

Erretinosi pigmentarioa, tuneletik begira

Kortabarria Olabarria, Beñardo

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa

Txakurrak itsuen laguntzaile. Istorio ezaguna da, baina bertsio berriak badira. Horietako batean, itsu zen txakur bati ikusteko gaitasuna itzuli zion abizen euskaldun eta jatorri kubatarreko albaitari estatubatuar batek.

Miraria lortzeko, urteetako ikerketa-lanaz, bere laguntzaileez eta gene-terapiaz baliatu zen ikertzailea. Hark egindakoak hain izan zuten handia sona, beste ikertzaile batzuk gizakiekin antzeko esperimentuak egiten hasi ziren. Emaitzak ez ziren txakurrekin bezain onak izan, baina bai itxaropena sortzeko modukoak...

TXAKURRETAKO BATEK, EBAKUNTZA JASO ZUEN LEHENAK, ZALDUN-IZENA ZUEN: LANCELOT. Erretinosi pigmentario gaitzak utzi zuen itsu, duela 7 urte gene-terapiak ikusmena berreskuratzen lagundu zion arte. Harrezkero egin dizkioten azterketa eta probetan nabarmentzen denez, beste edozein txakur osasuntsuk bezain ondo ikusten du Lancelotek. Pennsylvaniako Unibertsitatean berreskuratu zuen ikusmena, Gustavo Aguirreren ikerketa-taldeak garatutako tratamendu bati esker. Bejondeiela biei, ikusmena berreskuratzeaz gain, beste txakur batzuentzako bidea ireki zutelako lehenik, eta pertsonentzako bidea gero.

Erretinosi pigmentario izendapenean, begiei eragiten dieten gaixotasun hereditarioen multzo bat biltzen da. Endekapenezko gaixotasunak dira, ikusmena poliki-poliki galtzea eragiten dutenak. Hasieran, kanpoaldeko ikusmenari edo ikusmen periferikoari eta gau-ikusmenari eragiten diete: gaixoek tunel batetik kanpora begiratuko balute bezala ikusten dute. Hainbat kasutan, gaixotasuna itsutasun bilakatzeko da denborarekin. Gaixotasun arrarotzat hartzen da, hainbeste aldaera izanik aldaera bakoitzak kaltetzen dituenen kopurua ez delako oso handia. ➔



SANDIA GCV

Erretinosiek erretina kaltetzen dute; hortik izena. Erretinak, begiaren barrualdea estaltzeaz gain, inguruko irudiak hartu, prozesatu eta nerbio optikoaren bidez burmuinera igortzen ditu. Erretinosi pigmentarioetan erretinaren zeluletako batzuk gutxika-gutxika suntsitzen dira, fotorrezeptoreak batez ere, eta begiaren barnealdean pigmentu-pilaketak agertzen dira. Horren ondorioz, ikusmena gutxituz doa, gastatuz.

Ikerketa-lanean

Biologia molekularrean egin diren ikerketek argitu dutenez, erretinosi pig-

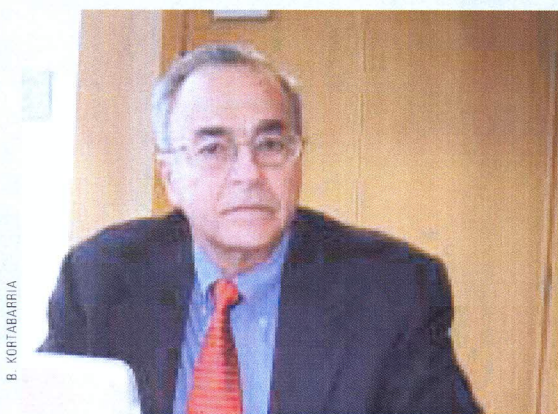
*“erretinosia
konplexutasun
handikoa da,
gene askoren
eraginaren
ondorioa delako”*

mentario mota bat baino gehiago dago. Azken ikerketen arabera, gaixotasun honekin nolabaiteko lotura duten 190 gene badira gutxienez, eta ez litzateke harriztekoa izango aurre-

rantzean gene berriak aurkitzea. Hori gutxi balitz, geneetako bakoitzak mutazio-kopuru handia izan dezake, askotan ehundik gorakoa. Ondorioz, erretinosi pigmentarioa duten gehienek mutazio desberdinak dituzte gene desberdinetan.

Gaixotasunaren konplexutasuna begibistakoa da. Geneen aldakortasunak are eta konplexuago bihurtzen ditu etorkizunean sortu ahal izango liratekeen tratamenduak. Eta konplexutasun-maila areagotzen duen ziurtasun bat ere badago ikertzaileen artean: erretinosi pigmentarioa eragiten duten

Gustavo Agirre: Trataturako txakurren % 90ek ikusmena berreskuratu du



B. KORTABARRIA

Gipuzkoako Erretinosi Pigmentarioaren Elkartearen eskutik bisitatu zuen Gustavo Aguirre ikertzaile estatubatuarra Donostia. Albaitaria da bera, eta, gaixotasun horri aurre egiteko, gene-terapiari oinarritutako tratamendu aitzindaria garatu du. Txakurrekin egin dituzte saiakerak, eta emaitza bikainekin, gehienek ikusmena berreskuratzea lortu du eta. Orain, beste batzuk, teknika bera erabilita, gizakiekin ari dira lanean.

Zer-nolako teknika erabili duzu txakurren erretinosiari aurre egiteko?

Estatu Batuetako ikertzaile batzuek elkarrekin garatu dugun tratamendu terapeutikoa erabiltzen dugu. Teknika bera ez da batere zaila. Txakurrari erretina azpian birusa bat injektatzen diogu. Birus horrek proteina bat sortzea eragiten du; hain zuzen ere, erretinosi pigmentarioaren ondorioz galduz joaten den proteina.

Birus horrek ez du bestelako eraginik?

Berez birus horrek gizakion % 80 kutsatzen du, baina ez da gaixotasunak eragiteko gauza. Guk aurrez birusa manipulatu egiten dugu, ez dadin zatitu, ez eta ugaltu ere. Birusak zelulak infektatzen ditu, baina, ezin denez zatitu, zelulan bertan geratzen da, eta zelulak birusarekin txertaturako genearen proteina ekoizten du.

Beste teknikaren bat erabiltzen duzue?

Bai, kapsulan sartutako zelulen teknika. Kapsulan sartutako zelulak Estatu Batuetako enpresa baten talde batekin batera garatu ditugu, Neurotech enpresarekin. Kapsulak begi barruan jartzen ditugu, eta erretinan bertan dauden zelulak babesteko gai den faktore bat hedatzen dute. Horrela, erretinan geratzen diren zelulak bizirik irautea lortzen da, honda ez daitezela.

Orain arte, batez ere txakurrekin egin dituzue ikerketak. Zergatik?

Duela urte asko hasi ginen txakurrekin ikertzen, gizakien erretinosiak eta txakurren antz handia dutelako. Hasieran, batez ere faktore trofikoak erreparatzen genien. 1998. urtearen inguruan, kapsulan sartutako zelulekin hasi ginen lanean, eta, horrela, gaixotasuna neurri batean geraraztea lortu genuen. Gene-terapiaren tratamendurekin, berriz, 2001ean hasi ginen. Bueno, egia esan behar bada, 2000. urtean hasi ginen txakurrekin entseguak egiten, uztailean, baina 2001ean argitaratu genuen horien berri lehen aldiz.

Eta zer nolako emaitzak izan dituzue?

2001etik gaur arte, 50 txakurri baino gehiagori egin diegu gene-terapiari oinarritutako tratamendu hori, birusa injektatzearena, alegia. Txakurren % 90ek ikusmena berreskuratu du. Arrakastarik izan ez duten tratamenduetan arazo teknikoak gertatu dira, ez terapeutikoak. Horrelakoetan, tratamendua errepikatu dugu, eta, oro har, oso emaitza onak izan ditugu, ikusmena berreskuratzen dute.

Gizakiekin ere hasi zarete entseguak egiten.

Bai, gizakiekin ere hasi dira, eta *dira* diot, ni neu ez naizelako horretan ari. Ni albaitaria naiz, eta oinarritzko ikerketa egiten dut. Baina bai, Londresen talde bat hasi da entseguak egiten gizakiekin, eta Pennsylvanian ere badira bi talde.

Zer egiten zaie? Txakurrei egin zaien tratamendu bera?

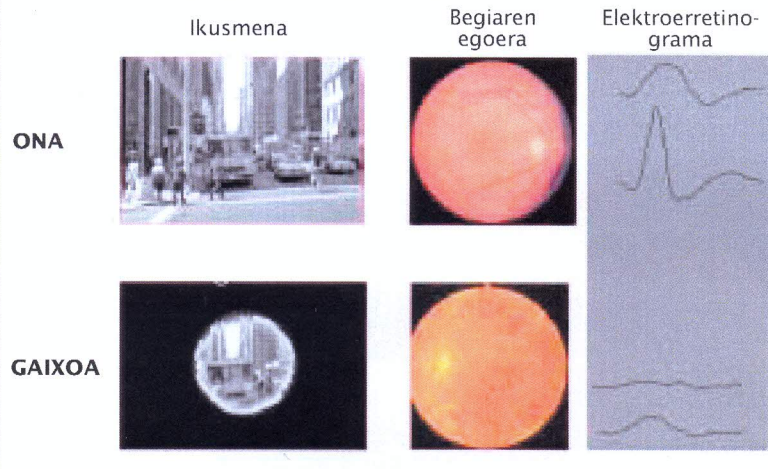
Bederatzi gaixorekin ari dira lanean: hirurekin Londresen, beste hirurekin Philadelphian, Haurren Ospitalean, eta gainerakoekin Pennsylvaniako Unibertsitatean. Tratamendua antzekoa da, baina

geneetako askok erretinaren beste gaixotasun batzuetan ere eragiten dute.

Genetikaren unibertso zabal hori osotasunean behatzea oraingoz ezinezkoa denez, ikertzaileak guneren bat edo beste aukeratu, eta begiak hantxe jartzen ari dira. Tartean dago EHUko Oftalmologia Esperimentaleko Taldea, Elena Vecino katedradunaren ardurapean. Talde hori erretinaren endekapenezko gaixotasunei aurre egin nahian ari da.

Gustavo Aguirrekin ari dira elkarlanean, Lanceloti eta haren ondoren

Erretinosi pigmentarioa gizakietan



WWW.SPH.UTH.TMC.EDU/RETNET

emaitzak ez. Onurak izan dituzte, baina ez guztiok nahi genituzkeen bezalakoak. Gustatuko litzaiguke esatea ebakuntza egin ondoren lehen ikusten ez zuen pertsona bere kabuz irten dela ospitaletik, autoa hartu duela eta etxeraino iristeko gauza izan dela, guztia injekzioa hartutako egun berean. Ez da horrelakorik gertatu, ordea.

Dena dela, esan beharra dago erretinaren egoera nolakoa izan den kontuan hartuta emaitzak nahiko onak izan direla.

Onak?

Hobekuntza izan dutela esan dezakegu. Injekzioa jaso duten gunea begiratzen denean, garbi dago gaixoen begien egoera hobetu egin dela. Bi kasutan, bat Londresen eta bestea Pennsylvaniako Unibertsitatean, injekzioa egin eta gero, gaixoak oinez ibili ahal izan dira, aurretik ikusten zuten baino askoz hobeto ikusten.

Beraz, baikor izateko arrazoiak badaude?

Denborak esango du hori. Hemen lanean jarraitu beharra dago.

Erretinosi pigmentarioarentzat soilik balio du teknika? Antzeko gaixotasunetan erabiltzerik ez dago?

Teknika hau oso zehatza da, eta bereziki erretinosi pigmentarioari aurre egiteko diseinatua dago. Erretinosi pigmentarioaren kasuan badago gene bat, RPE 65a. Gene horrek mutazio bat izaten du, kaltea jasaten

du, eta gaixotasuna eragiten du. Hortaz, tratamenduak erretinosimota hori duten gaixoentzat bakarrik balio du.

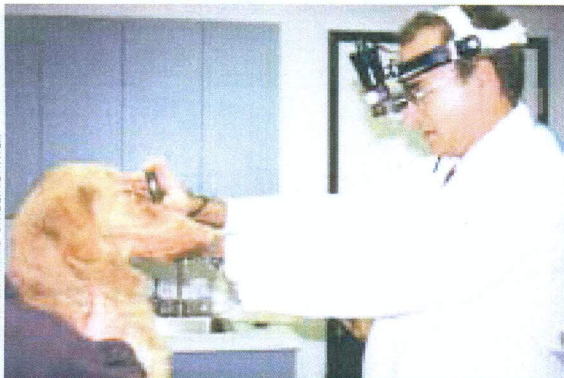
Antzeko beste gaixotasunen batean gene-terapia egin nahi bada, kaltetutako genea zein den jakin beharko litzateke lehenengo. Horrela, tratamendu bat diseinatu ahal izango litzateke, eta hori oso azkar eta erraz esaten da, baina benetan denbora asko behar da egiteko. Orain ezin dugu birusa hartu, aldatu, eta hurrengo asterako injekzio berri bat sortu. Hori guztia egin ahal izateko, ikerketan oinarritutako prozesu luzea behar da, tratamendua eraginkorra izateaz gain inolako kalterik eragingo ez duela ziurtatu beharra dagoelako. Ikerketa eta azterketa horien ondoren etortzen dira tratamenduak.

Gene-terapiaz hitz egiten hasi ginenean sekulako itxaropen-mezuak zabaldu baziren ere, badirudi denborak apur bat ilundu egin duela iragartzen zen etorkizun argia.

Gene-terapia beste terapiak bezalako da, eta izango da: erabilera oso eraginkorra edukiko du gaixotasun zehatz batzuetan, baina ez guztietan. Emaitza onak lortzen ditugunean, gehienok asko berotzen gara... baina oinarritzko ikerketan lortzen diren emaitzak ezin dira bere horretan lortu entsegu klinikoetan; batzuetan hurbiltzea ere ezinezkoa izaten da. Erretinosi pigmentarioaren kasuan, argi dago posible izan dela oinarritzko ikerketan lortutako emaitzak, neurri batean, entsegu klinikoetara eramatea, gaixoei hobekuntza izan dutelako.

Ikerketa luzea, emaitza ez hain onak gizakietan... zer esango zenioke erretinosiaren arazoa duen horri?

Pazientzia handia izateko, eta, ezer baino lehen, jakin dezala zehatz-mehatz zein gaixotasun duen. Erretinosien multzoa gaixotasun askoren multzoa da, eta, guk dakigula, badira horiekin zerikusia duten 190 gene gutxienez. Horietatik 145 ondo ezagutzen ditugu, baina kopuruak gora egiten du urtetik urtera. Gaixotasunaren genotipoa egin behar dugu, jakiteko zein genek, edo zeintzuek, duten akatsa, zein edo zeintzuk diren mutazioak, eta, horrela, baliteke etorkizun ez oso urrunean tratamendu eraginkor bat lortzeko gai izatea.



PENNSYLVANIako UNIBERTSITATEA

etorri diren beste hainbat txakurri ikusmena oparitu dien ikertzailearekin.

EHUko Oftalmologia taldekoek ere animaliekin egin dute beren lana: RPE65 proteinaren mutazioa duten txakurrak ikertu dituzte. RPE65 proteina erretinaren epitelioan egoten da, fotorrezeptoreen ondoan, eta ikertzaileek badakite oinarrizkoa dela ondo ikusi ahal izateko. Proteina horretan akatsak gertatzen direnean, fotorrezeptoreek ez dute beren eginkizuna betetzen, gaixoak tunel ilunean sartzen dira, eta ezinezkoa izaten da ikustea.

Elena Vecinoren ikerketa-taldeak frogatu du txakurren eta gizakien erretinan gertatzen diren alterazioak

“RPE65 ekoiztea eragiten duten birusak injektatzeko teknika tratamendu egokia izan daitekeela frogatu dute”

antzekoak direla. Orain arte, ikertzaileek bazekiten erretinosian fotorrezeptoreen antolamendua aldatu egiten zela, eta berez egon behar ez zuten tokietan ere agertzen zirela. Animalietan gauza bera gertatzen dela ikusi dute. Ikerketen beste ondorioetako bat izan da jakitea erretinaren egitura, oro har, mantendu egiten dela, ez dela suntsitzen, eta eraldatutako zelulak ez direla desagertzen. Kaltetu bai, baina ez erabat. Terapia egokia egiteko orduan bide bat baino gehiago ibiltzeko aukera egon daitekeela pentsarazi die horrek ikertzaileei.

Gene-terapia erretinosi pigmentarioari aurre egiteko

Elena Vecino/EHUko Biologia Zelularreko Katedraduna



Erretinosi pigmentarioa denbora luzean ikusmenaren gaixotasun ezezagunetako bat izan da, eta ezagutzen hasi garenean ohartu gara zein konplexua den. Gaixotasuna eragin dezaketen mutazioen aniztasunetik datorkio konplexutasuna, eta gaixotasunak aurrerantz egiten duenean duen progresiotik. Horregatik, ezinezkoa izaten da jakitea gaixotasunak noiz erasoko duen modurik bortitzenean.

Gaixotasuna zehaztasunez ezagutzea hain berandu etortzearen arrazoietako bat, beste hainbat patologiatan gertatzen den bezala, gaixotasunaren jatorria eta aurrera egiteko mekanismoak ikertzeko animalia-eredurik ez edukitzea izan da. Eredu onenak, duda barik, gaixotasuna berez sortzen den haiek dira, modu naturalean sortzen direnak alegia. Albaitari oftalmologoei esker, txakurrek gaixotasuna zutela jakin zen.

(...)

Urteetan, erretinosiak jotako txakurrak sakon ikertu dira, maila molekularrean, zelularrean eta oftalmologikoan, eta haien portaera ere aztertu da, gaur egun erretinosiaren aurka probatzen ari diren terapia bakarretara iritsi arte. Horrela, 90eko hamarkadan, gene-terapia eta kapsulan sartutako zelulak erabiliz, lehen entsegu klinikoak egin zituzten txakurrekin. Entsegu haiek oso

emaitza onak eman zituzten, eta, hortaz, FDAk argi berdea eman zien gizakiekin entsegu klinikoak egiteko proiektuei.

Gaur egun gizakietan garatzen ari diren terapien jatorrian, Pennsylvaniako Unibertsitatean Gustavo Aguirre doktoreak gidatzen duen taldeak kapsuletan sartutako zelulekin eta gene-terapiarekin egin dituen ikerketak daude. Gaur egun, erretinosi pigmentarioaren aurkako bi terapia erabiltzen ari dira gizakiekin entsegu klinikoetan: faktore trofikoak (batez ere CNTF faktorea) askatzeko helburuarekin eraldatutako zelulak kapsuletan sartuta egiten ari diren entsegu kliniko II. fasean dago; gene zuzena daramaten birus adenoasoziatuak erabiltzen dituen gene-terapia, berriz, RPE65 proteina kodetzen duena, I. fasean dago.

(...) Maiatzean Ingalaterran hasi ziren entsegu horien emaitzak onak balira, erretinan sortzen den mutazio zehatz bati aurre egiteko kartara sortutako lehen terapia eraginkorraren aurrean geundeko. Eta horrek jarraipena izan ahalko luke beste mutazio batzuen tratamenduarekin, eta erretinosi pigmentarioarekin zerikusia duten beste gene batzuekin ere erabili ahal izango litzateke.

Gaixotasuna eragiten duen mutazioa zuzenduko duen genea daramaten AAV birus adenoasoziatuen gene-terapiak kartara egindako terapiaren atak ireki ditu erretinosi pigmentarioa "gaixotasun arraroa" duten hainbatentzat.

(...)

Une honetan, duda barik, gaixotasuna pairatzen dutenek duten mutazio-mota ezagutzea da erronka, mutazio berak kaltetutako enazioarteko mapa osatu ahal izateko. (...)

Hogeita hamar urteko ikerketa-lanaren ondoren, erretinosiaren aurkako terapia gertuago dago, baina zuhertasunez egin behar da aurrera, azkarregi joan barik. Lehen gaixoen emaitzetan gertatzen denaren komunikazioari itxarotea ezinbestekoa da, tratamendua ohituraz egiten hasi aurretik ahalik eta gehien hobetzeko.

Editoriala in Arch Soc Esp Oftalmol 83 (2008), 213-214. Laburpena.

Azken urtean, erretinan gertatutako kalteak gene-terapia erabilia zenbateraino konpon daitezkeen aztertzen aritu dira EHUko ikertzaileak. Labur esanda, RPE65 ekoiztea eragiten duten birusak injektatzeko teknika tratamendu egokia izan daitekeela frogatu dute, erretina berreskuratu egiten dela, baina injekzio hori soilik erretina azpian gertatzen denean. Horrela egiten bada, animaliek ikusmena berreskuratzen dute, eta begian ez da inolako albo-ondoriorik eragiten.

Animaliekin egindako ikerketa horiek eta beste batzuek izan zituzten emaitza bikainak ikusita, dagoeneko eman da gizakiekin gene-terapiari oinarritutako ikerketak egiteko jautzia. Oraingoz, egin diren entseguetako emaitzak itxaropentsuak izan dira, baina besterik ez, itxaropentsuak.

Bestelako tratamenduak

Gene-terapiak erretinosiari aurre egiteko orduan izan dezakeen eragina nabarmena bada ere, ez da gaixotasun honen aurka erabiltzen ari den estrategia bakarra.

Farmakoen artean, adibidez, faktore neutrofikoak erabiltzen ari dira; hau da, zelulei bizirik eta osasuntsu egoten laguntzen dien proteina naturalen multzo bat. Animalietan egin diren entse-



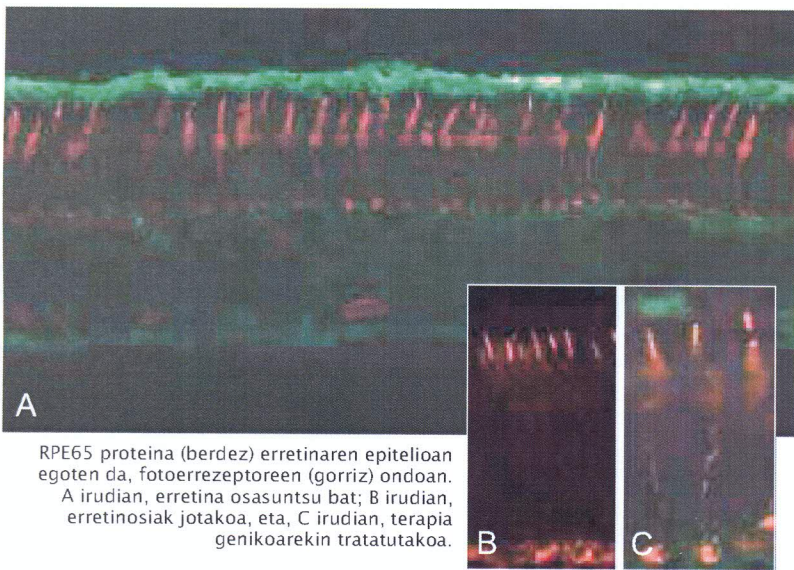
Elena Vecino ebakuntza egiten.

guetan, kontuan hartzeko moduko emaitzak izan dituzte, eta gaur egun botikak modu jarraituan eta poliki-poliki askatzeko gailuak garatzeko lanean ari dira. Kapsuletan sartutako zelulak horren adibide bat izango

lirateke. Terapia horretan, begian gailu txiki bat ezartzen da. Gailuak erretinaren CNTF proteinak daramatza, eta poliki-poliki askatzen dira. Dena ondo badao, fotorrezeptoreak hiltzea saihesten da, eta, hortaz, ikusmena gehiago galtzea. Ikerketa-ildo honetan, faktore neutrofiko gehiago aurkitzeko lanean ari dira; erretinako zelulei nola eragiten dieten ulertu nahi dute, erretinaren beste gaixotasun batzuetan zerbait egin dezaketekin jakin, eta faktore neutrofikoak begian txertatzeko teknika berriak ikertu.

“animaliekin egindako ikerketek izan zituzten emaitzak ikusita egin da gizakiekin entseguak egiteko urratsa”

Elikadura-arloan A bitaminaren inguruko ikerketek indar handia hartu dute, azterketa batzuetan ikusi dutelako bitamina hori egunero hartuta erretinosiak motelago egiten duela aurrera; baina tratamendu horrek izan ditzakeen onurei buruzko argibideak oso gutxi dira. Erretinako zelulen transplanteak, zelula amen programazioa, kirurgia... erretinosia sendatzeko aukeren artean aipatzen dira, baina orain arte ez dago tratamendu egokirik erretinosia duten pertsonentzat, eta are gutxiago gaixotasuna sendatzeko modurik. Txakurrak baino konplexuagoa da gizakia, konplexua erretinosi pigmentarioa, eta konplexua izango da irtenbidea. Baina tunelaren bukaera aurkitzeko abian dira bideak. ■



RPE65 proteina (berdez) erretinaren epitelioan egoten da, fotorrezeptoreen (gorriz) ondoan. A irudian, erretina osasuntsu bat; B irudian, erretinosiak jotakoa, eta, C irudian, terapia genikoarekin tratatutakoa.