula amek ehun bat *in vivo* berrosatu dezakete. Azken ezaugarri hau da erabilgarriena zeluletan oinarritutako terapien garapenerako.
4. Zelula amak enbrioi goiztiarrean (5-6. eguna ernalketa ondoren), umekian, plazenta eta zilborrestean, eta gorputzeko hainbat ehun heldutan aurkitzen dira. Baina zelula ama guztiak ez dira berdinak, eta jatorriaren arabera ezaugarri eta ahalmen desberdinak dituzte.

II. ZELULA AMA MOTAK

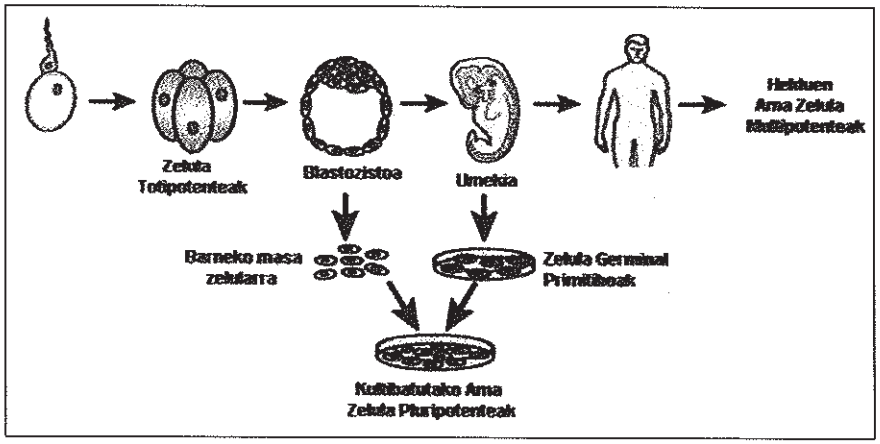
Jatorri desberdineko zelula amak diferentziazio-ahalmenean ezberdintzen dira, hots, diferentziatu ahal diren zelula espezializatuen kopuruan. Bestalde, bikoizteko ahalmenean ere ezberdintzen dira.

Gizakiaren garapenerako beharrezkoak diren zelula-mota guztiek eta egitura estraenbrionarioek (plazentak, zaku bitelinoak, amnios eta korion geruzak, zilborresteak) eman ditzaketen zelula amak "totipotente" gisa deskribatuak dira, zelula bakar bat beste emakume baten umetokian kokatuz gero, gizaki oso bat garatzeko ahalmena daukate; mota honetako zelulak enbrioiaren garapenaren lehenengo faseetan agertzen dira, ernalketa ondorengo 3-4 egunetara sortzen den morula deritzon 16 zelulako faseraino (1. irudia) (1,2).

Garapenaren 5-6 egunera blastozisto egitura eratzen da, likidoz betetako hutsunea eta 100 zelula inguru dituena; blastozistoak, egitura estraenbrionarioak emango dituzten kanpo-geruza bat dauka (trofoblastoa), eta 30 inguru zelulaz osatutako barneko masa zelular konpaktua; hauek umekia eta gorputz heldua osatuko duten zelula espezializatuen mota guztiak emango dituzte, baina ez dira gai umeki edo gizaki bat garatzeko beste emakume baten umetokian inplantatuz gero, ez baitituzte egitura estraenbrionarioak garatzen. Barneko masa zelularretik isolatutako zelulek laborategian kultiboan jarri ondoren, bikoizpen-ahalmen mugagabea dute eta "pluripotenteak" dira, baldintza edo estimulu egokien menpean, gorputz helduaren zelula espezializatu guztiak emateko ahalmena daukate, hauek dira *giza enbrioiaren zelula amak* (EAZ) (1. irudia) (1,2). *Giza enbrioiaren zelula germinalak* ere zelula pluripotenteak dira, eta 5-10 asteko umekietatik eratorriak dira, zelula hauek gonadak eta gametoak garatuko dituzte gizakian. Baina zelula hauek isolatzeak garapenaren epealdi zehatzean haurra galtzea suposatzen du, eta haurgaltze gutxi ematen dira fase horretan; beraz ez dira terapia zelularra garatzeko kontsideratu, gainera, euren isolaketak arazo etiko eta moral ugari sorrarazten ditu.

Garapena aurrera doan neurrian zelula amen kopurua murriztuz doa enbrioian, umekian eta gizakiaren gorputz helduan (jaio ondorengo gorputza kontsideratuz).

Hala ere, umekiaren eta gorputz helduaren hainbat ehunetan zelula amak existitzen dira, egoera fisiologikoan, zelula-mota desberdinetan diferentziatzeko gai dira, aurkitzen diren ehuna berriztatzeko behar diren zelula-motak, hain zuzen ere. Hauei *helduen zelula amak* deritze. Zelula hauek diferentziazio-ahalmen murriztuagoa daukate, EA zelulekin konparatuta, "multipotenteak" dira eta gorputzeko zelula-mota batzuetan baina ez guztietan diferentziatzeko gai dira (1. irudia) (1,2). Plazentatik eta zilborrestetik ere zelula ama multipotenteak isolatu daitezke.



1. Irudia: Zelula ama mota desberdinak eta euren jatorria.

Enbrioiaren zelula amak (EAZak)

Saguen enbrioi-zelulak 70. hamarkadan isolatu ziren lehenengo aldiz, baina 1998. urtera arte ez ziren lortu giza blastozistoetatik eratorritako giza enbrioien zelula amak.

Giza enbrioien zelula amak *in vitro* ernalketa-prozesuetan soberan geratzen diren enbrioietatik (blastozisto fasean) isolatuak dira, deuseztatu beharrean, bikote emailearen baimen informatua jaso ondoren. Blastozistoaren barneko masa zelularretik isolatutako zelulak laborategian inkubatu behar dira enbrioien zelula amak lortzeko. Zelulak bikoizteko eta zelula amak lortzeko sagu-enbrioien fibroblasto geruza baten gainean inkubatu behar dira, geruza honi mantenu edo elikadura geruza deritzo (feeder layer) (1). Era honetan, enbrioien zelula amak, diferentziatu gabeko egoeran hilabetetan eta urtetan zehar (bi urte baino gehiago) etengabe bikoiztea lortu dute laborategietan. EAZ horiek kromosoma-kopuru egonkorra eta normala mantentzen dutela frogatu dute.

EAZak identifikatzeko eta karakterizatzeko, hots, EAZen oinarrizko ezaugarriak mantentzen direla ziurtatzeko, eta diferentziazio-fase desberdinetan zehar-zelula populazio puruak lortzeko, zelulek adierazten dituzten markatzaileak neurtzen dira. EAZek Oct-4 eta FoxD3 transkripzio-faktoreak, Cripto eta GDF3 hazkuntza-faktoreak,

eta diferentziazio goiztiarrerako beharrezkoa den zelula glialen lerrotik eratorritako faktore neurotrofikoa adierazten dituzte (GDNF) (1).

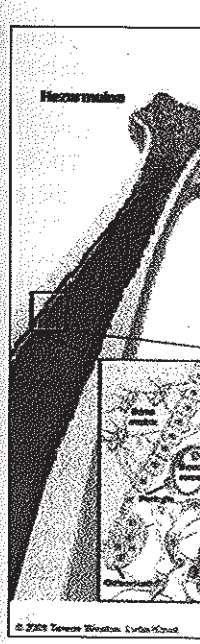
EAZak kultibo-baldintzetan berez ehun-mota ugarien zeluletara diferentziatzen dira (kartilago eta hezur-zelulak, zelula epidermiko pigmentudunak eta pigmentubakoak, axoi eta dendritak dituzten nerbio-zelulak, muskulu eskeletikoen zelulak, erritmikoki uzkurtzen diren kardiomiozitoak), egitura ordenatu gabeko zelula-mota desberdinen nahasketa diren arren. Baina berezko diferentziazioa ez da modurik egokiena zelula-mota espezifikoak lortzeko, eta beraz, gaixoen ehun kaltetuak berriztatzeko garatu nahi den terapietarako. EAZen plutipotentzialtasunaren beste froga, gizakien edo saguen EA zelulak immunodeprimitutako sagu batean injektatzean teratoma izeneko tumore benignoen sorrera da: teratomak zelula diferentziatuen mota ugariz osatuta daude, zelula horiek sarri egitura antolatuak eta konplexuak (ehun konplexu baten antzekoak) eratzen dituztelarik (hortzak, muskulua, heste-epitelioa, hezurra, kartilagoa, ile-folikuluak, biriketako epitelioa) (2).

Bestalde, estimulu egokien menpean lerro zelular espezifikoetara desberdintzea lortu da. Adibidez, EAZetatik eratorritako aitzindariek kultibo-baldintza espezifikoetan neurona, astrozito eta oligodendrozitoak sortzea lortu dute. EAZen *in vitro* diferentziazioaren beste adibide batzuk, zelula aitzindari hematopoietikoak (odoleko zelula-mota guztien aitzindariak), intsulina ekoizten duten zelulak, kardiomiozitoak, hepatozitoak eta zelula endotelialak dira. Mota honetako ikerketa gehienak saguen EAZekin burutu dira, baina giza zelulekin oso emaitza interesgarriak eta esperantzagarriak lortu dira (1).

Helduen zelula amak

Helduen zelula amak, umeki edo jaio ondorengo giza gorputzeko ehun helduetan aurkitzen diren diferentziatu gabeko eta etengabe bikoizteko ahalmena daukaten zelulak dira. Horien funtzioa ehuneko zelulen berriztapena da.

Identifikatutako eta karakterizatutako helduen lehenengo zelula amak, zelula ama hematopoietikoak izan ziren, 1961. urtean (2). Hauek odoleko zelula-mota guztiak emango dituzten hezur-muinean dauden zelula amak dira. Leuzemia eta beste minbizi-mota batzuk, odoleko gaixotasun heredagarriak (hemoglobinopatiak), eta sistema immunearen gaixotasunak dituzten gaixoen biziraupenaren gehikuntzan hezur-muinen transplanteen arrakastaren erantzuleak dira zelula ama hematopoietikoak (2. irudia). Hezur-muinean ere, hezurra (osteozito), kartilagoa (kondrozito), gantz-zelulak (adipozitoak) eta ehun konektiboaren beste zelula-mota batzuk ematen dituzten beste zelula amak daude, estromalak edo mesenkimalak hain zuzen ere (2. irudia).



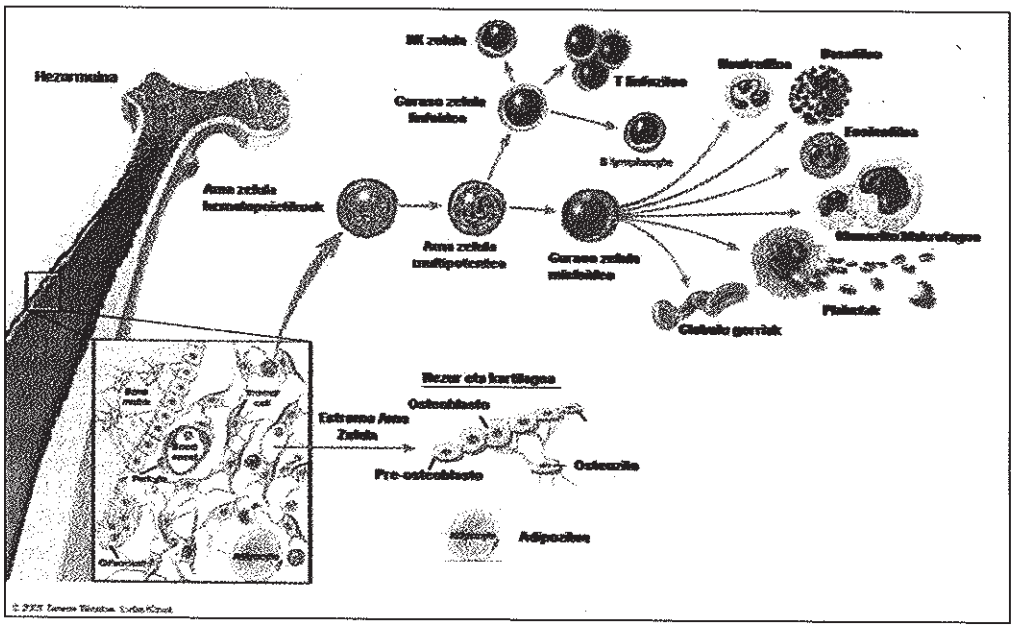
2. Irudia. Zelula a
ferentziatik mo

Baina heldu
bide batzuk adie

- Burmuinea
  dendrozito
- Heste meh
  tzeko.
- Larruazalel
- Arean.

Halaber, oso
hematopoietikoa
dira eta beharre
beharrezkoa den
mantentzen labo
tan, zelulen kulti
hobeagoak eta e

Hasiera bate
desberdinetara d
urteotan, hainba
beste ehun desb
esperimentuak ar



2. Irudia. Zelula ama hematopoietikoak eta zelula ama estromalak (mesenkimalak) (1 erreferentziatik moldatutako irudia).

Baina helduen zelula amak beste ehun-mota askotan ere identifikatu dira, adibide batzuk adieraztearren:

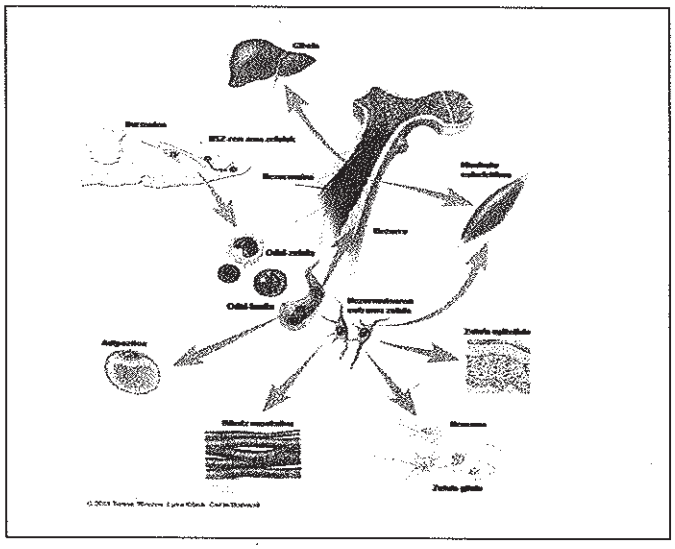
- Burmuinean nerbio-zelula mota nagusietara, -neuronak, astrozitoak eta oligodendrozitoak, diferentziatu daitezkeen zelula ama neuralak.
- Heste meharraren kriptetan, zelula ama epitelialak, hestearen epitelioa berritzeko.
- Larruazaleko zelula amak: epidermisaren geruza basalean eta ile-folikuluetan.
- Arean.

Halaber, oso zaila da ehun horietatik helduen zelula amak isolatzea, zelula ama hematopoietikoak salbuespena izanik. Horretaz gain, oso kopuru txikian aurkitzen dira eta beharrezkoa izango da laborategian bikoiztea, gaixoari transplantatzeko beharrezkoa den zelula-kopurua lortzeko, eta zelula hauek ez dira EAZ bezain erraz mantentzen laborategian. Bikoizteko ahalmen gutxiago daukate. Azkeneko urteotan, zelulen kultibo-tekniken hobekuntza dela medio, helduen zelula amen kultibo hobeagoak eta epe luzeagokoak lortu dira.

Hasiera batean helduen zelula amek soilik eratorritako ehunaren zelula-mota desberdinetara diferentziatzeko ahalmena zeukatela uste zen, baina azkenengo urteotan, hainbat ehunetatik isolatutako zelula amak eta zelula diferentziatuak beste ehun desberdinen zeluletara diferentziatzeko gai direla iradokitzen duten esperimentuak argitaratu dira. Ahalmen honi *plastikotasuna* (plasticity) edo *transdi-*

ferentziazioa deritzo. Zelula diferentziatuek adierazten dituzten gene-multzoak desberdinak direnez, transdiferentziazio-prozesuak, zelula amaren gene-adierazpenaren birprogramazioa beharrezkoa da; eta diferentziatu gabeko egoerara itzuli eta zelula-mota berria sortzeko nukleoaren birprogramazioa beharrezkoa da. Bestalde ehun bateko zelula espezializatuak beste ehun desberdin bateko zelula-motara diferentziatu daitezkeela (transdiferentziazioa) iradokitzen duten esperimentuak ere argitaratu dira (3. irudia).

- Zelula ama hematopoietikoek ondorengo zelula-motak eman ditzakete: neuronak, oligodendrozito eta astrozitoak; muskulu eskeletikoaren zelulak edo miozitoak; kardiomiozitoak; gibel-zelulak.
- Hezur-muineko zelula estromalak kardiomiozito eta muskulu eskeletikoaren zeluletara diferentziatu daitezke.
- Burmuineko zelula amak odol-zelula eta muskulu eskeletikoaren zeluletara diferentziatu daitezke.



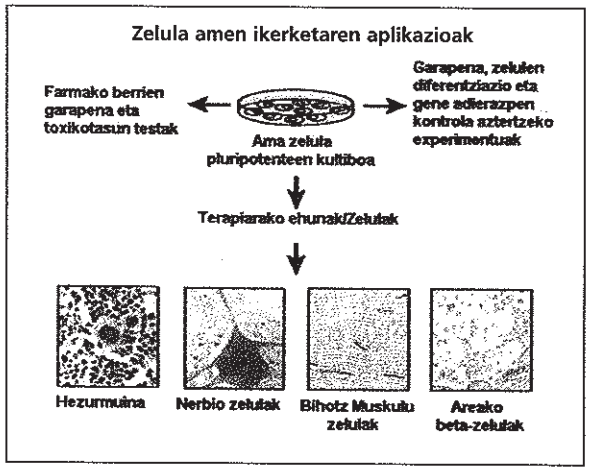
3. irudia. Helduen zelula amen plastikotasunaren adibideak (1 erreferentziatik moldatutako irudia).

Helduen zelula amen plastikotasun edo transdiferentziazio-ahalmenari dagokionez esperimentuak kontrajarriak dira eta eztabaida ugari daude. Zenbait ikerlarik laborategiko baldintzen araberakoa edo menpekoa den prozesu bat dela uste dute, eta helduen zelula amek berez ahalmen hori daukatenentz zalantzan jarri dute. Hala ere, itxaropentsua eta interesgarria da norabide horretara zuzendutako ikerketekin jarraitzea.

III. ZELULA AMEN APLIKAZIO POTENTZIALAK ETA HORIEK LORTZEKO ERAGOZPENAK

Gizakiaren zelula amak aplikazio ugari izan ditzakete, bai oinarrizko ikerketan zein ikerketa klinikoan. Baina, zelula amen aplikazioak errealitatera eramateko oztopo tekniko ugari daude, eta ez bakarrik oztopo etiko edo politikoak.

Hiru dira zelula amen erabilera nagusiak (4. irudia). Batetik, oinarrizko ikerketaeremuan, zelula ama mota desberdinekin burututako ikerketek, gizakien garapenean zehar gertatzen diren aldaketa eta gertaera konplexuei buruzko informazio garrantzitsua eman dezakete. Diferentziatu gabeko zelula amek zelula espezializatu desberdinetara diferentziatzeko beharrezkoak diren prozesuei buruzko informazioa, hots, diferentziazio-fase desberdinetan zehar gene-adierazpenean ematen diren aldaketei buruzko informazioa lortu daiteke. Egoera normala aztertu ondoren eta mekanismo genetiko eta molekularrak ulertu ondoren, gaixotasun desberdinak pairatzen dituzten gaixoen zelulak aztertuz gero, gaixotasunen patologiaren ulermen hobeagoa lortu daiteke, eta beraz, terapia egokiagoak eta berriak garatu.



4. irudia. Zelula amen aplikazioak.

Giza zelula amak farmako berriak testatzeko ere erabili daitezke. Farmako berrien toxikotasuna eta segurtasuna giza lerro zelular pluripotenteetatik eratorritako zelula diferentziatuetan baloratu daiteke. Baina farmakoak modu eraginkorrean testatu ahal izateko, baldintza identikoak izan beharko lukete farmako desberdinak konparatzerakoan. Horretarako ikerlariek mota zelular desberdinen diferentziazio-prozesuak zehazki kontrolatu behar dituzte. Giza enbrioiaren zelula ama pluripotenteen diferentziazio-prozesuak ezagutzeko eta kontrolatzeko lan asko falta da, eta ikerketa sakona derrigorrezkoa da.

Baina giza zelula amen erabilera potentzial garrantzitsuena, zeluletan oinarritutako terapietan erabil daitezkeen zelula eta ehun osasuntsuen sorrera da, Medikuntza konpontzaile edo zuzentzaile deritzona. Gaur egun emandako organo edo ehunen transplante ugari burutzen dira, baina organo eta ehun osasuntsuen beha-

rrizan edo eskaria benetako eskaintza baino handiagoa da, eta ez daude organo nahiko eskuragarri. Miloika jende organo osasuntsu baten zain hil egiten dira. Gaixoak hondatuta dituen organo edo ehunak berriztatzeko beharrezkoak diren zelulak laborategian diferentziatu daitezke zelula ametatik hasita. Zelula amen arloak hainbat gaixotasun sendatzeko ahalmena dauka: Parkinson eta Alzheimer gaixotasunak, bizkar-muinaren kalteak, erredurak (gaur egun gaixoaren fibroblastoak laborategian bikoiztu eta gaixoan berrezarri daitezke), apoplejia-krisiek eragindako kalteak, bihotzeko gaixotasunak, diabetesa, osteoartritisa, eta artritis erreumatoide eta lupus eritematoso sistemiko gaixotasun autoimmuneak. Zelula amekin gaixotasun asko benetan sendatzeko terapia efektiboa garatzetik oso urrun gaude, eta benetazko aplikazioak garatzeko hainbat oztopo eta baldintza bete behar dira.

Zelula amen aplikazioak errealitate bihurtzeko ondorengo baldintza eta oztopoak gainditu behar dira:

1. Zelula ama mota desberdinak identifikatzeko, karakterizatzeko eta kultibo puruak lortzeko markatzaile genetiko eta biokimiko egokiak identifikatu.
2. Zelula amak beharrezko kopuruan isolatu eta purifikatu. Helduen zelula amen kasuan oso proportzio baxuan aurkitzen dira, eta oso zaila da hauek isolatzea eta behar besteko kopurua lortzea.
3. Kultibo-tekniken eta kultibatutako zelulen segurtasuna ziurtatu. Hots, birus edo patogenoen presentzia testatu, genetikoki testatu. Bestalde, zelulak kultiboan mantentzerakoan euren ezaugarriak (biokimikoak, morfologikoak, fisiologikoak, gene-adierazpena) mantentzen dituztela eta kromosoma-kopurua egonkorra dela ziurtatu behar da.
4. Zelula amen proliferazio-ahalmena kontrolatu, minbizi edo tumoreen sorreran izan dezaketen eragina ezagutu eta ekidin.
5. Zelula ametatik hasita lerro zelular espezializatuak lortzeko diferentziazio-prozesuaren pauso guztiak ezagutu eta ulertu (gene adierazpenaren aldaketak, markatzaile espezifikoak identifikatu, aldaketa biokimiko eta fisiologikoak identifikatu), zelulen laborategiko diferentziazio-prozesuaren kontrol zehatza posible eginez.
6. Tansplantatutako zelulak hartzailearen zelulekiko immunologikoki bateragarriak direla ziurtatu, eta errefusatzeak saihestu. Hau lortzeko hiru bide daude: farmako immunosupresoreekin tratatu gaixoak, askotan euren bizitza osoan zehar, infekzioak pairatzeko arriskua altua izanik. Bigarren bidea ehun bateragarriak erabiltzea da, gehienetan senitarteko batengandik lortutakoak, baina kasu askotan ez da posible senide baten zelulak erabiltzea eta kasu horretan oso zaila da immunologikoki bateragarria den emaile baten zelulak lortzea eta gaixo asko, emailearen zain daudela hil egiten dira. Azkenengo bidea, gaixoaren zelula edo ehunak erabiltzea izango litzateke, kasu honetan helduen zelula amak bakarrik erabili daitezke, eta gaixotasun genetiko askoren kasuan, hala nola, gaixotasun heredagarriak eta minbizia adibidez, zelula amek ere akats genetikoa eukiko dute eta beraz ez dira erabilgarriak izango.

Zelula ama motei dagokienez, bai EAZek zein helduen zelula amek abantailak eta desabantailak agertzen dituzte. EAZak laborategian erraz kultibatu daitezke,

bikoizketa mugagabea azaltzen dute, genetikoki egonkor mantentzen dira. Saguen EAZekin egindako ikerketen emaitzen arabera, zelula-mota desberdin ugaritara diferentziatu daitezke, baina giza EAZek ahalmen berdina dutenentz frogatu behar da. Gaur egun, EAZak erabilgarriak izateko behar besteko zelula-kopurua lortzeko laborategian bikoizteko gai diren zelula ama bakarrak dira; bestalde, oraingoz, zelula-mota guztiak berriztatzeko ahalmena daukaten zelula ama bakarrak dira, zelula hauen *in vitro* diferentziazioa kontrolatzea zaila da ordea. Baina, EAZak ez direnez gaixoarengandik eratorriak izango, ez da errefusatze-arazoa ekidingo. Arazo hau ekiditeko populazio orokorreko edozein indibiduorekin bateragarriak diren behar adina EAZ lerro desberdinen bankuak sortu beharko lirateke, baina milaka edo milioika EAZ lerro desberdinen bankuak eratzeak arazo eta oztopo ugari aurkezten ditu, eta inoiz ez dira lortuko edozein indibiduorentzat guztiz bateragarriak diren lerroak. Gaixoaren zelula somatikoen nukleoen transferentziaz lortutako blastozistoetatik eratorritako EAZak bateragarriak izango lirateke.

Helduen zelula amei dagokienez, gaixoen zelula ametatik eratorriak direnez, guztiz bateragarriak izango dira eta ez da errefusatze-arazorik egongo. Baina, zelula hauek diferentziazio-efizientzia oso baxua daukate. Ehun helduetan oso kopuru murriztuan aurkitzen dira, eta hezur-muineko zelula ama hematopoietikoak izan ezik, oso zaila da helduen zelula amak isolatzea, eta zenbait kasutan ezinezkoa izango da gaixoaren zelula amak lortzea, adibidez, burmuineko zelula ama neuralak isolatzea. Ondorio terapeutiko efektiboak lortzeko behar besteko zelula-kopurua laborategian lortzea ere oso zaila da. Dena den, azken urteotan lortutako helduen zelula amen transdiferentziazioaren adibideek (II.B. atala, 3. Irudia), zelula hauek hasieran uste baino ahalmen terapeutiko handiagoa izan dezaketela aditzera eman dute, helduen zelula amen plastikotasun-ahalmenaren inguruan eztabaida asko zabaldu diren arren.

Zelula amen ikerketaren arloan adituak direnez osatutako batzorde ezberdinek, EAZak eta helduen zelula amak terapia efektikoak lortzeko bide osagarriak direla uste dute, eta ez ordezkoak. Argi dago ez batak ez besteak ez dutela balio izango gaixotasun-mota guztiak sendatzeko. Onura mediko maximoa ziurtatzeko bai EAZekin zein helduen zelula amekin ikerketa sakonak burutzea beharrezkoa da. Dena den EAZen ikerketak arazo etiko, moral, sozial, politiko eta erlijioso ugari planteatzen ditu, eta helduen zelula amen ikerketak, aldiz, ez.

IV. KLONAZIO TERAPEUTIKOA EDO ZELULA SOMATIKOEN NUKLEOEN TRANSFERENTZIA (ZSNT)

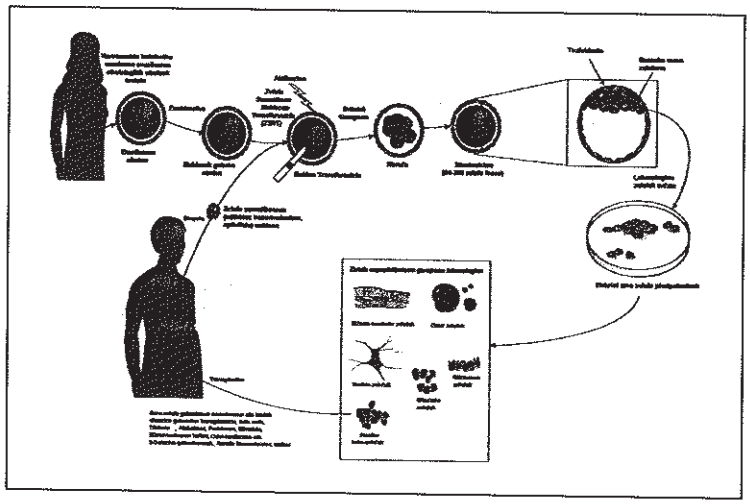
Zelula somatikoen nukleoen transferentzia (ZSNT), emakume emaile baten obuluari, bere nukleo kendu ondoren (enukleazioa), zelula somatiko heldu eta espezializatu baten nukleo intsertatzean datza (5. Irudia) (3,4). ZSNT ondoren, obulu hartzailea zatitzen hastera induzitua izango da (aktibazioa), enbrioia garatuz. Modu honetan lortutako enbrioia zelula somatikoaren emailearekiko genetikoki berdina izango da, klonikoa izango da. Prozesu honi ere klonazioa deritzo. Dolly ardia lortzeko erabilitako teknika da. Teknika honek zelula somatiko diferentziatuak birprogramatzeko eta desdiferentziatzeko gai direla frogatzen du.

ZSNT teknika errefusatze-arazorik emango ez duten gaixoaren zelulekiko bateragarriak diren zelulak lortzeko bide bat izan daiteke. Gaixoaren zelula somatiko baten nukleoa emailearen obulu enukleatuan intsertatu, eta horrela eratutako zigototik blastozisto faseraino garatu ondoren, blastozistoaren barneko masa zelularretik EAZak isolatuko lirateke. Isolatutako EAZak laborategian kultiboan bikoiztu eta beharrezko zelula edo ehunera diferentziatzera induzituko lirateke, azken hauek gaixoari berrinplantatzeko (5. irudia). Teknika honekin lortutako zelula eta ehunak gaixoaren zelulekiko genetikoki identikoak izango dira eta ez da errefusatze-arazorik egongo berrinplantazioaren ondoren.

Baina ZSNT teknikak hainbat arazo praktiko azaltzen ditu (arazo etikoak alde batera utziz). Batetik, teknika honekin lortutako enbrioiek gene-adierazpenean akats garrantzitsuak azaldu dituzte. Horretaz gain, zelula somatikoaren adin biologikoak eta kultibo-teknikek ZSNT teknikaren bidez lortutako EAZetatik eratorritako zeluletan eraginik izan dezakenentz ezezaguna da. *In vitro* ernalketaren bidez lortutako enbrioien erdiak akats kromosomikoak azaltzen ditu, eta hori dela eta, ZSNT teknikarekin lortutako enbrioiek ere akats kromosomikoak azaldu ditzaketen susmoa dute ikerlariek. Hau guztia kontuan izanik, ZSNTaren bidez lortutako EAZak klinikan erabili aurretik, potentzial onkogenikoa testatzea derrigorrezkoa izango da.

Bestetik, teknika honen efizientzia oso baxua da, zelula somatiko, transferentzia eta aktibazio-metodoen menpe dago, eta efizientzia aldakorra da, betiere % 2a baino baxuagoa izanik (animaliekin egindako esperimentuak), –zenbait zelula somatikorekin 0 izan da–. Aspaldidanik erabili ohi den *in vitro* ernalketak baino efizientzia askoz ere baxuagoa du. Existitzen diren datuen arabera kalkulua eginda, blastozisto bat sortzeko 280 obulu inguru beharrezkoak izango ziren, eta kopuru hori lortzea gaur egun konpondu ezineko arazo bat da.

Aurreko arazo tekniko eta praktikoak direla-eta, gaur egun eta etorkizun laburrean, giza ZSNT ez da teknika egokiena EAZetan oinarritutako terapiak garatzeko. Ikerketa gehiago burutu beharko dira teknika honen erabilera klinikoa planteatu aurretik.



5. Irudia: Enbrioiaren zelula amak lortzeko zelula somatikoen nukleoen transferentzia (ZSNT) (3. erreferentziatik moldatua).

BIBLIOGRAFIA

Department of H
Future Resear
http://www.ni

Committee on t
Stem Cells and
hington, D.C.

Panel on Scientif
and medical a
Washington, D

Alan Colman and
Trends in Biot

Bert Vogelstein, E
February 2002

Irving L. Weissma
J. of Medicine

Kathinka Evers. *
Medicine, 16 F

Council of Europe
human being
on human rig
http://convent

BIBLIOGRAFIA

Department of Health and Human Services, U.S.A. *Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions*. 2001eko ekaina.
http://www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm

Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research. *Stem Cells and the future of regenerative medicine*. National Academy Press, Washington, D.C. 2002.

Panel on Scientific and Medical Aspects of Human Reproductive Cloning. *Scientific and medical aspects of Human Reproductive Cloning*. National Academy Press, Washington, D.C. 2002.

Alan Colman and Alexander Kind. *Therapeutic cloning: concepts and practicalities*. Trends in Biotechnology, May 2000, vol.18 N°5 , pp.181-225.

Bert Vogelstein, Bruce Alberts, Kenneth Shine. *Please don't call it cloning*. Science, 15 February 2002, vol.295, pp.1237.

Irving L. Weissman. *Stem Cells- Scientific, Medical, and Political Issues*. New England J. of Medicine, 16 May 2002, vol. 346, N° 20, pp. 1576-1579.

Kathinka Evers. *European Perspectives on Therapeutic Cloning*. New England J. of Medicine, 16 May 2002, vol. 346, N° 20, pp. 1579-1582.

Council of Europe. *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine*. ETS n° 164.
http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164.htm