

PRENTSA-OHARRA

Mitokondria bidezko terapia-tekniken arriskuez ohartarazi du ikerketa batek

- *Bi jatorritako DNA mitokondrialak (mtDNA) nahasteak eragin kaltegarriak izan ditzake epe luze eta ertainera, Circulation aldizkarian argitaratutako ikerketa baten arabera*
- *Informazio hori oso baliagarria da mitokondria-ordezkapen bidezko tratamenduak modu seguruan planeatzeko. Tratamendu horiek erabiltzen dira ondorengoei mutazio patologikorik ez transmititzeko, eta “hiru guraso genetikoren umeak” esaten zaie*
- *Bi indibiduoren DNA mitokondrial osasuntsua nahastea eragin dezakeen estrategia terapeutiko orok bermatu behar du emailearen eta hartzailaren arteko genoma mitokondrialak bateragarri direla*

Donostia, 2022ko martxoaren 17a. Ikerketa Kardiobaskularren Zentro Nazionaleko (CNIC) ikerketa-talde batek CIC biomaGUNEko ikertzaile-talde batekin lankidetzan egindako ikerketa batek agerian jarri du bi jatorritako DNA mitokondrialak (mtDNA) nahasteak eragin kaltegarriak izan ditzakeela epe luze eta ertainean. Ondorengoei amagandik bakarrik transmititzen zaien material genetikoa da mtDNA.

Circulation aldizkarian argitaratu da ikerketa, eta oso informazio baliagarria ematen du mitokondria-transferentzia erabiltzen duten teknika terapeutikoei izan ditzaketen arriskuak ulertu eta saihesteko. Teknika horien artean, hauek dira ezagunenak: batetik, ugalkortasuna hobetzeko diseinatutakoak, non obulu emaile bateko mitokondriak injektatzen baitira ugalkortasun-arazoak dituen emakume baten obuluan; bestetik, mitokondriak ordeztea, zeina ondorengoei mutazio patologikoak ez transmititzeko erabiltzen baita eta “hiru guraso genetikoren umeak” esaten baitzaie (Erresuma Batuan onartu dute dagoeneko).

Ikerlanaren arabera, zelula gehienek errefusatu egiten zuten bi aldaera mitokondrial izatea eta mtDNA bietako bat ezabatzen zuten pixkanaka, baina organo garrantzitsu batzuk ez ziren hori egiteko gai (adibidez, bihotza, birika edo muskulu eskeletikoa).

Ikerketaren buru eta CNICeko Fosforilazio Oxidatiboko Sistemaren Genetika Funtzionaleko laborategiaren (GENOXPHOS) zuzendaria den José Antonio Enríquez doktorearen ustez, informazio

hori bereziki garrantzitsua da emaielen mitokondria-transferentzia bidezko terapien eremurako; izan ere, ikerlanean ikusi dutenez, “gaztaroan itxuraz osasuntsu zeuden animaliek epe luzera bihotz-gutxiegitasuna, birika-hipertentsioa, muskulu-masaren galera, hauskortasuna eta heriotza goiztiarra izaten zuten”.

Gure gorputzeko zelulen DNAREN zatirik handiena zelularen nukleoan izaten da. Han kokatzen da giza genomaren 20.000 gene ingururen informazioa. Hala ere, Enríquez doktoreak azaldu duenez, 37 gene ez dira zelulen nukleoan gordetzen: “Mitokondria izeneko zelula-konpartimentu batzuetan daude, eta han dago DNA mitokondrial”.

Nukleoko DNA gurasoengandik seme-alabengana transmititzen da: amaren % 50az eta aitaren %50az osatuta dago, eta espermatozoide batek obulu bat ernaltzen duenean gertatzen da nahastea.

Baina mtDNA amagandik baino ez da transmititzen, espermatozoidearen mitokondriak ernaldutako obuluaren barruan suntsitzen baitira. Horregatik esaten da mtDNA guraso bakarraren aldetik transmititzen dela ia organismo guztietan. Gainera, mtDNAREN hainbat kopia daude zelula bakoitzean, eta kopia horiek funtsean berdinak dira (homoplasmia izeneko fenomeno).

Ikertzaileek azaldu dutenez, zelula berean mtDNA aldaera bat baino gehiago ager daitezke noiz edo noiz modu naturalean (heteroplasmia), mutazioen ondorioz, eta horrek zenbait gaixotasun eragiten ditu. Azken urteotan, gaixotasun batzuei aurrea hartzeko eta ugalkortasuna hobetzeko zenbait teknika mediko proposatu dira, heteroplasmia-mota berri bat sor dezaketenak; horietako bat da “hiru guraso genetikoren umeak” izenez ezagutzen dena.

“Azken horri mtDNAREN aldaera ez-patologikoen arteko heteroplasmia deritzo, eta indibiduo emaielaren eta hartzailearen mtDNAen arteko konbinazioa gertatzen da. Horrek hesi biologiko naturaletako bat apurtzen du, eta CNICEKO GENOXPHOS taldeak ikertu du argitzeko indibiduoan alterazio fisiologikorik eragiten duen”, adierazi du Enríquez doktoreak.

Ikertzaileek adierazi dute zelula berean batera dauden mtDNAetako bat hautatzeko prozesua zelula-metabolismoan duen eraginaren arabera dela, eta modulatu egin daitekeela bai gene batzuen funtzioaren bariazioaren ondorioz, bai botiken ekintzaren edo animalien dietan egindako aldaketen ondorioz. “Faktore horiek guztiek erabakitzen dute zer genoma mitokondrial mota hautatuko den lehentasunez”, adierazi dute.

“Oraindik argitu gabeko galdera biologiko bat da zergatik hautatu duen naturak mtDNA guraso bakarretik bakarrik transmitzea, baina orain arte ez du inplikaziorik izan osasunaren alorrean”, ziurtatu du Ana Victoria Lechuga-Vieco doktoreak (artikuluaren lehen sinatzailea). “Hala ere, terapia mediko berriek hesi biologiko hori hautsi dezakete, eta, nahita edo nahi gabe, eragin dezakete indibiduo batengandik baino gehiagorengandik datozen mtDNAk nahastea”, ohartarazi du ikertzaileak.

Hau da, ikerketaren datuak argitaratu arte “ez genekien nahaste horrek indibiduoarengan eraginik

bazuen ala ez”, esan du Enríquez doktoreak (ikerketaren zuzendariak).

Galdera horri erantzuteko, DNA nuklear bera zeukaten baina sekuentzia genetiko desberdinak zituzten bi indibiduoren mtDNAk zelula guztietan batera zeukaten saguak sortu zituen GENOXPHOS taldeak. “Sagu-leinu hori ugalkorra zen, eta ez zuen inolako patologiarik gazte zirelarik”, argitu du Lechuga-Vieco doktoreak.

Baina animalia horiei bizitza osoan egindako analisiek erakutsi zuten haien funtzio mitokondrialak kaltetuta zegoela zelula berean zeuden bi mtDNAen elkarbizitzaren ondorioz.

“Ikusi genuen zelulek errefusatu egiten zutela bi aldaera mitokondrial edukitzea, eta gehienek ezabatu egiten zutela pixkanaka bi mtDNAetako bat. Ustekabean, bihotza, birika edo muskulu eskeletikoa bezain organo garrantzitsuak ez ziren hori egiteko gai”, azaldu du Lechuga-Vieco doktoreak.

“mtDNA aldaeretako bat ezabatzeko gai ziren organoek (gibelak, adibidez) berreskuratu egiten zuten beren zeluletako metabolismo mitokondrial eta osasuna; baina gai ez zirenak pixkanaka hondatuz joaten ziren animaliek adinean aurrera egin ahala”, azpimarratu du Enríquez doktoreak.

Horren ondorioz, gaztaroan itxuraz osasuntsu zeuden animaliek epe luzera “bihotz-gutxiegitasuna, birika-hipertentsioa, muskulu-masaren galera, hauskortasuna eta heriotza goiztiarra izaten zuten”, erantsi du Jesús Ruíz-Cabello CIC biomaGUNEko Ikerbasque irakasleak (Lechuga-Vieco doktorearen tesiaren zuzendarikidea).

Ikertzaileek ondorioztatu dutenez, ikerketa honetan behatu dituzten teknologia mediko horien ondorio kaltegarriak direla-eta, kontu handiz hautatu behar da emaleen mtDNA mitokondria-ordezkapeneko terapietarako.

Are gehiago, *Circulation* aldizkarian argitaratutako artikuluan hau idatzi dute: “mtDNAren mutazio patologiko ezagunak dituzten obozitoetako mitokondriak ordezkatzeko metodorik itxaropentsuenak huts egin dezake, eta ez da ordezkapenaren % 100 lortzen”.

Horrez gain, ikerlanak agerian utzi du zelula hartzaileek gaitasun handia dutela aurretik dagoen mtDNA hautatu eta anplifikatzeko, zeina hasiera batean detektaezina izan baitaiteke, eta ondorioz, bi indibiduoren DNA mitokondrialaren nahaste bat gerta litekeela. “Arazo bera gertatzen da obozitoak emaleen zitoplasma-injekzio bidez gaztetzeko prozesuetan”, adierazi du Enríquez doktoreak.

Era berean, CNICeko ikertzaileak dioenez, “antzeko arriskua izan dezake bihotz-biriketako gaixotasun edo gaixotasun neurologikoetan emaile baten mitokondria araztuak erabiltzen dituzten terapiekin”.

Nolanahi ere, “arrisku horiek ez dituzte mitokondria-ordezkapeneko terapiak bazterrean utzi

behar”. Enríquez doktoreak gomendatzen du, odol-transfusioetan edo organo-transplanteetan emailearen eta hartzailearen arteko bateragarritasuna zaindu behar den bezala, bi banakoren DNA mitokondrial osasuntsuen nahastea ekar dezakeen estrategia terapeutiko orok “bermatu beharko lukeela emailearen eta hartzailearen arteko genoma mitokondrialak bateragarri izatea”.

Ikerketa beste ikerketa-zentro batzuekin lankidetzan egin da, besteak beste, Ikerketa Kooperatiboko biomaGUNE zentroarekin, eta finantza-erakunde hauen laguntza jaso du: Gai Ekonomiko eta Eraldaketa Digitaleko Ministerioa (MINECO); Ekonomia, Industria eta Lehiakortasun Ministerioa (MEIC); Human Frontier Science Program; Eusko Jaurlaritzaren Gipuzkoako Zientzia, Teknologia eta Berrikuntza Sarea programa eta Industria, Berrikuntza, Merkataritza eta Turismo Saileko ELKARTEK programa.

CNICi buruz

Ikerketa Kardiobaskularren Zentro Nazionalak (CNIC), zeina Valentín Fuster doktoreak zuzentzen baitu, ikerketa kardiobaskularra sustatzea eta pazienteari helaraztea du helburu. ‘Severo Ochoa Bikaintasun Zentro’ izendatu dute haren jardueraren ondorioz. Zentroa lankidetzat publiko-privatuko formula aitzindari batez finantzatzatzen da: batetik, Gobernuaren finantziazioa du, Carlos III Osasun Institutuaren bidez, eta, bestetik, Pro CNIC Fundazioaren finantziazioa, non Espainiako enpresa garrantzitsuenetariko 12 biltzen baitira.

CIC biomaGUNEri buruz

CIC biomaGUNE biomaterialen alorreko ikerketa kooperatiboko zentroak, zeina Basque Research and Technology Allianceko (BRTA) kide baita, punta-puntako ikerkuntza egiten du Kimikaren, Biologiaren eta Fisikaren arteko eremuan, eta arreta berezia jartzen du nanoegitura biologikoen eskala molekularreko propietateetan, bai eta haien aplikazio biomedikoetan ere. 2018an, “María de Maeztu” Bikaintasun Unitate izaera aitortu zioten bikaintasun-baldintzak betetzeagatik, zeintzuen bereizgarri baita dagokion jarduera-esparruan inpaktu handia eragitea eta lehiakortasun-maila handia izatea mundu mailako zientzian.

Erreferentzia bibliografikoa

Lechuga-Vieco, A. V., Latorre-Pellicer, A., Calvo, E., Torroja, C., Pellico, J., Acín-Pérez, R., García-Gil, M. L., Santos, A., Bagwan, N., Bonzon-Kulichenko, E., Magni, R., Benito, M., Justo-Méndez, R., Simon, A. K., Sánchez-Cabo, F., Vázquez, J., Ruíz-Cabello, J., & Enríquez, J. A. (s. f.).

Heteroplasmy of Wild Type Mitochondrial DNA Variants in Mice Causes Metabolic Heart Disease With Pulmonary Hypertension and Frailty.

Circulation, 0(0) [Ahead of Print].

DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056286>

Informazio gehiagorako edo elkarrizketak eskatzeko:

Fátima Lois: Responsable de Comunicación del CNIC. flois@cnic.es / Tfno. 639282477

Rafael Ibarra: Comunicación CNIC. ribarra@cnic.es / 914531200. Ext 4232

Alaitz Imaz: CIC biomaGUNE komunikazioa. biomaqune@elhuyar.eus / 747 400 121